

**KARYA AKHIR**

**PERAN ANGIOTENSIN-II (ANG-II) URIN DALAM MEMPREDIKSI TERJADINYA  
GANGGUAN GINJAL AKUT AKIBAT SEPSIS PADA ANAK**

***THE ROLE OF URINE ANGIOTENSIN-II (ANG-II) TO PREDICT THE  
OCCURRENCE OF ACUTE KIDNEY INJURY INDUCED BY SEPSIS IN  
CHILDREN***

**ARWINI AVISSA ABDULLAH**

**C105 19 002**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2023**



**PERAN ANGIOTENSIN-II (ANG-II) URIN DALAM MEMPREDIKSI TERJADINYA  
GANGGUAN GINJAL AKUT AKIBAT SEPSIS PADA ANAK**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**ARWINI AVISSA ABDULLAH**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**



**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**PERAN ANGIOTENSIN-II (ANG-II) URIN DALAM MEMPREDIKSI  
TERJADINYA GANGGUAN GINJAL AKUT AKIBAT  
SEPSIS PADA ANAK**

Disusun dan diajukan oleh:

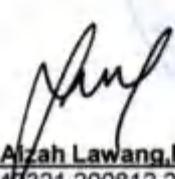
**ARWINI AVISSA ABDULLAH**  
NIM: C105 19 002

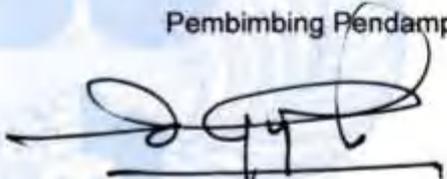
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 16 Oktober 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

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

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

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/  
Sekolah Pascasarjana,

  
St. Alzah Lawang, M. Kes, Sp. A(K)  
21 200812 2 002

  
Prof. Dr. dr. Haerani Raswid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK  
NIP. 19600520 199608 2 001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Arwini Avissa Abdullah

Nomor Mahasiswa : C 105 19 1 002

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, 20 November 2023

Yang menyatakan,



**Arwini Avissa Abdullah**



## 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) Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes., SpA(K)**, dan **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga 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, **Dr. dr. Ema Alasiry, SpA(K)**, **dr. Jusli Aras, M.Kes, SpA(K)**, dan **dr. Amiruddin L, SpA(K)**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada:



Direktor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada 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 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan rumah sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya yaitu bapak saya **H. Abdullah, SE** dan ibu saya **dr. Hj. Subaedah, Sp.A** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Suami tercinta saya **dr. Muh. Rusdan Jalil** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat dup saya selama menjalani proses pendidikan.



8. Saudara saya **dr. Nidha Chusna Abdullah, dr. Ilham Djamaluddin, Abiyan** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya selama menjalani proses Pendidikan.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak, terutama angkatan **Juli 2019 (dr. Irwandi Zakaria, dr. Annisa Trie Anna, dr. Kartika Setiawaty dan dr. Dina Fadhilah Monika)** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka, dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. 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, 20 November 2023

**Arwini Avissa Abdullah**



## ABSTRAK

ARWINI AVISSA ABDULLAH. Peran Angiotensin-II (Ang-II) Urin Dalam Memprediksi Terjadinya Gangguan Ginjal Akut Akibat Sepsis Pada Anak (dibimbing oleh Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K) dan Dr. dr. St. Aizah Lawang Sp. A(K)

Kejadian GGA mengalami peningkatan sebesar 2,8% per tahun. Sepsis adalah salah satu penyebab utama GGA. Sepsis merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas unit perawatan intensif (ICU) di negara berkembang. ANG-II merupakan peptida aktif dari sistem renin Angiotensin (RAAS) yang mengaktifkan jalur pro-inflamasi dan pro-fibrotik yang berhubungan dengan perkembangan GGA. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi peran angiotensin-II (ANG-II) urin dalam memprediksi terjadinya gangguan ginjal akut akibat sepsis pada anak. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan kohort prospektif. Populasi penelitian ini adalah pasien sepsis yang awalnya tidak mengalami GGA berusia 1 bulan sampai 18 tahun yang menjalani rawat inap di PICU dengan total keseluruhan sampel 58 sampel. Berdasarkan hasil uji statistik menggunakan uji univariat ditemukan bahwa ada hubungan nilai ANG-II dengan GGA pada pasien anak yang mengalami sepsis, dengan nilai yang lebih tinggi pada anak dengan GGA. Nilai Angiotensin-II urin yakni 207,63 ng/ml merupakan nilai prediktor kejadian GGA pada pasien anak yang mengalami sepsis dengan nilai sensisitivitas 76,7% dan sensifisitas 70 %. Penelitian ini menyimpulkan nilai Angiotensin-II urin dapat digunakan sebagai prediktor dalam menentukan kejadian GGA pada pasien anak yang mengalami sepsis.

Kata kunci : ANG II urin, gangguan ginjal akut, sepsis, anak.



## ABSTRACT

ARWINI AVISSA ABDULLAH. The Role of Urinary Angiotensin-II (Ang-II) in Predicting the Occurrence of Acute Renal Impairment due to Sepsis in Children (supervised by Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K) dan Dr. dr. St. Aizah Lawang Sp. A(K)

The incidence of GGA has increased by 2.8% per year. Sepsis is one of the main causes of GGA. Sepsis is a major cause of intensive care unit (ICU) mortality and morbidity in developing countries. ANG-II is an active peptide of the renin angiotensin system (RAAS) that activates pro-inflammatory and pro-fibrotic pathways associated with the development of GGA. This study aims to identify the role of urinary angiotensin-II (ANG-II) in predicting the occurrence of acute renal impairment due to sepsis in children. This study was an observational study with a prospective cohort approach. The population of this study were sepsis patients who initially did not experience GGA aged 1 month to 18 years who were hospitalized in the PICU with a total sample of 40 samples. Based on the results of statistical tests using univariate tests, it was found that there was an association between ANG-II values and GGA in pediatric patients with sepsis, with higher values in children with GGA. Urinary Angiotensin-II value of 207.63 ng/ml is a predictor value of GGA in pediatric patients with sepsis with a sensitivity value of 76.7% and sensitivity of 70%. This study concludes that urinary Angiotensin-II value can be used as a predictor in determining the incidence of GGA in pediatric patients with sepsis.

Keywords: Urinary ANG II, acute renal impairment, sepsis, pediatric.



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang Masalah.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	6
I.3 Tujuan Penelitian.....	6
I.3.1 Tujuan Umum .....	6
1.3.2 Tujuan Khusus .....	6
I.4 Hipotesis Penelitian .....	7
I.5 Manfaat Penelitian.....	7
1.5.1 Manfaat untuk pengembangan Ilmu.....	7
1.5.2 Manfaat untuk aplikasi .....	7



BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
II.1 Sepsis.....	8
II.1.1 Definisi sepsis .....	8
II.1.2 Epidemiologi dan Etiologi Sepsis .....	9
II.1.3 Patofisiologi Sepsis .....	11
II.1.4 Penegakan Diagnosis Sepsis.....	17
II.1.5 Tatalaksana Sepsis .....	20
II.2 Gangguan Ginjal Akut (GGA).....	24
II.2.1 Definisi Gangguan Ginjal Akut.....	24
II.2.2 Epidemiologi, Etiologi dan Faktor Risiko Gangguan Ginjal Akut .....	26
II.2.3 Diagnosis Gangguan Ginjal Akut.....	31
II.2.4 Klasifikasi Gangguan Ginjal Akut (GGA).....	34
II.3 Pengaruh Sepsis Terhadap Ginjal .....	37
II.4 Angiotensin.....	44
II.4.1 Definisi <i>Angiotensin-II</i> .....	44
II.4.2 Peran <i>Angiotensin-II</i> pada GGA yang Diinduksi Sepsis .	49
II.5 Kerangka Teori.....	55
BAB III KERANGKA KONSEP .....	56
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN .....	57
IV.1 Desain Penelitian .....	57
IV.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	57
IV.3 Populasi Penelitian.....	57



IV.3.1 Populasi Target.....	57
IV.3.2 Populasi Terjangkau .....	58
IV.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	58
IV.4.1 Cara Pengambilan Sampel .....	58
IV.4.2 Perkiraan Besar Sampel.....	58
IV.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	59
IV.5.1 Kriteria Inklusi .....	59
IV.5.2 Kriteria Eksklusi .....	59
IV.6 Izin Penelitian dan Ethical Clearance.....	59
IV.7 Cara Kerja .....	60
IV.7.1 Alokasi Subyek .....	60
IV.7.2 Cara Penelitian .....	60
IV.8. Evaluasi Klinis dan Laboratorium .....	65
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	65
IV.9.1 Identifikasi Variabel .....	65
IV.9.2 Klasifikasi Variabel .....	66
IV.10 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	66
IV.10.1 Definisi Operasional.....	66
IV.10.2 Kriteria Objektif .....	70
IV.11 Pengolahan dan Analisis Data .....	74
IV.11.1 Analisis Univariat .....	74
IV.11.2 Analisis Bivariat.....	74
IV.11.3 Analisis Multivariat .....	76



IV.11.4 Penilaian Hasil Uji Hipotesis .....	76
BAB V HASIL PENELITIAN .....	78
V.1 Karakteristik Subyek Penelitian .....	78
V.2 Perbedaan Karakteristik Sampel Berdasarkan Kelompok ..	80
V.3 Perbedaan Kadar <i>Angiotensin-II</i> (ANG-II) Urin menurut Kelompok .....	81
V.4 Penentuan nilai titik potong ( <i>Cut-off point</i> ) kadar <i>Angiotensin-II</i> Urin dengan GGA.....	82
V.5 Analisis multivariat .....	86
BAB VI PEMBAHASAN .....	89
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....	100
VII.1 Kesimpulan .....	100
VII.2 Saran .....	100
DAFTAR PUSTAKA.....	101
LAMPIRAN .....	110



## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Mikroorganisme Patogen Penyebab Sepsis pada Anak Sesuai Usia .....	11
Tabel 2.	Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score (PELOD-2).....	19
Tabel 3.	Sistem Klasifikasi GGA.....	26
Tabel 4.	Penyebab Tersering GGA .....	29
Tabel 5.	Definisi KDIGO dan Klasifikasi GGA .....	37
Tabel 6.	Kadar Angiotensin-II urin .....	75
Tabel 7.	Karakteristik Subyek Penelitian .....	78
Tabel 8.	Gambaran karakteristik sampel pada setiap kelompok .....	80
Tabel 9.	Perbandingan kadar Angiotensin-II urin antara kelompok .....	81
Tabel 10.	Nilai titik potong ( <i>cut-off point</i> ) sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing nilai Rasio Leptin-Adiponektin (L/A) .....	83
Tabel 11.	<i>Area Under the Curve</i> (AUC) kadar Angiotensin-II urin .....	84
Tabel 12.	Hubungan GGA dengan kadar Angiotensin-II pada Anak Sepsis Menggunakan <i>Cut-off</i> .....	86
Tabel 13.	Hasil analisis regresi linier faktor risiko terhadap kejadian GGA anak dengan sepsis.....	87
Tabel 14.	Probabilitas luaran anak dengan kejadian GGA berdasarkan faktor risiko yang ada .....	88



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Imunitas Alami dan Imunitas Adaptif .....	12
Gambar 2.	Proses Patofisiologi Sepsis .....	15
Gambar 3.	Protokol Sepsis Menurut Surviving Sepsis Campaign Pediatric.....	24
Gambar 4.	Perubahan Mikrosirkulasi dan Inflmasi pada S-AKI.....	41
Gambar 5.	Reprograming of Metabolism S-AKI .....	43
Gambar 6.	Patofisiologi biomarker GGA.....	44
Gambar 7.	Skema jalur utama RAAS .....	51
Gambar 8.	Kerangka Teori.....	55
Gambar 9.	Kerangka Konsep.....	56
Gambar 10.	Alur Penelitian .....	61
Gambar 11.	Kurva ROC kadar Angiotensin-II urin .....	82
Gambar 12.	Kurva titik potong ( <i>cut-off point</i> ) kadar Angiotensin-II pada anak sepsis .....	85



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik .....	110
Lampiran 2. Izin Penelitian .....	111
Lampiran 3. Data Penelitian .....	112



## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
ACE	<i>Angiotensin- Converting Enzyme</i>
AGT	Angiotensinogen
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
ANG-II	Angiotensin-II
ATP	Adenosina Trifosfat
CCL2	<i>CC-Chemokine Ligand 2</i>
CDC	Central of Disease Control
CRP	<i>c-Reactive Protein</i>
DAMPs	<i>Damage Associated Molecular Patterns</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ELIZA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
FFP	<i>Fresh Frozen Plasma</i>
GGA	Gangguan Ginjal Akut
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IGFBP-7	<i>Insulin-Like Growth for Binding Protein-7</i>
IL	Interleukin
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor- $\kappa$ B
NO	<i>Nitric Oxide</i>
PAMPs	<i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>



<b>Singkatan</b>	<b>Arti dan Keterangan</b>
PARDS	<i>Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PELOD	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PICU	<i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
P-MODS	<i>Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score</i>
PPV	<i>Pulsepressure variation</i>
PRC	<i>Packed Red Cell</i>
pSOFA	<i>Pediatric Sequential Organ Failure Assessment</i>
RAA	<i>Renin-Angiotensin-Aldosteron</i>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage KidneyDisease</i>
ROC	<i>Receiver Operator Curve</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Space</i>
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA	<i>Sequenti Organ Failure Assessment</i>
SVV	<i>Systolic Pressure Variation</i>
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TIMP2	<i>Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2</i>
TLRs	<i>Toll-Like Receptors</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang Masalah

Sepsis merupakan masalah kesehatan baik di negara berkembang maupun negara maju. Spektrum sepsis bervariasi dari invasi mikroba ke aliran darah dengan tanda awal gangguan sirkulasi (takipnu, takikardi, vasodilatasi perifer, demam atau hipotermi) hingga kolaps sirkulasi, kegagalan sistem multiorgan bahkan kematian. Sepsis dan syok sepsis terjadi akibat tidak terkontrolnya inflamasi dan kegagalan sistem imun. Terdapat interaksi yang kompleks antara sejumlah mediator proinflamasi dan anti inflamasi pada sepsis dan syok sepsis (Angus dan Poll, 2013).

Sepsis adalah sindrom klinis mengancam jiwa yang ditandai dengan disfungsi organ yang disebabkan oleh disregulasi respons imun pejamu terhadap infeksi. Syok sepsis merupakan komplikasi dari sepsis dengan mortalitas tinggi yang ditandai dengan hipotensi. Sepsis dan syok sepsis merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas unit perawatan intensif (ICU) di negara berkembang. Penelitian pada anak dengan GGA menunjukkan bahwa sepsis adalah salah satu penyebab utama dengan prevalensi 15%-27% disamping penyakit jantung bawaan, gagal jantung, penggunaan obat nefrotoksik dan disfungsi multiorgan. Integrasi berbagai



us mengenai kriteria definisi gangguan ginjal akut (GGA) mulai dari *jury*, *Failure*, *Loss*, *End-Stage Kidney Disease* (RIFLE), *Acute*

*Kidney Injury Network (AKIN)*, dan yang terbaru *The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Semakin banyak bukti telah menunjukkan kejadian GGA semakin meningkat. Sekitar 90.000 pasien pada lebih dari 20 ICU (*intensive care unit*), kejadian GGA meningkat sebesar 2,8% per tahun (Freire et al., 2010).

Angiotensin-II (*ANG-II*) merupakan peptida aktif dari sistem renin-Angiotensin (RAAS). *ANG-II* mengikat reseptor tipe 1 (AT1) dan tipe 2 (AT2) untuk menghantarkan sinyal. Sumbu reseptor *ANG-II*/AT1 memediasi vasokonstriksi, rasa haus, pelepasan vasopresin dan aldosteron, reabsorpsi natrium ginjal, fibrosis, inflamasi, angiogenesis, penuaan vaskular, dan aterosklerosis. Reseptor AT2 sebagian besar embrionik dan ekspresinya menurun pada orang dewasa dan terbatas pada jaringan tertentu seperti ginjal. Efek AT2 berlawanan dengan AT1, dan aktivasi reseptor AT2 menunjukkan kondisi patofisiologis dari tindakan yang dimediasi AT1 dengan potensi konsekuensi berbahaya. Tingkat *ANG-II* yang tinggi sering dikaitkan dengan hipertensi, gagal ginjal, dan fibrosis jantung (Wong et al., 2021).

Peradangan merupakan faktor kunci perkembangan GGA sehingga biomarker peradangan menjadi perhatian dalam melakukan evaluasi patogenesis dan prognosis GGA. Aktivasi sistem renin-Angiotensin-aldosteron (RAAS) telah lama diketahui berkontribusi pada cedera ginjal



aktivasi RAAS meningkatkan pembentukan *ANG-II* di dalam ginjal. Mengaktifkan jalur pro-inflamasi dan pro-fibrotik seperti *transforming*

*growth factor* (TGF) dan *tumor necrosis factor* (TNF) yang berhubungan dengan perkembangan GGA (Ba Aqeel et al., 2017).

*ANG-II* dapat menyebabkan cedera ginjal akibat tekanan melalui kemampuannya untuk menginduksi hipertensi sistemik dan glomerulus atau menyebabkan cedera ginjal akibat iskemia akibat vasokonstriksi intrarenal dan penurunan aliran darah ginjal. Angiotensin juga dapat menyebabkan cedera tubulus sekunder terhadap proteinuria yang diinduksi Angiotensin. *ANG-II* juga mengaktivasi fibroblas ginjal menjadi miofibroblas, menstimulasi produksi sitokin profibrotik TGF- $\beta$ , menginduksi stres oksidatif, menstimulasi kemokin dan osteopontin yang dapat menyebabkan inflamasi lokal, serta menstimulasi proliferasi dan hipertrofi sel vaskular dan mesangial. Dengan demikian, *ANG-II* memiliki mekanisme hemodinamik dan nonhemodinamik yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal (Long et al., 2004).

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *ANG-II* sebagai biomarker potensial untuk mendeteksi lebih dini terjadinya GGA yang diinduksi oleh sepsis menunjukkan harapan dalam penelitian pada manusia baru-baru ini. Konsep angina ginjal, analog dengan pengukuran troponin pada pasien dengan angina koroner, diperkenalkan pada tahun 2010 dan merekomendasikan bahwa biomarker harus diukur hanya pada pasien yang berisiko dan dengan kondisi klinis tertentu seperti sepsis. Biomarker



beda berhubungan dengan berbagai proses patofisiologi yang asasi GGA dan membantu dalam mendeteksi GGA lebih awal. *ANG-*

// dapat menjadi biomarker yang sangat penting dalam mengembangkan terapi bertarget dan merancang uji klinis untuk pasien dengan GGA pada sepsis (Kellum et al., 2021). Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini **penting** dilakukan untuk mengetahui peran *ANG-II* dalam memprediksi terjadinya gangguan ginjal akut (GGA) pada anak yang mengalami sepsis.

Diagnosis GGA didasarkan pada peningkatan kreatinin serum dan/atau penurunan output urin. Definisi tersebut telah berkembang dari kriteria *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage* (RIFLE) pada tahun 2004 menjadi klasifikasi *AKI Network* (AKIN) pada tahun 2007. Pada tahun 2012, keduanya digabung sehingga menghasilkan klasifikasi *Kidney Disease ducing Global Outcomes* (KDIGO) (Osterman). GGA menurut klasifikasi KDIGO mempertimbangkan diuresis dari waktu ke waktu (jam) dan menilai peningkatan nilai kreatinin sehubungan dengan nilai dasar pasien. (Restrepo) Klasifikasi KDIGO juga mengacu pada klasifikasi pediatrik RIFLE (pRIFLE) yang dapat diterapkan untuk klasifikasi GGA pada anak (Kellum dan Chawla, 2016). Berdasarkan klasifikasi KDIGO, GGA didiagnosis jika kreatinin serum meningkat sebesar 0,3 mg/dl (26,5 mol/l) atau lebih dalam 48 jam atau meningkat setidaknya 1,5 kali lipat dari nilai awal dalam 7 hari dan volume urin <0,5 ml/kg/jam selama 6 jam (Ostermann dan Joannidis, 2016).

Kadar kreatinin serum dan keluaran urin menjadi dua biomarker

al GGA namun memiliki beberapa keterbatasan. Keluaran urin spesifisitas yang rendah karena dapat dipengaruhi oleh beberapa



faktor, antara lain hipovolemia dan penggunaan diuretik. Sebaliknya, kadar kreatinin serum memiliki sensitivitas yang rendah pada ginjal yang sebelumnya sehat, karena kadar kreatinin serum hanya meningkat jika setidaknya 50% nefron fungsional hilang (Kellum et al., 2021). Pemeriksaan kreatinin juga membutuhkan pengambilan sampel darah vena yang sering kali sulit dilakukan dan bersifat invasif. Pengukuran produksi urin harus dilakukan selama 24 jam sehingga diagnosis GGA tidak dapat segera ditegakkan. Oleh karena itu, terjadinya GGA pada anak sulit dideteksi dan dapat terjadi keterlambatan diagnosis yang selanjutnya menghasilkan luaran yang buruk. Karena tingginya insiden GGA pada sepsis, sulitnya penegakan diagnosis dan luaran yang buruk akibat keterlambatan diagnosis, maka **perlu** dilakukan penelitian untuk mengidentifikasi peran biomarker baru, *ANG-II* dalam memprediksi terjadinya GGA pada populasi pasien sepsis agar penanganan yang efektif segera diberikan hingga tingkat mortalitas dan morbiditas dapat diturunkan.

Penelitian *ANG-II* sebagai biomarker dalam memprediksi terjadinya GGA pada anak yang mengalami sepsis belum pernah dilakukan sebelumnya di Sulawesi selatan pada khususnya, dan di Indonesia pada umumnya. Selain itu penelitian ini bertujuan untuk menentukan titik potong nilai prediktor kadar *ANG-II* urin kelompok anak sepsis yang mengalami gangguan ginjal akut dan kelompok anak sepsis yang tidak mengalami



in ginjal akut yang spesifik untuk populasi anak Indonesia serta  
ikan waktu tercepat dan terlama insiden terjadinya gangguan ginjal

akut pada kelompok anak sepsis. Kajian tersebut menjadi nilai **novel** penelitian ini baru dilakukan di Indonesia, dan diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang dalam melakukan diagnosis atau memprediksi GGA pada anak dengan sepsis.

## **I.2 Rumusan Masalah**

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

Sejauh mana peran *Angiotensin-II (ANG-II)* urin dalam memprediksi terjadinya GGA pada anak dengan sepsis?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisa peran *Angiotensin-II (ANG-II)* urin dalam memprediksi terjadinya GGA pada anak yang mengalami sepsis.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengukur kadar *Angiotensin-II (ANG-II)* urin pada anak dengan sepsis.
2. Membandingkan kadar *Angiotensin-II (ANG-II)* urin antara anak sepsis yang terjadi GGA dan kadar *Angiotensin-II (ANG-II)* urin anak sepsis yang tidak terjadi GGA.



Menentukan sensitivitas, spesifisitas dan odds ratio *Angiotensin-II (ANG-II)* urin sebagai prediktor GGA pada anak sepsis.

## **I.4 Hipotesis Penelitian**

Kadar urin *Angiotensin-II (ANG-II)* lebih tinggi pada kelompok anak sepsis yang mengalami GGA dibandingkan kelompok anak sepsis yang tidak mengalami GGA.

## **I.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat untuk pengembangan Ilmu**

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar *Angiotensin-II (ANG-II)* urin pada pasien sepsis.
2. Memberikan dasar dalam memprediksi lebih dini terjadinya GGA pada anak yang mengalami sepsis.
3. Memberikan dasar untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai biomarker awal sepsis yang mengalami GGA.
4. Memberikan dasar untuk melakukan penelitian lebih lanjut dalam hal tatalaksana ataupun pengobatan dengan harapan luaran pasien sepsis yang mengalami GGA dapat menjadi lebih baik.

### **1.5.2 Manfaat untuk aplikasi**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memprediksi dan melakukan intervensi dini terhadap kemungkinan terjadinya GGA akibat sepsis.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu ketepatan penanganan sepsis pada anak agar tidak berkembang menjadi gangguan ginjal akut.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Sepsis

##### II.1.1 Definisi sepsis

Sepsis merupakan kondisi mengancam jiwa yang mempengaruhi populasi bayi dan anak di seluruh dunia, terlepas dari beberapa masalah kesehatan yang mendasarinya bahkan dikatakan sebagai salah satu penyebab utama kematian anak-anak bahkan di negara maju (Mathias et al., 2016). Sepsis awalnya didefinisikan sebagai kondisi klinis SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) akibat kecurigaan atau infeksi yang terbukti. Deskripsi sepsis berat dan syok septik menguraikan spektrum yang semakin parah dari respon terhadap infeksi (O'Brien et al., 2007).

Sesuai konsensus sepsis terbaru, sepsis didefinisikan 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 us terbaru diperkenalkan sistem *Pediatric Sequential Organ Failure ment (pSOFA)* yang diadaptasi dari sistem *Sequenti Organ Failure*



*Assessment* (SOFA) dengan hasil validasi menunjukkan bahwa pSOFA memberikan hasil yang sama baik dengan sistem penilaian yang lain (Singer et al., 2016; Wulandari et al., 2017).

Syok sepsis didefinisikan sebagai bagian sepsis yang disertai kelainan sirkulasi, seluler dan metabolik yang buruk dengan risiko kematian yang lebih besar dibandingkan dengan sepsis saja. Pasien syok sepsis secara klinis diidentifikasi sebagai : pasien yang membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata 65 mmHg atau lebih besar dan tingkat serum laktat lebih besar dari 2 mmol / L (> 18mg/dL) tanpa hipovolemia. Kombinasi ini dikaitkan dengan tingkat kematian di rumah sakit >40% (Singer et al., 2016).

### **II.1.2 Epidemiologi dan Etiologi Sepsis**

Menurut WHO sepsis merupakan penyebab kematian anak kelima setelah pneumonia, diare berat, malaria berat dan campak (Mathias et al., 2016). 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 usia dan lebih tinggi pada anak-anak dengan beberapa ditas (Kawasaki, 2017).



Pada tahun 2013, studi SPROUT menunjukkan bahwa prevalensi sepsis berat adalah 8,2% di antara anak-anak di ICU (<18 tahun) dengan mortalitas sekitar 25%, dari segi usia tidak ada perbedaan antara negara maju dan berkembang (Weiss et al., 2015). Hartman dkk, melaporkan penurunan proporsi sepsis berat pada anak dengan komorbiditas yang mendasarinya di tahun 2005 dibanding tahun 2000 dan 1995 (49,7% pada tahun 2005, 58,8% pada tahun 2000 dan 63,3% pada tahun 1995). Gangguan neuromuskuler, kardiovaskular dan pernapasan adalah komorbiditas paling umum selama bertahun-tahun. 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%) (Hartman et al., 2013).

Sepsis disebabkan oleh respon imun sistemik yang dipicu oleh infeksi sebagai penyebab tersering dapat berasal dari bakteri, jamur, virus, atau parasit. Respon imun terhadap bakteri 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 terjadi sepsis antara lain usia sangat muda, defisiensi sistem imun seperti pada pasien keganasan dan diabetes melitus, trauma, atau luka bakar mayor.



Mekanisme patogen penyebab sepsis, sangat tergantung pada usia kons tubuh terhadap infeksi (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016; dan Tong, 2015).

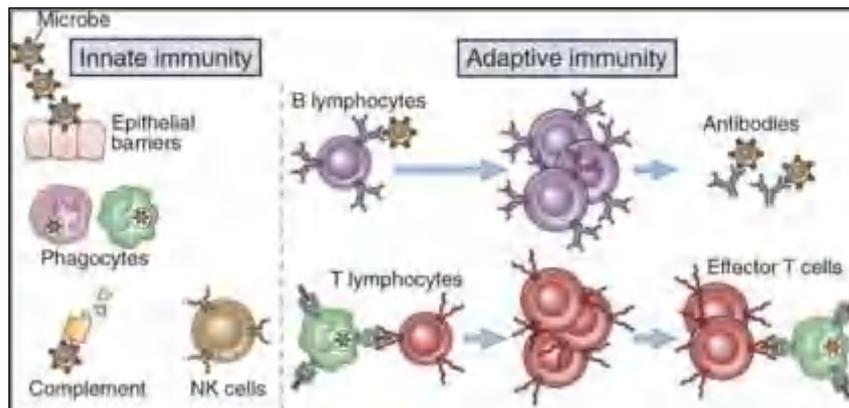
Tabel 1. Mikroorganisme Patogen Penyebab Sepsis pada Anak Sesuai Usia (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016; Plunkett dan Tong, 2015)

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

### II.1.3 Patofisiologi Sepsis

Infeksi terjadi bila mikroorganisme dapat melewati 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 (Abbas dan Lichtman, 2004). Sel-sel imun alami akan menginternalisasi mikroorganisme dan membunuhnya. Monosit dan makrofag akan mempresentasikan antigen mikroorganisme yang telah masuk ke limfosit T yang bersirkulasi dan memicu respon imun adaptif dirangsang oleh sel limfosit T dan limfosit B (Carcillo, 2003).





**Gambar 1. Imunitas Alami dan Imunitas Adaptif** (Abbas dan Lichtman, 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- $\alpha$ ) 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 (Tsiotou et al., 2005).

Sistem imun alami terdiri dari makrofag, monosit, granulosit, *Natural Killer Cell*, dan sel dendritic untuk mendeteksi *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs ; termasuk komponen bakteri, jamur, dan virus seperti endotoksin dan  $\beta$ -glukan) dan *damage associated ar patterns* (DAMPs ; molekul endogen dilepaskan dari pejamu yang 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, sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , 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 $\beta$  dan IL-18 dan memicu kematian sel terprogram inflamasi oleh caspase yang memediasi pecahnya membran plasma dengan cepat (pyroptosis). Sitokin proinflamasi pada gilirannya:

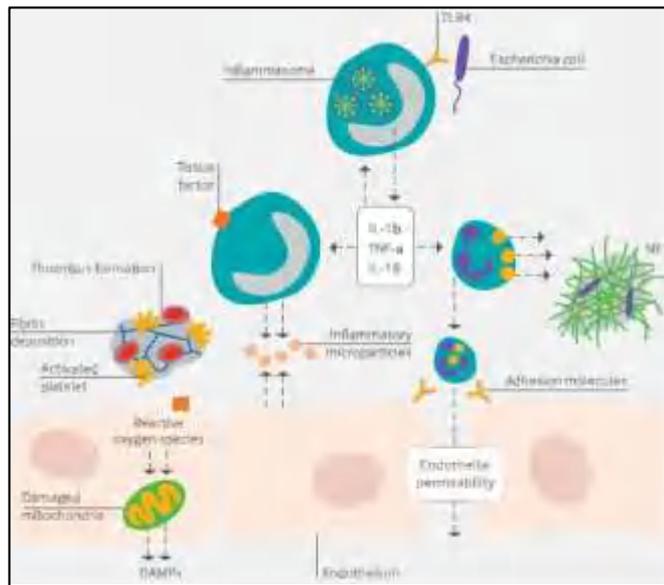
1. Terjadi peningkatan jumlah, masa hidup, dan aktivasi sel imun bawaan.
2. Sel endotel meningkatkan molekul adhesi dan ekspresi kemokin
3. Banyak protein fase akut hepatic seperti komplemen dan fibronogen diinduksi
4. Neutrofil melepaskan jaring ekstraseluler (NETs) mirip kumpulan *web-like pro-coagulant* DNA dan protein antimikroba dan enzim yang membentuk perancah untuk aktivasi trombosit.
5. Trombosit teraktivasi, sel endotel dan leukosit melepaskan mikropartikel -vesikel yang tumbuh dari membran plasma dan mengandung prolipid, inflamasi, protein pro-oksidan, dan pro-agregan termasuk faktor jaringan, angiopietin-2, dan faktor von Willebrand.



6. Meregulasi ekspresi faktor jaringan oleh monosit darah. Kombinasi pelepasan NETs dengan mikropartikel di atas, ekspresi faktor jaringan intravaskular menghasilkan "imunothrombosis," dalam hal ini mikroba terperangkap dalam trombi yang akan menarik dan mengaktifkan leukosit.

Reaksi normal terhadap infeksi melibatkan serangkaian proses kompleks imun untuk melindungi pejamu. Namun respon berlebih dapat membahayakan pejamu karena pelepasan mediator-mediator proinflamasi maladaptive, *reactive oxygen space* (ROS) dapat merusak protein seluler, lipid, dan DNA, dan mengganggu fungsi mitokondria hingga kerusakan DNA terjadi. Aktivasi komplemen (terutama C5a) meningkatkan pembentukan ROS, pelepasan enzim granulosit, perubahan permeabilitas endotel dan ekspresi faktor jaringan yang dapat menyebabkan kematian sel medula adrenal. Bersamaan dengan itu, imunotrombosis yang meluas dapat menyebabkan DIC dengan gangguan fungsi mikrovaskular dan cedera organ serta aktivasi lebih lanjut jalur inflamasi (Gotts dan Matthay, 2016).





**Gambar 2. Proses Patofisiologi Sepsis (Gotts dan Matthay, 2016)**

*Toll like receptors* (TLRs) pada sepsis selain menginduksi mediator pro-inflamasi, mengaktifasi nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Translokasi nuklir NF- $\kappa$ B dan aktivasi promotornya secara khusus menginduksi ekspresi beberapa gen pengaktivasi awal, termasuk sitokin yang berhubungan dengan inflamasi (*tumour necrosis factor*  $\alpha$  (TNF), IL-1, IL-6, dan interferon  $\gamma$ ). Sitokin ini memulai kaskade sitokin dan kemokin inflamasi lainnya termasuk IL-6, IL-8, IFN $\gamma$ , *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- $\kappa$ B juga terlibat dalam kaskade yang sebelumnya dikenal



“badai sitokin” yang berhubungan dengan peningkatan ekspresi pro-inflamasi seperti interleukin-1 $\beta$  dan TNF $\alpha$ . Reseptor-reseptor nasuk 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 sepsis, terjadi abnormalitas koagulasi dan juga pelepasan mediator proinflamasi. NF- $\kappa$ B memediasi transkripsi sejumlah besar gen (termasuk p65), yang produknya diketahui memainkan peran penting dalam patofisiologi sepsis sehingga penghambatan aktivasi NF- $\kappa$ 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 (Ding et al., 2009; Giamarellos-Bourboulis dan Opal, 2016; Liu et al., 2006).

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



. Komponen sistem koagulasi dan fibrinolitik, PAI-1 dan urokinase  
at 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 ekstraksi oksigen sel dan pemanfaatan oksigen oleh mitokondria (O'Brien et al., 2007).

Interaksi mediator-mediator tersebut menyebabkan cedera mikrovaskuler yang mengakibatkan iskemia dan disfungsi multiorgan (Tsiotou et al., 2005). 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, 2016).

#### **II.1.4 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. Faktor-faktor predisposisi infeksi meliputi: faktor genetik, usia, status nutrisi, status imunisasi, komorbiditas (asplenia, penyakit kronis, transplantasi, keganasan, kelainan bawaan), dan riwayat terapi (steroid, antibiotika, tindakan invasif).

Tanda infeksi berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratoris.



klinis ditandai oleh demam atau hipotermia, atau adanya fokus 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 dibuktikan dengan adanya mikroorganisme 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.

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 dapat diyakini bila ditemukan salah satu dari 3 tanda klinis: penurunan kesadaran (skala AVPU), gangguan skular (penurunan kualitas nadi, perfusi perifer memburuk, atau kanan arteri menurun), atau gangguan respirasi (peningkatan atau



penurunan upaya napas, sianosis (Dellinger et al., 2013; Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016).

Disfungsi organ: sistem kardiovaskular, respirasi, hematologis, sistem saraf pusat, dan hepatic. Disfungsi organ ditegakkan berdasarkan skor PELOD-2. Diagnosis sepsis ditegakkan bila skor PELOD-2  $\geq 11$  (pada rumah sakit tipe A), atau  $\geq 7$  pada layanan kesehatan tipe B atau C.

**Tabel 2. Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score (PELOD-2)**

(Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016) (Leteurtre dkk, 2013)

Disfungsi organ dan variabel	Poin Berdasarkan Tingkat Keparahan						
	0	1	2	3	4	5	6
<b>Neurologi</b>							
Glasgow Coma Score	$\geq 11$	5 - 10			3 - 4		
Pupillary reaction		Kedua-nya reaktif				Kedua-nya non-reaktif	
<b>Kardiovaskular</b>							
Laktatemia (mmol/L)	$< 5.0$	5.0 - 10.9			$\geq 11.0$		
Mean arterial pressure (mmHg)							
0 - < 1 bulan							
1 - 11 bulan							
12 - 23 bulan	$\geq 46$		31 - 45	17 - 30			$\leq 16$
24 - 59 bulan	$\geq 55$		39 - 54	25 - 38			$\leq 24$
60 - 143 bulan	$\geq 60$		44 - 59	31 - 43			$\leq 30$
$\geq 144$ bulan	$\geq 62$		46 - 61	32 - 44			$\leq 31$
	$\geq 65$		49 - 64	36 - 48			$\leq 35$
	$\geq 67$		52 - 68	38 - 51			$\leq 37$
<b>Renal</b>							
Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )							
0 - < 1 bulan							
1 - 11 bulan	$\leq 69$		$\geq 70$				
12 - 23 bulan	$\leq 22$		$\geq 23$				
24 - 59 bulan	$\leq 34$		$\geq 35$				
60 - 143 bulan	$\leq 50$		$\geq 51$				
$\geq 144$ bulan	$\leq 58$		$\geq 59$				
	$\leq 92$		$\geq 93$				
<b>Respiratori</b>							
$\text{PaO}_2$ (mmHg)/ $\text{FiO}_2$	$\geq$		$\leq 60$				
$\text{PaCO}_2$ (mmHg)							
Ventilasi invasif	$\leq$ tidak	59 - 94			$\geq 95$ ya		
<b>Hematologi</b>							
Hitung sel darah putih ( $10^9/\text{L}$ )	$> 2$		$\leq 2$				
Platelet ( $\times 10^9/\text{L}$ )	$\geq 142$	77 - 141	$\leq 76$				



## **II.1.5 Tatalaksana Sepsis**

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 disfungsi organ.

### **II.1.5.1 Pengendalian Infeksi**

Prioritas utama adalah pemberian antibiotika sesegera mungkin dan tidak boleh ditunda sampai data kultur diperoleh, berupa antibiotika spektrum luas yang akan mencakup semua kemungkinan organisme. Optimalkan dosis dan rute pemberian antibiotika. Berikan antibiotika tunggal, spektrum luas dengan durasi sesingkat mungkin dan sesuaikan atau hentikan terapi antibiotika sedini mungkin untuk mengurangi kemungkinan resistensi (de-eskalasi). Setelah hasil kultur tersedia, terapi antibiotika definitif diberikan sesuai pola kepekaan kuman (Dellinger et al., 2013; Hotchkiss et al., 2016; Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016; Plunkett dan Tong, 2015).

### **II.1.5.2 Tatalaksana Disfungsi Organ**

Tata laksana pernapasan: pembebasan jalan napas (non-invasif dan invasif) dan pemberian suplementasi oksigen. Langkah pertama resusitasi adalah pembebasan jalan napas sesuai dengan tatalaksana bantuan hidup dasar. Selanjutnya pasien diberikan suplementasi oksigen, awalnya aliran dan konsentrasi tinggi melalui masker. Oksigen harus 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.

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 cmH<sub>2</sub>O, atau 88-92% pada PEEP optimal ≥10 cmH<sub>2</sub>O (Dellinger et al., 2013; Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016; Mathias et al., 2016).

Tata laksana hemodinamik meliputi: akses vaskular secara cepat, resusitasi cairan, dan pemberian obat-obatan vasoaktif. Resusitasi cairan harus memperhatikan aspek *fluid-responsiveness* dan menghindari kelebihan cairan >15% per hari. Akses vaskular harus segera dipasang



segera dipasang melalui akses vena perifer atau intraosseus. Jenis cairan yang diberikan adalah kristaloid atau koloid. Cairan diberikan dengan

bolus sebanyak 20 ml/kgBB selama 5-10 menit, menggunakan *push and pull* atau *pressure bag technique*. Pemberian cairan dapat diulang dengan menilai respon terhadap cairan (*fluid-responsiveness*), yaitu:

1. Fluid challenge
2. *Passive leg raising* (kenaikan cardiac index  $\geq 10\%$ )
3. Ultrasonografi : Pengukuran diameter vena cava inferior, *Ultrasound Cardiac Output Monitoring (USCOM): stroke volume variation (SVV)  $\geq 30\%$*
4. *Arterial waveform: Systolic pressure variation (SVV) atau Pulse pressure variation (PPV)  $\geq 13\%$*
5. *Pulse contour analysis: stroke volume variation (SVV)  $\geq 13\%$ .*

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 *packed red cell* (PRC) diberikan berdasarkan saturasi vena cava superior (ScvO<sub>2</sub>)  $< 70\%$  atau Hb  $< 7$  g/dL. Pada pasien



hemodinamik tidak stabil dan ScvO<sub>2</sub>  $< 70\%$ , disarankan tercapai hemoglobin  $> 10$  g/dL. Setelah syok teratasi, kadar Hb  $< 7$  g/dL dapat

digunakan sebagai ambang transfusi. Transfusi trombosit diberikan pada pasien sepsis sebagai profilaksis atau terapi, dengan kriteria sebagai berikut:

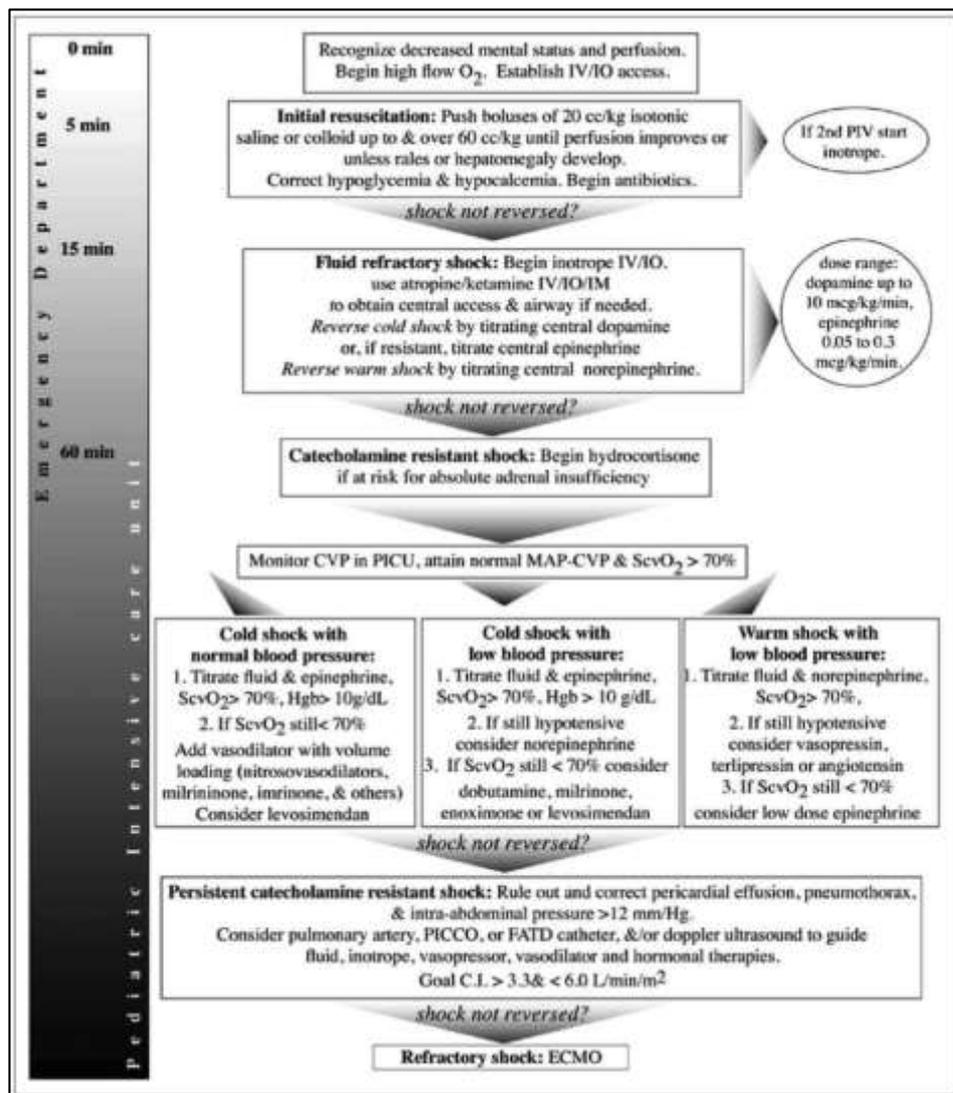
1. Profilaksis: kadar trombosit  $<10.000/\text{mm}^3$  tanpa perdarahan aktif, atau  $<20.000/\text{mm}^3$  dengan risiko bermakna perdarahan aktif. Bila akan menjalani pembedahan atau prosedur invasif, kadar dianjurkan  $>50.000/\text{mm}^3$ .
2. Kadar trombosit  $<100.000/\text{mm}^3$  dengan perdarahan aktif.

Tranfusi plasma beku segar (*fresh frozen plasma*, FFP) diberikan pada pasien sepsis yang mengalami gangguan purpura trombotik antara lain: *disseminated intravascular coagulation*, *secondary thrombotic microangiopathy* dan *thrombotic thrombocytopenic purpura*.

Kortikosteroid seperti hidrokortison suksinat 50 mg/m<sup>2</sup>/hari diindikasikan untuk pasien syok refrakter katekolamin atau terdapat tanda-tanda insufisiensi adrenal. 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).

Sumber infeksi dihilangkan dengan debridemen, mengeluarkan abses dan pus, membuka alat dan kateter yang berada dalam tubuh dan bagian dari eradikasi sumber infeksi.





Gambar 3. Protokol Sepsis Menurut Surviving Sepsis Campaign Pediatric (Dellinger et al., 2013)

## II.2 Gangguan Ginjal Akut (GGA)

### II.2.1 Definisi Gangguan Ginjal Akut



Gangguan ginjal akut (GGA) atau *acute kidney injury* (AKI) awalnya adalah gagal ginjal akut yang ditandai dengan beberapa kelainan termasuk peningkatan kreatinin serum, nitrogen urea darah, kelainan elektrolit,

asidosis dan kesulitan dalam tatalaksana cairan (Andreoli, 2009). Istilah GGA telah menggantikan gagal ginjal akut dengan menekankan bahwa disfungsi ginjal mencakup spektrum keparahan penyakit bukan sebagai bagian yang terpisah. GGA merupakan masalah umum pada anak-anak yang dirawat di rumah sakit terutama yang membutuhkan perawatan intensif dan merupakan faktor risiko independen peningkatan mortalitas dan morbiditas yang berat. Selain itu beberapa penelitian jangka panjang telah menilai risiko penyakit ginjal kronis (CKD) pada anak-anak yang mengalami episode GGA seperti di Kanada : 46,8% diidentifikasi memiliki risiko CKD antara 1 tahun dan 3 tahun setelah episode GGA (McCaffrey et al., 2017).

Secara klasik GGA didefinisikan sebagai penurunan akut laju filtrasi glomerulus yang menyebabkan peningkatan kreatinin serum. Namun, peningkatan kreatinin dapat terjadi hingga 48 jam setelah kerusakan ginjal terjadi. Meskipun demikian perubahan kreatinin tetap menjadi standar emas dalam mendiagnosis GGA. Pengembangan 2 sistem definisi GGA pada anak yaitu: perubahan kreatinin, perkiraan pembersihan kreatinin atau produksi urin. Pertama adalah kriteria *the pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage* (RIFLE) yang merupakan modifikasi dari kriteria dewasa yang serupa. Kedua: definisi *the Acute Kidney Injury Network* (AKIN), bergantung pada peningkatan kreatinin serum dibanding sebelumnya. Ketiga: *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes*



) mengidentifikasi tahapan GGA berdasarkan perubahan kreatinin dibanding kreatinin serum dasar atau luaran urin. Kreatinin serum

dasar didefinisikan sebagai nilai kreatinin serum terendah dalam 3 bulan sebelumnya dan menghitung laju filtrasi glomerulus dasar (LFG) menggunakan rumus Schwartz. Jika tidak ada data kreatinin serum dasar sebelumnya disarankan untuk menggunakan nilai kreatinin serum dasar yang diperkirakan 120 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>. Saat ini, dalam praktik dan penelitian, *pediatric* RIFLE dan kriteria AKIN yang dimodifikasi paling sering digunakan dalam mendefinisikan GGA pada anak (Ciccia dan Devarajan, 2017; Lameire et al., 2017; Selewski et al., 2015).

**Tabel 3. Sistem Klasifikasi GGA (Mickells GE, 2014)**

Classification system	Injury stage	Criteria: urine output	Criteria: creatinine
Pediatric RIFLE	Risk	<0.5 mL/kg/h for 6 h	GFR decrease 25%
	Injury	<0.5 mL/kg/h for 12 h	GFR decrease 50%
	Failure	<0.3 mL/kg/h OR anuria for 12 h	GFR 75% OR eGFR <35 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
	Loss		Persistent failure >4 wk
	End Stage		Persistent failure >3 mo
RIFLE	Risk	<0.5 mL/kg/h for 6 h	≥ 1.5-fold Cr increase OR GFR decrease ≥ 25%
	Injury	<0.5 mL/kg/h for 12 h	≥ 2-fold Cr increase OR GFR decrease ≥ 50%
	Failure	<0.3 mL/kg/h OR anuria for 12 h	≥ 3-fold Cr increase OR Cr >4.0 mg/dl
	Loss		Persistent failure >4 wk
	End Stage		Persistent failure >3 mo
AKIN	Stage 1	<0.5 mL/kg/h for 6 h	≥ 0.3 mg/dl Cr increase OR 150-200% increase above baseline
	Stage 2	<0.5 mL/kg/h for 12 h	Cr increase 200%-300% of baseline
	Stage 3	<0.3 mL/kg/h OR anuria for 12 h	Cr increase 300% of baseline OR ≥ 4 mg/dl with acute increase of 0.5 mg/dl
			≥ 0.3 mg/dl Cr increase OR 1.5-1.9 times baseline
KDIGO	Stage 1	<0.5 mL/kg/h for 6 h	Cr increase 2-2.9 times baseline
	Stage 2	<0.5 mL/kg/h for 12 h	Cr increase 3 times baseline OR Cr ≥ 4.0 mg/dl
	Stage 3	<0.3 mL/kg/h OR anuria for 12 h	OR initiation of renal replacement therapy OR eGFR <35 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> in pts <18 y

## II.2.2 Epidemiologi, Etiologi dan Faktor Risiko Gangguan Ginjal Akut

Penyebab utama GGA pada anak adalah sepsis, obat-obatan nefrotoksik dan iskemia ginjal pada pasien yang sakit kritis. Pasien-pasien terutama yang dirawat di ICU terpapar sejumlah kondisi yang mungkin mengakibatkan kerusakan ginjal, sehingga secara signifikan meningkatkan



risiko mortalitas dan morbiditas. Di antara penyebab utama tersebut : hipovolemia yang 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 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 GGA. Prevalensi GGA yang diinduksi sepsis berkisar 9% hingga 40%, melibatkan prognosis buruk, dan dikaitkan dengan tingkat kematian 70% (Freire et al., 2010).

Perubahan hemodinamik dalam makrosirkulasi (vasodilatasi dan peningkatan curah jantung), mikrosirkulasi sistemik dan ginjal berkontribusi pada hiperemia ginjal ditambah dengan ekstraksi oksigen seluler yang tidak efisien. Medula ginjal sangat sensitif terhadap gangguan hemodinamik dan hipoksemia karena medula ini sudah berfungsi pada tingkat PaO<sub>2</sub> yang lebih rendah terutama di nefron kortiko-meduler junction. Sepsis dikaitkan dengan inflamasi sistemik dan disfungsi endotel juga telah terbukti berkontribusi terhadap cedera ginjal dan meningkatkan gangguan mikrosirkulasi. Respon stres berubah pada sepsis; fase paling awal ditandai dengan hipo-responsivitas berumur pendek yang diikuti oleh fase *hyper-responsiveness* yang dramatis. Pada fase *hyper-responsiveness*, baik sitokin pro dan anti-inflamasi dilepas dalam sirkulasi sistemik dan paparan dari reseptor adhesi lokal menyebabkan agregasi platelet dengan tukan mikrotrombi dan peningkatan perekrutan leukosit (Godi et al., 2007)).



Pasien yang berkembang menjadi GGA biasanya terpapar obat nefrotoksik pada pasien pembedahan. Dalam penelitian Li, 15% terpapar gentamisin dan 56% menggunakan antiinflamasi non steroid (NSAID). NSAID pada populasi anak GGA saat operasi sebagian besar digunakan sebagai analgesia paska operasi tanpa efek samping sedasi dan depresi pernapasan. Kombinasi ini diperkirakan memungkinkan penyapihan lebih awal dari ventilasi mekanis. Gentamisin adalah obat yang umum digunakan pada anak untuk mengobati infeksi gram negatif secara empiris (Li et al., 2011).

Infeksi Saluran Kemih (ISK) merupakan penyakit infeksi yang sering ditemukan pada anak selain infeksi saluran nafas akut dan infeksi saluran cerna. Infeksi saluran kemih dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal atau gangguan ginjal akut dan urosepsis yang dalam jangka panjang menyebabkan pembentukan jaringan parut ginjal, hipertensi dan penyakit ginjal kronik stadium akhir (Pardede, 2018).

Respon inflamasi sistemik dianggap berkontribusi pada GGA dan disfungsi organ lainnya. Aktivasi respon inflamasi termasuk peningkatan produksi sitokin, molekul oksigen reaktif, aktivasi leukosit polimorfonuklear dan peningkatan ekspresi molekul adhesi leukosit (Andreoli, 2009).

Ada beberapa penyebab anemia pada penderita gagal ginjal. Defisiensi eritropoietin dan defisiensi zat besi adalah penyebab utama.



Salah satu faktor lain yang berkontribusi terhadap anemia pada penderita penyakit ginjal kronik adalah inflamasi, kehilangan darah kronis, hiperparatiroidisme,

toksisitas aluminium, hemoglobinopati, defisiensi vitamin (B12 dan folat), hemolisis dan efek samping obat sitotoksik atau immunosupresif dan penghambat Angiotensin converting enzyme (Koshy dan Geary, 2008).

**Tabel 4. Penyebab Tersering GGA (Andreoli, 2009)**

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

Studi AWARE (2016) mempublikasikan insiden GGA pada 4683 anak-anak sakit kritis adalah 26,9% dan GGA berat (KDIGO Tahap 2 atau 3) adalah 11,6%. Diagnosis GGA berat menyebabkan peningkatan risiko kematian dengan *odds ratio* yang disesuaikan sebesar 1,77 (95% CI, 1,17-2,68), tingkat mortalitas 11% berbanding 2,5% ( $p < 0,001$ ) pada pasien tanpa GGA berat. Untuk kriteria produksi urin dan kreatinin serum: 67,2% pasien GGA dengan oliguria akan terlewatkan jika menggunakan kreatinin serum saja. Secara mengejutkan, peningkatan mortalitas yang signifikan (7,8% berbanding 2,9%,  $p = 0,02$ ) ketika ambang GGA berat Tahap 2 atau 3) dicapai karena oliguria dibandingkan dengan (Ciccia dan Devarajan, 2017).



Ventilasi mekanis dikaitkan dengan peningkatan risiko GGA yang signifikan. Ventilasi mekanis menyebabkan "stres peredaran darah" yang dapat diidentifikasi dengan penurunan fungsi ginjal. Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa ventilasi tekanan positif menyebabkan penurunan curah jantung dengan menghambat aliran balik vena. Diketahui kemudian bahwa mediator neurohumoral yang dilepaskan selama ventilasi mekanis juga mempengaruhi aliran darah ginjal dari korteks ke medula secara negatif yang menyebabkan reabsorpsi natrium dan penurunan laju filtrasi glomerulus. Reabsorpsi natrium di ginjal membutuhkan pemanfaatan oksigen yang tinggi. Oleh karena itu, ventilasi mekanis dapat menurunkan pengiriman oksigen melalui efek hemodinamik sistemik sementara kemudian meningkatkan penggunaan oksigen melalui mediator neurohumoral (Hepokoski et al., 2018).

Jenis kelamin perempuan mempunyai efek reno protektif terhadap GGA. Efek reno protektif yang dimediasi oleh efek hormon seks pada proses seluler berperan penting dalam patogenesis GGA sejalan bahwa hormon seks memediasi efek menguntungkan pada jenis kelamin perempuan pada perjalanan penyakit ginjal kronis. Pada perempuan gangguan ginjal fungsional yang terjadi tidak terlalu parah dan kerusakan histologis lebih sedikit setelah cedera iskemia-reperfusi (Neugarten et al., 2018).



Pada anak usia <5 tahun, syok dan sepsis terkait erat dengan GGA. Yang sama juga menyebabkan kerentanan terhadap penyakit hati, napas, dan penggunaan ventilasi mekanis membuat pasien dengan

usia lebih muda lebih banyak mengalami GGA. Faktor non-ginjal seperti usia, dapat mempengaruhi konsentrasi kreatinin serum terlepas dari perubahan struktur atau fungsi ginjal. GFR biasanya rendah pada bayi dan maturasi fisiologis fungsi ginjal terjadi hingga usia 2 tahun (Ciccio dan Devarajan, 2017).

Malnutrisi dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan GGA dan defisit asupan nutrisi dapat berdampak negatif pada pemulihan ginjal. Karena ginjal biasanya menjaga keseimbangan asam-basa, elektrolit dan cairan tubuh; melakukan glukoneogenesis; memproduksi eritropoietin; dan mengaktifkan vitamin D, gangguan fungsi ginjal membutuhkan penyesuaian dalam penyediaan berbagai makronutrien dan mikronutrien (Schwartz et al., 2018).

### **II.2.3 Diagnosis Gangguan Ginjal Akut**

Pemeriksaan fisik dan riwayat seorang anak penting dievaluasi dalam mendiagnosis GGA. Mengukur produksi urin selama beberapa hari sebelumnya dapat memberi informasi tentang penyebab dan tingkat keparahan GGA. Seringkali, anamnesis memberikan informasi tentang penyebab atau faktor risiko GGA prerenal. Dalam evaluasi GGA, penting untuk diingat bahwa peningkatan kreatinin biasanya terjadi hingga 48 jam setelah cedera ginjal.

Evaluasi awal untuk GGA: pemeriksaan elektrolit dasar, pengukuran serum, urinalisis, pengukuran natrium urin, urea urin, kreatin urin, rasonografi ginjal. Seringkali, dari pemeriksaan urin dapat



membedakan antara GGA 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 et al., 2015).

Diagnosis GGA secara tradisional berdasarkan peningkatan kreatinin serum dan atau penurunan produksi urin (UO). Kreatinin serum adalah metabolit kreatin, sebuah molekul 113 Da yang disintesis dari asam amino glisin dan arginin dalam hati, pankreas dan ginjal serta berfungsi sebagai cadangan fosfat berenergi tinggi yang dapat digerakkan dengan cepat pada otot rangka, disaring bebas oleh glomerulus (Ostermann dan Joannidis, 2016), tidak dimetabolisme oleh ginjal, tidak terikat dengan protein apa pun dan tidak beracun. Kreatinin dipengaruhi oleh faktor non ginjal misalnya : usia, jenis kelamin, ras, berbagai obat, diet, kekurangan gizi, keadaan edema, kelebihan cairan, penyakit kritis dan sepsis dan faktor ginjal terutama obat-obatan yang difiltrasi di ginjal seperti salisilat (Makris dan Spanou, 2016).

Peran kreatinin sebagai penanda fungsi ginjal dibatasi oleh waktu paruh yang meningkat dari 4 jam ke 24–72 jam jika LFG menurun. Dengan demikian, konsentrasi serum mungkin memerlukan waktu 24-36 jam untuk meningkat setelah terjadinya cedera ginjal. Pengukuran kreatinin serum dipengaruhi oleh status volume cairan tubuh sehingga keterlambatan

s GGA dapat terjadi pada pasien dengan kelebihan cairan (Makris dan Joannidis, 2016).



Produksi urin (OU) merupakan penanda klinis yang penting tetapi seperti kreatinin, tidak spesifik untuk ginjal. Bahkan, ginjal tetap memproduksi urin sampai fungsi ginjal hampir berhenti. Keunggulan teoritis UO dibandingkan sCr (Makris dan Spanou, 2016):

1. Kecepatan respon. Penurunan produksi urin yang cepat mungkin merupakan indikasi awal dari penurunan fungsi ginjal. Misalnya, jika LFG tiba-tiba jatuh ke nol, kenaikan sCr tidak akan terdeteksi selama beberapa jam. Di sisi lain, produksi urin akan segera terpengaruh.
2. Tidak tergantung data produksi urin dasar.
3. Kondisi tertentu (infeksi, sepsis, malnutrisi) sangat memengaruhi produksi kreatinin dan membuat sCr menggunakan penanda pengganti LFG yang tidak dapat diandalkan.

Tanpa GGA, OU dipengaruhi oleh status hidrasi, penggunaan diuretik dan status hemodinamik. Di sisi lain GGA berat dapat terjadi dengan UO normal. ADQI telah memutuskan dalam definisi konsensus RIFLE untuk menggunakan kriteria produksi urin dalam mendefinisikan dan tahapan GGA dan menjadi bagian definisi AKIN dan KDIGO berikutnya. Pengukuran UO harus dilakukan secara manual dan dimasukkan ke dalam sistem informasi rumah sakit sehingga bisa terjadi kesalahan administrasi.

UO juga dipengaruhi oleh keseimbangan cairan, adanya hipotensi dan cairan diuretik dan vasopresor. Selain itu UO dapat digunakan biomarker hanya pada pasien yang memiliki kateter urin. Kriteria



UO secara konsisten mengklasifikasikan lebih banyak pasien sebagai mengalami GGA daripada kriteria sCr. Beberapa penelitian melaporkan insiden GGA lebih tinggi dengan kriteria UO dibandingkan sCr yang menyiratkan bahwa OU memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dibanding sCr (Makris dan Spanou, 2016).

Definisi saat ini yang digunakan merupakan definisi konsensus, mencakup pengukuran sCr dan produksi urin (UO). Penelitian ini menggunakan sistem klasifikasi pRIFLE dalam penegakan diagnosis GGA. Dalam hal ini jika telah memenuhi salah satu parameter yaitu: peningkatan kreatinin serum yang digunakan dalam menghitung LFG dan atau penurunan OU. Beberapa biomarker termasuk NGAL plasma, cystatin C, NGAL urin, IL-18, KIM-1, TIMP2, IGFBP-7 dan beberapa biomarker lainnya sedang dalam tahap penelitian (Andreoli, 2009; Freire et al., 2010).

#### **II.2.4 Klasifikasi Gangguan Ginjal Akut (GGA)**

Pedoman *Kidney Disease ducing Global Outcomes* (KDIGO) 2012 mendefinisikan kriteria diagnostik untuk AKI. Tidak seperti rekomendasi sebelumnya, kriteria KDIGO tidak lagi memerlukan resusitasi cairan yang memadai untuk dilakukan dan obstruksi urin disingkirkan sebelum menggunakan kriteria. Kriteria KDIGO menggunakan penurunan output urin tetapi mengurangi output urin juga merupakan mekanisme fisiologis dalam



gapi asupan cairan berkurang atau kehilangan cairan, misalnya. berkeringat, yang dengan mudah merespon asupan cairan dan a tidak menunjukkan cedera tubulus. Tubulus yang cedera tidak lagi

merespons diuretik karena hilangnya transporter natrium yang dibutuhkan; oleh karena itu, satu bolus diuretik loop tunggal yang tidak diikuti oleh peningkatan produksi urin yang substansial, disebut sebagai uji stres furosemid, menunjukkan cedera tubulus (Kellum et al., 2021).

Definisi GGA yang berbeda dikembangkan untuk orang dewasa berukuran rata-rata. Setelah usia 2 tahun, pertumbuhan ginjal menghasilkan GFR yang setara dengan orang dewasa bila disesuaikan dengan luas permukaan tubuh, tetapi kriteria kreatinin serum sulit diterapkan pada pasien anak-anak yang lebih kecil, karena anak-anak memiliki massa otot yang lebih rendah yang tidak mencapai nilai kreatinin serum yang tinggi. Dengan demikian, kriteria pediatrik RIFLE (pRIFLE) dikembangkan, yang menentukan stadium GGA dengan peningkatan kadar kreatinin, penurunan GFR, atau penurunan output urin. Pedoman KDIGO juga mengacu pada kriteria pRIFLE untuk definisi GGA pada anak. Namun, definisi tersebut hanya boleh digunakan pada anak berusia >1 bulan (Kellum et al., 2021).

Klasifikasi kerusakan ginjal KDIGO mempertimbangkan diuresis dari waktu ke waktu (jam) dan menilai peningkatan nilai kreatinin sehubungan dengan nilai dasar pasien. Untuk menentukan GGA, kreatinin serum diukur saat masuk ke rumah sakit dan PICU dan setiap hari sampai keluar dan/atau meninggal. Pemantauan terus menerus dilakukan terhadap mengklasifikasikan pasien dengan nilai diuresis terendah dan atau tertinggi dari nilai kreatinin serum yang dicapai selama tinggal di rumah sakit (Restrepo et al., 2020).



Berdasarkan klasifikasi KDIGO, GGA stadium 1 berhubungan dengan peningkatan kreatinin serum  $>0,3$  mg/dl atau peningkatan 1,5-1,9 kali terhadap nilai dasar pasien atau diuresis  $<0,5$  ml/kg/jam selama 6 hingga 12 jam; stadium 2 berhubungan dengan peningkatan 2-2,9 kali nilai dasar kreatinin atau diuresis  $<0,5$  ml/kg/jam selama  $>12$  jam, dan stadium 3 berhubungan dengan peningkatan kreatinin dasar 3 kali, peningkatan akut  $>4$  mg/dl atau penggunaan RRT atau diuresis  $<0,3$  ml/kg/jam selama  $>24$  jam atau anuri  $>12$  jam. GGA berat berhubungan dengan pasien yang diklasifikasikan sebagai KDIGO stadium 2 dan 3. Kreatinin dasar/awal adalah nilai terendah yang ada selama enam bulan sebelum masuk ke PICU atau yang tersedia di unit gawat darurat (Restrepo et al., 2020). Klasifikasi KDIGO disajikan pada Tabel 5.



**Tabel 5. Definisi KDIGO dan Klasifikasi GGA (Ostermann dan Joannidis, 2016)**

Kriteria diagnostik untuk GGA:  
AKI didefinisikan sebagai salah satu dari berikut ini:

- Peningkatan kreatinin serum sebesar 0,3 mg/dl ( $\geq 26,5$  mol/l) dalam 48 jam; atau
- Peningkatan kreatinin serum hingga 1,5 kali nilai awal, yang diketahui atau diduga telah terjadi dalam 7 hari sebelumnya; atau
- Volume urin  $<0,5$  ml/kg/jam selama 6 jam.

Sistem pementasan GGA:

Stadium GGA	Kriteria kreatinin serum	Kriteria output urin
Stadium I	Peningkatan kreatinin serum sebesar $\geq 0,3$ mg/dl ( $\geq 26,4$ mol/L) Atau meningkat menjadi 1,5-1,9 kali dari awal	Keluaran urin $<0,5$ ml/kg/jam selama 6-12 jam
Stadium II	Peningkatan kreatinin serum menjadi 2,0-2,9 kali dari awal	Keluaran urin $<0,5$ ml/kg/jam selama 12 jam
Stadium III	Peningkatan kreatinin serum 3,0 kali dari baseline Atau kreatinin serum 4,0 mg/dl ( $\geq 354$ mol/L) Atau pengobatan dengan RRT Atau pada pasien $<18$ tahun, penurunan estimasi GFR menjadi $<35$ ml/menit per $1,73$ m <sup>2</sup>	Keluaran urin $<0,3$ ml/kg/jam selama 24 jam Atau anuria selama $\geq 12$ jam

### II.3 Pengaruh Sepsis Terhadap Ginjal

Menurut Gomez dkk, interaksi antara inflamasi, stres oksidatif, disfungsi mikrosirkulasi dan respon sel epitel tubulus terhadap cedera sepsis yang saling berhubungan merupakan mekanisme penting pada S-AKI (Doradla dan Prasad, 2016). Mikrosirkulasi mungkin merupakan



menyebabkan disfungsi ginjal. Selain itu, disfungsi ginjal merupakan elemen fisiologis yang lebih penting disamping disfungsi endotel, gangguan koagulasi dan respon sel adaptif terhadap cedera. Oleh karena itu, menurut Zarbock dkk, peristiwa kunci disfungsi awal ginjal

selama sepsis adalah stres bio-energetik sel epitel tubulus sebagai respons terhadap sinyal inflamasi yang meningkat akibat disfungsi mikrovaskular peritubular.

Mekanisme dasar patogenesis S-AKI sangat kompleks dan masih belum jelas. Hipoperfusi baik di tingkat mikrosirkulasi dan atau sistemik, apoptosis yang dimediasi oleh agen infeksi atau sitokin yang dilepaskan sebagai respon terhadap infeksi. Sepsis yang semakin memburuk dapat menimbulkan syok dan menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal (Cho, 2016) hingga terjadi redistribusi curah jantung guna mempertahankan perfusi ke otak, jantung dan adrenal, sementara perfusi ke ginjal, saluran cerna dan kulit berkurang. Ginjal sangat peka terhadap penurunan oksigen. Insufisiensi ginjal dapat terjadi dalam 24 jam setelah episode hipoksik iskemik (Lee SY dkk, 2012). Penurunan perfusi ginjal memicu 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 serta meningkatkan volume intravaskular. Stimulasi sistem *renin-Angiotensin-aldosteron* (RAA) menyebabkan penurunan LFG dan retensi natrium dan air hingga oligouri dan peningkatan

serum (Endre et al., 2011).



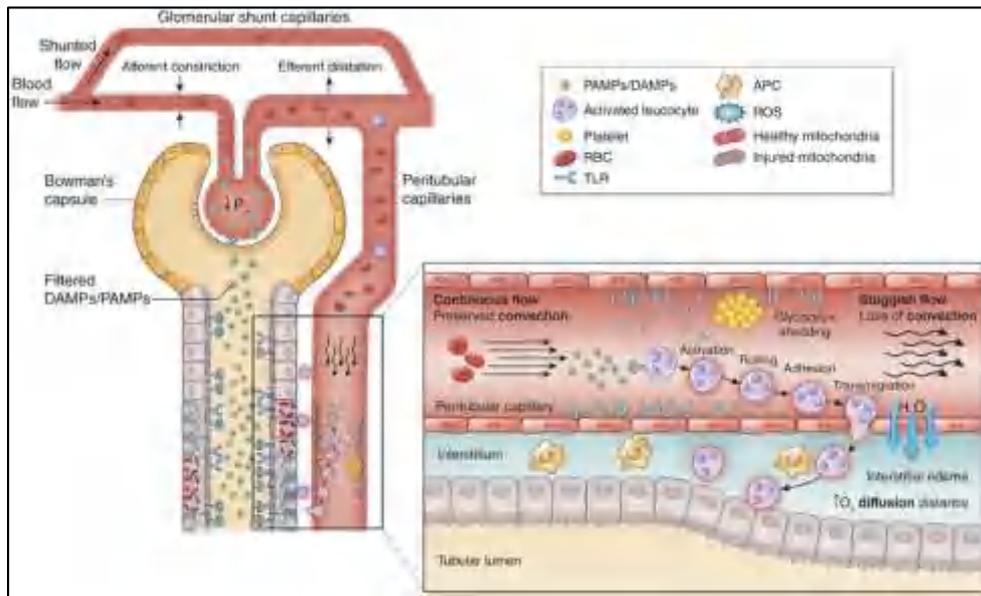
Paradigma S-AKI selain penurunan global aliran darah ke ginjal juga sekunder dari nekrosis tubular akut. Penyebab utama GGA berupa sepsis, operasi mayor, gagal jantung, hipovolemia berhubungan dengan hipoperfusi, syok dan cedera iskemik dapat menyebabkan kematian sel yang luas seperti nekrosis tubular akut. Namun semakin jelas bahwa cedera iskemia-reperfusi bukan satu-satunya mekanisme pada S-AKI tetapi lebih kompleks. Mekanisme konsisten selama cedera organ sepsis adalah inflamasi, disfungsi mikrosirkulasi dan *reprogramming of metabolisme*. Respon inflamasi adalah mekanisme pertahanan utama pejamu dari invasi patogen. Saat sepsis, mediator inflamasi termasuk DAMPs dilepas ke dalam kompartemen intravaskular. Molekul-molekul ini berikatandengan TLRs yang terdapat pada permukaan membran sel imun, memulaisinyal kaskade *downstream* yang akan dihasilkan dalam sintesis dan pelepasan molekul proinflamasi. Sel TECs juga mengekspresikan reseptor TLRs terutama TLR2 dan TLR4. Ketika terjadi kerusakan atau terpapar PAMPs yang disaring oleh glomerulus atau melalui kapiler peritubulus disekitarnya, sel TECs di bagian proksimal menunjukkan peningkatan stres oksidatif, produksi *reactive oxygen species* dan cedera mitokondria. TECs juga memulai pensinyalan parakrin yang memberi sinyal menonaktifkan fungsi sel sekitar guna meminimalkan kematian sel. Selain itu terjadi peningkatan infiltrasi monosit dalam glomerulus dan masuk ke area peritubulus.



Perfusi jaringan memegang peranan penting untuk fungsi yang di pada organ manapun. Pada organ yang mengalami cedera

sepsis terjadi perubahan hantaran dan konsumsi oksigen yang mungkin tidak tergantung pada kelainan sirkulasi sistemik. Perubahan mikrosirkulasi masih berkembang selama sepsis meskipun belum ada instabilitas makro hemodinamik hingga perubahan hemodinamik mikrosirkulasi dianggap memainkan peran kunci dalam pengembangan S-AKI. S-AKI ditandai dengan heterogenitas perubahan aliran mikrosirkulasi : terjadi penurunan densitas kapiler yang dikaitkan dengan penurunan proporsi kapiler dengan aliran kontinyu dan peningkatan proporsi kapiler dengan aliran intermiten dan tidak ada aliran. Beberapa mekanisme yang dapat menyebabkan perubahan mikrosirkulasi seperti cedera endotel, respon sistem saraf otonom, pelepasan glikokaliks dan aktivasi kaskade koagulasi. Cedera endotel dan pelepasan glikokaliks yang disebabkan oleh mediator inflamasi meningkatkan rolling, adhesi leukosit dan platelet yang bersamaan dengan pengurangan kecepatan aliran darah. Akibatnya rentan terjadi pembentukan mikrotrombin, oklusi kapiler dan paparan TECs yang lebih lama terhadap mediator inflamasi mengaktifkan sel-sel inflamasi sirkulasi. Cedera endotel berhubungan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskuler dan kebocoran endotel. Edema intersisiel peritubular menyebabkan perfusi oksigen ke TECs menurun signifikan karena meningkatkan jarak difusi oksigen dari kapiler, dan tekanan luaran vena meningkat. Karena LFG tidak tergantung pada perubahan aliran darah ginjal ditentukan oleh tekanan hidrostatik intraglomerular, sehingga aliran arteriolar afferent ginjal dan pelebaran arteriolar eferen ginjal akan menurunkan LFG.





**Gambar 4. Perubahan Mikrosirkulasi dan Inflmasi pada S-AKI**

(Peerapornratana et al., 2019)

Selain itu selama sepsis terjadi redistribusi aliran darah intrarenal menjauh dari medulla. Adanya aliran kapiler yang memotong glomerulus dan menghubungkan aferen langsung ke arteriol sehingga terjadi pirau, hanya saja tidak diketahui kapan jalur pintas aksesori ini terbuka dan apakah terjadi selama sepsis. Akhirnya redistribusi aliran darah dan peningkatan pirau menjelaskan potensi area heterogen yang berisiko iskemia selama S-AKI.

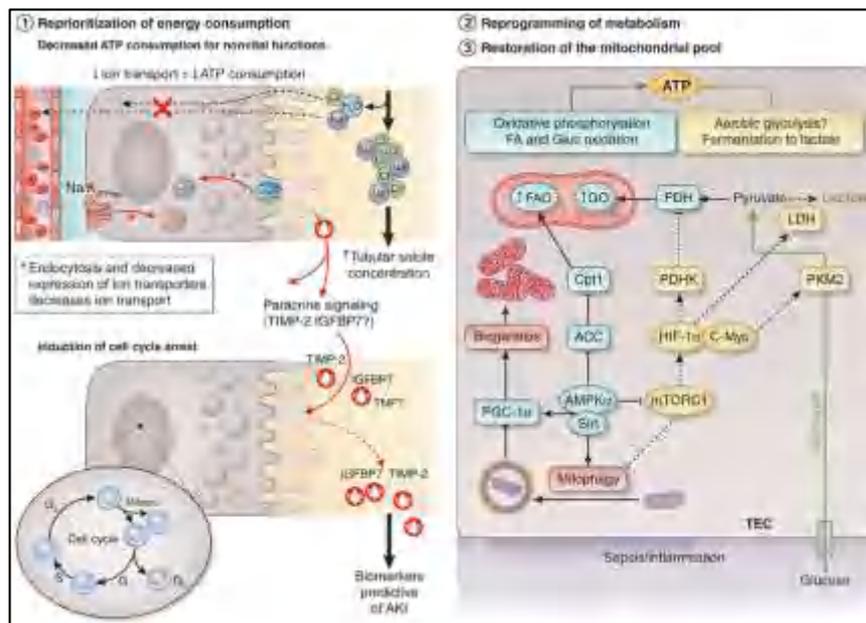
Adaptasi metabolik yang terjadi pada tahap awal sepsis merupakan kunci kurangnya kematian TECs selama S-AKI, kelangsungan hidup sel diprioritaskan dengan mengorbankan sel dan fungsi organ. *Reprogramming*

*bolism* sebagian besar dimediasi oleh mitokondria dengan ciriisasi energi ekspenditur, pemrograman ulang pemanfaatan media, *action proapoptotic triggers*. Inflamasi berhubungan dengan



optimalisasi penggunaan energi yang menyiratkan penurunan penggunaan energi pada fungsi organ nonvital, pemeliharaan pemanfaatan energi dalam mempertahankan fungsi sel sambil menghindari kematian sel. Saat inflamasi berlangsung ekspresi ion transporter tubulus ginjal diregulasi untuk menurun dan transportasi zat terlarut tubulus menurun sehingga tanpa adanya sel mati menunjukkan bahwa *reprogramming of metabolism* adalah mekanisme adaptif untuk bertahan hidup. Proses sel substrat yang mengandung energi seperti glukosa dan asam lemak pada TECs menggunakan glikolisis aerob kemudian kembali ke OXPHOS mirip dengan metabolisme Warburg dengan fermentasi menjadi laktat sebagai hasil akhir, tampaknya memiliki efek pada kemampuan sel dan pejamu selamat dari ancaman sepsis. Misalnya, penghambatan glikolisis aerob dan induksi OXPHOS selama sepsis meningkatkan kelangsungan hidup dan menurunkan kerentanan untuk berkembang menjadi GGA. Mitokondria merupakan komponen integral *reprogramming* of metabolism yang diperlukan untuk pemrosesan substrat melalui OXPHOS. Sepsis menginduksi cedera mitokondria yang signifikan dan mengaktifasi proses kontrol kualitas mitokondria seperti mitofagi dan biogenesis juga meningkatkan kelangsungan hidup. Sehingga pemulihan OXPHOS untuk pemrosesan substrat dapat hanya terjadi jika mitokondria fungsional tersedia.





**Gambar 5. Reprograming of Metabolism S-AKI** (Peerapornratana et al., 2019)

Salah satu proses yang menggunakan energi sel paling banyak adalah replikasi sel (duplikasi seluruh genom, proteom, dan lipidom sel). Selama siklus sel, beberapa *check point* berfungsi untuk mengevaluasi apakah sel memiliki energi yang cukup untuk bereplikasi. Jika tidak, sel mengalami *cell cycle arrest* untuk menghindari kematian sel. Oleh karena itu, *cell cycle arrest* adalah mekanisme lain *downregulation* energi expenditure, TECs dapat meminta *reprogramming of metabolism* untuk bertahan dari ancaman sepsis (Li et al., 2018; Peerapornratana et al., 2019).

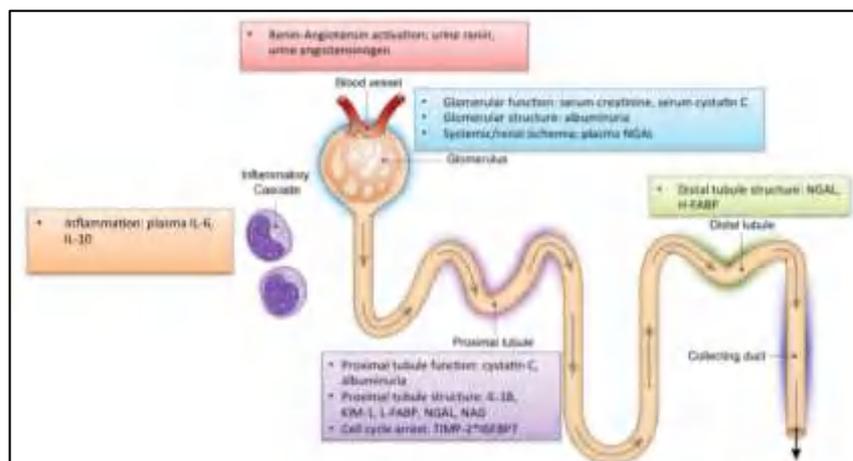
Mitochondria memainkan peran penting dalam *cell cycle arrest* tahap



merupakan mekanisme penting perlindungan sel yang rusak. *Cell cycle arrest* mencegah sel yang rusak membelah hingga kerusakan dapat diperbaiki, menghasilkan apoptosis atau penuaan sel. Dua penanda siklus

sel G1 yaitu TIMP2 (*tissue inhibitor metalloproteinase-2*) dan IGFBP-7 (*insulin-like growth for binding protein-7*) telah terbukti dapat memprediksi GGA pada bedah kritis dan jantung pasien.

Biomarker yang digunakan dalam mendeteksi GGA biasanya mencerminkan komponen spesifik patofisiologi GGA, termasuk cedera tubulus, *cycle cell arrest*, jalur inflamasi sistemik dan filtrasi glomerulus. Investigasi awal biomarker GGA untuk menentukan diagnosis GGA lebih dini dari kreatinin serum, karena seringkali dibutuhkan 2 hingga 3 hari sebelum kreatinin serum meningkat setelah cedera ginjal. Diagnosis dini bermanfaat agar klinisi dapat melakukan intervensi segera.



**Gambar 6. Patofisiologi biomarker GGA** (Schaub dan Parikh, 2016)

## II.4 Angiotensin

### II.4.1 Definisi *Angiotensin-II*

*Angiotensin-II (ANG-II)* merupakan peptida linier tanpa modifikasi yang diketahui. *ANG-II* diproduksi oleh pembelahan selanjutnya angiotensinogen (AGT) oleh renin dan *Angiotensin-I (ANG-I)* oleh ACE.



Pembentukan *ANG-II* ditentukan oleh aktivitas renin. Konversi *ANG-I* ke *ANG-II* oleh ACE tidak membatasi kecepatan dalam kondisi normal. *ANG-II* mengaktifkan AT1 (AGTR1) dan AT2 (AGTR2). AT1 adalah reseptor *ANG-II* yang paling banyak dipelajari, memediasi sebagian besar efek Angiotensin klasik yang diketahui, seperti vasokonstriksi. Pada mamalia, sinyal AT1 melalui jalur Ca/IP3 dan mengaktifkan respons akut, seperti kontraksi otot polos vaskular, MAPK, dan reseptor EGF (Wong, 2021).

Sumbu *ANG-II*/AT1 memediasi vasokonstriksi, rasa haus, pelepasan vasopresin dan aldosteron, reabsorpsi natrium ginjal, fibrosis, inflamasi, angiogenesis, penuaan vaskular, dan aterosklerosis. Efek yang diinduksi *ANG-II* termasuk kontrol tekanan darah, peningkatan minum, stimulasi adrenergik, modulasi pompa ion dan aktivitas transporter di insang, ginjal, dan usus pada ikan, kontrol penyaringan populasi nefron pada ikan, dan regulasi penyerapan kulit ventral pada amfibi. Reseptor AT2 sebagian besar embrionik dan ekspresinya menurun pada orang dewasa dan terbatas pada jaringan tertentu seperti ginjal. Efek AT2 sering berlawanan dengan AT1, dan aktivasi reseptor AT2 biasanya menunjukkan kondisi patofisiologis dari tindakan yang dimediasi AT1 dengan potensi konsekuensi berbahaya. AT2 banyak diekspresikan dalam limpa belut dewasa, yang menunjukkan fungsi terkait kekebalan. Tingkat *ANG-II* yang tinggi berhubungan dengan hipertensi, gagal ginjal, dan fibrosis jantung (Wong, 2021)



*ANG-II* merupakan peptida utama dalam sistem renin-Angiotensin yang berperan sentral dalam regulasi tonus vaskular, tekanan darah,

dan homeostasis elektrolit. *ANG-II* dikenal sebagai pro-inflamasi, secara langsung mengaktifkan sel glomerulus dan tubulus ginjal serta sel imun lokal untuk meningkatkan ekspresi sitokin (misalnya, TGF- $\beta$ , MCP-1), dan faktor inflamasi dan fibrotik (Xu et al., 2017).

Cedera iskemia-reperfusi ginjal merupakan serangkaian kejadian yang didefinisikan sebagai berkurangnya suplai darah yang diikuti dengan pemulihan perfusi dan reoksigenasi ke ginjal. Kondisi paling klinis dari cedera iskemia-reperfusi ginjal termasuk sepsis, transplantasi ginjal, operasi ginjal, penipisan volume darah, dan syok septik. Cedera iskemia-reperfusi ginjal adalah penyebab utama cedera ginjal akut (GGA), yang ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba, penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), akumulasi produk limbah nitrogen, dan ketidakmampuan mempertahankan homeostasis cairan dan elektrolit. Mekanisme molekuler yang mendasari GGA yang diinduksi cedera iskemia-reperfusi ginjal belum sepenuhnya dipahami, namun telah dilaporkan bahwa beberapa faktor seperti penipisan ATP, produksi spesies oksigen reaktif (ROS), aktivasi fosfolipase, infiltrasi neutrofil, dan pelepasan peptida vasoaktif berkontribusi terhadap patogenesis penyakit ginjal. Di antara beragam mediator yang berperan dalam GGA yang disebabkan oleh cedera iskemia-reperfusi ginjal, sistem renin-angiotensin (RAS) memainkan peran penting. Sebaliknya, cedera iskemia-reperfusi ginjal cenderung mengubah



modulasi profil komponen RAS. Komponen RAS ditemukan secara semua organ termasuk otak, jantung, kelenjar adrenal, dan

komponen pembuluh darah. Ginjal memiliki keunikan dalam hal ini, dan komponen RAS didistribusikan di tubulus, jaringan interstisial, dan kompartemen intraseluler. RAS adalah sistem hormonal dengan efek terkoordinasi pada jantung, pembuluh darah, dan ginjal, dan terlibat dalam pengaturan tekanan darah dan homeostatis cairan dan elektrolit. Fungsi penting ini dilakukan oleh peptida utama sistem ini, angiotensin II (Ang II) (Karimi et al., 2021).

Ada beberapa jalur alternatif yang memproduksi angiotensin II di jaringan manusia, dan jalur tersebut terlibat dalam remodeling struktural sistem kardiovaskular. Proteinase seperti chymase, kalikrein, cathepsin G, dan elastase-2 mungkin bertanggung jawab atas pembentukan Ang II yang tidak bergantung pada enzim pengubah angiotensin (ACE) di jaringan manusia. Secara khusus, chymase merupakan enzim penghasil Ang II yang penting di jantung manusia (Uehara et al., 2013).

Angiotensin II (ANG II) merupakan hormon efektor utama RAS, memiliki efek perifer dan sentral yang dapat meningkatkan aliran simpatis dan berkontribusi terhadap hipertensi. Pasien dengan apnea saat tidur mengalami aktivasi RAS seperti halnya tikus yang terpajan hipoksia. Peningkatan aktivitas saraf simpatis karena aktivasi tubuh karotis dan refleks simpatis berlebihan terkait dengan hipoksia dan mungkin bertanggung jawab atas aktivasi RAS perifer (Marciante et al., 2021).



ini buruk ditandai dengan kurangnya konsumsi zat-zat yang  
an baik kuantitas maupun kualitas untuk pertumbuhan dan

kesehatan, atau ketidakmampuan untuk menyerap atau mengubah nutrisi. Ketidakseimbangan nutrisi dapat dikaitkan dengan peningkatan regulasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) yang menyebabkan patologi kardioresenal, termasuk hipertensi, di mana perubahan mekanisme penanganan  $\text{Na}^+$  di ginjal dan jantung menjadi penting, bersamaan dengan modifikasi tipe 1 dan pensinyalan reseptor angiotensin II tipe 2 (AT1R dan AT2R). Malnutrisi gizi pada ATPase pengangkut  $\text{Na}^+$  ginjal dan keseimbangan  $\text{Na}^+$  ginjal dan tubuh yang berdampak pada RAAS dan produksi angiotensin II (Pereira-Acácio et al., 2022).

Dehidrasi merupakan masalah homeostatis klasik yang mengarah pada serangkaian respons endokrin yang ditandai dengan baik. Dengan demikian, banyak penelitian menunjukkan bahwa dehidrasi meningkatkan kadar vasopresin plasma dan kadar aldosteron. Sistem renin-angiotensin adalah pengatur utama fisiologi manusia. Sistem ini memainkan peran penting dalam mekanisme hormonal yang saling terkait yang mengatur tekanan darah dan homeostasis elektrolit/volume darah. Enzim pengubah angiotensin (ACE) adalah salah satu elemen kunci dari sistem renin-angiotensin dan elemen penting dari sistem kalikrein-kinin yang terpicu saat terjadi kondisi dehidrasi. Enzim ini menghilangkan dipeptida terminal karboksi dari deka-peptida angiotensin I untuk menghasilkan angiotensin II, suatu vasokonstriktor kuat, dan menurunkan bradikinin, suatu vasodilator

et al., 2007).



## II.4.2 Peran *Angiotensin-II* pada GGA yang Diinduksi Sepsis

*ANG-II* melakukan tiga fungsi penting di ginjal meliputi autoregulasi GFR, pengurangan ekskresi garam melalui tindakan langsung dan tidak langsung pada sel tubulus ginjal, dan modulasi pertumbuhan sel ginjal yang mengekspresikan reseptor AT1 yang dijelaskan sebagai berikut (Gupta, 2010):

### 1. Regulasi GFR

Angiotensin II berperan penting dalam regulasi GFR dan aliran darah ginjal dengan menyempitkan arteriol glomerulus eferen dan aferen. Meskipun arteriol aferen dan eferen dikonstriksi oleh *ANG-II*, arteriol eferen memiliki peningkatan resistensi yang lebih besar karena diameter basal yang lebih kecil, yang sebagian disebabkan oleh mekanisme penyempitan yang berbeda karena penghambat saluran kalsium menghilangkan respon aferen sementara memiliki sedikit atau tidak berpengaruh pada peningkatan nada eferen. Efeknya adalah peningkatan tekanan hidrolis di kapiler glomerulus (PGC), yang cenderung mempertahankan GFR bahkan dalam kondisi hipoperfusi ginjal. Sebaliknya, pada konsentrasi yang lebih tinggi, *ANG-II* dapat menurunkan GFR dengan menurunkan luas permukaan yang tersedia untuk filtrasi dan dengan mensensitisasi arteriol aferen terhadap sinyal konstiksi dari umpan balik tubuloglomerular. Oleh karena itu, efek *ANG-*

la GFR bervariasi, tergantung pada kondisi yang mendasarinya.



## 2. Pengaturan natrium dan air

*ANG-II* meningkatkan ekspansi volume plasma dengan meningkatkan reabsorpsi natrium dan air ginjal. *ANG-II* secara langsung merangsang reabsorpsi natrium di tubulus proksimal awal dan dengan meningkatkan sekresi aldosteron dari korteks adrenal, yang selanjutnya mengarah ke reabsorpsi natrium di tubulus pengumpul kortikal. Efek *ANG-II* pada tubulus proksimal sebagian disebabkan oleh aktivasi antiporter natrium-hidrogen ( $\text{Na}^+\text{-H}^+$ ) di membran luminal.

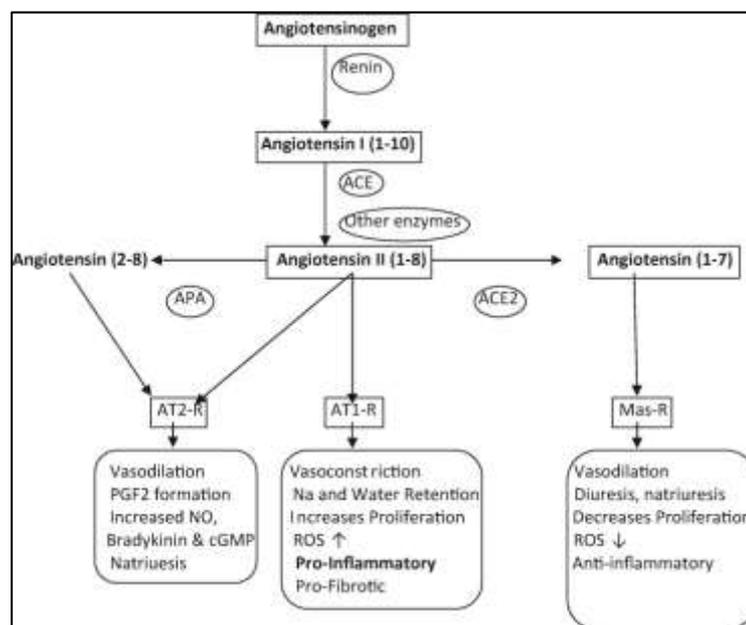
## 3. Modulasi pertumbuhan sel ginjal

*ANG-II* menginduksi hipertrofi sel epitel tubulus proksimal in vitro. Hal ini juga memberikan efek pertumbuhan yang sama pada sel mesangial. Pengamatan ini menunjukkan peran potensial *ANG-II* dalam memediasi respons hipertrofi ginjal terhadap kehilangan nefron setelah cedera.

Patogenesis GGA tidak dipahami dengan baik tetapi semakin banyak bukti dari studi laboratorium dan klinis menunjukkan bahwa peradangan dan penanda molekuler yang terkait mungkin menjadi faktor kunci mekanisme tersebut. Aktivasi sistem renin-Angiotensin-aldosteron (RAAS) telah lama diketahui berkontribusi pada GGA. *ANG-II* telah terbukti mampu meningkatkan ekspresi sitokin pro-inflamasi dan pro-fibrotik seperti transforming growth factor (TGF) dan tumor necrosis factor (TNF), sehingga mengindikasikan keterlibatan aktivasi RAAS pada GGA (Ba Aqeel et al.,



Ginjal mengandung semua komponen sistem RAAS (Gambar 7). Ada bukti yang berkembang bahwa *ANG-II* intrarenal yang diproduksi secara lokal, yang merupakan peptida efektor utama RAAS, menjadi patogenesis GGA dengan meningkatkan ekspresi sitokin pro-inflamasi dan pro-fibrotik seperti TNF dan TGF beta, sehingga memodulasi inflamasi, proliferasi dan fibrosis (Ba Aqeel et al., 2017).



**Gambar 7. Skema jalur utama RAAS** (Ba Aqeel et al., 2017)

Skema jalur utama RAAS menunjukkan bahwa Angiotensinogen dipecah oleh rennin untuk membentuk *ANG-I*, yang kemudian diubah menjadi *ANG-II* oleh ACE. *ANG-II* mengikat reseptor Ang II (AT1-R) dan (AT2-R). *ANG-II* juga dapat dipecah oleh ACE2 untuk membentuk Angiotensin peptida vasodilatasi dan anti-inflamasi yang mengikat reseptor nya (Mas-R) untuk melakukan aksinya (Ba Aqeel et al., 2017).



Iskemia menjadi salah satu penyebab paling sering dari GGA. Tubulus proksimal adalah komponen utama korteks ginjal dan segmen S3-nya di garis luar medula luar paling rentan terhadap cedera iskemia/reperfusi. *ANG-II* diekspresikan di tubulus proksimal di mana dapat merangsang sintesis TGF beta dan peningkatan level mRNA beta TGF dan protein telah ditunjukkan lebih awal setelah cedera iskemik akut pada tikus. Di tubulus proksimal, tingkat *ANG-II* ditemukan meningkat 3,5 kali lipat pada penurunan tekanan perfusi ginjal, yang berkorelasi dengan tingkat seluruh ginjal *ANG-II* pada tikus jantan Sprague Dawley. Peningkatan *ANG-II* dalam urin juga dilaporkan selama 24 jam pertama pasca iskemia. Temuan ini juga memberikan bukti yang mendukung RAAS intrarenal independen dari RAAS sirkulasi selama cedera iskemik pada ginjal. *ANG-II* juga memproduksi aldosteron, yang perannya dalam perkembangan dan progresi cedera ginjal telah dijelaskan pada model eksperimental dan manusia. Di luar perannya dalam transpor natrium dan elektrolit ginjal, aldosteron menimbulkan cedera jaringan ginjal terlepas dari tekanan darah dan hemodinamik ginjal (Ba Aqeel et al., 2017).

Dengan demikian, terdapat berbagai mekanisme telah diusulkan dimana *ANG-II* menyebabkan GGA. *ANG-II* dapat menyebabkan cedera ginjal akibat tekanan melalui kemampuannya untuk menginduksi hipertensi sistemik dan glomerulus atau menyebabkan cedera ginjal akibat iskemia



vasokonstriksi intrarenal dan penurunan aliran darah ginjal. Isin juga dapat menyebabkan cedera tubulus sekunder terhadap

proteinuria yang diinduksi Angiotensin. *ANG-II* juga mengaktivasi fibroblas ginjal menjadi miofibroblas, menstimulasi produksi sitokin profibrotik TGF- $\beta$ , menginduksi stres oksidatif, menstimulasi kemokin dan osteopontin yang dapat menyebabkan inflamasi lokal, serta menstimulasi proliferasi dan hipertrofi sel vaskular dan mesangial. *ANG-II* memiliki mekanisme hemodinamik dan nonhemodinamik yang dapat menyebabkan kerusakan ginjal (Long et al., 2004).

Berkaitan dengan penyakit kritis seperti sepsis, nilai prognostik dan peran RAAS pada GGA semakin diakui. Küllmar dkk menjelaskan kaitannya dengan operasi jantung. Defisit *ANG-II* terjadi setelah operasi jantung. Pada Gambar 8, renin dilepaskan sebagai respons terhadap penurunan aktivasi AT1R (reseptor Angiotensin II tipe 1) oleh *ANG-II*. Hal ini dapat disebabkan oleh gangguan pembentukan *ANG-II* atau blokade AT1R. *ANG-II* diproduksi ketika enzim ACE (Angiotensin-converting enzyme) yang terikat pada membran endotel memotong *ANG-I*. Kondisi yang terkait dengan disfungsi endotel, seperti syok septik atau bypass kardiopulmoner, dapat mengurangi aktivitas ACE, menurunkan *ANG-II*, dan meningkatkan kadar renin. Penurunan ekspresi AT1R juga dilaporkan pada GnRA terkait sepsis. Hipotesis ini didukung oleh beberapa temuan di Küllmar dkk, termasuk kebutuhan vasopresor yang lebih tinggi dan lebih lama, kadar D-renin yang tinggi, dan rasio renin terhadap aldosteron yang lebih tinggi pada pasien

GnRA. Hipotesis alternatif dari Küllmar dkk. bahwa aktivasi RAAS terjadi setelah operasi jantung (dengan konsekuensi



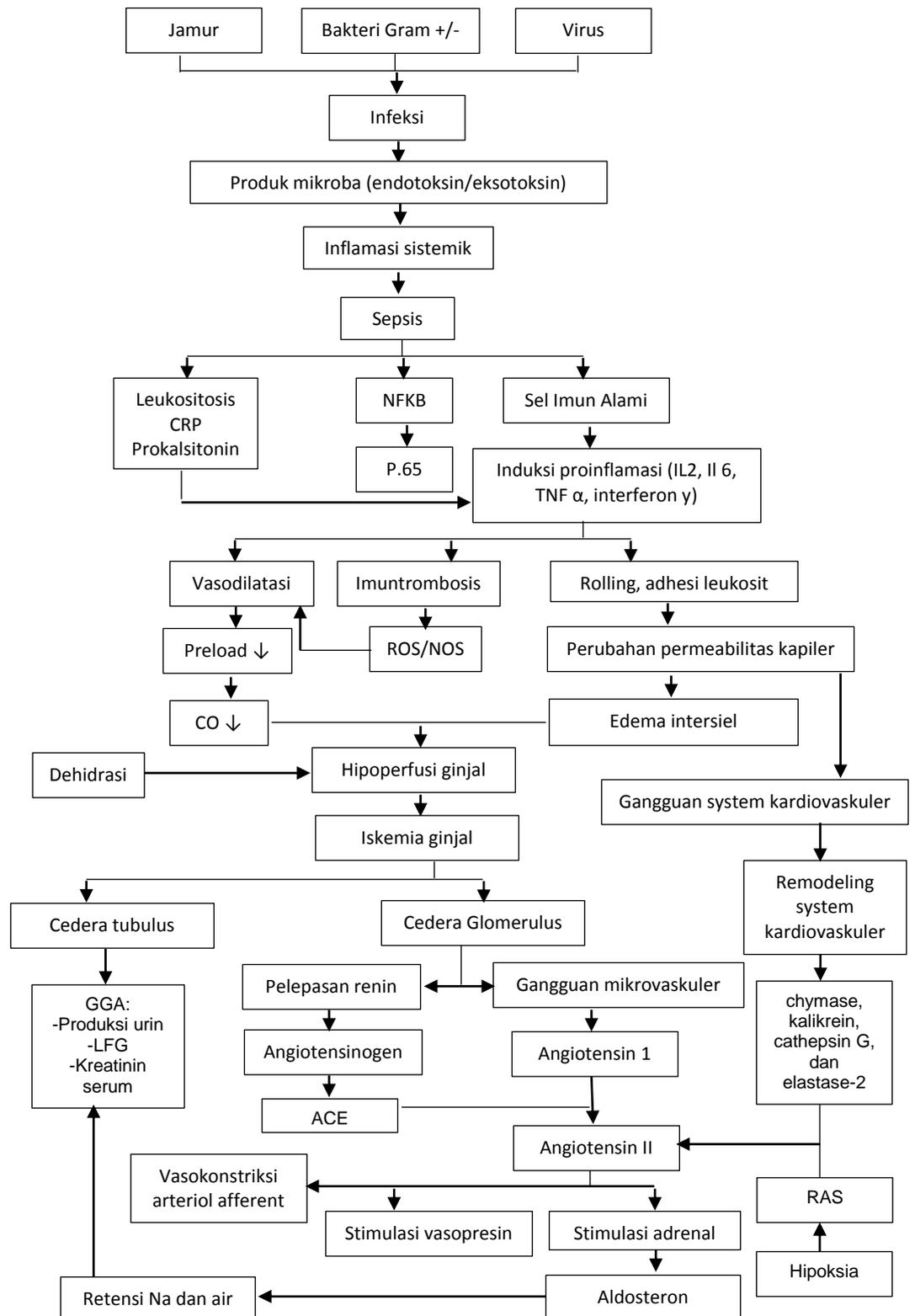
tinggi *ANG-II*), memicu vasokonstriksi intrarenal, penurunan aliran darah ginjal, dan peradangan regional (Gambar 8). Hipotesis alternatif didukung oleh tekanan darah yang lebih rendah (pemicu aktivasi RAAS) pada kelompok dengan GGA dan kadar plasma supranormal renin dan aldosteron setelah operasi. Selain itu, ada banyak laporan penurunan aliran darah ginjal terkait dengan peningkatan resistensi pembuluh darah intrarenal dan peningkatan kadar Angiotensin II setelah operasi jantung (Legrand dan Bokoch, 2021).

Pasien yang mengalami syok dengan vasodilatasi, terutama bila disebabkan oleh kondisi inflamasi seperti sepsis atau pankreatitis, mempunyai bukti adanya cedera endotel yang signifikan seperti yang dimanifestasikan oleh gangguan koagulasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. Karena aktivitas enzim pengonversi angiotensin (ACE) terutama terikat pada membran endotel, pasien dengan syok vasodilator dapat mengalami defek ACE. Lapisan kapiler paru dan ginjal menampung sebagian besar ACE yang terikat pada endotel dan pasien dengan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) mengalami peningkatan insufisiensi ACE dengan peningkatan keparahan cedera paru. Selain itu, penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa endotoksemia menyebabkan penurunan fungsi ACE, dan, akhirnya, fungsi ACE terbukti penting dalam hasil akhir sepsis. Berdasarkan temuan ini, peneliti dari percobaan ATHOS



menyatakan bahwa disfungsi endotel pada syok vasodilatasi dapat abkan defek ACE signifikan yang menyebabkan insufisiensi isin II (Chawla et al., 2018).

## II.5 Kerangka Teori



Gambar 8. Kerangka Teori

