

KARYA AKHIR

***INSULIN LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN 7
(IGFBP7) URIN SEBAGAI PREDIKTOR GANGGUAN GINJAL
AKUT PADA PASIEN ANAK YANG MENGALAMI SEPSIS***

*URINARY INSULIN LIKE GROWTH FACTOR BINDING
PROTEIN 7 (IGFBP7) AS PREDICTOR OF ACUTE KIDNEY
INJURY IN SEPTIC PEDIATRIC PATIENTS*

FITRAYANI HAMZAH

C110216103



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

***INSULIN LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN 7
(IGFBP7) URIN SEBAGAI PREDIKTOR GANGGUAN GINJAL
AKUT PADA PASIEN ANAK YANG MENGALAMI SEPSIS***

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

FITRAYANI HAMZAH

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**INSULIN LIKE GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN 7 (IGFBP7)
URIN SEBAGAI PREDIKTOR GANGGUAN GINJAL AKUT
PADA PASIEN ANAK YANG MENGALAMI SEPSIS**

Disusun dan diajukan oleh:

FITRAYANI HAMZAH

NIM: C110216103

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 26 Oktober 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)
NIP. 19581005 198502 1 001

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002

Ketua Program Studi,

Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,

Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. Med.Ed
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Fitrayani Hamzah
Nomor Mahasiswa : C 110 216 103
Program Studi : Biomedik / Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2021

Yang menyatakan,



Fitrayani Hamzah

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Subhanahu wa Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

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

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)**, sebagai pembimbing akademik sekaligus pembimbing penelitian, yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini. Ucapan terimakasih tak lupa penulis ucapkan kepada **Dr. dr. Sitti Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)** selaku pembimbing penelitian atas bimbingan dan motivasi dalam penyusunan karya akhir ini. Tak lupa penulis mengungkapkan rasa terimakasih dan penghormatan kepada ayahanda (**Alm**) **Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** yang sebelumnya menjadi pembimbing materi dan metodologi di akhir hayat beliau selalu memotivasi untuk selalu belajar, memberikan ilmu dan pengajaran mengenai metodologi penelitian sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **Prof.dr Husein Albar, Sp.A (K)**, **dr. Amiruddi Laompo Sp. A (K)** serta **dr. Jusli Aras, M.Kes Sp.A(K)**.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya ibunda **dra. Rosni** serta ayahanda **drs. Hamzah** yang senantiasa memberikan dorongan serta doa tulus yang tak pernah putus sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Suami saya tercinta **A. Rio Saputra, S.Pd, S.AP** atas segala dukungan, bantuan, pengertian, serta kesabarannya. Terimakasih atas motivasi, semangat serta doanya selama saya menjalani proses pendidikan ini.

8. Saudara kandung saya **Firman Hamzah, ST, MT** dan **Wahyudi Hamzah** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama *Angkatan Juli 2016* : **dr. Srihardianti Putri, Sp.A, dr. Ade Nurprihadi, dr. Yusriwanti Kasri, dr. A. Husni Esa Darussalam, dr. Nurhidayah, Sp.A, dr. Gebi Noviyanti, dr. Verly Hosea, Sp.A, dr. Rosalia Sriwahyuni, dr. Hasriani, Sp.A, dr. Lingga Pradipta, Sp.A,** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagi suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak mulai dari rekan perawat, farmasi, laboratorium, gizi, petugas kebersihan, keamanan, parkir di rumah sakit yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu selama penulis menyelesaikan Pendidikan dokter spesialis.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, November 2021

Fitrayani Hamzah

ABSTRAK

Pendahuluan : Sepsis yang menginduksi gangguan ginjal akut (GgGA) merupakan gangguan mikrosirkulasi yang terjadi akibat iskemia ginjal, kerusakan sel dan nekrosis tubular akut. Terdapat keterlibatan IGFBP7 dalam GgGA termasuk perannya dalam imunitas bawaan. IGFBP7 diakui sebagai biomarker awal untuk memprediksi terjadinya GgGA pada pasien sakit kritis, terutama pada pasien sepsis.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran IGFBP7 urin dalam memprediksi terjadinya GgGA pada anak yang mengalami sepsis.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo. Populasi penelitian ini adalah semua penderita sepsis yang berumur 1 bulan sampai 18 tahun. Penelitian ini membandingkan kadar IGFBP7 urin pada kelompok anak sepsis yang mengalami GgGA dan yang tidak mengalami GgGA.

Hasil : Penelitian ini melibatkan 83 pasien sepsis yang terbagi atas 2 kelompok, 28 pasien pada kelompok GgGA dan 55 pasien pada kelompok tidak GgGA. Berdasarkan analisis, usia dan trombosit mempengaruhi kadar IGFBP7 dan kejadian GgGA ($p < 0,05$). Kadar IGFBP7 urin mempunyai perbedaan bermakna pada kejadian GgGA pada pasien sepsis dengan nilai mean 1,17 ng/ml ($p < 0,05$) dan dengan kurva *receiver operating characteristic* (ROC) didapatkan titik potong untuk kadar IGFBP7 urin $\geq 0,906$ ng/ml dengan odds ratio (OR) sebesar sebesar 8,78 dengan IK 95 % 3,078 – 25,074. Pada analisis multivariat didapatkan 4 faktor yang mempengaruhi kejadian GgGA pada pasien sepsis yakni IGFBP7 urin, usia, trombositopenia, dan prokalsitonin.

Kesimpulan: Kadar IGFBP7 urin lebih tinggi pada pasien GgGA dibandingkan tidak GgGA pada pasien sepsis anak. Kadar IGFBP7 urin merupakan salah satu parameter yang dapat memprediksi kejadian GgGA pada pasien sepsis anak.

Kata kunci : *IGFBP7, Sepsis, GgGA, Anak, Nilai predictor*

ABSTRACT

Introduction: Sepsis inducing Acute Kidney Injury (AKI) is a microcirculation disorder that occurs because of renal ischemia, cell damage, and acute tubular necrosis. There is involvement of IGFBP7 in AKI including its role in innate immunity. IGFBP7 is recognized as an early biomarker to predict the occurrence of AKI in critically ill patients, especially in septic patients.

Objective: This study aims to determine the role of urine IGFBP7 in predicting the occurrence of AKI in children having sepsis.

Methods: This study used a prospective cohort design which was conducted at the Central General Hospital (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. The population of this study is all sepsis sufferers from 1 month old to 18 years old. This study compared urine IGFBP7 levels in a group of sepsis with AKI and a group of sepsis without AKI.

Results: This study involved 83 patients with sepsis who were divided into 2 groups; 28 patients in the AKI group and 55 patients in the non-AKI group. Based on the analysis, age and platelet affected both the IGFBP7 levels and the incidence of AKI ($p < 0.05$). Urine IGFBP7 levels had a significant difference in the incidence of AKI in septic patients with a mean value of 1,17 ng / ml ($p < 0.05$) and with the receiver operating characteristic (ROC) curve the cutoff point was obtained for urine IGFBP7 levels ≥ 0.906 ng / ml. odds ratio (OR) of 8,78 with CI 95 % 3,078 – 25,074. In the multivariate analysis, there were 4 factors that influenced the incidence of AKI, urine IGFBP7, age, thrombocytopenia and procalsitonin.

Conclusion: Urine IGFBP7 levels were higher in AKI patients than non-AKI in pediatric septic patients. IGFBP7 level is one of the parameters that can predict the incidence of sepsis induced AKI in children.

Key words: IGFBP7, Septic, Aki, Pediatric, Predictor value.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
I.1. Latar Belakang Masalah.....	1
I.2. Rumusan Masalah.....	5
I.3. Tujuan Penelitian.....	5
I.3.1. Tujuan Umum.....	5
I.3.2. Tujuan Khusus	5
I.4. Hipotesis	5
I.5. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
II.1. Sepsis	7
II.1.1. Definisi	7
II.1.2. Epidemiologi.....	10
II.1.3. Etiologi	12

II.1.4. Patofisiologi.....	13
II.1.5. Diagnosis	23
II.1.6. Evaluasi Disfungsi Organ	27
II.1.7. Tatalaksana.....	29
II.1.8. Prognosis	33
II.2. Gangguan Ginjal Akut (GgGA)	35
II.2.1. Definisi	35
II.2.2. Epidemiologi.....	35
II.2.3. Klasifikasi	37
II.2.4. Etiopatogenesis.....	39
II.2.4.1 GgGA Prerenal.....	39
II.2.4.2 GgGA Intrinsik/Renal.....	41
II.2.4.3 GgGA Post-Renal.....	45
II.2.5. Diagnosis	47
II.2.6 Klasifikasi	48
II.2.7. Prognosis	52
II.3. Biomarker Gangguan Ginjal Akut (GgGA).....	53
II.4. <i>Insulin Like Growth Factor Binding Protein7 (IGFBP7)</i>	57
II.4.1. Struktur IGFBP7	57
II.4.2. Peran IGFBP7	58
II.5. Hubungan Sepsis dengan GgGA	59
II.6. Hubungan <i>GgGA dan IGFBP7</i>	64
II.7. Kerangka Teori.....	74
BAB III. KERANGKA KONSEP	75

BAB IV. METODE PENELITIAN	76
IV.1. Desain Penelitian	76
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	76
IV.3. Populasi Penelitian.....	76
IV.3.1. Populasi Target.....	76
IV.3.2. Populasi Terjangkau	77
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	77
IV.5. Perkiraan Besar Sampel.....	77
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	78
IV.6.1. Kriteria Inklusi	78
IV.6.2. Kriteria Eksklusi	78
IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	78
IV.8. Cara Kerja.....	79
IV.8.1. Alokasi Subjek	79
IV.8.2. Cara Penelitian	79
IV.8.2.1. Prosedur Penelitian.....	79
IV.8.2.2. Skema Alur Penelitian.....	81
IV.8.2.3. Prosedur Pemeriksaan	82
IV.9. Evaluasi Klinis dan Laboratorium.....	83
IV.9.1. Identifikasi Variabel.....	84
IV.9.2. Klasifikasi Variabel.....	84
IV.9.2.1 Berdasarkan Jenis Data dan Skala Pengukuran	84
IV.9.2.2 Berdasarkan Peran atau Fungsi Kedudukannya	84
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	85
IV.10.1. Definisi Operasional.....	85

IV.10.2. Kriteria Obyektif	87
IV.11. Pengolahan Data dan Analisis Data.....	88
IV.11.1. Analisis Univariat	89
IV.11.2. Analisis Multivariat	90
IV.11.3. Penilaian Hasil Uji Hipotesis	91
BAB V HASIL PENELITIAN	92
V.1. Jumlah Sampel	92
V.2. Karakteristik Sampel Penelitian.....	90
V.2.1. Sebaran Karakteristik Sampel Penelitian pada Anak Sepsis YANG Mengalami GgGA dan Tidak GgGA	94
V.2.2. Evaluasi Kadar IGFBP7 Urin Pasien Sepsis Berdasarkan Karakteristik Sampel Penelitian.....	100
V.2.3. Evaluasi Kadar IGFBP7 Urin pada Pasien Sepsis yang Mengalami GgGA dan Tidak GgGA	105
V.2.4. Evaluasi Kadar IGFBP7 Urin Berdasarkan Kriteria KDIGO pada Pasien Sepsis yang Mengalami GgGA ..	106
V.2.5. Penentuan Titik Potong Kadar IGFBP7 Urin Terhadap Outcome	107
BAB VI PEMBAHASAN	114
BAB VII PENUTUP	144
VII.1 Kesimpulan	144
VII.2 Saran	145
DAFTAR PUSTAKA.....	146
LAMPIRAN	159

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Aktivasi neutrofil terhadap infeksi	14
Gambar 2.	Keterlibatan komplemen dan sitokin proinflamasi	15
Gambar 3.	Aktivasi faktor koagulasi pada sepsis	18
Gambar 4.	Cedera Alveolus Pada Fase Akut ALI Dan ARDS	22
Gambar 5.	Alur penegakan diagnosis sepsis	26
Gambar 6.	Mekanisme kegagalan filtrasi yang di sebabkan GgGA..	46
Gambar 7.	Diagram kriteria RIFLE	48
Gambar 8.	Potensi Biomarker pada gangguan Ginjal Akut	53
Gambar 9.	Model Konseptual Modifikasi Gangguan Ginjal Akut .	54
Gambar 10.	Klasifikasi struktural versus fungsional GgGA	55
Gambar 11.	Fisiologi Biomarker GgGA	56
Gambar 12.	Struktur 3 dimensi IGFBP7.....	57
Gambar 13.	Patofisiologi cedera ginjal akut yang diinduksi sepsis	61
Gambar 14.	Perubahan mikrosirkulasi dan inflamasi pada sepsis .	62
Gambar 15.	Mekanisme IGFBP7 pada Gangguan Ginjal Akut	65
Gambar 16.	Diagram alur pemilihan sampel.....	89
Gambar 17.	Kurva ROC nilai IGFBP7.....	103
Gambar 18.	Daerah titik potong kadar IGFBP7 urin antara kelompok sepsis dengan GgGA dan tidak GgGA	105

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	SKOR SOFA Dalam Diagnosis Sepsis	10
Tabel 2.	Mikroorganisme patogen penyebab sepsis	12
Tabel 3.	Denyut jantung dan frekuensi napas normal	25
Tabel 4.	Penanda Biologis Infeksi	25
Tabel 5.	Klasifikasi GgGA berdasarkan kriteria RIFLE	37
Tabel 6.	Klasifikasi GgGA berdasarkan kriteria AKIN	38
Tabel 7.	Klasifikasi GgGA berdasarkan kriteria KDIGO	38
Tabel 8.	Biomarker baru yang telah ditemukan	56
Tabel 9.	Mekanisme <i>septic GgGA</i>	62
Tabel 10.	Karakteristik sampel penelitian pada anak yang mengalami GgGA dan tidak GgGA	91
Tabel 11.	Data sebaran penyakit primer pada pasien Sepsis	95
Tabel 12.	Lama rawat pasien sepsis dengan GgGA dan tidak GgGA	96
Tabel 13.	Lama perawatan sampai terjadi GgGA pada pasien sepsis	96
Tabel 14.	Analisis perbandingan kadar IGFBP7 urin pasien Sepsis berdasarkan karakteristik sampel penelitian	97
Tabel 15.	Evaluasi kadar IGFBP7 urin pasien Sepsis dengan GgGA dan Tidak GgGA	102
Tabel 16.	Analisis perbandingan kadar IGFBP7 urin pasien berdasarkan kriteria KDIGO	103
Tabel 17.	Analisis perbandingan kadar IGFBP7 urin KDIGO	104
Tabel 18.	Sensitivitas dan spesifisitas dari kadar IGFBP7 urin	106
Tabel 19.	<i>Area Under the Curve IGFBP7 urine</i>	107
Tabel 20.	Nilai prognostik kadar IGFBP7 urin $\geq 0,9060$	108
Tabel 21.	Hasil analisis regresi ganda logistik faktor risiko terhadap kejadian GgGA pada anak Sepsis	109

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Naskah Penjelasan Untuk Mendapat Persetujuan Dari Keluarga/Subjek Penelitian	147
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Orang Tua Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan	150
Lampiran 3. Rekomendasi Etik	152

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
°C	: Derajat Celcius
µmol/L	: Mikromol/liter
ACE	: <i>Angiotensin-converting enzyme</i>
AKIN	: <i>Acute Kidney Injury Network</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ATN	: <i>Acute Tubular Necrosis</i>
ATP	: Adenosin Trifosfat
AUC	: <i>Area Under The Curve</i>
AVPU	: <i>Alert, Voice, Pain, Unresponsive</i>
CCABs	: <i>Cell Cycle Arrest Biomarkers</i>
CCL2	: <i>CC-chemokine ligand 2</i>
CBP	: <i>Cardiopulmonary Bypass</i>
CDK	: <i>Cyclin-Dependent Kinase</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Diseases</i>
cmH2O	: Sentimeter Air
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
CXCL10	: <i>CXC-chemokine ligand 10</i>
DAMP	: <i>Damage-associated Molecular Pattern</i>
DAMPs	: <i>Damage-associated Molecular Patterns</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
ESKD	: <i>End Stage Kidney disease</i>
FFP	: Fresh Frozen Plasma
FiO ₂	: Fraksi Oksigen
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GgGA	: Gangguan Ginjal Akut
Hb	: Hemoglobin
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
ICU	: Unit Perawatan Intensif
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
IFN- γ	: Interferon Gamma
IGFBP-7	: <i>Insulin-Like Growth Factor Binding Protein</i>
IL-1 β	: Interleukin-1 β
IL-6	: Interleukin-6
KDIGO	: <i>The Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KIM-1	: <i>Kidney Injury Molecule-1</i>
L-FABP	: <i>Liver-fatty acid binding protein</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
mEq/L	: <i>Mili equivalent Per litre</i>
mg/dl	: Miligram Per Desiliter
ml/kgBB/jam	: Mililiter Per Kilogram BeratBadan Per Jam
mmHg	: <i>MilimeterHydrargyrum</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
mmol	: <i>Milimol</i>
MMP	: <i>Matriks Metaloproteinase</i>
MODS	: <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
mOsm/kg	: <i>Miliosmoles Per Kilogram</i>
NFκB	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NGAL	: <i>Neutrofil Gelatinase-Related Lipocalin</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
U0	: <i>Urine output</i>
PaCO ₂	: Tekanan Parsial Karbondioksida
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PAMP	: <i>Pathogen-associated Molecular Pattern</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated Molecular Patterns</i>
PARDS	: <i>Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PELOD	: <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PELOD-2	: <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction–2</i>
PICU	: <i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
P-MODS	: <i>Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score</i>
PRC	: <i>Packed Red Cell</i>
PRRs	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
PSF	: Prostacyclin Stimulating Factor
pSOFA	: <i>Pediatric Sequential Organ Failure Assessment</i>
RAA	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosteron</i>
RIFLE	: <i>Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Kidney Disease</i>
RRT	: Renal Replacement Therapy
S-AKI	: <i>Sepsis induced Acute Kidney Injury</i>
sCr	: Serum Creatinin
ScvO2	: <i>Central Venous Oxygen Saturation</i>
Sel Th	: Sel T helper
Sel Treg	: Sel T regulator
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SPROUT	: <i>Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies</i>
TAF	: Tumor Adhesion Factor
TECs	: <i>Tubulus Epithel Cells</i>
TIMP2	: <i>Tissue inhibitor of metalloproteinase-2</i>
TLRs	: <i>Toll-like Receptors</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Sepsis merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas anak yang dirawat di ruang rawat inap dan ruang rawat intensif, (Hadinegoro dkk, 2016) dan menjadi penyebab tersering GgGA (45-75%). (Balqis, dkk, 2016; Doi, 2016, Melyda 2017). Anak-anak dengan GgGA dan sepsis berat mempunyai kemungkinan kematian/ kecacatan lebih dari dua kali lipat dibandingkan dengan anak-anak dengan GgGA tanpa sepsis atau sepsis ringan (Fitzgerald, dkk 2016). Salah satu parameter penilaian GgGA yang sering digunakan adalah kreatinin serum (Cr) (Arifin dan Kurniawan, 2016). Namun, kreatinin ini bukan merupakan penanda cedera ginjal yang sensitif kerana kadarnya meningkat hingga 72 jam setelah cedera. Konsentrasi kreatinin serum ini juga dipengaruhi oleh banyak faktor antara lain umur, jenis kelamin, massa otot, dan status volume. (Cho, 2020). Di sisi lain, pemeriksaan kreatinin membutuhkan pengambilan sampel darah vena yang bersifat invasif dan seringkali sulit dilakukan. Oleh karenanya, GgGA pada anak lebih sulit dideteksi secara dini bahkan dapat terjadi keterlambatan diagnosis yang selanjutnya menghasilkan luaran yang buruk. Sebuah biomarker baru yaitu *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)* diketahui dapat meningkat sebelum peningkatan serum kreatinin (Awdishu, 2017; Aregger, 2014).

Namun, bagaimana peran *IGFBP7* pada anak sepsis dengan GgGA belum banyak diteliti.

Studi di Asia menunjukkan, angka kejadian GgGA di Asia Timur sebesar 19,4%; di Asia Selatan sebesar 7,5%; di Asia Tenggara mencapai 31,0%; Asia Tengah 9,0% dan 16,7% di Asia Barat. Sedangkan mortalitas pasien karena GgGA sebesar 36,9% di Asia Timur, 13,8% Asia Selatan dan 23,6% pada Asia Barat. (Yang, 2016). Di Indonesia, kematian akibat sepsis masih tinggi sekali sekitar 50-70%, jika ada syok septik dan disfungsi organ multipel angka kematian menjadi 80%. Di RSCM FKUI Jakarta, angka kejadian sepsis pada pasien yang dirawat di perawatan intensif anak (*PICU*) sejak Januari 2009–Maret 2010 adalah 19,3%, dengan kematian sekitar 54% (Runtunuwu dkk., 2010). Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar 80,05% pasien sakit kritis mengalami peningkatan kadar kreatinin serum (Albar, 2013). Penelitian Ganda dan Daud, 2019 di *PICU* RS DR Wahidin Sudirohusodo Makassar selama 2017-2018 menunjukkan kejadian GgGA yang diinduksi sepsis pada kelompok anak adalah 40%, dan tingkat keparahan syok pada pasien dengan GgGA yang diinduksi sepsis lebih tinggi dibandingkan dengan sepsis tanpa GgGA (Ganda dan Daud, 2019).

Pada sepsis akan terjadi perubahan dan gangguan pada tekanan filtrasi glomerulus dan pada distribusi intrarenal aliran darah, peradangan, stress oksidatif, apoptosis, gangguan mikrosirkulasi, sehingga kondisi hipoksik iskemik ini yang dapat menyebabkan GgGA. Jika fungsi ginjal

terganggu oleh penyebab apapun, ginjal tidak akan dapat mempertahankan fungsi fisiologis normal. Hal itu ditandai dengan perubahan fisiologis yang berkibat oliguria, imbalance elektrolit, asidemia, penumpukan racun uremik sehingga dapat menyebabkan terjadinya disfungsi jantung dan syok. (Chuasuwana dan Kellum, 2012). Selain itu, kondisi infeksi berat akan menginduksi mediator inflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- α , sebagai akibat penginduksian mediator inflamasi akan terjadi peningkatan sitokin yang menyebabkan timbulnya trombosis lokal yang pada akhirnya apoptosis sel tubular ginjal akan terjadi dengan akibat nekrosis sel tubular ginjal. (Andreoli, 2010). *Biomarker injuri* pada ginjal diperlukan untuk meningkatkan deteksi terhadap GgGA sedini mungkin. Beberapa biomarker yang mulai diteliti oleh para ahli meliputi *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), interleukin 18 (IL-18), *Liver Fatty Acid Binding Protein* (L-FABP), dan α - and π -*Glutathione-S-Transferase* (GST), dan lain-lain (Koyner, 2010). *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7* (IGFBP-7) adalah protein yang dikeluarkan yang merupakan anggota superfamili IGFBP, juga dikenal sebagai protein terkait IGFBP. IGFBP7 dapat menginduksi insults siklus sel pada fase G1 dengan secara langsung meningkatkan ekspresi P21 dan p53 yang terjadi pada sel epitel tubular ginjal selama injuri ginjal yang disebabkan oleh iskemia atau sepsis. Menurut data yang telah dipublikasikan, IGFBP7 ini memiliki sensitivitas sekitar 88%-96% untuk mendeteksi GgGA pada tahap awal (Pajenda, 2015; Malhotra, 2017).

Tingginya insiden GgGA pada sepsis, sulitnya penegakan diagnosis, dan buruknya dampak yang timbul akibat keterlambatan diagnosis, maka penting dilakukan penelitian untuk mengidentifikasi peran biomarker yakni *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)*. Biomarker ini diharapkan dapat memprediksi terjadinya GgGA pada pasien sepsis lebih dini agar penanganan dan tatalaksana yang sesuai dapat segera diberikan.

Penelitian *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)* sebagai biomarker dalam memprediksi terjadinya GgGA pada anak yang menderita sepsis belum pernah dilakukan sebelumnya di Sulawesi Selatan pada khususnya dan di Indonesia pada umumnya. Hal ini menjadi nilai novel dalam penelitian ini. Di samping itu, hal lainnya adalah penentuan titik potong nilai prediktor kadar IGFBP7 urin kelompok anak sepsis yang mengalami gangguan ginjal akut dan kelompok anak sepsis yang tidak mengalami gangguan ginjal akut. Hasil dari penelitian diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan serta aplikasi dalam hal tatalaksana yang lebih baik di masa mendatang. Berdasarkan uraian di atas maka perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui sejauh mana peran *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)* dalam memprediksi terjadinya gangguan ginjal akut pada anak yang mengalami sepsis.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Sejauh mana peran *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)* urin dalam memprediksi terjadinya GgGA pada anak dengan sepsis ?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Menilai peran *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)* urin dalam memprediksi terjadinya GgGA pada anak dengan sepsis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan frekuensi anak dengan sepsis yang mengalami GgGA yang dirawat di PICU
2. Mengukur kadar *IGFBP7* urin pada anak dengan sepsis.
3. Membandingkan kadar *IGFBP7* urin pada kelompok sepsis yang mengalami GgGA dan yang tidak mengalami GgGA.
4. Menentukan titik potong kadar *IGFBP7* urin pada anak sepsis yang mengalami GgGA dan yang tidak mengalami GgGA.
5. Menentukan sensitivitas, spesifisitas dan *odds ratio* *IGFBP7* urin sebagai prediktor GgGA pada anak sepsis.

I.4 Hipotesa Penelitian

Kadar *IGFBP7* urin lebih tinggi pada kelompok anak sepsis yang mengalami GgGA dibandingkan kelompok anak sepsis yang tidak mengalami GgGA.

I.5 Manfaat Penelitian

I.5.1 Manfaat untuk pengembangan Ilmu

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar *IGFBP7* urin pada penderita sepsis
2. Memberikan peluang yang lebih besar dalam memprediksi lebih dini terjadinya GgGA pada anak yang mengalami sepsis.
3. Memberikan peluang untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai biomarker awal sepsis yang mengalami GgGA.
4. Melakukan penelitian lebih lanjut dalam hal tatalaksana ataupun pengobatan dengan harapan *outcome* penderita sepsis yang mengalami GgGA dapat menjadi lebih baik.

I.5.2 Manfaat untuk Aplikasi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu ketepatan dalam tatalaksana sepsis agar tidak berkembang menjadi GgGA.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sepsis

2.1.1 Definisi

Sepsis sudah dikenal sejak dulu sebagai keadaan dengan keberadaan bakteri. Selama bertahun-tahun, pemahaman kita tentang patofisiologi kompleks sepsis telah meningkat, dan demikian pula kemampuan kita untuk mendefinisikan sepsis. Kata sepsis berasal dari kata Yunani untuk "dekomposisi" atau "pembusukan," dan penggunaan pertama kali didokumentasikan adalah sekitar 2700 tahun yang lalu dalam puisi Homer. Itu kemudian digunakan dalam karya-karya Hippocrates dan Galen di abad kemudian. (Funk, 2009)

Pada 1800-an, "teori kuman" penyakit dikandung dan ada beberapa pengakuan bahwa sepsis berasal dari mikroorganisme berbahaya. Definisi modern pertama dicoba pada tahun 1914 oleh Hugo Schottmüller yang menulis bahwa sepsis hadir jika fokus telah berkembang dari mana bakteri patogen, secara konstan atau berkala, menyerang aliran darah sedemikian rupa sehingga ini menyebabkan gejala subjektif dan obyektif." Selama abad ke-20, banyak percobaan dan uji klinis dapat menunjukkan pentingnya respon imun inang terhadap manifestasi sepsis. Namun, karena heterogenitas proses penyakit, itu menimbulkan kesulitan serius dalam mengenali, mengobati, dan mempelajari sepsis (Gül, 2017).

Pada tahun 1991, Sepsis didefinisikan sebagai respons sistemik terhadap infeksi, yang dimanifestasikan oleh dua atau lebih kriteria SIRS sebagai akibat infeksi. Sepsis berat adalah sepsis terkait dengan disfungsi organ, hipoperfusi, atau hipotensi; hipoperfusi dan kelainan perfusi dapat termasuk, tetapi tidak terbatas pada, asidosis laktat, oliguria, atau perubahan akut dalam status mental; dan syok septik merupakan sepsis yang diinduksi, dengan hipotensi meskipun resusitasi cairan adekuat bersama dengan adanya kelainan perfusi yang mungkin termasuk, tetapi tidak terbatas pada, asidosis laktat, oliguria, atau perubahan akut dalam status mental; pasien yang menerima agen inotropik atau vasopresor mungkin tidak hipotensi pada saat kelainan perfusi diukur. (Gyawali, 2019)

Akhirnya pada tahun 2016, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respon host yang tidak teratur terhadap infeksi. Kriteria klinis sepsis jika diduga atau didokumentasikan infeksi dan peningkatan akut ≥ 2 poin SOFA. Kriteria SOFA positif (SOFA cepat) juga harus segera dipertimbangkan kemungkinan infeksi pada pasien yang sebelumnya tidak diakui sebagai terinfeksi. Kriteria SOFA dijabarkan sebagai berikut: Status mental yang berubah (skor GCS < 15); tekanan darah sistolik < 100 mmHg; laju pernapasan > 22 kali napas per menit. Syok septik didefinisikan sebagai subset dari sepsis di mana kelainan metabolisme sirkulasi dan seluler yang mendasar cukup dalam untuk secara substansial meningkatkan mortalitas. Syok septik dapat diidentifikasi dengan konstruksi klinis sepsis

dengan hipotensi menetap, membutuhkan terapi vasopresor untuk meningkatkan MAP \geq 65 mm Hg dan laktat > 2 mmol L⁻¹ (18 mg dL⁻¹) meskipun resusitasi cairan adekuat (Singer, 2016).

Ikatan Dokter Anak Indonesia mempublikasi pedoman nasional diagnosis dan tata laksana sepsis anak pada tahun 2016. Berdasarkan pedoman tersebut, diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya (1) infeksi, yang meliputi faktor predisposisi infeksi, tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung, dan respon inflamasi; (2) tanda disfungsi / gagal organ.

Kecurigaan infeksi didasarkan pada predisposisi infeksi, tanda infeksi, dan reaksi inflamasi. Faktor predisposisi infeksi, faktor genetik, usia, status nutrisi, status imunisasi, komorbiditas, dan riwayat terapi. Tanda klinis infeksi dinilai dari pemeriksaan klinis dan laboratoris dengan penanda (biomarker) infeksi, seperti pemeriksaan darah tepi, morfologi darah tepi, *C-Reactive Protein*, dan prokalsitonin. Respon inflamasi dapat terjadi tidak hanya disebabkan oleh penyakit infeksi. Secara klinis respon inflamasi dapat berupa:

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

- Bradikardia (penurunan denyut jantung sesuai usia tanpa adanya stimulus vagal eksternal, *beta-blocker*, atau penyakit jantung kongenital; atau penurunan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan selama lebih dari 0,5 jam).
- Takipneu: peningkatan frekuensi napas

Tabel 1: SKOR SOFA dalam Diagnosis Sepsis (Singer, et al. 2016)

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, × 10 ³ μL ⁻¹	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg dL ⁻¹ (μmol L ⁻¹)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^a	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^a
Central Nervous System (CNS)					
Glasgow Coma Scale score ^b	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, mg dL ⁻¹ (μmol L ⁻¹)	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)
Urine output, mL per day				<500	<200

FIO₂: fraction of inspired oxygen; MAP: mean arterial pressure; PaO₂: partial pressure of oxygen.
^aCatecholamine doses are given as μg kg⁻¹ min⁻¹ for at least 1 h.
^bGlasgow Coma Scale scores range from 3 to 15; higher score indicates better neurological function.

2.1.2 Epidemiologi

Sepsis didapatkan lebih tinggi pada kelompok neonatus dan bayi < 1 tahun dibandingkan usia 1-18 tahun. Pasien sepsis berat, sebagian besar berasal dari infeksi saluran nafas (36-42%), bakteremia dan infeksi saluran kemih (Randolph AG, 2014). Penelitian *Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies* (SPROUT) pada tahun 2015 mengumpulkan data PICU dari 26 negara, memperoleh data penurunan prevalensi global sepsis berat dari 10,3% menjadi 8,9%. Usia rerata

penderita sepsis berat 3 tahun (0,7-11,0), infeksi terbanyak pada sistem respirasi (40%) dan 67% kasus mengalami disfungsi multi organ (Weiss SL, 2015).

Penelitian yang dilakukan di RS Cipto Mangunkusumo pada periode April-Agustus 2011, menunjukkan bahwa insiden sepsis terbanyak pada kelompok usia 1 bulan–1 tahun sebesar 62%. Sebagian besar subjek memiliki status gizi kurang sebanyak 57,61% (Saraswati et al, 2014). Insiden kematian pada sepsis ditemukan lebih banyak pada anak laki-laki, sebanyak 58% dan 42% pada anak perempuan, dengan perbandingan 1,3 : 1, sedangkan penelitian yang dilakukan di Prancis ditemukan predominan pada anak perempuan (Daniela LM 2010).

Di Indonesia, kematian akibat sepsis masih tinggi sekali sekitar 50-70%, jika ada syok septik dan disfungsi organ multipel angka kematian menjadi 80%. Di RSCM FKUI Jakarta, angka kejadian sepsis pada pasien yang dirawat di Perawatan Intensif Anak (*PICU*) sejak Januari 2009–Maret 2010 adalah 19,3%, dengan kematian sekitar 54% (Runtunuwu, 2014). Di RS. Wahidin Sudirohusodo Makassar, angka kejadian sepsis pada pasien yang dirawat di *PICU* sejak Januari 2015-Desember 2015 adalah 46% dari total 596 pasien, pasien yang mengalami syok sepsis adalah 69% dengan angka kematian sekitar 35%.

2.1.3 Etiologi

Sepsis 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 septik dengan angka mortalitas relatif tinggi. Organ tersering yang merupakan infeksi primer, adalah paru-paru, otak, saluran kemih, kulit, dan abdomen. Faktor risiko terjadinya sepsis antara lain usia sangat muda, kelemahan sistem imun seperti pada pasien keganasan dan diabetes melitus, trauma, atau luka bakar mayor.

Mikroorganisme patogen penyebab sepsis, sangat tergantung pada usia dan respons tubuh terhadap infeksi itu sendiri (tabel 2).

Tabel 2:
Mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak sesuai usia
(Hadinegoro, Sri Rezeki.S, dkk. 2016)

Bayi dan anak di komunitas <ul style="list-style-type: none">• <i>Streptococcus pneumoniae</i> merupakan penyebab utama infeksi bakterial invasif• <i>Neisseria meningitidis</i>• <i>Staphylococcus aureus</i> dan Streptokokus grup A, pada anak sehat• <i>Haemophilus influenzae</i> tipe B• <i>Bordetella pertussis</i> (terutama pada bayi sebelum vaksinasi dasar lengkap)
Bayi dan anak di rumah sakit <ul style="list-style-type: none">• Sesuai pola kuman di rumah sakit• <i>Coagulase-negative Staphylococcus</i> (akibat kateter vaskular)• <i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA)• Organisme gram negatif: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>E.coli</i>, dan <i>Acinetobacter sp</i>
Asplenia fungsional/asplenik <ul style="list-style-type: none">• Sepsis Salmonella (Salmonella osteomyelitis pada penyakit sickle cell)• Organisme berkapsul: <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>
Organisme lain <ul style="list-style-type: none">• Jamur (spesies <i>Candida</i> dan <i>Aspergillus</i>) dan virus (influenza, <i>respiratory syncytial virus</i>, <i>human metapneumovirus</i>, <i>varicella</i> dan <i>herpes simplex virus</i>)

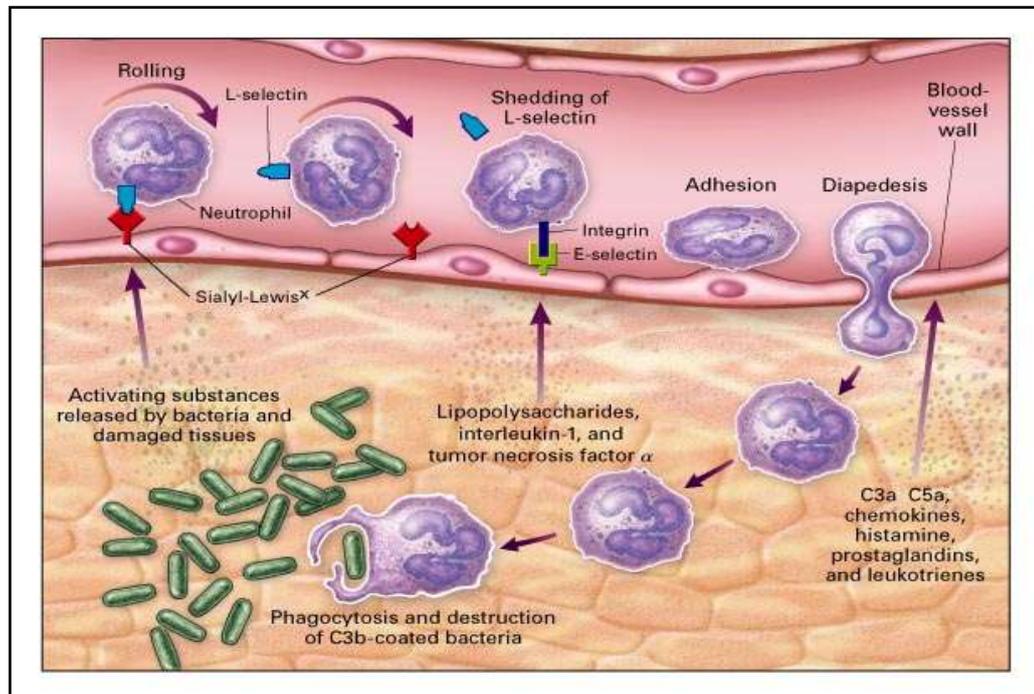
2.1.4 Patofisiologi

Telah ada evolusi yang nyata dalam pemahaman kita tentang patobiologi molekuler dan imunologi sepsis. Sebelumnya dirasakan bahwa manifestasi hemodinamik dari sepsis terutama terkait dengan respon host hiperimun terhadap patogen tertentu. Namun, banyak penelitian yang bekerja pada dasar molekuler sepsis telah mengungkapkan interaksi yang jauh lebih kompleks antara agen infeksi dan host yang bersama-sama menghasilkan manifestasi sepsis yang heterogen.

Imunitas dan Mediator Inflamasi Bawaan

Langkah pertama dalam inisiasi respon inang terhadap patogen adalah aktivasi sel imun bawaan, yang terutama dibentuk oleh makrofag, monosit, neutrofil, dan sel pembunuh alami. Hal ini terjadi melalui *Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs)*, seperti endotoksin bakteri dan jamur β -glukan ke reseptor pengenalan pola spesifik, pada sel-sel ini. Sumber lain dari interaksi tersebut adalah *Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs)* yang mungkin berupa materi intraseluler atau molekul yang dilepaskan dari sel *host* yang mati atau rusak, seperti ATP dan DNA mitokondria. Ini mengikat reseptor spesifik pada monosit dan makrofag seperti *Toll-Like Receptor (TLRs)*, reseptor leptin tipe C, *NOD-like receptors* (domain oligomerisasi pengikat nukleotida) dan RIG-1 like receptors (reseptor asam yang diinduksi gen 1. Hal ini menghasilkan aktivasi jalur transduksi sinyal intraseluler yang menyebabkan transkripsi

dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-1, dan IL-6 (Gyawali, 2019).

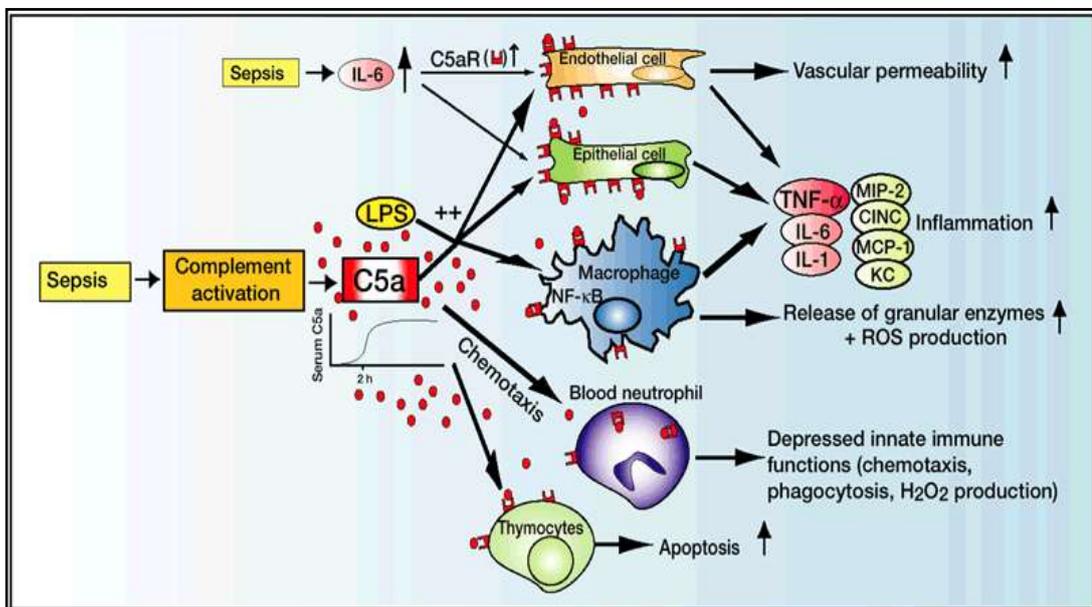


Keterangan Gambar : Neutrofil adalah sel pertama yang tiba di lokasi infeksi dan merupakan kontributor penting untuk dalam merespon inflamasi akut. Saat neutrofil berguling di sepanjang dinding pembuluh darah, L-selektin di permukaannya berikatan dengan struktur karbohidrat seperti *sialyl-Lewis^x* pada molekul adhesi di endotel vaskular, dan perkembangannya akhirnya terhenti. Neutrofil menjadi aktif, lalu menggantikan L-selektin dengan molekul adhesi permukaan sel lainnya, seperti integrin. Molekul-molekul ini mengikat E-selektin, yang ada di dinding pembuluh darah sebagai akibat dari pengaruh mediator inflamasi seperti lipopolisakarida bakteri dan sitokin interleukin-1 serta tumor nekrosis faktor. Neutrofil yang telah teraktivasi kemudian masuk ke jaringan, ditarik menuju lokasi infeksi oleh sejumlah chemoattractants. Neutrofil dapat memfagosit dan menghancurkan C3b yang telah berikatan dengan bakteri.

Gambar 1: Aktivasi neutrofil terhadap infeksi (Delves, P. J., & Roitt, I. M., 2000)

Selain itu, beberapa reseptor pengenalan pola, seperti kelompok reseptor *NOD-like*, dapat teragregasi menjadi kompleks protein yang lebih besar yang disebut inflammasom yang terlibat dalam produksi sitokin penting, seperti IL-1 β dan IL-18 serta caspases, yang terlibat dalam

programmed cell death. Sitokin proinflamasi menyebabkan aktivasi dan proliferasi leukosit, aktivasi sistem komplemen, *upregulasi* molekul adhesi endotel dan ekspresi kemokin, produksi faktor jaringan, dan induksi reaktan fase akut hati. Pada sepsis, ada berlebihan respon imun di atas yang mengakibatkan kerusakan kolateral dan kematian sel dan jaringan inang. (Gyawali, 2019)



Keterangan Gambar : Peran C5a dan C5aR pada sepsis. Aktivasi komplemen terjadi pada awal sepsis, menyebabkan produksi C5a. Dengan adanya LPS, C5a memberikan efek sinergis pada sel endotel, sel epitel dan makrofag, yang menyebabkan produksi sitokin dan kemokin proinflamasi yang berlebihan. IL-6 diproduksi lebih awal selama sepsis, menyebabkan peningkatan regulasi C5aR pada sel endotel dan epitel dan dengan demikian meningkatkan daya tanggapnya terhadap C5a. Selain itu, C5a meningkatkan permeabilitas vaskular sel endotel dan, di makrofag, mengarah ke produksi ROS dan pelepasan enzim granular. C5a adalah *chemoattractant* yang kuat untuk neutrofil, tetapi kontak mereka menyebabkan internalisasi C5aR dan akhirnya menurunkan fungsi kekebalan bawaan. Selama sepsis, timosit menunjukkan peningkatan ekspresi C5aR. Dalam kondisi seperti itu, C5a dapat menginduksi apoptosis timosit selama sepsis, yang mengarah ke immunosupresi lebih lanjut.

Gambar 2. Keterlibatan komplemen dan sitokin proinflamasi (Niels C Riedemann, Ren-Feng Guo., 2003)

Respon tubuh terhadap sepsis yaitu melalui limfosit T yang mengeluarkan substansi dari Th1 yang mengeluarkan sitokin proinflamatori, sementara Th2 akan mengekspresikan IL-4, IL5, IL9 IL10 IL13. IFN γ akan merangsang makrofag mengeluarkan IL1 dan TNF α . IFN γ , IL1 dan TNF α merupakan sitokin proinflamatori, maka pada sepsis terjadi peningkatan kadar sitokin tersebut. Selain itu, peningkatan kadar prokalsitonin (PCT) pada sirkulasi sistemik dirangsang oleh paparan dari material dinding sel bakteri baik bakteri gram positif (proteoglikan) maupun bakteri gram negatif (endotoksin) dan juga rangsangan dari sitokin proinflamasi (TNF α maupun IL1).

Bila sampai 24 jam paparan mikroorganisme, produksi sitokin kurang diimbangi oleh sitokin antiinflamasi maka akan terjadi ketidakseimbangan. Pada situasi ini, infeksi menyebar keseluruh tubuh, muncul inflamasi sistemik dan penderita mengalami sepsis. Dalam 24-48 jam dari paparan mikroorganisme, karena pengaruh berbagai mediator dan sitokin, serta ROS, menyebabkan endotel semakin tertekan, dinding vaskuler kehilangan fungsi dan elastisitasnya, jantung mengalami disfungsi miokard, secara klinis akan muncul pertanda syok septik (Nasronuddin, 2011).

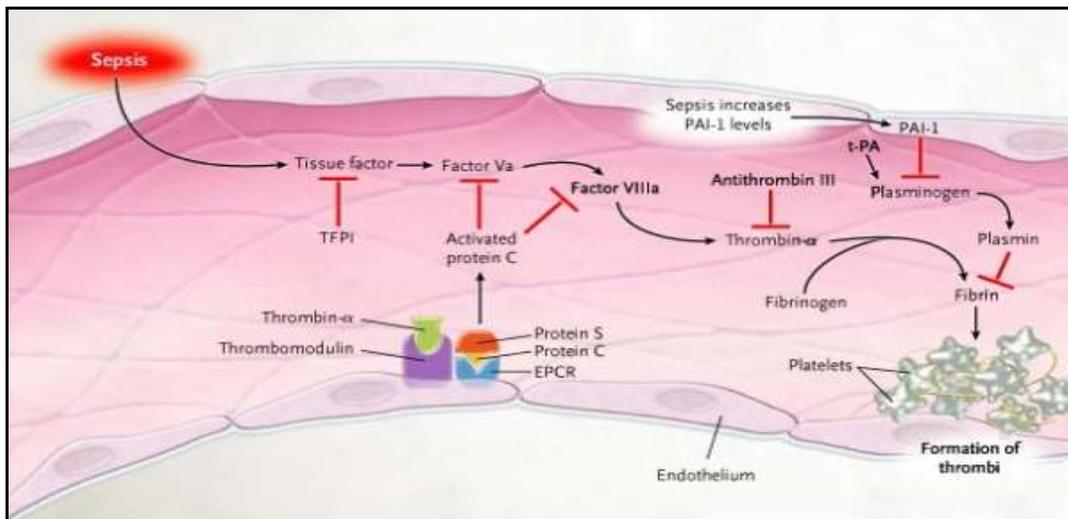
Disregulasi Hemostasis

Pada sepsis, terdapat persimpangan antara jalur inflamasi dan hemostatik, dengan aktivasi simultan dari kedua inflamasi dan kaskade koagulasi. Spektrum interaksi ini dapat bervariasi dari trombositopenia

ringan hingga koagulasi intravaskular diseminata (DIC) fulminan. Etiologi disregulasi koagulasi pada sepsis bersifat multifaktorial. Hiperkoagulabilitas sepsis diduga didorong oleh pelepasan faktor jaringan dari sel endotel yang terganggu (sumber lain termasuk monosit dan sel polimorfonuklear).(Remick, 2007). Faktanya, model eksperimental endotoksemia dan bakteremia *in vitro* menunjukkan penghambatan lengkap dari inflamasi yang disebabkan oleh peradangan. Produksi trombin dengan blokade faktor jaringan. (Van Der Poll, 2008) Faktor jaringan kemudian menyebabkan aktivasi sistemik kaskade koagulasi yang menghasilkan produksi trombin, aktivasi trombosit, dan pembentukan gumpalan trombosit-fibrin. *Microthrombus* ini dapat menyebabkan cacat perfusi lokal yang mengakibatkan hipoksia jaringan dan disfungsi organ.

Selain efek prokoagulan yang dijelaskan di atas, ada depresi efek antikoagulan protein C dan antitrombin yang biasanya akan meredam kaskade koagulasi. Protein C dikonversi menjadi bentuk aktifnya (protein C diaktifkan) oleh trombomodulin yang sendirinya diaktifkan oleh trombin. Protein teraktivasi C kemudian memberikan efek antikoagulan dengan degradasi faktor Va dan VIIIa yang bekerja bersamaan dengan protein aktif S. Juga dikenal memiliki efek antiinflamasi yang kuat melalui penghambatan TNF α , IL-1 β , dan IL-6 dan membatasi adhesi neutrofil dan monosit menjadi endotelium. Pada pasien dengan peradangan sistemik yang parah, seperti pada sepsis, terdapat penurunan kadar

protein C plasma, penurunan regulasi trombomodulin, dan kadar protein S yang rendah sehingga memungkinkan untuk propagasi kaskade koagulasi yang tidak diatur (Gyawali, 2019).



Keterangan Gambar : Sepsis menginisiasi koagulasi dengan mengaktifkan endothelium untuk meningkatkan ekspresi faktor jaringan. Aktivasi kaskade koagulasi, dan terutama faktor Va dan VIIIa, mengarah pada pembentukan trombin- α , yang mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Fibrin terikat pada trombosit, yang kemudian melekat pada sel endotel, membentuk trombi mikrovaskular. Trombi mikrovaskular memperkuat cedera dengan merilis mediator dan obstruksi mikrovaskular yang kemudian menyebabkan terjadinya iskemia dan hipoksia jaringan. Normalnya, antikoagulan (protein C dan protein S), antitrombin III, dan *Tissue Factor- Pathway Inhibitor* (TFPI) mengurangi pembekuan, menambah fibrinolisis, dan menyingkirkan mikrotrombi.

Gambar 3. Aktivasi faktor koagulasi pada sepsis (Russel J., 2006)

Selain hiperkoagulabilitas yang dijelaskan di atas, pengurangan fibrinolisis juga diamati sebagai akibat dari sepsis. Ketika TNF α dan IL-1 β meningkat, aktivator plasminogen jaringan dilepaskan dari sel endotel pembuluh darah. Peningkatan yang dihasilkan dalam aktivasi plasmin tumpul oleh peningkatan berkelanjutan dalam aktivator inhibitor

plasminogen tipe 1 (PAI-1). Efek bersihnya adalah berkurangnya fibrinolisis dan pengangkatan fibrin, yang berkontribusi pada kelanjutan trombotik mikrovaskular.

Imunosupresi

Menariknya, keadaan proinflamasi awal sepsis sering digantikan oleh keadaan imunosupresi yang berkepanjangan. Ada penurunan jumlah sel T (*helper* dan sitotoksik) sebagai akibat dari apoptosis dan penurunan respon studi post mortem *cytokines*. Inflamasi pasien ICU yang meninggal karena sepsis menunjukkan penurunan global CD4 + dan CD8 + sel T, paling banyak ditemukan di organ limfoid seperti limpa. Studi juga menunjukkan penurunan produksi sitokin penting seperti IL-6 dan TNF sebagai respons terhadap endotoksin. Pada pasien septik, neutrofil ditemukan memiliki lebih sedikit reseptor kemokin, dan ada kemotaksis yang berkurang dalam menanggapi IL-8 (Heagy, 2000).

Temuan di atas menunjukkan bahwa sistem kekebalan pada individu septik tidak dapat melakukan respons imun yang efektif terhadap infeksi bakteri, virus, atau jamur sekunder. Berdasarkan sebuah penelitian yang menunjukkan bahwa jumlah limfosit yang rendah pada awal sepsis (hari ke 4 diagnosis) merupakan prediksi dari mortalitas 28 hari dan 1 tahun, telah dipostulatkan bahwa limfopenia awal dapat berfungsi sebagai biomarker untuk imunosupresi pada sepsis (Heagy, 2003).

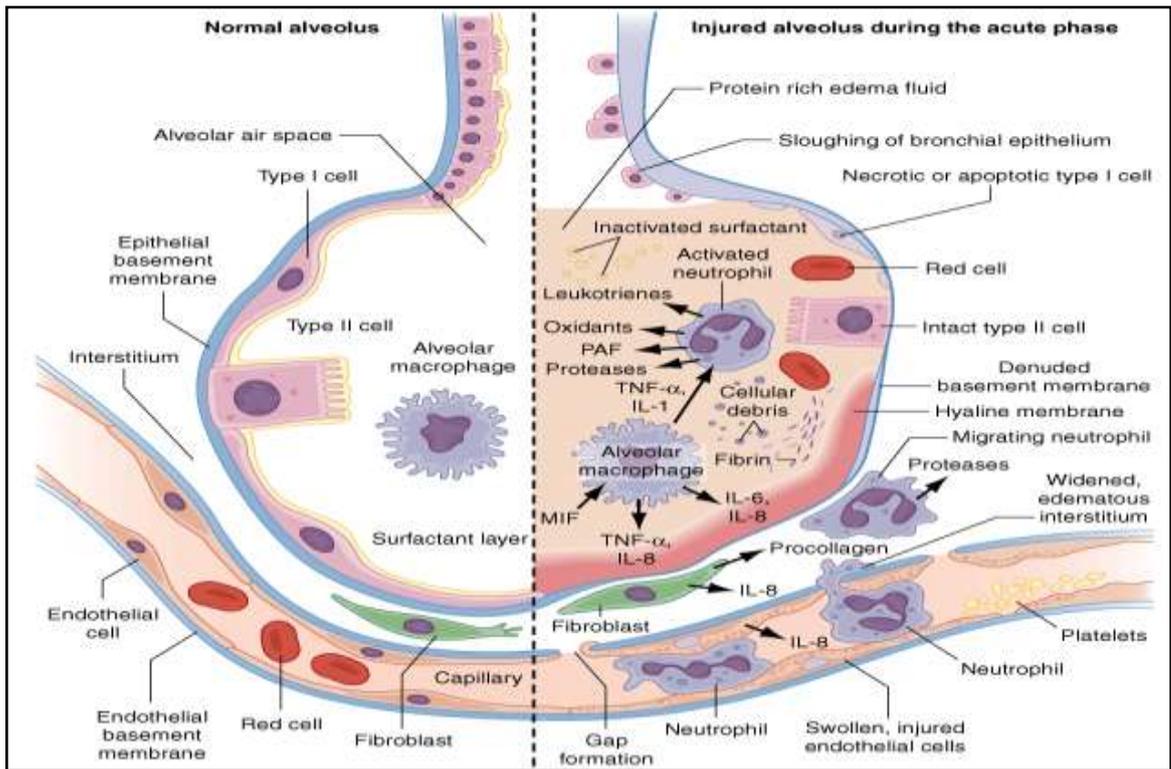
Disfungsi Seluler, Jaringan, dan Organ

Mekanisme yang mendasari di balik disfungsi jaringan dan organ dalam sepsis adalah penurunan pengiriman dan pemanfaatan oksigen oleh sel-sel sebagai akibat dari hipoperfusi. Hipoperfusi terjadi karena disfungsi kardiovaskular yang terlihat pada sepsis. (Jones, 2011). Insidens kardiomiopati septik bervariasi dari 18% hingga 60% dalam berbagai penelitian. Hal ini diduga terkait dengan sitokin yang beredar, seperti TNF α dan IL-1 β , yang dapat menyebabkan depresi miosit jantung dan gangguan fungsi mitokondria. Gambaran terpenting kardiomiopati septik adalah onset akut dan reversibel. Kedua, fraksi ejeksi ventrikel kiri bawah disertai oleh tekanan pengisian ventrikel normal atau rendah (tidak seperti syok kardiogenik) dengan peningkatan kepatuhan ventrikel kiri. Banyak penelitian telah menunjukkan disfungsi sistolik dan diastolik dengan penurunan volume stroke dan peningkatan *end-diastolik* dan *volume end-sistolik* pada sepsis. Efek pasti pada mortalitas akibat depresi miokard, bagaimanapun belum ditetapkan. Selain itu, karena pelebaran arteri dan vena (diinduksi oleh mediator inflamasi) dan konsekuensinya berkurangnya aliran balik vena, keadaan hipotensi dan syok distributif dihasilkan oleh sepsis (Gyawali, 2019).

Terdapat pelebaran ketiga komponen mikrovaskulatur seperti arteriol, venula, dan kapiler. Ini diperburuk oleh kebocoran cairan intravaskular ke ruang interstitial sebagai akibat dari hilangnya fungsi penghalang endotel yang disebabkan oleh perubahan dalam kaderin

endotel dan persimpangan yang rapat. Semua perubahan di atas dalam hemodinamik tubuh bersamaan dengan trombosis mikrovaskular (dijelaskan sebelumnya) dapat menyebabkan hipoperfusi jaringan dan organ. Akibatnya, ada peningkatan glikolisis anaerob dalam sel yang menghasilkan produksi asam laktat. Selain itu, *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dihasilkan oleh respon inflamasi menyebabkan disfungsi mitokondria dan penurunan kadar ATP. Mekanisme ini menyebabkan kerusakan pada tingkat sel. Perubahan yang lebih luas yang dijelaskan di bawah ini yang terjadi pada jaringan dan organ secara kolektif dan kumulatif berkontribusi pada banyak morbiditas dan mortalitas sepsis (Gyawali, 2019).

Terdapat perubahan signifikan pada endotelium dengan gangguan fungsi penghalang, vasodilatasi, peningkatan adhesi leukosit, dan pembentukan prokoagulan. Hal ini menghasilkan akumulasi cairan edema di ruang interstitial, rongga tubuh, dan jaringan subkutan. Di paru-paru, ada gangguan penghalang alveolar-endotel dengan akumulasi cairan kaya protein di ruang paru interstitial dan alveoli. Ini dapat menyebabkan ketidakcocokan ventilasi-perfusi, hipoksia, dan penurunan kepatuhan paru-paru yang menghasilkan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) dalam kasus-kasus ekstrim (Gyawali, 2019).



Keterangan Gambar : Pada fase akut (sisi kanan), terjadi kerusakan sel epitel bronkial dan alveolar, dengan pembentukan membran hialin yang kaya protein pada membran basal. Neutrofil terlihat menempel pada endotel kapiler yang mengalami cedera dan melewati interstitium ke dalam *air space*, yang diisi dengan cairan edema yang kaya protein. Di *air space*, makrofag alveolar mensekresi sitokin, interleukin-1, 6, 8, dan 10, (IL-1, 6, 8, dan 10) dan faktor nekrosis tumor a (TNF- α), yang bekerja secara lokal untuk merangsang kemotaksis dan mengaktifkan neutrofil. Makrofag juga mengeluarkan sitokin lain, termasuk interleukin-1, 6, dan 10. Interleukin-1 juga dapat merangsang produksi matriks ekstraseluler oleh fibroblas. Neutrofil bisa melepaskan oksidan, protease, leukotrien, dan molekul proinflamasi lainnya, seperti faktor pengaktifan platelet (PAF). Sejumlah mediator antiinflamasi juga ada di sekitar alveolar, termasuk *interleukin-1-reseptor antagonis*, *resptor tumor nekrosis faktor*, *autoantibodi against interleukin-8*, dan sitokin seperti interleukin-10 dan 11.

Gambar 4. Cedera alveolus pada fase akut ALI dan ARDS (sisi kanan). (Ware LB, Matthay MA., 2000)

Di ginjal, kombinasi penurunan perfusi ginjal, nekrosis tubular akut, dan defek yang lebih halus pada mikrovaskulatur dan tubulus bersama-sama menghasilkan berbagai tingkat cedera ginjal akut. Di hati, ada penekanan bilirubin yang menghasilkan kolestasis. Perubahan mental umumnya dicatat dalam sepsis dan merupakan indikasi disfungsi SSP. Perubahan endotel yang dijelaskan di atas merusak penghalang darah-otak, menyebabkan masuknya racun, sel-sel inflamasi, dan sitokin.

Perubahan berikutnya dari edema serebral, gangguan *neurotransmitter*, stres oksidatif, dan kerusakan *white matter* menimbulkan spektrum klinis ensefalopati septik yang bervariasi dari kebingungan ringan hingga delirium dan koma. Sepsis diketahui menghasilkan keadaan katabolik. Ada kerusakan otot yang cepat dan signifikan untuk menghasilkan asam amino untuk glukoneogenesis yang akan memicu sel-sel kekebalan. Selain itu, peningkatan resistensi insulin dapat menyebabkan keadaan hiperglikemia (Gyawali, 2019).

2.1.5 Diagnosis

Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya :

1. Infeksi, meliputi (a) Faktor predisposisi infeksi, (b) Tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung, (c) Respon inflamasi
2. Tanda disfungsi/gagal organ

Faktor-faktor predisposisi infeksi, meliputi faktor genetik, usia, status nutrisi, status imunitas, komorbiditas (asplenia, penyakit kronis,

transplantasi, keganasan, kelainan bawaan), dan riwayat terapi (steroid, antibiotik, tindakan invasif)

Tanda infeksi berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratorium. Secara klinis ditandai oleh demam atau hipotermi, atau adanya fokus infeksi. Secara laboratorium digunakan penanda infeksi yaitu pemeriksaan tepi (leukosit, trombosit, rasio neutrofil : limfosit, *shift to the left*), pemeriksaan morfologi darah tepi (granulasi toksik, *dohles body* dan vakuola dalam sitoplasma memiliki sensitivitas 80% untuk memprediksi infeksi). *C-Reactive Protein (CRP)* dan prokalsitonin, dengan pemeriksaan berkala/berulang sesuai dengan keputusan klinisi dan ketersediaan fasilitas pelayanan di tiap rumah sakit. Sepsis memerlukan pembuktian adanya mikroorganisme yang dapat dilakukan melalui pemeriksaan apusan garam, hasil kultur (biakan) atau *Polymerase Chain Reaction (PCR)*. Pencarian fokus infeksi lebih lanjut dilakukan dengan pemeriksaan analisis urin, feses rutin, pungsi lumbal, dan pencitraan sesuai indikasi.

Secara klinis respon inflamasi terdiri dari :

1. Demam (suhu inti > 38 atau suhu aksila > 37 atau hipotermia (suhu inti < 36))
2. Takikardia: rerata denyut jantung diatas normal sesuai usia tanpa terdapat stimulus eksternal, obat kronis dan nyeri. Atau peningkatan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan lebih dari 0,5 sampai 4 jam
3. Bradikardia (pada anak < 1 tahun): rerata denyut jantung kurang dari normal sesuai usia tanpa adanya stimulus vagal eksternal, beta

bloker, dan penyakit jantung kongenital, atau penurunan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan lebih dari 0,5 jam

4. Takipneu: rerata frekuensi nafas diatas normal

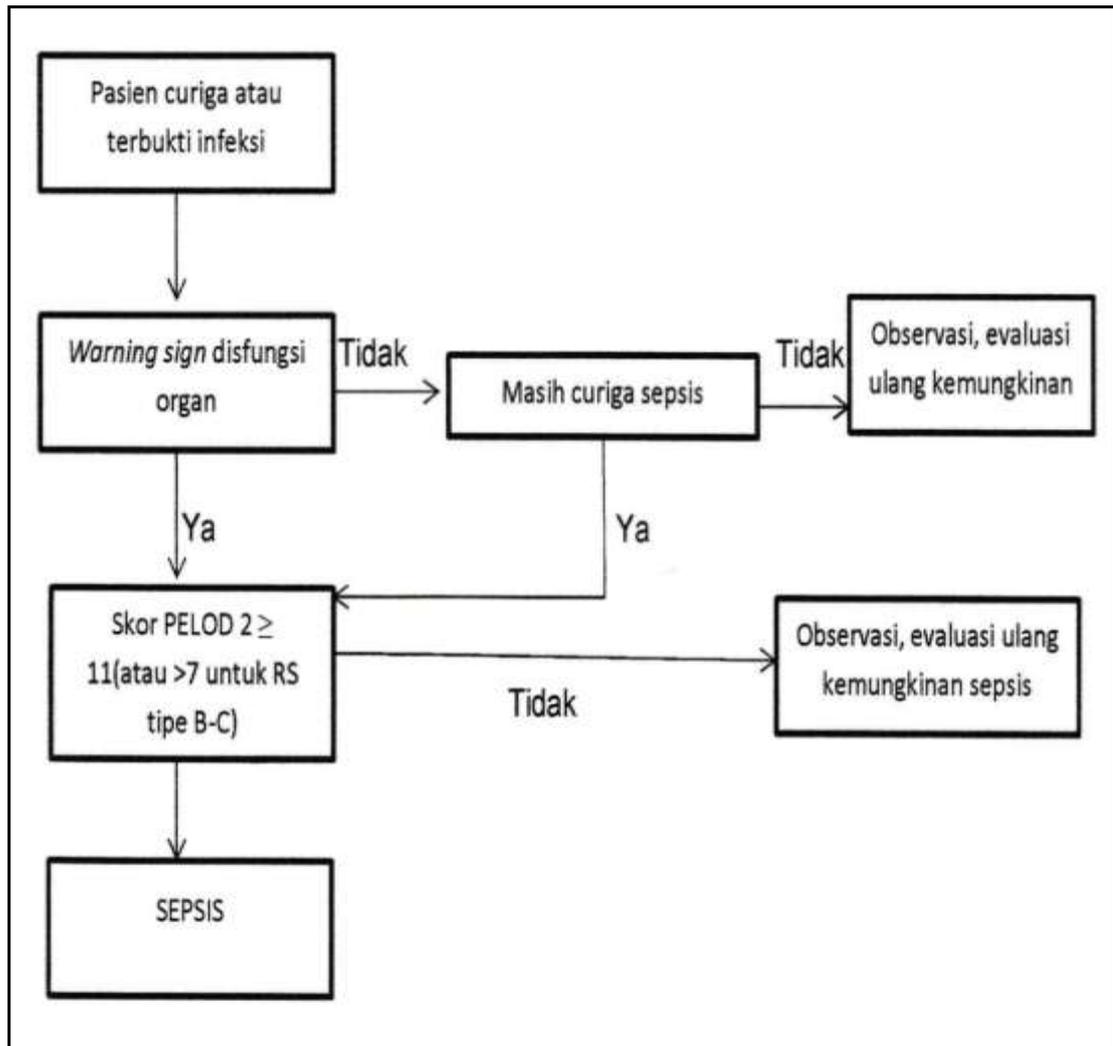
Tabel 3: Denyut jantung dan frekuensi napas normal (Hadinegoro, Sri Rezeki.S, dkk. 2016)

Kelompok Usia	Denyut Jantung per menit*	Frekuensi Napas per menit*
0 hari - 1 bulan	100 ^m - 190	≤68
>1 bulan - <2 tahun	90 ^m - 180	≤58
2-5 tahun	≤160	≤44
6-12 tahun	≤140	≤38
13-18 tahun	≤130	≤35

Tabel 4: Penanda Biologis Infeksi(Hadinegoro, Sri Rezeki.S, dkk. 2016)

Penanda biologis	Kegunaan	Keterbatasan	Cut-off	Validitas
Leukosit	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosis untuk infeksi dan sepsis 	Keterbatasan: tidak spesifik untuk menunjukkan infeksi	0 hr-1 mgg : >34.000/mm ³ 1 mgg-1 bln : >19.500 atau <5.000/mm ³ 1 bln-1 thn : >12.500 atau <5.000/mm ³ 2-5 thn : >15.500 atau <6.000/mm ³ 6-12 thn : >13.500 atau <4.500/mm ³ 13-18 thn : >11.000 atau <4.500/mm ³	Sensitivitas: 57,0% Spesifitas: 53,5% PPV: 55,2% NPV: 55,7%
Limfosit	<ul style="list-style-type: none"> Limfopenia menunjukkan diagnosis bakteremia 	Keterbatasan: dapat menurun pada infeksi virus, penyakit kritis, atau malnutrisi	<1300 / μ L	Sensitivitas: 73,9% Spesifitas: 57,0% PPV: 63,0% NPV: 68,8%
Rasio neutrofil : limfosit	<ul style="list-style-type: none"> Peningkatan rasio menunjukkan diagnosis bakteremia 	Keterbatasan: dapat menurun pada infeksi virus, penyakit kritis, atau malnutrisi	>10	Sensitivitas: 77,2% Spesifitas: 63,0% PPV: 67,6% NPV: 73,4%
C reactive protein (CRP)	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosis untuk infeksi dan sepsis Menentukan derajat keparahan infeksi 	Keterbatasan: kinetik lambat, tidak spesifik untuk menunjukkan infeksi (meningkat pada keadaan inflamasi)	1,56-110 mg/L	Sensitivitas: 45-90% (infeksi); 31-82% (sepsis) Spesifitas: 33-88% PPV: 31-100% NPV: 81-97%
Prokalsitonin (PCT)	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosis dini sepsis Faktor prognostik (indikator perbaikan sepsis) Menentukan lama pemberian antibiotika 	Keterbatasan: dapat meningkat pada penyakit non-infeksi (trauma berat, pasca henti jantung, pembedahan, karsinoma tiroid medular, penyakit autoimun)	0,3-8,05 ng/ml	Sensitivitas: 74,8-100% Spesifitas: 70-100% PPV: 55-100% NPV: 56,3-100%
PCT + CRP	<ul style="list-style-type: none"> Membedakan infeksi bakteri, virus, dan jamur 	Belum ada penelitian klinis	Bakteri: CRP >10 mg/L; PCT >0,3 ng/ml, Jamur: CRP 10-100 mg/L, PCT 0,3-2 ng/ml, Virus: CRP <10mg/L; PCT <2 ng/ml	

Tanda disfungsi organ meliputi disfungsi sistem kardiovaskular, respirasi, hematologi, sistem saraf pusat dan hepatic. Disfungsi organ ditegakkan berdasarkan skor *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD 2). Diagnosis sepsis ditegakkan bila skor ≥ 11 (atau ≥ 7).



Gambar 5: Alur penegakan diagnosis sepsis (Hadinegoro, Sri Rezeki.S, dkk., 2016)

2.1.6 Evaluasi Disfungsi Organ

1. Disfungsi Kardiovaskular

Meskipun dengan pemberian bolus cairan intravena ≥ 40 ml/kgBB, terdapat kondisi:

- Penurunan tekanan darah di bawah persentil 5 berdasarkan usia, atau tekanan darah sistolik < 2 SD di bawah nilai normal berdasarkan usia, atau
- Memerlukan obat vasoaktif untuk mempertahankan tekanan darah dalam rentang normal (dopamin dengan dosis $> 5\mu\text{g/kgBB/menit}$ atau dobutamin, epinefrin, dan norepinefrin pada semua dosis yang diberikan, atau
- Dua dari keadaan berikut :
 1. Asidosis metabolik yang tidak dapat dijelaskan, dengan defisit basa > 5 mEq/L
 2. Peningkatan kadar laktat arteri $> 2x$ lipat di atas kadar normal
 3. Oliguri, dengan produksi urin $< 0,5$ ml/kgBB/jam
 4. Pemanjangan waktu pengisian kapiler, yakni > 5 detik
 5. Perbedaan antara temperatur inti dan perifer $> 3^\circ\text{C}$

2. Disfungsi Respirasi

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ tanpa disertai penyakit jantung bawaan sianotik atau penyakit paru yang mendasari; atau
- $\text{PaCO}_2 > 65$ atau 20 mmHg di atas batas bawah PaCO_2 ; atau

- Memerlukan $FiO_2 > 50\%$ untuk mempertahankan saturasi perifer $\geq 92\%$; atau
- Memerlukan alat bantu ventilasi mekanik invasif maupun non invasif

3. Disfungsi Neurologi

- Skor *Glasgow Coma Scale* ≤ 11
- Perubahan status mental secara akut dengan penurunan skor *Glasgow Coma Scale* ≥ 3 dari batas bawah yang abnormal

4. Disfungsi Hematologi

- Jumlah platelet $< 80.000/mm^3$ atau penurunan 50% dari jumlah platelet tertinggi selama periode 3 hari

5. Disfungsi Ginjal

- Kadar kreatinin serum ≥ 2 kali lipat dari batas atas kadar kreatinin serum berdasarkan usia; atau
- Peningkatan kreatinin serum 2 kali lipat dari batas bawah kreatinin serum

6. Disfungsi Hati

- Kadar bilirubin total ≥ 4 mg/dL (kriteria ini tidak dapat digunakan pada usia 0 hari sampai 7 hari); atau
- Kadar ALT 2 kali lipat diatas nilai normal berdasarkan usia

2.1.7 Tatalaksana

Tatalaksana sepsis ditujukan ada penanggulangan infeksi dan disfungsi organ.

1. Tatalaksana infeksi

Komponen penting dari manajemen awal sepsis adalah dimulainya terapi antibiotik yang tepat dan kontrol sumber. Memilih rejimen yang tepat sering kali menantang dan dipengaruhi oleh sejumlah faktor penentu termasuk, tetapi tidak terbatas pada infeksi dan antibiotik sebelumnya yang diterima, pola aktivitas patogen lokal dan kerentanan antibiotik, komorbiditas klinis utama, dan sindrom klinis yang mendasarinya. Patogen yang paling sering dikaitkan dengan kematian terkait sepsis adalah cocci gram positif, diikuti oleh basil gram negative (Kumar, 2006)

Terapi antibiotik yang tepat didefinisikan sebagai penggunaan setidaknya satu antibiotik dengan aktivitas *in vitro* terhadap bakteri penyebab. Selain itu, pasien yang diobati dengan rejimen antibiotik kombinasi empiris yang aktif terhadap bakteri gram negatif menghasilkan peningkatan tingkat terapi antibiotik awal yang tepat bila dibandingkan dengan monoterapi. Tingkat kecurigaan yang moderat juga harus dipertahankan untuk kemungkinan fungemia (khususnya candidemia) pada pasien yang sakit kritis dengan demam persisten meskipun terapi antibiotik empiris. *The Infectious Diseases Society of America (IDSA)* merekomendasikan inisiasi terapi anti jamur empiris

baik dengan Echinocandin Atau Flukonazol dalam kasus tersebut.(Pappas, 2016)

Rekomendasi saat ini dari Kampanye Penggabungan Sepsis adalah untuk membatasi terapi spektrum luas empiris hingga 3-5 hari kecuali dalam kasus-kasus tertentu seperti pasien neutropenia dan pada patogen yang resisten multi-obat, seperti *Acinetobacter* dan *Pseudomonas* , di mana durasi kombinasi empiris yang lebih lama terapi antibiotik mungkin diperlukan. Pada akhirnya, pilihan antibiotik empiris adalah keputusan spesifik pasien dengan masukan dari pola kerentanan antibiotik lokal dan rekomendasi dari komite pengawasan antibiotic (Micek, 2010).

Juga tidak terpisahkan dari keberhasilan manajemen sepsis adalah kontrol sumber. Ini mengacu pada segala tindakan fisik atau bedah yang dapat digunakan untuk mengendalikan fokus infeksi atau mengubah faktor penentu yang mendorong penyebaran atau persistensi infeksi. Ini dapat mencakup apa saja mulai dari drainase pengumpulan cairan yang terinfeksi dan pelepasan perangkat yang berpotensi terinfeksi (misalnya kateter vena sentral) hingga reseksi dan anastomosis usus berlubang. Dengan beberapa pengecualian (nekrosis pankreas yang terinfeksi), pedoman saat ini merekomendasikan pelembagaan tindakan pengontrolan sumber yang cepat setelah resusitasi awal dalam semua kasus di mana terdapat fokus infeksi yang pasti yang dapat menerima tindakan tersebut. Ini

sangat penting dalam *Necrotizing Soft Tissue Infection* (NSTI). (Marshall, 2006)

Metode kontrol sumber yang optimal dipilih berdasarkan analisis risiko/manfaat dari intervensi. Kemajuan terbaru dalam teknik radiologis dan pengembangan intervensi perkutan telah menawarkan apa yang kadang-kadang merupakan alternatif bedah yang sama efektif dan kurang invasifnya dengan kontrol sumber. Peningkatan modalitas diagnostik juga memungkinkan untuk deteksi dini fokus infeksi okultisme klinis. (Gyawali, 2019)

2. Tatalaksana disfungsi organ

- a. Pernafasan, meliputi pembebasan jalan nafas (non invasif dan invasif dan pemberian suplementasi oksigen)
- b. Resusitasi cairan dan tatalaksana hemodinamik, meliputi akses vaskular secara cepat, resusitasi cairan dan pemberian obat-obatan vasoaktif. Resusitasi cairan harus memperhatikan aspek *fluid responsiveness* dan menghindari kelebihan cairan > 15% per hari.
- c. Transfusi darah
 - Transfusi *packed red cell*, diberikan bila saturasi vena cava superior ScvO₂ < 70% atau Hb < 7 gr/dl)
 - Transfusi konsentrat trombosit, profilaksis pada kadar trombosit < 10.000/mm³ tanpa perdarahan aktif atau < 20.000/mm³ dengan risiko bermakna perdarahan aktif, bila pasien akan menjalani pembedahan atau prosedur invasif, kadar trombosit

dianjurkan $> 50.000/\text{mm}^3$. Terapi diberikan pada kadar trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$ dengan perdarahan aktif.

- Transfusi plasma

d. Kortikosteroid

Hidrokortison suksinat 50 mg/m²/hari diindikasikan untuk pasien syok refrakter katekolamin atau terdapat tanda-tanda insufisiensi adrenal

e. Kontrol glikemik

Gula darah dipertahankan 50-180 mg/dl. Apabila gula darah > 180 mg/dl, *glucose infusion rate* (GIR) diturunkan sampai 5 mg/kgbb/menit. Bila gula darah > 180 mg/dl, dengan GIR 5 mg/kgbb/menit, GIR dipertahankan dan titrasi *rapid acting insulin* 0,05-0,1 IU/kg

f. Nutrisi

Nutrisi diberikan setelah respirasi dan hemodinamik stabil, diutamakan secara enteral dengan kebutuhan fase akut 65 kcal/kg/hari

g. Menghilangkan sumber infeksi

Melakukan *debridement*, mengeluarkan abses dan pus, membuka alat dan kateter yang berada dalam tubuh merupakan bagian dari eradikasi sumber infeksi.

2.2.8 Prognosis

Prognosis pasien dengan sepsis bergantung pada beberapa ketepatan diagnosis dan tatalaksana. Beberapa faktor resiko yang mempengaruhi mortalitas pasien dengan sepsis berupa:

1. Usia

Respons pejamu terhadap sepsis bergantung pula terhadap kematangan sistem imunitas. Tahap perkembangan sistem imun menunjukkan bahwa semakin muda usia, semakin sedikit tingkat kematangan sistem imun yang telah dicapai, sehingga semakin rendah pula kemampuan membunuh patogen. Hal tersebut dapat meningkatkan risiko kematian pada anak dengan usia muda yang mengalami sepsis.

Penelitian oleh Saraswati D (2014) membagi variabel usia menjadi kelompok kurang dari 5 tahun dan lebih sama dengan 5 tahun, didapatkan kedua kelompok usia tidak mempunyai perbedaan sebagai faktor risiko yang berperan terhadap mortalitas sepsis pada anak. Penelitian lain oleh Maat et al (2007) menemukan risiko mortalitas yang lebih tinggi pada anak di bawah usia 3 tahun.

2. Status Gizi

Keadaan malnutrisi terutama gizi buruk dapat meningkatkan kerentanan pejamu terhadap penyakit terutama pada anak, serta menimbulkan imunodefisiensi sekunder. Ditambah lagi, infeksi sendiri

dapat menimbulkan malnutrisi terutama gizi buruk pada pejamu akibat meningkatnya metabolisme (Khan et al., 2012).

Komplikasi malnutrisi pada anak dengan sepsis dapat mengenai seluruh sistem, seperti menurunkan respon imun, atrofi, dan mempermudah terjadinya translokasi bakteri saluran cerna akibat peningkatan permeabilitas barrier intestinal. Pada akhirnya, anak akan mengalami masa penyembuhan luka yang lebih lama, infeksi lain atau reinfeksi, dan meningkatkan angka kematian.

3. Jenis Kelamin

Faktor risiko jenis kelamin dalam hal mortalitas sepsis masih kontroversial. Penelitian oleh Hendra (2010) melaporkan dari 37 anak, sekitar 20 (54,1%) laki-laki dan tidak ditemukan perbedaan bermakna pada kedua jenis kelamin. Penelitian kohort, perempuan dengan sepsis berat atau syok sepsis lebih tinggi angka mortalitasnya. Penelitian oleh Martin GS (2003), didapatkan jenis kelamin laki-laki merupakan prediktor independent kematian sepsis.

Beberapa literatur menyebutkan jenis kelamin perempuan mempunyai prognosis yang lebih baik dalam menghadapi komplikasi sepsis. Hal ini disebabkan karena hormon progesteron berfungsi sebagai imunomodulator (Schroeder dkk., 2001).

II.2 Gangguan ginjal akut (GgGA)

II.2.1 Definisi

Gangguan Ginjal Akut (GgGA) atau *Acute Kidney Injury* (AKI) sekarang diakui sebagai masalah kesehatan utama yang mempengaruhi jutaan orang pasien di seluruh dunia dan mengarah pada penurunan kelangsungan hidup dan peningkatan risiko perkembangan menjadi penyakit ginjal kronis (CKD) (Jose, 2017).

Gangguan Ginjal Akut (GgGA) adalah terjadinya penurunan cepat (dalam jam hingga minggu) laju Filtrasi Glomerulus (LFG) yang umumnya berlangsung reversibel, diikuti kegagalan ginjal untuk mengekskresi sisa metabolisme nitrogen, dengan tanpa gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit dan homeostasis asam-basa (KDIGO, 2012).

GgGA adalah sindrom heterogen yang mencakup kelainan hemodinamik yang mengganggu perfusi normal ginjal dan penurunan GFR tanpa cedera parenkim yang jelas, obstruksi sebagian atau total pada aliran urin, dan mengakibatkan cedera parenkim akut pada glomerulus, interstitial, tubular, atau disfungsi vaskular. Penyebab GgGA paling umum pada pasien yang sakit kritis meliputi disfungsi prerenal yang dimediasi secara hemodinamik dan nekrosis tubular akut akibat cedera iskemia-reperfusi, pajanan nefrotoksik, atau sepsis (Jose, 2017).

II.2.2. Epidemiologi

Gangguan Ginjal Akut telah menjadi tantangan kesehatan global utama dengan perkiraan 13,3 juta kasus per tahun yang mengarah ke perkiraan kematian 1,7 juta kematian per tahun secara global,

meningkatnya prevalensi GgGA sangat terkait dengan peningkatan awal dan jangka panjang morbiditas dan mortalitas pasien. Baru-baru ini meta-analisis yang dilakukan oleh Susantitaphong et al., 2013 dikumpulkan tingkat kejadian GgGA adalah 33,7% (95% CI, 26,9 hingga 41,3) dan angka kematian terkait GgGA adalah 13,8% pada anak-anak (95% CI, 8,8-21,0) (Maqbool, 2018).

Studi melaporkan tingkat kematian antara 11% dan 63% pada pasien anak-anak yang datang dengan GgGA memiliki periode rawat inap yang lebih lama dan tinggal di unit perawatan intensif anak (PICU), dan memiliki kebutuhan yang lebih besar terhadap ventilasi mekanik. Selain itu, anak-anak yang selamat dari GgGA mungkin berkembang dengan penyakit ginjal kronis (hingga 60% anak-anak tetap dengan proteinuria, hipertensi, dan beberapa yang mengalami penurunan derajat Laju Filtrasi Glomerulus (LFG)) (Cleto, 2019).

Sepsis-related AKI (SA-AKI) menandakan beban morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada anak-anak dan orang dewasa dengan *critical illness*. Injury selama SA-AKI terjadi sejak awal penyakit kritis dan setelah masuk ICU. Dalam kelompok besar baru-baru ini, 68% dari 5443 pasien dengan syok septik memiliki bukti GgGA dalam waktu 6 jam setelah mengalami syok. Perkembangan GgGA kemudian selama episode sepsis telah dikaitkan dengan hasil klinis yang lebih buruk dan peningkatan angka kematian (76,5 vs 61,5% pada GgGA awal) (Alobaidi, 2015).

II.2.3 Klasifikasi

Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) (2007) mengeluarkan sistem klasifikasi GgGA dengan kriteria RIFLE yang terdiri dari 3 kategori yaitu berdasarkan peningkatan kadar kreatinin serum, penurunan LFG dan kriteria *Urine Output* (UO) seperti terlihat pada tabel 1. Kemudian oleh *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) kriteria ini dimodifikasi dengan kategori R, I, dan F pada kriteria RIFLE secara berurutan adalah sesuai dengan kriteria AKIN tahap 1, 2, dan 3. Kategori L dan E pada kriteria RIFLE menggambarkan hasil klinis (*outcome*) sehingga tidak dimasukkan dalam tahapan seperti terlihat pada tabel. (Ricci, Z., Cruz, D., & Ronco, C., 2008).

Tabel 5: Klasifikasi GgGA berdasarkan kriteria RIFLE, ADQI Revisi 2007

Kategori	Peningkatan SCr	Penurunan LFG	Kriteria UO
<i>Risk</i>	$\geq 1,5$ kali nilai dasar	$> 25\%$ nilai dasar	< 0.5 ml/Kg/jam, ≥ 6 jam
<i>Injury</i>	$\geq 2,0$ kali nilai dasar	$> 50\%$ nilai dasar	< 0.5 ml/Kg/jam, ≥ 12 jam
<i>Failure</i>	$\geq 3,0$ kali nilai dasar atau ≥ 4 mg/dL dengan kenaikan akut $\geq 0,5$ mg/dL	$> 75\%$ nilai dasar	< 0.3 ml/Kg/jam, ≥ 24 jam atau Anuria ≥ 12 jam
<i>Loss</i>	Penurunan fungsi ginjal menetap selama lebih dari 4 minggu		
<i>End Stage</i>	Penurunan fungsi ginjal menetap selama lebih dari 3 bulan		

Tabel 6: Klasifikasi GgGA berdasarkan kriteria AKIN

Stage	Peningkatan SCr (Serum Creatinin)	Kriteria UO
1	$\geq 1,5$ kali nilai dasar atau peningkatan ≥ 0.3 mg/dl (dalam 48 jam)	< 0.5 ml/Kg/jam, ≥ 6 jam
2	$\geq 2,0$ kali nilai dasar	< 0.5 ml/Kg/jam, ≥ 12 jam
3	$\geq 3,0$ kali nilai dasar atau ≥ 4 mg/dL dengan kenaikan akut $\geq 0,5$ mg/dL atau inisiasi terapi pengganti ginjal (Dialisis)	< 0.3 ml/Kg/jam, ≥ 24 jam atau Anuria ≥ 12 jam

Tabel 7 : Klasifikasi GgGA berdasarkan kriteria KDIGO

Stage	Peningkatan SCr	Kriteria UO
1	$\geq 1,5$ kali nilai dasar (dalam 7 hari) atau peningkatan ≥ 0.3 mg/dl (dalam 48 jam)	< 0.5 ml/Kg/jam, ≥ 6 jam
2	$\geq 2,0$ kali nilai dasar	< 0.5 ml/Kg/jam, ≥ 12 jam
3	$\geq 3,0$ kali nilai dasar atau ≥ 4 mg/dL dengan kenaikan akut $\geq 0,5$ mg/dL atau inisiasi terapi pengganti ginjal (Dialisis)	< 0.3 ml/Kg/jam, ≥ 24 jam atau Anuria ≥ 12 jam

Dalam penentuan derajat, harus diklasifikasikan berdasarkan derajat tertingginya karena berpengaruh terhadap prognosis. Apabila SCr dan UO memberikan hasil derajat yang berbeda, pasien diklasifikasikan dalam derajat yang lebih tinggi (Selewsky, 2014; Jose, 2017).

II.2.4 Etiopatogenesis

Mekanisme utama dari penyebab GgGA diklasifikasikan menjadi tiga kelompok besar, yaitu penurunan perfusi ginjal (prerenal), adanya penyakit intrinsik ginjal (renal) dan obstruksi renal akut (pascarenal). Penting untuk menentukan penyebab dan menilai reversibilitas dalam mengidentifikasi strategi yang tepat untuk meminimalkan severitas dari *injury* (Awdishu, 2017).

II.2.4.1 GgGA Pre-Renal

GgGA pre-renal adalah penyebab utama cedera ginjal. Penurunan perfusi ginjal dapat menyebabkan GgGA dengan atau tanpa hipotensi arteri sistemik. Intake cairan yang tidak adekuat, muntah proyektil, diare, dan demam dapat menyebabkan dehidrasi. Trauma yang mengakibatkan perdarahan masif menurunkan volume sirkulasi, mengakibatkan hipoperfusi ke ginjal. Sepsis, gagal jantung, dan sirosis adalah keadaan penyakit di mana dapat menyebabkan berkurangnya perfusi ke ginjal (Awdishu, 2017).

Sepsis dan syok septik adalah penyebab paling umum GgGA di ICU. Meski mekanisme yang menyebabkan sepsis dan syok septik masih belum diketahui, kemungkinan melibatkan respon inflamasi terhadap infeksi yang mengarah pada hipoperfusi dan kegagalan multi-organ. Operasi jantung dan gagal jantung penyebab paling umum kedua GgGA. *Cardiopulmonary bypass pump* dapat memicu racun eksogen dan endogen, kelainan metabolik, iskemia, cedera reperfusi, inflamasi, dan

stres oksidatif. Beberapa penelitian sedang menyelidiki penggunaan biomarker seperti IL-18 dan *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) untuk memprediksi GgGA pasca bedah jantung, sindrom hepatorenal, luka bakar, dan trauma juga dapat menyebabkan hipoperfusi ginjal. Mekanisme ini dianggap berasal dari syok, sindrom kompartemen, mediator inflamasi, dan perubahan pada perfusi jaringan (Ibrahim, 2013).

Penggunaan obat-obatan dapat terlibat dalam mengurangi aliran darah ke ginjal. *Angiotensin Converting Enzym Inhibitor (ACEI)* dan *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)* menyebabkan vasodilatasi arteriol eferen, reduksi tekanan intraglomerular dan menyebabkan penurunan GFR dan peningkatan SCr. Peningkatan sementara SCr merupakan hasil yang didapatkan dari berkurangnya GFR ketika memulai system Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS).

Obat antiinflamasi nonsteroid dapat menghambat sintesis prostaglandin vasodilatory, menyebabkan vasokonstriksi arteriol aferen. Juga menyebabkan retensi natrium dan air dan dapat meningkatkan tekanan darah. *Calcineurin Inhibitor* (misalnya, *cyclosporine* dan *tacrolimus*) dapat menyebabkan nefrotoksisitas akut dan kronis. Hasil toksisitas akut dari vasokonstriksi arteriol aferen karena peningkatan regulasi angiotensin II. Over-diuresis dengan loop diuretik dapat terjadi dalam penurunan volume sirkulasi dan penurunan perfusi ginjal, terutama pada pasien dengan kondisi peningkatan kerentanan terhadap perubahan hemodinamik, seperti sirosis dan gagal jantung (Awdishu, 2017).

II.2.4.2 GgGA Intrinsik

Gangguan ginjal intrinsik termasuk kerusakan glomerulus, tubulus, interstitium, dan pembuluh darah. Gangguan ini dapat diakibatkan oleh berbagai macam etiologi, kondisi penyakit, atau obat-obatan yang terkait. Sistem kekebalan tubuh memainkan peran besar dalam gangguan glomerulus, cedera interstitial, dan cedera vaskular. Obat yang menyebabkan cedera intrinsik dapat berupa nefrotoksin langsung, atau dapat merangsang respon imun. Dalam beberapa kasus, obat dapat menyebabkan cedera melalui lebih dari satu mekanisme, misalnya, cedera tubular dan cedera interstitial (Awdishu, 2017).

a. Glomerular

Gangguan autoimun memainkan peran besar dalam etiologi cedera glomerulus. Cedera glomerulus dapat terjadi karena kekebalan tubuh, penyakit atau kondisi yang dimediasi seperti *lupus nephritis*, nefropati imunoglobulin A, sindrom Wegner, poliartritis nodosa, atau infeksi pasca streptokokus. Obat-obat onkologi adalah agen yang paling sering terlibat dalam cedera glomerulus, dengan meningkatnya kejadian gangguan ginjal dari terapi baru dengan target sistem kekebalan tubuh. Penanda biomarker dengan adanya proteinuria dan peningkatan SCr dengan *delay onset of injury*.

Bukti lain cedera glomerulus termasuk hematuria dan adanya sel darah merah, sel darah merah, dan *casts* pada urinalisis. Biopsi ginjal sering diperlukan untuk menentukan etiologi *glomerulus injury* dan *guide*

manajemen. Glomerular injury termasuk interferon, pamidronate, gemcitabine, dan *VEGF inhibitors*. Interferon dapat mempengaruhi podosit, yang mengarah ke penyakit perubahan minimal atau *Focal Glomerulosclerosis Segmental (FSGS)*. Pamidronate, bifosfonat yang digunakan untuk mengobati hiperkalsemia dalam onkologi, juga telah dikaitkan dengan FSGS terkait dengan proteinuria dan cedera glomerulus yang disebabkan oleh mikroangiopati trombotik, *VEGF inhibitor* mengganggu sel endotel glomerulus dan celah diafragma, menyebabkan perubahan permeabilitas glomerulus. Gangguan ginjal yang disertai dengan hipertensi disebabkan oleh penurunan produksi endothelial NO (Awdishu, 2017; Jose, 2017).

b. Tubular

Cedera tubular umumnya disebabkan oleh antimikroba dan obat nefrotoksik. *Acute Tubular Necrosis (ATN)* adalah penyebab yang sering pada pasien GgGA yang sedang kritis dan merupakan jenis GgGA yang paling sering disebabkan oleh iskemia atau paparan nefrotoksin. ATN iskemik terjadi ketika terjadi hipoperfusi ginjal berlebihan dari mekanisme autoregulasi, mengawali *injury* sel dan kematian. Penyebab ATN iskemik termasuk keadaan hipovolemik (yaitu, perdarahan GI, dan *insensible losses*), curah jantung yang rendah dimasukkan ke dalam gagal jantung dan vasodilatasi sistemik dengan sepsis. ATN nefrotoksik dapat disebabkan oleh obat-obatan, *multiple myeloma*, rabdomiolisis, dan media kontras (Awdishu, 2017; Jose, 2017).

Ginjal rentan terhadap efek buruk dari obat-obatan. Ginjal menerima 25% curah jantung, kaya dalam pasokan darah, dan merupakan organ penyaring obat-obatan. ATN yang berhubungan dengan aminoglikosida dapat terjadi pada 11%-60% dewasa dan 12% dari neonatus. *Injury ATN* termasuk adanya defek pada tubulus distal, dan disfungsi tubulus proksimal dengan kelainan elektrolit (misalnya, hipomagnesemia dan hipokalemia). Timbulnya cedera adalah 48 jam dengan pengembalian ke baseline SCr dalam 3-7 hari. Cedera ini biasanya reversibel jika proses regenerasi tubular masih utuh (Awdishu, 2017; Jose, 2017).

Hipoksia seluler adalah penyebab *injury* molekuler selama Sepsis-associated GgGA. Hipoksia jaringan di ginjal selama sepsis dapat mengakibatkan inflamasi, perubahan *nitric oxide* intrarenal, stres nitrosatif atau homeostasis oksigen radikal, dan disregulasi. *Down regulation mediator Phosforilasi oksidatif* terjadi selama sepsis dan perlindungan *mitochondrial respiration* dapat mengurangi *injury* ginjal selama sepsis (Alobaidi, 2015).

Pada sepsis, penurunan LFG dapat terjadi pada keadaan tidak terjadi hipotensi, walaupun kebanyakan kasus sepsis yang berat terjadi kolaps hemodinamik yang memerlukan vasopressor. Efek hemodinamik pada sepsis dapat menurunkan LFG karena terjadi vasodilatasi arterial yang tergeneralisir akibat peningkatan regulasi sitokin yang memicu sintesis *nitric oxide* pada pembuluh darah. Maka terjadi vasodilatasi

arteriol eferen yang banyak pada sepsis awal atau vasokonstriksi renal pada sepsis yang berlanjut akibat aktivasi sistem nervus simpatis, sistem renin-angiotensin-aldosteron, vasopressin dan endothelin. Sepsis bisa memicu kerusakan endothelial yang menghasilkan thrombosis mikrovaskular, aktivasi reaktif oksigen spesies serta adhesi dan migrasi leukosit yang dapat merusak sel tubular renal (Prowle, 2015).

c. Interstitial

Kerusakan interstitial biasanya merupakan diagnosis yang jarang, mengingat kurangnya biomarker sensitif atau spesifik dari *injury* interstitial. *Acute Interstitial Necrosis (AIN)* dapat disebabkan oleh infeksi, obat-obatan, atau gangguan kekebalan tubuh infeksi yang umum termasuk pielonefritis, tetapi AIN juga bisa dikaitkan dengan TBC ginjal dan nefritis jamur. Obat yang paling sering terlibat dalam AIN termasuk antibiotik, OAINS (Obat Anti Inflamasi Non Steroid), dan diuretik. beberapa obat dapat mengkristal dan disimpan di interstitium sehingga menyebabkan respon imun.

Gangguan yang dimediasi oleh imun seperti glomerulonefritis dapat menyebabkan AIN. Eosinofil urin mungkin tidak ada dan bukan sebagai penanda sensitif untuk AIN. *Renal gallium scanning* dapat memberikan beberapa bukti diagnostik untuk AIN. Biopsi ginjal tetap menjadi *gold standar* untuk diagnosis, tetapi risiko dan manfaat biopsi harus dipertimbangkan, terutama dalam kasus-kasus ringan ketika

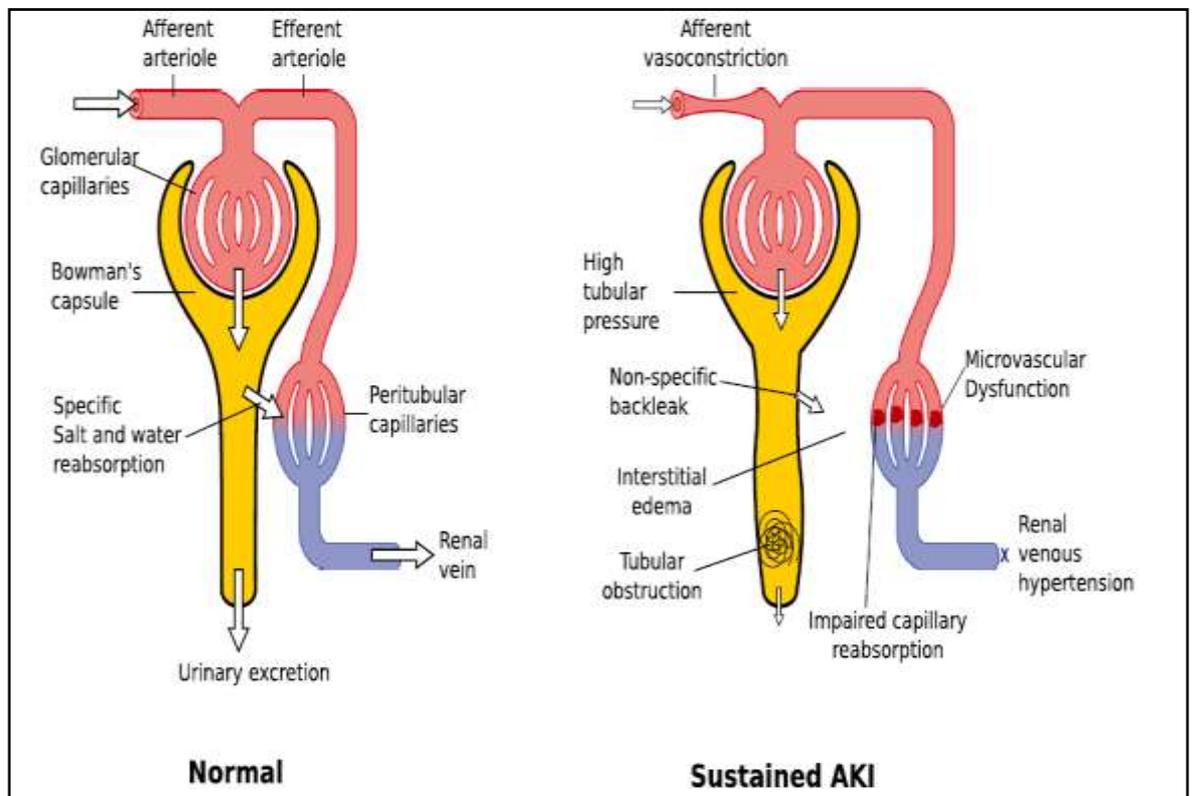
penghentian terapi memberikan perbaikan secara klinis (Awdishu, 2017; Jose, 2017).

d. Vaskuler / Trombotik

Gangguan pembuluh darah ginjal, yang dapat menyebabkan GgGA termasuk vaskulitis, hipertensi maligna, skleroderma, trombotik purpura trombositopenik/sindrom hemolitik-uremik, mikroangiopati trombotik, *disseminated intravascular coagulation*, oklusi arteri renalis mekanik (pembedahan, emboli, oklusi trombotik), dan trombosis vena ginjal. Mikroangiopati trombotik menggambarkan penyakit mikrotrombosis vaskular, trombositopenia konsumtif, dan anemia hemolitik mikroangiopati. Beberapa agen kemoterapi telah dikaitkan dengan trombotik mikroangiopati, termasuk Gemcitabine, Cisplatin, Mitomycin C, dan VEGF inhibitor (Awdishu, 2017; Jose, 2017).

II.2.4.3 GgGA Pasca-Renal

GgGA post-renal adalah hasil dari obstruksi ginjal. Penyebab tersering GgGA pasca-renal termasuk nefrolitiasis, hipertrofi prostat jinak, dan akibat pembedahan. Terdapat empat jenis batu ginjal yang utama adalah kalsium, asam urat, struvite, dan sistein. Batu kalsium yang paling umum. Jenis obat tertentu memiliki kelarutan yang relatif rendah dalam urin dan dapat mengkristal, dan dapat menghambat sistem drainase (Awdishu, 2017; Prowle, 2015).



Keterangan Gambar : Vasokonstriksi aferen terjadi sekunder akibat aktivasi TGF menyebabkan rendahnya tekanan hidrostatis glomerulus sedangkan tekanan tubular dan interstitial meningkat akibat respons inflamasi, disfungsi mikrovaskular, obstruksi tubular, dan kegagalan penyerapan dan penyaringan garam dan air. Peningkatan tekanan vena berkontribusi pada penurunan perfusi ginjal dan peningkatan tekanan interstitial ginjal (Prowle, 2015).

Gambar 6: Mekanisme kegagalan filtrasi yang disebabkan GgGA (Prowle, 2015)

II.2.5 Diagnosis

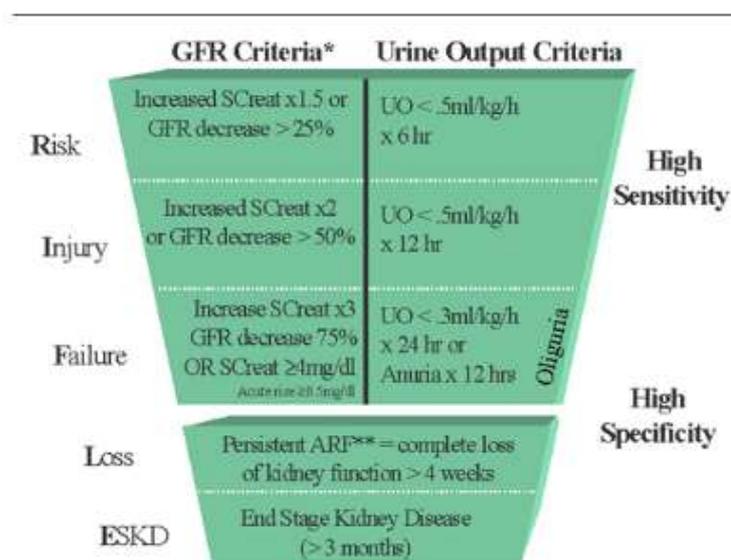
Anamnesis, pemeriksaan fisik dan riwayat seorang anak penting dievaluasi dalam mendiagnosis GgGA. Mengukur produksi urin selama beberapa hari sebelumnya dapat memberi informasi tentang penyebab dan tingkat keparahan episode GgGA.

Evaluasi sistematis potensi prerenal, intrinsik, dan postrenal adalah kunci untuk mendiagnosis asal GgGA. Seringkali, anamnesis memberikan informasi tentang penyebab atau faktor risiko GgGA prerenal, termasuk penurunan volume sirkulasi (gastroenteritis dan perdarahan), distribusi ulang volume sirkulasi (keadaan edematosa, sindrom nefrotik, dan sepsis), penurunan curah jantung (penyakit jantung), atau peningkatan resistensi terhadap aliran darah (sindrom kompartemen abdominal dan stenosis arteri renalis). Ketika mengevaluasi GgGA, penting untuk diingat bahwa peningkatan kreatinin biasanya terjadi hingga 48 jam setelah cedera ginjal. Oleh karena itu, penting untuk meninjau kembali episode hipotensi, hipoksia, sepsis, pembedahan, paparan kontras, dan paparan obat yang terjadi 48 hingga 72 jam sebelum episode GgGA menjadi jelas.

Sebagai evaluasi awal untuk GgGA dilakukan pemeriksaan elektrolit dasar, pengukuran kreatinin serum, urinalisis, pengukuran natrium urin, urea urin, kreatin urin, dan ultrasonografi ginjal. Seringkali, dari pemeriksaan urin dapat membedakan antara GgGA prerenal dan intrinsik (misalnya, ATN). Pencitraan memainkan peran kecil dalam diagnosis penyakit ginjal intrinsik. Ukuran ginjal, diukur dengan

Ultrasonografi ginjal, dapat memberikan informasi tentang durasi penyakit. Ginjal yang lebih besar mengarah pada proses akut yang melibatkan peradangan aktif. Ginjal yang sangat kecil untuk usia mungkin menunjukkan proses yang lebih kronis. (Selewski, 2014).

II.2.6 Klasifikasi



Keterangan Gambar : Skema klasifikasi untuk Gangguan ginjal akut (GgGA). Klasifikasi ini memisahkan kriteria untuk kadar kreatinin dan produksi urine. Pasien bisa didiagnosa dengan menilai kadar serum kreatinin atau perubahan produksi urine atau keduanya.

Gambar 7: Diagram kriteria RIFLE (Bellomo R et al., 2004)

Sistem klasifikasi yaitu: kriteria RIFLE (*R risk renal dysfunction, I injury, F failure, L loss of kidney function, and E end-stage renal disease*) telah diusulkan sebagai klasifikasi standar GgGA pada orang dewasa dan telah diadaptasi untuk pasien anak-anak. Penggunaan *Pediatric RIFLE* (pRIFLE) dalam klasifikasi GgGA lebih baik dan mencerminkan perjalanan GgGA pada anak-anak di unit perawatan intensif (ICU) (Andeoli 2009).

Yang menarik adalah kriteria RIFLE menunjukkan tiga stadium disfungsi renal dengan dasar kreatinin serum yang merefleksikan penurunan LFG disertai durasi dan beratnya penurunan pengeluaran urin. Dengan kriteria RIFLE, klinisi dapat menentukan stadium kerusakan ginjal yang masih dapat dicegah, keadaan telah terjadi kerusakan ginjal, ataupun telah terjadi gagal ginjal (Srisawat, dkk., 2010).

Risk (Risiko)

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 peningkatan serum kreatinin yang disertai 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). *Hoste et al.* 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. Kesulitan menggunakan kreatinin serum sebagai parameter tunggal risiko pada pasien GgGA menjelaskan dimasukkannya perubahan luaran urin dalam kriteria RIFLE. Penurunan luaran urin terutama pada pasien sakit kritis merupakan tanda awal penurunan fungsi ginjal. Namun, kriteria ini

tidak mengesampingkan faktor prerenal, dan sebagian besar kasus GgGA yang ditemui dalam praktik klinis kontemporer bersifat nonoligurik disamping luaran urin juga dipengaruhi oleh pemberian diuretik yang lama. (Biesen, dkk., 2006).

Cedera (Injury)

Dalam kriteria RIFLE, stadium injury didefinisikan sebagai penurunan kadar kreatinin serum ataupun penurunan luaran urin 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 membedakan etiologi antara prerenal dan renal karena keadaan hipoperfusi renal yang berkepanjangan dapat menyebabkan nekrosis tubular, sehingga pemulihan volume sirkulasi yang tepat waktu dapat mencegah kerusakan yang terjadi.

Untuk membedakan antara kelainan renal dan prerenal, selain penilaian klinis dan pemeriksaan urinalisis, digunakan deteksi kegagalan ginjal mengkonsentrasikan urin yaitu osmolaritas urin dan pemeriksaan fraksi ekskresi natrium (FENa). Namun demikian parameter tersebut memiliki kelemahan antara lain peningkatan FENa dapat ditemukan pada pasien dengan terapi diuretik walaupun terdapat azotemia prerenal, 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 GgGA intrinsik akibat alergi bahan kontras radiologi. FENa memiliki spesifisitas sekitar 80% untuk membedakan azotemia pre-renal dengan kelainan disfungsi

tubulus. *Hoste dkk* menemukan lebih dari sepertiga pasien (36,8%) yang mengalami GgGA stadium I ini akan berlanjut ke stadium F (Biesen, dkk., 2006).

Kegagalan (failure)

Failure didefinisikan sebagai peningkatan kreatinin serum atau penurunan LFG lebih dari 75% atau luaran urin 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 μ mol/L) yang terjadi secara akut. Kebutuhan akan *Renal Replacement Therapy* (RRT) meningkat pada stadium ini sampai lebih dari 50% dibandingkan dengan stadium I dan R (Biesen, dkk., 2006).

Saat pasien berada pada stadium ini, RRT menjadi pertimbangan yang penting diberikan sebagai intervensi untuk mencegah mortalitas. Secara umum indikasi RRT pada GgGA adalah bila terdapat *overload* cairan tubuh, hiperkalemia, asidosis metabolik dan gejala uremia. Walaupun tidak ditunjang bukti yang kuat namun beberapa ahli mempertimbangkan RRT pada stadium ini sebagai terapi suportif karena pasien yang tergolong stadium failure namun tidak mendapatkan RRT memiliki angka mortalitas yang tinggi, sehingga dipercaya RRT yang diberikan secara dini dapat menurunkan mortalitas.

Loss Of Renal Function dan End Stage Renal Disease

Terdapat kecenderungan peningkatan jumlah populasi pasien yang membutuhkan terapi dialisis sesuai dengan penelitian yang melaporkan

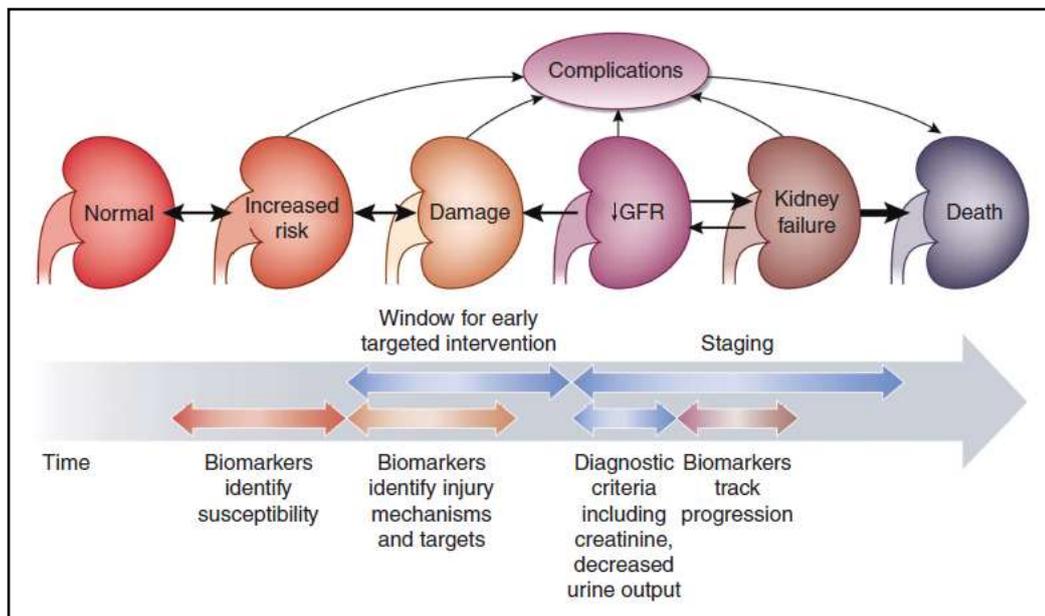
bahwa sebesar 13,8% pasien membutuhkan terapi dialisis secara terus-menerus saat keluar dari rumah sakit. Hal tersebut yang menyebabkan adanya kriteria RIFLE yang memuat lamanya waktu yang dibutuhkan pasien untuk terapi dialisis. Pada stadium loss, pasien membutuhkan RRT selama lebih dari empat minggu sementara pada pasien dengan disfungsi ginjal yang ireversibel tergolong pada stadium tahap terminal (*end stage*) membutuhkan RRT yang lebih lama lagi hingga dilakukan tranplantasi ginjal. Penelitian oleh *Acute renal failure network* menunjukkan bahwa kurang dari 50% pasien GgGAa yang selamat membutuhkan RRT (Biesen, dkk., 2006).

II.2.7 Prognosis

Mortalitas akibat GgGA bergantung pada kondisi klinis dan derajat gagal ginjal. Perlu diperhatikan faktor usia, makin tua makin jelek prognosanya. Adanya infeksi yang menyertai, perdarahan gastrointestinal dan penyebab lain yang akan memperburuk prognosa. Penyebab kematian tersering adalah infeksi (30-50%), perdarahan saluran cerna (10-20%), jantung (10-20%), gagal nafas (15%), dan gagal multiorgan dengan kombinasi hipotensi dan septikemia. Pasien yang menjalani hemodialisa angka kematiannya sebesar 50-60%. Oleh karena itu pencegahan, diagnosis dini, dan terapi dini perlu diperhatikan (Mehta, 2007).

II. 3 Biomarker pada Gangguan Ginjal Akut (GgGA)

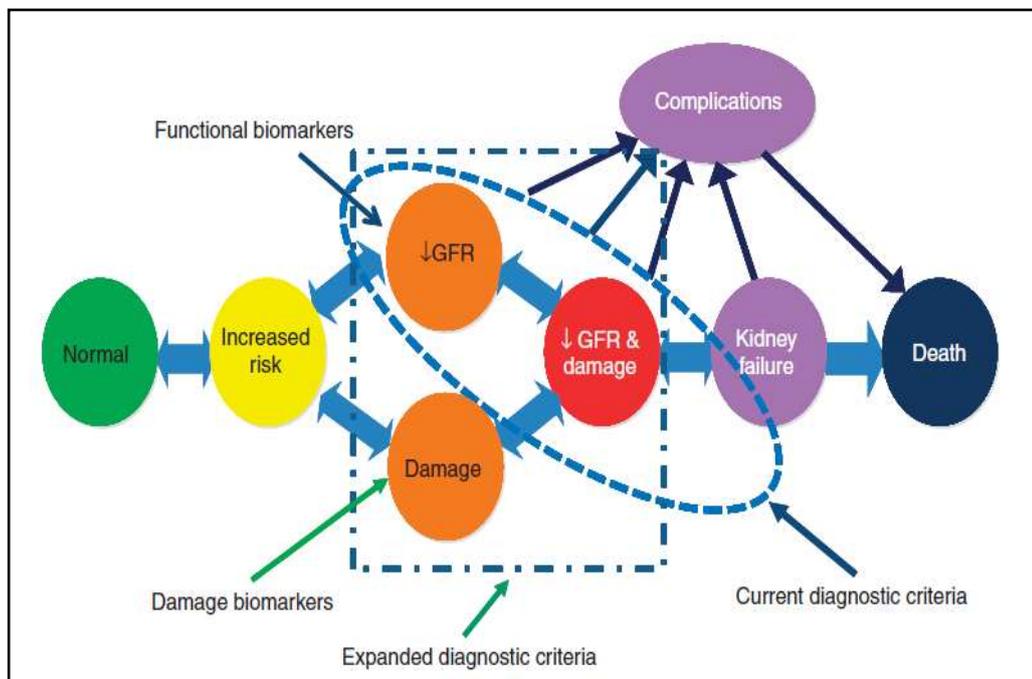
Biomarker GgGA dapat merupakan komponen dari serum atau urin. Biomarker urine cukup menjanjikan untuk mendeteksi GgGA awal, maka dapat diperkirakan lebih awal, karena itu, bisa berguna untuk diagnosis dini, identifikasi gangguan mekanisme, dan penentuan lokasi dan disfungsi yang terjadi. Biomarker yang ideal untuk GgGA harus terjangkau, cepat dan mudah untuk mengukur secara tepat dan akurat, dan dapat menentukan tingkat keparahan jika terjadi gangguan, khusus untuk ginjal, meningkat ditahap awal disfungsi, dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi (Parikh AG, 2016).



Keterangan Gambar : Potensi pemanfaatan biomarker untuk Gangguan Ginjal Akut (GgGA). Beberapa biomarker sekarang tersedia untuk menilai perubahan fungsi ginjal dan mendeteksi kerusakan ginjal. Biomarker ini dapat digunakan untuk diagnosis awal dan penentuan stadium, diagnosis banding, dan prognosis;

Gambar 8: Potensi Biomarker pada Gangguan Ginjal Akut (Murray, 2013)

Beberapa biomarker cedera tubular yang relatif baru telah diusulkan sebagai tes diagnostik baru untuk diagnosis dini terhadap terjadinya GgGA. Ketersediaan biomarker spesifik memungkinkan ditemukannya kerusakan ginjal secara terpisah dari perubahan fungsi ginjal. Kerusakan ginjal dan perubahan fungsi dapat mendahului satu sama lain atau terjadi bersamaan (Murray, 2013)

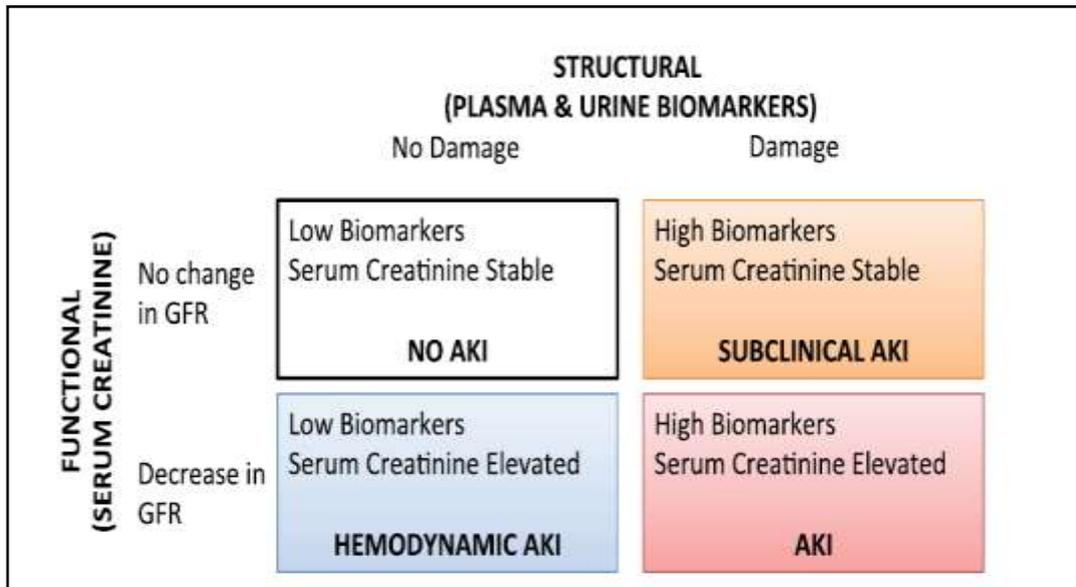


Keterangan Gambar: Gambar di atas adalah model konseptual yang telah dimodifikasi dari Gangguan ginjal akut (GgGA). Ketersediaan penanda biologis tertentu memungkinkan pengenalan kerusakan ginjal terpisah dari perubahan fungsi ginjal. Kerusakan ginjal dan perubahan fungsi dapat terjadi sebelumnya atau terjadi secara bersamaan. Waktu urutan kejadian tergantung pada etiologi, durasi kerusakan, dan kondisi dasar/ derajat kesehatan ginjal. Untuk itu, disulkanlah sebuah kerangka kerja konseptual yang dimodifikasi untuk memasukkan bukti kerusakan ginjal yang sebagai kriteria potensial untuk diagnosis AKI. Waktu diagnosis akan bergantung pada frekuensi penilaian biomarker spesifik kerusakan dan fungsi ginjal.

**Gambar 9: Model Konseptual Modifikasi Gangguan Ginjal Akut .
(Murray, 2013)**

Urutan waktu kejadian tergantung pada sifat dan kondisi kesehatan ginjal yang mendasarinya. Waktu diagnosis akan tergantung pada frekuensi penilaian biomarker spesifik dari kerusakan dan fungsi ginjal. Beberapa biomarker sekarang tersedia untuk menilai perubahan fungsi ginjal dan mendeteksi kerusakan ginjal. Biomarker ini dapat digunakan untuk diagnosis awal dan pementasan, diagnosis diferensial, dan prognosis (Murray, 2013).

Kreatinin serum adalah penanda yang baik terhadap fungsi ginjal yang dan bukan penanda cedera ginjal yang sensitif. Kreatinin serum memiliki banyak keterbatasan dalam mendiagnosa GgGA, terutama dalam ruang lingkup unit perawatan intensif sehingga kurang sensitif untuk menggambarkan tingkat disfungsi ginjal pada pasien sakit kritis. Munculnya penanda biologis baru dalam lingkup GgGA sangat membantu para klinisi untuk dapat mendiagnosa GgGA dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Penanda injury pada ginjal diperlukan untuk meningkatkan deteksi terhadap GgGA sedini mungkin. Penanda-penanda ini termasuk *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), Interleukin 18 (IL-18), *Liver Fatty Acid Binding Protein* (L-FABP), and α - and π -*Glutathione-S-Transferase* (GST), dan lain-lain (Koyner, 2010).



Keterangan Gambar : Studi yang telah dilakukan dalam 2 dekade terakhir telah mengidentifikasi biomarker GgGA dengan potensi yang cukup besar dalam kedokteran terapan. Biomarker ini dapat dibagi menjadi 5 kategori.

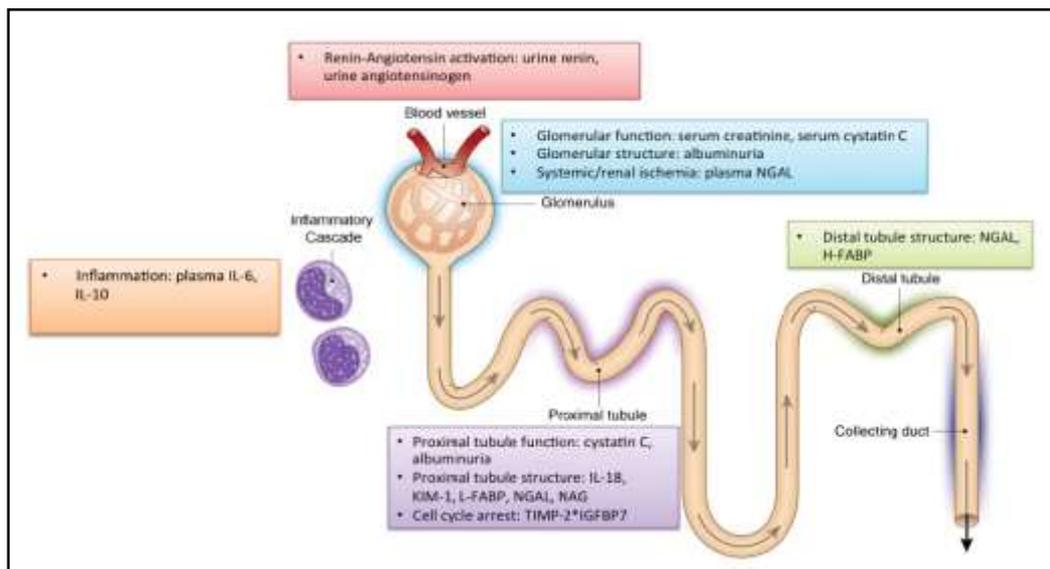
Gambar 10: Klasifikasi Struktural Versus Fungsional GgGA (Schaub, 2016)

Tabel 8: Biomarker baru yang telah ditemukan (Rizvi, 2017)

Biomarker category	Example
Functional biomarker	Cystatin C, proenkephalin
Urinary low-molecular-weight protein ^a	α_1 -microglobulin, β_2 -microglobulin, retinol-binding protein, adenosine deaminase-binding protein, cystatin C
Cellular injury/stress-associated protein	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, kidney injury molecule-1, liver-type fatty-acid-binding protein, tissue inhibitor of metalloproteinase 2, and insulin-like-growth-factor-binding protein 7
Urinary tubular enzyme	Proximal renal tubular epithelial antigen, α -glutathione S-transferase, pi-glutathione S-transferase, γ -glutamyltranspeptidase, alanine aminopeptidase, lactate dehydrogenase, N-acetyl-beta-glucosaminidase, alkaline phosphatase
Inflammatory mediator ^b	Interleukin-18

^a Undergoes glomerular filtration and is reabsorbed without secretion.
^b Released by renal cells.

Biomarker ini telah menunjukkan beberapa keterbatasan, terutama kurangnya spesifisitas. Memang, biomarker tersebut dapat meningkat seperti halnya pada sepsis tanpa terjadi perubahan fungsi ginjal. Hal ini mungkin karena sensitivitas yang tinggi terhadap cedera tubular, tidak seperti serum kreatinin (Daubin, 2017). Sebuah metode uji baru dalam mengukur dua molekul kecil yang dihasilkan dari sel tubulus, seperti *Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7 (IGFBP7)* and *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 (TIMP-2)*, penanda-penanda ini dapat meningkat sebelum peningkatan serum kreatinin (Awdishu, 2017; Aregger, 2014).



Keterangan Gambar : Gambar ini merangkum biomarker GgGA dan stratifikasinya sesuai dengan lokasi anatomis. Biomarker yang ditemukan dalam darah dicatat di glomerulus dan dikelompokkan sebagai biomarker cedera ginjal fungsional, struktural, atau iskemik. Biomarker urin digambarkan di sepanjang nefron dan dikelompokkan sebagai biomarker dari cedera tubulus ginjal fungsional atau struktural.

Gambar 11: Fisiologi Biomarker GgGA (Koyner, J. L., & Parikh, C. R., 2013)

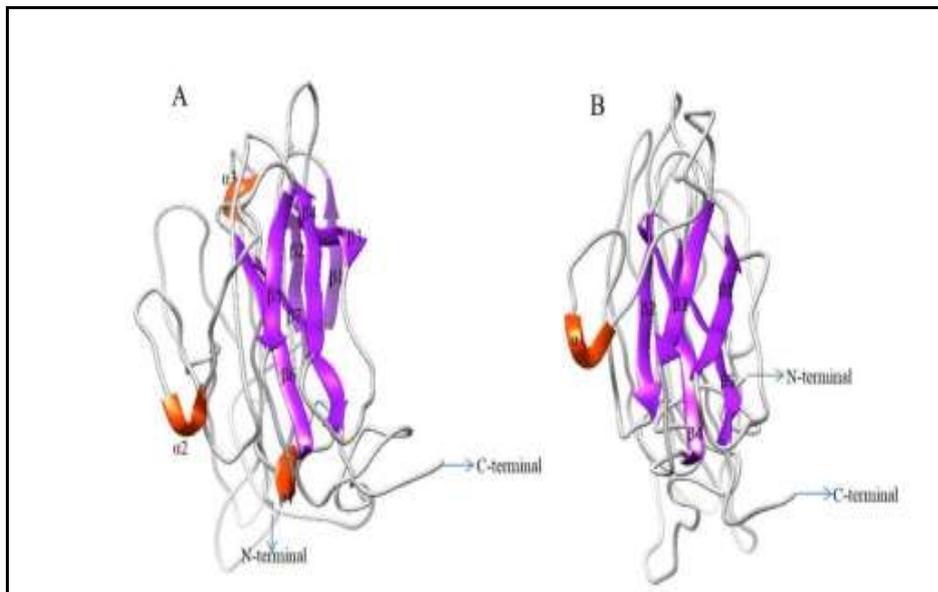
II.4. Insulin Like Growth Factor Binding Protein - 7 (IGFBP7)

IGFBP7 adalah protein dengan berat molekul 29 Kda yang dikeluarkan dan merupakan anggota superfamili IGFBP, juga dikenal sebagai *IGFBP related protein*. IGFs menunjukkan efek pleiotropik dalam perkembangan dan penyakit, dan IGFBP7 mengatur bioavailabilitas IGFs melalui pengikatan langsung dengan afinitas rendah. Beberapa efek independen IGF, seperti supresi tumor pada melanoma dan kanker usus besar dan induksi sel senescence pada kanker payudara, juga dianggap berasal dari IGFBP7. (Vijayan ET all, 2016).

IGFBP7, juga dikenal sebagai Mac25, tumor adhesion factor (TAF), Prostacyclin Stimulating Factor (PSF), dan IGFBP-rP1 termasuk dalam keluarga IGFBP. IGFBP7 telah dihipotesiskan memiliki peran biologis yang signifikan dalam proliferasi sel, apoptosis, dan penuaan sel . IGFBP7 terlibat dalam penghentian siklus sel G1 (Chindarkar, N. S., 2015)

II.4.1. Struktur IGFBP7

IGFBP7 merupakan protein yang disekresikan dari family IGFBP. IGFBP7 memiliki afinitas yang lemah terhadap IGF dan afinitas yang relatif tinggi terhadap insulin2. IGFBP7 adalah protein yang disekresikan dengan domain terminal-N, termasuk 11 sistein, situs pengikatan heparin, domain penghambat tripsin tipe Kazal dan pengulangan tipe. Protein ini turut terlibat dalam reproduksi, perkembangan, diferensiasi, proliferasi, dan reaksi imun. (Liu, Y. *et al.*, 2015, Sharker, M. R., 2020).



Gambar 12 : Struktur 3 dimensi IGFBP7 (Sharker, M. R., 2020)

Penelitian yang dilakukan oleh Chindarkar, dkk terhadap IGFBP7 dan TIMP2 urin menunjukkan nilai Interval referensi keseluruhan IGFBP7 untuk seluruh populasi sebanyak 750 subjek yang diteliti adalah 0,04–2,22 ng/ml. (Chindarkar, N. S., 2015)

II.4.2. Peran IGFBP7

IGFBP7 adalah marker *cell cycle arrest* dan mungkin apoptosis, inflamasi, dan perbaikan sel tubular. Kondisi yang disebutkan di atas tampaknya paling relevan dalam perjalanan cedera sel tubular, ketika hilangnya polaritas sel, kekacauan *brush border*, dan penghancuran sel mungkin terjadi. Cedera tersebut dapat ke arah maladaptif dan mengarah ke penyakit ginjal kronik yang selanjutnya menjadi predisposisi individu terhadap GgGA berulang (Aregger, 2014).

Penelitian lainnya menunjukkan bahwa ekspresi IGFBP7 dikaitkan dengan perkembangan tumor dan berfungsi sebagai *tumor suppressor gene* pada kanker, seperti kolon dan rektum, payudara, tiroid melalui pengaturan proliferasi sel, adhesi sel, apoptosis, penuaan seluler dan angiogenesis (Liu, Y. *et al.*, 2015)

IGFBP7 dikaitkan dengan peningkatan 4,1 kali lipat dalam risiko berkembangnya GgGA tahap 2 atau 3 menurut kriteria KDIGO (Malhotra, 2017). IGFBP7 merupakan penanda stress seluler pada fase awal cedera sel tubular yang disebabkan oleh berbagai macam faktor (inflamasi, iskemia, stress oksidatif, obat-obatan, dan racun) (Honore, 2016). Karena salah satu fungsi molekul ini adalah menginduksi siklus sel G1 yang dapat memberikan efek perlindungan dengan meminimalkan proliferasi sel-sel yang rusak (Malhotra, 2017).

Penelitian yang dilakukan pada orang dewasa menunjukkan bahwa IGFBP7 dapat dideteksi lebih awal dalam keadaan penyakit kritis yang mengidentifikasi pasien GgGA yang berisiko lebih tinggi terhadap mortalitas atau kebutuhan terapi penggantian ginjal (RRT) dalam waktu 9 bulan. Pengukuran sekali saja daripada IGFBP7 memiliki kinerja diagnostik yang baik dalam memprediksi kematian dan kinerja moderat dalam memprediksi kebutuhan RRT pada GgGA neonatal dan pediatrik (Westhoff, 2015).

II.5. Hubungan Sepsis dengan GgGA

Gangguan Ginjal Akut (GgGA) terkait sepsis merupakan komplikasi umum yang sering terjadi pada pasien yang dirawat dengan sakit kritis di rumah sakit. Hal ini meningkatkan risiko berkembangnya penyakit menjadi komorbid dan berhubungan dengan mortalitas yang sangat tinggi. (Peerapornratana, S., et al, 2019). Lebih dari 50% pasien ICU di dunia dengan syok septik mengalami GgGA (Melyda, 2017).

Tercatat bahwa angka mortalitas keseluruhan GgGA sebesar 45%, sedangkan angka kematian GgGA dengan sepsis jauh lebih tinggi, yaitu lebih dari 70%. Tingkat keparahan GgGA juga berhubungan positif dengan angka morbiditas dan mortalitas pasien ICU, dimana semakin tinggi tingkat keparahan GgGA, semakin tinggi pula angka mortalitasnya. (Faisal, 2019). Penelitian Ganda dan Daud, 2019 di PICU RS DR Wahidin Sudirohusodo Makassar selama 2017-2018 menunjukkan angka kejadian GgGA yang diinduksi sepsis pada kelompok anak adalah 40%, dan tingkat keparahan syok pada pasien dengan GgGA yang diinduksi sepsis lebih tinggi dibandingkan dengan sepsis tanpa GgGA. (Ganda dan Daud, 2019).

Beberapa mekanisme patofisiologis yang relatif spesifik untuk GgGA yang diinduksi sepsis telah diusulkan, sebagaimana dipaparkan pada tabel berikut :

Tabel 9 : Mekanisme septic GgGA (Doi, 2016)

Pro-inflammatory state
Complement and coagulation activation
Protease activation (heparan sulfate, elastase)
Free radical formation
Pro-inflammatory cytokine production (IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α)
Cell activation (neutrophil, macrophage, platelet, endothelial cell)
Anti-inflammatory state
Anti-inflammatory cytokine (IL-10)
Reduced phagocytosis and chemotaxis
Deranged immune function (lymphocyte apoptosis)
Dysregulation of microcirculation
Vasodilation-induced glomerular hypoperfusion
Abnormal blood flow within the peritubular capillary network

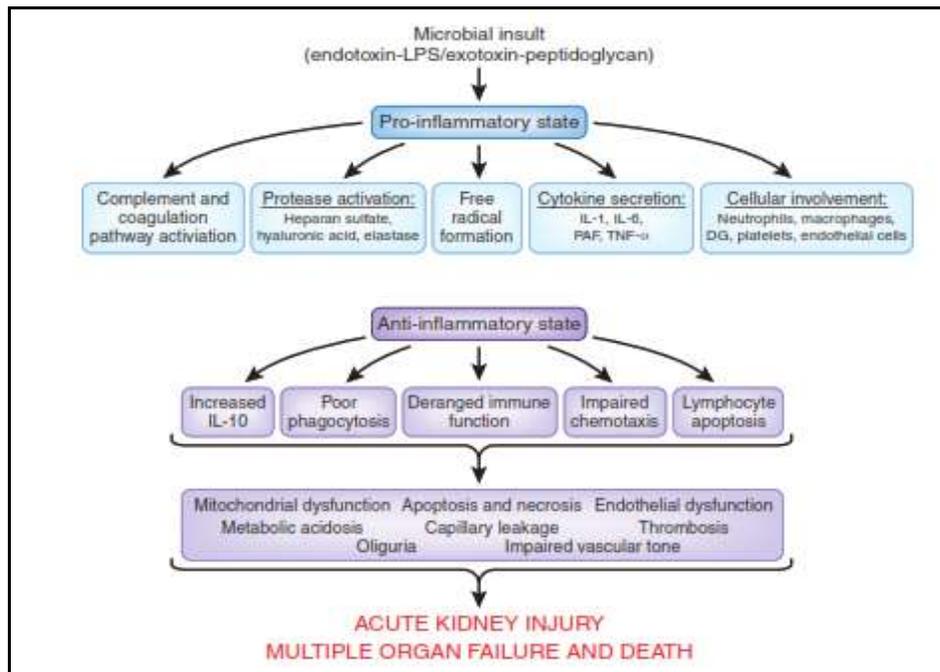
Beberapa mekanisme telah dijelaskan meliputi 3 tahapan yang meliputi : (Bilgili, dkk 2014; Doi, 2016; Zarbock dkk, 2014)

(1) Tahap pro inflamasi (Aktivasi komplemen dan koagulasi, aktivasi protease heparan sulfat dan elastase, formasi radikal bebas, produksi sitokin pro-inflamasi (IL1,6,8, TNF- α) dan aktivasi sel (neutrofil, makrofag, platelet, sel endothelial)

(2) Tahap anti-inflamasi sitokin anti inflamasi IL-10, penurunan fagositosis dan kemotaksis, dan apoptosis limfosit.

(3) Disregulasi mikrosirkulasi (Hipoperfusi akibat vasodilatasi glomerular, abnormalitas aliran darah dalam jaringan kapiler peritubular).

GgGA pada sepsis bersifat kompleks dan multi-faktorial, termasuk perubahan hemodinamik intrarenal, disfungsi endotel, infiltrasi sel inflamasi di parenkim ginjal, trombosis intraglomerular, dan obstruksi tubulus oleh sisa-sisa sel nekrotik (Gambar 13) (Zarjou, 2011)



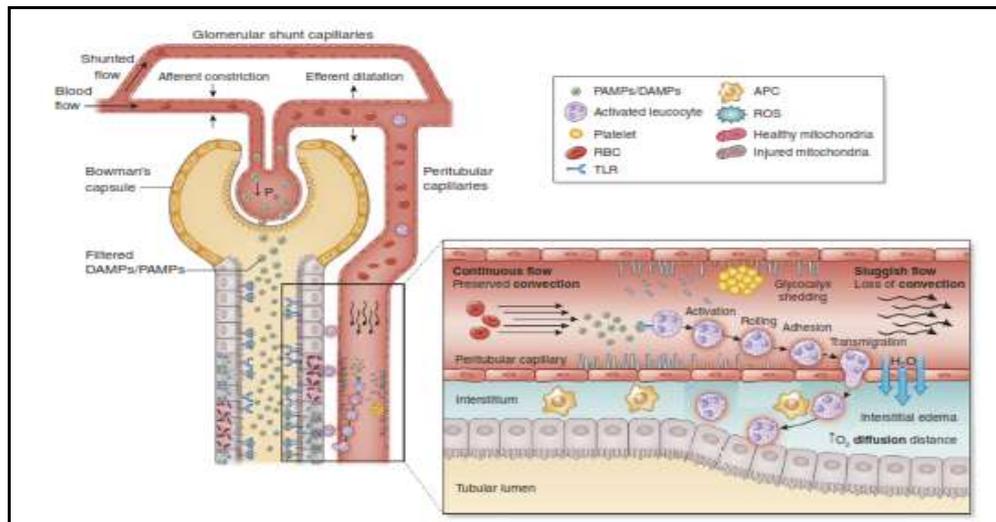
Gambar 13: Patofisiologi cedera ginjal akut yang diinduksi sepsis (Zarjou, 2011)

Setelah paparan infeksi, terjadi aktivasi dari respon *innate immune* yang selanjutnya akan melibatkan komponen imunitas humoral dan seluler. Pada gilirannya ini akan menyebabkan disekresikannya berbagai sitokin, yang paling penting IL-1, TNF- α , dan IL-6, lalu akan terjadi badai sitokin, ketidakstabilan hemodinamik dan akhirnya terjadi disfungsi organ dan syok septik. Ketidakstabilan hemodinamik tersebut pada akhirnya akan berimbas pada gangguan aliran darah ginjal. Fase pro inflamasi ini akan diikuti dengan kompensasi berupa respon anti inflamasi, suatu

kondisi immunosupresi yang ditandai oleh produksi sitokin dan presentasi antigen oleh monosit, menurunnya proliferasi limfosit, dan peningkatan apoptosis. Toll-like receptor/TLR adalah sebuah kelas protein yang memainkan peran penting dalam *innate immune system*. TLR-4 memainkan peran penting dalam respon inflamasi terkait GgGA (Zarjou, 2011).

GgGA terkait sepsis ditandai dengan adanya perubahan dalam aliran mikrosirkulasi. Berbagai mekanisme mungkin menyebabkan perubahan mikrosirkulasi seperti cedera endotel, respons sistem saraf otonom, pelepasan glikokaliks, dan aktivasi kaskade koagulasi. Gambar berikut menunjukkan perubahan mikrosirkulasi dan respon inflamasi (Peerapornratana, S., et al., 2019).

Perubahan mikrosirkulasi pada kondisi sepsis didominasi oleh penurunan pembuluh darah dengan aliran yang *continue* sehingga dapat menciptakan area hipoperfusi dan hipoksia. Trombosit, fibrin, eritrosit dan leukosit bersama dengan sel-sel endotel yang mengalami kerusakan menyebabkan oklusi pada kapiler. Di samping itu, peningkatan permeabilitas yang terjadi pada sepsis menyebabkan edema interstitial, retensi cairan, serta meningkatkan keparahan sepsis dan juga mengganggu difusi oksigen ke sel target. Akibatnya terjadi gangguan perfusi mikrosirkulasi ginjal yang memberatkan kongesti vena. (Zarbock dkk., 2014, Gomez., dkk, 2014)



Keterangan Gambar : Cedera ginjal akut terkait sepsis dapat terjadi tanpa adanya tanda-tanda yang jelas adanya hipoperfusi dan tanda klinis ketidakstabilan hemodinamik. Beberapa teori yang melibatkan mikrosirkulasi, termasuk hemodinamik, perubahan dan inflamasi telah diajukan untuk menjelaskan disosiasi antara temuan struktural dan perubahan fungsi ginjal yang diamati selama terjadinya Gangguan ginjal akut (GgGA) terkait sepsis. Laju filtrasi glomerulus berkorelasi dengan aliran darah glomerulus dan tekanan intraglomerular (Pc). Shunting glomerulus dan konstriksi arteriol eferen menyebabkan penurunan Pc dengan penurunan selanjutnya laju filtrasi glomerulus dan keluaran urin. *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) yang dilepaskan setelah invasi patogen infeksius memiliki kemampuan untuk mengikat reseptor, terutama Toll-like receptors (TLRs), yang diekspresikan di permukaan sel imun, sel endotel, dan tubular epithelial cells (TECs). Hal ini mengaktifkan kaskade sinyal dan peningkatan sintesis sitokin proinflamasi, *reactive oxygen spesies* (ROS), stres oksidatif, dan aktivasi endotel. Aktivasi endotel mendorong *rolling* dan *adhesi* leukosit dan trombosit, mengakibatkan peningkatan risiko pembentukan trombi dan perubahan kontinuitas aliran (intermiten atau tidak ada aliran). Aktivasi endotel ini juga berkaitan dengan peningkatan permeabilitas dan kebocoran vaskular, menyebabkan edema interstitial dan meningkatkan jarak difusi oksigen ke TECs. Selain perubahan endotel dan aliran ini, DAMP dan PAMP juga dapat secara langsung memengaruhi TECs. Itu telah dibuktikan bahwa TECs juga mengekspresikan TLRs di permukaannya. DAMP dan PAMP cukup kecil untuk disaring di glomeruli dan kemudian TLR dipresentasikan di permukaan TEC, menghasilkan peningkatan produksi ROS, stres oksidatif, dan kerusakan mitokondria.

Gambar 14: Perubahan mikrosirkulasi dan inflamasi pada sepsis terkait GgGA (Peerapornratana, S.,et al., 2019)

Sel-sel endotel yang mengalami kerusakan akibat respon inflamasi menghasilkan lebih sedikit vasodilator (misalnya NO), sehingga menyebabkan vasokonstriksi dan mengganggu aliran darah. Ketidakseimbangan antara vasokonstriktor, vasodilator, dan stres oksidatif pada tingkat endotel diduga merupakan salah satu penyebab penting dalam perkembangan GgGA pada sepsis. Terjadinya vasokonstriksi, oklusi kapiler karena interaksi leukosit dengan sel endotel yang teraktivasi, dan aktivasi sistem koagulasi mengakibatkan kompensasi lokal pada aliran mikrosirkulasi, dan menyebabkan iskemia regional, sehingga pada akhirnya akan mengganggu fungsi ginjal. (Peerapornratana, S., et al. 2019, Zarbock dkk., 2014, Gomez, dkk., 2014)

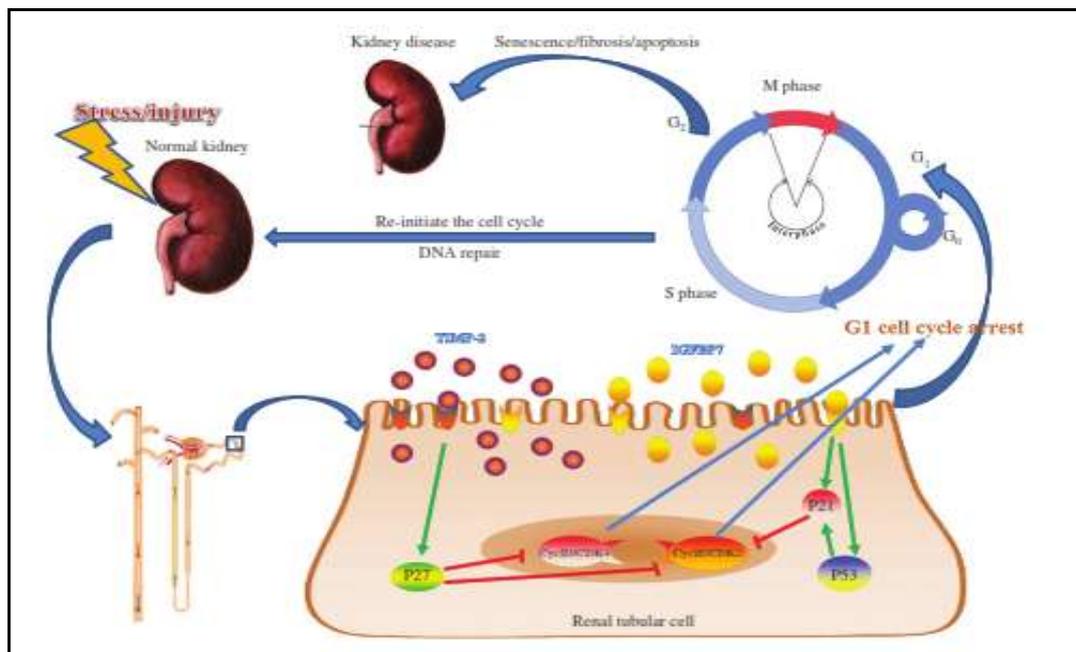
II.6. Hubungan IGFBP- 7 dan GgGA

Biomarker IGFBP7 bertindak sebagai protein "alarm" yang memberikan efek autokrin dan parakrin pada sel yang berdekatan. Keduanya mengungguli semua kombinasi biomarker atau biomarker yang dikenal untuk memprediksi GgGA sedang-berat, dan tes tersebut telah divalidasi menggunakan komite penanganan klinis sebagai gold standar untuk GgGA (Honore, 2016; Pajenda, 2015).

IGFBP7 memiliki kinerja diagnostik yang baik dalam memprediksi hasil yang merugikan pada GgGA neonatal dan pediatrik dari etiologi heterogen (Westhoff, 2015). Menurut data yang baru-baru ini

dipublikasikan, tes ini memiliki sensitivitas tertinggi sekitar 88%-96% untuk mendeteksi GgGA pada tahap awal (Pajenda, 2015; Malhotra, 2017).

Penelitian lain menyebutkan bahwa, dalam mengevaluasi nilai urin dalam hal ini IGFBP7 dan TIMP-2 dalam mendiagnosis GgGA pada tahap awal didapatkan nilai akurasi diagnosis dengan sensitivitas 83% [95% CI 0,75-0,89 dan spesifisitas 72% [95% CI 0,56-0,84] dengan SROC 0,86 [95% CI 0,82-0,88], dan pada GgGA tahap ≥ 2 menurut klasifikasi KDIGO 2012 memiliki sensitivitas 0,92 [95% CI 0,81-0,96], spesifisitas 0,63 [95% CI 0,49-0,74], dan SROC 0,88 [95% CI 0,85-0,91] oleh karenanya TIMP-2 dan IGFBP7 dapat diandalkan untuk deteksi dini GgGA (Liu, 2017).



Keterangan Gambar: Saat terjadi stres seluler atau cedera, sel tubular ginjal dapat memproduksi dan melepaskan TIMP-2 dan IGFBP7. TIMP-2 merangsang ekspresi p27 dan IGFBP7 secara langsung meningkatkan ekspresi p53 dan p21. Kemudian protein P ini memblokir efek *dependen cyclin Protein kinase kompleks* (CyclinD-CDK4 dan CyclinE-CDK2)

Gambar 15 : Mekanisme IGFBP7 pada Gangguan Ginjal Akut (Fan et al., 2018)

Pengukuran IGFBP7 terbukti menjadi prediktor yang sangat sensitif terhadap GgGA pada pasien operasi jantung (Honore, 2016). Pada pasien dengan GgGA, level IGFBP-7 mulai meningkat pada 2 jam setelah pemasangan *Cardiopulmonary Bypass* (CPB), memuncak pada 12 jam dan sisanya meningkat pada hari pertama pasca operasi.

Sel tubular yang mengalami *injury* akan mengekspresikan IGFBP7 dalam sel tubular. IGFBP7 langsung meningkatkan ekspresi p53 dan p21 dan TIMP2 merangsang ekspresi p27. Efek ini dilakukan secara autokrin dan parakrin melalui reseptor IGFBP7. Protein P pada gilirannya memblokir efek dari kompleks protein CDK (CyclD-Cdk4 dan siklus-Cdk2) pada siklus sel, sehingga menghasilkan G1 cell-cycle arrest untuk jangka waktu yang singkat untuk memisahkan dan menghindari sel lain dari kerusakan. (Kellum JA and Chawla LS. 2016)

Setiap fase dari siklus sel memiliki fungsi spesifik yang diperlukan untuk proliferasi sel yang tepat. Sel beristirahat biasanya dalam G0. Agar sel membelah dan memulai proses perbaikan, sel harus masuk dan keluar dari setiap fase siklus sel sesuai jadwal. *Cyclin*, *cyclin-dependent kinase* dan *cyclin-dependent kinase inhibitor* mengendalikan setiap fase dari siklus sel. Jika sel keluar fase terlalu cepat atau tetap dalam fase terlalu lama, proses perbaikan dan pemulihan normal bisa menjadi maladaptif. Keluar dari siklus sel pada akhir G1 menyebabkan apoptosis. Kegagalan untuk mencapai G1 siklus sel dapat menyebabkan peningkatan proporsi

sel tubulus ginjal dalam/ fase G2 M, memproduksi faktor pertumbuhan fibrotik yang mampu merangsang proliferasi fibroblas dan produksi kolagen.

Biomarker siklus sel telah terbukti terlibat dalam beragam proses biologis, termasuk penangkapan siklus sel. Dalam pengaturan tahanan siklus sel, protein sinyal aktivasi kaskade p-protein (p53, p21 dan p27) yang pada gilirannya merupakan inhibitor dari *protein cyclin-dependent kinase kompleks*. Kompleksitas jalur ini telah dipelajari dalam pengaturan GgGA/sitotoksitas cisplatin, di mana p21 diketahui menghambat protein kinase-2 siklin-dependent dan fosforilasi p21 mengubah respons seluler terhadap toksin ini (Lameire, 2016).

IGFBP7 dapat menginduksi insults siklus sel pada fase G1 dengan secara langsung meningkatkan ekspresi P21 dan p53 yang terjadi pada sel epitel tubular ginjal selama *injury* ginjal yang disebabkan oleh iskemia atau sepsis. Selain itu, IGFBP7 merupakan antagonis IGF-1 yang mengakibatkan kerusakan persisten pada sel epitel tubulus ginjal dan akhirnya mengarah kepada GgGA. IGFBP7 juga mengatur penuaan sel dan apoptosis melalui jalur pensinyalan BRAF - MEK - ERK dalam tumorigenesis (Wang, 2019; Schrezenmeier, 2017). Tentu p27 KIP1 dan p21 dapat disebabkan oleh TIMP-2 dan IGFBP7, masing-masing, dan ini akan mendorong penangkapan G1. Di sisi lain, ada banyak yang masih kurang dipahami mengenai peran biologis untuk protein ini di GgGA, di luar kegunaannya sebagai biomarker (Vijayan, 2016).

Pengurangan produksi ATP memicu penghentian siklus sel. Oleh karena itu, penurunan level ATP dapat menginduksi penghentian siklus sel dalam sel-sel ini dan mencegah sel dari melakukan proses yang dapat berakhir pada kematian sel (Zarbock, 2014). Dengan mendeteksi penanda henti siklus sel dalam urin, seseorang mungkin sebenarnya mendeteksi stres sel. Stres ini mungkin atau mungkin tidak menyebabkan kerusakan dan penurunan fungsional, tetapi itu adalah titik sedini mungkin dalam proses yang dapat dideteksi (Lameire, 2016)

Dapat disimpulkan bahwa IGFBP-7 adalah biomarker yang berguna untuk GgGA pada bayi setelah operasi jantung, tetapi bahwa nilai prediktif untuk GgGA dapat ditingkatkan ketika dikombinasikan dengan profil risiko tertentu. Mengingat peningkatan kinerja IGFBP-7 dengan model klinis untuk memprediksi GgGA, ada kemungkinan bahwa tidak ada biomarker GgGA tunggal akan berkinerja sempurna dan yang mengidentifikasi mereka yang berisiko besar menggunakan profil risiko klinis dalam hubungannya dengan serangkaian biomarker akan menghasilkan peningkatan spesifisitas (Gist, 2017).

IGFBP7 terlibat dalam penghentian siklus sel G1 . Untuk periode waktu yang singkat, penghentian siklus sel kemungkinan bersifat protektif, mencegah sel memasuki siklus sel selama periode cedera yang akan terjadi atau saat ini. Namun, ketika penghentian siklus sel diperpanjang, sel dapat bertransisi ke fenotipe fibrosis. Studi tentang GgGA menunjukkan peran penghentian siklus sel yang berkepanjangan dalam

transisi GgGA ke CKD (I. Yang, 2010) . Sejak awal, aktivasi penanda penghentian siklus sel ini berfungsi sebagai sinyal alarm, yang menunjukkan ada sesuatu yang salah. Jendela waktu untuk aktivasi penghentian siklus sel menjadi protektif cenderung singkat, dan penghentian siklus sel yang berkelanjutan dapat menjadi maladaptif. Analoginya adalah aktivasi kortisol selama stres. Dalam jangka pendek, respons ini bersifat protektif, tetapi stimulasi kortisol yang berkelanjutan terkait dengan peningkatan morbiditas. Dalam kasus penghentian siklus sel, kerusakan mungkin berasal dari penuaan sel (fenotipe di mana sel tidak pernah dapat memasuki kembali pembelahan sel dan di mana fibroblas daripada sel epitel baru tertarik untuk menutup celah di epitel tubulus ginjal) yang dapat menyebabkan CKD. (Chindarkar, N. S., 2015)

Pasien dengan kadar IGFBP7 lebih besar dari 0,3 memiliki tujuh kali lipat risiko untuk mengalami GgGA (Pilarczyk, 2015). Jika pasien yang dirawat di ICU dan memiliki hasil tes urin dalam hal ini IGFBP7 lebih dari 2,0, risiko pengembangan tahap 2–3 GgGA akan lebih dari 50%, tim medis mungkin ingin berhenti atau menyesuaikan dosis terapi dan mungkin memantau pasien di ICU di mana cairan, urin output, dan hemodinamik dapat dipantau lebih hati-hati. Sebaliknya, jika hasilnya kurang dari 0,3, maka risikonya akan kurang dari 3% dan dengan demikian pasien dapat melanjutkan dengan aman dengan rejimen saat ini (Honore, 2016).

IGFBP-7 digunakan untuk menilai risiko perkembangan stadium 2–3 GgGA pada 12 jam sebelum manifestasi klinisnya. Hal ini memiliki dua potensi manfaat penting. Pertama, 12 jam adalah waktu yang lama di ICU dan bisa menjadi periode penentuan untuk menghentikan nefrotoksin, menyelidiki sumber sepsis, dan meningkatkan resusitasi. Kedua, sebanyak 70% peringatan GgGA akan diperuntukkan bagi pasien yang tidak pernah berkembang melampaui GgGA tahap 1 (Honore, 2016; Daubin, 2017). Karena henti sel ginjal biasanya terjadi 24-48 jam sebelum sCr naik karena penurunan signifikan dalam laju filtrasi glomerulus, IGFBP7 dianggap sebagai biomarker GgGA lebih awal daripada sCr. Tidak seperti biomarker ginjal lainnya, IGFBP7 dapat memprediksi GgGA pada pasien sakit kritis septik dan non-septik. Biomarker ini sangat berguna untuk segera membedakan pasien tanpa GgGA dari mereka yang berisiko sangat tinggi terkena GgGA (Cuartero, 2017).

Dari berbagai etiologi GgGA, peningkatan terkuat dalam IGFBP7 ditemukan pada syok septik. Semua pasien syok septik dengan GgGA terpenuhi “Kegagalan” kriteria menurut klasifikasi pRIFLE. Baik perubahan hemodinamik intrarenal maupun mediator *injury* non hemodinamik (misalnya sitokin inflamasi, stres oksidatif, metabolit asam arakidonat, zat vasoaktif) berkontribusi terhadap kerusakan ginjal pada sepsis dan syok septik. Dengan demikian, banyak kaskade yang terlibat dalam kerusakan tubular mungkin menjelaskan kadar IGFBP7 yang lebih tinggi bila dibandingkan dengan penyebab GgGA lainnya (Westhoff, 2015).

Biomarker fungsi ginjal yang ideal harus terus-menerus diproduksi, difiltrasi, tidak dikeluarkan atau diserap kembali oleh tubulus ginjal. Sayangnya, banyak biomarker filtrasi ginjal dipengaruhi oleh banyak faktor ekstra-ginjal (massa otot, usia, jenis kelamin, dan penurunan produksi dalam sepsis (GgGA) dan sekresi tubular. Ditemukan bahwa tingkat IGFBP7 kemih pada pasien dengan GgGA jelas lebih tinggi dibandingkan kontrol sehat (Wang, 2018). Penggunaan awal biomarker dari insults siklus sel seperti IGFBP7 dapat membantu dokter melakukan intervensi sejak dini dan dengan demikian meningkatkan hasil untuk pasien yang berisiko atau dengan bukti awal sepsis.

Biomarker GgGA yang diinduksi sepsis yang ideal harus menjadi biomarker deteksi dini yang digabungkan erat dengan GFR yang memungkinkan deteksi dini setelah mengidentifikasi pasien yang mungkin berisiko lebih tinggi, dan menjadi biomarker prognosis yang dapat memprediksi keparahan atau kematian (Zang, 2017; Honore, 2016).

II.7 KERANGKA TEORI

