

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (PERKENI, 2021). Hiperglikemia merupakan suatu kondisi medis berupa peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal yang menjadi karakteristik beberapa penyakit terutama diabetes melitus disamping berbagai kondisi lainnya. Diabetes melitus saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global. Berdasarkan penyebabnya, DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 kelompok, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional dan DM tipe lain (Kemenkes, 2020).

Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai penjuru dunia. Organisasi *World Health Organization* (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah pasien DM tipe 2 yang cukup besar pada tahun-tahun mendatang. WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien DM tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Prediksi *International Diabetes Federation* (IDF) juga menunjukkan bahwa pada tahun 2019 - 2030 terdapat kenaikan jumlah pasien DM dari 10,7 juta menjadi 13,7 juta pada tahun 2030 (PERKENI, 2021).

Komplikasi diabetes adalah masalah kesehatan yang terjadi akibat penyakit diabetes. *Acute Kidney Injury* (AKI) telah diakui sebagai salah satu komplikasi ginjal diabetes yang umum. Pasien diabetes memiliki prevalensi AKI yang tinggi, dan pasien diabetes dengan AKI memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan mereka yang tidak menderita diabetes. Diabetes tidak hanya dapat meningkatkan risiko perkembangan AKI menjadi *Chronic Renal Failure* (CRF) atau *End Stage Renal Disease* (ESRD), namun juga meningkatkan risiko kematian, komplikasi kardiovaskular, dan konsekuensi buruk lainnya. Sebuah kohort retrospektif menunjukkan bahwa prevalensi AKI pada pasien diabetes mencapai 48,6%, dan pasien diabetes lebih mungkin menderita *Chronic Kidney Disease* (CKD) dan CRF dibandingkan pasien non diabetes (46,3% vs. 17,2%)(Mo et al., 2022).

*Acute Kidney Injury* (AKI) adalah penurunan fungsi ginjal yang terjadi secara tiba – tiba umumnya terjadi beberapa jam atau beberapa hari , bersifat *reversibel*, mengakibatkan retensi limbah metabolisme dan disregulasi homeostasis cairan, elektrolit, dan asam basa. Gangguan akut pada ginjal biasanya disebut “gagal ginjal akut” dan dikategorikan berdasarkan dugaan klinis lokasi cedera: “prerenal”, “renal”, dan “postrenal” (PERNEFRI, 2023). Pada tahun 2004, *Acute Dialysis Quality Initiative* menyampaikan definisi konsensus pertama tentang gagal ginjal akut, yang disebut RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease*). Tiga tahun kemudian, *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) mengusulkan penggunaan istilah “AKI” untuk mewakili spektrum gagal ginjal akut, dan melakukan modifikasi pada klasifikasi RIFLE . Pada tahun 2012, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) menerbitkan Pedoman Praktik Klinis yang memodifikasi kriteria RIFLE dan AKIN untuk memberikan definisi terpadu dan sistem penentuan stadium AKI. Dengan perbaikan dalam definisi AKI ini, gambaran yang lebih jelas telah muncul mengenai seberapa umum sebenarnya terjadinya AKI, khususnya di antara penderita diabetes. Sebuah studi menemukan bahwa kejadian AKI secara keseluruhan pada pasien *Intensive Care Unit* (ICU) berkisar antara 20% hingga 50%, dengan kejadian yang lebih rendah terlihat pada pasien bedah elektif dan kejadian yang lebih tinggi pada pasien sepsis (Advani, 2020).

Hiperglikemia merupakan faktor risiko yang diketahui untuk disfungsi endotel. Bahkan pada tahap awal setelah terkena lingkungan hiperglikemik, misalnya, yang disebabkan oleh pembentukan “*advanced glycation end products*” (AGEs), sel endotel yang dikultur menunjukkan gangguan produksi Nitrat Oksida (NO) yang mencerminkan hilangnya kompetensi seluler. Selain itu, hiperglikemia juga telah terbukti sebagai penginduksi penuaan dini pada endotel (*stress induced premature senescens* —SIPS. Istilah “penuaan” menggambarkan proses penuaan fungsional dan struktural sel (Patschan & Müller, 2016).

Molekul adhesi adalah pengatur penting fungsi seluler, integritas jaringan, dan homeostatis. Reseptor perekat ini tidak hanya memediasi interaksi antar sel, namun melalui asosiasi dengan sitoskeleton sel dan berbagai protein adaptor memicu kejadian sinyal intraseluler sebagai respons terhadap isyarat spesifik dan lokal. Dengan demikian, molekul adhesi membantu membentuk penghalang endotel dan epitel melalui transduksi sinyal dan interaksi homotipe di

persimpangan seluler, sekaligus memberikan dukungan struktural dan perancah pengikat untuk *Extracellular Matrix* (ECM), glikokaliks, dan banyak tipe sel residen atau yang direkrut melalui interaksi heterotipik pada membran basal dan apikal (Biol et al., 2021).

*Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1, CD54) adalah molekul adhesi sel mirip imunoglobulin (Ig) yang diekspresikan oleh beberapa jenis sel termasuk leukosit dan sel endotel. Hal ini secara konstitutif dinyatakan pada daerah basal pada sel endotel dan leukosit dan diatur setelah paparan terhadap rangsangan pro-inflamasi. ICAM-1 penting untuk penangkapan dan transmigrasi leukosit keluar dari pembuluh darah dan ke jaringan, serta pembentukan sinapsis imunologis selama aktivasi sel T (Wolf & Lawson, 2012). Suatu studi fungsional mengidentifikasi beberapa peran baru ICAM-1 dalam respon resolusi cedera epitel, respon imun bawaan dan adaptif dalam peradangan, dan tumorigenesis (Biol et al., 2021).

Peradangan kronis berperan penting dalam patogenesis diabetes melitus dan penyakit komplikasinya. *Whole Blood Count* (WBC) adalah penanda status inflamasi yang konvensional, penting namun murah, dan sensitif. Beberapa penanda inflamasi lain seperti interleukin (IL)-1, IL6, IL8, *transforming growth factor*  $\beta$ 1, tumor necrosis factor  $\alpha$  telah diidentifikasi tetapi sebagian besar memerlukan waktu, mahal, dan sulit untuk distandarisasi dalam praktik klinis rutin (Rahar et al., 2021). *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) yang merupakan penanda peradangan dan stres fisiologis, telah menjadi penanda universal pada pasien AKI. Sejumlah penelitian cross-sectional retrospektif menilai kegunaan klinis dari tes ini pada pasien berisiko tinggi dengan titik waktu cedera ginjal yang diketahui (pembedahan, prosedur radiologi). Hubungan yang kuat telah ditunjukkan antara NLR yang tinggi dan awitan dini, perkembangan atau pemulihan AKI, dan mortalitas di rumah sakit dan pasca pulang dari pasien AKI (Schiffl & Lang, 2023).

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut: “Bagaimanakah Hubungan antara ICAM-1 dan NLR pada kejadian AKI pada pasien DM tipe 2 ?”

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Diketuainya Hubungan antara ICAM-1 dan nilai NLR terhadap kejadian AKI pada pasien DM tipe 2

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Diketuainya kadar ICAM-1 serum pada pasien DM tipe 2 dengan AKI dan DM Tipe 2 tanpa AKI
- b. Diketuainya nilai NLR pada pasien DM tipe 2 dengan AKI dan DM Tipe 2 tanpa AKI
- c. Diketuainya hubungan antara ICAM-1 dan nilai NLR pada pasien DM Tipe 2 dengan AKI dan DM tipe 2 tanpa AKI

### **1.4 Hipotesis**

Kadar ICAM-1 serum dan nilai NLR pada pasien DM Tipe 2 dengan AKI lebih tinggi dibandingkan DM Tipe 2 tanpa AKI dan terdapat hubungan antara ICAM-1 dengan NLR pada terhadap kejadian AKI pada pasien DM Tipe 2.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

#### **1.5.1 Manfaat bagi pengembangan ilmu**

- a. Penelitian ini diharapkan dapat memberi wawasan dan pengetahuan serta membantu klinisi dalam menilai hubungan antara ICAM-1 dan NLR pada kejadian AKI pada pasien DM Tipe 2
- b. Dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk pengembangan penelitian selanjutnya.

#### **1.5.2 Manfaat bagi aplikasi klinis**

Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam mengantisipasi secara dini kejadian AKI pada pasien DM Tipe 2.

#### **1.5.3 Manfaat bagi pengembangan penelitian**

Bagi peneliti sendiri khususnya, proses serta hasil penelitian ini telah memberikan masukan dan pembelajaran berharga terutama untuk perkembangan keilmuan peneliti.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus**

##### **2.1.1 Definisi**

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) tahun 2019, DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (PERKENI, 2021). Hiperglikemia adalah suatu kondisi medis berupa peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal yang menjadi karakteristik beberapa penyakit terutama diabetes melitus di samping berbagai kondisi lainnya. Diabetes melitus (DM) saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global (Kemenkes, 2020). Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. *World Health Organization* (WHO) sebelumnya telah merumuskan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor di mana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin (Purnamasari, 2014).

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Akibat kelebihan berat badan, obesitas, dan gaya hidup tidak sehat, prevalensi diabetes global meningkat dari tahun ke tahun. Saat ini terdapat sekitar 537 juta orang dewasa di seluruh dunia yang mengidap diabetes, dan jumlah tersebut diperkirakan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045 (Mo et al., 2022). Berdasarkan data Badan Pusat Statistik Indonesia tahun 2003, penduduk Indonesia yang berusia di atas 20 tahun sebanyak 133 juta jiwa, dengan prevalensi DM sebesar 14,7% pada daerah urban dan 7,2% pada daerah rural, sehingga diperhitungkan pada tahun 2003 terdapat sejumlah 6-8,2 juta pasien DM di daerah rural (Kemenkes, 2020; PERKENI, 2021).

Berdasarkan pola pertambahan penduduk, diperkirakan bahwa pada tahun 2030 nanti akan ada 194 juta penduduk yang berusia di atas 20 tahun dan dengan asumsi prevalensi DM pada urban (14,7%) dan rural (7,2%), maka diperkirakan terdapat 28 juta pasien diabetes di daerah urban dan 13,9 juta di daerah rural. Laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 oleh Departemen Kesehatan yang menggunakan data dari Konsensus PERKENI 2015, prevalensi DM pada tahun 2018 diperkirakan sebesar 10,9%. Laporan RISKESDAS ini juga menjelaskan bahwa prevalensi obesitas yang merupakan salah satu faktor risiko diabetes juga meningkat, yaitu 14,8% pada tahun 2013 menjadi 21,8% pada tahun 2018. Hal ini seiring pula dengan peningkatan prevalensi berat badan lebih yaitu dari 11,5% menjadi 13,6%, dan untuk obesitas sentral (lingkar pinggang  $\geq 90$  cm pada laki-laki dan  $\geq 80$  cm pada perempuan) meningkat dari 26,6% menjadi 31%. Data data di atas menunjukkan bahwa jumlah pasien DM di Indonesia sangat besar dan merupakan beban yang berat untuk dapat ditangani sendiri oleh dokter spesialis/subspesialis atau bahkan oleh semua tenaga kesehatan (Kemenkes, 2020; PERKENI, 2021).

### **2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko**

Faktor risiko yang berubah secara epidemiologi diperkirakan adalah: bertambahnya usia, lebih banyak dan lebih lamanya obesitas, distribusi lemak tubuh, kurangnya aktivitas asmani dan hiperinsulinemia. Semua faktor ini berinteraksi dengan beberapa faktor genetik yang berhubungan dengan DM Tipe 2 (Purnamasari, 2014). Berdasarkan etiologinya DM diklasifikasikan menjadi beberapa tipe seperti yang terlihat pada Tabel 1: (PERKENI, 2021)

Tabel 1. Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus (American Diabetes Association, 2023; PERKENI, 2021)

| Klasifikasi                                       | Deskripsi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipe 1                                            | Destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> <li>- Autoimun</li> <li>- Idiopatik</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                    |
| Tipe 2                                            | Bervariasi, mulai dari yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin                                                                                                                                                                                                        |
| Diabetes Melitus Gestasional                      | Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i> [MODY])</li> <li>- Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis)</li> <li>- Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)</li> </ul> |

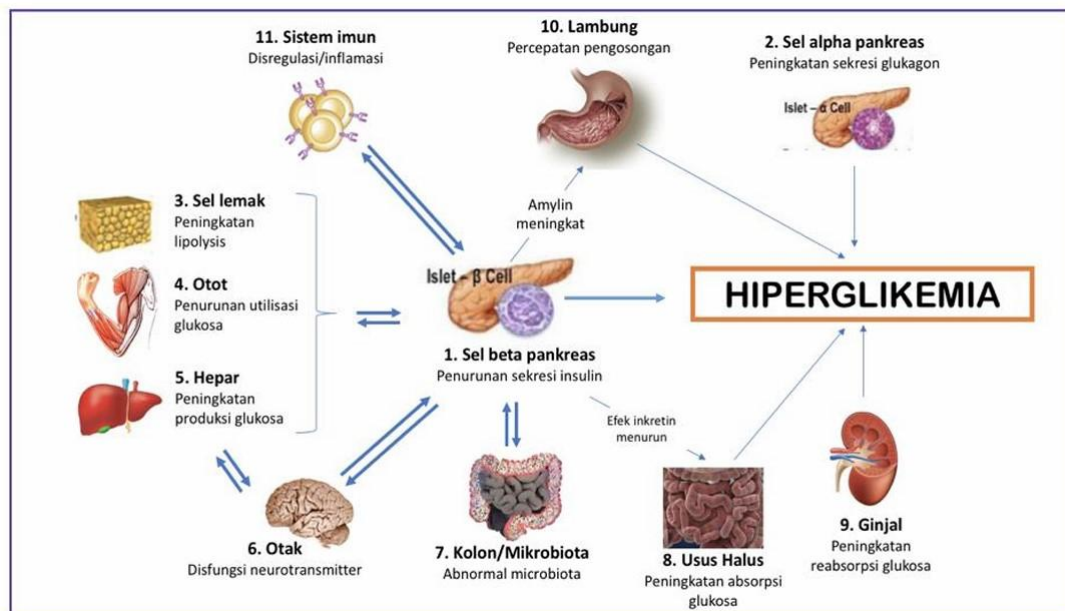
Diabetes tipe 1 dan diabetes tipe 2 merupakan penyakit heterogen yang klinisnya berbeda-beda presentasi dan perkembangan penyakit dapat sangat bervariasi. Klasifikasi penting untuk menentukan terapi, namun beberapa individu tidak dapat diklasifikasikan dengan jelas menderita diabetes tipe 1 atau tipe 2 pada saat diagnosis. Paradigma tradisional diabetes tipe 2 hanya terjadi pada orang dewasa dan diabetes tipe 1 hanya terjadi pada anak-anak tidak lagi akurat, karena kedua penyakit tersebut terjadi pada kedua kelompok umur. Anak-anak dengan tipe 1 diabetes sering muncul dengan gejala khas poliuria/polidipsia, dan sekitar setengahnya menderita diabetes ketoasidosis (DKA) (American Diabetes Association, 2023).

#### 2.1.4 Patofisiologi

Patogenesis Diabetes Melitus Tipe 2 Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang ikut berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Saat ini sudah ditemukan tiga jalur patogenesis baru dari ominous octet yang memperantarai terjadinya hiperglikemia pada DM tipe 2. Sebelas organ penting dalam gangguan toleransi glukosa ini (*egregious eleven*) perlu dipahami karena dasar patofisiologi ini memberikan konsep:

1. Pengobatan harus ditujukan untuk memperbaiki gangguan patogenesis, bukan hanya untuk menurunkan HbA1c saja
2. Pengobatan kombinasi yang diperlukan harus didasarkan pada kinerja obat sesuai dengan patofisiologi DM tipe 2.
3. Pengobatan harus dimulai sedini mungkin untuk mencegah atau memperlambat progresivitas kerusakan sel beta yang sudah terjadi pada pasien gangguan toleransi glukosa (PERKENI, 2021)

Schwartz pada tahun 2016 menyampaikan, bahwa tidak hanya otot, hepar, dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis pasien DM tipe 2 tetapi terdapat delapan organ lain yang berperan, disebut sebagai *the egregious eleven* (Gambar 1).



Gambar 1 : *The Egregious eleven* (PERKENI, 2021)

Secara garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh sebelas hal (egregious eleven) yaitu: (PERKENI, 2021)

#### 1. Kegagalan sel beta pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Obat anti diabetik yang bekerja melalui jalur ini adalah sulfonilurea, meglitinid, agonis *glucagon-like peptide* (GLP-1) dan penghambat diipeptidil peptidase-4 (DPP-4)

#### 2. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa pankreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel alfa berfungsi pada sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan produksi glukosa hati (hepatic glucose production) dalam keadaan basal meningkat secara bermakna dibanding individu yang normal. Obat yang menghambat sekresi glukagon atau menghambat reseptor glukagon meliputi GLP-1 receptor agonist (GLP-1 RA), penghambat DPP-4 dan amilin.

### 3. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas (free fatty acid/FFA) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoksitas. Obat yang bekerja di jalur ini adalah tiazolidinedion.

### 4. Otot

Pada pasien DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, yang diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, sehingga terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa. Obat yang bekerja di jalur ini adalah metformin dan tiazolidinedion.

### 5. Hepar

Pada pasien DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar (hepatic glucose production) meningkat. Obat yang bekerja melalui jalur ini adalah metformin, yang menekan proses glukoneogenesis.

### 6. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obese baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak. Obat yang bekerja di jalur ini adalah GLP-1 RA, amilin dan bromokriptin.

### 7. Kolon/Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan DM tipe 1, DM tipe 2, dan obesitas sehingga menjelaskan bahwa hanya sebagian individu berat badan berlebih akan berkembang menjadi DM. Probiotik dan prebiotik diperkirakan sebagai mediator untuk menangani keadaan hiperglikemia.

#### 8. Usus halus

Glukosa yang ditelan memicu respons insulin jauh lebih besar dibanding bila diberikan secara intravena. Efek yang dikenal: sebagai efek inkretin ini diperankan oleh 2 hormon yaitu *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulintrophic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Pada pasien DM tipe 2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap hormon GIP. Hormon inkretin juga segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja DPP-4 adalah penghambat DPP-4. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa glukosidase yang akan memecah polisakarida menjadi monosakarida, dan kemudian diserap oleh usus sehingga berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan. Obat yang bekerja untuk menghambat kinerja enzim alfa glukosidase adalah acarbose.

#### 9. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran enzim *sodium glucose co-transporter-2* (SGLT-2) pada bagian convulated tubulus proksimal, dan 10% sisanya akan diabsorpsi melalui peran *sodium glucose co-transporter-1* (SGLT-1) pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada pasien DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Obat yang menghambat kinerja SGLT-2 ini akan menghambat reabsorpsi kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urin. Obat yang bekerja di jalur ini adalah penghambat SGLT-2. Dapaglifozin, empaglifozin dan canaglifozin adalah contoh obatnya.

#### 10. Lambung

Penurunan produksi amilin pada diabetes merupakan konsekuensi kerusakan sel beta pankreas. Penurunan kadar amilin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di

usus halus, yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa postprandial

#### 11. Diabetes Gestasional

Diabetes Gestasional biasanya disebabkan oleh disfungsi sel  $\beta$  dengan latar belakang resistensi insulin kronis selama kehamilan dan dengan demikian kerusakan sel  $\beta$  dan resistensi insulin jaringan merupakan komponen penting dari patofisiologi GDM. Pada sebagian besar kasus, gangguan ini sudah ada sebelum kehamilan dan dapat bersifat progresif sehingga menyebabkan peningkatan risiko DM Tipe 2 pasca kehamilan. Sejumlah organ dan sistem tambahan berkontribusi atau dipengaruhi oleh diabetes gestasional. Ini termasuk otak, jaringan adiposa, hati, otot, dan plasenta (Plows et al., 2018).

#### 12. Diabetes Melitus Tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain

Selain DM Tipe 1, DM Tipe 2, dan Diabetes Gestasional, diabetes dalam berbagai bentuk lainnya, meskipun persentasenya lebih kecil dibandingkan skenario kejadian diabetes secara keseluruhan, ditemukan berhubungan dengan beberapa kondisi spesifik termasuk berbagai patologi dan/atau beberapa kelainan. Jenis diabetes yang paling menonjol adalah diabetes akibat kelainan monogenik pada fungsi sel  $\beta$  dan kelainan genetik pada kerja insulin, endokrinopati, patologi eksokrin pankreas, dan beberapa kondisi spesifik lainnya (Banday et al., 2020).

### 2.1.5 Diagnosis

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Dalam menentukan diagnosis DM harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosis, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatis dengan bahan darah plasma vena. Untuk memastikan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah seyogyanya dilakukan di laboratorium klinik yang terpercaya (yang melakukan program pemantauan kendali mutu secara teratur). Walaupun demikian sesuai dengan kondisi setempat dapat juga dipakai bahan darah utuh (*whole blood*), vena ataupun kapiler dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Untuk pemantauan

hasil pengobatan dapat diperiksa glukosa darah kapiler (Purnamasari, 2014).

Ada perbedaan antara uji diagnostik DM dan skrining Uji diagnostik DM dilakukan pada mereka yang menunjukkan gejala/tanda DM, sedangkan pemeriksaan skrining bertujuan untuk mengidentifikasi mereka yang tidak bergejala, yang mempunyai risiko DM. (Serangkaian uji diagnostik akan dilakukan kemudian pada mereka yang memiliki hasil skrining positif, untuk memastikan diagnosis definitif)(Purnamasari, 2014) Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

1. Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
2. Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (PERKENI, 2021; Purnamasari, 2014).

Tabel 2 : Kriteria Diagnostik DM (PERKENI, 2021)

|                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pemeriksaan glukosa plasma puasa > 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam. (derajat rekomendasi B)                                                                                                           |
| atau                                                                                                                                                                                                                                        |
| Pemeriksaan glukosa plasma > 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (derajat rekomendasi B)                                                                                                |
| atau                                                                                                                                                                                                                                        |
| Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu > 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia                                                                                                                                              |
| atau                                                                                                                                                                                                                                        |
| Pemeriksaan HbA1c $\geq$ 6,5% dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial assay</i> (DCCT). (derajat rekomendasi B) |

Saat ini tidak semua laboratorium di Indonesia memenuhi standard NGSP, sehingga harus hati-hati dalam membuat interpretasi terhadap hasil pemeriksaan HbA1c. Pada kondisi tertentu seperti: anemia, hemoglobinopati, riwayat transfusi darah 2 - 3 bulan terakhir, kondisi-kondisi yang memengaruhi umur eritrosit dan gangguan fungsi ginjal maka HbA1c tidak dapat dipakai sebagai alat diagnosis maupun evaluasi. Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): (PERKENI, 2021)

1. Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa 2-jam puasa <140 antara mg/dl; 100- 125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam <140 mg/dL
2. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral(TTGO) antara 140 - 199 mg/dL dan glukosa plasma puasa <100 mg/dL
3. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
4. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7 - 6,4%.

Tabel 3. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes (PERKENI, 2021).

|             | <b>HbA1C (%)</b> | <b>Glukosa Darah Puasa (mg/dL)</b> | <b>Glukosa Plasma 2 Jam setelah TTGO (mg/dL)</b> |
|-------------|------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Diabetes    | ≥6,5             | ≥126                               | ≥200                                             |
| Prediabetes | 5,7-6,4          | 100-125                            | 140-199                                          |
| Normal      | <5,7             | <100                               | <140                                             |

## 2.2 *Acute Kidney Injury (AKI)*

### 2.2.1 Definisi

*Acute Kidney Injury (AKI)* yang sebelumnya dikenal sebagai gagal ginjal akut, adalah penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba yang ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR). AKI dapat terjadi pada

pasien dengan fungsi ginjal yang sebelumnya normal atau pasien dengan *chronis kidney disease* (CKD); dalam kedua kasus tersebut, pendekatan klinis untuk menemukan dan mengobati penyebabnya tetap sama. Kriteria untuk mendiagnosis AKI telah ditetapkan oleh *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) dan kriteria *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease* (RIFLE) (Schrier et al., 2015). Definisi klinis AKI secara tradisional bergantung pada peningkatan kreatinin serum atau penurunan produksi urin. Namun, parameter ini memiliki keterbatasan dalam hal sensitivitas, spesifisitas, dan ketepatan waktu (Hinze & Schmidt-Ott, 2022).

Klasifikasi AKIN dan RIFLE menyampaikan konsep bahwa AKI tidak hanya signifikan ketika memerlukan *renal replacement therapy* (RRT), namun juga merupakan spektrum yang berkisar dari penyakit awal *hingga* kegagalan jangka panjang. Berdasarkan kriteria AKIN dan RIFLE, definisi AKI adalah sebagai berikut: 1) peningkatan kreatinin serum dari *baseline* sebesar  $\geq 0,3$  mg/dL dalam waktu 48 jam, atau 2) peningkatan kreatinin serum  $\geq 1,5$  kali *baseline* yang diketahui. atau dianggap terjadi dalam 7 hari sebelumnya, atau 3) volume urin  $< 0,5$  mL/kg/jam selama 6 jam. Misalnya, peningkatan kreatinin serum dari 2,0 menjadi 2,3 mg/dL dalam waktu 48 jam merupakan diagnostik AKI; demikian pula, peningkatan dari 1,0 menjadi 1,3 dalam waktu 48 jam merupakan diagnosis AKI. Kriteria AKIN dan RIFLE telah divalidasi dalam beberapa penelitian. Selain itu, peningkatan kreatinin serum sebesar 0,3 mg/dL dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian yang independen (Schrier et al., 2015).

Menurut KDIGO, AKI adalah adanya salah satu dari yang berikut ini: (PERNEFRI, 2023)

1. Peningkatan kreatinin serum sebesar 0,3 mg/dL atau lebih (26,5 mikromol/L atau lebih) dalam waktu 48 jam
2. Peningkatan kreatinin serum *hingga* 1,5 kali atau lebih dari nilai awal dalam 7 hari sebelumnya
3. Volume urin kurang dari 0,5 mL/kg/jam selama 6 jam atau lebih.

Selain kriteria ini, biomarker urin juga digunakan untuk mengindikasikan cedera sel glomerulus atau tubulus (Kellum et al., 2021). Biomarker AKI baru, seperti neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule 1 (KIM-1), protein pengikat asam lemak tipe

hati, interleukin 18 (IL-18), protein pengikat faktor pertumbuhan mirip insulin 7, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 (TIMP-2), calprotectin, angiotensinogen urin (AGT), dan microRNA urin, telah ditemukan dan divalidasi untuk meningkatkan deteksi dini, diagnosis banding, dan prognosis AKI (Han, 2012).

### 2.2.2 Epidemiologi

Di negara-negara berpenghasilan tinggi/*High Income Country* (HIC), AKI sebagian besar didapat di rumah sakit, sedangkan AKI yang didapat dari komunitas lebih sering terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah. Pola-pola ini berlaku baik bagi orang dewasa maupun anak-anak secara global. Di HIC secara keseluruhan, pasien dengan AKI cenderung berusia lebih tua, memiliki banyak penyakit penyerta, dan memiliki akses terhadap dialisis dan perawatan intensif jika diperlukan. Intervensi pasca bedah atau diagnostik, atau faktor iatrogenik merupakan penyebab utama AKI pada HIC. Namun, di daerah berpendapatan rendah, terdapat banyak penyebab yang didapat dari komunitas, seperti sepsis, penurunan volume, racun (gigitan binatang, pengobatan) dan kehamilan. Pasien cenderung lebih muda dibandingkan mereka yang masuk HIC, akses terhadap layanan lebih menantang dan perempuan kurang terwakili dalam populasi pasien (Kellum et al., 2021).

Sebuah meta-analisis dari 154 penelitian yang mendefinisikan AKI menurut klasifikasi *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) tahun 2012 mengumpulkan data dari 3.585.911 orang yang sebagian besar berasal dari utara Khatulistiwa (84% HIC) dan melaporkan AKI yang didapat dari komunitas di 8,3% pasien rawat jalan. pasien dan pada 20–31,7% pasien di berbagai tingkat perawatan di rumah sakit. Laporan lain melaporkan insiden yang jauh lebih rendah, yang mungkin berhubungan dengan definisi AKI dan kondisi setempat. Rata-rata angka kematian yang dikumpulkan adalah 23% tetapi mencapai 49,4% pada mereka yang memerlukan *kidney replacement therapy* (KRT). Di HIC, AKI paling umum terjadi di *Intensive Care Unit* (ICU), yang sebagian besar terjadi pada pasien lanjut usia dalam konteks kegagalan multiorgan dengan angka kematian yang tinggi. Dalam situasi ini, biaya yang terkait dengan AKI sangat tinggi dan pencegahannya sulit dilakukan (Kellum et al., 2021).

Insiden AKI di ICU meningkat selama beberapa dekade terakhir di wilayah dunia dengan populasi lansia. Sebuah studi menemukan bahwa kejadian AKI secara keseluruhan pada pasien ICU berkisar antara 20% hingga 50%, dengan kejadian yang lebih rendah terlihat pada pasien bedah elektif dan kejadian yang lebih tinggi pada pasien sepsis (Case et al., 2013). Di *low-to middle-income countries* (LMIC), AKI sebagian besar terjadi sebagai komplikasi dari satu penyakit dengan angka kejadian dan kematian masing-masing sebesar 21%; namun, angka kematian meningkat menjadi 42% pada pasien dengan KDIGO stadium 3 dan menjadi 46% pada pasien yang memerlukan KRT. Sekitar 77% AKI di LMIC didapat dari komunitas, dengan dehidrasi menjadi penyebab paling umum, sedangkan AKI yang didapat dari komunitas menyumbang 50% pada HIC, dengan hipotensi dan syok menjadi penyebab utamanya (Kellum et al., 2021).

Secara global, usia rata-rata pasien AKI adalah 60 tahun, namun angka ini menurun seiring dengan menurunnya status sosial ekonomi menjadi 50 tahun di negara-negara LMIC. Terlepas dari status sosial ekonomi di wilayah tersebut, 60% pasien AKI adalah laki-laki, hal ini mungkin disebabkan oleh terbatasnya akses perempuan terhadap layanan kesehatan atau risiko AKI yang berhubungan dengan seks pada laki-laki. Beberapa variasi etnis telah dilaporkan. Di Asia, risiko AKI setelah operasi jantung lebih tinggi di India dan Malaysia dibandingkan di Tiongkok. Di AS, risiko AKI terkait kehamilan jauh lebih tinggi pada perempuan kulit hitam dibandingkan perempuan kulit putih. Perbedaan ras di Insiden AKI memang ada dan mungkin melibatkan banyak faktor. Analisis multivariat dari studi kohort di AS mengidentifikasi status sosio-ekonomi yang menyebabkan risiko AKI lebih tinggi pada individu Afrika-Amerika dibandingkan pada individu kulit putih (Kellum et al., 2021).

Angka kejadian AKI secara keseluruhan pada pasien kanker yang dirawat di rumah sakit di China adalah 7,5%, dengan kanker kandung kemih, leukemia, dan limfoma sebagai tiga jenis kanker dengan angka kejadian AKI yang tinggi (Cheng et al., 2019). AKI dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk infeksi, obat-obatan, racun, dan trauma (Kumar et al., 2022). Dalam beberapa tahun terakhir, kejadian AKI telah meningkat, terutama di ruang perawatan ICU (Case et al., 2013).

Angka kematian di rumah sakit, lama rawat inap, dan biaya harian secara signifikan lebih tinggi pada pasien kanker dengan AKI dibandingkan dengan pasien tanpa AKI di Tiongkok (Cheng et al., 2019). Pasien dengan AKI memiliki masa rawat inap yang lebih lama di rumah sakit, median eGFR yang lebih rendah pada tindak lanjut 3 bulan, dan angka kematian yang lebih tinggi dalam sebuah penelitian pada pasien sindrom nefrotik di negara berkembang (Kushwah et al., 2019).

*Acute Kidney Injury* (AKI) juga merupakan komplikasi yang umum terjadi setelah operasi jantung di negara-negara Asia Tenggara. Sebuah skor klinis telah dikembangkan untuk memprediksi AKI setelah operasi jantung pada populasi Asia Tenggara. Faktor risiko dalam model ini adalah usia  $\geq 65$  tahun, hipertensi, estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR)  $\leq 60$  ml/menit, penggunaan pompa balon intra-aorta, dan waktu cardiopulmonary bypass (CPB)  $\geq 120$  menit, yang serupa dengan model risiko AKI sebelumnya. Faktor risiko lain dalam model ini termasuk anemia praoperasi, transfusi sel darah merah intraoperatif, dan hematokrit terendah selama CPB, yang belum pernah dijelaskan sebelumnya (C.W. et al., 2016).

Sebuah penelitian yang dilakukan pada tahun 2022 bertujuan untuk menyelidiki AKI pasca persalinan (PP-AKI) (Madian et al., 2022). Penelitian ini menemukan bahwa AKI pascapersalinan dikaitkan dengan peningkatan risiko *chronic kidney disease* dan penyakit kardiovaskular. Hipertensi dan PGK dilaporkan terjadi pada 5 (27,8%) dan 3 (16,7%) wanita yang termasuk dalam kelompok PP-AKI (Madian et al., 2022).

### 2.2.3 Faktor Risiko

Faktor risiko AKI mencakup faktor lingkungan, sosial ekonomi dan/atau budaya, serta faktor yang berkaitan dengan proses perawatan, paparan akut, dan pasien itu sendiri. Faktor lingkungan mencakup sistem air minum dan air limbah yang tidak memadai, pengendalian penyakit menular yang tidak memadai, dan sistem layanan kesehatan yang tidak memadai (Kellum et al., 2021). Faktor yang berhubungan dengan pasien dapat dimodifikasi, misalnya, penurunan volume, hipotensi, anemia, hipoksia dan penggunaan obat-obatan nefrotoksik, atau tidak dapat dimodifikasi, misalnya penyakit ginjal kronis, jantung, hati atau pencernaan, diabetes dan infeksi berat dan sepsis. Penyebab yang lebih jarang mencakup kecenderungan genetik

terhadap mioglobinuria, hemoglobinuria, dan urolitiasis (Mercado & Bremerton, 2019).

Faktor risiko penting lainnya untuk AKI adalah penyakit berat, infeksi akut, sepsis, malaria, trauma berat, hipovolemia, usia tua, penyakit ginjal kronik yang sudah ada sebelumnya, kegagalan organ akut, operasi besar (termasuk operasi jantung), berada di ICU dengan paparan yang pasti terhadap obat-obatan nefrotoksik dan infeksi oportunistik, kemoterapi untuk leukemia atau kanker, keterlambatan fungsi cangkuk pada transplantasi ginjal, kelainan autoimun dengan cedera ginjal progresif cepat, kolesterol emboli kristal dan obstruksi saluran kemih (Kellum et al., 2021).

Memahami faktor risiko AKI sangat penting untuk pencegahan, deteksi dini, dan penanganan yang efektif. *Cardiac surgery-associated acute kidney injury* (CSA-AKI) adalah komplikasi yang umum terjadi pada pasien dewasa yang menjalani bedah jantung terbuka. Faktor risiko CSA-AKI meliputi usia lanjut, penyakit ginjal yang sudah ada sebelumnya, diabetes, dan tingkat keparahan prosedur pembedahan (Wang & Bellomo, 2017). Dalam konteks pembedahan jantung, faktor-faktor seperti bypass kardiopulmoner dan respons inflamasi berkontribusi terhadap cedera ginjal. Cedera reperfusi iskemia dan stres oksidatif juga terlibat dalam kondisi ini (Chakane & Leballo, 2020).

Pemberian media kontras dapat menyebabkan AKI melalui berbagai mekanisme, termasuk toksisitas tubulus langsung, vasokonstriksi, dan stres oksidatif. Memahami mekanisme ini sangat penting untuk mencegah AKI yang diinduksi oleh kontras (Sadat, 2013; Scharnweber et al., 2017). *Contrast Induced Acute Kidney Injury* (CI-AKI) dapat terjadi pada pasien yang menerima *Radiocontrast Media* (RCM) dan dikaitkan dengan pembuluh darah aterosklerotik dan RCM dosis besar. Penelitian pada hewan sangat penting dalam mengungkap patomekanisme yang tepat dari CI-AKI. Teori yang paling umum dipegang tentang patomekanisme CI-AKI adalah cedera sel tubular akibat hipoksia medula, dan kemampuan berkonsentrasi ginjal mungkin bertanggung jawab atas perbedaan spesies dalam kepekaan terhadap CI-AKI (Kiss & Hamar, 2016).

#### 2.2.4 Etiologi

*Acute Kidney Injury* (AKI) adalah sindrom klinis yang kompleks dengan etiologi pre renal, intrinsik ginjal/renal, dan post renal seperti terlihat pada Gambar 2 (Kellum et al., 2021). AKI pre-renal merupakan penyebab AKI paling banyak, sekitar 40-55% dari semua kasus. AKI pre-renal disebabkan oleh hipoperfusi ginjal yang disebabkan oleh penurunan volume intravaskuler. AKI intrinsik disebabkan oleh gangguan dari tubulointerstisial, pembuluh darah besar dan microvascular (Surachno & Ria Bandiara, 2014). AKI postrenal disebabkan oleh obstruksi akut aliran urin. Obstruksi saluran kemih pada kedua ureter, kandung kemih, atau uretra dapat menyebabkan AKI postrenal. Pasien yang paling berisiko mengalami AKI pascarenal adalah pria lanjut usia, yang menderita hipertrofi prostat atau kanker prostat yang dapat menyebabkan penyumbatan aliran urin seluruhnya atau sebagian. Pada wanita, obstruksi saluran kemih total relatif jarang terjadi tanpa adanya operasi panggul, keganasan panggul, atau penyinaran panggul sebelumnya (Schrier et al., 2015).

##### 1) Etiologi dari AKI pre-renal antara lain :(PERNEFRI, 2023; Surachno & Ria Bandiara, 2014)

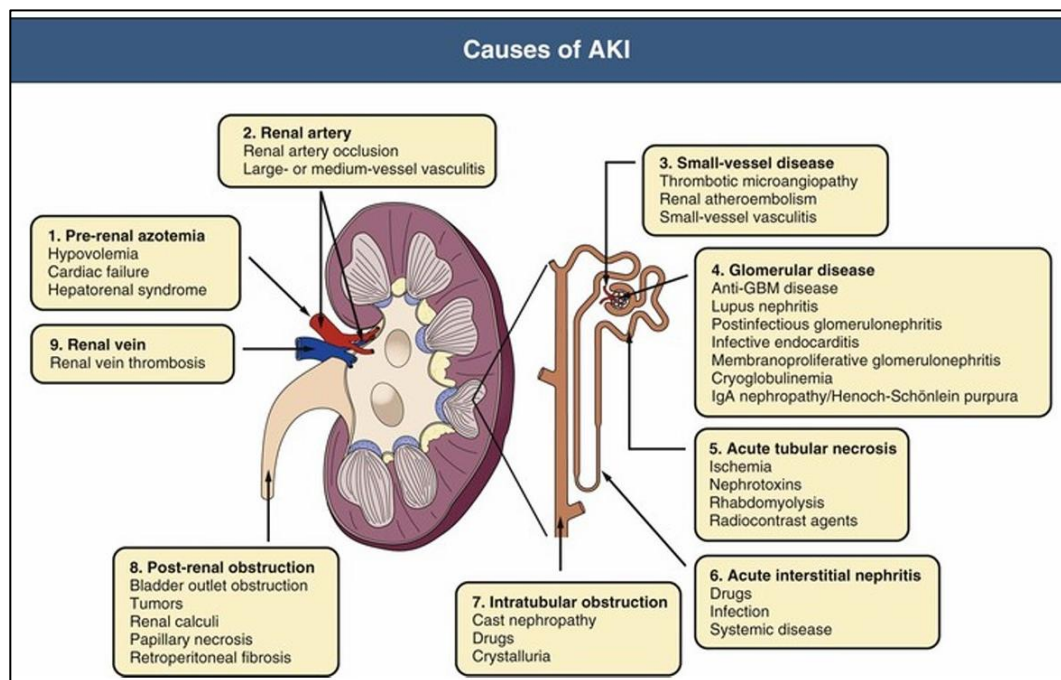
- a. Penurunan volume dapat disebabkan oleh hal-hal berikut: hipovolemia yang berasal dari ginjal seperti diuretik dan poliuria; kehilangan cairan dari sistem gastrointestinal seperti muntah dan diare; kehilangan cairan dari kulit seperti luka bakar, sindrom Stevens Johnson; perdarahan, pankreatitis.
- b. Penurunan curah jantung dapat disebabkan oleh hal-hal berikut: Gagal jantung; emboli paru; infark miokard akut; gangguan katub jantung; sindrom kompartemen perut.
- c. Vasodilatasi sistemik dapat disebabkan oleh hal-hal berikut: sepsis; anafilaksis; anestesi; overdosis obat d. Vasokonstriksi arteriol aferen dapat disebabkan oleh hal-hal berikut: hiperkalsemia; obat-obatan - NSAID, amfoterisin B, inhibitor kalsineurin, norepinefrin, agen radiokontras .
- d. Sindrom hepatorenal
- e. Sepsis dan gagal hati akut
- f. Komplikasi transplantasi ginjal seperti *delayed graft function*

**2) Etiologi dari AKI intrinsik, antara lain: (PERNEFRI, 2023; Surachno & Ria Bandiara, 2014)**

- a. Penyebab vaskular (pembuluh besar dan kecil) TT, antara lain: obstruksi arteri ginjal, trombosis, emboli, diseksi, vaskulitis; obstruksi vena ginjal, Trombosis; mikroangiopati, *thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP), *hemolytic uremic syndrome* (HUS), *disseminata intravascular coagulopathy* (DIC), preeklamsia; hipertensi maligna; skleroderma, *renal-crisis*
- b. Penyebab glomerulus glomerulonefritis - meliputi: granulomatosis penyakit dengan anti-GBM; poliangiitis (granulomatosis Wegener), granulomatosis eosinofilik dengan poliangiitis (sindrom Churg-Strauss), poliangiitis mikroskopis; Glomerulonefritis kompleks imun - Lupus, glomerulonefritis pasca infeksi, kriglobulinemia, glomerulonefritis membranoproliferatif primer
- c. Etiologi sitotoksik meliputi: pigmen heme - Rhabdomyolysis, hemolisis intravaskular, kristal - Sindrom lisis tumor, kejang, keracunan etilen glikol, vitamin C megadosis, asiklovir, indinavir, metotreksat
- d. Obat-obatan - Aminoglikosida, litium, amfoterisin B, pentamidin, cisplatin, ifosfamid, agen radiokontras
- e. Penyebab interstisial meliputi: infeksi - Pielonefritis, nefritis virus; Penyakit sistemik - sindrom Sjögren, sarkoid, lupus, limfoma, leukemia, tubulonefritis, uveitis
- f. Terkait transplantasi : reaksi rejeksi seluler atau humoral

**3) Etiologi AKI Post Renal (Surachno & Ria Bandiara, 2014)**

- a. Obstruksi ureter (bilateral atau unilateral)
  - Ekstrinsik : tumor (endometrium, serviks, limfoma, metastasis), perdarahan/fibrosis retroperitoneum, ligasi (ikatan) ureter secara tidak sengaja (pada tindakan bedah)
  - Intrinsik : batu, bekuan darah, nekrosis papila ginjal, tumor
- b. Obstruksi kantung kemih atau uretra yang disebabkan oleh : tumor atau hipertrofi prostat, tumor vesika urinaria, *neurogenic bladder*, prolaps uteri, batu, bekuan darah, *sloughed papillae*, obstruksi kateter foley



Gambar 2 : Etiologi *Acute Kidney Injury* (Jefferson et al., 2016)

## 2.2.5 Patofisiologi

### 2.2.5.1 Patofisiologi berdasarkan etiologi

#### a) AKI Pre renal (Dr.Zezo, 2019)

Penyebab paling umum dari AKI adalah azotemia prerenal dan mencakup sekitar 40-55% kasus. Ini terjadi akibat hipoperfusi ginjal karena berkurangnya Volume arteri efektif / *effective artery volume* (EAV). Volume arteri efektif adalah volume darah yang mengalirkan darah secara efektif ke organ-organ. Kondisi yang menyebabkan hipovolemia yang mengakibatkan penurunan EAV meliputi perdarahan (traumatik, gastrointestinal, pembedahan), kehilangan cairan melalui gastrointestinal (muntah, diare, pengisapan nasogastrik), kehilangan cairan melalui ginjal (diuresis berlebihan, diabetes insipidus) dan jarak ketiga (pankreatitis, hipoalbuminemia). Selain itu, syok kardiogenik, syok septik, sirosis, sindrom nefrotik, dan anafilaksis merupakan kondisi patofisiologis yang menurunkan volume sirkulasi efektif, tidak bergantung pada status volume, sehingga mengakibatkan berkurangnya aliran darah ginjal. AKI pre renal pulih dengan cepat setelah perfusi ginjal pulih karena parenkim ginjal tetap tidak terluka. Namun, bila hipoperfusi parah, dapat menyebabkan iskemia yang menyebabkan nekrosis tubular akut (Dr.Zezo, 2019).

Hipovolemia menyebabkan penurunan tekanan arteri rata-rata yang mengaktifkan baroreseptor dan memulai serangkaian respons saraf dan humoral. Hal ini menyebabkan aktivasi sistem saraf simpatis yang menyebabkan peningkatan produksi katekolamin terutama norepinefrin. Konsekuensi besar lainnya adalah aktivasi sistem *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS) yang menyebabkan produksi angiotensin II (ATII), suatu vasokonstriktor yang sangat kuat. Ada juga peningkatan pelepasan antidiuretik hormon (ADH) yang diperantarai oleh hipovolemia dan peningkatan osmolalitas ekstraseluler, yang menahan air, serta mempengaruhi difusi balik urea ke dalam interstitium papiler (Dr.Zezo, 2019).

Menanggapi penurunan volume atau keadaan penurunan EAV terjadi peningkatan aktivitas ATII intra-ginjal. Hal ini meningkatkan penyerapan  $\text{Na}^+$  di tubulus proksimal melalui efek kompleks di glomerulus dengan meningkatkan resistensi arterioral eferen. Dengan demikian tekanan hidrostatik glomerulus meningkat dan mempertahankan GFR. Dengan penurunan volume yang parah, terdapat aktivitas ATII yang lebih besar yang menyebabkan penyempitan arteriol aferen, yang mengurangi aliran plasma ginjal dan fraksi filtrasi (Dr.Zezo, 2019).

Angiotensin II (ATII) juga telah terbukti mempunyai efek langsung pada transportasi di tubulus proksimal melalui reseptor yang terletak di tubulus proksimal. Juga telah dipostulasikan bahwa tubulus proksimal dapat memproduksi ATII secara lokal. Oleh karena itu, dalam kondisi penurunan volume, ATII menstimulasi sebagian besar pengangkutan, sedangkan peningkatan volume akan menurunkan respons ini. Ada juga peningkatan aktivitas saraf simpatis ginjal secara signifikan pada azotemia pre renal. Penelitian telah menunjukkan bahwa dalam keadaan berkurangnya volume, aktivitas adrenergik secara independen mengkonstriksi arteriol aferen serta mengubah resistensi arteriol eferen melalui ATII (Dr.Zezo, 2019).

Aktivitas saraf ginjal berhubungan dengan pelepasan renin melalui reseptor  $\beta$ -adrenergik pada sel yang mengandung renin, sedangkan  $\alpha$ -adrenergik terutama mempengaruhi resistensi pembuluh darah di dalam ginjal. Sebaliknya agonis adrenergik  $\alpha$ -2 terutama menurunkan koefisien

ultrafiltrasi glomerulus melalui ATII. Meskipun vasodilatasi mungkin diduga terjadi akibat hilangnya aktivitas adrenergik secara akut, peningkatan ATII yang bersifat sementara sebenarnya terlihat, disertai dengan konstannya GFR dan aliran darah ginjal. Bahkan setelah denervasi ginjal subakut, sensitivitas pembuluh darah ginjal meningkat sebagai akibat dari peningkatan regulasi reseptor ATII. Oleh karena itu, efek kompleks pada aktivitas renin-angiotensin terjadi di dalam ginjal akibat aktivitas adrenergik ginjal selama azotemia pre renal (Dr.Zezo, 2019).

Semua sistem ini bekerja sama dan merangsang vasokonstriksi pada sirkulasi muskulokutaneus dan splanchnikus, menghambat kehilangan garam melalui keringat, merangsang rasa haus dan menahan garam dan air untuk menjaga tekanan darah dan menjaga perfusi jantung dan otak. Berbagai mekanisme kompensasi menjaga perfusi glomerulus. Autoregulasi dicapai oleh reseptor regangan pada arteriol aferen yang menyebabkan vasodilatasi pada arteriol sebagai respons terhadap penurunan tekanan perfusi. Dalam kondisi fisiologis, autoregulasi bekerja hingga tekanan darah arteri sistemik rata-rata 75–80 mm Hg. Ketika tekanan ultrafiltrasi glomerulus dan GFR menurun, produksi prostaglandin, kalikrein dan kinin di ginjal serta oksida nitrat meningkat dan berkontribusi terhadap vasodilatasi. NSAID bekerja menghambat produksi prostaglandin, memperburuk perfusi ginjal pada pasien dengan hipoperfusi. Penyempitan arteriol eferen selektif, akibat ATII, membantu menjaga tekanan intraglomerulus dan GFR (Dr.Zezo, 2019).

*Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor* menghambat sintesis angiotensin II sehingga mengganggu keseimbangan ini pada pasien dengan penurunan EAV yang parah seperti CHF berat atau stenosis arteri ginjal bilateral dan dapat memperburuk azotemia prerenal. Di sisi lain, tingkat angiotensin II yang sangat tinggi yang terlihat pada syok sirkulasi menyebabkan penyempitan arteriol aferen dan eferen sehingga menghilangkan efek perlindungannya. Meskipun mekanisme kompensasi ini bersifat protektif terhadap gagal ginjal akut, mekanisme ini tidak cukup kuat pada kondisi hipoperfusi berat. Penyakit renovaskular, nefrosklerosis hipertensi, nefropati diabetik, serta usia yang lebih tua merupakan faktor

predisposisi pasien mengalami hipoperfusi ginjal dengan tingkat hipotensi yang lebih rendah (Dr.Zezo, 2019).

**b) AKI post renal (Dr.Zezo, 2019)**

*Acute Kidney Injury* (AKI) post renal terjadi baik karena obstruksi ureter atau obstruksi kandung kemih/uretra. AKI akibat obstruksi ureter mengharuskan penyumbatan terjadi secara bilateral pada setiap tingkat ureter, atau secara unilateral pada pasien dengan ginjal yang berfungsi tunggal atau CKD. Obstruksi ureter dapat terjadi secara intraluminal atau eksternal. Batu ureter bilateral, gumpalan darah, dan papila ginjal yang terkelupas dapat menyumbat lumen, sedangkan kompresi eksternal akibat tumor atau perdarahan juga dapat menyumbat ureter. Fibrosis ureter secara intrinsik atau retroperitoneum dapat mempersempit lumen hingga terjadi obstruksi lumen total (Dr.Zezo, 2019).

Penyebab paling umum dari azotemia post renal adalah obstruksi struktural atau fungsional pada leher kandung kemih. Kondisi prostat, terapi dengan agen antikolinergik, dan kandung kemih neurogenik semuanya dapat menyebabkan AKI post renal. Hilangnya obstruksi biasanya menyebabkan kembalinya *Glomerulus Filtration Rate* (GFR) dengan cepat jika durasi obstruksi tidak terlalu lama. Kecepatan dan besarnya pemulihan fungsional bergantung pada luas dan durasi obstruksi. AKI akibat obstruksi biasanya terjadi kurang dari 5% kasus, meskipun pada kondisi tertentu, misalnya transplantasi, angkanya bisa mencapai 6-10%. Secara klinis pasien dapat menunjukkan gejala nyeri dan oliguria, meskipun hal ini tidak spesifik. Karena kemudahan ultrasonografi, diagnosisnya biasanya mudah, meskipun pasien dengan penurunan volume atau pasien dengan penurunan GFR yang parah mungkin tidak menunjukkan hidronefrosis pada pemeriksaan radiologi. Sejak awalnya selama perjalanan penyakit, GFR tidak terpengaruh, volume replasi dapat membantu diagnosis dengan meningkatkan GFR dan produksi urin ke dalam ureter yang menyebabkan pelebaran ureter proksimal dari obstruksi dan meningkatkan visualisasi USG. Diagnosis dini dan penanganan obstruksi secara cepat tetap menjadi tujuan utama dalam mencegah kerusakan parenkim jangka panjang karena semakin pendek periode obstruksi, semakin besar peluang pemulihan dan hasil jangka panjang (Dr.Zezo, 2019).

### c) **AKI Intrinsik atau Intra-Renal (Dr.Zezo, 2019)**

Penyebab azotemia ginjal intrinsik dapat dibagi ke dalam kategori-kategori yang menggambarkan lokasi awal cedera. Jadi klasifikasi yang paling berguna adalah sebagai berikut:

- (1) Vaskular : pembuluh darah ginjal besar dan mikrovaskular ginjal;
- (2) Glomerulus;
- (3) Tubular
- (4) Interstisial (Dr.Zezo, 2019).

### ***Acute Interstitial Nephritis (AIN)***

*Acute Interstitial Nephritis* (AIN) merupakan penyebab umum cedera ginjal akut, yaitu 15-27% dari biopsi ginjal yang dilakukan karena kondisi ini. Secara umum, AIN yang diinduksi obat saat ini merupakan etiologi paling umum dari AIN, dengan antimikroba dan obat anti inflamasi nonsteroid menjadi agen penyebab yang paling sering. Kondisi lain seperti leukemia, limfoma, sarkoidosis, infeksi bakteri (misalnya E.coli) dan infeksi virus (misalnya sitomegalovirus) juga dapat menyebabkan penyakit interstisial akut yang menyebabkan AKI (Dr.Zezo, 2019)

Infiltrat seluler inflamasi yang menjadi ciri AIN, terutama terdiri dari limfosit T dan makrofag, merupakan sumber sitokin yang kuat yang meningkatkan produksi matriks ekstraseluler dan jumlah fibroblas interstisial, dan menginduksi proses amplifikasi yang merekrut lebih banyak sel inflamasi dan eosinofil ke dalam interstitium. Ini seringkali tidak merata dan paling sering terdapat di korteks dalam dan medula luar dan sebagian besar terdiri dari sel T dan monosit/makrofag dan eosinofil. Infiltrasi ini selalu berhubungan dengan edema interstisial, dan kadang-kadang dengan nekrosis tubular yang tidak merata, yang jika ada biasanya terjadi di dekat area dengan infiltrat inflamasi yang luas. Beberapa granulosit neutrofilik mungkin juga ada. Sebagian besar kasus AIN mungkin disebabkan oleh antigen ekstra-ginjal yang diproduksi oleh obat-obatan atau agen infeksi yang mungkin dapat menginduksi AIN dengan cara:

- (1) berikatan dengan struktur ginjal
- (2) memodifikasi imunogenetika protein ginjal asli
- (3) meniru antigen ginjal, atau

(4) mengendap sebagai kompleks imun dan karenanya berfungsi sebagai tempat antibodi atau cedera yang dimediasi seluler (Dr.Zezo, 2019).

### ***Contrast Induced Nephropaty (CIN)***

*Contrast Induced Nephropaty (CIN)* adalah komplikasi umum dari prosedur radiologi atau angiografi. Angka kejadiannya bervariasi antara 3-7% pada pasien tanpa faktor risiko apa pun, namun dapat mencapai 50% pada pasien dengan *chronic kidney disease*(CKD). Faktor risiko lainnya termasuk diabetes, penurunan volume intravaskular, kontras osmolar tinggi, usia lanjut, proteinuria, dan anemia. Patofisiologi CIN kemungkinan terdiri dari kombinasi kerusakan tubulus ginjal hipoksia dan toksik yang berhubungan dengan disfungsi endotel ginjal dan perubahan mikrosirkulasi (Dr.Zezo, 2019).

Awalnya injeksi radiokontras menyebabkan peningkatan aliran plasma ginjal, GFR, dan keluaran urin secara tiba-tiba namun sementara karena zat radiokontras hiperosmolar meningkatkan pengiriman zat terlarut ke nefron distal dan menyebabkan peningkatan konsumsi oksigen melalui peningkatan reabsorpsi natrium tubular. Fase vasodilatasi sementara diikuti oleh periode vasokonstriksi berkelanjutan, mengakibatkan kerusakan sel hipoksia terutama pada medula bagian luar. Oksigenasi parenkim ginjal menurun terutama di medula luar seperti yang didokumentasikan dalam berbagai penelitian dimana PO<sub>2</sub> kortikal menurun dari 40 menjadi 25 mmHg, sedangkan PO<sub>2</sub> meduler turun dari 30–26 mmHg menjadi 9–15 mmHg. Sistem renin-angiotensin diperkirakan diaktifkan oleh media radio kontras, sementara terdapat juga bukti bahwa Ca<sup>2+</sup> sebagai *second messenger* yang terlibat dalam vasokonstriksi ginjal (Dr.Zezo, 2019).

Gangguan pada sistem vasodilatasi lokal terlihat jelas seperti yang ditunjukkan oleh memburuknya *Radiocontrast Induced Nephropaty (RCIN)* seiring dengan adanya NSAID, sehingga menyoroti peran perubahan produksi prostaglandin ginjal dalam patogenesisnya. Demikian pula, penghambatan NO mempotensiasi kerusakan ginjal sementara, prekursor NO, melemahkan kerusakan yang menyiratkan bahwa gangguan dalam produksi NO kemungkinan memperburuk penurunan *Renal Blood Flow (RBF)* setelah infus *Radiocontrast (RC)*. Peningkatan sintesis dan

pelepasan endotelin (ET) dan adenosin dari sel endotel, dikombinasikan dengan penekanan produksi NO kemungkinan besar mengakibatkan hipoksia meduler akibat aliran darah ke korteks (Dr.Zezo, 2019).

*Radio contrast Induced Nephropaty* (RCIN) biasanya bermanifestasi sebagai penurunan GFR akut dalam waktu 24 hingga 48 jam setelah pemberian dan kembali ke kondisi awal dalam satu hingga dua minggu. Urinalisis pada pasien ini dapat menunjukkan temuan azotemia pre renal dengan ekskresi natrium fraksional yang rendah, namun pada kasus yang parah, temuan serupa dengan ATN dengan sel epitel tubular dan cetakan granular kasar terlihat. Efek reno-protektif dari N-acetylcysteine mungkin terkait dengan peningkatan vasodilatasi yang bergantung pada NO dan oksigenasi meduler selain menangkal radikal bebas (Dr.Zezo, 2019).

#### **Nefrotoksin endogen (Dr.Zezo, 2019)**

Mioglobin dan hemoglobin adalah racun endogen yang umumnya dikaitkan dengan ATN. Cedera otot akibat penekanan seperti trauma, imobilisasi berlebihan, iskemia, miopati inflamasi, obat-obatan dan gangguan metabolik, menyebabkan pelepasan mioglobin secara cepat dan berlebihan. Mioglobin, hemeprotein 17 kDa, sangat disaring oleh glomerulus, dan memasuki sel epitel tubulus proksimal melalui endositosis dan dimetabolisme. Hal ini menyebabkan urin berwarna merah kecoklatan dengan dipstick positif untuk heme, tetapi relatif tidak ada sel darah merah. Hemolisis intravaskular menghasilkan hemoglobin bebas yang bersirkulasi, yang bila melebihi pengikatan haptoglobin akan disaring, mengakibatkan hemoglobinuria, pembentukan hemoglobin-cast dan pengambilan heme oleh sel tubulus proksimal (Dr.Zezo, 2019).

Nekrosis sel tumor setelah kemoterapi dapat melepaskan sejumlah besar kandungan intraseluler seperti asam urat, fosfat, dan xantin ke dalam sirkulasi yang berpotensi menyebabkan AKI. Nefropati asam urat akut dengan obstruksi kristal intratubular dan nefritis interstisial tidak umum terjadi di masa lalu, terutama karena penggunaan profilaksis allopurinol sebelum kemoterapi dan atau rasburicase untuk menurunkan kadar asam urat serum secara akut. Agen terapeutik lain seperti amfoterisin B, asiklovir, indinavir, cidofovir, foscarnet, pentamidine, dan ifosfamide semuanya dapat secara langsung menyebabkan cedera tubulus (Dr.Zezo, 2019).

#### 2.2.5.2 Perubahan Morfologi pada AKI

1. **Acute Tubular Necrosis (ATN)** adalah bentuk AKI yang paling umum, dan proses cedera tubulus ginjal ini mencakup lebih dari sekadar kematian sel yang diikuti dengan perbaikan. Lebih mudah untuk memahami keseluruhan spektrum cedera jika kita melihat berbagai kompartemen yang terlibat dan fase-fase yang dilaluinya.

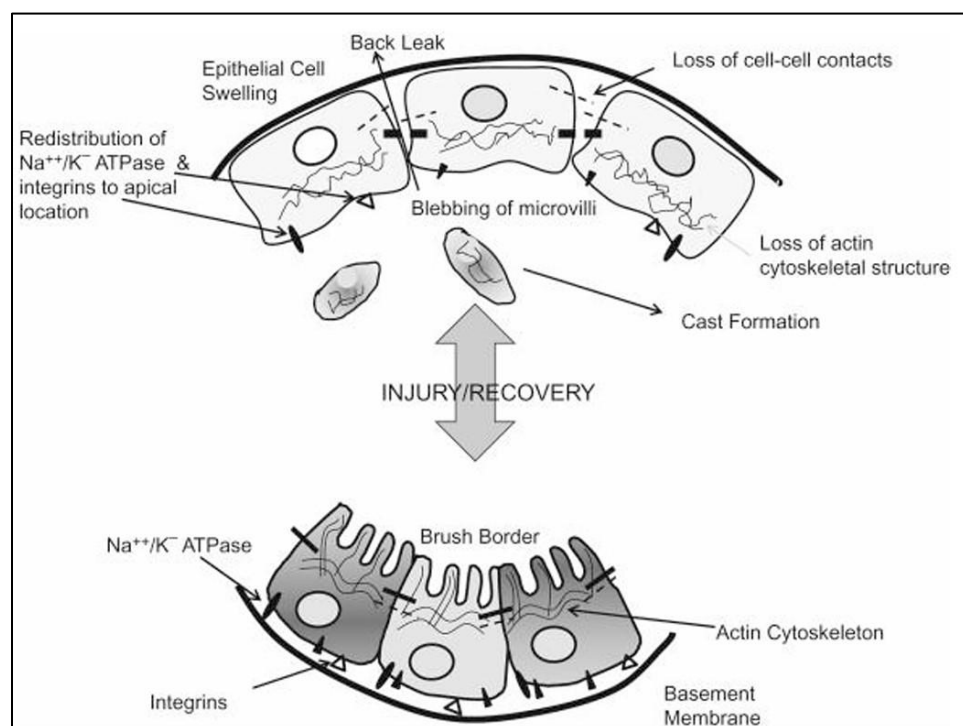
Meskipun data mengenai segmen nefron mana pada manusia dengan ATN yang terkena dampak paling parah masih jarang karena kurangnya biopsi pada awal perjalanan ATN, model hewan percobaan memberikan informasi yang cukup untuk membantu memahami dan menggambarkan mekanisme ATN melalui analisis histologis. Pada ATN, cedera tubulus yang paling parah terjadi di medula luar ginjal, dan melibatkan segmen S3 tubulus proksimal (*pars recta*) dan *medular thick ascending limb* (MTAL) dari nefron distal. Segmen S3 memiliki kapasitas terbatas untuk menjalani glikolisis anaerobik. Kedua, karena aliran darah regional kapiler vena yang unik, terdapat hipoperfusi dan kongesti yang nyata di wilayah meduler pasca cedera yang menetap meskipun aliran darah kortikal mungkin telah kembali mendekati tingkat normal setelah cedera iskemik. Cedera dan disfungsi sel endotel merupakan penyebab utama fenomena ini, yang sekarang dikenal sebagai “fase ekstensi” AKI. Tubulus proksimal segmen S1 dan S2 paling sering terlibat dalam nefropati toksik karena tingkat endositiknya yang tinggi menyebabkan peningkatan penyerapan toksin oleh sel (Dr.Zezo, 2019).

2. **Glomerulus.** Berkas glomerulus kolaps pada cedera iskemik, dan beberapa peneliti menggambarkan diameter fenestra sel endotel iskemik rata-rata lebih besar dibandingkan diameter ginjal yang tidak diobati. Penelitian biopsi manusia lainnya telah mendokumentasikan pembesaran aparatus juxtaglomerular selama fase oligoanuri, dan penebalan serta pengerasan proses kaki. Namun temuan ini belum dapat dikonfirmasi dan masih terdapat kekurangan data mengenai perubahan glomerulus pada ATN manusia dalam berbagai tahap. Cedera sel epitel glomerulus pada cedera iskemik, septik atau nefrotoksik tidak terlihat secara klasik meskipun beberapa penelitian

menunjukkan penebalan dan pengerasan proses kaki dan baru-baru ini Wagner et al. telah menunjukkan perubahan molekuler dan seluler spesifik podosit (Dr.Zezo, 2019).

### 3. Kelainan epitel sitoskeletal (Dr.Zezo, 2019)

Gangguan iskemik pada sel tubulus proksimal menginduksi degenerasi inti F-aktin mikrovilar yang cepat dan parah, yang pada gilirannya memediasi perubahan morfologi struktural mikrovillar seperti jari pada membran plasma termasuk hilangnya membran apikal melalui blebbing. Degenerasi inti F-aktin ini terjadi sebagai akibat dari deplesi ATP yang menyebabkan depolimerisasi aktin mikrovilar. Selain itu, ezrin, suatu protein terfosforilasi pengikat aktin, mengalami defosforilasi selama iskemia dan perlekatan antara inti mikrovillar F aktin dan membran plasma di atasnya hilang (Dr.Zezo, 2019).



Gambar 3 : Gambaran umum cedera sublethal pada sel tubular (Dr.Zezo, 2019).

### 2.2.5.3 Kerusakan Mikrovaskular pada AKI—Dasar Fungsional dan Perubahan Morfologis (Dr.Zezo, 2019)

1. **Mikrovaskular dan Interstitium.** Gambaran menonjol dari AKI adalah edema interstisial, yang sebagian disebabkan oleh perubahan permeabilitas endotel, serta peningkatan tekanan tubulus, mungkin melalui kebocoran balik melalui dinding sel tubulus yang cedera atau distensi. Solez dkk. pada tahun 1974 menunjukkan adanya akumulasi leukosit intravaskular setelah cedera iskemik, sebuah temuan yang masih sering terlihat pada kapiler peritubular, khususnya pada vasa rekta ascendens di medula luar dan dalam. Kapiler peritubular pada persimpangan kortikomedullary dan medula luar paling sering terkena pada AKI iskemik pada manusia, menunjukkan kongesti vaskular, akumulasi sel inflamasi dan kompresi atau dilatasi pembuluh darah. Perubahan yang halus dan sedikit dapat dilihat pada pembuluh darah yang lebih besar seperti arteriol dan arteri. Profil patologis pembuluh arteriol interlobular dan aferen pada percobaan penjepit arteri ginjal menunjukkan vakuolisasi pada lapisan otot paling cepat empat jam pasca cedera iskemik, diikuti dengan nekrosis fokal pada otot polos (Dr.Zezo, 2019).
2. **Iskemia Meduler.** Aliran darah ginjal kira-kira 20-25% dari total curah jantung, dan berbagai kekuatan mengatur filtrasi glomerulus sebagai hasil autoregulasi aliran darah ginjal. Sebagian kecil *Renal Blood Flow* (RBF) dikirim ke medula, sedangkan korteks menerima sebagian besar. Oleh karena itu, terdapat daerah yang relatif hipoksia di medula dengan tekanan parsial oksigen serendah 20-30 mm Hg. Sebaliknya tekanan parsial oksigen di korteks adalah sekitar 80–90 mmHg. Telah diketahui selama bertahun-tahun bahwa pemulihan total RBF mendekati normal, segera setelah serangan iskemik tidak mencegah fase perpanjangan atau pemeliharaan AKI. Dengan demikian, serangkaian proses sel endotel dan epitel dipicu yang tidak bergantung pada pembentukan kembali RBF total. Penentu utama kebutuhan oksigen meduler adalah laju reabsorpsi Na aktif+ sepanjang mTAL. Oleh karena itu, tidak hanya berkurangnya pasokan oksigen, tetapi

juga peningkatan kebutuhan oksigen dapat menyebabkan ketidakseimbangan (Dr.Zezo, 2019).

Dehidrasi, penurunan volume, dan hipoperfusi ginjal merupakan rangsangan utama konsentrasi urin melalui reabsorpsi natrium aktif, yang selanjutnya dapat memperburuk kerusakan tubulus hipoksia. Dengan pengisian volume dan pemuatan garam, beban kerja ini berkurang, menghilangkan kebutuhan akan konsentrasi urin, dan karenanya mampu mengembalikan keseimbangan agar sesuai dengan suplai oksigen. Ginjal mempunyai mekanisme perlindungannya sendiri yang dikenal sebagai *tubuloglomerular feedback* (TGF), rangsangan yang tampaknya berupa konsentrasi natrium cairan tubulus seperti yang dirasakan oleh makula densa aparatus juxtaglomerular. Peningkatan natrium yang dirasakan di segmen nefron ini, pada gilirannya akan mengaktifkan TGF untuk mengurangi GFR, sehingga mengurangi kebutuhan metabolik yang ditempatkan pada tubulus, sehingga memberikan nefron pasokan oksigen yang optimal versus keseimbangan kebutuhan. Secara klinis hal ini menyebabkan oliguria, yang dapat disebut sebagai respons fisiologis yang sesuai terhadap suatu penghinaan. Ketika sistem respons ini kewalahan, karena gangguan yang terus-menerus seperti hipoksia parah, atau hipoperfusi, keseimbangan ini hilang, menyebabkan kematian sel atau nekrosis (Dr.Zezo, 2019).

Meskipun cedera tubulus merupakan mekanisme utama yang memicu penurunan GFR pada AKI, perubahan vaskular yang terjadi saat ini diketahui sebagai variabel patofisiologi yang penting. Tekanan hidrolik kapiler glomerulus dipertahankan oleh variasi resistensi arteriol preglomerulus dan postglomerulus. GFR tetap relatif konstan meskipun terdapat variasi dalam tekanan perfusi ginjal melalui proses autoregulasi yang mencakup umpan balik tubuloglomerular (TF) dan perubahan miogenik pada tonus arteriol. Secara struktural, tonus istirahat atau basal ditentukan oleh tonus otot polos intrinsik, dan sel endotel. Sel endotel dapat mendeteksi perubahan tegangan geser dan memediasi respons terhadap perubahan aliran. Aktivitas basal nitric oxide (NO) merupakan penentu penting tonus pembuluh darah

istirahat. Respon terhadap rangsangan ekstrinsik digunakan untuk mengukur fungsi pembuluh darah, disebut juga reaktivitas pembuluh darah. Rangsangan ini dapat dihasilkan secara sistemik, misalnya ANP, katekolamin, angiotensin II, atau secara lokal (parakrin), misalnya tromboksan A<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>, endothelin-1 (ET-1), *Platelet Activation Factor* (PAF), NO, dan lain-lain. Ginjal dari semua organ memiliki sensitivitas vasokonstriktor terbesar terhadap ET-1 (Dr.Zezo, 2019).

Karakteristik cairan tubular juga memodulasi autoregulasi GFR untuk menjaga keseimbangan cairan dan elektrolit. Sangat penting untuk dicatat bahwa kelainan RBF pada AKI menyebabkan hipoksia persisten di area ginjal tertentu. Hipoperfusi parah pada medula luar tetap ada lama setelah gangguan yang memicu ATN teratasi. Ketika aliran darah kortikal membaik setelah reperfusi dan sel-sel tubulus kortikal menunjukkan perbaikan dan regenerasi. Namun, segmen S3 dan MTAL pada medula luar mengalami iskemia yang berkelanjutan, diperkirakan disebabkan oleh “shunting” oksigen antara vasa recta descending dan ascending, dan kongesti vaskular di kapiler peritubular. Terakhir, perlekatan WBC, terutama pada kapiler vena garis luar dan pembentukan RBC rouleaux, menyebabkan aliran darah ke area tersebut berkurang dan bahkan stagnan (Dr.Zezo, 2019).

3. **Nitrat Oksida dalam ATN.** Berbagai zat vasoaktif merupakan mediator vaskonstriksi mikrosirkulasi dan dianggap sebagai faktor penentu utama penurunan RBF pada AKI. Kerusakan sel endotel berkontribusi terhadap vasokonstriksi intra-ginjal, melalui ketidakseimbangan vasodilator dan vasokonstriktor. Peran NO di ginjal berkisar dari regulasi homeostatis dan integrasi fungsi tubular, vaskular dan glomerulus, hingga fungsi seluler integral termasuk metabolisme energi, respirasi sel, proliferasi dan transkripsi. Secara khusus NO membantu mengatur sirkulasi ginjal lokal, aktivitas saraf aferen dan eferen ginjal, serta mengarahkan reabsorpsi cairan dan elektrolit di tubulus. NO diproduksi di pembuluh darah ginjal dan non-ginjal dari L-arginine oleh isoform *Nitric Oxide Synthase* (NOS), yang tiga bentuk utamanya adalah neuronal NOS (nNOS), *inducible* NOS

(iNOS) dan endothelial NOS (eNOS). NO intrarenal bertanggung jawab hingga sepertiga aliran darah ginjal normal dan membantu menjaga rendahnya resistensi pembuluh darah ginjal dalam kondisi fisiologis. NO juga memainkan peran penting dalam mengatur perfusi medula ginjal dan infus lokal inhibitor NOS ke hewan mengurangi aliran darah meduler dan meningkatkan retensi garam. Sebaliknya infus L-arginin meningkatkan kadar NO dan meningkatkan aliran darah meduler. Selama AKI, produksi NO meningkat dalam sel tubular sebagai akibat dari peningkatan ekspresi iNOS yang diinduksi sitokin (Dr.Zezo, 2019).

Studi oleh Ling dkk. telah menunjukkan bahwa sel tubulus proksimal yang diisolasi dari tikus dengan defisiensi iNOS tahan terhadap kerusakan akibat hipoksia, sedangkan tikus yang kekurangan eNOS atau nNOS dirusak oleh hipoksia. Penghambatan eNOS juga diketahui terjadi seiring berkembangnya disfungsi endotel. Lebih-lebih lagi output tinggi produksi NO oleh iNOS dapat menekan aktivitas eNOS tanpa mengubah kelimpahada AKI iskemik, ada ketidakseimbangan eNOS dan iNOS. Goligorsky dkk. telah mengusulkan bahwa karena penurunan relatif eNOS akibat disfungsi dan kerusakan endotel, terdapat hilangnya sifat anti trombogenik endotel, sehingga menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap trombosis mikrovaskuler. Penurunan ini juga menyebabkan peningkatan adhesi PMN, dan vasokonstriksi. Di sisi lain, peningkatan relatif iNOS menyebabkan peningkatan motilitas PMN, induksi cedera sel epitel tubulus, hilangnya respon vasomotor dan penekanan eNOS (Dr.Zezo, 2019).

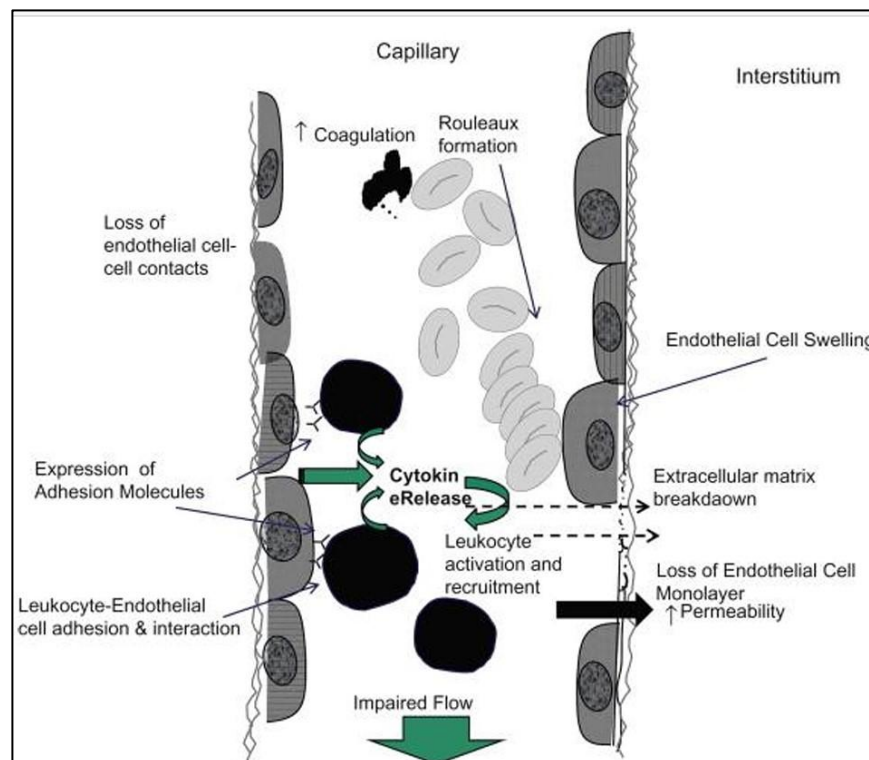
Pembentukan superoksida dan NO pada cedera iskemia/reperfusi menghasilkan pembentukan anion peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>). Metabolit ini bersifat sitotoksik dan mampu menyebabkan peroksidasi lipid dan kerusakan DNA. Pengumpulan peroksinitrit yang efektif oleh ebselen menghasilkan perbaikan disfungsi ginjal dan penurunan pembentukan nitrotirosin. Oleh karena itu, selain stres oksidatif, terdapat peran stres nitrosatif yang menyebabkan hilangnya fungsi ginjal. Penghambatan selektif, deplesi atau penghapusan iNOS jelas menunjukkan efek

renoprotektif selama iskemia. Efek ini sebagian disebabkan oleh penyelamatan sel tubulus dari cedera oleh iNOS atau produk teroksidasi reaktifnya. Pemberian L-arginine, NO-donor molsidomine, atau kofaktor eNOS tetrahydrobiopterin dapat menjaga perfusi meduler dan mengurangi kejadian AKI yang disebabkan oleh iskemia/reperfusi (I/R); sebaliknya administrasi nitro-L-arginine methyl ester, suatu penghambat NO, telah dilaporkan memperburuk perjalanan AKI setelah cedera I/R. Bentuk AKI tertentu lainnya, seperti rhabdomyolysis, juga memiliki efek uniknya sendiri pada keseimbangan NO. NO mempunyai efek penghambatan sintesis endothelin-1 (ET1), terjadi lonjakan produksi ET sehingga memperparah vasokonstriksi. Perlu juga ditekankan bahwa baik mioglobin dan hemoglobin bebas sendiri dapat menginduksi iNOS sehingga bertindak sebagai patogen lain pada AKI yang berhubungan dengan rhabdomyolysis (Dr.Zezo, 2019).

4. **Peran Endotelin.** Peran endothelin-1 (ET-1) pada AKI telah dipelajari secara ekstensif. Cedera iskemik dan toksik meningkatkan ekspresi gen pro-ET-1, dan pelepasan ET-1 matang dari sel endotel. ET-1 adalah salah satu vasokonstriktor paling ampuh yang diketahui, dan diproduksi dari prekursor 38-39 asam amino oleh enzim pengubah endothelin dalam sel endotel. Telah terbukti bahwa ET-1 dapat dideteksi dalam plasma manusia dan hewan serta di berbagai jaringan. Ginjal adalah tempat utama produksi ET-1 dan pengaruhnya. Tindakan utama ET-1 adalah: (1) Vasokonstriksi ginjal hemodinamik dan kontraksi sel mesangial. (2) Transportasi: dosis rendah menyebabkan diuresis dan natriuresis. Dosis tinggi menyebabkan efek antinatriuretik dan antidiuretik yang mendalam. (3) Proliferasi: mitogenesis dan proliferasi sel mesangial melalui stimulasi reseptor ET-A. (4) Peradangan: rekrutmen dan aktivasi leukosit (Dr.Zezo, 2019).
5. **Efek vaskonstriksi ginjal .** Efek vasokonstriksi ginjal yang dihasilkan oleh kontraksi sel otot polos pembuluh darah setelah aktivasi reseptor ET-A yang menyebabkan fluks kalsium intraseluler. Hasil akhirnya adalah penurunan RBF dan GFR. Dengan berkembangnya berbagai antagonis reseptor ET spesifik, terdapat bukti kuat mengenai perannya

dalam AKI. Kebanyakan antagonis reseptor ET mampu memperbaiki cedera ginjal setelah cedera iskemik dan toksik (Dr.Zezo, 2019).

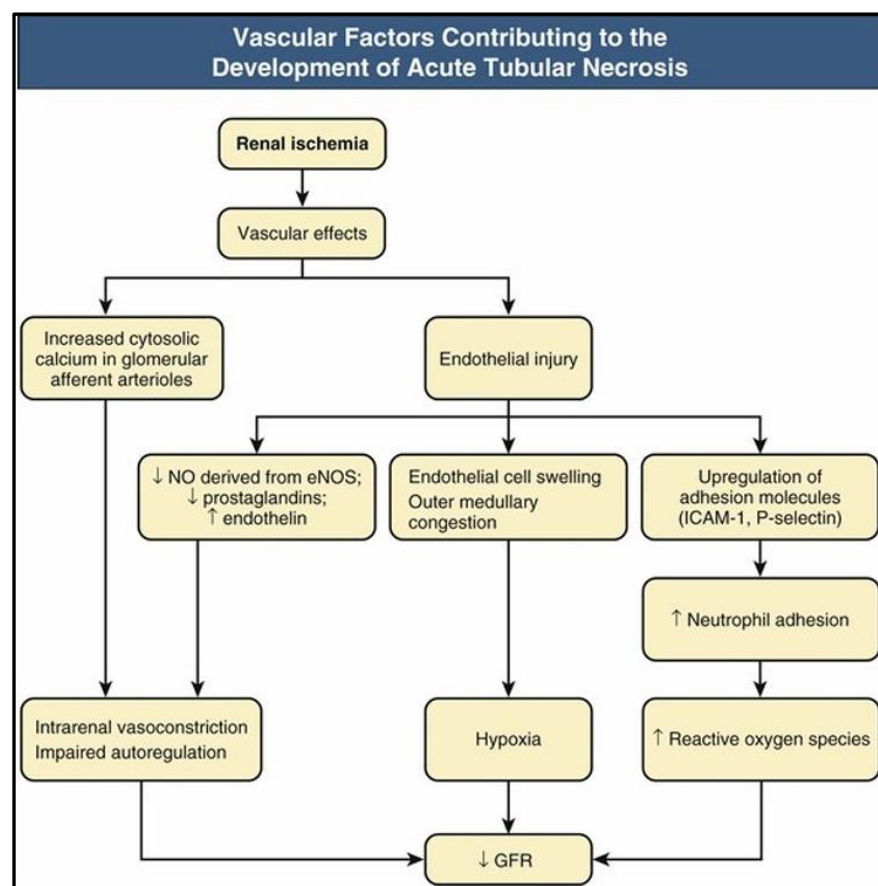
6. **Cedera Sel Endotel pada AKI** . Telah diketahui selama lebih dari tiga puluh tahun bahwa sel-sel endotel pada pembuluh darah ginjal mengalami pembengkakan dini selama iskemia yang menyebabkan penyempitan lumen seperti yang terlihat pada gambar 4. Bukti disfungsi endotel juga berasal dari eksperimen yang menemukan ekspresi *Intercellular Adhesion Molecules* (ICAM-1) berlebih oleh sel endotel vaskular dan peningkatan ekspresi integrin pengikat peptida Arg-Gly-Asp (RGD) pada AKI iskemik. Menggunakan mikroskop intravital invasif minimal pada kapiler glomerulus dan peritubular, Goligorsky et al. telah menunjukkan disfungsi endotel dan fenomena *no reflow* yang dimanifestasikan oleh pembalikan, perlambatan dan penghentian aliran darah, yang terjadi secara sporadis pada kapiler pra dan pasca glomerulus pada ginjal pasca iskemik. Integritas penghalang endotel juga terganggu pada AKI seperti yang ditunjukkan secara in vitro oleh penelitian yang menunjukkan deskuamasi sel endotel dan pembentukan celah antara sel endotel konfluen yang perbaikan dengan trombin, sementara secara alami penelitian di negara-negara inflamasi telah memberikan bukti langsung adanya peningkatan kerenggangan antar sel endotel dengan peningkatan permeabilitas. Struktur sitoskeletal sel endotel meliputi kumpulan filamen aktin yang membentuk cincin pendukung di sekeliling perifer, bersama dengan kompleks adhesi yang memastikan integritas lapisan endotel (Dr.Zezo, 2019).



Gambar 4. Cedera endotel pada AKI (Dr.Zezo, 2019).

Peristiwa penting dalam aktivasi dan cedera sel endotel yaitu Iskemia menyebabkan peningkatan regulasi dan ekspresi gen yang mengkode berbagai protein permukaan sel seperti selektin E-(endotel) dan P-(trombosit), molekul adhesi sel vaskular-1 (VCAM-1), molekul adhesi antar sel-1 (ICAM-1) dan penurunan trombomodulin (TM). Leukosit yang teraktivasi melekat pada sel endotel melalui molekul adhesi ini. Cedera endotel meningkatkan produksi endotelin-1 dan menurunkan NOS turunan endotel (eNOS) yang berfungsi menginduksi vasokonstriksi dan agregasi trombosit. Kombinasi adhesi dan aktivasi leukosit, agregasi trombosit, dan cedera endotel berfungsi sebagai landasan kongesti vaskular pada mikrovaskular medula. Terdapat defek permeabilitas antar sel endotel akibat perubahan sambungan yang rapat dan melekat. Perubahan sitoskeleton aktin sel endotel secara in vitro telah dibuktikan dengan deplesi ATP sebagai gambaran cedera iskemik dan dengan  $H_2O_2$  sebagai gambaran cedera reperfusi yang dimediasi oksidan. Deplesi ATP telah terbukti secara cepat dan reversibel mengganggu struktur normal F-aktin kortikal dan basal dalam sel endotel yang mengakibatkan agregasi dan

polimerisasi F aktin. Cedera sel endotel yang dimediasi oksidan juga telah terbukti mengganggu pita aktin kortikal pada sel endotel yang dikultur. Perakitan dan pembongkaran filamen aktin diatur oleh sekelompok besar protein pengikat aktin termasuk *actin depolymeration factor*(ADF)/cofilin. Dengan cedera iskemik, susunan normal sitoskeleton aktin berubah secara nyata seiring dengan pembengkakan sel endotel, gangguan adhesi sel-sel dan sel-substrat, serta hilangnya fungsi penghalang *tight junction* (Dr.Zezo, 2019).



Gambar 5 : Faktor vaskular yang berkontribusi terhadap perkembangan nekrosis tubular akut. eNOS, sintase oksida nitrat endotel; Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), *Glomerulus Filtration Rate*/GFR, laju filtrasi glomerulus; NO/ Nitrat Oksida (Jefferson et al., 2016).

- a. **Defek Permeabilitas Endotel.** Penghalang endotel berfungsi untuk memisahkan ruang dalam pembuluh darah dari jaringan di sekitarnya dan mengontrol pertukaran sel dan cairan di antara keduanya. Hal ini didefinisikan oleh kombinasi jalur transeluler dan paraseluler, yang

terakhir menjadi kontributor utama terhadap disfungsi penghalang yang disebabkan oleh peradangan. Sutton dkk. telah mempelajari peran sel endotel pada cedera ginjal akut melalui serangkaian percobaan menggunakan dekstran fluoresen dan pencitraan intra-vital dua foton. Peningkatan permeabilitas mikrovaskuler yang diamati pada cedera ginjal akut kemungkinan merupakan kombinasi dari berbagai faktor seperti: hilangnya lapisan tunggal endotel, kerusakan matriks perivaskular, perubahan kontak sel endotel, dan peningkatan regulasi interaksi leukosit-endotel (Dr.Zezo, 2019).

Konstituen penting dari matriks perivaskular, termasuk kolagen IV, diketahui merupakan substrat matriks metalloproteinase (MMP)-2 dan MMP-9, yang secara kolektif dikenal sebagai gelatinase. Kerusakan fungsi penghalang mungkin juga disebabkan oleh aktivasi matriks metalloproteinase -2 atau -9 dan peningkatan regulasi ini untuk sementara berkorelasi dengan peningkatan permeabilitas mikrovaskuler. Selain itu, minocycline, inhibitor MMP berbasis luas, dan inhibitor spesifik gelatinase ABT-518 keduanya memperbaiki peningkatan permeabilitas mikrovaskular dalam peristiwa ini. Secara keseluruhan, banyak temuan menunjukkan bahwa hilangnya sel endotel setelah cedera iskemik bukan merupakan kontributor utama terhadap perubahan permeabilitas mikrovaskuler, meskipun sel endotel mikrovaskuler ginjal rentan terhadap inisiasi mekanisme apoptosis setelah cedera iskemik yang pada akhirnya dapat berdampak pada kepadatan mikrovaskuler (Dr.Zezo, 2019).

- b. **Kelainan Endotelium dan Koagulasi.** Pada AKI Sel endotel mempunyai peran sentral dalam koagulasi melalui interaksinya dengan protein C yang dimediasi oleh *Endotel Protein C Receptor* (EPCR) dan trombomodulin. Protein C diaktivasi melalui pembelahan yang diperantarai trombin dan laju reaksi ini meningkat 1000 kali lipat ketika trombin berikatan dengan trombomodulin reseptor permukaan sel endotel. Tingkat aktivasi protein C semakin meningkat sekitar 10 kali lipat ketika EPCR mengikat protein C dan menyajikannya ke kompleks trombin-trombomodulin. Protein C yang teraktivasi memperoleh sifat antitrombotik dan profibrinolitik, dan berpartisipasi

dalam berbagai jalur anti-inflamasi dan sitoprotektif untuk mengembalikan homeostasis normal. Protein C yang teraktivasi juga merupakan agonis dari protease yang diaktifkan reseptor-1. Penelitian pada hewan menunjukkan pra-perawatan dengan aPC bermanfaat dalam memperbaiki AKI akibat cedera iskemik atau septik pada tikus dengan menghambat aktivasi leukosit melalui TNF- $\alpha$ , dan bukan dengan menghambat kelainan koagulasi. Hal ini juga menunjukkan bahwa pengobatan pra-perawatan dan pasca-cedera dengan trombomodulin terlarut melemahkan cedera ginjal dengan meminimalkan kerusakan permeabilitas pembuluh darah dengan peningkatan aliran darah kapiler ginjal (Dr.Zezo, 2019).

Cedera pada sel endotel dapat berperan dalam penyakit kronis, Basile et al. mendokumentasikan penurunan kepadatan pembuluh darah yang signifikan setelah cedera iskemik akut, yang menyebabkan fenomena “putusnya pembuluh darah”. Fenomena ini telah diverifikasi oleh Horbelt et al. yang menemukan bahwa kepadatan pembuluh darah berkurang hampir 45% dalam empat minggu setelah serangan iskemik. Pengamatan ini menunjukkan bahwa, tidak seperti sel tubulus epitel ginjal, sistem pembuluh darah ginjal tidak memiliki potensi regeneratif yang sebanding. Iskemia telah terbukti menghambat VEGF, sekaligus menginduksi inhibitor VEGF ADAM-TS 1. Kurangnya perbaikan pembuluh darah diduga disebabkan oleh penurunan ekspresi VEGF, karena pemberian VEGF pada tikus pasca iskemik mempertahankan kepadatan mikrovaskuler. Putusnya pembuluh darah mungkin memediasi peningkatan ekspresi *hipoksia Induced factor* (HIF), meningkatkan fibrosis, dan mengubah hemodinamik yang tepat, yang menyebabkan hipertensi. Basile dkk. juga telah menunjukkan bahwa buruknya potensi regeneratif sel endotel dan transformasi menjadi fibroblas sebagian besar disebabkan oleh kurangnya ekspresi VEGF. Hal ini mungkin memiliki peran penting dalam mempercepat perkembangan CKD setelah pemulihan awal dari AKI yang disebabkan oleh iskemia atau reperfusi. Putusnya pembuluh darah dapat menyebabkan individu mengalami kejadian iskemik berulang dan AKI (Dr.Zezo, 2019).

#### 2.2.5.4 Peradangan pada Cedera Ginjal Akut (Dr.Zezo, 2019)

##### 1. Respon Peradangan, Molekul Adhesi dan Peran Leukosit

Peradangan dan perekrutan leukosit selama cedera epitel kini diketahui sebagai mediator utama dari semua fase cedera sel endotel dan tubulus. Biopsi AKI/ATN pada manusia jarang menghasilkan akumulasi neutrofil, dibandingkan dengan jumlah neutrofil yang terakumulasi pada penelitian iskemik pada hewan percobaan. Neutrofil kemungkinan memainkan peran sederhana sebagai sel efektor dalam fase inisiasi dan ekstensi, sedangkan sel T, sel B dan makrofag mungkin memiliki peran modulasi utama dalam fase ekstensi dan perbaikan. Terjadi serangkaian peristiwa kompleks yang melibatkan beberapa kelas molekul adhesi termasuk selektin, musin, integrin, dan superfamili Ig (Dr.Zezo, 2019).

Perekrutan leukosit ke sebagian besar organ terjadi secara berjenjang. *Complians* terhadap endotel vaskular adalah proses multifaset dinamis yang melibatkan leukosit dan sel endotel agar leukosit dapat diaktifkan untuk melepaskan sitokin, ia harus menerima sinyal melalui kemokin yang bersirkulasi dalam aliran darah, atau melalui kontak langsung dengan endotel. Rolling leukosit dapat diaktifkan oleh kemoatraktan seperti komplemen C5a dan faktor pengaktif trombosit. Setelah aktivasi, integrin leukosit mengubah konformasinya dan berikatan dengan ligan endotel untuk meningkatkan adhesi yang kuat. Untuk perekrutan neutrofil  $\beta 2$ -integrin (CD18) tampaknya yang paling penting. Interaksi dengan endotel ini dimediasi melalui molekul adhesi endotel yang diregulasi selama kondisi iskemik.

Awalnya terjadi migrasi neutrofil yang lambat dimediasi oleh interaksi *tethering* antara selektin dan ligan sel endotelnya. Singbartl dkk. menemukan bahwa P-selectin trombosit dan bukan P-selectin endotel adalah penentu utama cedera ginjal iskemik yang dimediasi neutrofil. Ada juga perlindungan yang signifikan terhadap cedera iskemik dan kematian dengan blokade ligan bersama terhadap ketiga selektin (selektin E-, P- dan L-selectin) yang tampaknya bergantung pada keberadaan gula fukosil yang merupakan kunci pada ligan selektin (Dr.Zezo, 2019).

Setelah *rolling* awal, adhesi yang kuat terjadi melalui interaksi antara integrin sel endotel dan ICAM-1. Blokade integrin CD11/CD18, ICAM-1, atau defisiensi ICAM-1, semuanya ditemukan untuk melindungi dari cedera ginjal iskemik. Namun pengobatan manusia dengan antibodi anti-ICAM-1 tidak mengurangi tingkat keterlambatan fungsi cangkuk atau penolakan akut setelah transplantasi ginjal. Hormon perangsang alfa-melanosit ( $\alpha$ -MSH), yang dikenal sebagai penghambat induksi interleukin-8 (IL-8) dan ICAM-1, awalnya dianggap protektif melalui mekanisme ini, ditemukan bersifat protektif yang tidak tergantung pada penghambatan rekrutmen neutrofil (Dr.Zezo, 2019).

Baru-baru ini Okusa dkk juga telah menunjukkan bahwa meskipun makrofag diperlukan untuk keseluruhan cedera ginjal iskemik, aktivasi reseptor adenosin 2A mengurangi akumulasi neutrofil dan memberikan perlindungan terhadap cedera, seperti yang terlihat dalam percobaan dengan tikus yang kekurangan makrofag dan kekurangan reseptor adenosin 2A. Efek perlindungan dari aktivasi reseptor adenosin 2A tidak tergantung pada induksi mRNA IL-6 dan TGF- $\beta$ . Makrofag menghasilkan sitokin proinflamasi yang dapat merangsang aktivitas leukosit lainnya. Day et al. menunjukkan bahwa deplesi makrofag di ginjal dan limpa menggunakan liposomal clodronate reperfusion cedera iskemia ginjal mencegah AKI, sedangkan transfer makrofag secara adaptif membentuk kembali AKI. Kelompok ini juga menunjukkan bahwa agonis sphingosine-1-phosphate menginduksi limfopenia, yang memiliki efek perlindungan. Namun, penelitian juga menunjukkan peran independen limfosit dari reseptor fosfat sphingosine-1 (Sphingosine-1 Phosphate Receptor/S1PR) dalam menjaga integritas struktural setelah AKI karena S1PR di tubulus proksimal diperlukan untuk kelangsungan hidup sel yang diinduksi stres, dan agonis reseptor ini bersifat renoprotektif melalui efek jalur langsung pada sel tubulus. Sel dendritik juga diduga berperan dalam AKI; Dong dkk. menunjukkan bahwa setelah AKI, sel dendritik ginjal menghasilkan sitokin proinflamasi TNF, IL-6, kemokin motif CC 2, dan kemokin motif CC 5, dan deplesi sel dendritik sebelum

iskemia secara substansial mengurangi kadar TNF yang diproduksi di ginjal (Dr.Zezo, 2019).

## 2. Sitokin pada AKI.

Ada peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi ginjal sebagai respons terhadap cedera iskemik akut atau toksik. Ini termasuk TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , faktor perangsang koloni granulosit-makrofag (GM-CSF), interleukin 1,2,18, serta kemokin seperti monosit chemotactic protein-1 (MCP-1), *makrofag inflammation protein-1* (MIP-1), dan *Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted* (RANTES). Ada kemungkinan juga bahwa AKI dikaitkan dengan peningkatan regulasi IL-10, suatu sitokin anti-inflamasi yang didukung oleh penelitian yang menunjukkan perlindungan terhadap AKI pada model cedera iskemik dan cisplatin dengan pemberian IL-10 (Dr.Zezo, 2019).

Data penelitian pada manusia terbaru menunjukkan peran sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi dalam memprediksi kematian, dengan kadar IL-6, IL-8 dan IL-10 plasma yang lebih tinggi pada pasien yang tidak selamat di antara pasien AKI yang sakit kritis. Menariknya, IL-1 dan TNF- $\alpha$  tidak bersifat prediktif. Pasien sakit kritis dengan AKI juga mengalami penurunan dan gangguan produksi sitokin monosit serta peningkatan kadar sitokin plasma dalam pola yang mirip dengan pasien sakit kritis tanpa AKI, yang menunjukkan peran sitokin ini sangat kompleks. Penting juga untuk diingat bahwa kapasitas maksimal untuk memproduksi sitokin sebagai respons terhadap rangsangan dapat memiliki variasi antar individu yang cukup besar karena penentuan ekspresi sitokin secara genetik. Seiring bertambahnya daftar polimorfisme gen sitokin ini, ada kemungkinan bahwa kita dapat lebih mampu mengidentifikasi pasien yang berisiko lebih tinggi mengalami cedera organ (Dr.Zezo, 2019)

### 2.2.6 Diagnosis

Diagnosis *Acute Kidney Injury* (AKI) adalah didasarkan pada : Peningkatan serum kreatinin  $>0,3$  mg/dL dalam 48 jam; atau Peningkatan serum kreatinin hingga  $>1,5$  kali dari keadaan basal yang diketahui atau diduga diketahui selama kurang dari 7 hari; atau Volume urin  $<0.5$  mg/KgBB

selama 6 jam (PERNEFRI, 2023). Kriteria AKI berdasarkan KDIGO 2012 dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4: Kriteria AKI (PERNEFRI, 2023)

| Stadium | KREATININ SERUM                                                                                                                                                                                              | KELUARAN URIN                                                              |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 1       | 1.5 – 1.9 kali nilai dasar, atau peningkatan $\geq 0.3$ mg/dL                                                                                                                                                | $< 0.5$ mL/kgBB/jam selama 6 – 12 jam                                      |
| 2       | 2.0 – 2.9 kali nilai dasar                                                                                                                                                                                   | $< 0.5$ mL/kgBB/jam selama $\geq 12$ jam                                   |
| 3       | 3.0 kali nilai dasar, atau Peningkatan kreatinin serum $\geq 4.0$ mg/dL, atau Permulaan dimulai terapi pengganti ginjal, atau pada pasien $< 18$ tahun, penurunan LFG $< 35$ mL/menit per $1.73 \text{ m}^2$ | $< 0.3$ mL/kgBB/jam selama $\geq 24$ jam, atau anuria selama $\geq 12$ jam |

Diagnosis AKI didasarkan pada peningkatan kadar kreatinin serum dan berkurangnya produksi urin, dan terbatas pada durasi 7 hari (John A. Kellum et al, 2021). Mendiagnosis *Acute Kidney Injury* (AKI) melibatkan penilaian menyeluruh terhadap riwayat medis pasien, pemeriksaan fisik, dan tes laboratorium. Berikut adalah cara mendiagnosis AKI:

- 1) Riwayat Medis: Penyedia layanan kesehatan harus menanyakan riwayat medis pasien, termasuk kondisi yang sudah ada sebelumnya, pengobatan, penyakit yang baru saja diderita, operasi, atau paparan agen nefrotoksik.
- 2) Pemeriksaan Fisik: Pemeriksaan fisik menyeluruh dilakukan untuk menilai tanda-tanda kelebihan cairan, dehidrasi, hipertensi, edema, dan gejala lain yang terkait dengan cedera ginjal.
- 3) Kadar Kreatinin Serum: Pengukuran kadar kreatinin serum sangat penting untuk mendiagnosis AKI. Peningkatan kreatinin serum dalam waktu singkat mengindikasikan gangguan fungsi ginjal.
- 4) Keluaran Urin: Memantau keluaran urin membantu dalam menilai fungsi ginjal. Penurunan keluaran urin dapat mengindikasikan AKI.

- 5) Urinalisis: Urinalisis membantu mengidentifikasi adanya darah, protein, atau gips dalam urin, yang dapat mengindikasikan kerusakan ginjal.
- 6) Studi Pencitraan: Dalam beberapa kasus, studi pencitraan seperti USG, CT scan, atau MRI dapat dilakukan untuk menilai struktur dan fungsi ginjal.

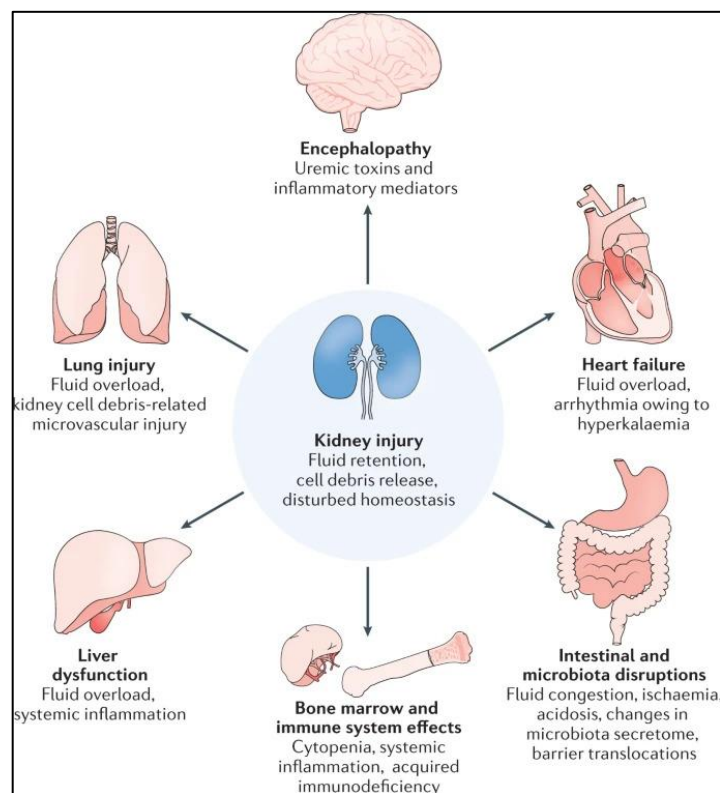
Tes laboratorium memainkan peran penting dalam mendiagnosis dan memantau AKI. Berikut ini adalah beberapa tes laboratorium utama yang digunakan untuk mengetahui *Acute Kidney Injury*:

- 1) Kreatinin Serum: Kreatinin serum adalah tes standar yang digunakan untuk mengukur fungsi ginjal. Pemeriksaan ini dilakukan dengan mengukur tingkat kreatinin dalam darah, produk limbah yang dihasilkan oleh metabolisme otot dan diekskresikan oleh ginjal. Kadar kreatinin yang meningkat menunjukkan gangguan fungsi ginjal, karena ginjal tidak dapat menyaring dan mengeluarkan kreatinin secara efektif. Peningkatan kreatinin serum merupakan indikator utama AKI, dan tingkat peningkatannya dapat membantu mengklasifikasikan tingkat keparahan cedera (Akkoc et al., 2022).
- 2) Laju Filtrasi Glomerulus (GFR): GFR adalah perhitungan yang menilai seberapa baik ginjal menyaring limbah dari darah (Demchuk & Sukmanova, 2023). eGFR yang lebih rendah menunjukkan penurunan fungsi ginjal, karena ginjal kurang efisien dalam menyaring limbah. Nilai eGFR yang menurun merupakan indikasi gangguan fungsi ginjal dan dapat membantu dalam mendiagnosis AKI (Akkoc et al., 2022). Sebuah penelitian dilakukan di Indonesia bertujuan untuk menganalisis faktor risiko kejadian AKI setelah cangkok bypass arteri koroner dengan cardiopulmonary bypass (Adisurya et al., 2021). Penelitian tersebut melakukan studi analitik prospektif pada pasien Coronary Artery Bypass Graft (CABG) dengan teknik CPB tanpa riwayat penyakit ginjal sebelumnya. Melalui hasil penelitian tersebut, ditemukan bahwa eGFR merupakan faktor risiko independen untuk AKI (Adisurya et al., 2021).
- 3) Molekul Cedera Ginjal-1 (KIM-1) dan Interleukin 18 (IL-18): Ini adalah biomarker yang dipelajari pada pasien dengan infark miokard dan intervensi koroner perkutan untuk menilai cedera ginjal dan prognosis (Demchuk & Sukmanova, 2023).

- 4) Mikroalbuminuria (MAU): Tes ini mengukur keberadaan sejumlah kecil albumin dalam urin, yang dapat menjadi tanda awal kerusakan ginjal (Demchuk & Sukmanova, 2023)
- 5) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NTproBNP): NTproBNP adalah penanda gagal jantung, tetapi juga dapat digunakan untuk menilai fungsi ginjal pada pasien dengan infark miokard dan intervensi koroner perkutan (Demchuk & Sukmanova, 2023)
- 6) Tes *Blood Nitrogen Urea* (BUN): Tujuan ini adalah untuk mengukur jumlah nitrogen urea dalam darah, produk limbah yang dihasilkan ketika tubuh memecah protein. Kadar BUN yang meningkat dapat mengindikasikan penurunan fungsi ginjal, karena ginjal secara normal menyaring nitrogen urea dari darah. Kadar BUN yang tinggi, bersama dengan tes lainnya, dapat membantu mendiagnosis AKI dan menilai tingkat gangguan ginjal (Akkoc et al., 2022) .
- 7) Urinalisis: Bertujuan untuk menganalisis sampel urin untuk mengetahui adanya darah, protein, dan zat-zat lainnya. Temuan yang tidak normal, seperti hematuria (darah dalam urin) dan proteinuria (protein berlebih dalam urin), dapat mengindikasikan kerusakan ginjal. Urinalisis membantu mengidentifikasi penyebab utama AKI dan menilai tingkat cedera ginjal (Touzani et al., 2022).
- 8) Panel Elektrolit: Bertujuan untuk mengukur kadar elektrolit, seperti natrium, kalium, dan klorida, dalam darah. Ketidakseimbangan kadar elektrolit dapat terjadi pada AKI karena gangguan fungsi ginjal. Pemantauan kadar elektrolit membantu menilai dampak AKI terhadap fungsi tubuh secara keseluruhan dan memandu pengobatan (Rajagopal et al., 2022).
- 9) Hitung Darah Lengkap (CBC): Bertujuan untuk menilai jumlah dan jenis sel darah, termasuk sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit. Anemia dan jumlah sel darah yang tidak normal dapat dikaitkan dengan AKI dan komplikasinya. Temuan CBC dapat memberikan wawasan tentang dampak AKI pada komposisi darah dan membantu memandu pengobatan (Rajagopal et al., 2022).

### 2.2.7 Komplikasi

AKI tetap merupakan komplikasi serius dari pembedahan jantung, dan memahami patofisiologinya sangat penting untuk pengenalan dini dan manajemen yang tepat. Penyebab AKI terkait pembedahan jantung bersifat multifaktorial, yang melibatkan faktor genetik, gangguan akibat nefrotoksin, iskemia dan reperfusi, disfungsi jantung, kongesti vena, inflamasi, dan stres oksidatif. Upaya harus dilakukan untuk menggunakan pengukuran aktual daripada nilai perkiraan kreatinin serum awal bila memungkinkan (Fuhrman & Kellum, 2017).



Gambar 6. Komplikasi AKI (Kellum et al., 2021)

Ginjal mempertahankan homeostasis; oleh karena itu, *Acute Kidney Injury* (AKI) mempengaruhi hampir semua sistem tubuh, meskipun dengan cara yang berbeda. Retensi cairan terutama memengaruhi paru-paru dan jantung, sering kali disertai tanda-tanda klinis kegagalan pernapasan atau peredaran darah. Retensi cairan juga mengganggu sistem pencernaan, misalnya hati atau usus, sehingga meningkatkan disfungsi sawar usus dan translokasi bakteri dan racun bakteri. Gangguan ekskresi toksin uremik mempengaruhi fungsi otak, jantung, sumsum tulang dan sistem kekebalan

tubuh, yang menyebabkan cacat neurokognitif, anemia dan defisiensi imun yang didapat disertai peradangan sistemik yang menetap. Nekrosis sel ginjal melepaskan puing-puing ke dalam sirkulasi vena, yang terakumulasi di paru-paru dan menyebabkan cedera mikrovaskuler langsung, trombosis, dan, kadang-kadang, sindrom gangguan pernapasan akut (Kellum et al., 2021).

### 2.2.8 Prognosis

Prognosis AKI sebagian besar tergantung pada etiologi kondisi tersebut (Goyal et al., 2022). Meskipun sebagian besar kasus AKI sembuh total dengan manajemen suportif, beberapa kasus dapat menyebabkan *chronic kidney disease* (CKD) serta morbiditas dan mortalitas yang tinggi (John A. Kellum et al, 2011). Patologi yang mendasari AKI dapat menjadi panduan untuk pengobatan dan penilaian prognosis. KGIDO merekomendasikan bahwa penyebab AKI harus diidentifikasi jika memungkinkan. Ahli patologi menggunakan temuan patologis deskriptif yang terakumulasi dalam istilah 'Acute Tubular Injury' (ATI) untuk mendiagnosis AKI. Insiden prerenal, intrarenal, postrenal, dan bahkan unilateral dapat menyebabkan ATI (Gaut & Liapis, 2021).

Sayangnya, penilaian langsung terhadap kerusakan ginjal, selain dari biopsi, tidak mungkin dilakukan dengan teknologi yang ada saat ini. Namun, banyak biomarker urin yang digunakan atau telah diusulkan sebagai indikator cedera sel glomerulus atau tubulus. Pernyataan konsensus yang diterbitkan pada tahun 2020 menyarankan agar biomarker kerusakan diintegrasikan ke dalam definisi AKI untuk menambah klasifikasinya (John A. Kellum, et al 2021).

Prognosis AKI sangat bergantung pada etiologi dan ada tidaknya penyakit ginjal sebelumnya atau penurunan eGFR (Goyal et al., 2022). AKI memiliki prognosis yang buruk pada pasien yang sakit kritis, dan konsekuensi jangka panjang dari AKI dan AKD termasuk PGK dan morbiditas kardiovaskular (John A. Kellum, et al, 2021) Oleh karena itu, sangat penting untuk mengidentifikasi penyebab AKI dan menanganinya dengan segera untuk mencegah komplikasi lebih lanjut.

## 2.3 *Acute Kidney Injury* pada Diabetes Melitus

Pasien diabetes melitus umumnya terkena berbagai penyakit penyerta yang meningkatkan kemungkinan terjadinya AKI. Obesitas, gagal jantung, hipertensi, episode AKI sebelumnya, CKD dan bahkan obat antihipertensi dan antidiabetik tertentu diketahui berhubungan positif dengan risiko AKI. Secara khusus, hipertensi sistemik bertanggung jawab atas hyalinosis arteri dan arteriol, yang menyebabkan penebalan dinding pembuluh darah, stenosis lumen dan akibatnya berkurangnya perfusi ginjal. Hiperglikemia sendiri menyebabkan aterosklerosis, penurunan lumen pembuluh darah dan penurunan perfusi ginjal, meningkatkan risiko infark miokard dan stroke. Seiring dengan itu, gangguan fungsi jantung menyebabkan penurunan perfusi ginjal yang selanjutnya menurunkan fungsi ginjal. Pergantian kejadian ini biasanya disebut sebagai “sindrom kardio-renal” (CRS). Kejadian AKI pada pasien diabetes meningkat sebagian terkait dengan kebutuhan akan pembedahan, regimen obat yang berat, seringnya kebutuhan untuk menjalani pemeriksaan diagnostik yang dapat mendorong berkembangnya Contrast Induced-AKI (CI-AKI). Selain itu, pasien ini umumnya menderita infeksi bakteri yang melibatkan saluran kemih dan jaringan ginjal, sehingga berisiko tinggi terkena sepsis atau syok septik (Infante et al., 2023).

### 2.3.1 Epidemiologi AKI pada DM Tipe 2

Dalam beberapa tahun terakhir, korelasi spatiotemporal yang semakin positif antara tingkat rawat inap AKI dan prevalensi DM telah diidentifikasi di negara-negara berpenghasilan tinggi dan rendah. Meskipun data epidemiologi resmi untuk kejadian "AKI pada DM" masih kurang, gambaran yang lebih jelas tentang seberapa umum AKI pada pasien DM telah muncul seiring dengan perbaikan substansial dalam mendefinisikan AKI. Di antara penelitian yang dipublikasikan, AKI terjadi pada sekitar 10%-20% pasien DM, dan kisaran ini bergantung pada wilayah dan operasi medis tertentu seperti operasi besar atau penggunaan media kontras beberapa risiko faktor seperti usia, Indeks Massa Tubuh yang lebih tinggi, *Chronic Kidney Disease* (CKD) yang sudah ada sebelumnya, hipertensi, atau kondisi komorbiditas lainnya sudah jelas berhubungan dengan terjadinya AKI pada DM (Gui et al., 2023).

Risiko juga sedikit meningkat pada penggunaan tembakau dan penggunaan alkohol. Dalam analisis multivariabel, menggunakan inhibitor enzim pengubah angiotensin atau penghambat reseptor angiotensin II (ACEI/ARB) mengalami peningkatan kemungkinan terjadinya AKI setelah disesuaikan dengan kondisi penyakit penyerta dan faktor gaya hidup lainnya. Catatan setelah operasi jantung, meskipun laporannya menunjukkan tidak ada bukti sporadis bahwa DM merupakan faktor risiko independen yang terkait dengan kejadian AKI, sebuah meta Analisis terhadap 64 penelitian dengan total pasien menunjukkan bahwa pasien DM berhubungan dengan AKI periprocedural yang jauh lebih tinggi (OR: 1.28, 95% CI: 1.08-1.52) dibandingkan dengan non-penderita diabetes. Secara rinci, sebuah penelitian di Inggris menunjukkan bahwa antara tahun 2003 dan 2007, kejadian AKI adalah 198 per 100.000 orang-tahun pada pasien DM Tipe 2 dibandingkan dengan per 100.000 pasien-tahun pada pasien non-DM. Hal ini menunjukkan bahwa pasien DM Tipe 2 mempunyai peningkatan risiko terjadinya AKI, terutama pada lansia dan mereka yang memiliki penyakit penyerta lain seperti gagal jantung kongestif CKD, dan hipertensi (Gui et al., 2023).

Pada orang dewasa AS (berusia  $\geq 18$  tahun) dengan DM, antara tahun 2000 dan 2015, tingkat rawat inap akibat AKI yang memerlukan dialisis (AKI-D) meningkat dari 26,4 menjadi 41,1 per 100.000 orang, dengan peningkatan relatif lebih besar pada orang dewasa muda dibandingkan orang dewasa tua. Sebagai perbandingan, AKI-D meningkat dari 4,8 menjadi 8,7 per 100.000 orang antara tahun 2000 dan 2009 dan kemudian stabil pada orang dewasa non-DM. Sementara temuan bahwa rawat inap akibat AKI meningkat pada pasien DM dibandingkan orang dewasa non-DM sejalan dengan temuan dari penelitian tersebut Penelitian di Inggris, peningkatan yang lebih besar pada kejadian AKI-D pada orang dewasa muda dengan DM menunjukkan bahwa AKI masuk DM merupakan masalah kesehatan yang berkembang di seluruh spektrum usia. Dengan demikian, lebih banyak penelitian tentang bagaimana usia dan diperlukan faktor lain yang menyumbang AKI pada DM (Gui et al., 2023).

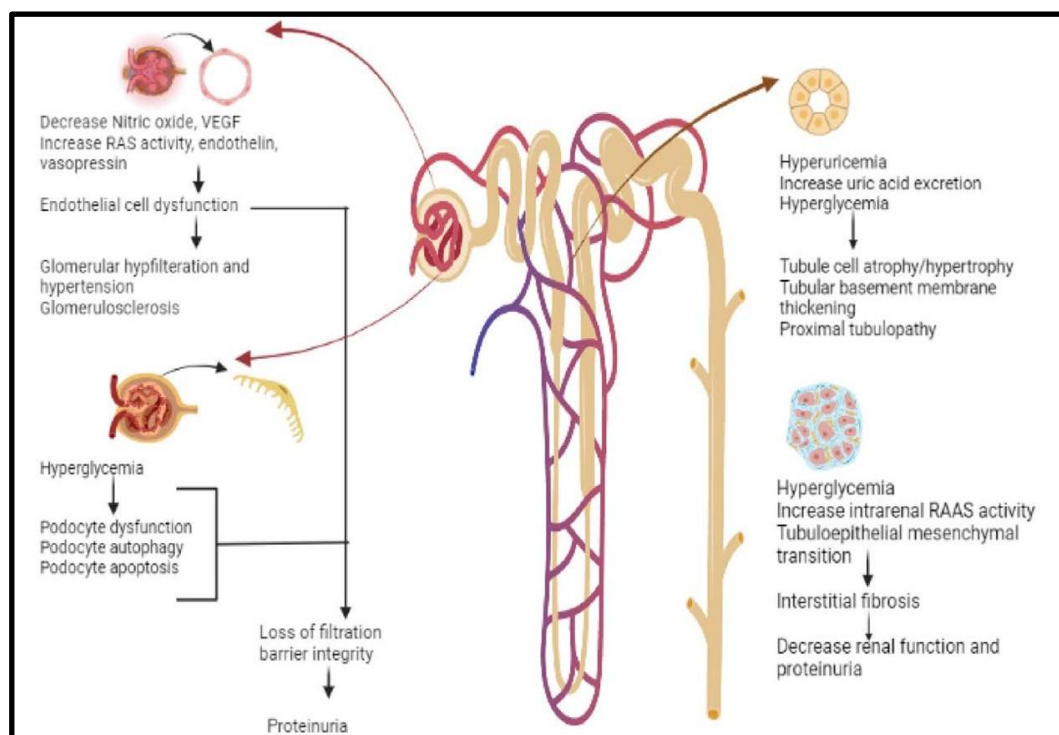
### 2.3.2 Mekanisme patofisiologi AKI pada pasien DM

Hiperglikemia merupakan faktor risiko yang diketahui untuk disfungsi endotel. Bahkan pada tahap awal setelah terkena lingkungan hiperglikemik, misalnya, yang disebabkan oleh pemberian “produk akhir glikasi lanjutan”, sel endotel yang dikultur menunjukkan gangguan produksi oksida nitrat yang mencerminkan hilangnya kompetensi seluler. Selain itu, hiperglikemia juga telah terbukti sebagai penginduksi penuaan dini pada endotel (penuaan dini akibat stres—SIPS). Istilah “penuaan” menggambarkan proses penuaan fungsional dan struktural sel (Patschan & Müller, 2016).

Mekanisme patofisiologis yang menyebabkan kerusakan ginjal akibat diabetes bersifat multifaktorial. Telah dihipotesiskan bahwa perubahan struktural dan fungsional pada pembuluh darah ginjal dan sel epitel tubulus meningkatkan pembentukan sitokin dan kemokin, yang menghasilkan inflamasi, iskemia, dan tubulopati proksimal terisolasi. Disfungsi sel endotel adalah salah satu mekanisme utama yang mendasari DN. Ginjal penderita diabetes diketahui memproduksi lebih sedikit Nitrit Oksida (NO), yang diproduksi oleh enzim sintase oksida nitrat endotel (eNOS). Karena metabolisme NO yang terdistorsi pada diabetes, pembuluh darah ginjal lebih rentan terhadap rangsangan yang menyebabkan vasokonstriksi. Dipercaya bahwa pada diabetes yang tidak terkontrol, disregulasi pembuluh darah ginjal merupakan faktor utama yang berkontribusi terhadap hiperfiltrasi glomerulus. Hiperfiltrasi glomerulus yang persisten menyebabkan hipertensi intraglomerular, diikuti oleh glomerulosklerosis, yang menyebabkan penurunan fungsi ginjal secara progresif dan akhirnya *Diabetic Kidney Disease* (DKD) (Kaur et al., 2023).

Dalam kasus AKI prerenal, ketika tubuh bergantung pada variasi resistensi pembuluh darah ginjal untuk mempertahankan tekanan darah, disregulasi tonus pembuluh darah ginjal yang normal dapat mempercepat kerusakan ginjal. Respons regulasi untuk mempertahankan aliran darah ginjal juga dapat memperburuk hipoperfusi ginjal secara signifikan. Kerusakan ginjal kronis dan akut yang berhubungan dengan diabetes dapat diperburuk oleh hiperurisemia. Telah dibuktikan bahwa hiperurisemia dapat menyebabkan nefropati yang dimediasi kristal dan tidak bergantung pada kristal, cedera glomerulus, dan keterlibatan tubulointerstitial. Penting untuk

diingat bahwa hiperurisemia dapat menandakan dehidrasi, yang secara langsung dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Hiperqlikemia persisten, yang berhubungan dengan lamanya rawat inap di ICU dan peningkatan risiko AKI adalah jalur patofisiologis lain yang menyebabkan CKD dan akhirnya ESRD. Apoptosis sel endotel, penghalusan pembuluh darah dan hipoksia, disfungsi mitokondria, kelainan tubulus proksimal, kelainan podosit, apoptosis podosit, dan autophagy akibat diabetes semuanya telah ditunjukkan dalam penelitian laboratorium (Kaur et al., 2023).



Gambar 7. Mekanisme patofisiologi kerusakan ginjal akibat diabetes (Kaur et al., 2023)

## 2.4 Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)

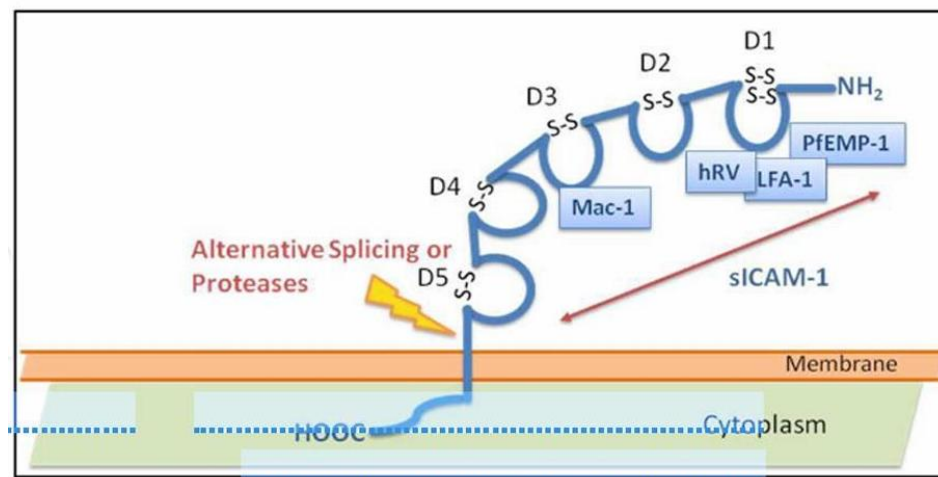
### 2.4.1 Struktur ICAM-1

*Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1, CD54) adalah glikoprotein transmembran tipe 1, yang termasuk dalam imunoglobulin (Ig). Hal ini secara konstitutif diekspresikan pada tingkat basal pada sel endotel dan leukosit, namun diregulasi oleh stimulator inflamasi seperti  $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IFN}\gamma$ ,  $\text{IL-1}$  dan LPS serta tegangan geser. Peningkatan regulasi ICAM-1 dihambat oleh glukokortikoid dan oleh  $\text{IL-4}$ . ICAM-1 dikodekan pada tujuh ekson dengan ekson 1 mengkode urutan sinyal, ekson 2 ke 6 masing-masing domain Ig

ekstraseluler dan ekson 7 domain transmembran dan intraseluler. Berat molekul berkisar antara 80-114 kDa karena tingkat glikosilasi sangat bervariasi antar jenis sel. Domain ekstraseluler ICAM-1 terdiri dari 453 asam amino terutama hidrofobik, yang membentuk lima domain Ig dengan struktur lembar-B, masing-masing domain Ig distabilkan oleh ikatan disulfida (Gambar 7). Domain Ig diikuti oleh wilayah transmembran hidrofobik tunggal dan domain sitoplasma asam amino pendek, yang tidak memiliki motif pensinyalan konvensional. Residu tirosin dalam ekor sitoplasma telah terbukti penting untuk pensinyalan ICAM-1 intraseluler (Wolf & Lawson, 2012).

Studi oleh Kirchhausen dkk telah menunjukkan bahwa ICAM-1 memiliki karakteristik tikungan  $140^\circ$  antara domain 3 dan domain 4. Tikungan ini memungkinkan pembentukan homo dimer dan multimer yang menghasilkan konfigurasi "YYYY". Dimerisasi tidak diperlukan untuk pengikatan ligan tetapi meningkatkan aviditas pengikatan. Interaksi yang lebih kuat dan berkepanjangan dengan ligannya sangat bermanfaat selama presentasi antigen dan transmigrasi leukosit (Wolf & Lawson, 2012).

Seperti anggota superfamili Ig lainnya, ICAM-1 diatur pasca-transkripsi melalui *alternative splicing*, yang menghasilkan enam varian terikat membran dan protein larut yang dapat disekresikan (sICAM-1). Studi struktural ICAM-1 melaporkan bahwa semua isoform ICAM-1 terdiri dari setidaknya domain Ig 1 dan 5, dan domain variabel 2, 3, dan 4, yang menentukan spesifisitas pengikatan ICAM-1 pada ligannya. Dengan demikian, penyambungan alternatif dapat menentukan fungsi ICAM-1 dalam berbagai kondisi patologis (Bui et al., 2021).



Gambar 8. Struktur ICAM-1 (Wolf & Lawson, 2012)

#### 2.4.2 Ekspresi dan Fungsi ICAM-1 pada inflamasi

*Intercellular Adhesion Molecules-1* (ICAM-1) diekspresikan pada tingkat rendah oleh *Endothelial cell* (EC), sel epitel, dan imun. Ekspresi ICAM-1 sangat diinduksi oleh berbagai sitokin inflamasi; namun, tingkat kekhususan di antara tipe sel yang berbeda telah diamati. Misalnya di EC, ekspresi ICAM-1 diinduksi oleh *nuclear factor kappa B* (NF $\kappa$ B) sebagai respons terhadap stimulasi *Tumor Necrosis Factor* (TNF) $\alpha$  atau IL-1 $\beta$ , sedangkan pada *Intestinal Epithelial Cells* (IECs), ekspresi ICAM-1 diinduksi oleh IFN $\gamma$ , tapi tidak oleh TNF $\alpha$  atau pengobatan LPS. Di makrofag, IFN $\gamma$  dan stimulasi LPS menginduksi peningkatan regulasi ICAM-1 yang kuat dibandingkan dengan efek TNF $\alpha$  yang relatif kecil atau IL-1 $\beta$ . Ekspresi ICAM-1 juga terbukti diatur oleh aktivitas microRNA. MiR-141 di EC ditemukan menurunkan regulasi ICAM-1, sehingga menurunkan adhesi leukosit dan melemahkan cedera reperfusion iskemia miokard. Karena ICAM-1 diinduksi pada banyak tipe sel selama respon inflamasi, tidak mengherankan bahwa ICAM-1 terlibat dalam banyak proses fisiologis, termasuk perdagangan leukosit, fungsi efektor sel imun, patogen dan pembersihan sel mati, serta aktivasi sel T (Bui et al., 2021).

##### a. ICAM-1 mengatur *trafficking*/alulintas leukosit dan fungsi efektor.

*Intercellular Adhesion Molecules-1* (ICAM-1) yang diekspresikan oleh sel dendritik atau *Natural Killer cell* penting untuk pengikatan limfosit T dan pembentukan sinapsis imun. ICAM-1 yang diekspresikan oleh limfosit T

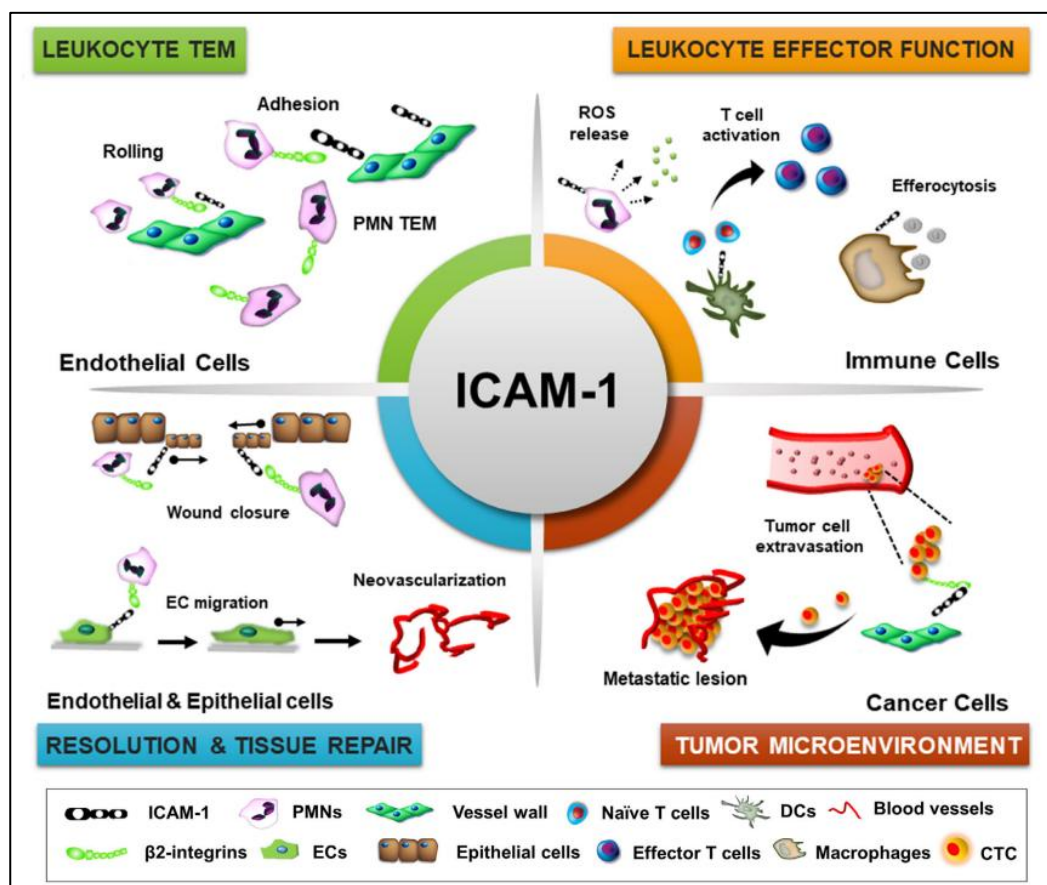
dapat mengirimkan sinyal ko-stimulasi, yang diperlukan untuk aktivasi sel T, serta berkontribusi pada pemrograman memori sel T CD8 sebagai respons terhadap rangsangan. Ekspresi ICAM-1 sangat terinduksi pada makrofag inflamasi, yang berfungsi sebagai reseptor fagositik dan memediasi pengikatan makrofag dan sel apoptosis, sehingga memfasilitasi pembersihan apoptosis. Akhirnya, ekspresi ICAM-1 juga diinduksi pada murine teraktivasi dan PMN manusia. Pada PMN murine, induksi ekspresi ICAM-1 yang digerakkan oleh LPS dikaitkan dengan peningkatan pembentukan *Reactive Organ System* (ROS) dan peningkatan fagositosis. Secara konsisten, ekspresi ICAM-1 juga terdeteksi pada PMN dari pasien dengan peritonitis bakterial dan pada pasien septik dengan peningkatan kadar endotoksin. Ekspresi ICAM-1 secara signifikan meningkatkan fungsi efektor PMN pada model murine dan penyakit manusia (Bui et al., 2021).

**b. ICAM-1 mengatur fungsi *barrier* endotel dan epitel**

Selain memediasi adhesi leukosit, ICAM-1 juga berfungsi sebagai reseptor sinyal untuk mentransduksi sinyal dari luar ke dalam, menghubungkan interaksi perekat leukosit dengan fungsi epitel dan endotel. Secara khusus, sinyal ICAM-1 melalui hubungan domain sitoplasma dengan sitoskeleton aktin. Ligasi ICAM-1 oleh leukosit atau dengan pengikatan silang antibodi, yang secara efektif mensimulasikan pengikatan leukosit, telah menjelaskan banyak peristiwa pensinyalan yang diinduksi ICAM-1 di bagian hilir. Termasuk aktivasi Rho-GTPase, Src kinase dan sintase nitrat endotel, MAP kinase, dan protein kinase C- $\delta$  (PKC- $\delta$ ). Dengan memberi sinyal melalui molekul efektor ini, ICAM-1 berkontribusi terhadap regulasi sifat penghalang kritis pada sel endotel dan sel epitel. Berbagai jalur pensinyalan yang diatur oleh ICAM-1. Dalam sel endotel, ICAM-1 telah terbukti mengatur  $Ca^{2+}$  intraseluler tingkat dan menyebabkan aktivasi kontraktilitas miosin, yang keduanya penting untuk mempertahankan penghalang fungsional. Selain itu, ICAM-1 telah terbukti mengatur permeabilitas EC pada jaringan sehat dan meradang. Menariknya, sedangkan pada jaringan sehat, ICAM-1 memberi sinyal melalui aktivasi PKC untuk mengontrol fungsi penghalang, setelah stimulasi inflamasi, keterlibatan ICAM-1 dengan *rolling* leukosit menyebabkan aktivasi Src kinase untuk meningkatkan permeabilitas zat terlarut. ICAM-1 juga terbukti

mengaktifkan JNK dan mengarah pada internalisasi VE-cadherin, menyebabkan gangguan pada sambungan EC dan gangguan fungsi penghalang EC. ICAM-1 juga dapat memodulasi permeabilitas EC dengan mengatur produksi sitokin. Ikatan silang antibodi ICAM-1 di HUVEC meningkatkan produksi IL-8 dan CCL5 mana kedua molekul telah terbukti merusak permeabilitas EC (Bui et al., 2021).

*Intercellular Adhesion Molecules-1* (ICAM-1) selanjutnya dapat mempengaruhi permeabilitas IEC dengan memfasilitasi ligasi protein terlokalisasi apikal lainnya dengan mempertahankan PMN. Salah satu protein tersebut adalah CD44, yang mirip dengan ICAM-1, dapat berasosiasi dengan protein ERM untuk mengatur sitoskeleton aktin. Selain itu, CD44 melalui perekrutan metalloproteinase (MMP7 dan 9) merusak perakitan persimpangan dan dengan demikian mengganggu fungsi penghalang epitel (Bui et al., 2021).



Gambar 9. Representasi skematis dari proses fisiologis utama yang diatur oleh ICAM-1 (Bui et al., 2021).

### 2.4.3 Soluble Intercellular Adhesion Molecule -1(sICAM-1) sebagai biomarker inflamasi

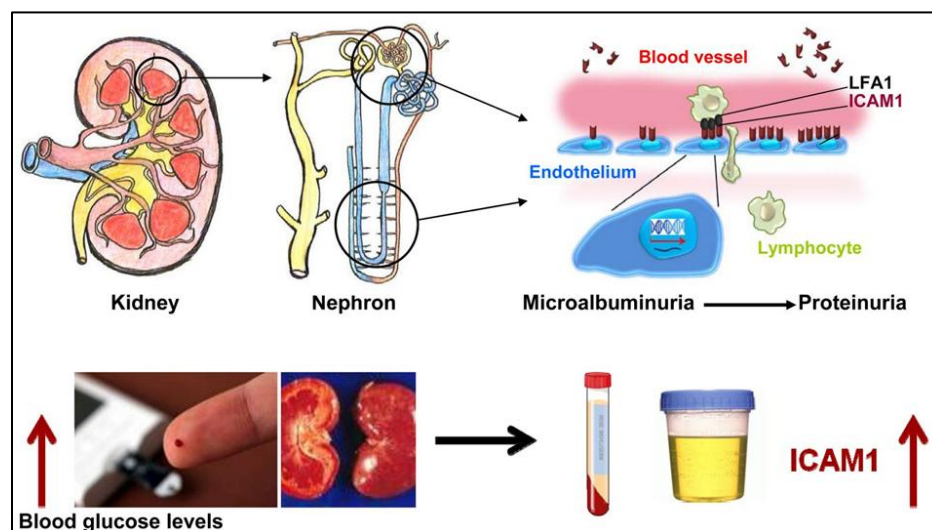
*Intercellular Adhesion Molecules-1* (ICAM-1) juga dapat ditemukan sebagai *soluble Intercellular Adhesion Molecules-1*(sICAM-1) pada berbagai gangguan inflamasi. sICAM-1 diproduksi sebagai isoform yang disambung atau sebagai hasil pembelahan proteolitik. Varian sambungan sICAM-1 terpotong pada domain transmembran sedangkan varian sICAM-1 mempertahankan kelima domain Ig ekstraseluler serupa dengan molekul ICAM-1 *full-length*. Sebaliknya, bentuk sICAM-1 yang dibelah secara enzimatis mungkin berbeda dalam komposisi domain Ignya tergantung pada protease yang mengkatalisis pembelahan tersebut. Telah dikemukakan bahwa protease umum termasuk elastase, cathepsin, dan metaloprotease dapat memediasi pembelahan ICAM-1, menghasilkan bentuk protein yang berpotensi berbeda secara struktural. Namun, apakah hal ini juga menyebabkan perbedaan fungsi biologis sICAM-1 selama peradangan masih belum ditentukan (Bui et al., 2021).

Kadar sICAM-1 meningkat pada model hewan dan dalam serum pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), asma, sepsis, aterosklerosis, penyakit jantung koroner, atau kanker. Peningkatan kadar sICAM berkorelasi dengan peradangan dan beberapa studi klinis menggunakan sICAM-1 sebagai penanda pengganti untuk memantau respons terhadap terapi (khususnya dalam studi klinis pasien kanker, akan dibahas dalam teks berikut) atau untuk mengklasifikasikan pasien dengan penyakit menular versus tidak menular. sindrom respon inflamasi sistemik, serta berbagai gangguan inflamasi. sICAM-1 telah terbukti meningkatkan respons pro dan anti-inflamasi. Tingkat sICAM-1 yang rendah telah terbukti memicu aktivasi NF $\kappa$ B dan ERK, menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi protein inflamasi makrofag (MIP)-1a, MIP-2, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , dan IL-6 (Sebaliknya, sICAM-1 tingkat tinggi meningkatkan migrasi EC dan angiogenesis,<sup>100</sup><sup>101</sup> menghambat interaksi leukosit-EC secara kompetitif,<sup>102</sup> dan mempromosikan aktivitas pro-perbaikan sel kekebalan (Bui et al., 2021).

#### 2.4.4 ICAM-1 pada pasien DM Tipe 2

Temuan Rubio-Guerra et al tahun 2007 kadar sICAM-1 berkorelasi signifikan dengan albuminuria pada pasien DM Tipe 2. Pasien DM Tipe 2 dengan komplikasi mikroangiopati diabetik memiliki tingkat ICAM-1 terlarut yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok diabetes tanpa komplikasi mikroangiopati dan subjek kontrol yang sehat. Gen ICAM-1 terletak di wilayah keterkaitan dengan diabetes dan *Diabetic Nephropaty* (DN). Kedua, polimorfisme K469E pada gen ICAM-1 dikaitkan dengan diabetes dan DN. Kadar ICAM-1 serum secara bertahap meningkat dari kadar rendah pada albuminuria normal ke kadar tinggi pada mikroalbuminuria dan bahkan ke kadar lebih tinggi pada proteinuria (Gu et al., 2013).

Kemungkinan peran ICAM-1 dalam perkembangan nefropati diabetik dapat dilihat pada gambar 9. Pada kondisi diabetes dengan hiperglikemia, transkripsi gen ICAM-1 dalam nuklei meningkat dan ekspresi gen ICAM-1 pada permukaan sel endotel diregulasi. Aktivitas pengikatan protein ICAM-1 dengan protein adhesi leukosit-1 (LFA-1) meningkat dan lebih banyak limfosit dari darah ditransfer ke sel glomeruli dan kapiler peritubular nefron di ginjal. Akibatnya, kadar ICAM-1 serum meningkat. Terjadi cedera pada glomeruli dan tubulus ginjal dan protein dilepaskan ke urin (Gu et al., 2013).

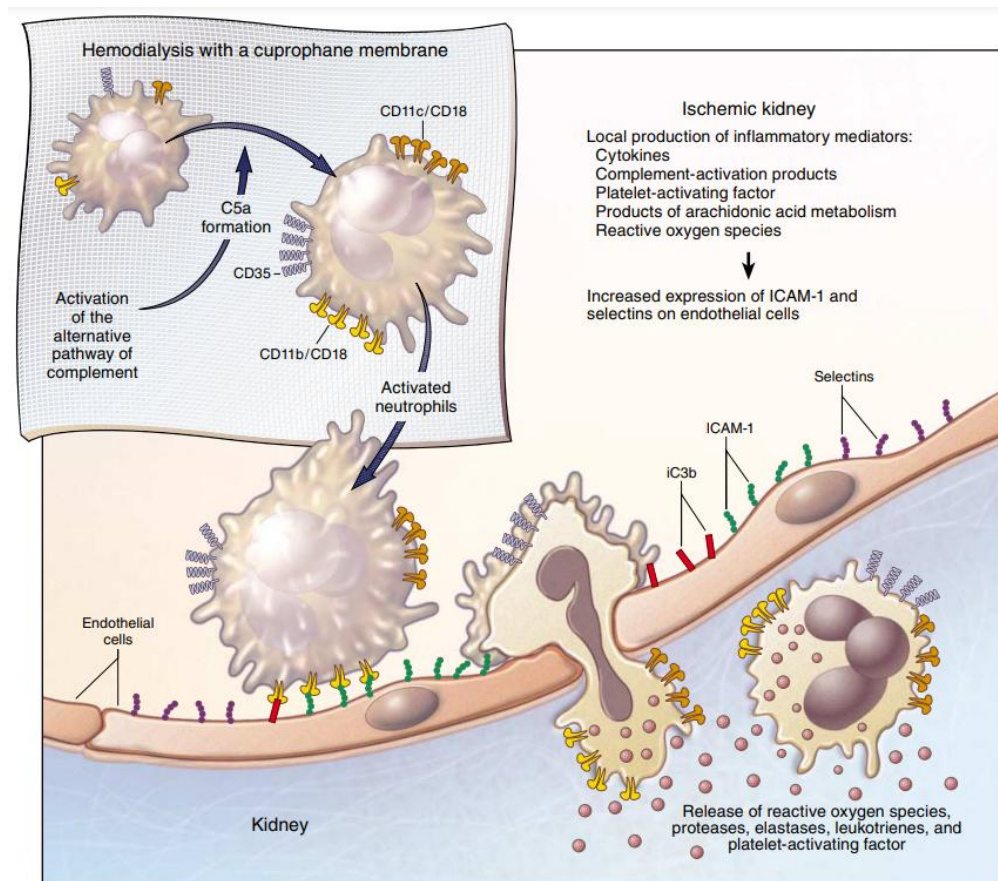


Gambar 10. Peran ICAM-1 pada Nefropati Diabetik (Gu et al., 2013)

#### 2.4.5 ICAM-1 pada pasien AKI

Bukti disfungsi endotel juga berasal dari eksperimen yang menemukan ekspresi ICAM-1 berlebih oleh sel endotel vaskular dan peningkatan ekspresi integrin pengikat peptida Arg-Gly-Asp (RGD) pada AKI iskemik. Setelah pertukaran leukosit awal, adhesi yang kuat terjadi melalui interaksi antara integrin sel endotel dan *Intercellular Adhesion Molecules-1* (ICAM-1). Blokade integrin CD11/CD18, ICAM-1, atau defisiensi ICAM-1, semuanya ditemukan untuk melindungi dari cedera ginjal iskemik (Dr.Zezo, 2019).

Pada ginjal iskemik, produksi mediator inflamasi lokal dikaitkan dengan peningkatan ekspresi molekul adhesi, seperti molekul adhesi antarsel 1 (ICAM-1) dan P- dan E-selectin, pada sel endotel dan peningkatan produksi counterreceptor pada leukosit. Interaksi antara leukosit dan sel endotel dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah kecil, dan ekstrasvasi neutrofil dapat memperburuk kerusakan jaringan pada ginjal pasca iskemik. Lebih jauh, ketika darah bersentuhan dengan benda asing (seperti membran cuprophane selama hemodialisis), sistem komplemen diaktifkan oleh jalur alternatif, yang mengarah pada pelepasan fragmen aktif secara biologis (misalnya, anafilatoksin C3a dan C5a). Secara khusus, stimulasi neutrofil yang diinduksi C5a menghasilkan peningkatan ekspresi berbagai reseptor, seperti CD11b/CD18, yang mengikat ICAM-1 dan fragmen komplemen yang dinonaktifkan iC3b pada sel endotel. Interaksi serupa antara leukosit dan sel endotel yang meningkatkan iskemia ginjal dapat terjadi pada sepsis (Thadani et al., 1996).



Gambar 11. Kemungkinan Peran Aktivasi Neutrofil oleh Membran Dialisis pada Gagal Ginjal Akut Iskemik (Thadani et al., 1996).

## 2.5 Neutrophyl Lymphocyte Ratio (NLR)

Pengamatan terhadap Neutrofilia dan limfositopenia setelah trauma, operasi besar dan dipelajari secara terpisah pada akhir abad ke-20. Pembedahan besar menimbulkan respons stres endokrin, ditandai dengan peningkatan kortisol serum, prolaktin, adrenalin plasma, dan noradrenalin. Selain itu, stres bedah disertai dengan limfopenia dan granulositosis pada darah tepi. Perubahan sel darah putih perifer telah dibuktikan setelah operasi dan juga setelah infus kortisol dalam percobaan pada kelinci. Limfosit diisolasi dari darah vena perifer, diberi label dengan indium-111-tropolene dan disuntikkan kembali secara intravena ke kelinci. Redistribusi limfosit dicitrakan dengan kamera sinar gamma dan dihitung dengan komputer yang terhubung 2, 4 dan 7 jam setelah sayatan kulit. Hasilnya menunjukkan bahwa pembedahan besar menyebabkan redistribusi limfosit dari darah tepi ke jaringan limfatik. Marginasi dan redistribusi sebagian besar bertanggung

jawab atas limfopenia dalam darah vena perifer Toft dkk pada tahun 1993. Dionigi (1994) pertama kali memperhatikan bahwa limfopenia selama operasi besar disebabkan oleh respons fisiologis populasi limfosit terhadap tingginya kadar kortisol, prolaktin, dan katekolamin dalam serum (Zahorec, 2021).

Hasil uji klinis mengamati sebelumnya bahwa neutrofilia dan limfositopenia mencerminkan respons fisiologis alami dari leukosit yang bersirkulasi terhadap stres, cedera, trauma, pembedahan besar, bakteremia, peradangan sistemik, SIRS, dan sepsis. Neutrofil memainkan peran penting dalam respon imun bawaan termasuk fagositosis, dan pelepasan berbagai sitokin dan mediator molekul. Limfositopenia adalah ciri terjadinya stress sedangkan peradangan disebabkan oleh demarginasi, redistribusi, dan percepatan apoptosis. NLR menunjukkan keseimbangan antara respons imun bawaan dan adaptif dan merupakan indikator yang sangat baik untuk peradangan dan stres secara bersamaan. Perubahan sebaliknya pada jumlah neutrofil dan limfosit merupakan proses dinamis multifaktorial yang bergantung pada penyesuaian dan regulasi berbagai proses imunologi, neuroendokrin, humoral dan biologis seperti marginasi/ demarginasi, mobilisasi/redistribusi, percepatan/penundaan apoptosis, pengaruh hormon stres dan simpatis/ ketidakseimbangan parasimpatis dari sistem saraf otonom. Pengamatan ini didukung oleh sistem biologi dan teori endobiogeni. K. Hedayat (2020) menerapkan teori endobiogeni sebagai pendekatan sistem global pada sistem kehidupan. Menurut teori ini, sistem neuroendokrin adalah pengelola metabolisme. Sistem saraf otonom mengkalibrasi dan mengurutkan waktu, durasi, amplitudo dan intensitas fungsi endokrin, dan sistem endokrin mengatur koherensi aktivitas metabolisme di seluruh tubuh (Zahorec, 2021).

Perjalanan populasi leukosit yang berbeda ini harus diungkapkan dengan sebuah angkayang akan mengukur tingkat keparahan respon inflamasi imun terhadap stres. Hasil uji klinis pusat tunggal bersama dengan pengamatan sebelumnya bahwa neutrofilia dan limfositopenia mencerminkan respons fisiologis alami dari leukosit yang bersirkulasi terhadap stres, cedera, trauma, pembedahan besar, bakteremia, peradangan sistemik, SIRS, dan sepsis menimbulkan pertanyaan tentang

bagaimana caranya. mengungkapkan fenomena ini. Ditemukan bahwa ekspresi optimal dari hubungan antara perubahan dinamis neutrofil dan limfosit adalah rasionya. Kami menyarankan rasio neutrofil terhadap limfosit sebagai parameter intensitas stres neuroendokrin dan respons inflamasi imun yang paling tepat, sederhana dan dapat diandalkan, yang disebut sebagai faktor stres neutrofil/limfosit (NLSF). Rasio ini merupakan ekspresi terbaik dari hubungan fungsional yang erat antara dua populasi leukosit imunokompeten mendasar, yaitu granulosit neutrofil (sistem imun bawaan) dan limfosit (sistem imun adaptif) . *Neutrofil limfosit ratio* (NLR) mudah diperoleh dengan membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut dari jumlah darah lengkap perifer. Awalnya, NLR telah disarankan sebagai indeks sederhana dari sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS) dan stres pada pasien sakit kritis, untuk mengevaluasi tingkat keparahan sepsis dan infeksi sistemik, termasuk bakteremia (Zahorec, 2021).

#### **2.5.1 NLR pada Pasien DM Tipe 2**

Komplikasi DM jangka panjang tergolong dalam Tipe makrovaskular yang mengacu pada aterosklerosis dengan berkembangnya penyakit arteri koronaria, stroke, penyakit pembuluh darah perifer dan meningkatnya risiko infeksi. Keadaan diabetes merupakan suatu kondisi yang dianggap sebagai keadaan inflamasi sub klinis. Peradangan telah diusulkan sebagai bagian dari diabetes, pasien dengan DM Tipe-2 tanpa aterosklerosis ditemukan memiliki tingkat reaktan fase akut yang lebih tinggi daripada orang sehat. Pemeriksaan hitung leukosit merupakan penanda klasik proses inflamasi. Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) telah menjadi penanda baru inflamasi yang potensial untuk mengetahui adanya inflamasi kronik. NLR adalah marker inflamasi yang dapat dideteksi secara sederhana, efisien dan terpercaya karena stabilitas dan kepekaannya tinggi. Jumlah neutrofil yang tinggi adalah penanda proses peradangan non spesifik destruktif yang sedang terjadi dan jumlah limfosit yang rendah adalah penanda regulasi kekebalan tubuh yang tidak kuat (Nurdin et al., 2021).

Dalam studi cross sectional, Chung et al. menemukan neutrofil yang lebih tinggi dan jumlah limfosit yang lebih rendah pada pasien dengan mikroalbuminuria dan nefropati nyata dibandingkan dengan penderita diabetes tanpa albuminuria. Namun demikian, kegunaan NLR sebagai

prediktor perburukan fungsi ginjal pada pasien diabetes belum diketahui (Azab et al., 2012).

Peran dominan NLR terlihat dalam berbagai penelitian yang dilakukan pada pasien diabetes. Shiny, et al dan Lou, et al mengungkapkan bahwa peningkatan NLR memiliki hubungan yang kuat dengan intoleransi glukosa dan resistensi insulin pada pasien diabetes tipe 2. Mengenai komplikasi mikrovaskular terkait diabetes, penelitian menunjukkan bahwa NLR mempunyai penanda prediktif yang dapat diandalkan untuk nefropati diabetik, retinopati, dan ulkus kaki diabetikum tahap awal. Selain itu, peningkatan NLR merupakan prediktor kejadian kardiovaskular utama pada pasien sindrom koroner akut dan penyakit arteri koroner. dan juga dikaitkan dengan peningkatan ketebalan intima-media arteri karotis pada pasien diabetes tipe 2 (Hussain et al., 2017).

#### **2.5.2 NLR pada Pasien AKI**

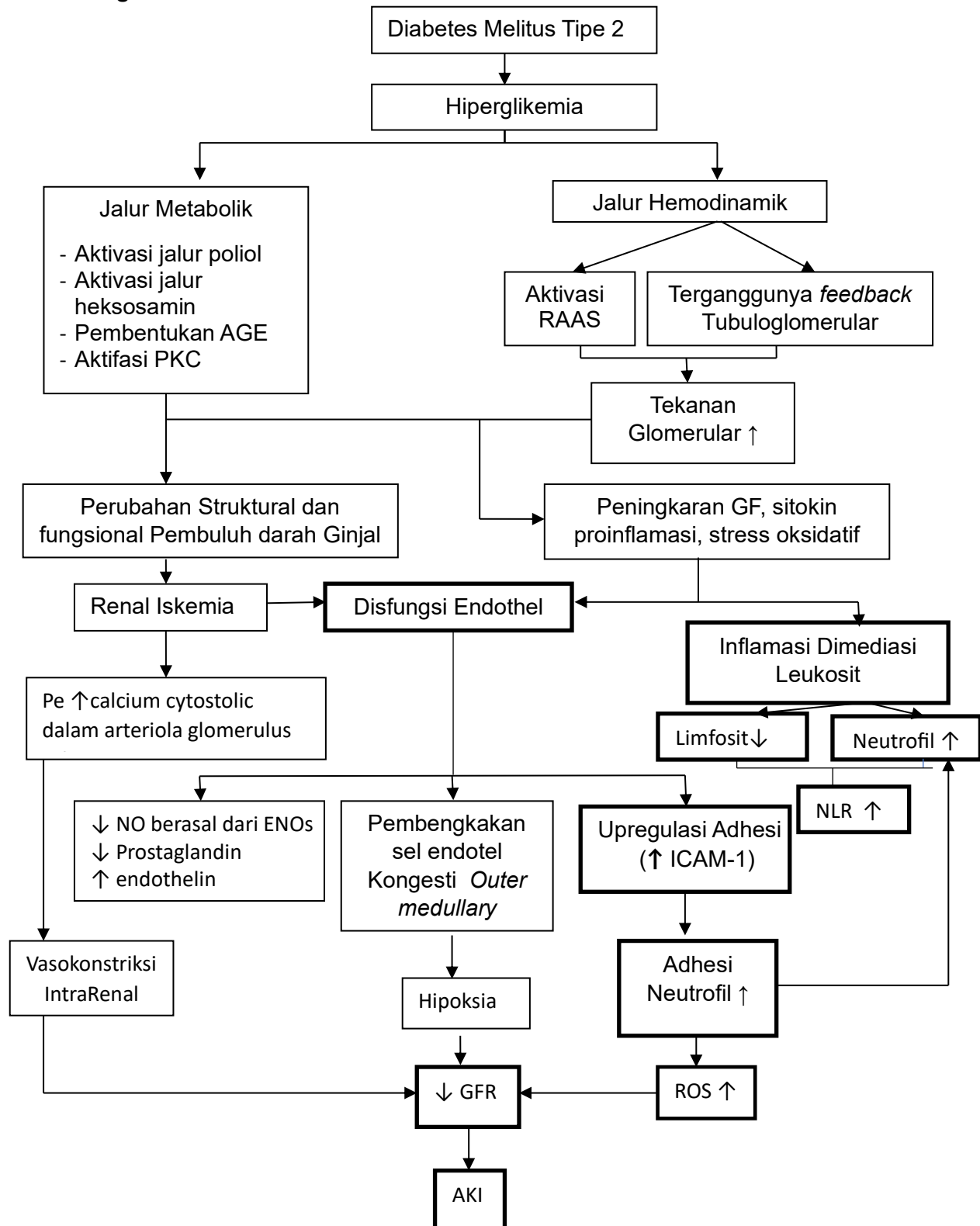
Pada penelitian Jia chen dkk menunjukkan bahwa NLR dapat berfungsi sebagai penanda independen terhadap perkembangan AKI dan efek samping di rumah sakit, termasuk kematian. NLR memiliki hubungan berbentuk J dengan hasil jangka pendek dan menengah. NLR adalah penanda yang sederhana, hemat biaya, dan tersedia yang dapat digunakan untuk stratifikasi risiko dini pada pasien penyakit kritis dengan cedera ginjal akut (Jin et al., 2022). Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa peningkatan NLR dikaitkan dengan kematian pada pasien AKI. Pada penelitian wei dkk menunjukkan hubungan antara NLR dengan kematian dan dampak buruk akibat AKI dengan sepsis (Wei et al., 2024).

Mediator inflamasi berperan penting dalam patogenesis AKI iskemik, nefrotoksik, atau septik. Dr. Zhu dan rekannya mengeksplorasi kemampuan rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) sebagaimana didefinisikan oleh hasil bagi jumlah neutrofil dan limfosit absolut, untuk memprediksi hasil yang merugikan (kebutuhan akan RRT, mortalitas) pada pasien rawat inap dengan AKI. Hasil utama dari analisis retrospektif mendukung konsep dasar bahwa penanda NLR memiliki potensi diagnostik dan prognostik pada penyakit yang diperantarai peradangan. Namun, di Pada tahap ini, masih banyak kekhawatiran yang belum terselesaikan mengenai validitas dan reliabilitas hasil serta ketidakpastian mengenai mekanisme yang mendasari hubungan

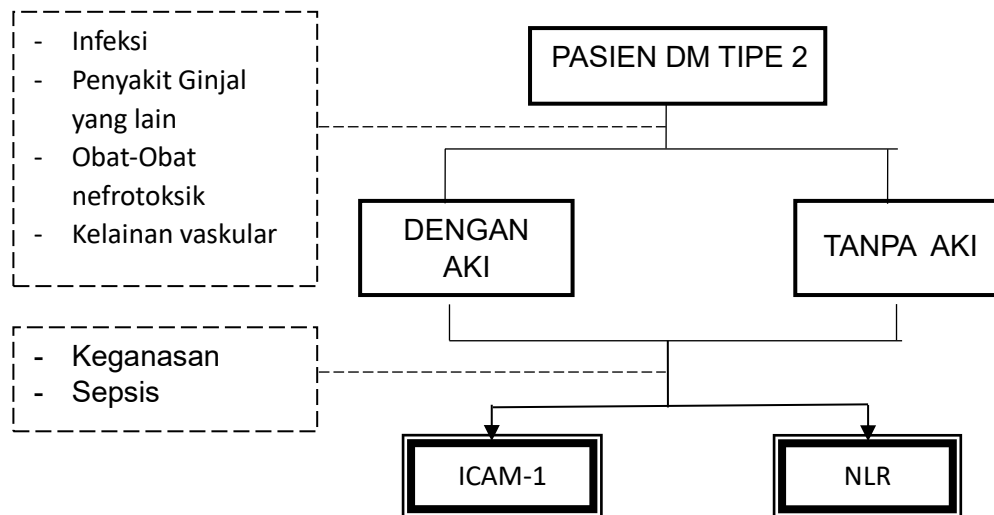
antara peningkatan NLR dan prognosis buruk. Pertama, tidak ada uji coba prospektif acak yang menguji kemampuan prediksi NLR pada pasien dengan AKI. Keterbatasan dari semua penelitian kohort retrospektif mencakup kurangnya penilaian terpusat terhadap kejadian klinis, penilaian yang tidak lengkap terhadap faktor perancu yang diketahui (merokok, obesitas, dan penyakit penyerta), dan dokumentasi yang tidak konsisten mengenai obat yang diresepkan atau diberikan sendiri. Studi retrospektif tidak dapat membedakan antara penyebab dan kejadian (Lang, 2021).

## 2. 6 KERANGKA PENELITIAN

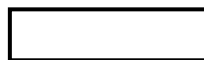
### 2.6.1 Kerangka Teori



### 2.6.2 Kerangka Konsep



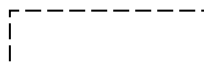
Keterangan :



Variabel bebas



Variabel tergantung



Variabel perancu

## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian studi *cross-sectional* untuk menganalisis kadar *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) serum dan nilai *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien DM Tipe 2 yang mengalami *Acute Kidney Injury* (AKI).

#### 3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

##### 3.2.1 Tempat Penelitian

1. Rumah sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaringnya untuk pengambilan sampel penelitian.
2. Instalasi Laboratorium Biologi Molekular *Hasanuddin University Medical-Research Center* (HUM-RC) untuk pemeriksaan kadar ICAM-1 serum

##### 3.2.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan selama bulan Januari 2025.

#### 3.3. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah semua pasien dewasa yang melakukan pemeriksaan di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaringnya dan yang dinyatakan sebagai penderita DM Tipe 2 dengan AKI dan pasien DM Tipe 2 tanpa AKI.

#### 3.4. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian (kriteria inklusi dan eksklusi).

#### 3.5 Perkiraan Besaran Sampel

Perkiraan besar sampel dapat dihitung berdasarkan pendekatan rumus untuk uji dua kelompok tidak berpasangan sebagai berikut

$$N1=n2= 2 \left[ \frac{(Z\alpha+Z\beta).S}{X1-X2} \right]^2$$

Keterangan :

$n_1=n_2$  =Jumlah sampel yang diperlukan untuk kelompok 1 dan kelompok 2

$Z\alpha$  = Tingkat kepercayaan 95% dengan nilai 1,96

$Z\beta$  = Kekuatan uji 80% dengan nilai 0,842

S = Simpangan baku dengan nilai 10

$X_1-X_2$  = Selisih rerata dari dua kelompok yang bermakna dengan nilai 7.3

Berdasarkan rumus diatas diperoleh jumlah sampel sebanyak 30 untuk masing-masing kelompok DM Tipe 2 tanpa AKI dan DM Tipe 2 dengan AKI

### **3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

#### **3.6.1 Kriteria Inklusi**

1. Pria dan wanita dewasa yang didiagnosis DM Tipe 2 oleh klinisi di KSM Ilmu Penyakit Dalam
2. Pria dan wanita dewasa dirawat dengan diagnosa DM Tipe 2 disertai AKI oleh klinisi di KSM Ilmu Penyakit Dalam
3. Bersedia ikut dalam penelitian dengan mengisi dan menandatangani *informed consent*.

#### **3.6.2 Kriteria Eksklusi**

1. Subyek yang sedang mengalami sepsis dan keganasan.
2. Pasien dengan penyakit ginjal lainnya selain AKI
3. Sampel serum ikterik, lipemik atau hemolisis dan tidak memungkinkan untuk dilakukan pengambilan sampel ulang

### **3.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik**

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan seizin dan sepengetahuan penderita yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin-Rumah RS UNHAS - RS Wahidin Sudirohusodo, Makassar Nomor: 23/UN4.6.4.5.31/PP36/ 2025.

### 3.8 Cara Kerja

#### 3.8.1 Alokasi Subyek

1. Penelitian dilakukan pada semua orang dewasa yang didiagnosis DM Tipe 2 dan DM Tipe 2 disertai AKI oleh klinisi di KSM Ilmu Penyakit Dalam di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

#### 1.8.2 Cara Penelitian

1. Dilakukan pencatatan identitas pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan penjelasan lengkap kepada pasien atau keluarganya mengenai apa yang akan dilakukan terhadap mereka dan bila setuju mereka akan mengisi dan menandatangani *informed consent*.
2. Melakukan pencatatan hasil darah rutin pasien untuk perhitungan NLR
3. Dilakukan pengambilan darah vena dari vena *mediana cubiti* sebanyak 6 cc menggunakan *vacuum tube* dengan penutup warna merah (tanpa antikoagulan dan mengandung *clot activator*). Serum diperoleh setelah tabung berwarna merah yang berisi darah dibiarkan membeku selama 30 menit pada suhu ruangan dan disentrifus selama 5 menit dengan kecepatan 3000 rpm. Sampel serum ikterik, lipemik atau hemolisis dikeluarkan dari penelitian ini. Sampel biologis disimpan pada suhu -20°C selama 1,5 bulan hingga sampel siap untuk diperiksa.
4. Dilakukan pemeriksaan ICAM-1 dengan metode *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) menggunakan alat Microplate reader Biobase di HUM-RC RS Universitas Hasanuddin, Makassar.

#### 3.8.3 Prosedur Tes Laboratorium ICAM-1

##### a. Persiapan sampel

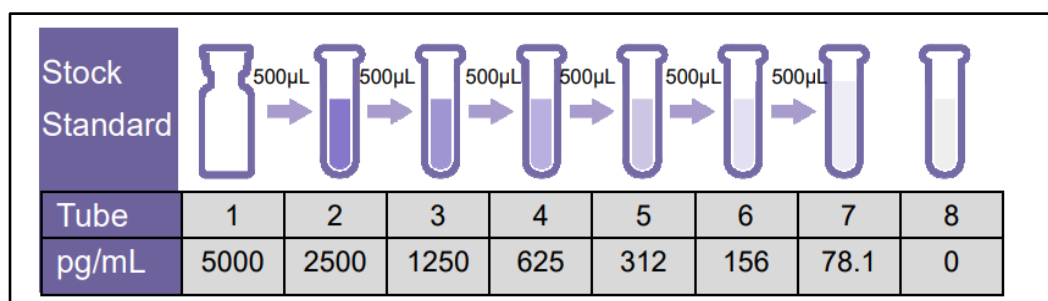
Sampel berupa serum yang diperoleh dari tindakan flebotomi vena. Jika menggunakan sampel serum, biarkan sampel membeku selama 2 jam pada suhu kamar atau semalaman pada suhu 2-8°C Sentrifus selama 20 menit dengan kecepatan 1.000 rpm. Kumpulkan supernatan untuk melakukan pengujian. Kumpulkan serum dan lakukan pemeriksaan. Jika menggunakan sampel plasma, kumpulkan plasma menggunakan EDTA atau heparin sebagai antikoagulan. Centrifuge sampel selama 15 menit pada 1000×g pada 2-8°C dalam waktu 30 menit setelah pengumpulan. Kumpulkan supernatan untuk melakukan pengujian.

### b. Alat dan Bahan

- 1) Pembaca pelat mikro dengan filter panjang gelombang  $450\text{nm} \pm 10\text{nm}$
- 2) Pipet tunggal atau multi-saluran presisi dan ujung sekali pakai.
- 3) Inkubator mampu mempertahankan suhu  $37^\circ\text{C}$
- 4) Tabung Eppendorf untuk mengencerkan sampel
- 5) Kertas penyerap untuk mengeringkat pelat mikrotiter
- 6) Air deionisasi atau air suling
- 7) Wadah untuk larutan pencuci

### c. Persiapan reagen

1. Bawa semua komponen kit dan sampel ke suhu ruangan ( $18\text{-}25^\circ\text{C}$ ) sebelum digunakan.
2. **Standar** : Rekonstitusi Standar dengan 2,0 mL Diluent Buffer, simpan selama 10 menit pada suhu ruangan, kocok perlahan (jangan sampai berbusa). Konsentrasi standar dalam larutan stok adalah 5000 pg/mL. Siapkan 7 tabung berisi 0,5 mL Diluent Buffer dan gunakan standar yang telah diencerkan untuk menghasilkan seri pengenceran ganda sesuai dengan gambar yang ditunjukkan di bawah ini. Campur setiap tabung secara menyeluruh sebelum pemindahan berikutnya. Siapkan seri pengenceran dengan 7 poin; misalnya: 5000 pg/mL, 2500 pg/mL, 1250 pg/mL, 625 pg/mL, 312 pg/mL, 156 pg/mL, 78,1 pg/mL, dan tabung EP terakhir dengan Diluent Buffer adalah blanko pada 0 pg/mL.



Gambar 12 : Pengenceran sampel (MyBioSour, n.d.).

3. **Reagen Deteksi A dan Reagen Deteksi B** : Putar atau sentrifus sebentar larutan Deteksi A dan Deteksi B sebelum digunakan.

Encerkan hingga mencapai konsentrasi kerja dengan Penyangga Pengencer, masing-masing (1:100).

4. **Wash Buffer** : Encerkan 20 mL konsentrat Larutan Pencuci (30×) dengan 580 mL air deionisasi atau air suling untuk menyiapkan 600 mL Larutan Pencuci (1×).
5. **TMB Substrate** : Hisap dosis larutan yang dibutuhkan dengan ujung yang telah disterilkan. Jangan buang sisa larutan kembali ke dalam vial.

#### d. Prinsip Tes

Plat mikrotiter yang disediakan dalam kit ini telah dilapisi terlebih dahulu dengan antibodi khusus untuk ICAM-1. Standar atau sampel kemudian ditambahkan ke sumur plat mikrotiter yang sesuai dengan preparat antibodi terkonjugasi biotin khusus untuk ICAM-1. Selanjutnya, Avidin yang terkonjugasi dengan Horseradish Peroxidase (HRP) ditambahkan ke setiap sumur plat mikro dan diinkubasi. Setelah larutan substrat TMB ditambahkan, hanya sumur yang berisi ICAM-1, antibodi terkonjugasi biotin, dan Avidin terkonjugasi enzim yang akan menunjukkan perubahan warna. Reaksi enzim-substrat diakhiri dengan penambahan larutan asam sulfat dan perubahan warna diukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang  $450\text{nm} \pm 10\text{nm}$ . Konsentrasi ICAM-1 dalam sampel kemudian ditentukan dengan membandingkan OD sampel dengan kurva standar.

#### e. Cara Kerja

1. Tentukan sumur untuk larutan baku, blanko, dan sampel. Siapkan 7 sumur untuk standar, 1 sumur untuk blanko. Tambahkan 100µL masing-masing pengenceran standar (baca Persiapan Reagen), blanko, dan sampel ke dalam sumur yang sesuai. Tutup dengan *Plate sealer*. Inkubasi selama 2 jam pada suhu 37°C.
2. Buang cairan dari setiap sumur, jangan dicuci.
3. Tambahkan 100µL larutan kerja Reagen Deteksi A ke setiap sumur. Inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C setelah menutupinya dengan *Plate sealer*.
4. Aspirasikan larutan dan cuci dengan 300µL 1× Wash Solution ke setiap sumur menggunakan botol semprot, pipet *multichannel*, dispenser

*manifold* atau alat cuci otomatis, dan biarkan selama 1-2 menit. Buang sisa cairan dari semua sumur secara menyeluruh dengan mengetukkan pelat ke kertas penyerap. Cuci bersih sebanyak 3 kali. Setelah pencucian terakhir, buang sisa Wash Buffer dengan menyedot atau menuangkannya. Balikkan pelat dan tepuk-tepukkan pada kertas penyerap.

5. Tambahkan 100 $\mu$ L larutan kerja Detection Reagen B ke setiap sumur. Inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C setelah menutupinya dengan Plate sealer.
6. Ulangi proses aspirasi/pencucian sebanyak 5 kali seperti yang dilakukan pada langkah 4.
7. Tambahkan 90 $\mu$ L *Substrate Solution* ke setiap sumur. Tutup dengan *Plate sealer* baru. Inkubasi selama 15-25 menit pada suhu 37°C (Jangan melebihi 30 menit). Lindungi dari cahaya. Cairan akan berubah menjadi biru setelah penambahan Larutan Substrat.
8. Tambahkan 50 $\mu$ L *Stop Solution* ke setiap sumur. Cairan akan berubah menjadi kuning setelah penambahan *Stop Solution*. Campur cairan dengan mengetuk sisi pelat. Jika perubahan warna tidak tampak merata, ketuk pelat dengan lembut untuk memastikan pencampuran menyeluruh.
9. Bersihkan tetesan air dan sidik jari di dasar pelat dan pastikan tidak ada gelembung di permukaan cairan. Jalankan pembaca mikropelat dan segera lakukan pengukuran pada 450nm.

**f. Perhitungan hasil**

Rata-ratakan pembacaan duplikat untuk setiap standar, kontrol, dan sampel, lalu kurangi rata-rata kerapatan optik standar nol. Buat kurva standar dengan memplot rata-rata OD dan konsentrasi untuk setiap standar dan gambar kurva yang paling sesuai melalui titiktitik pada grafik atau buat kurva standar pada kertas grafik log-log dengan konsentrasi ICAM-1 pada sumbu y dan absorbansi pada sumbu x. Menggunakan perangkat lunak plot, (misalnya, curve expert 1.30), juga direkomendasikan. Jika sampel telah diencerkan, konsentrasi yang terbaca dari kurva standar harus dikalikan dengan faktor pengenceran

#### g. Spesifikasi

Sensitivitas : Deteksi minimum 31 pg/mL

Rentang Deteksi 78.1- 5000 pg/mL

### 3.9 Definisi operasional dan kriteria objektif

1. Pasien DM Tipe 2 adalah subjek jenis kelamin pria dan wanita usia > 18 tahun yang telah didiagnosis DM Tipe 2 oleh klinisi di KSM Ilmu Penyakit Dalam
2. Pasien DM Tipe 2 dengan AKI adalah pasien yang dirawat dengan diagnosis DM Tipe 2 disertai AKI sesuai diagnosis oleh klinisi di KSM Ilmu Penyakit Dalam
3. Pasien dengan penyakit keganasan adalah pasien yang didiagnosis dan dirawat dengan penyakit keganasan oleh klinisi.
4. Pasien Sepsis adalah pasien yang didagnosis sepsis oleh klinisi.
5. Pasien dengan gangguan ginjal lainnya selain AKI adalah pasien yang memiliki riwayat penyakit ginjal sebelumnya seperti CKD, batu saluran kemih, kista ginjal dan lain-lain
6. Kadar ICAM-1 adalah kadar molekul adhesi ICAM-1 serum yang diukur dengan metode ELISA menggunakan kit ELISA (MyBioSource U.S.A ) dengan satuan pg/mL
7. *Neutrophyl Liymphocyte Ratio* merupakan perbandingan nilai neutrofil absolut dan limfosit absolut yang diukur dengan metode *flow cytometry* dengan *automated hematology analyzer* yang datanya diambil hasil darah rutin pasien pada hari pertama masuk rumah sakit. Nilai rata-rata NLR pada dewasa sehat = 1.65

### 3.10 Metode Analisis

Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data, kemudian dianalisis dengan metode statistik yang sesuai menggunakan SPSS sebagai berikut:

1. Uji Normalitas dengan menggunakan Kolmogorov smirnov
2. Data terdistribusi normal digunakan uji *Independent T Test* dan data yang tidak terdistribusi normal menggunakan uji Mann Whitney
3. Perhitungan statistik deskriptif yaitu nilai minimum, maksimum mean dan standar deviasi untuk variabel data numerik.
4. Uji Korelasi menggunakan uji Pearson

### 3.11 Skema Alur Penelitian

