

KARYA AKHIR

***TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-2 URINE SEBAGAI
PENANDA DINI GANGGUAN GINJAL AKUT PADA PASIEN SEPSIS
BERDASARKAN KRITERIA KIDNEY DISEASE IMPROVE GLOBAL
OUTCOME***

***URINE TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-2 AS AN EARLY
MARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY IN SEPTIC PATIENTS BASED ON
KIDNEY DISEASE IMPROVE GLOBAL OUTCOME CRITERIA***

ANDI EMIRAL AMAL

C105172005



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

***TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-2 URINE SEBAGAI
PENANDA DINI GANGGUAN GINJAL AKUT PADA PASIEN SEPSIS
BERDASARKAN KRITERIA *KIDNEY DISEASE IMPROVE GLOBAL
OUTCOME****

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

ANDI EMIRAL AMAL

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

***TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-2 URINE SEBAGAI
PENANDA DINI GANGGUAN GINJAL AKUT PADA PASIEN SEPSIS
BERDASARKAN KRITERIA KIDNEY DISEASE IMPROVE GLOBAL
OUTCOME***

Disusun dan diajukan oleh:

ANDI EMIRAL AMAL
NIM: C105172005

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 03 November 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, SpA(K)
NIP. 19450427 196902 1 001

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

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,

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



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Andi Emiral Amal
Nomor Mahasiswa : C105172005
Program Studi : 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, 03 November 2022

Yang menyatakan,



Andi Emiral Amal

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 **Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan 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. dr. Martira Maddeppungeng, Sp.A(K), dr. Jusli, 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 I, 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 Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penuls menjalani pendidikan.

6. Orang tua saya, ayahanda **H. Masdjud Amal, SH.**, ibunda **dr. Hj. Andi Tenrisanna, Sp.A**, yang senantiasa mendukung dalam doa, dorongan, dan seluruh aspek kehidupan penulis yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Saudara kandung saya **Andi Karina Deapati, S.Ars, MT** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
8. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Januari 2018 : **dr. Andi Ayu Hafsari M, dr. Astri Amelia Gosal, dr. Dewy Ratyh Ibrahim, dr. Ivana Yunita, dr. Musadlipa**, dan **dr. Sy. Raehana Mardiah Alaydrus**, atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
9. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

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 2022

Andi Emiral Amal

ABSTRAK

Pendahuluan : Sepsis merupakan proses inflamasi sistemik yang menyebabkan gangguan mikrosirkulasi ginjal, kerusakan sel, dan nekrosis tubular akut, hal ini dapat menginduksi terjadinya gangguan ginjal akut (GgGA). Beberapa tahun terakhir, didapatkan terdapat keterlibatan *tissue inhibitor of metalloproteinase2* (TIMP2) urine dalam proses terjadinya GgGA. TIMP2 urine diakui sebagai biomarker awal untuk memprediksi terjadinya GgGA pada pasien sakit kritis, terutama pada pasien sepsis, meskipun perannya belum banyak diteliti.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis peran TIMP2 urine dalam memprediksi GgGA pada anak yang mengalami sepsis sesuai kriteria *kidney disease improve global outcome* (KDIGO).

Metode: Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pendidikan (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo di Makassar. Populasi penelitian ini adalah semua penderita sepsis yang berumur 1 bulan sampai 18 tahun yang dirawat di ruang intensif. Penelitian ini membandingkan kadar TIMP2 urine pada kelompok anak sepsis yang mengalami GgGA dan yang tidak mengalami GgGA, menentukan titik potong, dan menentukan nilai prognostik TIMP2 urine sebagai penanda dini GgGA.

Hasil : Penelitian ini melibatkan 86 pasien sepsis yang terbagi atas 2 kelompok, 23 pasien pada kelompok GgGA dan 63 pasien pada kelompok tidak GgGA. Pada analisis, usia, leukosit, trombositopenia, dan pasien post pembedahan mempengaruhi kadar TIMP2 urine ($p < 0,05$). Kadar TIMP2 urine mempunyai perbedaan bermakna pada kejadian GgGA pada pasien sepsis dengan nilai mean 2,31 ng/ml ($p = 0,000$) dan dengan kurva *receiver operating characteristic* (ROC) didapatkan titik potong untuk kadar TIMP2 urine $\geq 0,6225$ ng/ml dengan sensitivitas 78,26% dan spesivitas 80,95%, odds ratio (OR) 15,3 dengan IK 95 % 4,372–49,470, nilai prediksi positif 60 dan nilai prediksi negatif 91,07. Pada analisis multivariat didapatkan 3 faktor yang mempengaruhi kejadian GgGA pada pasien sepsis yakni TIMP2 urine, usia, dan trombositopenia.

Kesimpulan: Kadar TIMP2 urine pasien anak sepsis lebih tinggi pada pasien GgGA dibandingkan tidak GgGA. Kadar TIMP2 urine merupakan salah satu parameter yang dapat memprediksi kejadian GgGA pada pasien sepsis anak dengan nilai prognostik yang baik.

Kata kunci : *TIMP2, Sepsis, GgGA, Anak, Nilai prediktor*

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is a systemic process of inflammation causing renal microcirculation disease, cell damage, and acute tubular necrosis that may induce the development of acute kidney injury (AKI). Over the past years, the involvement of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP2) in AKI has been established. Urine TIMP2 is recognized as an early biomarker for predicting the occurrence of AKI in critically ill patients, especially in patients with sepsis, however, its role is yet to be explored.

Objective: This study aims to analyze the role of urine TIMP2 to predict the occurrence of sepsis induced AKI in children based on kidney disease improve global outcome (KDIGO) criteria.

Methods: This study used a prospective cohort design which was conducted at the Educational General Hospital (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. The population of this study are all sepsis patients from 1 month old to 18 years old hospitalized at intensive care. This study compared urine TIMP2 levels in a group of sepsis with AKI and a group of sepsis without AKI, determining cut-off point, and determining prognostic value of urine TIMP2 as early biomarker for AKI.

Results: This study involved 86 patients with sepsis who were divided into 2 groups, 23 patients in the AKI group and 63 patients in the non-AKI group. Based on analysis, age, leukocyte, thrombocytopenia, and postoperative patient affected the value of TIMP2 AKI ($p < 0.05$). Urine TIMP2 levels had a significant difference in the incidence of AKI in septic patients with a mean value of 2.31 ng/ml ($p = 0.000$) and the receiver operating characteristic (ROC) curve with cut off point for urine TIMP2 level of ≥ 0.6225 ng/ml with 78,26% sensitivity and 80,95% specificity, odds ratio (OR) of 15.3 with CI 95% 4,372–49.470, positive predictive value 60 and negative predictive value 91.07. In the multivariate analysis, 3 factors influenced the incidence of AKI in sepsis patients, namely urine TIMP2, age and thrombocytopenia.

Conclusion: Urine TIMP2 level in sepsis patients were higher in AKI group than non-AKI. TIMP2 level is one of the parameters that can predict the incidence of sepsis induced AKI in children with good prognostic value.

Key words: TIMP2, Sepsis, AKI, Pediatric, Predictor value.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	6
I.3. Tujuan Penelitian	7
I.3.1. Tujuan Umum	7
I.3.2. Tujuan Khusus	7
I.4. Hipotesis Penelitian	7
I.5. Manfaat Penelitian	7
I.5.1 Manfaat untuk Pengembangan Ilmu	7
I.5.2. Manfaat untuk Aplikasi	8

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Sepsis	9
II.1.1. Definisi.....	9
II.1.2. Epidemiologi.....	10
II.1.3. Etiologi.....	11
II.1.4. Patofisiologi	12
II.1.5. Penegakan Diagnosis Sepsis	20
II.1.6. Tatalaksana	22
II.1.6.1. Stabilisasi Hemodinamik	24
II.1.6.2. Terapi Ajuvan	26
II.2. Gangguan Ginjal Akut.....	28
II.2.1. Definisi.....	28
II.2.2. Epidemiologi.....	29
II.2.3. Etiologi.....	29
II.2.4. Patofisiologi	31
II.2.5. Penegakan Diagnosis GgGA	36
II.2.6. Klasifikasi GgGA	38
II.2.6.1. Perbedaan KDIGO, pRIFLE, dan AKIN	39
II.3. Pengaruh Sepsis pada Fungsi Ginjal	43
II.4. <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 (TIMP-2)</i>	50
II.4.1. Definisi.....	50
II.4.2. Peran TIMP2 pada GgGA yang diinduksi Sepsis	51
II.5. Kerangka Teori	54

BAB III. KERANGKA KONSEP	55
BAB IV. METODE PENELITIAN	
IV.1. Desain Penelitian	56
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	56
IV.3. Populasi Penelitian.....	56
IV.3.1. Populasi Target.....	56
IV.3.2. Populasi Terjangkau	57
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	57
IV.4.1. Perkiraan Besar Sampel.....	57
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	58
IV.5.1. Kriteria Inklusi	58
IV.5.2. Kriteria Eksklusi	58
IV.6. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	58
IV.7. Cara Kerja	58
IV.7.1. Alokasi Subjek	58
IV.7.2. Cara Penelitian	59
IV.7.2.1. Prosedur Penelitian	59
IV.7.2.2. Skema Alur Penelitian	60
IV.7.3.2. Prosedur Pemeriksaan	61
IV.8. Evaluasi Klinis dan Laboratorium	62
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	62
IV.9.1. Identifikasi Variabel.....	62
IV.9.2. Klasifikasi Variabel.....	63

IV.9.2.1 Berdasarkan Jenis Data dan Skala	
Pengukuran	63
IV.9.2.2 Berdasarkan Peran atau Fungsi	
Kedudukannya	63
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	64
IV.10.1. Definisi Operasional.....	64
IV.10.2. Kriteria Obyektif	66
IV.11. Pengolahan Data dan Analisis Data	69
IV.11.1. Karakteristik Sampel.....	69
IV.11.2. Analisis Univariat	70
IV.11.3. Penilaian Uji Hasil Hipotesis.....	71

BAB V. HASIL PENELITIAN

V.1. Jumlah Sampel.....	73
V.2. Karakteristik Sampel Penelitian.....	74
V.2.1. Sebaran Karakteristik Sampel Penelitian pada Anak	
Sepsis Yang Mengalami GgGA dan Tidak GgGA	74
V.2.2. Evaluasi Kadar TIMP2 Urine Pasien Sepsis	
Berdasarkan Karakteristik Sampel Penelitian	79
V.2.3. Evaluasi Kadar TIMP2 Urine pada Pasien Sepsis yang	
Mengalami GgGA dan Tidak GgGA	84
V.2.4. Penentuan Titik Potong Kadar TIMP2 Urine Terhadap	
<i>Outcome</i>	85
V.2.5. Analisis Multivariat.....	89

BAB VI. PEMBAHASAN.....	92
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	
VII.1. Kesimpulan.....	111
VII.2. Saran.....	111
DAFTAR PUSTAKA.....	113
LAMPIRAN	120

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Mikroorganismen patogen penyebab sepsis pada anak sesuai usia	12
Tabel 2. <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score</i> (PELOD-2).....	22
Tabel 3. Etiologi dari penyebab umum Gangguan ginjal Akut (GnGA)	30
Tabel 4. Kriteria dan klasifikasi GnGA sistem KDIGO	39
Tabel 5. Perbedaan kriteria RIFLE, AKIN, dan KDIGO.....	42
Tabel 6. Karakteristik Sampel Penelitian pada Anak yang Mengalami GgGA dan tidak GgGA	74
Tabel 7. Data Sebaran Penyakit Primer pada Pasien Sepsis	78
Tabel 8. Lama perawatan sampai terjadi GgGA Pasien Sepsis	79
Tabel 9. Analisis Perbandingan Kadar TIMP2 Urine Pasien Sepsis Berdasarkan Karakteristik Sampel Penelitian	80
Tabel 10. Evaluasi Kadar TIMP2 Urine Pasien Sepsis dengan GgGA dan Tidak GgGA.....	84
Tabel 11. Sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing kadarTIMP2 urine	86
Tabel 12. <i>Area Under the Curve</i>	87
Tabel 13. Nilai prognostik kadar TIMP2 urine $\geq 0,6225$ ng/ml	89
Tabel 14. Hasil analisis regresi ganda logistik faktor risiko terhadap kejadian GgGA pada anak sepsis	90

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Imunitas alami dan imunitas adaptif.....	13
Gambar 2. Perlekatan molekul-molekul antigen dengan oleh antibodi bivalent	16
Gambar 3. Proses patofisiologi sepsis	19
Gambar 4. Protokol sepsis menurut <i>Surviving sepsis campaign pediatric</i>	27
Gambar 5. Gangguan mikrosirkulasi dan inflamasi	47
Gambar 6. Efek sepsis terhadap fungsi organ ginjal	48
Gambar 7. Fisiologi biomarker GnGA	49
Gambar 8. Mekanisme TIMP-2 dalam proses terjadinya GnGA.....	53
Gambar 9. Kurva ROC	85
Gambar 10. Daerah titik potong kadar TIMP2 urine antara kelompok sepsis dengan GgGA dan tidak GgGA	88

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Naskah Penjelasan Untuk Mendapat Persetujuan Dari Keluarga/Subjek Penelitian	120
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Orang Tua Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan	122
Lampiran 3. Etik Penelitian.....	124
Lampiran 4. Data Dasar Penelitian	126
Lampiran 5. Analisis Data	131

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
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	: Adenosina 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>
CD86	: Cluster of Differentiation 86
CDK	: <i>Cyclin-Dependent Kinase</i>
cmH ₂ O	: 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>
ESKD	: <i>End Stage Kidney disease</i>
FFp	: Fresh Frozen Plasma
FiO ₂	: Fraksi Oksigen
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>

GnGA	: 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 Molecul-1</i>
L-FABP	: <i>Liver-fatty acid binding protein</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
ml/kgBB/jam	: Mililiter Per Kilogram Berat Badan Per Jam
mEq/L	: <i>Miliequivalent Per litre</i>
mg/dl	: Miligram Per Desiliter
mmHg	: <i>Milimeter Hydrargyrum</i>
mmol	: <i>Milimol</i>
°C	: Derajat Celcius
μ mol/L	: Mikromol/liter
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>
PaCO ₂	: <i>Tekanan Parsial Karbondioksida</i>
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>
PEEP	: <i>Positive End Expiratory Pressure</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>
PPV	: <i>Pulse pressure variation</i>
PRC	: <i>Packed Red Cell</i>
<i>PRRs</i>	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
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	: <i>Renal Replacement Therapy</i>
S-AKI	: <i>Sepsis induced Acute Kidney Injury</i>

ScvO ₂	: <i>Central Venous Oxygen Saturation</i>
SeI Th	: <i>SeI T helper</i>
SeI Treg	: <i>SeI T regulator</i>
SHP-1	: <i>Protein Tyrosine Phosphate 1</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SPROUT	: <i>Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies</i>
SVR	: <i>Systemic Vascular Resistance</i>
SVV	: <i>Systolic Pressure Variation</i>
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>
USCOM	: <i>Ultrasound Cardiac Output Monitoring</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1. Latar Belakang Masalah

Gangguan ginjal akut (GgGA) atau *acute kidney injury* (AKI) masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas pada anak-anak. Pada masa anak-anak, salah satu penyebab terjadinya GgGA yang sering yaitu penyakit sepsis. Telah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa sepsis adalah faktor risiko independen GgGA pada anak yang dirawat di PICU dan secara umum juga dikaitkan dengan peningkatan lama rawat inap serta penggunaan ventilator mekanik yang berkepanjangan. Beberapa biomarker terbaru untuk deteksi dini GgGA telah diteliti, salah satunya adalah pemeriksaan Tissue Inhibitor Metalloproteinase 2 (TIMP2) urine. TIMP2 memiliki beberapa kelebihan, antara lain dapat memprediksi GgGA lebih cepat (telah terdeteksi dalam 12 jam pertama cedera ginjal) dan bersifat non-invasif sehingga lebih nyaman untuk anak-anak. Namun bagaimana peran kadar TIMP2 urine pada anak yang mengalami sepsis belum banyak diteliti. (Cho, 2020; Dharnidharka, dkk, 2020; Hoste, dkk, 2015)

Gangguan Ginjal Akut (GgGA) adalah permasalahan global yang terjadi di komunitas, dalam area rumah sakit baik perawatan, ruang operasi, dan *intensive care unit* (ICU). GgGA merupakan prediktor terjadinya luaran yang buruk pada pasien-pasien yang dirawat. Permasalahan GgGA terutama berdampak pada negara-negara berkembang dengan sumber

daya terbatas yang diperlukan guna mencegah *Renal Replacement Therapy* (RRT). (KDIGO, 2012)

Diagnosis GgGa sejatinya berdasarkan adanya peningkatan kreatinin serum dan/atau penurunan *urine output*. Definisinya telah berevolusi mulai dari kriteria *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage (RIFLE)* tahun 2004 hingga *AKI network (AKIN)* klasifikasi tahun 2007. Pada 2012, kedua kriteria tersebut digabungkan menjadi klasifikasi *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*. GgGA didiagnosis bila didapatkan peningkatan kreatinin serum 0,3 mg/dl (26,5 μ mol/l) atau lebih dalam 48 jam atau peningkatan minimal 1,5 kali dari nilai dasar dalam 7 hari. (KDIGO, 2012)

GgGa merupakan faktor resiko independen terhadap tingkat mortalitas selama masa perawatan; pasien dengan GgGA berat (derajat 2 dan 3) dan pasien dengan *overload* cairan memiliki luaran yang lebih buruk. Sedangkan sebuah studi mengenai hubungan GgGA dengan mortalitas pada pasien anak di ICU yang dilakukan oleh Erin Hessey *et al* tahun 2017 menunjukkan bahwa GgGA berhubungan dengan adanya resiko mortalitas dalam 5 hingga 7 tahun pasca perawatan ICU dan menjadi salah satu komplikasi paling umum pada pasien anak dengan sakit kritis. Suatu studi skala besar yang dilakukan oleh *Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina, and Epidemiology (AWARE)* menunjukkan adanya total kejadian sebanyak 27% pada pasien anak yang dirawat di ICU. (Basu dkk, 2015, Kaddourah A dkk, 2017, Selewski DT dkk, 2019)

Sepsis dan syok sepsis merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas unit perawatan intensif anak (PICU) di negara berkembang. Pada perawatan intensif anak di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) tahun 2016, terdapat 19,3% dari total 502 pasien yang dirawat mengalami sepsis dengan angka kematian sebesar 54%.(Ganda dkk, 2019).

Pada masa anak-anak penyebab GgGA terbanyak adalah sepsis, obat-obatan nefrotoksik, dan iskemia ginjal pada pasien dengan penyakit berat. Permasalahan penting dalam GgGA adalah mengenai keterlibatan ginjal sebagai organ target dalam sepsis. Pada ginjal yang mengalami cedera, pada awalnya memiliki toleransi yang cukup terhadap sepsis, namun pada akhirnya dengan semakin progresifnya sepsis, maka timbul respon inflamasi yang menimbulkan pengaruh yang membahayakan pada ginjal. Adanya kombinasi kejadian GgGA disertai sepsis memiliki angka kematian 70%, dibandingkan angka kematian sebesar 45% pada anak dengan sepsis tanpa GgGA. Hal ini menjadikan kejadian GgGA pada anak dengan sepsis merupakan permasalahan yang penting untuk diketahui lebih lanjut (Dedi Rachmadi, 2011, Nilawati, 2012, Ganda dkk, 2019).

Analisis retrospektif longitudinal 10-tahunan telah melaporkan bahwa sepsis sebagai penyebab utama GgGA pada 180 anak-anak. Ini sejalan dengan penelitian prospektif multisenter di Turki yaitu 18% dari 472 pasien (Mehta, 2012).

Sayangnya, sampai sekarang belum ada data kejadian GgGA yang diinduksi sepsis pada anak di Indonesia. Di Rumah Sakit Sanglah, Denpasar kejadian GgGA pada anak di unit perawatan intensif (PICU) adalah 16,77% (Nilawati, 2012), sementara di PICU RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar 80,05% pasien sakit kritis mengalami peningkatan kadar kreatinin serum (Albar, 2013).

Kendala yang sering dihadapi paramedis sehari-hari adalah waktu penentuan diagnosis GgGA, diperlukan adanya perhatian lebih terutama dalam hal deteksi dini kejadian GgGA pada tahapan awal untuk mencegah terjadinya progresivitas penyakit lebih lanjut menjadi gagal ginjal kronik hingga memerlukan dialisis.

Saat ini penegakan diagnosis GgGA dibuat berdasarkan kadar serum kreatinin dan *urine output*, dalam hal ini, penegakan diagnosis GgGA seringkali ditegakkan saat sudah terjadi kerusakan tidak hanya fungsional namun juga struktural ginjal. Penggunaan serum kreatinin sebagai penanda fungsi kerja ginjal bergantung pada waktu paruhnya, dalam hal ini, peningkatan serum kreatinin dapat terjadi 24-36 jam setelah terjadinya cedera ginjal. Serum kreatinin juga dipengaruhi oleh konsumsi obat-obatan yang pada akhirnya memengaruhi sekresi tubuler, dalam hal ini, nilai kreatinin serum dapat berfluktuasi tanpa adanya perubahan bermakna dari fungsi ginjal. Penilaian GgGA mengacu pada *urine output* juga dinilai tidak spesifik terhadap penilaian fungsi kerja ginjal. Dalam beberapa tahun terakhir telah dikembangkan dan divalidasi beberapa *biomarker* baru untuk

deteksi dini terjadinya GgGA sebagai pengganti maupun tambahan dari serum kreatinin, seperti serum *cystatin C*, *insulin-like growth factor binding protein 7* (IGFBP-7), *tissue inhibitor metalloproteinase 2* (TIMP2), *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), *kidney injury molecule-1* (KIM-1), *N-acetyl-β-D-glucosaminidase* (NAG), *liver fatty acid-binding protein* (L-FAB), dan interleukin-18.

Dari beberapa biomarker-biomarker yang dapat dinilai sebagai deteksi awal terjadinya GgGA, TIMP-2 telah dikonfirmasi lebih bernilai superior untuk deteksi awal bahkan sebelum penurunan fungsi ginjal terjadi. Pada tahun 2014, *US Food and Drug Administration* mengizinkan penggunaan TIMP-2 dan IGFBP-7 untuk menilai apakah pasien-pasien dengan sakit kritis berisiko mengalami GgGA sedang hingga berat dan sampai sekarang telah banyak diaplikasikan di berbagai rumah sakit di Amerika Serikat dan Eropa guna meningkatkan akurasi diagnosis dan luaran pasien-pasien GgGA (Fan dkk, 2018).

Ketika ginjal terpapar oleh stres seluler maupun cedera, sel-sel tubulus ginjal memproduksi dan melepaskan TIMP-2 yang mampu menstimulasi ekspresi p27, suatu protein yang berperan dalam terjadinya *G1 cell cycle arrest* yang bertujuan untuk memperbaiki kerusakan dan mengembalikan fungsi kerja ginjal. Proses ini terjadi saat awal ginjal terpapar stres seluler. Namun, saat ginjal terus terpapar cedera dan stres maka *cell cycle arrest* terus berlangsung dan berpotensi besar menyebabkan GgGA (Fan, 2018). Beberapa *biomarker* baru ini juga dapat

digunakan sebagai indikator penentuan tingkat keparahan GgGA dan perubahan minimal fungsi ginjal sebelum terjadinya peningkatan serum kreatinin dan perubahan laju filtrasi glomerulus (Osterman and Joannidis, 2016). Oleh karena itu, penelitian ini **penting** dilakukan untuk mengetahui peran *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2* (TIMP-2) dalam memprediksi GgGA pada anak yang mengalami sepsis sesuai kriteria KDIGO.

Karena tingginya kejadian GgGA pada kasus anak dengan sepsis, penegakan diagnosis GgGA yang cenderung terlambat dan kurang spesifik, pentingnya penentuan derajat GgGA pada tahap awal, dan luaran yang buruk akibat keterlambatan diagnosis, maka **perlu** dilakukan penelitian untuk mengidentifikasi peran *biomarker* baru, dalam hal ini TIMP2, dalam menentukan terjadinya GgGA beserta tingkat keparahannya pada populasi pasien sepsis yang dirawat di ruang perawatan intensif anak (PICU) guna menurunkan angka mortalitas dan morbiditas.

Penelitian *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2* (TIMP-2) sebagai *biomarker* dalam memprediksi GgGA pada anak yang mengalami sepsis sepengetahuan penulis **belum pernah** dilakukan sebelumnya di Makassar. Karena itu penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

I. 2. Rumusan Masalah

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

Bagaimana peran *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2* (TIMP-2) urine dalam memprediksi GgGA pada anak yang mengalami sepsis sesuai kriteria KDIGO?

I. 3. Tujuan Penelitian

I. 3. 1. Tujuan Umum

Menganalisis peran *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2* (TIMP-2) urine dalam memprediksi GgGA pada anak yang mengalami sepsis sesuai kriteria KDIGO.

I. 3. 2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar TIMP-2 urine pada anak yang mengalami sepsis.
2. Membandingkan kadar TIMP-2 urine pada kelompok anak sepsis yang mengalami GgGA dan kelompok anak sepsis yang tidak mengalami GgGA.
3. Menentukan titik potong kadar TIMP-2 urine pada kelompok anak sepsis yang mengalami GgGA dan kelompok anak sepsis yang tidak mengalami GgGA.
4. Menentukan sensitivitas, spesivitas, dan *odds ratio* TIMP-2 urine sebagai prediktor GgGA pada anak dengan sepsis.

I. 4. Hipotesis Penelitian

Kadar TIMP2 urine lebih tinggi pada kelompok anak sepsis yang mengalami GgGA sesuai kriteria KDIGO 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 TIMP-2 urine pada penderita sepsis dan hubungannya dengan kejadian GgGA.
2. Memberikan peluang lebih besar dalam memprediksi lebih dini terjadinya GgGA pada anak yang mengalami sepsis.
3. Membuka peluang untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai peran biomarker-biomarker awal lain terhadap terjadinya GgGA pada anak dengan sepsis.
4. Membuka peluang untuk melakukan penelitian lebih lanjut dalam menentukan tindakan maupun pengobatan agar luaran pasien sepsis yang mengalami GgGA dapat menjadi lebih baik.

I. 5. 2. Manfaat untuk Aplikasi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan TIMP-2 sebagai biomarker terjadinya GgGA sesuai kriteria KDIGO pada sepsis dan membantu ketepatan penanganan sepsis agar tidak berkembang menjadi GgGA.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Sepsis

II.1.1. Definisi

Perserikatan Bangsa-Bangsa melalui pertemuan kesehatan tingkat dunia pada 2017 mengategorikan sepsis sebagai ancaman global pada dewasa dan anak-anak. Resolusi ini berpendapat bahwa sepsis menjadi salah satu kontributor utama morbiditas dan mortalitas anak. Sepsis awalnya didefinisikan sebagai kecurigaan atau infeksi yang terbukti disertai kondisi klinis *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), tetapi definisi tersebut kini ditinggalkan. (Schlapbach, Kisson, 2018; O'brien dkk ,2007)

The Third International Consensus for Sepsis and Septic Shock pada tahun 2016 Sepsis-3, merekomendasikan definisi sepsis terbaru sebagai keadaan disfungsi/gagal organ yang mengancam jiwa, yang disebabkan oleh disregulasi respon imun pejamu terhadap infeksi. Penekanan pada disfungsi organ yang mengancam jiwa secara konsisten menunjukkan bahwa terjadi defek seluler yang mendasari kelainan fisiologis dan biokimia dalam sistem organ tertentu. Penilaian disfungsi organ pada anak menggunakan beberapa sistem penilaian diantaranya : *Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score* (P-MODS), *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD), *Pediatric Logistic Organ Dysfunction–2* (PELOD-2), dan pada konsensus terbaru diperkenalkan sistem *Pediatric Sequential Organ Failure*

Assessment (pSOFA) yang diadaptasi dari sistem *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) dengan hasil validasi menunjukkan bahwa pSOFA memberikan hasil yang sama baik dengan sistem penilaian yang lain. Penilaian disfungsi organ dapat diwakili oleh peningkatan skor *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment* (SOFA) 2 poin atau lebih dihubungkan dengan mortalitas di rumah sakit lebih besar dari 10%. (Singer M dkk, 2016; Wulandari 2017).

Di Indonesia saat ini, PELOD-2 merupakan sistem penilaian disfungsi organ yang direkomendasikan oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) dalam mendiagnosis sepsis pada anak. (IDAI, 2016).

II.1.2. Epidemiologi

Menurut WHO sepsis merupakan penyebab kematian anak keempat setelah pneumonia, diare berat, malaria berat dan campak. Watson dkk, pertama kali melaporkan kejadian berbasis populasi dan luaran sepsis berat pada anak-anak di bawah usia 19 tahun pada tujuh negara bagian Amerika Serikat tahun 1995 berupa 0,56 kasus per 1000 anak per tahun, tertinggi pada bayi (5,16 per 1000) dan turun secara dramatis seiring bertambahnya usia (0,20 per 1000 antara usia 10-14 tahun). Angka mortalitas di rumah sakit adalah 10,3% dengan sedikit variasi terhadap usia dan lebih tinggi pada anak-anak dengan beberapa komorbiditas. (Mathias dkk, 2016; Kawasaki dkk, 2017)

Pada tahun 2013, sebuah studi kolaboratif internasional yang mencakup negara maju dan negara berkembang dilakukan di 26 Negara

dan 128 institusi (studi SPROUT). Studi ini menunjukkan bahwa prevalensi sepsis berat yaitu 8,2% pada pasien anak yang dirawat di ICU (kurang dari 18 tahun) dengan angka mortalitas di rumah sakit sebesar 25%. Gangguan neuromuskuler, kardiovaskular, dan pernapasan adalah komorbiditas paling umum selama bertahun-tahun. Infeksi diidentifikasi lebih jarang pada tahun 2005 dibanding tahun 2000 dan 1995 (54% tahun 2005, 74% tahun 2000, dan 80% tahun 1995 dengan $p < 0,001$), terutama pada neonatus. Tahun 1995, infeksi pernapasan diidentifikasi hampir pada setengah kasus (48,9% pada 2005, 45,0% pada 2000, dan 47,1% pada 1995) sebagai lokasi infeksi paling sering, diikuti oleh bakteremia (18,1% pada 2005, 26,6% pada 2000, dan 20,7%). (Kawasaki dkk, 2017)

II.1.3. Etiologi

Sepsis disebabkan oleh respon imun sistemik yang dipicu oleh infeksi sebagai penyebab tersering, dapat berasal dari bakteri, jamur, virus, atau parasit. Respon imun dapat menyebabkan disfungsi organ atau sepsis dan syok sepsis dengan angka mortalitas relatif tinggi. Organ yang merupakan fokus infeksi primer tersering adalah paru-paru, otak, saluran kemih, kulit, dan abdomen. Faktor risiko terjadinya sepsis antara lain usia sangat muda, defisiensi 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. (Konsensus IDAI 2016).

Tabel 1. Mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak sesuai usia

Bayi dan anak di komunitas
<i>Streptococcus pneumonia</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
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>

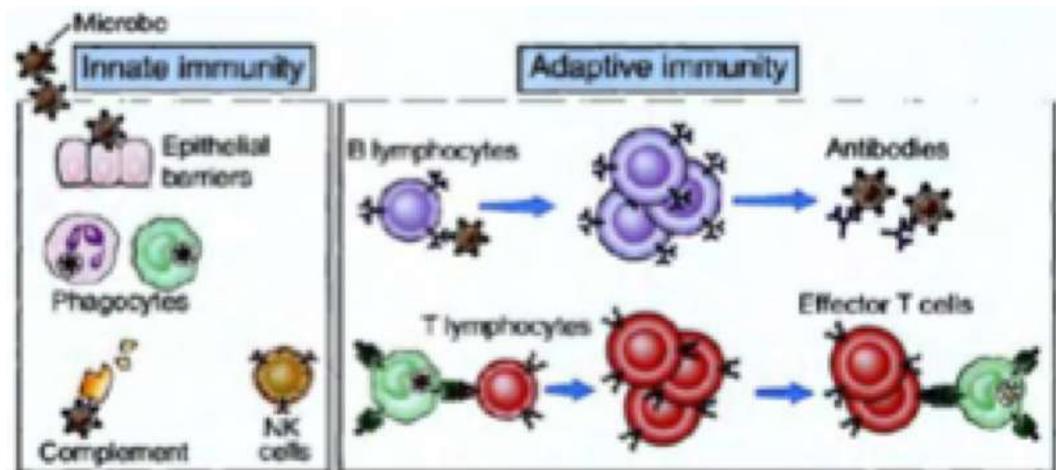
Asplenia fungsional/asplenik
Sepsis Salmonella (Salmonella osteomyelitis pada penyakit <i>sickle cell</i>)
Organisme berkapsul: <i>Streptococcus pneumonia</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>

Organisme lain
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>)

II.1.4. Patofisiologi

Infeksi terjadi bila mikroorganisme dapat melewati lapisan-lapisan/*barrier* pertahanan tubuh. Barrier pertama berupa pertahanan mekanik/ kimiawi; misalnya kulit atau mukosa yang utuh, sekresi tubuh yang bersifat bakterisidal atau bakteristatik, pergerakan silia, refleks batuk, dan sebagainya. Jika mikroorganisme dapat melewati epitel dan masuk ke jaringan, akan diserang oleh sel-sel fagosit terutama limfosit yang disebut *natural killer cell* dan beberapa protein plasma, termasuk sistem komplemen. Sel-sel imun alami akan menginternalisasi mikroorganisme dan membunuhnya. Monosit dan makrofag akan mempresentasikan antigen mikroorganisme yang telah dieliminasi ke limfosit T yang bersirkulasi dan memicu respon imun adaptif yang diperankan oleh sel

limfosit T dan limfosit B (Abbas, A. K. dan Lichtman, A. H, 2004; Carcillo dkk, 2003).



Gambar 1. Imunitas alami dan imunitas adaptif (Abbas, A. K. dan Litchman, A. H., 2004)

Reaksi normal terhadap infeksi melibatkan serangkaian proses kompleks imun untuk melindungi pejamu. Namun respon berlebih dapat membahayakan pejamu karena terjadi pelepasan mediator-mediator proinflamasi maladaptif. Stimulasi makrofag berlebihan dan tidak terkontrol memicu pelepasan mediator inflamasi (terutama TNF- α) yang secara sinergis akan meningkatkan respon inflamasi. Mekanisme pertahanan tersebut termasuk pelepasan sitokin, aktivasi neutrofil, monosit dan sel endotel. Karena itu, sepsis ditandai oleh adanya respon inflamasi sistemik. Respon pejamu terhadap produk mikroba akan menyebabkan dilepaskannya berbagai mediator humoral (Tsioutou dkk, 2005).

Sistem imun alami terdiri dari makrofag, monosit, granulosit, *Natural Killer Cell*, dan sel dendritik untuk mendeteksi *pathogen associated*

molecular patterns (PAMPs ; termasuk komponen bakteri, jamur, dan patogen virus seperti endotoksin dan β -glukan) dan *damage associated molecular patterns* (DAMPs ; molekul endogen dilepaskan dari pejamu yang rusak, termasuk ATP, DNA mitokondria, dan HMGB1). DAMPs dan PAMPs mengaktifkan imunitas alami dan beberapa sel epitel melalui reseptor pola pengenalan pada permukaan sel (*toll-like receptors/TLRs* dan reseptor lektin tipe C) atau dalam sitosol (NOD-like receptors, RIG-I-like receptors) dan memulai transkripsi interferon tipe I dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , interleukin (IL)-1, dan IL-6. Beberapa reseptor pola pengenalan ini (sebagian besar reseptor mirip NOD) berkumpul menjadi kompleks molekuler (inflamason) yang berperan penting dalam maturasi dan sekresi sitokin yang sangat poten IL-1 β dan IL-18, dan memicu kematian sel terprogram inflamasi oleh caspase yang memediasi pecahnya membran plasma dengan cepat (pyroptosis).

Sistem imun alami terdiri dari:

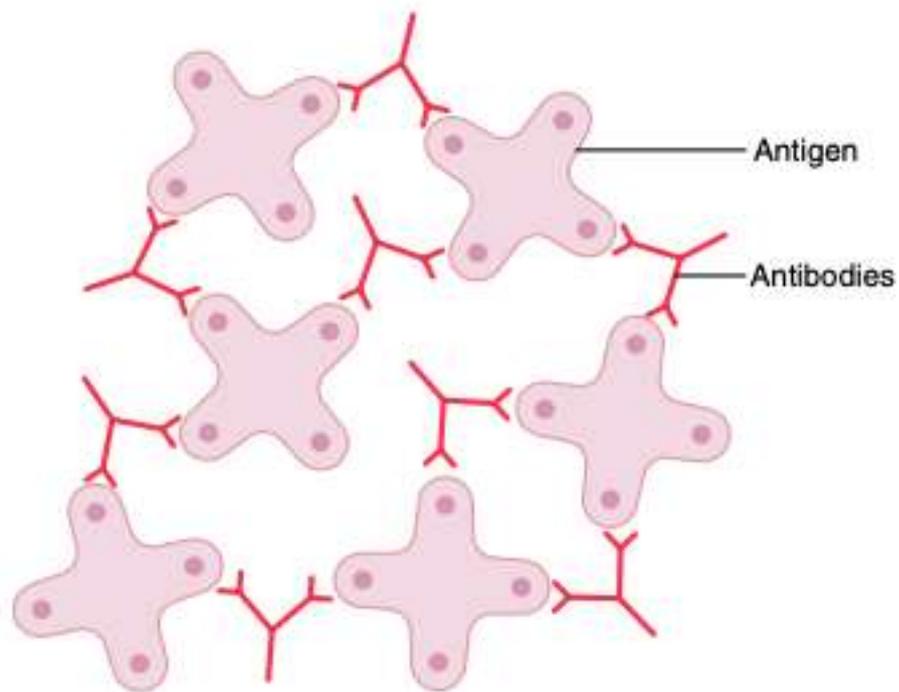
1. Fagositosis bakteri atau mikroorganisme lain oleh sel darah putih dan sel-sel lain dalam sistem makrofag.
2. Destruksi organisme yang telah dihancurkan oleh sekresi senyawa asam oleh lambung dan enzim-enzim sistem pencernaan.
3. Pertahanan luar kulit dari invasi mikroorganisme.
4. Komponen yang terkandung dalam darah berperan dalam penghancuran mikroorganisme, seperti lisosom, polipeptida, kompleks komplemen, dan limfosit *natural killer*

Sistem imun didapat terdiri atas humoral dan *cell-mediated*. Sistem imun humoral adalah antibodi yang dibentuk tubuh berupa molekul-molekul globulin yang bersirkulasi dalam plasma darah, atau dikenal juga dengan *B-cell immunity* (diproduksi oleh sel B limfosit). Sedangkan sistem imun *cell-mediated* diaktivasi oleh sel T limfosit yang dibentuk di kelenjar-kelenjar limfe. (Guyton dan Hall, 2014)

Sistem imun akan bekerja bila tubuh mendeteksi adanya antigen yang menginvasi, sel-sel limfosit terutama terdapat pada kelenjar limfe, namun juga terdapat pada jaringan limfoid seperti lien, timus, dan sumsum tulang. Sel B dan sel T limfosit dibentuk dari sel punca pluripoten yang kemudian membentuk sel progenitor limfoid yang kemudian akan berdiferensiasi menjadi sel matur limfosit B dan T. Ketika antigen spesifik melakukan kontak dengan limfosit B dan T pada jaringan limfoid, maka limfosit T menjadi aktif dan membentuk *activated T cells* dan limfosit B menjadi aktif untuk membentuk antibodi.

Secara umum terdapat 5 jenis antibodi, secara berurutan yaitu IgM, IgG, IgA, IgD, dan IgE. Tiap antibodi bersifat spesifik terhadap antigen yang dikenalnya. IgG, suatu antibodi berbentuk bivalen mencakup 75% dari total antibodi yang terdapat dalam tubuh, IgE berperan dalam proses alergi, dan IgM berperan dalam respon awal reaksi antigen-antibodi. Antibodi bekerja dalam dua cara, yaitu menyerang antigen secara langsung dan melalui aktivasi sistem komplemen. Proses antibodi yang menyerang antigen secara langsung terdiri dari 4 tahapan:

1. Aglutinasi, yaitu proses perlekatan langsung antigen dengan antibodi
2. Presipitasi, yaitu proses kompleks molekuler dari antigen solubel (seperti toksin tetanus) dan antibodi menjadi sangat besar dan berpresipitasi.
3. Netralisasi, proses antibodi menetralkan bagian yang toksik dari antigen.
4. Lisis, beberapa antibodi mampu secara langsung menyerang antigen dan menyebabkan ruptur membran seluler antigen.



Gambar 2. Perlekatan molecule-molekul antigen dengan oleh antibodi bivalent (Guyton dan Hall, 2014)

Proses terjadinya sepsis dimulai dengan proliferasi organisme pada tempat masuknya infeksi. Organisme dapat menginvasi pembuluh darah secara langsung (menyebabkan biakan darah positif) atau berproliferasi

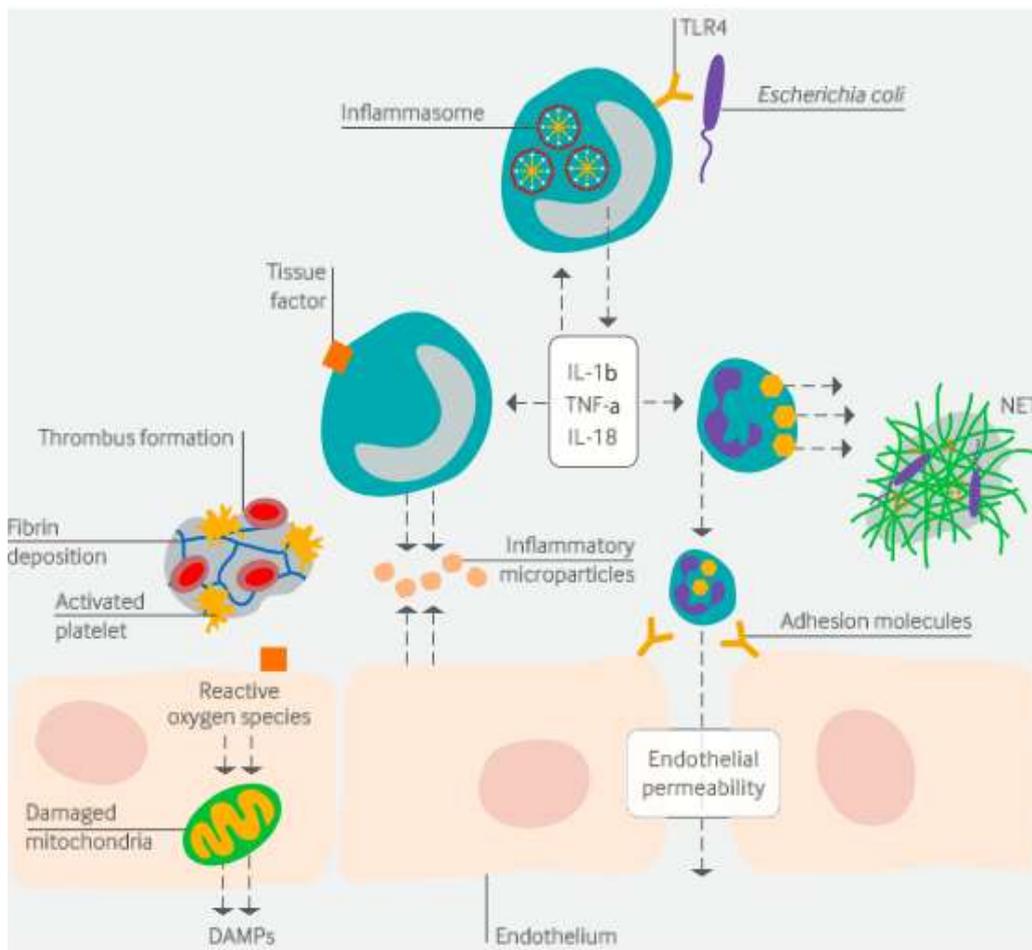
secara lokal dan melepaskan berbagai substansi (produk) ke dalam darah. Berbagai proses terjadi setelah tubuh mendeteksi adanya invasi mikroorganisme.

TLRs pada konsep sepsis selain menginduksi mediator pro-inflamasi juga mengaktivasi *nuclear factor- κ B* (NF- κ B). Translokasi nuklir NF- κ B dan aktivasi promotornya secara khusus menginduksi ekspresi beberapa gen pengaktivasi awal, termasuk sitokin yang berhubungan dengan inflamasi (*tumour necrosis factor α* (TNF), IL-1, IL-6, dan interferon γ). Sitokin ini memulai kaskade sitokin dan kemokin inflamasi lainnya termasuk IL-6, IL-8, IFN γ , CC-*chemokine ligand 2* (CCL2), CCL3 dan CXC-*chemokine ligand 10* (CXCL10), serta polarisasi dan penekanan komponen imunitas adaptif. Aktivasi kompleks inflamasi ini dimulai beberapa menit setelah pengenalan PAMPs atau DAMPs (Hotchkiss dkk, 2016). Secara integral NF- κ B juga terlibat dalam kaskade yang sebelumnya dikenal sebagai “badai sitokin” yang berhubungan dengan peningkatan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1 β dan TNF α . Reseptor-reseptor lain termasuk komplemen, faktor koagulasi, leukotrin, menambah dan memodifikasi respon terkait TLR. Leukosit diaktivasi dan ditarik langsung ke jaringan yang terinfeksi. Adhesi molekul diekspresikan oleh endotel yang berperan dalam penarikan sel-sel imun. Aktivasi kaskade komplemen pada sepsis akibat inflamasi dan koagulasi. Sintesis *nitric oxide* (NO) yang diregulasi menyebabkan pelepasan NO, relaksasi otot polos, vasodilatasi lokal dan sistemik. Beberapa jam pertama setelah onset sepsis, mediator pro-

inflamasi mendominasi sementara, disusul oleh reaksi anti-inflamasi berupa pelepasan sitokin seperti interleukin-10. Dalam 24 jam pertama saat sepsis, terjadi abnormalitas koagulasi dan juga pelepasan mediator proinflamasi. NF- κ B memediasi transkripsi sejumlah besar gen (termasuk p65), yang produknya diketahui memainkan peran penting dalam patofisiologi sepsis sehingga penghambatan aktivasi NF- κ B mengembalikan hipotensi sistemik, memperbaiki disfungsi miokard dan gangguan vaskular, menghambat beberapa ekspresi gen pro-inflamasi, mengurangi koagulasi intravaskular, mengurangi influks neutrofil jaringan, dan mencegah kebocoran endotel mikrovaskuler (Liu dkk, 2006; Ding dkk, 2009; Giamarellos-Bourboulis, 2016).

Faktor jaringan diekspresikan oleh sel imun dan sel endotel yang berkontribusi dalam aktivasi jalur sistem koagulasi ekstrinsik. Penurunan antikoagulan endogen, termasuk protein C, *tissue factor pathway inhibitor*, dan antitrombin, sejalan dengan peningkatan kadar PAI-1 jaringan dan sirkulasi. Komponen sistem koagulasi dan fibrinolitik, PAI-1 dan urokinase meningkat sepanjang periode sepsis dan berkontribusi pada terjadinya disfungsi organ. Penghantaran oksigen yang tidak adekuat menyebabkan perubahan aliran darah kapiler dan penurunan *cardiac output* berkontribusi pada peningkatan metabolisme anaerob dan produksi laktat. Meskipun penghantaran oksigen ke jaringan cukup, sepsis menyebabkan gangguan penghantaran oksigen sel dan pemanfaatan oksigen oleh mitokondria (O'Brien dkk, 2007).

Faktor genetik dan lingkungan yang berhubungan dengan penurunan fungsi imun merupakan faktor resiko anak berkembang menjadi sepsis dan renjatan sepsis. Faktor-faktor usia (neonatal), menjalani kemoterapi, diterapi dengan agen immunosupresi, kelainan imun primer (hipokomplemenemia, hipogammaglobulinemia, penyakit granulomatososa kronis, dan lain-lain), kelainan defisiensi imun didapat dan gizi buruk. (Carcillo dkk, 2003)



Gambar 3. Proses patofisiologi sepsis (Gotts JE, 2016)

Maka, dapat dikatakan bahwa spektrum klinik sepsis dimulai dari infeksi sistemik, berkembang menjadi sepsis berat, renjatan septik, *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS), dan kematian. (Kalil A dkk, 2016)

II.1.5. Penegakan Diagnosis Sepsis

Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya: (1) Infeksi: (a) faktor predisposisi infeksi, (b) tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung, (c) respon inflamasi; dan (2) tanda disfungsi / gagal organ. (Konsensus IDAI, 2016)

Pembuktian infeksi berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratoris. Secara klinis ditandai oleh demam atau hipotermia, atau adanya fokus infeksi. Secara laboratoris, digunakan penanda infeksi: pemeriksaan darah tepi (leukosit, trombosit, rasio netrofil : limfosit, *shift to the left*), pemeriksaan morfologi darah tepi (granula toksik, *Dohle body*, dan vakuola sitoplasma), *C-Reactive Protein* (CRP), dan prokalsitonin. Sepsis memerlukan pembuktian adanya mikroorganisme yang dapat dilakukan melalui pemeriksaan apus Gram, hasil kultur (biakan), atau *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Pencarian fokus infeksi lebih lanjut dengan pemeriksaan analisis urin, feses rutin, lumbal pungsi, dan pencitraan sesuai indikasi. (Konsensus IDAI, 2016)

Secara klinis respon inflamasi terdiri dari:

1. Demam (suhu inti $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau suhu aksila $>37,9^{\circ}\text{C}$) atau hipotermia (suhu inti $<36^{\circ}\text{C}$).

2. Takikardia: rerata denyut jantung di atas normal sesuai usia tanpa adanya stimulus eksternal, obat kronis atau nyeri; atau peningkatan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan lebih dari 0,5 sampai 4 jam.
3. Bradikardia (pada anak <1 tahun): rerata denyut jantung di bawah normal 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.
4. Takipneu: rerata frekuensi nafas di atas normal.

Kecurigaan disfungsi organ (*warning signs*) dapat diyakini bila ditemukan salah satu dari 3 tanda klinis: penurunan kesadaran (skala AVPU), gangguan kardiovaskular (penurunan kualitas nadi, perfusi perifer memburuk, atau rerata tekanan arteri menurun), atau gangguan respirasi (peningkatan atau penurunan upaya napas, sianosis. (Konsensus IDAI, 2016)

Disfungsi organ meliputi sistem kardiovaskular, respirasi, hematologis, sistem saraf pusat, dan hepatik. Disfungsi organ ditegakkan berdasarkan skor PELOD-2. Diagnosis sepsis ditegakkan bila skor PELOD-2 (tabel 2) ≥ 11 (pada rumah sakit tipe A), atau ≥ 7 pada layanan kesehatan tipe B atau C. (Konsensus IDAI, 2016)

Tabel 2. Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score (PELOD-2) (IDAI, 2016; Leteurtre, dkk, 2013)

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

II.1.6. Tata Laksana

Penanganan awal sepsis pada pasien anak harus fokus pada stabilisasi dan koreksi kelainan metabolik, sirkulasi, dan respirasi. Penilaian *cardiac output* harus secara berkala. Pengambilan darah arteri dilakukan secara rutin. Akses intravena dapat digunakan secara perifer, intraosseus, atau penggunaan alat akses vena sentral. Penggunaan antimikroba

sebaiknya diberikan sesegera mungkin, dengan menyesuaikan pola mikroba patogen. Intervensi pembedahan (drainase abses, apendektomi, dll) dan terapi adjuvan terkadang diperlukan. (Santhanam dkk, 2018)

Setelah sepsis diidentifikasi, manajemen dini yang tepat dan agresif adalah prioritas waktu yang sangat penting. Pengobatan didasarkan pada tiga komponen: pengendalian infeksi, stabilisasi hemodinamik, dan terapi adjuvan.

Pemilihan jenis antibiotik empirik sesuai dengan dugaan etiologi infeksi, diagnosis kerja yang telah ditegakkan, usia, dan predisposisi penyakit. Apabila penyebab sepsis belum jelas, antibiotik diberikan dalam 1 jam pertama sejak diduga sepsis, dengan sebelumnya dilakukan pemeriksaan kultur darah. Upaya awal terapi sepsis adalah dengan menggunakan antibiotik tunggal berspektrum luas. Setelah bakteri penyebab diketahui, terapi antibiotik definitif diberikan sesuai pola kepekaan kuman. (Konsensus IDAI, 2016)

Terapi antimikroba empiris pada pasien anak dengan sepsis sebaiknya berdasarkan pola patogen yang tersering pada tiap kelompok usia. Sebagai contoh, bayi baru lahir sebaiknya mendapat ampicilin dan gentamisin, ampicilin dan sefotaksim, atau ampicilin dan seftriakson dalam 6-8 minggu pertama kehidupan. Bayi dan anak diberikan sefalosporin generasi ke-3, vankomisin, dan klindamisin. Pasien dengan gejala demam dan mengalami neutropenia diberikan antimikroba spektrum luas, terutama yang sensitif terhadap kuman gram negatif (Santhanam dkk, 2018).

II.1.6.1. Stabilisasi Hemodinamik

Pengembalian fungsi normal sirkulasi, perfusi jaringan, dan oksigenasi adalah manajemen akut paling penting untuk mencegah progresivitas sepsis. (Santhanam dkk, 2018)

Pada negara industri dengan akses inotropik dan ventilasi mekanis, resusitasi awal syok hipovolemik dimulai dengan infus kristaloid isotonik atau albumin dengan bolus hingga 20 mL/kg kristaloid (atau setara albumin) selama 5-10 menit, dititrasi untuk mengatasi hipotensi, peningkatan produksi urin, dan mencapai pengisian kapiler normal, denyut perifer, dan tingkat kesadaran tanpa terjadi hepatomegali atau ronki. Jika terdapat hepatomegali atau ronki maka dukungan inotropik harus diberikan, bukan resusitasi cairan. (Dellinger, 2013)

Resusitasi cairan dihentikan bila target resusitasi tercapai atau bila terjadi refrakter cairan. Bila tidak tersedia alat pemantauan hemodinamik canggih, resusitasi cairan dihentikan bila telah didapatkan tanda-tanda kelebihan cairan (takipneu, ronki, irama Gallop, atau hepatomegali). Bila pasien mengalami refrakter cairan, perlu diberikan obat-obatan vasoaktif sesuai dengan profil hemodinamik. Tahap lanjut dari resusitasi cairan adalah terapi cairan rumatan. Penghitungan cairan rumatan saat awal adalah menggunakan formula Holliday-Segar. Transfusi sel darah merah diberikan berdasar saturasi vena cava superior (ScvO₂) <70% atau bila kadar hemoglobin <7 g/dL. Setelah stoke teratasi, kadar hemoglobin <7 g/dL dapat digunakan sebagai ambang transfusi. (Konsensus IDAI, 2016)

Tata laksana pernapasan meliputi: pembebasan jalan napas (non-invasif dan invasif) dan pemberian suplementasi oksigen. Langkah pertama resusitasi adalah pembebasan jalan nafas sesuai dengan tatalaksana bantuan hidup dasar. Selanjutnya pasien diberikan suplementasi oksigen, awalnya dengan aliran dan konsentrasi tinggi melalui masker. Oksigen harus dititrasi sesuai dengan *pulse oximetry* dengan tujuan kebutuhan saturasi oksigen >92%. Bila didapatkan tanda-tanda gagal nafas perlu dilakukan segera intubasi endotrakeal dan selanjutnya ventilasi mekanik di ruang perawatan intensif. (Konsensus IDAI, 2016)

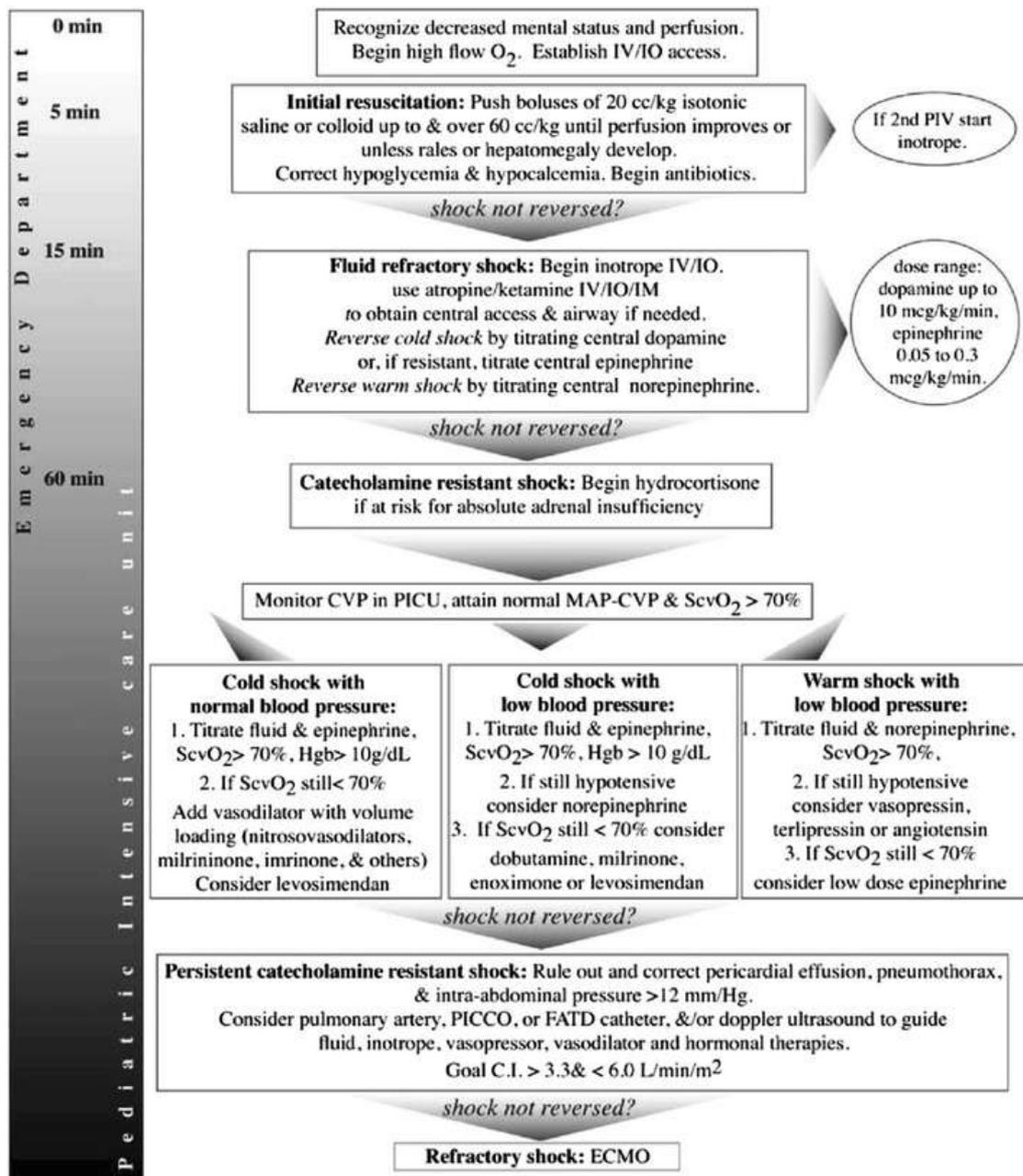
Ventilasi tekanan positif non-invasif dapat digunakan sebagai pilihan awal pada pasien sepsis dengan risiko sindrom distress pernafasan akut (*pediatric acute respiratory distress syndrome, PARDS*) atau mengalami imunodefisiensi; tapi tidak untuk pasien PARDS berat. Masker oronasal atau *full facial* merupakan alat yang direkomendasikan, namun harus disertai dengan pengawasan terhadap komplikasi, yaitu: pengelupasan kulit, distensi lambung, barotrauma, atau konjungtivitis. Intubasi harus segera dilakukan bila pasien dengan ventilasi non-invasif tidak menunjukkan tanda perbaikan atau mengalami perburukan. Indikasi ventilasi mekanik pada pasien sepsis adalah gagal napas atau disfungsi organ lain (gangguan sirkulasi dan penurunan kesadaran). Target oksigenasi 92-97% pada PEEP optimal <10 cmH₂O, atau 88-92% pada PEEP optimal ≥10 cmH₂O.

II.1.6.2. Terapi Ajuvan

Terapi ajuvan seperti pemberian NO (*Nitric Oxide*), ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*), kortikosteroid (seperti deksametason atau metilprednisolon), dapat diberikan. Untuk pasien yang dicurigai mengalami *toxic shock syndrome* akibat Infeksi *S. Aureus* atau GABHS, penggunaan immunoglobulin intravena direkomendasikan. (Santhanam dkk, 2018)

Sesuai pedoman *Surviving Sepsis Campaign*, pemberian tambahan hidrokortison dianjurkan pada pasien syok sepsis refrakter cairan dan resisten terhadap katekolamin. (Kawasaki dkk, 2017)

Kontrol glikemik gula darah dipertahankan 50-180 mg/dL. Nutrisi diberikan setelah respirasi dan hemodinamik stabil, diutamakan secara enteral dengan kebutuhan fase akut 57 kCal/kg/hari dan protein 60% dari total kebutuhan protein (0-2 tahun: 2-3 g/kg/hari; 2-3 tahun: 1,5-2 g/ kg/hari; 3-18 tahun: 1,5 g/kg/hari).



Gambar 4. Protokol sepsis menurut *Surviving sepsis campaign pediatric* (Dellinger, 2013)

II.2. Gangguan Ginjal Akut (GgGA)

II.2.1. Definisi

Saat ini, tidak ada definisi GgGA yang seragam pada pasien dewasa dan anak dan GgGA di definisikan dengan cara yang bermacam-macam, namun definisi dari GgGA umumnya melibatkan perubahan pada nilai kreatinin serum. Konsentrasi dari kreatinin serum sulit diperkirakan dan keterlambatan dari penilaian penurunan fungsi ginjal mengakibatkan terjadinya GgGA. Diagnosis dari GgGA didapatkan dari anamnesa. Perlu dicari faktor-faktor yang menyebabkan *pre-renal injury*, renal, atau uropati obstruktif. Riwayat muntah berak 1-2 hari sebelumnya menunjukkan ke arah pre-renal atau sindrom hemolitik uremik. Sakit tenggorok 1-2 minggu sebelumnya atau adanya borok di kulit disertai riwayat kencing merah menunjukkan ke arah GNA pasca streptokok. Adanya riwayat sering panas, ruam kulit, artritis menunjukkan ke arah lupus eritematosus sistemik atau vaskulitis. Pemakaian obat-obatan sebelumnya perlu diteliti untuk mencari adanya obat nefrotoksik sebagai penyebab GgGA. Dari pemeriksaan fisik ditemukan kesadaran yang menurun sampai koma bila GgGA telah berlangsung lama. Pasien umumnya menunjukkan pernapasan cepat dan dalam (Kussmaul) karena asidosis metabolik. Pada pasien GgGA yang berat dapat ditemukan sesak napas yang hebat karena menderita gagal jantung atau edema paru. Hipertensi sering ditemukan akibat adanya overload cairan.

Gangguan ginjal akut (GgGA) merupakan ketidakmampuan ginjal dalam mengatur keseimbangan cairan dan elektrolit yang ditandai dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang menurun, berlangsung secara tiba-tiba, dan dapat kembali normal. Keadaan tersebut ditandai peningkatan kadar ureum dan kreatinin darah (>50% kadar normal), sebagian kasus menunjukkan penurunan produksi urine (kurang dari 0,5-1 ml/kg berat badan/jam). (Akcan-Arikan, dkk 2016)

II.2.2. Epidemiologi

Diperkirakan 13,3 juta orang di dun menderita GnGA tiap tahunnya, di antaranya, 85% tinggal di negara berkembang, lebih lanjut, diperkirakan adanya 1,7 juta kematian tiap tahun akibat GgGA. Sebuah studi meta analisis skala besar mendapatkan 1 dari 3 anak yang dirawat di rumah sakit menderita GgGA (Bjornstad dkk, 2020). Sedangkan di Indonesia, masih belum tersedia data nasional tentang kejadian gangguan ginjal akut pada anak. (Hidayati dan Trihono, 2011)

Suatu studi yang meneliti epidemiologi GgGA anak menggunakan kriteria KDIGO tahun 2015 menunjukkan dari 8.260 pasien yang dirawat di PICU, 974 didiagnosis menderita GgGA menggunakan kriteria KDIGO, terdapat 25,3% mortalitas alam 28 hari perawatan. (Cleto-Yamane dkk, 2019)

II.2.3. Etiologi

Pada populasi negara-negara berkembang penyebab GgGA tersering yaitu volume depleksi, infeksi dan penyakit ginjal primer (*hemolytic*

uremic syndrome, glomerulonefritis), sedangkan di negara-negara maju, volume depleksi dan penyakit ginjal primer masih menjadi penyebab umum terjadinya GgGA pada populasi anak sehat. Berdasarkan lokasi yang mendasari, Penyebab GgGA dibagi menjadi *pre-renal injury*, *intrinsic renal disease*, termasuk kerusakan vaskular, dan uropati obstruktif. Beberapa penyebab GgGA, termasuk nekrosis korteks dan trombosis vena renalis, lebih sering terjadi pada neonatus. Dari anamnesa, pemeriksaan fisik, dan laboratorium seperti urinalisis dan radiografi dapat menentukan penyebab dari GgGA (Selewski dkk, 2014; Rachmadi dkk, 2011).

Tabel 3. Etiologi dari penyebab umum Gangguan ginjal Akut (GgGA) (Andreoli, 2009)

<i>Pre-renal injury</i>	<p>Penurunan volum intravaskular</p> <p>Penurunan volum intravaskular efektif</p>
Penyakit ginjal intrinsik	<p>Nekrosis tubuluar akut (nefropati vasomotor)</p> <p>Hipoksia/iskemia</p> <p>Induksi karena obat-obatan</p> <p>Toksin</p> <p> Toksin endogen : hemoglobin, myoglobin</p> <p> Toksin eksogen : glikol etilen, metanol</p> <p>Nefropati asam urat dan sindrom lisis tumor</p> <p>Nefritis interstisial</p> <p>Glomerulonefritis – RPGN</p> <p>Lesi vaskular</p> <p> Trombosis arteri renalis</p> <p> Trombosis vena renalis</p> <p> Nekrosis kortikal</p> <p> Sindrom uremia hemolitik</p> <p>Hipoplasia/displasia dengan atau tanpa</p> <p> Uropati obstruktif</p> <p> Idiopatik</p> <p> Paparan terhadap obat nefrotoksik</p>
Uropati obstruktif	<p> Obstruksi pada ginjal soliter</p> <p> Obstruksi ureteral bilateral</p> <p> Obstruksi uretral</p>

Di antara penyebab utama tersebut : hipovolemia dapat menyebabkan hipoperfusi, hipoksia, inflamasi dan trombosis yang

disebabkan oleh sepsis, peradangan sistemik akibat trauma, operasi besar, sirkulasi ekstrakorporeal; penggunaan obat vasodilator seperti penghambat fosfodiesterase, sedatif, blokade epidural, vasopresor, penggunaan obat-obatan nefrotoksik seperti aminoglikosida, amfoterisin B, kontras radiologi, dan obat-obatan yang mengganggu hemodinamik ginjal seperti *angiotensin converting enzyme inhibitors* dan *angiotensin II receptor blockers*. Sepsis dan khususnya syok septik adalah salah satu penyebab utama GgGA. Prevalensi GgGA yang diinduksi oleh sepsis berkisar 9% hingga 40%, melibatkan prognosis buruk, dan dikaitkan dengan tingkat kematian 70%. (Freire KMS dkk, 2010).

II.2.4. Patofisiologi

A. GgGA pre-renal

Terjadi akibat adanya penurunan aliran darah ginjal yang kemudian menyebabkan hipoperfusi ginjal. Terjadi ketika aliran darah menuju ginjal berkurang, dihubungkan dengan kontraksi volume intravaskular atau penurunan volume darah efektif. Seperti diketahui pada GgGA pre-renal, secara intrinsik ginjal normal, dalam hal ini volume darah dan kondisi hemodinamik dapat kembali normal secara reversibel. Keadaan GgGA pre-renal yang lama dapat menimbulkan intrinsik GgGA dihubungkan dengan hipoksia/iskemia *Acute Tubular Necrosis* (ATN). GgGA pre-renal dihasilkan dari hipoperfusi ginjal berhubungan dengan kontraksi volume dari perdarahan, dehidrasi, penyakit adrenal, diabetes insipidus nefrogenik atau sentral, luka bakar, sepsis, sindrom nefrotik, trauma jaringan, dan sindrom

kebocoran kapiler. Penurunan volume darah efektif terjadi ketika volume darah normal atau meningkat, namun perfusi ginjal menurun berhubungan dengan penyakit seperti gagal jantung kongestif, tamponade jantung, dan sindrom hepatorenal. Walaupun GgGA pre-renal disebabkan oleh penurunan volume atau penurunan volume darah efektif, koreksi dari gangguan penyerta akan memulihkan fungsi ginjal kembali normal. (Rachmadi dkk, 2011)

B. Penyakit ginjal intrinsik

- *Hypoxic/ischemic* GgGA

Mekanisme dari kerusakan sel pada *Hypoxic/ischemic acute kidney injury* tidak diketahui, tetapi pengaruh terhadap endotel atau pengaruh nitrit oksida pada tonus vaskular, penurunan ATP dan pengaruh pada sitoskeleton, mengubah *heat shock protein*, mencetuskan respon inflamasi dan membentuk oksigen reaktif serta molekul nitrogen yang masing-masing berperan dalam terjadinya kerusakan sel. (Rachmadi dkk, 2011)

Pada anak dengan kegagalan multiorgan, *systemic inflammatory response syndrome* dipikirkan berperan dalam GgGA sebagai disfungsi organ oleh aktivasi respon inflamasi, termasuk peningkatan produksi sitokin dan molekul oksigen reaktif, aktivasi *polymorphonuclear leucocytes* (PMNs), dan peningkatan ekspresi dari molekul adhesi. Molekul oksigen reaktif dapat dibentuk melalui beberapa mekanisme termasuk aktivasi PMN, yang dapat menimbulkan kerusakan melalui pembentukan molekul oksigen reaktif termasuk anion superoksida, hidrogen peroksida, radikal

hidroksil, asam hipokloral, dan peroksinitrit, atau melalui pelepasan dari enzim proteolitik. Myeloperoksidase dari aktivasi PMN menjadi hidrogen peroksida kemudian asam hipoklor, yang bereaksi dengan kelompok amino menjadi bentuk kloramin. Masing-masing dapat mengoksidasi protein, DNA, dan lipid, menghasilkan kerusakan jaringan penting. Molekul adhesi sel endotel leukosit diperlihatkan pada *acute tubular necrosis* yang tidak teratur, dan pemberian molekul anti adhesi dapat menurunkan kerusakan ginjal pada hewan percobaan dengan *acute tubular necrosis*. (Rachmadi dkk, 2011)

-Nephrotoxic GnGA

Obat-obatan yang dihubungkan dengan kejadian GgGA, saat ini dihubungkan dengan *toxic tubular injury*, termasuk antibiotik golongan aminoglikosida, media kontras intravaskular, amfoterisin B, obat kemoterapi seperti ifosfamid dan cisplatin, asiklovir, dan asetaminofen. Nefrotoksisitas karena aminoglikosida ditandai dengan non oliguria GgGA, dengan urinalisis menunjukkan abnormalitas urin minimal. Insidensi dari nefrotoksisitas karena aminoglikosa dihubungkan dengan dosis dan lama penggunaan dari antibiotik serta fungsi ginjal yang menurun berhubungan dengan lama penggunaan aminoglikosida. Etiologi kejadian tersebut dihubungkan dengan disfungsi lisosom dari tubulus proksimal dan perbaikan fungsi ginjal akan tercapai jika pemakaian antibiotik dihentikan. Namun, setelah penghentian pemakaian antibiotik aminoglikosida, kreatinin serum dapat meningkat dalam beberapa hari, hal ini dihubungkan dengan

berlanjutnya kerusakan tubular dengan kadar aminoglikosida yang tinggi pada parenkim ginjal. Cisplatin, ifosfamid, asiklovir, amfoterisin B, dan asetaminofen juga bersifat nefrotoksik dan mencetuskan terjadinya GgGA. (Rachmadi dkk, 2011)

C. Uropati obstruktif

Obstruksi dari saluran urin dapat menyebabkan GgGA jika obstruksi terjadi pada ginjal unilateral, bilateral ureter, atau jika ada obstruksi uretra. Obstruksi dapat diakibatkan malformasi kongenital seperti katup uretral posterior, *bilateral ureteropelvic junction obstruction*, atau *bilateral obstructive ureteroceles*. Kelainan kongenital yang paling sering adalah katup uretra posterior. Obstruksi saluran urin didapat dihasilkan dari hambatan batu ginjal atau lebih jarang karena tumor. Ini penting untuk mengevaluasi adanya obstruksi. Di Indonesia biasanya disebabkan oleh kristal asam jengkol (intoksikasi jengkol). Obstruksi dapat terjadi di seluruh saluran kemih mulai dari uretra sampai ureter dan pelvis. Sampai sekarang belum ada bukti terjadinya kristalisasi di tubulus. Tindakan yang cepat dengan alkalinisasi urin dengan bikarbonat dapat melarutkan kristal tersebut, tetapi pada beberapa kasus yang datang terlambat, kadang-kadang sampai memerlukan tindakan dialisis. Uropati obstruktif adalah penyebab penting GgGA dan CKD pada anak yang bersifat potensial reversibel. Uropati obstruktif neonatal merupakan penyebab utama GnGA pada neonatus. Etiologi uropati obstruktif biasanya adalah kelainan kongenital saluran kemih, kadang-kadang didapat. Kelainan kongenital

merupakan faktor predisposisi untuk obstruksi aliran kemih yang dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal dan stasis aliran kemih dan mudah menimbulkan infeksi saluran kemih berulang, selanjutnya dapat mengakibatkan *Chronic Kidney Disease*.

Oligouria

Meskipun urin *output* merupakan indeks fungsional yang sensitif terhadap kerja ginjal dan juga sebagai biomarker kerusakan tubuler, hubungan antara urin *output* dan LFG, dan kerusakan tubular sangat kompleks. Volume depleksi dan hipotensi merupakan stimuli yang kuat untuk sekresi vasopresin. Sebagai dampaknya, tubulus distal dan duktus penyimpan menjadi permeabel terhadap air. Sepsis yang merupakan kondisi paling umum terkait GgGA di ruang perawatan ICU dapat memengaruhi fungsi ginjal. Meskipun oligouria berat dan anuria dapat terjadi akibat kerusakan tubuler, hal ini juga dapat terjadi akibat adanya obstruksi traktus urinarius dan/atau oklusi total aliran arteri dan vena. Kondisi seperti ini dapat menimbulkan kerusakan cepat dan ireversibel pada ginjal (KDIGO, 2012).

Laju Filtrasi Glomerular (LFG)

Secara umum LFG telah digunakan sebagai indeks umum penanda fungsi ginjal. Namun demikian, LFG terkadang sulit untuk dihitung dan di sisi lain, perhitungan LFG berdasar pada kadar filtrasi endogen serum seperti kreatinin (KDIGO, 2012).

II.2.5. Penegakan Diagnosis GgGA

Diagnosis GnGa sejatinya berdasarkan adanya peningkatan kreatinin serum dan/atau penurunan urin *output*. Definisinya telah berevolusi mulai dari kriteria *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage* (RIFLE) tahun 2004 hingga *AKI network* (AKIN) klasifikasi tahun 2007. Pada 2012, kedua kriteria digabungkan menjadi klasifikasi *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO). GgGA didiagnosis bila didapat peningkatan kreatinin serum 0,3 mg/dl (26,5 μ mol/l) atau lebih dalam 48 jam atau peningkatan minimal 1,5 kali dari nilai dasar dalam 7 hari. (KDIGO, 2012)

Evaluasi awal untuk GgGA yaitu 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. (Selewski dkk, 2014)

-Peran oligouria pada GgGA

Output urin merupakan penanda klinis yang penting, namun, seperti halnya kreatinin, nilainya tidak spesifik terhadap fungsi ginjal. Oligouria bisa terjadi akibat respon tubuh normal pada kondisi puasa, hipovolemia, setelah menjalani prosedur operasi, bahkan saat tubuh mengalami nyeri dan trauma. Pada kondisi seperti ini, kerja hormon antidiuretik (ADH)

mengakibatkan produksi urin yang sangat pekat dan terkonsentrasi dengan kadar osmolaritas hingga 1400 mmosm/l. (Osterman dkk, 2016)

Kriteria KDIGO dalam penentuan G_nGA didasari adanya oligouria yang terjadi dalam minimal 6 jam pemantauan. (Osterman dkk, 2016)

-Peran kreatinin pada G_gGA

Namun, kreatinin serum hanya berperan sebagai penanda fungsi ekskresi ginjal dan tidak memberi informasi mengenai fungsi lain ginjal seperti endokrin, metabolik, atau fungsi imunologis. Tampak jelas dalam praktik klinis yang terjadi bahwa beberapa pasien dengan bukti adanya kerusakan ginjal namun belum masuk kategori G_gGA, hal ini akan mempengaruhi prognosis dan onset pemberian terapi pasien dengan kerusakan ginjal. (Osterman dkk, 2016)

Kreatinin adalah produk metabolit dari keratin, suatu molekul yang disintesis dari asam amino glisin dan arginin di hati, pankreas, dan ginjal yang berfungsi dalam metabolisme fosfat di otot-otot rangka. Produksi kreatinin ditentukan oleh jumlah kreatin yang dihasilkan di hati, pankreas, dan ginjal, asupan yang mengandung keratin (daging merah), dan fungsi otot. Dengan berat molekul 113 Da, kreatinin secara bebas disaring oleh glomeruli. Dalam kondisi normal, kreatinin diproduksi secara konstan dan produksinya sejalan dengan laju ekskresi ginjal. Peran kreatinin sebagai penanda fungsi ginjal dibatasi oleh waktu paruhnya, dalam hal ini, peningkatan kreatinin terjadi 24-36 jam setelah adanya cedera pada ginjal. Lebih lanjut, menurunnya laju filtrasi glomerulus (LFG) bisa jadi tidak

tergambar melalui kadar kreatinin pada pasien-pasien dengan sepsis dan/atau pasien dengan gizi buruk (*muscle wasting*). Kreatinin serum juga dipengaruhi oleh beberapa obat yang berkompetisi dengan sekresi tubulus, di samping itu, kreatinin serum juga dapat dipengaruhi oleh perubahan total volume sirkulasi, sehingga penegakan diagnosis GgGA bisa jadi terlambat atau bahkan tidak terdiagnosis pada pasien-pasien dengan *fluid overload*. (Osterman dkk, 2016)

II.2.6. Klasifikasi GgGA

Penelitian seputar GgGA dalam 30 tahun terakhir berfokus pada pengembangan dan penggunaan definisi yang terstandarisasi guna mendeskripsikan spektrum gangguan organ secara lebih baik. Sejak tahun 2004, definisi dan klasifikasi GgGA telah banyak diperbaharui secara serial, dimulai dari kriteria RIFLE 2004 yang mencakup *Risk, Injury, Failure, Loss of Kidney Function*, dan *End-stage kidney disease, pediatric RIFLE* tahun 2007, dan *Acute Kidney Injury Network (AKIN)* tahun 2010. Beberapa tahun terakhir, kriteria KDIGO dianggap sebagai konsensus yang menyempurnakan, menggabungkan aspek-aspek penting dari beberapa definisi sebelumnya. Sistem klasifikasi sebelumnya mendefinisikan GgGA berdasar tingkat keparahan yang didasari adanya perubahan serum kreatinin (SCr) atau adanya peningkatan laju filtrasi glomerulus dari nilai normal, dan/atau urin *output*. Definisi KDIGO telah divalidasi pada suatu studi *single-center* dan *international multi center Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina, and Epidemiology in critically ill children*

(AWARE). Konsensus para ahli telah mengedepankan definisi KDIGO sebagai kriteria yang sebaiknya digunakan untuk penanganan pasien dan pengembangan penelitian GgGA ke depannya. (Gorga dkk, 2018)

Tabel 4. Kriteria dan klasifikasi GgGA sistem KDIGO (KDIGO, 2012).

Diagnostic criteria for AKI:

AKI is defined as any of the following:

- Increase in serum creatinine by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$) within 48 h; or
- Increase in serum creatinine to ≥ 1.5 times baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior 7 days; or
- Urine volume < 0.5 ml/kg/h for 6 h.

AKI staging system:

AKI stage	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
AKI stage I	Increase of serum creatinine by ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 $\mu\text{mol/L}$) or increase to 1.5–1.9 times from baseline	Urine output < 0.5 ml/kg/h for 6–12 h
AKI stage II	Increase of serum creatinine to 2.0–2.9 times from baseline	Urine output < 0.5 ml/kg/h for ≥ 12 h
AKI stage III	Increase of serum creatinine ≥ 3.0 times from baseline or serum creatinine ≥ 4.0 mg/dl (≥ 354 $\mu\text{mol/L}$) or treatment with RRT or in patients < 18 years, decrease in estimated GFR to < 35 ml/min per 1.73 m ²	Urine output < 0.3 ml/kg/h for ≥ 24 h or anuria for ≥ 12 h

AKI acute kidney injury, GFR glomerular filtration rate, KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes, RRT renal replacement therapy

II.2.6.1. Perbedaan KDIGO, pRIFLE, dan AKIN

Tahun 2004, kriteria RIFLE diajukan oleh *Acute Dialysis Quality Initiative* yang menilai GgGA berdasar perubahan relatif kreatinin serum dan urin *output* yang kemudian dimodifikasi menjadi pRIFLE untuk menyesuaikan kriteria pada pasien anak-anak. Tahun 2007 AKIN mengajukan modifikasi dari klasifikasi RIFLE yang bertujuan untuk meningkatkan sensitivitas kriteria GgGA. Terdapat beberapa perubahan seperti perubahan *cut-off* nilai absolut kreatinin serum sebesar $26,4$ $\mu\text{mol/L}$ dimasukkan dalam derajat 1, pasien yang memerlukan RRT diklasifikasikan

derajat 3. Perbedaan bermakna terdapat pada diagnosis GgGA yaitu adanya perubahan nilai kreatinin serum pada minimal 2 kali pengukuran dalam 48 jam pada AKIN dan dalam 1 minggu pada kriteria RIFLE. Klasifikasi terbaru GgGA diajukan oleh KDIGO yang didasari 2 klasifikasi sebelumnya dan bertujuan untuk menggabungkan keduanya. Berdasarkan kriteria ini, GgGA didiagnosis apabila terdapat peningkatan kreatinin serum paling kurang $26,4 \mu\text{mol/L}$ setara paling kurang $0,3\text{mg/dl}$ dalam 48 jam atau adanya peningkatan kreatinin serum 1,5 kali dari nilai dasar, atau volume urin kurang dari $0,5\text{mL/kgbb}$ per jam selama 6 jam. Sebagai tambahan, kriteria KDIGO untuk nilai kreatinin serum sebesar $26,4 \mu\text{mol/L}$ harus terjadi dalam 48 jam, namun, peningkatan kreatinin serum sebesar 1,5 kali dari nilai normal dapat dinilai dalam 7 hari pemantauan untuk mendiagnosis GgGA; perlu diingat bahwa batasan 48 jam dan 7 hari digunakan untuk penegakan diagnosis GgGA, bukan untuk penentuan tingkat keparahan. KDIGO menghilangkan peningkatan $0,5\text{mg/dL}$ pada kadar kreatinin serum lebih dari 4mg/dL sebagai acuan penentuan derajat 3. (Xuying dkk, 2014)

Xuying dkk, pada studi observasional prospektif yang dilakukan tahun 2012 menyimpulkan kriteria KDIGO sebagai kriteria paling sensitif (51%) dibandingkan AKIN (38,4%) dan RIFLE (46,9%) dalam mendiagnosis GgGA dengan nilai $P < 0,01$. Studi yang membandingkan RIFLE dan AKIN terkhusus pada pasien dengan sakit berat telah banyak dilakukan, namun belum banyak studi yang mendeskripsikan hubungan pasien dengan sakit

berat dan kejadian GgGA menggunakan kriteria KDIGO. (Xuying dkk, 2014).

Suatu studi skala besar yang mengevaluasi 3 klasifikasi penegakan GgGA (AKIN, KDIGO, pRIFLE) pada 14.795 pasien dalam rentang 2006 hingga 2010 mendapatkan bahwa terdapat perbedaan dalam insidensi penilaian GgGA pada ketiga kriteria. Dalam studi ini, insidensi GgGA pada pRIFLE (51,1%), KDIGO (40,3%), dan AKIN (37,3%), hal ini sesuai dengan studi yang dilakukan Zappitelli dkk., yang membandingkan pRIFLE dan AKIN pada pasien anak, mendapatkan bahwa pRIFLE lebih sensitif dalam mendiagnosis GgGA, hal ini dikarenakan pRIFLE lebih banyak mengidentifikasi GgGA derajat 1. Namun demikian, kriteria pRIFLE tidak dapat mengidentifikasi 153 pasien yang didiagnosis GgGA berdasar AKIN dan KDIGO, sementara AKIN tidak dapat mendiagnosis 427 pasien GnGA berdasar kriteria pRIFLE dan KDIGO. Sebagai perbandingan, KDIGO mampu membuat diagnosis GgGA pada seluruh pasien GnGA berdasar pRIFLE dan AKIN. Berdasarkan hal tersebut, KDIGO dianggap sebagai kriteria paling inklusif dalam mendiagnosis GgGA. (Sutherland dkk, 2015)

Perbedaan bermakna juga terdapat pada penentuan derajat 1 dan 3. Insidensi GgGA derajat 1 pRIFLE (26,9%), KDIGO (18,2%), dan AKIN (19,4%), sedangkan pada derajat 3 pRIFLE (10,8%), KDIGO (11,7%), dan AKIN (6,7%). Studi ini juga menyimpulkan adanya perbedaan penentuan tingkat keparahan menggunakan kriteria yang berbeda, AKIN dan pRIFLE memiliki kesamaan penentuan derajat sebesar 76,7% pada populasi yang

diteliti, sedangkan KDIGO dan pRIFLE sependapat dalam 84,2% dari populasi. Sutherland dkk juga mendapatkan pRIFLE dan KDIGO cenderung memiliki hasil yang sama dalam mendiagnosis GgGA derajat 3. Kriteria AKIN paling sedikit mendiagnosis GgGA derajat 3 dalam studi ini, hal ini dikarenakan, dalam menilai derajat 3, AKIN hanya berdasar pada adanya persentase perubahan kreatinin sedangkan pRIFLE dan KDIGO juga menggunakan LFG 35 ml/menit per 1.73 m² (Sutherland dkk, 2015).

Tabel 5. Perbedaan kriteria RIFLE, AKIN, dan KDIGO (Xuying dkk, 2014).

RIFLE, AKIN and KDIGO criteria for AKI		
	Serum creatinine criteria	Urine output criteria
RIFLE [8]	Increase in $SCr \geq 50\%$ within 7 d	
Risk	Increase in $SCr \geq 1.5 \times$ baseline Or GFR decrease > 25%	<0.5ml/kg/h for ≥ 6 h
Injury	Increase in $SCr \geq 2 \times$ baseline Or GFR decrease > 50%	<0.5ml/kg/h for ≥ 12 h
Failure	Increase in $SCr \geq 3 \times$ baseline Or $SCr \geq 354 \mu\text{mol/L}$ with an acute rise of at least 44 $\mu\text{mol/L}$ or GFR decrease > 75%	<0.3ml/kg/h ≥ 24 h or anuria ≥ 12 h
Loss	Complete loss of kidney function > 4wk	
ESKD	Complete loss of kidney function > 3mo	
AKIN [14]	Increase in $SCr \geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ or $\geq 50\%$ within 48h	
Stage 1	Increase in $SCr \geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ Or increase $\geq 1.5 \times$ baseline	<0.5ml/kg/h for ≥ 6 h
Stage 2	Increase in $SCr \geq 2 \times$ baseline	<0.5ml/kg/h for ≥ 12 h
Stage 3	Increase in $SCr \geq 3 \times$ baseline, or $SCr \geq 354 \mu\text{mol/L}$ with an acute rise of at least 44 $\mu\text{mol/L}$ Or initiation of RRT	<0.3ml/kg/h ≥ 24 h or anuria ≥ 12 h
KDIGO [15]	Increase in $SCr \geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ within 48h Or $\geq 50\%$ within 7 d	
Stage 1	Increase in $SCr \geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ in 48 h Or increase $\geq 1.5 \times$ baseline	<0.5ml/kg/h for ≥ 6 h
Stage 2	Increase in $SCr \geq 2 \times$ baseline	<0.5ml/kg/h for ≥ 12 h
Stage 3	Increase in $SCr \geq 3 \times$ baseline Or increase in SCr to $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ Or initiation of RRT irrespective of SCr Or in patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m ²	<0.3ml/kg/h ≥ 24 h or anuria ≥ 12 h

II.3. Pengaruh Sepsis pada Fungsi Ginjal

Kombinasi sepsis dan GgGA pada pasien anak adalah kejadian berbahaya yang harus segera disikapi, beberapa studi menunjukkan tingginya laju mortalitas 57 hingga 66%. GgGA adalah faktor resiko independen terjadinya kematian pada pasien sepsis yang dirawat di PICU dan juga dikaitkan dengan bertambahnya lama perawatan dan penggunaan ventilator mekanik. Terjadinya GgGA sejatinya berdasar pada adanya penurunan aliran darah ginjal dan sekunder kematian sel epitel tubuler, namun, kasus sepsis GgGA dapat terjadi meskipun tanpa adanya hipoperfusi ginjal bahkan bisa ditemukan pada normal atau peningkatan aliran darah ginjal. Penyebab GgGA pasien sepsis bersifat multifaktorial dan berhubungan dengan adanya gangguan pada aliran mikrovaskular ginjal, inflamasi, dan bioenergetik. Mekanisme pasti terjadinya GgGA pada pasien sepsis belum sepenuhnya dimengerti, namun kejadiannya berkaitan erat dengan adanya hipotensi sistemik, sitokinemia, dan aktivasi neutrofil oleh endotoksin dan peptida-peptida lain, yang kemudian akan berkontribusi pada cedera tubulus ginjal. (Peerapornratana dkk, 2019; Kalil dkk, 2019)

Fungsi kerja ginjal secara umum sangat dipengaruhi oleh aliran darah sistemik, sekitar 20% total curah jantung memperdarahi ginjal, sehingga secara tidak langsung berbagai mediator proinflamasi termasuk *tumor necrosis factor* (TNF), tromboksan, berbagai interleukin, dan *reactive oxygen species* (ROS) memberi peran terjadinya kerusakan ginjal.

Bagaimana ginjal bereaksi terhadap berbagai mediator proinflamasi adalah dasar dari terjadinya cedera pada ginjal. Sepsis adalah aktifator yang efektif menginduksi sintesis *nitric oxide*, suatu radikal bebas yang dapat memicu reaksi stres oksidatif, selain itu, adanya gangguan aliran darah mikrovaskuler juga berperan dalam merusak parenkim ginjal. Beberapa penelitian terakhir mengungkapkan terdapat tiga komponen utama dalam sepsis GgGA yaitu inflamasi, abnormalitas aliran mikrosirkulasi, dan respon adaptif sel terhadap cedera jaringan. Sepsis juga dapat merusak mitokondria dan rantai transpor elektron yang kemudian akan memicu respirasi aseluler dan imbalance energi yang berperan dalam disfungsi multiorgan. Ketika produksi ROS melampaui kemampuan tubuh untuk degradasi ROS, maka akan terjadi imbalance yang mampu memicu terjadinya stres oksidatif patologis. *Nitric Oxide* (NO) adalah mediator penting terjadinya proses patologis di tubuh. NO akan berikatan dengan oksigen radikal bebas dalam sirkulasi dan memberi efek toksisitas pada tubulus ginjal. NO juga akan menurunkan kemampuan pembuluh darah dalam mengatasi molekul stagnan dan menyebabkan vasodilatasi dan iskemia ginjal. Pada sel tubulus ginjal (TEC), produksi ROS yang meningkat akan mengganggu transpor ion Na^+ dan K^+ , menurunkan transpor natrium klorida sebagai zat terlarut, dan mengganggu keseimbangan asam basa pada *thick ascending limb* dari lengkung Henle. (Mathur, Vaishnav, 2019; Gonzalez-Vicente dkk, 2019)

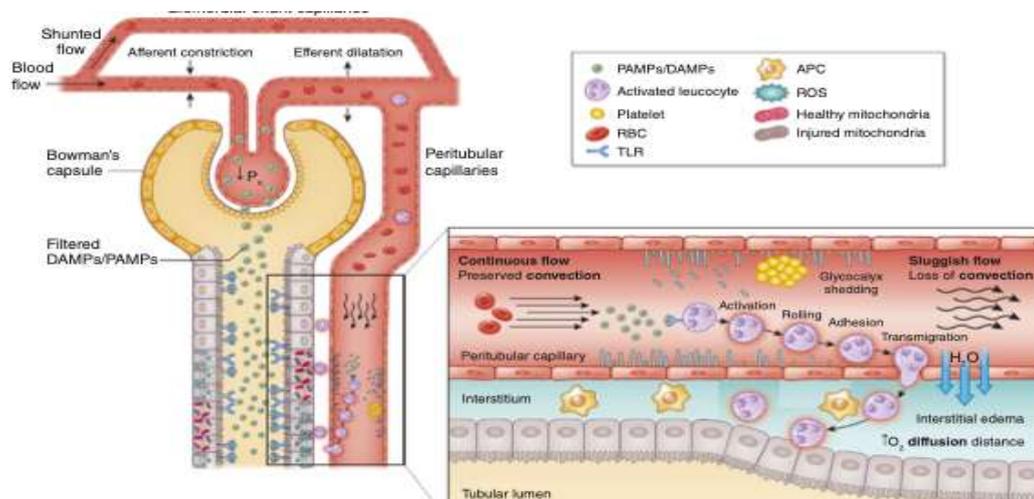
Respon normal tubuh saat adanya inflamasi adalah aktivasi neutrofil dan monosit, pelepasan mediator proinflamasi, peningkatan permeabilitas endotel, dan aktivasi jalur koagulasi. Selama periode sepsis, mediator inflamasi termasuk PAMP dan DAMP dilepaskan ke kompartemen intravaskuler. Molekul-molekul ini berikatan langsung dengan TLR di leukosit, menginisiasi suatu kaskade. Ketika TEC terekspos terhadap PAMP atau DAMP yang terfiltrasi melalui glomerulus atau kapiler-kapiler peritubuler, TEC proksimal akan mengalami stress oksidatif dan memproduksi ROS, dan terjadi cedera mitokondria ginjal. Cedera pada ginjal dalam konteks sepsis bisa terjadi akibat interaksi langsung sel-sel ginjal dan *human* patogen atau interaksi terhadap molekul-molekul yang dilepaskan sebagai respon adanya inflamasi sistemik. *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) seperti lipopolisakarida (LPS), porin, dan asam lipoteikoat, dapat berinteraksi langsung dengan sel-sel ginjal. Secara khusus, sel-sel epitel di tubulus ginjal (TEC) mengekspresikan *Toll-like Receptor 4* (TLR4), suatu molekul dengan afinitas paling tinggi terhadap LPS. Telah dapat dibuktikan bahwa LPS mampu menurunkan ekspresi reseptor endositik megalin dan cubilin pada kompartemen apikal sel-sel epitel tubulus proksimal, menyebabkan gangguan proses normal reabsorpsi protein. (Peerapornratana dkk, 2019; Dellepiane dkk, 2016).

Sepsis yang berlanjut dan semakin memburuk dapat menimbulkan syok dan menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal. Penurunan perfusi ginjal memicu iskemia ginjal yang berakibat pelepasan renin oleh

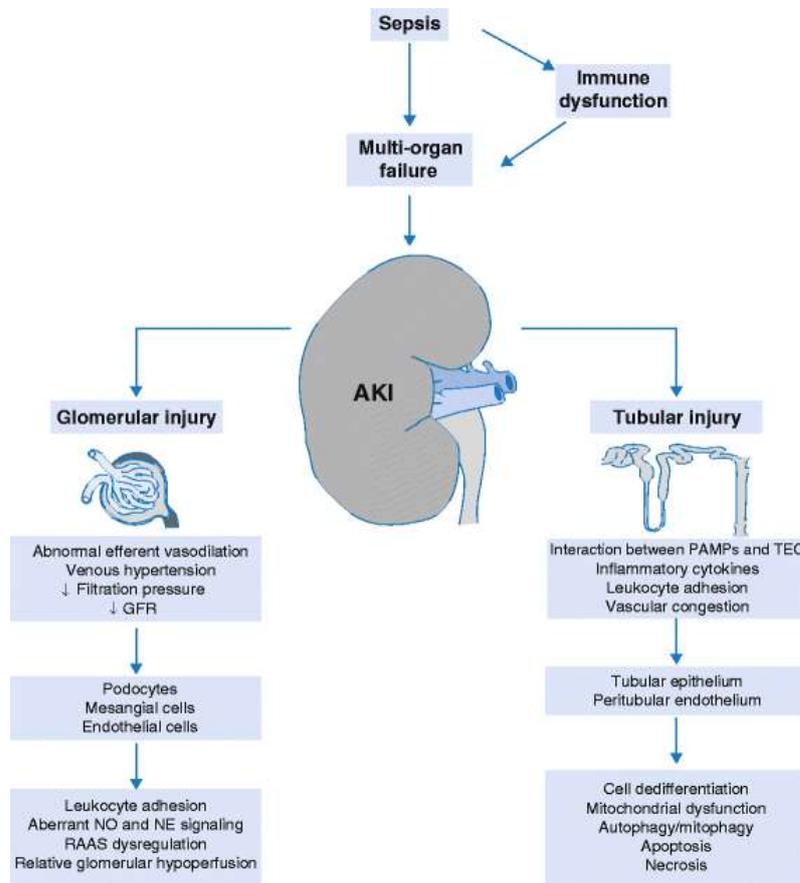
sel juxtaglomerular pada arteriol, selanjutnya terjadi peningkatan angiotensin I yang akan dikonversi oleh *Angiotensin-converting enzyme* (ACE) menjadi *angiotensin* II yang mempunyai efek vasokonstriksi pada otot polos arteriol dan memicu zona glomerulosa korteks adrenal untuk memproduksi aldosteron. Aldosteron meningkatkan reabsorpsi natrium dan air di tubulus proksimal dan meningkatkan volume intravaskular. Stimulasi sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAA) menyebabkan penurunan LFG dan retensi natrium dan air. Selanjutnya akan terjadi oligouri dan peningkatan kreatinin serum. (Cho dkk, 2020; Endre dkk, 2011)

Perfusi jaringan merupakan hal kritical untuk menjaga fungsi fisiologis berbagai organ. Gangguan penghantaran oksigen dan konsumsinya merupakan hal yang secara konsisten ditemukan pada cedera organ akibat kondisi septik, suatu hal yang boleh jadi tidak bergantung pada abnormalitas sirkulasi sistemik. Gangguan mikrosirkulasi pada ginjal akibat sepsis dapat terjadi akibat berbagai mekanisme, seperti cedera endotel, respons tubuh terhadap perubahan sistem saraf otonom, terlepasnya glikokaliks, dan aktivasi kaskade koagulasi. Saat ginjal mengalami iskemia, sel endotel dan tubulus ginjal kemudian mengekspresikan reseptor-reseptor sitokin proinflamasi dan melepaskan beberapa protein proinflamasi yang akan memperpanjang kerusakan jaringan ginjal. Mediator-mediator proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, CD40-ligand, dan Fas-ligand dapat berikatan langsung dengan reseptor-reseptor proinflamasi yang terdapat di sel-sel tubulus dan menyebabkan penurunan hingga

hilangnya fungsi laju filtrasi glomerulus dan apoptosis sel-sel. Cidera endotel dan terlepasnya glikokaliks akibat mediator inflamasi memicu adhesi dan rolling platelet menyebabkan pembentukan mikrotrombi dan oklusi kapiler-kapiler dan paparan yang berkelanjutan TEC terhadap mediator inflamasi yang bersirkulasi dalam pembuluh darah (gambar 3). Cidera endotel juga dihubungkan dengan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas membran vaskuler, dan kebocoran endotelial. Adanya pembentukan edema interstitial peritubuler akibat kebocoran endotel dan peningkatan permeabilitas membran vaskuler, dapat memiliki dampak terhadap perfusi dari TEC dengan cara meningkatkan jarak difusi oksigen dari kapiler-kapiler ke TEC dan meningkatkan tekanan *output* vena, mengakibatkan gangguan konveksi (gambar 3). Gangguan mikrosirkulasi dapat terjadi pada GnGA akibat sepsis, seperti diketahui sebelumnya, selama fase sepsis, terjadi redistribusi aliran darah intrarenal menjauhi medulla. (Dellepiane dkk, 2016; Peerapornratana dkk, 2019)



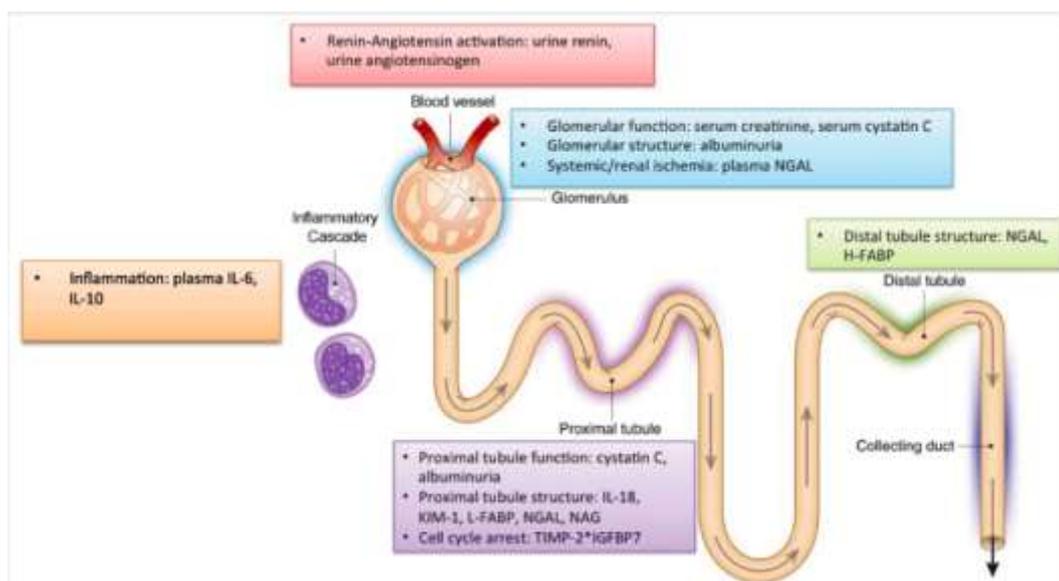
Gambar 5. Gangguan mikrosirkulasi dan inflamasi (Peerapornratana dkk, 2019).



Gambar 6. Efek sepsis terhadap fungsi organ ginjal (Dellepiane, 2016)

Respon adaptif sel sebagai mekanisme adaptasi terhadap sepsis terjadi pada masa awal sepsis, dalam hal ini, *cell survival* menjadi prioritas mekanisme adaptif tubuh. Secara spesifik pada ginjal, sepsis menginduksi cedera mitokondrial yang signifikan, cedera ini lalu memodifikasi mekanisme adaptif pada siklus sel yang bertujuan untuk memastikan sel memiliki energi yang cukup untuk bereplikasi, seperti diketahui, replikasi adalah salah satu proses yang dialami sebuah sel yang paling memakan energi (duplikasi seluruh genom, proteom, dan lipid sel). Jika suatu sel tidak memiliki cukup energi akibat efek dari sepsis, maka sel akan mengalami *cell cycle arrest*

tahap G1 di mitokondria untuk mencegah kematian sel akibat dari kehabisan energi. Maka dari itu, *cell cycle arrest* merupakan mekanisme metabolisme adaptif dari TEC dan melindungi sel dari akibat sepsis. Terdapat 2 penanda (biomarker) dari *cell cycle arrest*, *tissue inhibitor of metalloproteinase-2* (TIMP-2) dan *insulin-like growth factor binding protein 7* (IGFBP7), kedua penanda ini dianggap sebagai prediktor terbaik terhadap sepsis GgGA. Biomarker yang digunakan dalam mendeteksi GgGA biasanya mencerminkan komponen spesifik patofisiologi GgGA, termasuk cedera tubulus, *cell cycle arrest*, jalur inflamasi sistemik, dan filtrasi glomerulus. Investigasi awal biomarker GgGA untuk menentukan diagnosis GgGA lebih dini dari kreatinin serum, karena seringkali dibutuhkan 2 hingga 3 hari sebelum kreatinin serum meningkat setelah cedera ginjal. Diagnosis dini bermanfaat agar konisi dapat melakukan intervensi segera. (Peerapornratana dkk, 2019)



Gambar 7. Fisiologi biomarker GnGA (Schaub JA, 2016).

II.4. *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 (TIMP2)*

II.4.1. Definisi

Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP2) merupakan protein yang terdiri dari 194 residu asam amino, berfungsi mengatur pertumbuhan sel dan apoptosis. TIMP2 adalah gen manusia yang merupakan anggota keluarga gen yang mengkodekan protein inhibitor alami matriks metalloproteinase. Metalloproteinase adalah peptidase yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler. TIMP2 juga dapat menekan proliferasi sel endotel dalam menanggapi faktor angiogenik, menghambat aktivitas protease dalam jaringan yang mengalami renovasi matriks ekstraseluler. (Edelstein dkk, 2017)

TIMP-2 memiliki berat molekul 24kDA, disekresi oleh sel-sel tubulus ginjal dan berperan dalam proses *G1 cycle arrest* pada fase awal stres dan cedera sel yang disebabkan oleh berbagai proses (sepsis, iskemia, toksin, dan reaksi stres oksidatif). TIMP-2 diekspresikan pada manusia di beberapa jaringan seperti ovarium, endometrium, kandung empedu, dan kandung kemih. Selain itu, TIMP-2 berperan pada gen matriks metalloproteinase (MMP), *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan β -catenin melanoma, serta memainkan peran yang berbeda di berbagai organ, seperti aktivitas stimulasi pertumbuhan dan mempromosikan invasi sel leukemia. TIMP2 meningkat pada tahap awal GgGA dan menunjukkan korelasi positif yang relevan dengan tingkat keparahan disfungsi ginjal pada percobaan tikus septik. Suatu studi multisenter observasional mendapatkan bahwa

TIMP-2 mempunyai nilai prediktor terbaik dibanding penanda GgGA sebelumnya dengan nilai *area under the receiver operating characteristic curve* (AUC) 0,80. ($p < 0,002$). Maka dari itu, TIMP-2 saat ini telah dibuktikan dapat memberikan informasi deteksi dini GgGA. (Fan dkk, 2019)

II.4.2. Peran TIMP2 pada GnGA yang diinduksi Sepsis

TIMP-2 dan IGFBP7 (*Insulin-like Growth Factor Binding Protein 7*) adalah dua biomarker yang terlibat dalam *G1 cell cycle arrest*, yang mengindikasikan adanya cedera awal ginjal yang dapat berkembang menjadi GgGA. Proses terjadinya GgGA meliputi mekanisme inflamasi, stres oksidatif, dan apoptosis sel. TIMP-2 dan IGFBP7 dapat berperan dalam mekanisme ini sehingga dinilai mampu merefleksikan kerusakan tahap awal pada ginjal. (Jia dkk, 2017)

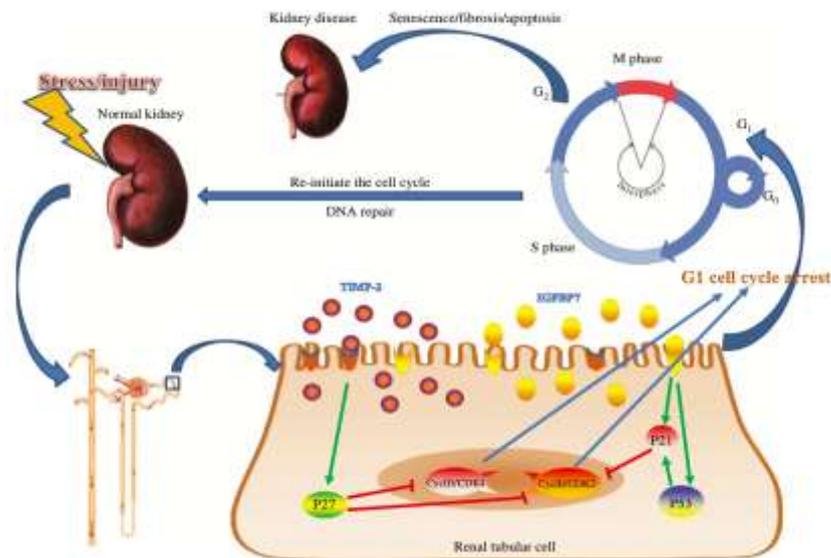
Selain dari fase sel saat beristirahat (G_0), siklus sel terdiri dari empat fase yang terkontrol: G_1 , S (sintesis DNA), G_2 , dan M (mitosis). Tiap fase siklus sel memiliki fungsi spesifik masing-masing guna menjamin proliferasi sel yang baik. Agar sel-sel mampu berproliferasi dan terjadi *tissue-repair*, tiap sel harus masuk dan ke luar sesuai waktu pada tiap fase siklus sel, proses ini diatur oleh siklin, *cyclin-dependent kinase* (CDK), dan *cyclin-dependent kinase inhibitor*. Jika sel masuk dan menetap pada satu fase terlalu lama atau ke luar satu fase terlalu cepat, proses perbaikan DNA dan proses pembelahan-proliferasi dapat menjadi maladaptif. (Fan dkk, 2018)

Saat sel terpapar cedera atau stres, sel-sel tubulus ginjal akan memproduksi dan melepas TIMP-2 yang kemudian akan menstimulasi

ekspresi p27 (gambar 8), suatu kompleks *cyclin-dependent kinase inhibitor*, dan menginduksi terjadinya *G1 cell cycle arrest*, hal ini berguna untuk terjadinya perbaikan DNA dan perbaikan fungsi kerja ginjal dan merupakan respons protektif yaitu sel-sel memasuki penghentian siklus sel sehingga menghindari pembelahan sel selama stres dan cedera. Proses ini terjadi saat adanya stres sel tahap awal dan mampu membantu menjaga balans energi, mencegah kerusakan DNA tahap lanjut, dan pembelahan sel. Pada sel endotel mikrovaskuler manusia menunjukkan bahwa TIMP-2 berikatan dengan $\alpha3\beta1$ integrin memicu peningkatan sintesis *cyclin-dependent kinase inhibitor* melalui ekspresi p27^{kp-1}, efek ini dilakukan secara autokrin dan parakrin melalui reseptor TIMP-2 sehingga menyebarkan sinyal dari lokasi cedera. Namun demikian, *cell cycle arrest* dapat menghasilkan fenotip sel senesen dan memicu fibrosis, sehingga diduga berperan dalam proses perkembangan GnGA menjadi penyakit ginjal kronik. (Kellum JA dkk, 2015; Fan dkk, 2018)

Studi yang dipublikasi oleh Yi-Ming Li dkk tahun 2018 yang meneliti hubungan sitokin proinflamasi dan TIMP-2 pada pasien sepsis mendapatkan bahwa terdapat hubungan linear antara produksi sitokin-sitokin proinflamasi dan sekresi TIMP-2. Ekspresi mRNA dari IL-1 β , IL-6, dan TNF- α meningkat saat terjadi inflamasi sistemik yang diikuti peningkatan ekspresi TIMP-2 pada sel ginjal manusia yang telah dikultur ($p < 0,05$). (Yi-Ming Li dkk, 2018)

Peningkatan konsentrasi TIMP-2 dalam urin karena terjadi peningkatan kegagalan filtrasi tubulus pada TIMP-2 yang bersirkulasi dengan penurunan reabsorpsi endositik. Menurut Kashani dkk, TIMP2 diidentifikasi sebagai biomarker prediktor kuat pengembangan GgGA menurut KDIGO dalam Waktu 12 jam (AUC = 0,79). Pada GgGA terjadi peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap protein yang bersirkulasi. TIMP-2 ukurannya terlalu besar (24kDa) untuk difiltrasi glomerulus. Setelah GgGA, terjadi penurunan dramatis reabsorpsi protein plasma terfiltrasi di tubulus proksimal karena hilangnya sebagian *brush border* dan internalisasi dalam tubulus proksimal. (Johnson ACM dkk, 2018)



Gambar 8. Mekanisme TIMP-2 dalam proses terjadinya GgGA (Fan dkk, 2018).

TIMP-2 dan IGFBP-7 memiliki nilai prediktor yang tinggi dalam prediksi GgGA, namun, studi yang menilai TIMP-2 dan IGFBP-7 dalam memprediksi kejadian GgGA pada pasien sepsis bersifat terbatas. (Jia dkk, 2017)

II.5 Kerangka Teori

