

KARYA AKHIR

**GANGGUAN GINJAL AKUT SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK
PENDERITA SYOK SEPSIS DI PERAWATAN INTENSIF ANAK**

***ACUTE KIDNEY INJURY AS PROGNOSTIC FACTOR
SEPTIC SHOCK IN PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT***

**AKIMA RAMADHANI TAHIR
C110212208**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**GANGGUAN GINJAL AKUT SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK PENDERITA
SYOK SEPSIS DI PERAWATAN INTENSIF ANAK**

Karya akhir

Sebagai salah satu syarat mencapai Gelar Magister

Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan di ajukan Oleh

Akima Ramadhani Tahir

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

KARYA AKHIR

**GANGGUAN GINJAL AKUT SEBAGAI FAKTOR PROGNOSTIK
PENDERITA SYOK SEPSIS DI PERAWATAN INTENSIF ANAK**

Disusun dan diajukan oleh :

AKIMA RAMADHANI TAHIR

Nomor Pokok : C1102 12 208

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 09 Maret 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :
Komisi Penasihat,

Dr.dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)
Ketua

Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

a.n. Dekan,
Wakil Dekan Bid. Akademik,
Riset dan Inovasi

dr. Ulehg Bahrn, Sp.PK (K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Akima Ramadhani Tahir
No.Stambuk : C110212208
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 Maret 2020

Yang menyatakan



Akima Ramadhani Tahir

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak (IPDSA) pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan penelitian dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa mengarahkan dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penyelesaian penulisan tesis ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** selaku pembimbing materi dan metodologi yang di tengah kesibukan beliau masih tetap memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Penulis juga menyampaikan terima kasih kepada penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk kesempurnaan tesis ini,

yaitu kepada : **Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K), Dr. dr. Sitti Aizah Lawang, M.Kes Sp.A(K), dan dr. Amiruddin L, Sp.A(K).**

Ucapan terima kasih penulis juga sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis I Universitas Hasanuddin.
2. Manager Program Dokter Spesialis I Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis. Bapak dan ibu staf pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.
3. Ketua Departemen dan Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (supervisor) atas bimbingan, arahan dan asuhan yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin dan Direktur RS Jejaring atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, paramedis RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.

6. Kedua orang tua penulis ayahanda (Almarhum) Hamid Tahir dan ibunda Sutriani Syamsuddin serta kedua mertua saya bapak (Almarhum) Hannani M dan Ibu (Almarhuma) Sahriah. Terima kasih yang terutama khususnya buat ibunda yang selalu memberikan doa, kesabaran, dukungan moril dan semangat hidup bagi penulis.
7. Suami penulis Muhammad Jabal Nur yang selalu memberikan doa, kesabaran, dukungan moril maupun finansial dan semangat hidup bagi penulis.
8. Semua saudara-saudara penulis Akino Midhany Tahir, Akina Maulidhany Tahir dan Akiko Syawalidhany Tahir. Keponakan-keponakan, tante-tante dan om-om, kakak-kakak ipar serta anggota keluarga lain atas doa, kesabaran, dukungan moril dan semangat hidup bagi penulis.
9. Semua teman-teman sejawat peserta PPDS Ilmu Kesehatan Anak FK Unhas terutama teman-teman angkatan penulis pediatrik 13 : Merry Faridah Shabir, Rahmawati, Anugrah Santikala, Nurhudayah Jamaluddin, Zaidatul Amalia, Nur Ayu Lestari, Adriana Susanti, Meisy Grania Amalinda, Fitriya Idrus, Raedy Susanto dan Indra.
10. Semua paramedis di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
11. Dan semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu-persatu.

Akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan untuk Departemen Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Di akhir tulisan ini penulis memohon maaf untuk hal-hal yang tak berkenan dalam penulisan ini. Tak ada gading yang tak retak, karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih mempunyai kekurangan dan jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Maret 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Akima', with a horizontal line underneath.

Akima Ramadhani Tahir

ABSTRAK

AKIMA RAMADHANI TAHIR. *Gangguan Ginjal Akut sebagai Faktor Prognostik Penderita Syok Sepsis di Perawatan Intensif Anak* (dibimbing oleh Idham Jaya Ganda)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan GnGA dan kehadiran leukosit terhadap luaran penderita syok sepsis di perawatan intensif anak.

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif, usia 1 bulan-18 tahun di perawatan intensif anak RSWS, Makassar. Sampel diambil dari data rekam medis data yang memenuhi kriteria inklusi di kelompokkan menjadi GnGA dan non GnGA yang menyertai syok sepsis kemudian dilakukan analisis. Data di analisis secara multivariat regresi dilakukan untuk memprediksi terjadinya luaran.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 90 sampel penderita syok sepsis, frekuensi kejadian GnGA yang menyertai syok sepsis yang membaik 3 (10,3%) dan yang meninggal 26 (89,7%) dan non GnGA yang menyertai syok sepsis yang membaik 32 (52,5%) dan yang meninggal 29 (47,5%). Hasil analisis multivariat regresi menunjukkan ada hubungan GnGA dengan luaran syok sepsis $p=0,001$ dan merupakan faktor prognostik terhadap *outcome* penderita syok sepsis di perawatan intensif anak AOR 9,250, IK 95% (2,518-34,382).

Kata kunci: GnGA, syok sepsis, luaran.



ABSTRACT

AKIMA RAMADHANI TAHIR. *Acute Kidney Injury as Prognostic Factor Septic Shock in Pediatric Intensive Care Unit* (supervised by Idham Jaya Ganda)

The aim of the study is to know relationship AKI and leukocyte absence with outcome septic shock in pediatric intensive care unit.

This study was a cohort retrospective study, age childrens 1 month-18 years in pediatric intensive care unit Dr Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar. Sampling get from medical record. Septic shock children that fulfills inclusion category were divide into AKI induced septic shock and AKI without induced septic shock then data were analyzed to determine outcome. Data were analyzed by multivariate analysis and multiple regression formula to predict the outcome.

Result of the study showed from 90 samples septic shock patients, prevalence of AKI induced septic shock is survive 3 (10,3%) and non survive 26 (89,7%) and non AKI induced septic shock is survive 32 (52,5%) and non survive 29 (47,5%). Analysis results showed there are relationship outcome septic shock with AKI $p=0,001$ and as prognostic factor with outcome septic shock in pediatric intensive care unit AOR 9,250, IK 95% (2,518-34,382).

Keywords: AKI, septic shock, outcome.



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Sepsis dan syok sepsis merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas (50%-60%) anak yang dirawat diruang rawat inap dan ruang rawat intensif. Diagnosis sepsis dengan menggunakan definisi tahun 2001 pada *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) terlalu sensitif (sensitivitas 96%) dan kurang spesifik (spesifitas 58,3%) sehingga mengakibatkan tingginya penggunaan antibiotik, resistensi antibiotik, meningkatnya sarana dan prasarana rumah sakit. (UKK ERIA IDAI, 2016)

Sepsis diawali oleh proses infeksi. Hal ini yang membedakan dengan inflamasi sistemik steril akibat trauma, luka bakar atau pankreatitis. Adanya fokus infeksi menyebabkan terjadinya *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) yang ditandai dengan : 1) suhu tubuh $> 38^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$; 2) denyut nadi > 90 kali permenit; 3) laju pernafasan > 20 kali permenit atau $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg; dan 4) jumlah leukosit $> 12.000/\text{mm}^3$ atau < 4.000 mm^3 atau $> 10\%$. (UKK ERIA IDAI,2016)

Jumlah leukosit yang meningkat maupun menurun merupakan bagian dari SIRS dan adanya fokus infeksi dapat menimbulkan sepsis berat yang ditandai dengan disfungsi organ akibat disregulasi respon imun. Pada pasien yang mempunyai penyakit dasar dengan gagal organ (*pre existing disease*) misal gagal ginjal, gagal hati atau displasia bronkopulmonal. Definisi

disfungsi organ adalah perburukan dari kondisi sebelumnya atau disfungsi organ karena penyebab yang lain. (UKK ERIA IDAI, 2016)

Insiden sepsis dan syok sepsis meningkat dalam 30-40 tahun terakhir. Angka kejadian sepsis dan syok sepsis di Amerika Serikat sekitar 0,56 kasus per 1000 populasi pertahun. Insiden paling tinggi terdapat pada kelompok usia bayi (5,16 kasus per 1000 populasi per tahun) atau sekitar 7% dari total kematian di perawatan intensif anak yang di sebabkan oleh sepsis berat, syok sepsis dan disfungsi organ. (Bochud PY dkk, 2003). Insiden sepsis di beberapa rumah sakit rujukan di Indonesia berkisar 15%-37,2% dengan mortalitas 37-80%. (Irene Y, 2014)

Di Rumah Sakit Dr. Ciptomangunkusumo Jakarta 19,3% dari 502 pasien di perawatan intensif anak mengalami sepsis dan syok sepsis dengan angka mortalitas 54% dan lebih banyak pada anak usia <1 tahun dan laki-laki memiliki risiko lebih tinggi dibanding perempuan. (Irene Y, 2014). Di Rumah Sakit Dr. Sardjito Yogyakarta rerata pasien anak dengan sepsis dan syok sepsis dalam 3 tahun terakhir sekitar 275 pertahun (25,8%) dengan mortalitas 72,9%. (Hendra dkk, 2010)

Gangguan Ginjal Akut (GnGA) merupakan suatu keadaan penurunan fungsi ginjal mendadak yang bersifat reversibel yang ditandai oleh penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) atau peningkatan kreatinin serum, produk limbah nitrogen serta ketidakmampuan ginjal untuk meregulasi cairan dan elektrolit dan asam basa ke keadaan homeostasis tubuh dan dapat disertai atau tidak berkurangnya diuresis. (Friere dkk, 2010; Pardede SO).

Anak dengan penyakit kritis memiliki peluang yang lebih besar untuk mengalami GnGA. Sekitar 5-12% anak di perawatan intensif mengalami GnGA dengan berbagai stadium. Sepsis dan syok sepsis merupakan salah satu faktor penyebab paling sering terjadinya GnGA. Beberapa penelitian melaporkan bahwa sekitar 60% pasien dengan sepsis dan syok sepsis mengalami GnGA dan angka mortalitas yang lebih tinggi serta lama tinggal di rumah sakit pada anak dengan GnGA. (Martin S. dkk, 2013, Sang Heon Suh, 2013)

Sepsis disebabkan respon imun yang dipicu oleh infeksi. SIRS yang salah satunya ditandai dengan jumlah leukosit menurun atau meningkat menandakan suatu proses inflamasi yang terjadi. Adanya leukosit bersama dengan sitokin pro-inflamasi menyebabkan terjadinya apoptosis menentukan derajat kerusakan jaringan dan kegagalan multiple disfungsi organ/MODS. Keadaan sepsis menyebabkan terjadinya *Nitric Oxide* (NO) dapat menyebabkan penurunan resistensi vaskuler sistemik dan bersama dengan sitokin pro inflamasi *Tumor Necrosis Factor- α* dan *Interleukin-1 β* (TNF- α dan IL-1 β) dapat mendepresi fungsi miokardium. Buruknya perfusi dengan sendirinya akan berpengaruh pada berbagai sistem organ karena adanya imunitas seluler. Disfungsi kardiovaskuler oleh karena syok sepsis ditandai dengan manifestasi hipotensi, vasodilatasi dan gangguan metabolik. Bila sudah terjadi syok refrakter, maka penderita akan mengalami hipotensi, aritmia, penurunan frekuensi jantung, bahkan henti jantung dan menyebabkan kematian. (IDAI 2016, Bochud PY dkk, 2003)

Syok sepsis berkaitan dengan vasodilatasi sistemik dan hipotensi sistemik, maka akan terjadi perubahan dan gangguan pada tekanan filtrasi glomerulus dan distribusi intrarenal aliran darah ginjal, vasodilatasi arteri afferen dan efferen, gangguan mikrosirkulasi, sehingga kondisi hipoksik iskemik ini yang dapat menyebabkan GnGA pre renal. GnGA pre renal bersifat fungsional, bukan anatomi yang terjadi akibat suatu kondisi patologis baik secara langsung maupun tidak langsung yang mengurangi volume darah arteri ginjal (vasodilatasi sistemik berat). (Basil 2012, Lere et al 2012)

Perfusi ginjal yang terganggu menyebabkan relaksasi arteriole afferen pada tonus vaskuler sehingga terjadi resistensi vaskuler dan penurunan aliran darah ginjal. Apabila kondisi ini terjadi terus berlanjut mencetuskan pembentukan dari berbagai zat vasoaktif, seperti katekolamin, sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAA), Prostaglandin (PG), Endotelin (ET), NO, adenosine, tromboksan, dan *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP) menyebabkan vasodilatasi glomerular (protektif terhadap ginjal) dan vasokonstriksi glomerular (bersifat menyerang ginjal), keseimbangan faktor-faktor ini (vasodilatasi & vasokonstriksi) mengatur dan menstabilkan aliran darah ginjal dan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG). Gangguan mikrovaskuler ini menyebabkan iskemik berat, jika kondisi ini terus berlanjut maka akan terjadi kerusakan struktur ginjal sehingga menyebabkan disfungsi organ dan kematian. (Basil 2012, Lere et al 2012)

Berdasarkan hal tersebut maka penelitian ini **penting** untuk dilakukan dalam upaya pendekatan untuk mengetahui peranan status GnGA sebagai

salah satu faktor prognostik *outcome* penderita syok sepsis di perawatan intensif anak.

Jika kita mampu memprediksi status GnGA sebagai salah satu faktor prognostik terhadap *outcome* penderita syok sepsis di perawatan intensif anak, hal ini dapat menjadi acuan untuk tatalaksana penderita syok sepsis secara komperhensif, lebih dini dan progresif, sehingga dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas penderita syok sepsis di perawatan intensif anak. Berdasarkan latar belakang tersebut diatas, **perlu** di lakukan penelitian ini.

Di Sulawesi Selatan sendiri **belum pernah** di lakukan penelitian mengenai frekuensi kejadian GnGA sebagai salah satu faktor prognostik penderita syok sepsis di perawatan intensif anak.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan pernyataan penelitian sebagai berikut:

1. Seberapa besar frekuensi kejadian GnGA yang menyertai syok sepsis di perawatan intensif anak.
2. Sejauh mana status GnGA dan kehadiran leukosit sebagai faktor prognostik terhadap *outcome* penderita syok sepsis di perawatan intensif anak.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui frekuensi kejadian status GnGA dan kehadiran leukosit sebagai faktor prognostik terhadap *outcome* penderita syok sepsis di perawatan intensif anak.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menentukan frekuensi kejadian GnGA yang menyertai syok sepsis di perawatan intensif anak.
2. Menentukan frekuensi kejadian non GnGA yang menyertai syok sepsis di perawatan intensif anak.
3. Menentukan stadium GnGA yang menyertai syok sepsis berdasarkan kriteria *pRIFLE* di perawatan intensif anak.
4. Membandingkan stadium GnGA yang menyertai syok sepsis berdasarkan kriteria *pRIFLE* antara yang membaik dan yang meninggal di perawatan intensif anak.
5. Menentukan korelasi status GnGA dan kehadiran leukosit yang menyertai syok sepsis terhadap *outcome* penderita syok sepsis di perawatan intensif anak.

1.4 HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis pada penelitian ini adalah:

1. Frekuensi kejadian anak dengan GnGA yang menyertai syok sepsis yang meninggal lebih tinggi dibandingkan dengan non GnGA yang menyertai syok sepsis di perawatan intensif anak.

2. Ada hubungan GnGA yang menyertai syok sepsis dan kehadiran leukosit sebagai faktor prognostik terhadap *outcome* penderita syok sepsis di perawatan intensif anak.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

Dengan mengetahui frekuensi kejadian status GnGA yang menyertai syok sepsis di perawatan intensif anak, maka hal ini akan :

1. Memberikan informasi ilmiah tentang prevalensi status GnGA yang menyertai syok sepsis di perawatan intensif anak.
2. Memberi peluang untuk mengetahui terapi komperhensif yang lebih dini dan progresif status GnGA dan kehadiran leukosit sebagai faktor prognostik penderita syok sepsis di perawatan intensif anak.
3. Hasil penelitian dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya mengenai penelitian prospektif mengenai hubungan status GnGA yang menyertai syok sepsis , kehadiran leukosit dan lama rawat *Length Of Stay* (LOS) yang dibutuhkan terhadap *outcome* penderita syok sepsis di perawatan intensif anak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Definisi

II.1.1 Syok sepsis

Sepsis dan syok sepsis didefinisikan berdasarkan konsensus kriteria konferensi *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. Sepsis didefinisikan sebagai SIRS yang berhubungan dengan adanya fokus infeksi dan di nilai dengan melihat temuan-temuan berikut ini : 1) suhu tubuh $> 38^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$; 2) denyut nadi > 90 kali permenit; 3) laju pernafasan > 20 kali permenit atau $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg; dan 4) jumlah leukosit $> 12.000/\text{mm}^3$ atau < 4.000 mm^3 atau $> 10\%$, sedangkan syok sepsis di defnisikan sebagai sepsis yang disertai disfungsi kardiovaskuler yang ditandai dengan kriteria berikut, tekanan darah sistolik < 90 mmHg atau penurunan ≥ 40 mmHg dari tekanan darah awal, meskipun telah mendapatkan resusitasi cairan yang adekuat. (Sang Heon Suh, 2013)

Sepsis dan syok sepsis merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas (50% - 60%) anak yang dirawat di ruang rawat inap dan ruang rawat intensif. Sepsis diawali oleh proses infeksi. Hal ini yang membedakan dengan inflamasi sistemik steril, akibat trauma, luka bakar atau pankreatitis. Infeksi dapat menimbulkan sepsis yang ditandai dengan disfungsi organ akibat disregulasi respon imun. Pada pasien yang mempunyai penyakit dasar dengan gagal organ (pre-existing diseases), misalnya : gagal ginjal,

gagal hati, atau displasia bronkopulmonal, definisi disfungsi organ adalah perburukan dari kondisi sebelumnya atau disfungsi organ yang lain. (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016)

Sepsis adalah SIRS yang disertai kecurigaan atau bukti infeksi. Kriteria SIRS harus memenuhi minimal 2 dari 4 kriteria berikut dan salah satunya harus instabilitas suhu atau jumlah leukosit yang abnormal (*International Pediatric Sepsis Consensus, 2005*):

- Suhu tubuh $> 38,5$ °C atau < 36 °C
- Takikardia, didefinisikan sebagai rerata denyut jantung > 2 SD diatas normal menurut usia, tanpa adanya stimulus eksternal, obat-obat kronik, atau stimuli nyeri; atau peningkatan persisten dalam 0,5-4 jam tanpa diketahui sebabnya atau pada anak < 1 tahun: bradikardia yang didefinisikan sebagai rerata denyut jantung < 10 th persentil menurut umur tanpa adanya stimulus vagal eksternal, obat β Blocker, atau penyakit jantung kongenital; atau depresi persisten yang terjadi $> 0,5$ jam tanpa diketahui sebabnya.
- Rerata laju pernafasan > 2 SD diatas normal menurut umur atau penggunaan ventilasi mekanik untuk proses akut yang tidak berhubungan dengan penyakit neuromuskular atau dibawah pengaruh anestesi umum.

- Peningkatan atau penurunan jumlah leukosit menurut umur (bukan akibat sekunder dari leukopenia yang diinduksi oleh kemoterapi) atau ditemukan neutrofil imatur > 10%.

Kecurigaan atau bukti infeksi (kultur positif, pewarnaan jaringan atau uji PCR yang berhubungan dengan tingginya kemungkinan kejadian infeksi. Bukti infeksi meliputi temuan pada pemeriksaan fisik, pencitraan, atau laboratorium (misalnya ditemukan sel leukosit pada cairan tubuh yang steril, perforasi viskus, pneumonia pada radiologi thorax, peteki atau *purpuric rash*, atau purpura fulminan). (Goldstein, 2005)

Syok sepsis adalah sepsis yang disertai dengan disfungsi kardiovaskular. Disfungsi kardiovaskular walaupun diberikan bolus cairan isotonik intravena ≥ 60 ml/kgBB dalam 1 jam, terjadi :

- Penurunan tekanan darah (hipotensi) < 5 th persentil menurut umur atau tekanan darah sistolik < 2 SD dibawah normal menurut umur atau
- Membutuhkan obat vasoaktif untuk mempertahankan tekanan darah agar tetap dalam rentang normal (dopamin >5 $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$ atau dobutamin, epinefrin atau norepinefrin pada dosis berapa saja) atau,
- Terdapat 2 dari:
 - Asidosis metabolik yang tidak diketahui penyebabnya: *base deficit* > 5,0 mEq/L

- Peningkatan kadar laktat darah arteri > 2 kali batas atas nilai normal
- Oligouria: *urine output* < 0,5 ml/kgBB/jam
- Pemanjangan *Capillary Refill Time* > 3 detik
- Perbedaan *core temperatur* dengan *peripheral temperature* > 3 °C. (Goldstein, 2005)

Berikut nilai diastol normal menurut umur:

- 1 bulan - 1 tahun : 53-66 mmHg
- 2-5 tahun : 53-66 mmHg
- tahun : 57-71 mmHg
- > 12 tahun : 66-80 mmHg

Syok sepsis disebabkan oleh beberapa hal yaitu bakteri gram positif, bakteri gram negatif, parasit dan jamur. Namun, penyebab paling sering adalah bakteri. Bakteri gram positif adalah organisme utama yang menyebabkan sepsis. Selanjutnya, bakteri gram negatif menjadi patogen penting yang menyebabkan sepsis berat dan syok sepsis. Namun saat ini, di tingkat sepsis berat dan syok sepsis karena organisme gram positif meningkat lagi. Keadaan ini akibat dari tindakan prosedur invasif sering dilakukan atau faktor lain yang mempengaruhi keadaan anak dengan sakit kritis. Akibatnya mikroorganisme gram positif dan gram negatif mempunyai kemungkinan yang sama untuk menjadi patogen penyebab syok sepsis. (Levy et al., 2012; Opal et al., 2013; Ranieri et al., 2012; Sprung et al., 2008; Vincent et al., 2011).

II.1.2 Gangguan Ginjal Akut (GnGA)

GnGA dikarakteristikan sebagai keadaan yang mendadak dan reversibel yang ditandai dengan penurunan laju fungsi ginjal untuk mempertahankan homeostasis. Pada anak penyebab utama dari GnGA adalah sepsis, penggunaan obat nefrotoksik dan iskemi renal pada perawatan intensif. Umumnya GnGA dikategorikan *causa pre-renal*, berhubungan dengan penurunan LFG untuk kondisi yang kurang baik pada *cardiac output* atau volume intravaskuler, penyakit renal intrinsik, *causa renal* gangguan parenkim ginjal karena iskemik, vaskuler, tubuler atau kelainan glomerulus, dan *post renal* akibat obstruksi saluran kemih dari satu atau kedua ginjal (Kenia Machado, 2010)

Sepsis sendiri menyebabkan penurunan perfusi ginjal. Pengukuran *thermodilution* vena ginjal dan LFG pada 8 pasien yang sepsis berat menunjukkan hipoperfusi ke glomerulus secara tidak konsisten (Martensson & Bellomo, 2016)

GnGA merupakan bagian dari *Multipel Organ Dysfunction Syndrome* (MODS). GnGA merupakan faktor risiko independen terjadi kematian, dan pasien yang bertahan hidup memiliki peningkatan risiko untuk menjadi penyakit ginjal kronis. GnGA adalah sindrom yang terdiri dari beberapa kondisi klinis, dan hasil akhirnya dipengaruhi oleh penyakit yang mendasari. Penyebab paling umum dari GnGA pada anak dengan sakit kritis adalah sepsis. Meskipun terdapat beberapa penelitian yang cukup besar selama

dekade terakhir, patofisiologi GnGA disebabkan sepsis tetap belum sepenuhnya dipahami (Alexander Zarbock, 2014)

Berdasarkan derajatnya GnGA dibagi dalam kriteria *risk, injury, failure, loss of function dan end – stage renal disease* (RIFLE), GnGA dapat didefinisikan berdasarkan kadar serum kreatinin dan jumlah produksi urin pasien. Meskipun terdapatnya suatu perubahan kecil pada serum kreatinin atau penurunan produksi urin yang terjadi secara akut dapat digunakan dalam menegakkan diagnosis GnGA, tetapi perubahan - perubahan tersebut biasanya baru akan terlihat setelah kesempatan untuk memberikan penatalaksanaan efektif untuk terapi perlindungan ginjal telah terlewatkan (Sang Heon Suh, 2013)

Sebuah penelitian prospektif multisenter sebelumnya telah melaporkan bahwa onset GnGA dapat terjadi sangat lambat jika disebabkan oleh suatu sepsis jika dibandingkan dengan GnGA yang disebabkan bukan oleh karena sepsis. Pengenalan pasien-pasien dengan risiko tinggi untuk menderita GnGA sangatlah penting oleh karena pemberian intervensi dini mungkin dapat memperbaiki perjalanan klinis dari penyakit ini (Sang Heon Suh, 2013).

II.2 Epidemiologi

Insiden sepsis lebih tinggi pada kelompok neonatus dan bayi <1 tahun dibandingkan dengan usia >1-18 tahun (9,7 versus 0,23 kasus per 1000 anak). Pasien sepsis berat, sebagian besar berasal dari infeksi saluran nafas anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), sejumlah 19,3% dari 502

pasien anak yang dirawat mengalami sepsis dengan angka mortalitas 54%. Sepsis berat lebih sering dialami anak dengan komorbiditas yang mengakibatkan penurunan sistem imunitas seperti keganasan, transplantasi, penyakit respirasi kronis dan defek jantung bawaan (UKK ERIA IDAI, 2016)

Penelitian *Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies* (SPROUT) pada tahun 2015 mengumpulkan data di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) dari 26 negara, memperoleh data penurunan prevalensi global sepsis berat *Case Fatality Rate* (CFR) dari 10,3% menjadi 8,9% (IK 95%; 7,6-8,9%). Usia rerata penderita sepsis berat 3 tahun (0,7-11,0), infeksi terbanyak terdapat pada sistem respirasi (40%) dan 67% kasus mengalami disfungsi organ multipel. Angka kematian selama perawatan di rumah sakit sebesar 25% dan tidak terdapat perbedaan mortalitas antara PICU di negara berkembang dan negara maju. (UKK ERIA IDAI, 2016)

Insiden syok sepsis meningkat dalam 30-40 tahun terakhir. Angka kejadian sepsis berat di Amerika Serikat adalah 0,56 kasus per 1000 populasi per tahun. Insidens paling tinggi terdapat pada kelompok usia bayi (5,16 kasus per 1000 populasi per tahun) dan menurun dengan tajam pada kelompok usia 10-14 tahun (0,2 kasus per 1000 populasi per tahun). Lebih dari 4300 kematian pertahun atau sekitar 7% dari total kematian pada anak disebabkan oleh sepsis berat. (UKK ERIA IDAI, 2016)

Dilihat dari mortalitas, beberapa penelitian menunjukkan bahwa beratnya GnGA merupakan suatu indikator prognostik yang buruk pada pasien dengan kondisi sepsis berat. Penelitian Nilawati dkk melaporkan

bahwa kasus GnGA 8 (32%) yang meninggal, sedangkan penelitian Kenia, dkk mendapatkan 24,6% yang meninggal, dengan mortalitas pasien GnGA 10 kali lebih besar di dibandingkan non GnGA. Plotz, dkk melaporkan angka mortalitas pada pasien dengan berbagai stadium GnGA 5 kali lipat dibandingkan non GnGA. (Nilawati, 2012)

GnGA terjadi pada 1-35% pasien yang dirawat di rumah sakit dan berhubungan dengan mortalitas yang tinggi. Insiden GnGA setelah operasi umum telah dilaporkan menjadi sekitar 1%, sedangkan insiden antara pasien sakit kritis bisa sebesar 70%, dengan angka kematian di rumah sakit sebesar 50% ketika GnGA merupakan bagian dari sindrom disfungsi organ multipel. GnGA merupakan faktor risiko independen untuk kematian, dan pasien yang bertahan hidup memiliki peningkatan risiko untuk mengembangkan penyakit ginjal kronis. GnGA adalah sindrom yang terdiri dari beberapa kondisi klinis, dan hasil akhirnya dipengaruhi oleh penyakit yang mendasari. Penyebab paling umum dari GnGA pada pasien sakit kritis adalah sepsis. Meskipun terdapat beberapa penelitian yang cukup besar selama dekade terakhir, patofisiologi GnGA diinduksi sepsis tetap tidak sepenuhnya dipahami (Alexander Zarbock, 2017).

II.3 Patomekanisme

II.3.1 Syok sepsis

Secara imunologis, tubuh manusia telah dipersiapkan untuk menghadapi berbagai bahaya, baik fisis, kimiawi maupun biologis. Tubuh yang menghadapi ancaman akan mengenali bahaya tersebut melalui *pattern*

recognition receptors (PRR) yang selanjutnya mengaktifkan sistem pertahanan awal yang dikenal sebagai *innate immunity*. Patogen yang terdapat di alam, seperti bakteri gram negatif, gram positif, virus, parasit dan jamur, mempunyai molekul unik yang tidak dimiliki vertebrata yang dikenal sebagai *pathogen associated molecular patterns* (PAMP). Molekul ini mengaktifkan *innate immunity* melalui PRR (Antonius Pudjiaji, 2016).

Komponen utama pertahanan tubuh meliputi barier anatomi, imunitas alamiah dan imunitas adaptif. Integritas barier anatomi mukosilier pada pertemuan tubuh dan lingkungan (kulit dan membran mukosa) sangat terpenting dalam melindungi tubuh terhadap infeksi. Sistem imunitas alamiah akan mengawali mekanisme yang non spesifik, dan merupakan lini pertama untuk pertahanan melawan patogen, sebelum terbentuknya respons imun adaptif yang sifatnya lebih ampuh dengan melibatkan limfosit T dan B yang spesifik. Imunitas alamiah merespons patogen dengan cepat. Protein komplemen teraktivasi menurut sekuens, membunuh patogen dengan memfasilitasi oleh sel fagosit atau dengan lisis patogen yang sifatnya tidak memerlukan antibodi (independen antibodi). Faktor penting lain pada imunitas alamiah adalah protein fase akut, sitokin dan kemokin. Protein fase akut pro inflamasi, yang mencakup *C-reactive protein* dan *mannose-binding lectin*, berperan dalam mengenali sel-sel yang rusak dan patogen, serta mengaktifkan komplemen dan menginduksi produksi sitokin pro inflamasi. Kemokin yang dihasilkan akan menentukan tipe dan lokasi infiltrat inflamasi. (Nelson, 2011)

Sel yang berperan dalam imunitas alamiah adalah sel fagosit, yang menyelubungi dan mencerna antigen asing dan mikroorganisme. Neutrofil polimoronuklear akan mencerna bakteri piogenik dan beberapa jamur, terutama *aspergillus*. Makrofag, yang berasal dari monosit disirkulasi, efektif dalam membunuh organisme intrasellular fakultatif, seperti mycobacterium, toxoplasma, dan legionella. Selain itu, sel limfosit Natural Killer (NK) mementarai aktivitas sitotoksik terhadap sel yang terinfeksi virus dan sel kanker. Pengenalan patogen oleh sistem imunitas alamiah difasilitasi oleh reseptor yang terdapat pada makrofag, sel NK, dan neutrofil yang dapat mengenali sel patogen tertentu, yang disebut PAMP, antara lain lipopolisakarida, bakteri gram negatif, asam lipoteikoik bakteri gram positif, mannans jamur dan nukleotida spesifik pada DNA bakteri dan virus. (Nelson, 2011)

Mekanisme imunologi terjadinya syok sepsis terjadi melalui interaksi *innate immune system* dan *adaptive immune system*. *Innate immune system* yang terdiri dari PMNs (*polymorphonuclear neutrophils*), monosit dan makrofag teraktivasi akibat adanya interaksi antara PAMPs *pathogen-associated molecular patterns* (endotoksin, manosa dan glikoprotein lain pada dinding sel jamur, super antigens dan toksin yang dimiliki oleh beberapa bakteri gram positif, mikobakteri dan virus) dengan reseptor tertentu yang mengenali struktur pada spesies microbial tersebut.

Reseptor yang sama juga dapat mengenali molekul endogen yang dilepaskan oleh sel yang rusak seperti pada trauma steril yang disebut

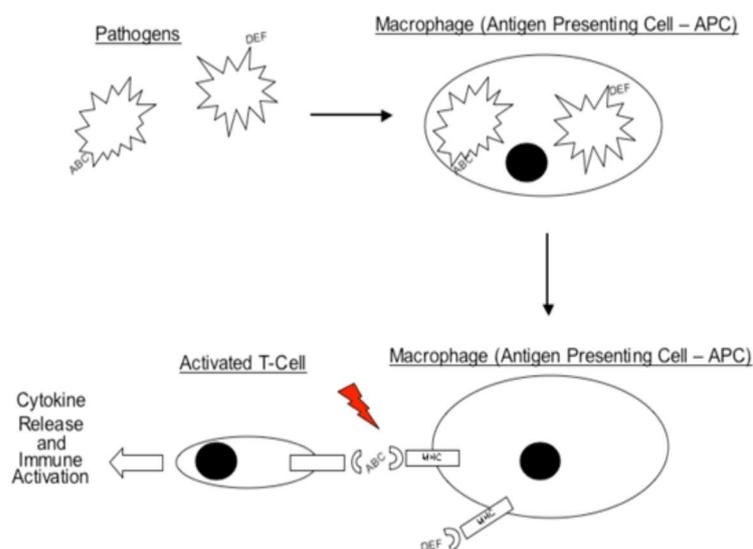
DAMPs *Damage Associated Molecular Patterns* atau alarmin. Reseptor tersebut antara lain yang diekspresikan oleh sel penjamu pada permukaan selnya yang disebut *Toll Like Receptors* (TLRs). Konsekuensi dari adanya inflamasi yang berlebihan adalah kerusakan jaringan kolateral dan kematian jaringan nekrotik yang menghasilkan molekul yang makin memperpanjang proses terjadinya inflamasi (Derek C. Angus, Tom van der Poll, 2013).

Innate immunity yang teraktifasi akan mengeliminasi patogen melalui kerjasama berbagai sel dan molekul imun yang teraktifasi oleh mediator inflamasi. Setelah mengeliminasi patogen, terjadi mekanisme umpan balik yang dengan sendirinya menghentikan proses ini sekaligus mengembangkan sistem imun adaptif. Sistem imun adaptif bertujuan agar tubuh dapat bereaksi lebih efektif terhadap invasi patogen yang sama di kemudian hari. (Antonius Pudjaji, 2016)

Ciri khas sistem imun adaptif adalah sifatnya spesifik terhadap antigen dan adanya pembentukan memori imunologis melalui perkembangan dan maturasi dari sel B dan sel T yang spesifik. Antibodi (imunoglobulin) yang dibentuk oleh sel B akan menetralkan toksin yang diproduksi patogen, memfasilitasi opsonisasi patogen oleh sel fagosit, mengaktifasi komplemen sehingga terjadi sitolisis patogen dan mengarahkan NK untuk membunuh sel yang terinfeksi melalui sitotoksitas yang diperantarai antibodi. Sel T membunuh sel yang terinfeksi virus dan sel kanker, memberikan sinyal kepada sel B untuk mensintesis antibodi, membentuk sel B memori, dan

mengaktivasi makrofag untuk membunuh patogen intraseluler. (Antonius Pudjaji, 2016)

Pada kondisi syok sepsis, ditemukan adanya peningkatan sel T regulator yang berfungsi memodulasi pematangan sel imun untuk membatasi respon adaptif serta apoptosis limfosit dan sel dendritik. Hilangnya sel-sel ini (limfosit dan dendritik) menyebabkan kerusakan pada imunitas adaptif. Pada fase awal respon imunitas tubuh, Th1 mendominasi karena berkaitan dengan infeksi patogen, selanjutnya terjadi pergeseran menuju Th2 ketika makrofag dan sel dendritik memfagosit produk apoptosis sel imun dan kemudian menghasilkan berbagai sitokin. Pergeseran Th1 menjadi Th2 berdampak pada terjadinya imunoparesis (Russel J, 2016).



Gambar 1. Sel imun yang teraktivasi melepaskan mediator inflamasi yang akan memicu pelepasan *phospholipase A2*, *platelet-activating factor*, *cyclooxygenase*, komplemen dan sitokin yang penting untuk mengeliminasi patogen. *Tumor necrosis factor* - α (TNF- α) dan *interleukin-1 β* (IL-1 β) berperan

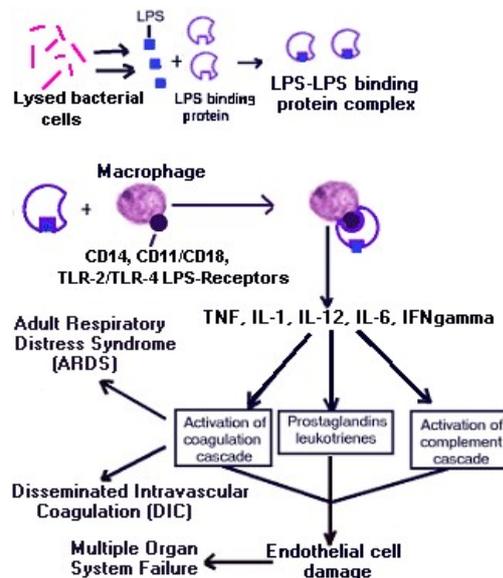
memicu pelepasan sitokin pro - inflamasi yang me nyebabkan proses eliminasi lebih efektif, sekaligus memicu pelepasan sitokin anti-inflamasi yang akan berperan untuk menghentikan proses inflamasi (mekanisme umpan balik).

Sitokin pro-inflamasi yang berperan penting pada pelepasan NO, yang selanjutnya bereaksi dengan radikal bebas menjadi peroksinitrat yang penting untuk membunuh mikroorganisme patogen. Efek NO lainnya adalah vasodilatasi vaskuler. Stimulasi endotel akan memicu ekspresi molekul adhesi, seperti e-selectin, *Intracellular Adhesion Molecules* (ICAM) dan *Vascular Adhesion Molecules* (VCAM). (Antonius Pudjiaji, 2016)

Neutrofil mempunyai peran ganda di dalam sepsis. Pada satu sisi, sel ini penting untuk mengontrol pertumbuhan lokal bakteri dan mencegah diseminasi bakterial. Pada sisi lain, neutrofil memainkan peranan penting dalam aktivasi endotel dan timbulnya kegagalan organ. (Stevent Sumantri, 2012)

Ketidakeimbangan mekanisme homeostasis menyebabkan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) dan trombosis mikrovaskular sehingga dapat terjadi disfungsi organ dan kematian. Mediator inflamasi menyebabkan cedera langsung pada endotel pembuluh darah. Sel endotel melepaskan *Tissue Factor* (TF), memicu kaskade koagulasi ekstrinsik dan mempercepat produksi trombin. Faktor-faktor koagulasi diaktifkan sebagai akibat dari kerusakan endotel, proses ini dimulai dengan mengikat faktor XII ke permukaan subendotelial. Aktivasi faktor XII, XI dan faktor X, yang diaktifkan oleh kompleks faktor IX, VIII, kalsium, dan fosfolipid. Produk akhir dari jalur koagulasi adalah produksi thrombin yang mengubah fibrinogen larut

menjadi fibrin. Fibrin terlarut bersama dengan agregasi trombosit membentuk bekuan intravaskular (Austin, 2017)



Gambar.2 Patogenesis sepsis dan terjadinya MODS

II.3.2 Patofisiologi Gangguan Ginjal Akut (GnGA)

GnGA dibagi menjadi pre-renal, renal dan post-renal. GnGA merupakan syndrome dengan spektrum etiologi yang luas, beberapa mekanisme termasuk iskemik/hipoksia, nefrotoksik, dan inflamasi berkontribusi pada terjadinya gangguan ginjal akut. Sepsis adalah penyebab utama GnGA di perawatan intensif anak. Beberapa penelitian melaporkan bahwa 45-70% gangguan ginjal akut dikaitkan dengan sepsis dan tingginya angka mortalitas (Andreoli, 2009, Brady HR, 2015).

GnGA pre renal terjadi ketika aliran darah menuju ginjal berkurang dan dihubungkan dengan kontraksi volume intravaskuler atau penurunan volume darah. GnGA pre renal bersifat fungsional, bukan anatomi yang diakibatkan suatu kondisis yang baik secara langsung maupun tidak langsung karena

berkurangnya volume darah arteri, seperti hipovolemia, vasodilatasi sistemik berat atau adanya kelainan jantung. Pada kondisi hipovolemia yang akut maupun kronis akan meningkatkan respon simpatis diaktifasi dan menyebabkan redistribusi volume darah untuk memastikan perfusi keorgan vital seperti otak dan jantung memastikan kontraktilitas miokard dan hiperventilasi keparu, mengaktifasi sistem RAA akibat kompensasi karena hipoperfusi. (Basil, 2012, Lee et al, 2012)

GnGA *induced* sepsis dan syok sepsis terjadi karena adanya apoptosis dan inflamasi. Memang, *Inhibitor Caspase* (CI) dapat memperbaiki cedera iskemia reperfusi pada beberapa organ termasuk ginjal. Namun, masih belum jelas sampai sejauh mana efek perlindungan CI ini disebabkan oleh berkurangnya peradangan renal atau dengan hilangnya sel tubulus ginjal yang berkurang karena apoptosis. Selain penghambatan caspase, jalur apoptosis menawarkan banyak kesempatan untuk intervensi terapi yang dapat mencegah atau mengurangi apoptosis ginjal di sel tubular, dengan demikian mengurangi terjadinya gangguan fungsi ginjal. Penghambatan CI melemahkan proses - proses ini dan fungsi ginjal meningkat secara signifikan. CI tidak hanya dengan mencegah kematian sel apoptosis tetapi juga dengan menghambat peradangan yang terjadi antar organ. (Patrick M Honore, Rita Jacobs, Olivier Joannes-Boyau, Jouke De Regt, 2014)

Molekul adhesi penting untuk mengarahkan sel inflamasi ke lokasi infeksi. Stimulasi sistem koagulasi meningkatkan ekspresi *tissue factor* (TF), menurunkan ekspresi thrombomodulin dan meningkatkan ekspresi

plasminogen activator inhibitor (PAI) yang pada akhirnya akan mengakibatkan kondisi pro koagulasi dan antifibrinolitik. Kondisi ini penting untuk proses remodeling setelah proses inflamasi reda. Ketika sistem imun tidak efektif dalam membunuh dan eliminasi antigen, proses inflamasi menjadi tidak terkendali dan terjadilah kegagalan sirkulasi, trombosis multipel dan disfungsi organ multipel. Hal ini menyebabkan bervariasinya gambaran klinis sepsis dari ringan sampai berat dengan disertai syok dan MODS. (Antonius Pudjiaji, FKUI, 2016)

Berbeda dengan syok sepsis pada dewasa yang disebabkan oleh paralisis vasomotor, pada anak lebih sering dijumpai hipovolemia berat. Pemberian cairan resusitasi secara agresif umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Pada anak terjadinya kematian akibat sepsis lebih sering disebabkan oleh penurunan curah jantung bukan penurunan resistensi vaskular sistemik seperti pada pasien dewasa. Pada anak, upaya mempertahankan indeks jantung antara 3,3 sampai 6 L/menit/m berkorelasi dengan menurunnya mortalitas. Penelitian Ceneviva dkk. menunjukkan bahwa pada syok sepsis anak yang resisten terhadap cairan, 58% mengalami penurunan curah jantung dan peningkatan resistensi vaskuler sistemik, sedangkan 22 % lainnya mengalami penurunan curah jantung dan penurunan resistensi vaskuler sistemik. Syok persisten dijumpai pada 33% kasus, sebagian besar dengan penurunan fungsi jantung. (Antonius Pudjiaji, FKUI, 2016)

II.3.3. Hubungan syok sepsis menginduksi Gangguan ginjal akut

Sepsis dan syok sepsis merupakan penyebab paling penting yang menyebabkan GnGA pada pasien perawatan intensif dan sepsis dihubungkan dengan sepsis *associated* GnGA (SA-AKI), jumlahnya sekitar 50% dari kasus GnGA yang di rawat di ruang rawat intensif. Komplikasi antara 15% dan 20% dari seluruh total kasus perawatan intensif yaitu sepsis *associated* GnGA dan menjadi pencetus untuk dilakukan *Renal Replacment Therapy* (RRT) pada 2%-3% dari total anak di perawatan intensif. (John R Prowle, 2015)

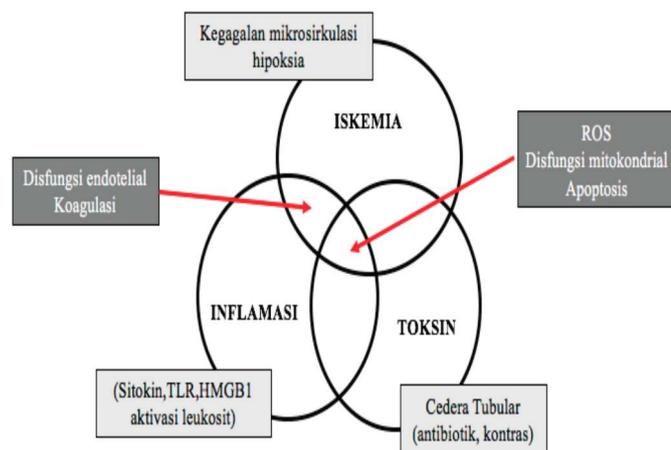
Sepsis yang disebabkan oleh respon imun yang dipicu oleh infeksi. Bakteri merupakan penyebab infeksi yang paling sering, tetapi dapat pula berasal dari jamur, virus atau parasit. Respon imun terhadap bakteri dapat menyebabkan disfungsi organ atau sepsis dan syok sepsis dengan angka mortalitas relatif tinggi. (John R Prowle, 2015)

II.3.3.1 Perubahan Mikrosirkulasi ginjal

Sepsis menyebabkan perubahan mendalam terhadap mikro sirkulasi serta makro sirkulasi dan ditandai oleh menurunnya resistensi pembuluh darah perifer, maldistribusi aliran darah jaringan, dan kekacauan dari perfusi mikrosirkulasi. Perubahan ini menyebabkan penurunan yang signifikan dalam kepadatan kapiler fungsional dan kenaikan dalam heterogenitas distribusi aliran darah regional . Selama tahap hiperdinamik awal pada sepsis, ketika terjadi GnGA maka output jantung biasanya meningkat. Penelitian yang di lakukan menunjukkan aliran darah ginjal secara nyata

meningkat dalam model penelitian domba yang mengalami sepsis, namun GnGA *induced* sepsis tetap terjadi meskipun aliran darah ke ginjal mengalami peningkatan. (Alexander Zarbock, 2014)

Demikian pula, studi post mortem yang di lakukan pada anak sepsis telah menunjukkan distribusi heterogen cedera seluler tubular dengan vakuolisasi apikal, tetapi tanpa apoptosis atau nekrosis yang luas. (Alexander Zarbock, 2014)



Gambar 3. Patofisiologi GnGA *induced* sepsis

Sepsis menyebabkan perubahan besar makro dan mikro sirkulasi yang ditandai oleh penurunan resistensi pembuluh darah perifer, maldistribusi aliran darah jaringan, dan pengaturan perfusi mikrosirkulasi. Perubahan ini menyebabkan penurunan yang signifikan kapiler-kapiler fungsional dan peningkatan distribusi aliran darah regional heterogenitas. (Injury, 2015)

Penurunan LFG tidak berkorelasi dengan perubahan aliran darah ginjal dan sebaliknya. Penurunan aliran darah ginjal selama sepsis,

menunjukkan bahwa *Renal Blood Flow* (RBF) diprediksi hanya oleh perubahan sepsis yang di picu pada curah jantung (yaitu, curah jantung rendah). Dalam sepsis *Escherichia coli*, memberikan periode aliran darah ginjal hiperdinamik selama 48 jam setelah terinfeksi *Escherichia coli*, yang dikaitkan dengan peningkatan curah jantung dan vasodilatasi ginjal. Secara keseluruhan, aliran darah ginjal tampaknya kurang berkontribusi terhadap perfusi ginjal selama sepsis, kecuali jika terdapat gangguan curah jantung. (Injury, 2015)

Sel endotel adalah penentu yang penting pada tonus vaskular, rekrutmen fungsi leukosit, dan mengubah respon otot halus. Sel-sel endotel yang cedera menghasilkan lebih sedikit vasodilator yang menghasilkan respons yang lebih nyata terhadap vasokonstriktor dengan redistribusi aliran darah. Ketidakseimbangan antara vasokonstriktor, vasodilator, dan stres oksidatif pada tingkat endotelial merupakan penyebab utama untuk terjadinya GnGA. Vasokonstriksi, oklusi pembuluh darah kecil terjadi karena adanya interaksi leukosit yang diaktifkan oleh sel endotel, dan aktivasi sistem koagulasi menghasilkan masalah mikrosirkulasi dan iskemia regional. (Mårtensson & Bellomo, 2016)

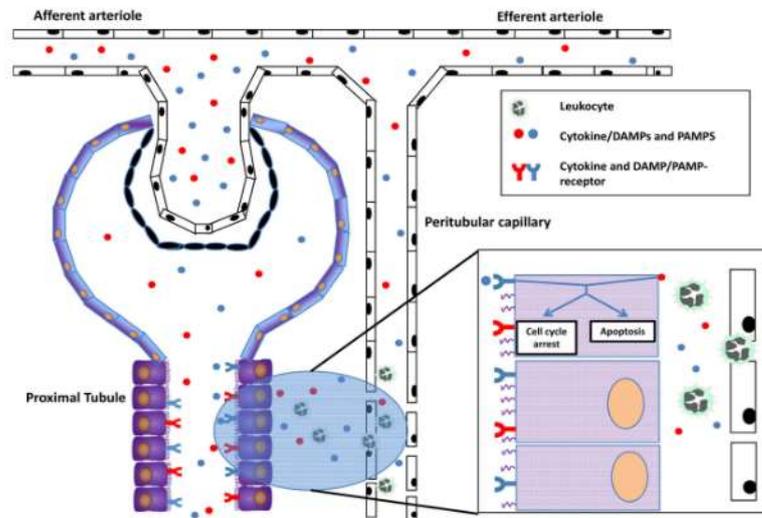
II.3.3.2 Inflamasi

Selama bertahun-tahun, terjadinya kerusakan ginjal dan organ lainnya merupakan sekuele akibat terjadinya sepsis dan dianggap sebagai hasil dari inflamasi berlebih-lebihan yang dipicu sebagai respons baik patogen infeksius atau fisiologis sebagai pemicu utama. Dengan demikian,

sejumlah besar penelitian sepsis berfokus pada identifikasi sitokin spesifik itu dikaitkan dengan sindrom sepsis stereotip. Sitokin seperti TNF- α dan IL-1 β ditemukan dalam konsentrasi sangat tinggi pada pasien sepsis. (Morrell, Kellum, Pastor-Soler, & Hallows, 2014)

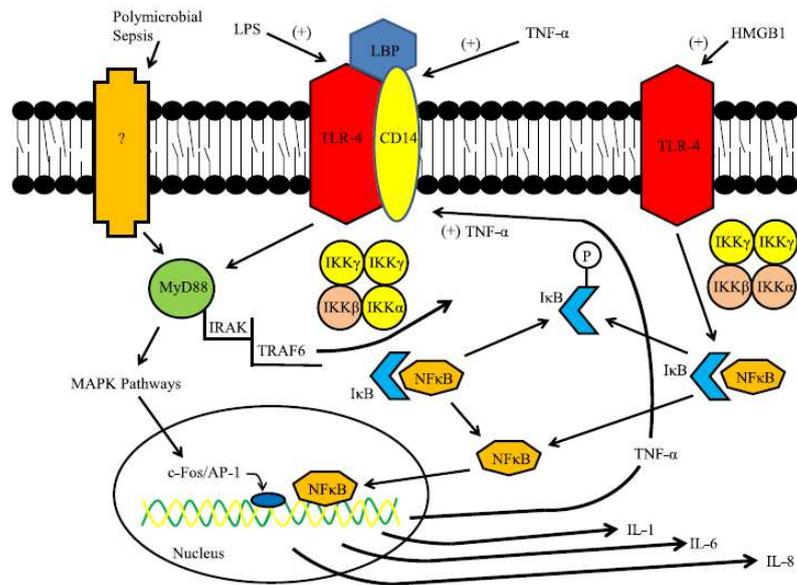
LFG perfusi seluler dapat menurun bahkan jika aliran darah ginjal secara keseluruhan meningkat karena resistensi pembuluh darah yang tidak proporsional antara arteriol aferen dan eferen di ginjal, mikrovaskuler regional laju aliran, atau kongesti vena ginjal. Adanya penghambatan NO sintase di endotel oleh *liposaccharide* (LPS) merupakan penyebab dalam penurunan LFG yang diamati endotel iskemik GnGA di tikus. (Morrell et al., 2014)

Toll-like receptor-4 efek dari adanya sepsis pada sel epitel ginjal. Penelitian molekuler awal pada sepsis menyatakan bahwa keadaan inflamasi dimulai ketika sistem imun bawaan sangat mengenali pola-pola molekuler yang berhubungan dengan *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs). Penelitian selanjutnya telah menemukan bahwa ada banyak *Damage Associated Molecular Patterns* (DAMPs) yang dapat menimbulkan respons imun mirip dengan PAMPs. Kedua PAMPs (sub kelompok DAMPs) dan DAMPs mengaktifkan sistem kekebalan dan berkontribusi sepsis *associated* GnGA. DAMP, PAMP, dan sitokin pro inflamasi di filtrasi dalam glomerulus, masuk tubulus proksimal dan dapat langsung mengaktifkan sel epitel tubular sehingga terjadi perubahan metabolisme dan fungsional pada sel-sel ini. (Morrell et al., 2014)



Gambar 4. Proses sepsis, DAMP, PAMP, dan sitokin berpotensi melukai sel tubular dari sisi tubular dan interstitial.

TLR telah menghubungkan antara *host* dan patogen serta *host* dan DAMPs. TLR-4 ditemukan menjadi reseptor utama yang mengikat LPS, yang mengarah pada pelepasan TNF- α dan IL-1 dan aktivasi pensinyalan intraseluler melalui faktor transkripsi NF- κ B. NF- κ B adalah faktor transkripsi yang diekspresikan sebagai respons terhadap stres seluler dan menginduksi sintesis dan pelepasan TNF- α , IL-1, IL-6, dan IL-8. (Morrell et al., 2014)

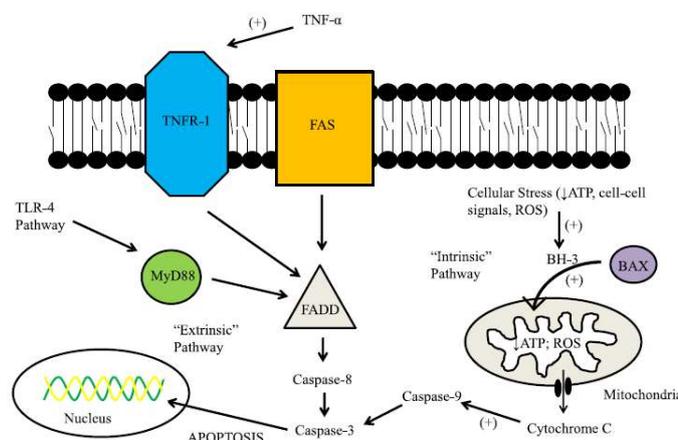


Gambar 5. Alur skematis dari aktivasi jalur faktor transkripsi NF-κB oleh liposakarida (LPS), TNF-α, *high mobility group* (HMG) B1, dan sepsis polimikrobal.

LPS yang mengikat pada TLR-4 bergantung pada interaksinya dengan sirkulasi *Lipopolisakarida Binding Protein* (LBP) dan interaksi selanjutnya dari kompleks ini akan ke membran terikat CD14. Kompleks LPS-LBP-CD14-TLR-4 ini demikian mengarah berbagai sel dalam ginjal (terutama dalam batas sikat apikal tubulus proksimal), di mana ia memulai kaskade sinyal intraseluler. Ekspresi gen CD14 diregulasi oleh LPS pada sel epitel tubular proksimal ginjal manusia dan oleh TNF-α pada interstitial ginjal tikus dan sel epitel tubular. Aktivasi TLR-4 melalui LPS menstimulasi jalur *Myeloid differentiation primary response 88* (MyD88), dan akhirnya menginduksi fosforilasi IκB oleh IκB-kinase-β (IKKβ; tan-berwarna) dalam kompleks IKK. Phosphorylated IκB kemudian dilepas dari NF-κB, memungkinkan NF-κB untuk bermigrasi ke nukleus untuk memodulasi transkripsi berbagai sitokin

seperti yang ditunjukkan. Aktivasi HMGB1 dari TLR-4 mengaktifkan NF- κ B melalui mekanisme alternatif di mana keduanya IKK α dan IKK β terlibat (Injury, 2015).

Apoptosis memiliki peran dalam GnGA pada anak dengan sepsis. Mekanisme apoptosis yang terjadi di ginjal dan di organ lainnya. Proses yang melibatkan mitokondria dan respirasi sel di beri label 'intrinsik,' dan jika mengikat pada protein permukaan sel yang mengarah ke intraseluler berikutnya terjadi peristiwa pensinyalan disebut sebagai proses 'ekstrinsik'. Satu rute penting yakni via reseptor *tumor necrosis factor-1* (TNFR-1). TNFR-1 resisten terhadap LPS yang menginduksi gagal ginjal dan bermanifestasi kurang apoptosis dan akumulasi neutrofil, menunjukkan peran langsung untuk nekrosis dan apoptosis pada GnGA yang disebabkan sepsis. Apoptosis pada LPS, TNF- α , dan IL-1 yang mengekspose sel HK-2 bergantung sebagian pada ekspresi Fas dan caspase. Penghambatan caspase mencegah apoptosis pada kematian sel proksimal, distal, dan peritubular di LPS pada GnGA dengan sepsis. (Morrell et al., 2014)



Gambar 6. Ilustrasi skematik dari proses molekuler yang mengarah ke apoptosis pada sel epitel tubular proksimal ginjal.

Reseptor-reseptor seperti Fas, reseptor TNF-1 (TNFR-1), atau *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) mengikat dengan ligan ekstraseluler yang mengaktifkan caspase aktivator. Proses ini biasanya dimediasi oleh reseptor FADD (protein Fas-associated with death domain), dan pada akhirnya mengaktifkan caspase-3 - molekul efektor. Di dalam sel, jalur intrinsik dimulai melalui stress seluler: oksigen reaktif spesies (ROS), oksida nitrat, penurunan ATP, atau sel-sel / sel-matriks perturbasi.

Menanggapi tekanan tersebut, BAX bermigrasi ke mitokondria via aktivasi dari protein BH3. Setelah mereka memasuki mitokondria, BAX dan bentuk protein pro-apoptosis pada dinding mitokondria, memungkinkan untuk pelepasan sitokrom c, yang memicu jalur independen dan dependen-caspase yang selanjutnya memicu apoptosis. (Morrell et al., 2014).

Bukti-bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa GnGA *associated* sepsis berbeda dengan non - sepsis GnGA. Secara khusus, Sejumlah poin-poin besar penelitian untuk proses apoptosis yang mendasari GnGA *associated* sepsis. Mengungkap jalur apoptosis dan kompleks immuno-inflamasi dan saling terkait pada tingkat sel, akan membuat perspektif baru dan menarik untuk tatalaksana terapi (misalnya, inhibisi caspase) atau perbaikan (penggunaan vasopressor tertentu) dari strategi terapi di masa yang akan datang. (Patrick, M Honore, 2011)

Dalam penelitian yang di lakukan oleh Prowle dkk menunjukkan bahwa penurunan *Renal Blood Flow* (RBF) bukanlah merupakan temuan yang universal pada pasien dengan sepsis *associated* GnGA. Murugan dkk

melaporkan dalam penelitian multicenter secara prospektif terhadap lebih dari 1800 pasien dengan pneumonia, GnGA *associated* sepsis juga terjadi. Tingkat sitokin yang tinggi (misalnya IL- 6) dikaitkan dengan tingkat keparahan dari GnGA. Selain itu, sebagian besar pasien dengan sepsis *associated* GnGA di rawat di perawatan intensif atau terdapat ketidakstabilan hemodinamik. (Alexander Zarbock, 2014)

Terdapat beberapa bukti yang cukup untuk mempertahankan apoptosis dan nekrosis dalam hal patofisiologi sepsis dan syok sepsis *associated* GnGA. Meskipun terdapat kemajuan substansial dalam menjelaskan etiologi apoptosis tubular, ada penelitian lain yang mencari kemungkinan peran kunci apoptosis pada terjadinya mekanisme multipel disfungsi organ.(Patrick, M Honore, 2011)

Terjadinya apoptosis berperan utama dalam terjadinya GnGA *associated* sepsis. Namun penelitian histopatologi yang masih langka dan sebagian besar dilakukan sebelum tahun 1980. Biopsi ginjal dilakukan terhadap 19 anak berturut-turut yang meninggal karena syok sepsis dibandingkan dengan biopsi bedah mayat yang diambil dari 8 pasien trauma dan 9 pasien dengan GnGA non sepsis. (Patrick, M Honore, 2011)

II.3.3.3 Cardio-Renal Syndrome

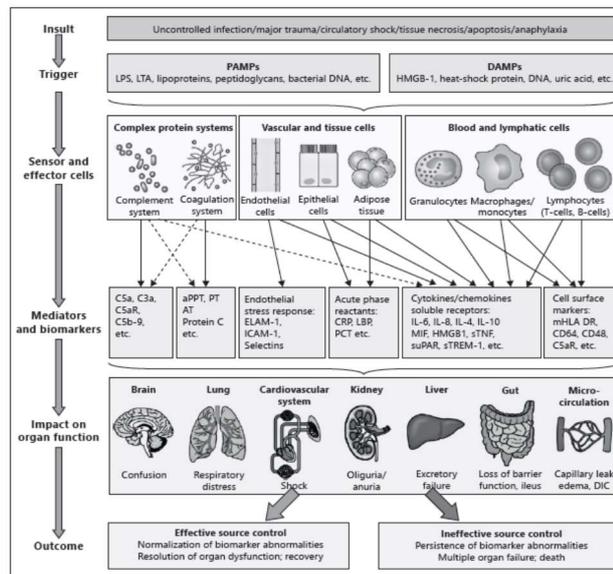
Jantung dan ginjal memiliki fungsi yang sangat erat. Komunikasi fisiologis antara kedua organ ini sangat dibutuhkan untuk mempertahankan homeostasis reguler dan fungsi normal tubuh manusia. Bagaimanapun, dalam suatu proses penyakit, kerusakan organ dapat menginduksi disfungsi

struktur dan fungsi organ lain. Penyakit jantung yang akut dan kronis dapat secara langsung berkontribusi terhadap perburukan ginjal baik akut maupun kronik. (Kingma,dkk, 2015)

CRS Type 1 (Acute Cardiorenal Syndrome) Abrupt worsening of cardiac function (e.g., acutely decompensated congestive heart failure) leading to acute kidney injury
CRS Type 2 (Chronic Cardiorenal Syndrome) Chronic abnormalities in cardiac function (e.g., chronic congestive heart failure) causing progressive and permanent chronic kidney disease
CRS Type 3 (Acute Renocardiac Syndrome) Abrupt worsening of renal function (e.g., acute kidney injury) causing acute cardiac disorder (acute heart failure)
CRS Type 4 (Chronic Renocardiac Syndrome) Chronic kidney disease (diabetic nephropathy) contributing to decreased cardiac function, cardiac hypertrophy, fibrosis, and/or increased risk of adverse cardiovascular events
CRS Type 5 (Secondary Cardiorenal Syndrome) Systemic condition (e.g., sepsis) causing both acute cardiac and renal injury and dysfunction

Gambar.7 Klasifikasi *cardiorenal syndrome*

Dalam penelitian ini *Cardio Renal Syndrome* (CRS) tipe 5 yang terjadi akibat adanya cedera pada jantung dan ginjal yang akut secara simultan terjadi akibat adanya gangguan sistemik yang berlebihan karena sepsis. Secara patofisiologi yang dominan adanya disfungsi miokard yang terjadi karena sistem imun yang abnormal, toksisitas seluler, katekolamin dan aktifitas enzimatis yang mengakibatkan cedera yang simultan pada kedua organ ini meluas. (Mehta, dkk, 2013)



Gambar. 8 Patofisiologi sepsis, MODS dan luaran .

CRS terjadi melalui beberapa jalur yang terjadi secara 2 garis besar, yaitu efek langsung maupun efek tidak langsung. Efek langsung terjadi melalui *innate immunity* dan *adaptive immunity*. Dari penelitian eksperimen memperlihatkan bahwa GnGA mampu menginduksi perubahan fungsional dari respon sel imunitas dan pada adhesi leukosit dan ekstrasvasi leukosit baik di ginjal maupun di jantung yang dapat menyebabkan apoptosis miosit (Clementi et al, 2015).

Pada studi Cross-sectional pada anak GnGA juga memperlihatkan peningkatan kadar *High Mobility Group Box 1* (HMBG1). HMBG1 dilepaskan ke cairan ekstraseluler berperan sebagai DAMP yang akan memediasi respon inflamasi. Protein ini dapat berinteraksi dengan reseptor seluler dan molekul permukaan seperti RAGE, TLR2, TLR4, TLR9, syndecan-3, CD24-Siglec-10, macrophage antigen-1, chemokine (C-X-C motif) *receptor 4* (CXCR4), Protein ini berinteraksi dengan RAGE dapat menghambat migrasi

dan metastasis, berikatan dengan reseptor TLR2/4 untuk mendorong translokasi sitoplasmik NF- κ B dalam nukleus dan menginduksi respon inflamasi; berikatan dengan *chemokine* (C-X-C motif) ligand 12 (CXCL12) untuk membentuk HMGB1–CXCL12 heterocomplex yang akan berikatan dengan CXCR4 untuk mendorong migrasi monosit dan fibroblast (Chen et al, 2015)

Efek tidak langsung terjadi jika fungsi ginjal terganggu oleh penyebab apapun, ginjal tidak akan dapat mempertahankan fungsi fisiologis normal. Hal itu ditandai dengan perubahan fisiologis yang berakibat gangguan jantung. Hal itu termasuk:

1. Oligouri yang berakibat overload cairan dan retensi natrium dan air, berakibat terjadinya edema sistemik, overload jantung, hipertensi, edema pulmonal dan disfungsi miokard;
2. Imbalans elektrolit (misalnya hiperkalemia) yang berakibat risiko terjadinya aritmia dan bahkan henti jantung;
3. *Acidemia* yang dapat mengganggu metabolisme energi miosit jantung, vasokonstriksi pulmonal, peningkatan afterload ventrikel kanan, dan memiliki efek inotropik negatif.
4. Penumpukan racun *uremic* yang dapat menyebabkan infark miokard dan disfungsi organ yang lain. Uremia juga dapat menyebabkan kontraktilitas miokard melalui *myocardia-depressant factors*, dan menyebabkan perikarditis (Chuasuwana dan Kellum, 2012).

II.4 MANIFESTASI KLINIS

Sebagian besar pasien yang mengalami sepsis menunjukkan perubahan pada suhu, dapat berupa hipertermia atau hipotermia. Takikardia dan takipnea ditemukan hampir bersamaan. *Cardiac output* (CO) umumnya naik pada tahap awal ("hiperdinamik" *phase*) sebagai mekanisme homeostatis mencoba meningkatkan pengangkutan oksigen yang memadai untuk memenuhi kebutuhan peningkatan metabolisme tubuh, biasa dikenal dengan syok hangat (*Warm Shock*). Kemudian dalam fase sepsis dan selanjutnya menurunkan *cardiac output* sebagai pengaruh berbagai sitokin, dikenal dengan syok dingin (*Cold Shock*). (Schexnayder, S.M., 2009)

Jika terjadi hipotensi hal ini menunjukkan fase akhir dari syok sepsis pada anak. Hal ini sering ditandai dengan menurunnya perfusi, tetapi tubuh berusaha mempertahankan tekanan darah dalam batas normal, namun seiring melambatnya waktu pengisian vaskuler maka tekanan darah menurun, tekanan nadi melemah, dan perabaan ekstremitas yang dingin. Kebocoran kapiler terjadi efek dari berbagai sitokin proinflamasi yang menyebabkan melebarnya *endothelial junction* di kapiler. Asidosis laktat hampir selalu terjadi sebagai efek dari peningkatan produksi di jaringan dan penurunan pengeluaran melalui hati (Schexnayder, S.M., 2009).

Gejala sistem saraf pusat termasuk iritabilitas, letargis atau tidak sadar bahkan dapat terjadi walau pun tidak disertai meningitis. Hiperpireksia (41.0°C) berhubungan dengan tingginya kejadian meningitis bakterialis.

Oliguria dapat terjadi. Pada kulit dapat ditemukan hipoperfusi atau dapat juga menunjukkan petechie dan purpura (Schexnayder, S.M., 1999).

Tabel 1. Gambaran Klinis Syok Hangat dan Syok Dingin.

	Syok Akral Hangat	Syok Akral Dingin
Perifer	Hangat, flushing	Dingin, lembab, sianotik
Pengisian kapiler	<2detik	>2 detik
Denyut nadi	Normal	Lemah
Denyut jantung	Takikardia	Takikardia atau bradikardi
Takanan darah	Relative normal	Hipotensi
Tekanan nadi	Melebar	Menyempit

II.5 DIAGNOSIS

Syok sepsis didiagnosa ketika ada bukti klinis infeksi atau *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), adanya bukti hipoperfusi organ yang disebabkan sepsis (asidosis laktat, urin output menurun) dan hipotensi yang tidak membaik dengan pemberian cairan isotonis. (Dellinger, R.P., 2003)

SIRS secara klinis dapat ditemukan melalui hal-hal berikut ini:

1. Demam (suhu inti $>38,5^{\circ}\text{C}$, suhu aksila $>37,9^{\circ}\text{C}$) atau hipotermia (suhu inti $<36^{\circ}\text{C}$).
2. Takikardia: rerata denyut jantung di atas normal sesuai usia tanpa adanya stimulus eksternal, obat kronis atau nyeri; atau peningkatan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan $>0,5-4$ jam.

3. Bradikardia (pada anak usia <1 tahun): rerata denyut jantung di bawah normal sesuai usia tanpa adanya stimulus vagus eksternal, beta-blocker, atau penyakit jantung kongenital; atau penurunan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan >0,5 jam.
4. Takipnea: rerata laju napas di atas normal sesuai usia (IDAI, 2016; *Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee, 2012*).

Kecurigaan disfungsi organ dapat diyakini bila ditemukan salah satu dari 3 tanda klinis berikut: penurunan kesadaran (skala AVPU), gangguan kardiovaskular (penurunan kualitas nadi, perfusi perifer memburuk, atau rerata tekanan arteri menurun), atau gangguan respirasi (peningkatan atau penurunan upaya napas, sianosis) (IDAI, 2016; *Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee, 2012*).

Disfungsi organ pada pasien sepsis meliputi disfungsi sistem kardiovaskular, respirasi, hematologis, sistem saraf pusat, dan hepatis. Disfungsi organ ditegakkan berdasarkan skor PELOD-2. Diagnosis sepsis ditegakkan bila skor PELOD-2 ≥ 11 (bila sarana terbatas, skor PELOD-2 ≥ 7). Hal ini diterapkan untuk meningkatkan sensitivitas diagnosis, mempercepat tata laksana dan rujukan serta menekan mortalitas sepsis.

Tabel 2 *PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score (PELOD-2)*

Disfungsi organ dan variabel	Poin Berdasarkan Tingkat Keparahan						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologi							
Glasgow Coma Score	≥ 11	5 - 10			3 - 4		
Pupillary reaction	Keduanya reaktif					Keduanya non-reaktif	
Kardiovaskular							
Laktatemia (mmol/L)	< 5.0	5.0 – 10.9			≥ 11.0		
Mean arterial pressure (mmHg)							
0 - < 1 bulan							
1 – 11 bulan	≥ 46		31 – 45	17 – 30			≤ 16
12 – 23 bulan	≥ 55		39 – 54	25 – 38			≤ 24
24 – 59 bulan	≥ 60		44 – 59	31 – 43			≤ 30
60 – 143 bulan	≥ 62		46 – 61	32 – 44			≤ 31
≥144 bulan	≥ 65		49 – 64	36 – 48			≤ 35
	≥ 67		52 – 68	38 – 51			≤ 37
Renal							
Kreatinin (μmol/L)							
0 - < 1bulan							
1 – 11 bulan	≤ 69		≥ 70				
12 – 23 bulan	≤ 22		≥ 23				
24 – 59 bulan	≤ 34		≥ 35				
60 – 143 bulan	≤ 50		≥ 51				
≥144 bulan	≤ 58		≥ 59				
	≤ 92		≥ 93				
Respiratori							
PaO2 (mmHg)/FiO2	≥		≤ 60				
PaCO2 (mmHg)							
Ventilasi invasif	≤ tidak	59 - 94		≥ 95 ya			
Hematologi							
Hitung sel darah putih (x 10 ⁹ /L)	> 2		≤ 2				
Platelet (x 10 ⁹ /L)	≥ 142	77 - 141	≤ 76				

II.5.2 Gangguan Ginjal Akut (GnGA)

Pada tahun 2004, *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)*, mengusulkan sistem klasifikasi berdasarkan kriteria *RIFLE*. Kriteria ini masih tetap berdasarkan parameter yang rutin digunakan: kreatinin serum dan produksi urin. Banyak penelitian yang membuktikan validasi kriteria ini pada populasi dewasa. 3 tahun kemudian, kriteria ini dimodifikasi untuk populasi anak dan dikenal sebagai *pRIFLE*. Peneliti mengadaptasi kriteria penurunan LFG dari populasi dewasa dan tetap mengacu pada produksi urin yang sama. Perbedaan utama adalah titik potong kreatinin serum yang lebih rendah untuk mencapai stadium *Failure* (Liborio, 2014).

Beberapa penelitian telah membuktikan validasi *pRIFLE* pada anak, terutama pada pasien penyakit kritis atau setelah operasi jantung. Setelah itu, diteliti kembali bahwa diagnosis GnGA cukup dengan mengetahui peningkatan kreatinin serum. *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* merevisi klasifikasi GnGA dan mengadopsi persentase peningkatan kreatinin serum untuk mendiagnosis GnGA (Liborio, 2014).

Kriteria RIFLE

Kriteria *RIFLE* pertama kali diperkenalkan pada tahun 2004 dengan tujuan melakukan klasifikasi untuk menyamakan definisi GnGA dan menghubungkannya dengan dua sindrom yang sering terjadi di ruang rawat intensif yaitu sepsis dan *Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS)*. Kriteria *pRIFLE* (Tabel 3) terdiri atas tiga stadium berdasarkan derajat keparahan yaitu *risk*, *injury* dan *failure* serta dua variabel luaran yaitu loss dan penyakit stadium akhir (*end stage*) yang berhubungan dengan durasi hilangnya fungsi ginjal yaitu 4 minggu dan tiga bulan. Umumnya secara klinis kriteria ini baik untuk mendiagnosis GnGA, mengklasifikasikan GnGA berdasarkan keparahannya, dan sebagai alat monitor progresivitas GnGA (Srisawat, dkk., 2010).

Sejak ADQI memperkenalkan kriteria *RIFLE* pada tahun 2004, terdapat lebih dari 13 penelitian dilakukan yang melibatkan lebih dari 71.000 sampel pasien terutama pasien yang dirawat di ruang rawat intensif. Berdasarkan telaah sistemik penelitian tersebut didapatkan data mortalitas pada pasien tanpa GnGA sebesar 6,9% dibandingkan dengan pasien

dengan GnGA sebesar 31,2%. Angka mortalitas meningkat seiring peningkatan stadium yaitu *Risk* sebesar 18,9%, sebesar 36,1% serta *Failure* sebesar 46,5% (Ricci, dkk., 2008).

Berdasarkan kriteria *risk, injury, loss of function* dan *end – stage renal disease (RIFLE)*, GnGA dapat didefinisikan berdasarkan kadar serum kreatinin dan jumlah produksi urin pasien. Meskipun terdapatnya suatu perubahan kecil pada serum kreatinin atau penurunan produksi urin yang terjadi secara akut dapat digunakan dalam menegakkan diagnosis GnGA, tetapi perubahan-perubahan tersebut biasanya baru akan terlihat setelah kesempatan untuk memberikan penatalaksanaan efektif untuk terapi perlindungan ginjal telah terlewatkan (Sang Heon Suh, 2013)

Sebuah penelitian prospektif multicenter sebelumnya telah melaporkan bahwa kejadian GnGA dapat terjadi sangat lambat jika disebabkan oleh suatu sepsis jika dibandingkan dengan GnGA yang disebabkan bukan oleh karena sepsis. Pengenalan pasien-pasien dengan risiko tinggi untuk menderita GnGA sangatlah penting oleh karena pemberian intervensi dini mungkin dapat memperbaiki perjalanan klinis dari penyakit ini (Sang Heon Suh, 2013)

Tabel 3. Kriteria GnGA pada anak pRIFLE (*pRIFLE*)

	Kriteria	Kriteria Kreatinin Klirens	Pengeluaran Urin
Risk jam		Estimasi kreatinin klirens menurun 25%	< 0,5 mL/kg/jam selama 8 jam
Injury jam		Estimasi kreatinin klirens menurun 50%	< 0,5 mL/kg/jam selama 16 jam
Failure jam		Estimasi kreatinin klirens menurun 75% atau	< 0,3 mL/kg/jam selama 24 jam
Loss		Estimasi kreatinin klirens <35 ml/menit/1,73 m² atau anuria selama 12 jam	
End-Stage		Kerusakan persisten >4 minggu	
		Stadium akhir penyakit ginjal	
		Kerusakan persisten > 3 bulan	

Risiko (*Risk*)

Risk merupakan stadium yang paling penting karena dengan adanya stadium ini diharapkan klinisi dapat meningkatkan kewaspadaan terhadap kerusakan ginjal yang masih reversibel dengan intervensi dini. Risk didefinisikan sebagai penurunan LFG lebih dari 25% atau pengeluaran urin kurang dari 0,5 mL/kgbb/jam selama lebih dari 6 jam, definisi ini kemudian berkembang sebagai peningkatan kreatinin serum lebih dari 0,3 mg/dL (26,5 µmol/L).² Hoste et al.⁶ mendapatkan sekitar 28% pasien kritis (*critically ill*) tergolong pada stadium ini dan lebih dari 56% pasien berlanjut menjadi keadaan yang lebih berat (Biesen, dkk., 2006).

Berbagai metode pengukuran kreatinin yang memberikan hasil yang berbeda merupakan masalah yang dikhawatirkan oleh banyak klinisi. Namun demikian sebaiknya klinisi tidak membandingkan perbedaan teknik pengukuran tersebut dan lebih mengutamakan penilaian klinis. Penurunan

pengeluaran urin biasanya merupakan tanda awal penurunan LFG. Saat ini belum ada penelitian yang membandingkan antara pengeluaran urin dengan derajat keparahan GnGA bila dibandingkan dengan kadar kreatinin serum (Biesen, dkk., 2006).

Beberapa kelemahan yang dijumpai pada stadium ini antara lain adanya kerancuan penilaian klinis pada pasien yang telah menggunakan diuretik serta kegagalan dalam mendeteksi GnGA pada pasien tanpa oligouria (Biesen, dkk., 2006).

Kerusakan (*Injury*)

Stadium *injury* didefinisikan sebagai baik penurunan kadar kreatinin serum ataupun penurunan diuresis kurang dari 0,5 mL/kgbb/ jam selama lebih dari 12 jam. Sekitar 50% pasien dengan stadium ini dapat berkembang ke arah stadium gagal ginjal. Pada stadium ini penting bagi klinisi untuk menentukan etiologi antara pre-renal dan renal. Hoste dkk. menemukan lebih dari sepertiga pasien (36,8%) yang mengalami GnGA stadium I ini akan berlanjut ke stadium F (Biesen, dkk., 2006).

Keadaan hipoperfusi yang lama menyebabkan timbulnya nekrosis tubular dengan mengembalikan volume plasma akan mencegah perburukan kerusakan yang terjadi. Untuk membedakan antara kelainan renal dan pre-renal, selain penilaian klinis dan pemeriksaan urinalisis, digunakan deteksi kegagalan ginjal mengkonsentrasikan urin yaitu osmolaritas urin dan pemeriksaan fraksi ekskresi natrium terfiltrasi (FE_{Na}). Namun demikian parameter tersebut memiliki kelemahan antara lain

peningkatan FE dapat ditemukan pada pasien dengan terapi diuretik walaupun terdapat azotemia pre-renal, sedangkan FENa yang lebih rendah dari normal yang mengindikasikan penurunan aliran darah ginjal, juga dapat ditemukan pada obstruksi tahap awal, glomerulonefritis akut, nefropati pigmentosa, dan GnGA intrinsik akibat alergi bahan kontras radiologi. FENa memiliki spesifisitas sekitar 80% untuk membedakan azotemia pre-renal dengan kelainan disfungsi tubulus (Biesen, dkk., 2006).

Kegagalan (*failure*)

Failure didefinisikan sebagai penurunan LFG lebih dari 75% atau diuresis kurang dari 0,3 mL/kgbb/jam selama lebih dari 24 jam atau keadaan anuria lebih dari 12 jam. Gagal ginjal dapat juga ditentukan berdasarkan peningkatan kreatinin serum > 4mg/dL dengan peningkatan 0,5 mg/dL (42,4 µmol/L) yang terjadi secara akut. Kebutuhan akan RRT meningkat pada stadium ini sampai lebih dari 50% dibandingkan dengan stadium I dan R (Biesen, dkk., 2006).

Diagnosis GnGA meliputi evaluasi klinis, pemeriksaan fisis dan produksi urin, pemeriksaan laboratorium pemeriksaan urin, *Blood Urea Nitrogen* (BUN), dan kreatinin, walaupun mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang rendah. Definisisi GnGA pada anak bisa menggunakan beberapa kriteria, yaitu *pRIFLE*, *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), dan pedoman KDIGO. (SMF Ilmu Kesehatan Anak, 2017)

II.6 TATALAKSANA

II.6.1 Tata Laksana Syok sepsis dan MODS

Syok dapat terjadi dengan cepat melalui beberapa tahap, dari fase kompensasi menjadi fase tidak terkompensasi, yang dapat menjadi irreversible. Tatalaksana agresif harus dilakukan pada kasus-kasus yang dicurigai mengalami syok. Tujuan terapi adalah untuk mengatasi syok dan mencegah multiple organ dysfunction. Untuk itu, tata laksana awal syok sepsis (satu jam pertama) termasuk menormalkan nadi dan tekanan darah, capillary refill time < 2 detik, nadi normal tanpa perbedaan antara nadi perifer dan sentral, ekstremitas hangat, kesadaran baik, dan produksi urin >1ml/kg/jam, serta kalsium dan kadar glukosa darah harus normal dan dipertahankan. Bila diduga terjadi syok, maka tata laksana resusitasi dan suportif harus dilakukan, antara lain (Biban, 2012) :

1. Airway dan Breathing.

Airway, breathing dan *circulation* tetap merupakan prinsip utama resusitasi, demikian juga pada pasien dengan syok sepsis. Jaga patensi jalan napas, jamin oksigenasi *high flow* nasal kanul atau sungkup, meski tidak ada hipoksemia ataupun distress napas. Tata laksana airway dan ventilasi yang agresif harus dilakukan pada pasien yang tidak merespon resusitasi cairan dan inotrop perifer. Bahkan, intubasi dini dan ventilasi mekanik dapat membantu Cardiac output dengan mengurangi work of breathing, mengurangi konsumsi oksigen dengan sedasi, memfasilitasi prosedur untuk pemantauan

kondisi hemodinamik, serta member proteksi airway (Biban, 2012). Anak-anak biasanya mempunyai airway yang adekuat, tetapi pada mereka yang mengalami syok, ventilasi mekanik diperlukan pada 80% kasus. Di mana intubasi dilakukan berdasarkan pedoman *Pediatric Advance Life Support (PALS)* dan *Neonatal Resuscitation Program (NRP)* berdasarkan diagnosis klinik adanya distress napas dan instabilitas hemodinamik, bukan berdasarkan analisis gas darah (Carcillo, 2003).

2. Resusitasi volume.

Laksana hemodinamis dan resusitasi cairan meliputi akses vaskular secara cepat, resusitasi cairan, dan pemberian obat vasoaktif. Resusitasi cairan harus memperhatikan aspek respons terhadap resusitasi cairan dan menghindari kelebihan cairan >15% per hari. Pada bayi dan anak dengan syok sepsis harus dilakukan resusitasi cairan cepat. Akses vaskular harus segera dipasang dalam waktu singkat melalui vena perifer atau intraoseus. Jenis cairannya adalah kristaloid dan/atau koloid.³¹⁻³⁷ Cairan bolus sebanyak 20 mL/kg diberikan cepat selama 5-10 menit dengan teknik push and pull atau pressure bag. Pemberian cairan dapat diulang dengan menilai respons terhadap cairan (*fluid-responsiveness*) sesuai dengan ketersediaan sarana sebagai berikut:

a. *Fluid challenge*

b. *Passive leg raising* (kenaikan cardiac index $\geq 10\%$)

- c. Ultrasonografi
- d. Pengukuran diameter vena cava inferior
- e. *Ultrasound Cardiac Output Monitoring* (USCOM): Stroke Volume Variation (SVV) $\geq 30\%$
- f. *Arterial waveform: Systolic Pressure Variation* (SVV) atau Pulse Pressure Variation (PPV) $\geq 13\%$
- g. *Pulse Contour Analysis*: Stroke Volume Variation (SVV) $\geq 13\%$

Resusitasi cairan dihentikan bila target resusitasi telah tercapai atau bila terjadi refrakter cairan. Bila tidak tersedia alat pemantauan hemodinamik canggih, resusitasi cairan dihentikan bila ditemukan tanda kelebihan cairan (takipnea, ronki, irama gallop, atau hepatomegali), gejala ini merupakan tanda lambat refrakter cairan. Bila terjadi refrakter cairan, diberikan obat vasoaktif sesuai profil hemodinamis. Pemberian obat vasoaktif memerlukan akses vena sentral, pada anak dapat dilakukan di vena jugularis interna, vena subklavia, atau vena femoralis. Jenis obat vasoaktif bergantung pada tipe syok. Tahap lanjut resusitasi cairan adalah terapi cairan rumatan. Penghitungan cairan rumatan awal adalah menggunakan formula *Holliday-Segar*. Pencatatan jumlah cairan masuk dan keluar dilakukan setiap 4–6 jam untuk mencegah terjadinya hipovolemia atau hipervolemia (fluid overload) $>15\%$ (IDAI, 2016).

3. Terapi kardiovaskuler.

Anak-anak dengan syok sepsis memerlukan dukungan inotropik selama dan setelah resusitasi cairan. Terapi dopamine dapat

digunakan dan dititrasi hingga 10 mcg/kgBB/menit. Namun, bila pasien tidak segera merespon, maka adrenalin dan noradrenalin harus diberikan (Biban, 2012). Anak-anak sering tidak sensitif terhadap dopamine atau dobutamin dan merespon terhadap epinefrin (cold shock) atau norepinefrin (warm shock) (Carcillo, 2003). Adrenaline dapat diberi dengan dosis 0.3-0.5 mcg/kgBB/menit pada pasien dengan cold shock dengan atau tanpa hipotensi. Sedangkan noradrenalin dititrasi pada pasien dengan tekanan darah rendah dan warm shock (Biban, 2012).

4. Insufisiensi Adrenal.

Pasien dengan syok sepsis dapat menderita insufisiensi adrenal, sehingga kurang memberikan respon terhadap resusitasi cairan dan pemberian katekolamin. Kurangnya respon terhadap epinefrin (cold shock) atau norepinefrin (warm shock) dapat disebabkan oleh insufisiensi adrenal atau insufisiensi tiroid. Faktor risiko kondisi tersebut adalah riwayat pemakaian kortikosteroid sebelumnya, serta adanya kelainan pituitary atau adrenal. Pada pasien dengan syok refrakter, infus hidrokortison kontinue atau intermitten dengan dosis 1-50 mg/kg/hari dalam 60 menit (Biban, 2012; Carcillo, 2003).

5. Antibiotik dan antijamur.

Pemilihan jenis antibiotik empirik sesuai dengan dugaan etiologi infeksi, diagnosis kerja yang telah ditegakkan, usia, dan predisposisi penyakit. Apabila penyebab sepsis belum jelas, antibiotik diberikan dalam 1 jam pertama sejak diduga sepsis, dengan sebelumnya

dilakukan pemeriksaan kultur darah. Upaya awal terapi sepsis adalah dengan menggunakan antibiotik tunggal berspektrum luas. Setelah bakteri penyebab diketahui, terapi antibiotik definitif diberikan sesuai pola kepekaan kuman. Apabila antibiotik diberikan kombinasi, maka harus dipertimbangkan kondisi klinis, usia, kemungkinan etiologi dan tempat terjadi infeksi, mikroorganisme penyebab, pola kuman di RS, predisposisi pasien, dan efek farmakologi dinamik serta kinetik obat (IDAI, 2016).

II.6.2 Tatalaksana MODS

Tatalaksana pasien dengan sepsis dan kegagalan multi organ: (Huo, Aboud, Kang, Cutting, & Bennett, 2017)

Terapi Spesifik

Dengan berkembangnya patogenesis sepsis dan renjatan septik maka beberapa dekade terakhir ini mulai dikembangkan terapi yang bersifat imun spesifik. *Recombinant human activated protein-C* direkomendasikan untuk pasien sepsis dengan disfungsi organ. Immunoglobulin intravena sebaiknya dipertimbangkan pada pasien dengan *streptococcal toxic shock syndrome*. Pemberian kortikosteroid pada renjatan septik merupakan hal yang kontroversi. Alasan penggunaan kortikosteroid adalah karena pada renjatan septik terjadi insufisiensi adrenal relatif yang menyebabkan terjadinya sensitivitas katekolamin terganggu. Dosis yang direkomendasikan adalah 2mg/kgBB untuk hidrokortison dan 30mg/kgBB untuk metilprednisolon. Terapi lain seperti antikoagulasi, terapi anti apoptosis,

terapi anti faktor transkripsi sampai saat ini masih dalam penelitian yang intensif (Huo et al., 2017).

II.6.3 Tatalaksana GnGA

A. Terapi Konservatif

1. Mempertahankan perfusi ginjal yang adekuat

Pasien dengan sakit berat berisiko mengalami GnGA iskemia, upaya yang dilakukan untuk memodulasi tekanan perfusi ginjal dan untuk mengoptimalkan preload ginjal. Penggunaan vasodilator ginjal untuk meningkatkan perfusi ginjal belum menunjukkan hasil yang baik. Apabila didapatkan hipovolemia dan oligouria, diberikan cairan intravena selama 20-30 menit, cairan kristaloid seperti normal saline (10-20 ml/kgbb) atau cairan koloid seperti albumin 5% bila hipotensi. Apabila produksi urin belum meningkat dan fungsi ginjal tidak membaik diperlukan observasi ketat status cairan anak. Bila oligouria menetap, pemberian loop diuretic dapat merangsang timbulnya diuresis. Furosemide intravena 2-5 mg/kg/dosis (maksimum 240 mg bolus) atau furosemide kontinyu 0,1-1 mg/kg/jam (Husein A, 2014).

2. Mencegah cairan berlebih dan hipertensi

Volume cairan sebaiknya dibatasi dengan memberikan cairan sesuai dengan insensible water loss (400ml/m²/hari atau 30 ml/100kkal), selain mengganti kehilangan cairan melalui urin, sistem gastrointestinal dan lainnya. Terapi sebaiknya ditujukan pada berat badan sebanyak 0,5 hingga 1% per hari (Husein A, 2014).

3. Koreksi gangguan keseimbangan elektrolit dan asam basa

a. Hiperkalemia

Hiperkalemia emergensi adalah kadar serum >7 mmol/l diikuti dengan perubahan pada elektrokardiografi seperti gelombang T puncak, gelombang P datar, peningkatan interval PR dan pelebaran kompleks QRS. Diberikan terapi sebagai berikut : 1) Kalium intravena (kalsium glukonas 10%) dengan dosis 0,5 ml/kg berat badan hingga dosis maksimum 20 ml, diberikan secara perlahan selama 15-30 menit, 2) Nebulisasi salbutamol dengan dosis 2,5 mg (berat badan <25 kg), 3) Salbutamol intravena 4 mg/kg, 4) Insulin intravena 1 IU/5 g dextrose, dengan dosis 0,1 U/kg berat badan insulin dan dextrose 0,5 gr/kg berat badan, harus diobservasi kadar glukosa darah setiap 15 menit dan setiap 30 menit sampai kadar gula sedikit. (Husein A, 2014).

b. Hiponatremia

Kadar natrium serum <130 mmol/liter, dilakukan retriaksi cairan dan berikan loop diuretik bila disebabkan oleh cairan yang berlebihan, diberikan suplementasi natrium jika terjadi renal salt wasting (Husein A, 2014).

c. Hipokalsemia dan hipofosfatemia

Diberikan terapi pengikat fosfat berbasis kalsium

d. Asidosis

Dimana kadar bikarbonat serum <15 mmol/L atau pH $<7,2$, diberikan terapi natrium bikarbonat intravena (3 mmol/kgbb) atau natrium bikarbonat tablet. (Husein A, 2014)

4. Pemberian nutrisi yang adekuat

a. Kebutuhan kalori

Defisit kumulatif energi berhubungan dengan angka mortalitas pada bayi dan anak yang mengalami GnGA, karena diperlukan suatu retriaksi cairan, meningkatkan konsentrasi makanan enteral atau parenteral akan memperbaiki jumlah kalori penderita. Namun, hal ini sering dibatasi oleh peningkatan osmolaritas jenis makanan yang diberikan dan berakibat pada hipernatremia. Dialisis sedini mungkin dapat meningkatkan optimalisasi nutrisi penderita. (Husein A, 2014)

b. Kebutuhan protein

Memastikan jumlah kebutuhan kalori yang cukup dengan pemberian karbohidrat dan/atau lemak. Pemberian kebutuhan protein sebesar 0,8-1,2 gr/kg/hari. (Husein A, 2014)

5. Penyesuaian dosis obat-obatan

Pemberian obat-obatan yang dieksresikan terutama melalui ginjal memerlukan penyesuaian dosis (Husein A, 2014)

6. Hindari kerusakan ginjal lebih lanjut

Hindari pemberian obat-obatan sebagai berikut : antibiotik nefrotoksik (aminoglikosida), *angiotensin converting enzyme inhibitors* atau *angiotensin receptor blockers*, penghambat kalsineurin, dan penggunaan nefropati kontras (Husein A, 2014).

B. Terapi Pengganti Ginjal

Indikasi terapi pengganti ginjal / *Renal Replacement Therapy* (RRT) pada GnGA yang disebabkan oleh sepsis sama dengan GnGA pada

umumnya, yaitu azotemia progresif dengan kondisi yang semakin menurun, kelebihan cairan yang berat dengan hipertensi yang tidak dapat terkontrol, edema paru atau gagal jantung, asidosis metabolik berat, uremia ensefalopati dan gangguan keseimbangan elektrolit berat yang tidak terkontrol pada terapi konservatif. Penelitian Uchino dkk melaporkan bahwa pasien sepsis dengan oligouria atau asidosis metabolik berat yang dilakukan terapi pengganti ginjal, tidak didapatkan manifestasi gejala azotemia pada pasien tersebut. (Husein A, 2014)

Replacement Therapy (RRT). Sebuah Uji coba terkontrol acak baru-baru ini RCT yang membandingkan target MAP rendah (65-70mmhg) ke target MAP yang tinggi (80-85 mmhg) di antara pasien syok sepsis tidak menemukan perbedaan disfungsi ginjal antara seluruh kelompok target MAP yang berbeda. Perbedaan hanya terlihat pada pasien dengan hipertensi kronis, dimana kejadian penggandaan plasma kreatinin atau penggunaan RRT dilaporkan lebih rendah dengan target MAP yang lebih tinggi Bila dibandingkan dengan kelompok target MAP rendah. (Sang Heon Suh, 2013)

Tatalaksana pasien dengan sepsis dan kegagalan multi organ : (Huo, Aboud, Kang, Cutting, & Bennett, 2017)

Resusitasi Cairan

Terjadinya syok pada pasien dengan sepsis menyebabkan adanya gangguan perfusi yang terjadi secara menyeluruh dan regional, sehingga tujuan akhir penatalaksanaan pasien menjadi lebih kompleks dibandingkan syok jenis lain. Tata laksana terkini untuk sepsis bertujuan untuk

mengoptimalkan hemodinamik dalam 6 jam pertama dikenal sebagai *early goal directed therapy* dengan target mempertahankan *Central Venous Pressure* (CVP) 8-12 mmHG, *Mean Arterial Pressure* (MAP) sesuai usia dan saturasi vena kava superior (ScvO₂) > 70%, dan hal ini memperlihatkan keuntungan yang cukup bermakna.

Ada 3 hal yang perlu diperhatikan untuk mengoptimalkan pemberian cairan resusitasi yaitu jenis cairan yang digunakan yaitu kristaloid atau koloid, kecepatan pemberian cairan harus kurang dari 30 menit dan jumlah cairan yang diberikan (20-60 mL/kg berat badan). (Huo et al., 2017)

Terapi Antimikroba

Pasien sepsis dan syok sepsis memperlihatkan karakteristik yang berbeda dengan pasien infeksi lain sehingga diperlukan pemberian segera antimikroba empiris walaupun data kuman dan sensitivitasnya belum diketahui. Pemberian antibiotik empiris harus mempunyai spektrum luas mencakup berbagai mikroorganisme termasuk kuman anaerob, dan diberikan secara intravena dengan dosis yang cukup untuk memperoleh level terapi optimal. Kombinasi terapi antibiotika biasanya diperlukan pada saat awal sampai didapatkan jenis kuman sehingga dapat diganti dengan spektrum yang lebih sempit dalam 48-72 jam setelah pemberian antibiotika empiris. (Huo et al., 2017)

Inotropik dan Vasopresor

Pemilihan obat-obatan inotropik dan vasopresor harus didasarkan pada optimalisasi perfusi di organ penting dan jaringan, sehingga jenis obat dan dosis sangat individual dan dinamis. Obat inotropik berfungsi meningkatkan kontraktilitas jantung dan CO. Inotropik yang sering digunakan adalah dopamin dan dobutamin.

Dopamin adalah prekursor norepinefrin yang dapat merangsang sistem simpatik sedangkan dobutamin merupakan derivat sintetik yang mirip dengan isoprenalin. Dopamin memperlihatkan efek hemodinamik sistemik yang bersifat *dose-dependent* misalnya pada dosis 3 ug/kg/menit akan mengaktivasi reseptor dopaminergik secara primer, dosis 3-5 ug/kg/menit akan mengaktivasi 80-100% reseptor dopaminergik dan 5-20% *adrenergic beta*, dosis 5-10 ug/kg/menit mengaktivasi reseptor adrenergik beta secara dominan dengan sedikit aktivasi reseptor adrenergik alfa sedangkan dosis di atas 10 ug/kg/menit akan mengaktivasi reseptor adrenergik alfa secara dominan. Dopamin dan norepinefrin merupakan pilihan pertama terapi sebagai vasopresor apabila terdapat hipotensi dan hipoperfusi yang persisten setelah pemberian resusitasi cairan yang adekuat.

Dobutamin merupakan agonis sintesis yang mampu merangsang reseptor adrenergik beta-1, beta-2, alfa-1, dan alfa-2 secara kompleks baik melalui efek langsung ataupun melalui metabolitnya. Dobutamin meningkatkan kontraktilitas miokardium dan laju jantung dengan menurunkan tahanan sistemik. Dobutamin meningkatkan perfusi/ oksigenasi mukosa pada endotoksemia dan iskemia mesenterika. Dopamin dan

dobutamin mempunyai efek yang berbeda pada usia tertentu, yaitu pada dewasa lebih berfungsi baik dibandingkan anak. Milrinon merupakan pilihan alternatif bila respons terhadap dobutamin kurang optimal. (Huo et al., 2017)

Terapi spesifik

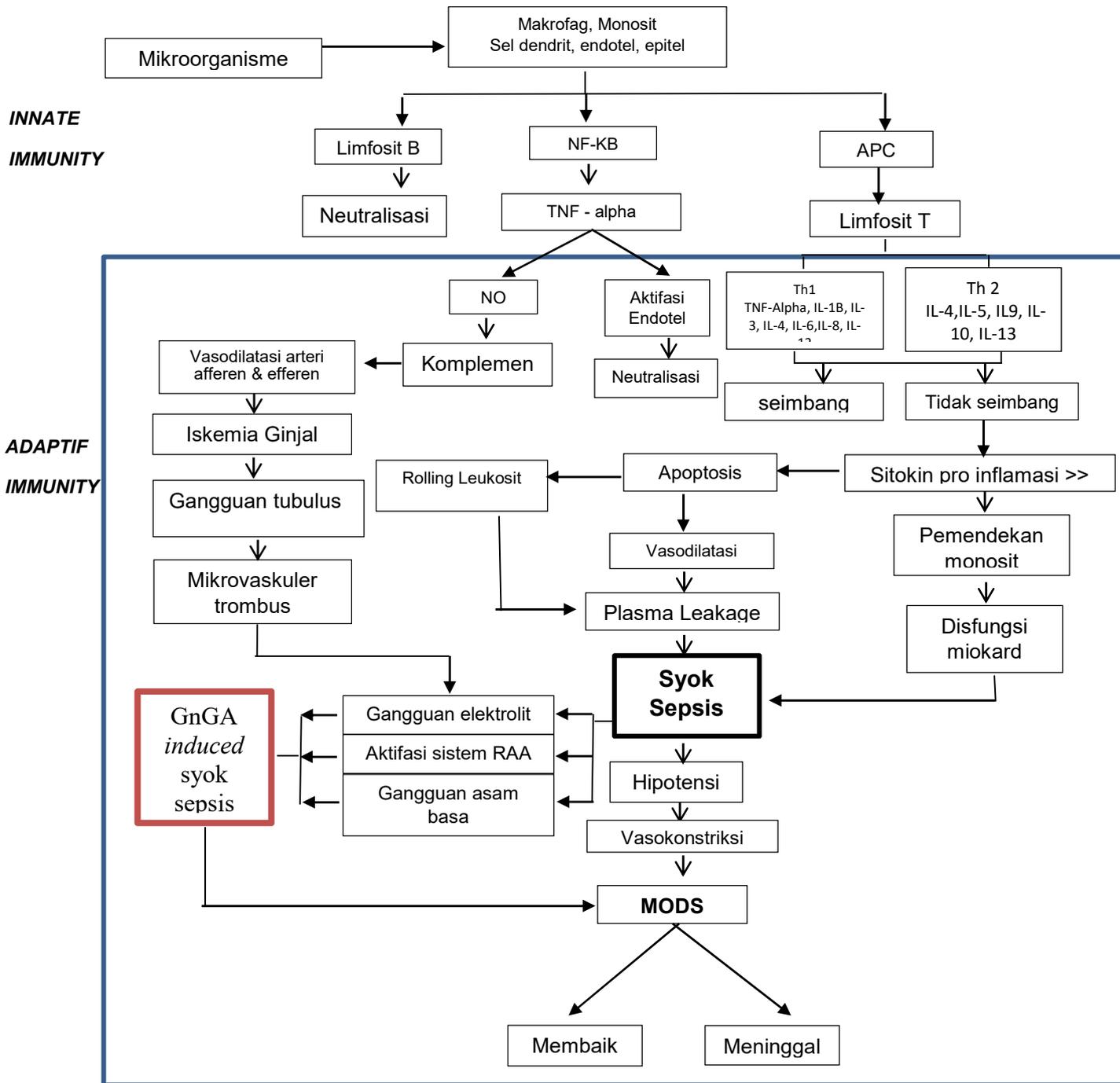
Dengan berkembangnya patogenesis sepsis dan renjatan septik maka beberapa dekade terakhir ini mulai dikembangkan terapi yang bersifat imun spesifik. *Recombinant human activated protein-C* direkomendasikan untuk pasien sepsis dengan disfungsi organ. Immunoglobulin intravena sebaiknya dipertimbangkan pada pasien dengan *streptococcal toxic shock syndrome*.

Pemberian kortikosteroid pada renjatan sepsis merupakan hal yang kontroversi. Alasan penggunaan kortikosteroid adalah karena pada renjatan septik terjadi insufisiensi adrenal relatif yang menyebabkan terjadinya sensitivitas katekolamin terganggu. Dosis yang direkomendasikan adalah 2 mg/kgBB untuk hidrokortison dan 30 mg/kgBB untuk metilprednisolon. Terapi lain seperti antikoagulasi, terapi anti apoptosis, terapi anti faktor transkripsi sampai saat ini masih dalam penelitian yang intensif (Huo et al., 2017)

Terapi Suportif

Pada keadaan renjatan sepsis, tatalaksana suportif memegang peran penting sebagai penunjang terapi utama (resusitasi cairan). Terapi suportif yang diberikan termasuk strategi ventilasi mekanik dengan volume tidal dan juga tekanan yang terbatas, *intensive renal replacement therapy* dialisis, mengontrol hiperglikemia dan insufisiensi adrenal relatif serta nutrisi yang adekuat (Huo et al., 2017)

II. 7 KERANGKA TEORI



BAB III KERANGKA KONSEP

Bagan ini menerangkan berbagai kedudukan dan peran variabel yang menjelaskan hubungan berbagai faktor yang berhubungan dengan mortalitas sepsis pada anak

