

KARYA AKHIR

**KADAR INTERLEUKIN 18 URIN (uIL-18) PADA ANAK
GANGGUAN GINJAL AKUT (GgGA) DENGAN SEPSIS**

**URINE INTERLEUKIN-18 (uIL-18) LEVELS IN PEDIATRIC ACUTE
KIDNEY INJURY (AKI) WITH SEPSIS**

MAYA SUSANTI

C 105171004



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

**KADAR INTERLEUKIN 18 URIN (uIL-18) PADA ANAK
GANGGUAN GINJAL AKUT (GgGA) DENGAN SEPSIS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

MAYA SUSANTI

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**KADAR INTERLEUKIN 18 URIN (uIL-18) PADA ANAK
GANGGUAN GINJAL AKUT (GgGA) DENGAN SEPSIS**

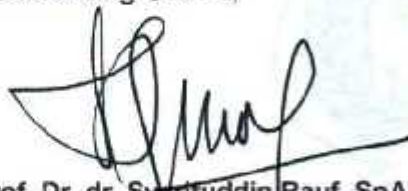
Disusun dan diajukan oleh:

MAYA SUSANTI
NIM: C105 171 004

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 1 November 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



dr. Jusli, M.Kes, SpA(K)
NIP. 19760517 200312 1 008

Ketua Program Studi,



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

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,



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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Maya Susanti

Nomor Mahasiswa : C105 171 004

Program studi : Biomedik / Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, November 2021

Yang menyatakan,



Maya Susanti

KATA PENGANTAR

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

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

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K)** dan **dr. Jusli, M.Kes, Sp. A(K)** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini. Serta **(Alm) Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** yang sebelumnya menjadi pembimbing materi dan metodologi di akhir hayat

beliau selalu memotivasi kami untuk selalu belajar metodologi sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **Dr. dr. Martira Maddeppungeng, Sp.A(K)** dan **dr. A. Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, Sp. A(K)**.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.

5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya ibunda **dr. Sitti Nurmalia Mallapassi, Sp.S** serta **dr. Muh. Husain, Sp.B** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Suami tercinta saya **Akhmar, ST, MAP** dan anak kesayangan saya **Muhammad Asyam Alfath dan Muhammad Alkhalifi Zikri Hadi** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
8. Saudara kandung saya **drg. Yuli Susantiawaty, Sp. Pros.** dan **dr. Muhammad Arif** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama Angkatan Juli 2017 (**TOP TEN**) : **dr. Johan Gautama, Sp.A, dr. Try Kartika Eka Putri K, dr. Nadya A.R Bubakar, dr. Rini Wulandari, dr. Nur Ramdhani, dr. Rugayyah, dr. Zukmianty Suaib, dr. Desi Nandiyarizky dan dr. Andi Arwinny Asmasary** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.

10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

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

Makassar, November 2021

Maya Susanti

ABSTRAK

Latar Belakang

Sepsis merupakan faktor risiko penting terjadinya gangguan ginjal akut (GgGA), terutama pada pasien dengan penyakit kritis. Mortalitas pada pasien sepsis yang disertai GgGA masih tinggi. Saat ini kreatinin kurang dapat diandalkan karena kadarnya meningkat secara lambat. Biomarker untuk deteksi dini GgGA telah banyak diteliti. Interleukin 18 urin (uL18) merupakan biomarker potensial dalam penegakkan diagnosis dan memprediksi keparahan cedera ginjal pada sepsis.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan menilai kadar uL-18 pada anak GgGA dengan sepsis.

Metode. Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo pada bulan April sampai September 2021. Populasi penelitian adalah semua penderita sepsis yang berumur 1 bulan sampai 18 tahun. Penelitian ini membandingkan kadar uL-18 pada kelompok anak sepsis yang mengalami GgGA dan yang tidak mengalami GgGA.

Hasil. Penelitian ini melibatkan 81 anak sepsis yang terbagi atas 2 kelompok, 36 anak sepsis dengan GgGA dan 45 anak sepsis tidak GgGA. Kadar uL-18 secara signifikan lebih tinggi pada pasien sepsis yang mengalami GgGA dibandingkan dengan yang tidak mengalami GgGA dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Kadar uL-18 3,868 ng/ml merupakan titik potong yang paling optimal sebagai nilai pembeda pada anak sepsis yang mengalami GgGA dan tidak mengalami GgGA dengan nilai sensitivitas 91,7%, spesifisitas 91,1% nilai prediksi positif 89,2%, nilai prediksi negatif 93,2%, *area under curve* (AUC) 0,969 dengan nilai $p = 0,000$ ($< 0,05$).

Kesimpulan. Kadar uL18 lebih tinggi pada pasien GgGA dibandingkan tidak GgGA pada pasien sepsis anak. uL18 diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan uL-18 sebagai biomarker baru terjadinya GgGA pada sepsis

Kata kunci: GgGA, sepsis, urin, Interleukin 18, KDIGO

ABSTRACT

Background. Sepsis is an important risk factor for acute kidney injury (AKI), especially in critically ill patients. Mortality in septic patients with AKI is still high. Currently creatinine is less reliable because its levels increase slowly. Biomarkers for the early detection of AKI have been widely studied. Urinary interleukin 18 (uIL18) is a potential biomarker in establishing the diagnosis and predicting the severity of kidney injury in sepsis.

Purpose. This study aims to assess uIL-18 levels in AKI children with sepsis.

Method. This study used a cross sectional design conducted at Central General Hospital (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo from April to September 2021. The population of this study are all sepsis sufferers from 1 month old to 18 years old. This study compared urine IL18 levels in a group of sepsis with AKI and a group of sepsis without AKI.

Results. This study involved 81 patients with sepsis who were divided into 2 groups, 36 patients in the AKI group and 45 patients in the non-AKI group. The initial urine urine IL18 levels was significantly increased in AKI groups with p value = 0,000 ($p < 0,05$) urine levels of IL18 3.868 ng/ml is the most optimal cut-off point as a differentiating value in a group of sepsis with AKI and a group of sepsis without AKI with a sensitivity value of 91.7%, specificity 91.1%, positive predictive value 89.2%, negative predictive value 93.2%, area under curve (AUC) 0.969 with p value = 0.000 (< 0.05).

Conclusion. Urine IL18 levels were higher in AKI patients than non-AKI in pediatric septic patients. Urine IL18 levels is expected to be considered as a new biomarker of AKI in sepsis

Keywords: AKI, sepsis, urine, Interleukin 18, KDIGO

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang Masalah	1
I.2. Rumusan Masalah	7
I.3. Tujuan Penelitian	7
I.3.1. Tujuan Umum	7
I.3.2. Tujuan Khusus	7
I.4. Hipotesis Penelitian	7
I.5. Manfaat penelitian	8
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	9
II.1. Gangguan ginjal akut (GgGA)	9

II.1.1. Definisi dan diagnosis	9
II.1.2 Epidemiologi.....	12
II.1.3 Patofisiologi	13
II.2. Sepsis	31
II.2.1. Definisi dan diagnosis	31
II.2.2. Epidemiologi	36
II.2.3. Patofisiologi	37
II.3. Interleukin 18 (IL-18)	39
II.3.1. Struktur IL-18.....	40
II.3.2. Peran IL-18.....	41
II.3.3. Pengukuran	43
II.4. Hubungan GgGA dengan sepsis	44
II.5. Hubungan IL-18 dengan GgGA	53
II.6. Kerangka teori	57
BAB III. KERANGKA KONSEP	58
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	59
IV.1. Desain Penelitian	59
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	59
IV.3. Populasi Penelitian	59
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	60
IV.5. Perkiraan besar sampel	60
IV.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	61
IV.6.1 Kriteria Inklusi	61

IV.6.2 Kriteria Eksklusi	61
IV.7. Izin penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	62
IV.8. Cara kerja	62
IV.8.1 Alokasi subyek	62
IV.8.2 Cara penelitian	62
IV.9. Identifikasi dan klasifikasi variabel	65
IV.9.1 Identifikasi variabel	65
IV.9.2 Klasifikasi variabel	66
IV.10 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	67
IV.10.1. Definisi operasional	67
IV.10.2. Kriteria objektif	70
IV.11. Pengolahan dan analisis data	71
IV.11.1. Analisis univariat	72
IV.11.2. Analisis multivariat	74
IV.11.3. Penilaian hasil uji hipotesis	75
BAB V. HASIL PENELITIAN	76
V.1. Jumlah Sampel	76
V.2. Karakteristik Sampel Penelitian	77
V.2.1 Sebaran Karakteristik sampel penelitian pada anak Sepsis yang Mengalami GgGA dan Tidak GgGA	77
V.2.2 Evaluasi Kadar IL18 Urin Pasien Sepsis Berdasarkan Karakteristik Sampel penelitian	79
V.2.3 Evaluasi Kadar IL18 Urin pada Pasien Sepsis yang Mengalami GgGA dan Tidak GgGA	81

V.2.4 Evaluasi kadar IL18 Urin Berdasarkan Kriteria KDIGO pada Pasien Sepsis dengan GgGA.....	82
V.2.5. Penentuan Titik Potong Kadar IL18 Urin Terhadap <i>Outcome</i>	84
BAB VI. PEMBAHASAN	91
BAB VII. KESIMPULAN	104
VII.1. Kesimpulan.....	104
VII.2. Saran.....	104
DAFTAR PUSTAKA	107
LAMPIRAN	117

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kriteria gangguan ginjal akut (GgGA)	10
Tabel 2. Kriteria pRIFLE GgGA pada anak	11
Tabel 3. Kriteria SIRS	32
Tabel 4. Skor Pediatric logistic organ dysfunction (PELOD)	34
Tabel 5. Skor sequential organ failure assesment (SOFA)	36
Tabel 6. Karakteristik sampel penelitian pada anak yang mengalami GgGA dan tidak GgGA	77
Tabel 7. Analisis perbandingan kadar IL18 urin pasien sepsis berdasarkan karakteristik sampel penelitian	79
Tabel 8. Evaluasi kadar IL18 urin pada pasien sepsis yang mengalami GgGA dan tidak GgGA	81
Tabel 9. Analisis perbandingan kadar IL18 urin pasien sepsis dengan GgGA berdasarkan KDIGO	82
Tabel 10. Perbandingan kadar IL18 urin pada kelompok sepsis yang tidak mengalami GgGA dengan kelompok sepsis yang mengalami GgGA berdasarkan stadium KDIGO	83
Tabel 11. Sensitivitas dan spesifitas dari masing-masing kadar IL18 urin	85
Tabel 12. Area Under Curve	87
Tabel 13. Nilai prognosis kadar IL18 \geq 3,868 ng/ml	88
Tabel 14. Hasil analisis regresi ganda logistik faktor resiko terhadap kejadian GgGA pada anak sepsis	89

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Patofisiologi GgGA.....	14
Gambar 2. Skematik GgGA	15
Gambar 3. Kontinum cedera ginjal dan peran biomarker	16
Gambar 4. Mekanisme terjadinya GgGA	20
Gambar 5. Kontinum kerusakan ginjal.....	27
Gambar 6. Respon yang terjadi setelah sepsis	38
Gambar 7. Aktivasi Interleukin-18 (IL-18)	41
Gambar 8. Ikatan IL-18 dengan IL-18bp.....	43
Gambar 9. Inflamasi pada GgGA diinduksi sepsis.....	47
Gambar 10. Patofisiologi GgGA yang diinduksi oleh sepsis	50
Gambar 11. Biomarker spesifik segmen nefron untuk GgGA dan nefrotoksik umum.....	51
Gambar 12. Perubahan konsentrasi biomarker GgGA seiring waktu setelah cedera ginjal	52
Gambar 13. Model GgGA dengan biomarker terintegrasi.....	53
Gambar 14. Kerangka teori.....	57
Gambar 15. Kerangka konsep	58
Gambar 16. Kurva ROC.....	84
Gambar 17. Daerah titik potong kadar IL18 urin antara kelompok sepsis dengan GgGA dan tidak GgGA	88
Gambar 18. Persiapan alat kit dan sampel	122
Gambar 19. Sampel yang telah diberikan reagen dan cairan ELISA.	123
Gambar 20. Sampel yang telah diinkubasi selama 30 menit	123
Gambar 21. Sampel yang siap dianalisis.....	124

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Naskah penjelasan untuk mendapat persetujuan dari keluarga/ subjek penderita	116
2.	Formulir persetujuan mengikuti penelitian	119
3.	Prosedur Pengambilan Sampel	121
4.	Etik Penelitian	125
5.	Analisis Data	127
6.	Data Dasar	155

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
ACPP/	: <i>American College of Chest Physician and Society of</i>
SCCM	<i>Critical Medicine</i>
ADQI	: <i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AKI	: <i>acute kidney injury</i>
AKIN	: <i>Acute Kidney Injury Network</i>
APC	: <i>antigen presenting cell</i>
ARF	: <i>acute renal failure</i>
AVPU	: <i>Alert, Verbal, Pain, Unrespon</i>
AWAKEN	: <i>The Assessment of Worldwide Acute Kidney injury Epidemiology in Neonates</i>
AWARE	: <i>The Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina, and Epidemiolog</i>
BUN	: <i>blood urea nitrogen</i>
CGA	: <i>cedera ginjal akut</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
Cr	: <i>Kreatinin</i>
DAMP	: <i>damage associated molecular pattern</i>
e-CCI	: <i>estimated creatinine clearance</i>
ELISA	: <i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
ESICM	: <i>European Society of Intensive Care Medicine's</i>
ESRD	: <i>end stage renal disease</i>
FiO ₂	: <i>fraction of inspired oxygen</i>
GCS	: <i>glasgow coma scale</i>
GFR	: <i>glomerular filtration rate</i>
GgGA	: <i>gangguan ginjal akut</i>
HMGB	: <i>high-mobility group box</i>
IFN	: <i>interferon gamma</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
IGFBP7	: <i>insulin-like growth factor-binding protein 7</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-18bp	: <i>IL-18 binding protein</i>
KDIGO	: <i>Kidney Disease Improving Global Outcome</i>
KIM-1	: <i>kidney injury molecule</i>
L-FABP	: <i>liver-type fatty acid binding protein</i>
LFG	: <i>laju filtrasi glomerulus</i>
MAMPs	: <i>microbe-associated molecular patterns</i>
MAP	: <i>mean arterial pressure</i>
MIF	: <i>migration inhibitory factor</i>
NGAL	: <i>neutrophil gelatinase-associated lipocalin</i>
NO	: <i>nitrit oxide</i>
NTA	: <i>nekrosis tubular akut</i>
PAF	: <i>protease-activating factor</i>
PAMP	: <i>pathogen associated molecular pattern</i>
PaO2	: <i>partial pressure of oxygen</i>
PELOD	: <i>Pediatric logistic organ dysfunction</i>
pRIFLE	: <i>pediatric risk, injury, failure, loss, end stage renal disease</i>
PRR	: <i>pathogen recognition receptor</i>
qSOFA	: <i>quick sequential/ sepsis-related organ failure assessment</i>
RAA	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosteron</i>
RIFLE	: <i>risk, injury, failure, loss and end stage renal disease</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
RRT	: <i>renal replacemen therapy</i>
SCCM	: <i>the Society of Critical Care Medicine's</i>
sCr	: <i>serum creatinin</i>
SIRS	: <i>systemic inflammatory response syndrome</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
SOFA	: <i>sequential/ sepsis-related organ failure assessment</i>
sTNFR	: <i>soluble necrosis factor receptor</i>
TIMP-2	: <i>tissue inhibitor of metalloproteinases-2</i>
TLR	: <i>toll like receptor</i>
TNF	: <i>tumor necrosing factor</i>
uIL-18	: <i>urine interleukin-18</i>
UO	: <i>urine output</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar belakang

Gangguan ginjal akut (GgGA) atau *acute kidney injury* (AKI) masih menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas pada anak-anak (Cho, 2020; Dharnidharka, dkk, 2020; Hoste, dkk, 2015). Sepsis dan syok sepsis merupakan faktor risiko penting terjadinya GgGA, terutama pada pasien dengan penyakit kritis. Kondisi ini sering menyebabkan terjadinya kematian meskipun telah dilakukan resusitasi atau terapi pengganti ginjal (Faisal, 2019). Sepsis merupakan penyebab tersering GgGA (45-75%) (Balqis, dkk, 2016; Doi, 2016, Melyda 2017). Anak-anak dengan GgGA dan sepsis berat mempunyai kemungkinan kematian/ kecacatan lebih dari dua kali lipat dibandingkan dengan anak-anak dengan GgGA tanpa sepsis atau sepsis ringan (Fitzgerald, dkk 2016). Diagnosis GgGA pada anak ditegakkan dengan 3 parameter meliputi (1) peningkatan kreatinin serum, (2) penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG)/ *glomerular filtration rate* (GFR), atau (3) penurunan produksi urin dalam 24 jam (Cho, 2020). Kreatinin serum merupakan pemeriksaan rutin yang sering digunakan untuk menilai fungsi ginjal secara mudah, cepat dan murah (Arifin dan Kurniawan, 2016). Namun pemeriksaan kreatinin serum memiliki

keterbatasan yaitu tidak sensitif terhadap perubahan kecil pada LFG, dan bukan merupakan indikator yang bersifat waktu nyata (tidak mengalami perubahan sampai dengan adanya kerusakan 50% fungsi ginjal), dan meningkat hingga 72 jam setelah cedera. Konsentrasinya kreatinin serum dipengaruhi oleh umur, jenis kelamin, massa otot, dan status volume (Cho, 2020). Biomarker terbaru untuk mendiagnosis gagal ginjal akut telah diteliti, salah satunya adalah pemeriksaan interleukin-18 (uIL-18) pada urin. uIL-18 memiliki beberapa kelebihan, antara lain dapat memprediksi GgGA lebih cepat (48 jam sebelum peningkatan kreatinin), telah tersedia kit komersial, pemeriksaan cepat, akurat, dan biaya tidak mahal, serta pemeriksaannya bersifat tidak invasif sehingga lebih nyaman untuk pasien anak-anak (Schuh, dkk, 2016; Faisal, 2019). Namun bagaimana peran kadar uIL-18 pada anak yang mengalami GgGA dengan sepsis belum banyak diteliti.

Penelitian epidemiologi multinasional besar di bidang pediatrik dan neonatal telah dipublikasikan. *The Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina, and Epidemiology* (AWARE) menggambarkan epidemiologi GgGA pada 4.683 pasien anak (rentang usia 3 bulan sampai 25 tahun) yang dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU). Dilaporkan bahwa GgGA berkembang pada 26,9% pasien dan KDIGO stadium 2 atau 3 pada 11,6% dalam 7 hari setelah masuk PICU (Kaddourah, dkk,

2017). *The Assessment of Worldwide Acute Kidney injury Epidemiology in Neonates* (AWAKEN) mendeskripsikan GgGA neonatal di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU), dan melaporkan prevalensi yang serupa dengan penelitian AWARE. Insiden GgGA sebesar 29,9%, dengan 13,9% mengalami GgGA stadium 1; 7,1% GgGA stadium 2; dan 8,9% GgGA stadium 3. Insiden terjadinya gagal ginjal akut yang terjadi di luar ICU bervariasi pada berbagai pusat kesehatan (Jetton, dkk, 2017; Zan, dkk, 2019). Penelitian di Asia menunjukkan, GgGA di Asia Timur terjadi sebanyak 19,4%; di Asia Selatan sebesar 7,5%; di Asia Tenggara mencapai 31,0%; Asia Tengah 9,0% dan 16,7% di Asia Barat. Sedangkan mortalitas pasien karena GgGA sebesar 36,9% di Asia Timur, 13,8% Asia Selatan dan 23,6% pada Asia Barat (Yang, 2016). Belum terdapat data nasional GgGA pada anak – anak di Indonesia (Hidayati, 2018). Penelitian Ganda dan Daud, 2019 di PICU RSUP DR Wahidin Sudirohusodo Makassar selama 2017-2018 menunjukkan insiden GgGA yang diinduksi sepsis pada kelompok anak adalah 40%, dan tingkat keparahan syok pada pasien dengan GgGA yang diinduksi sepsis lebih tinggi dibandingkan dengan sepsis tanpa GgGA (Ganda dan Daud, 2019).

Patofisiologi GgGA pada sepsis bersifat kompleks dan multifaktorial, meliputi perubahan hemodinamik intrarenal, disfungsi endotel, infiltrasi sel inflamasi di parenkim ginjal,

trombosis intraglomerular, dan obstruksi tubulus oleh sel-sel nekrotik dan debris. Kondisi infeksi berat akan menginduksi mediator inflamasi seperti interleukin (IL)-1, IL-6, *tumor necrosing factor* (TNF)- , yang menyebabkan terjadinya peningkatan sitokin sehingga mengakibatkan trombosis lokal, dan pada akhirnya apoptosis sel tubular ginjal akan terjadi dengan akibat nekrosis sel tubular ginjal (Goval, dkk, 2020). Kondisi GgGA pada anak sulit dideteksi dan dapat terjadi keterlambatan diagnosis yang selanjutnya menghasilkan luaran yang buruk. Petanda biologis urin menjanjikan untuk mendeteksi awal GgGA, sehingga dapat berguna untuk diagnosis dini (Setiawan, et al, 2018). Selama dua dekade, banyak peneliti telah mencari biomarker baru yang lebih cepat, sensitif, spesifik, murah, non-invasif, dan tidak terpengaruh oleh faktor-faktor iklim (Cho, 2020; Kader, dkk 2019). Biomarker untuk deteksi dini GgGA telah diteliti selama bertahun-tahun. Biomarker urin GgGA, terbagi menjadi lima: (1) enzim tubuler urin, contohnya: *glutathione-S-transferase*, *gama-glutamyltransferase*, *N-acetyl-b-d-glucosaminidase*, (2) protein urin dengan berat molekul rendah, misalnya: *cystatin C* urin, (3) petanda inflamasi urin, seperti: IL-1,-6,-8, dan -18, *matrix metalloproteinase-2*, (4) respon tubuler proksimal, berupa: *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL), *kidney injury molecule* (KIM-1), *cystatin C*, *liver-type fatty acid binding protein* (L-FABP), (5) protein di *cell cycle*

arrest, contohnya: *insulin-like growth factor-binding protein 7* (IGFBP7), dan *tissue inhibitor of metalloproteinases-2* (TIMP-2). Besar harapan bahwa biomarker tersebut dapat berguna untuk memprediksi baik *renal recovery* maupun *non renal recovery* (Faisal, 2019; Fatoni dan Kestriani, 2018; Bellomo, dkk, 2017; Koza, 2016; Anugroho dan Ikrar, 2016). Tidak seperti NGAL dan KIM-1, belum terdapat *systemic review* yang menilai penampilan diagnostik kadar IL-18. Kadar IL-18 secara fisiologis sangat rendah, namun dapat meningkat beberapa kali lipat pada pasien dengan cedera ginjal (Anurogo dan Ikrar, 2016). Peningkatan kadar IL-18 di urin terjadi akibat cedera di tubulus pasien dengan sepsis. Penelitian studi prospektif oleh Faisal, 2019 terhadap 50 orang penderita sepsis dewasa dengan kadar kreatinin serum <1,5 mg/dl yang dirawat di RSUP DR. M. Djamil Padang, menunjukkan kadar uIL-18 dapat digunakan untuk deteksi dini GgGA pada penderita sepsis. Penelitian Washburn, dkk, 2008 menunjukkan peningkatan uIL-18 sebelum kreatinin serum pada anak yang sakit kritis non-septik, kadar uIL-18 dapat memprediksi keparahan GgGA dan merupakan prediktor independen dari kematian (Washburn, dkk, 2008). Melihat bahwa biomarker uIL-18 dapat mendeteksi dan memprediksi keparahan GgGA pada sepsis maka **penting** dilakukan penelitian untuk membuktikan peran uIL-

18 dalam mendeteksi terjadinya GgGA khususnya pada kelompok sepsis.

Berdasarkan analisis subgrup menurut usia, kadar IL-18 mempunyai akurasi diagnostik lebih baik pada anak-anak/ remaja dibanding dewasa. Hal tersebut diperkirakan terkait dengan kondisi komorbid yang signifikan, seperti: hipertensi, penyakit aterosklerotik, dan diabetes yang lebih lazim pada dewasa, yang dapat mempengaruhi konsentrasi IL-18 (Anugroho dan Ikrar, 2016). Pembuktian peran uL-18 dalam mendeteksi terjadinya GgGA khususnya pada kelompok anak GgGA dengan sepsis **perlu** dilakukan, sehingga pasien dapat diterapi lebih dini, mengurangi lama dan biaya rawatan, serta memperbaiki prognosis.

Penelitian mengenai kadar uL-18 pada pasien anak GgGA dengan sepsis **belum pernah** dilakukan di Makassar, sehingga penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai *biomarker* uL-18 untuk diagnosis dini pasien anak GgGA khususnya pada kelompok sepsis daripada kriteria KDIGO dengan jumlah sampel yang lebih besar, sehingga memungkinkan stratifikasi jenis dan mencari nilai titik potong, sensitivitas, dan spesifitas kadar urin IL-18 dalam memprediksi GgGA pada anak sepsis.

I.2. Rumusan masalah

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

Bagaimana kadar uIL-18 pada anak GgGA dengan sepsis?

I.3. Tujuan penelitian

I.3.1. Tujuan umum

Menilai kadar uIL-18 pada anak GgGA dengan sepsis.

I.3.2. Tujuan khusus

1. Menentukan frekuensi anak sepsis yang mengalami GgGA dan tidak mengalami GgGA.
2. Mengukur kadar uIL-18 pada anak sepsis yang mengalami GgGA.
3. Mengukur kadar uIL-18 pada anak sepsis yang tidak mengalami GgGA.
4. Membandingkan kadar uIL-18 pada kelompok sepsis yang mengalami GgGA dan tidak mengalami GgGA.
5. Menentukan titik potong kadar uIL-18 pada anak sepsis yang mengalami GgGA dan tidak mengalami GgGA.

I.4. Hipotesis penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah : Kadar uIL-18 pada anak GgGA dengan sepsis lebih tinggi dibanding pada anak yang tidak mengalami GgGA.

I.5. Manfaat penelitian

I.5.1. Manfaat untuk ilmu pengetahuan

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar uLL-18 pada anak GgGA dengan sepsis
2. Sebagai dasar ilmiah untuk penelitian berikutnya, seperti peran kadar uLL-18 dalam prediksi luaran maupun prognosis pasien GgGA pada sepsis.

I.5.2. Manfaat untuk aplikasi

Penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan uLL-18 sebagai biomarker baru terjadinya GgGA pada sepsis.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Gangguan ginjal akut (GgGA)

II.1.1. Definisi dan diagnosis

GgGA merupakan sindrom yang ditandai dengan gangguan fungsi ginjal dalam mengatur komposisi cairan dan elektrolit tubuh, serta pengeluaran produk sisa metabolisme, yang terjadi tiba-tiba dan cepat (Melyda, 2017; Mercado, dkk, 2019). GgGA sebelumnya dikenal sebagai *acute renal failure* (ARF) yang didefinisikan sebagai LFG yang cepat (dalam hitungan jam sampai hari). Manifestasi dari ARF adalah peningkatan *blood urea nitrogen* (BUN), serum kreatinin dan penurunan produksi urin. Istilah ARF pertama kali diperkenalkan oleh Homer W. Smith dalam buku *The kidney-structure and function in health and disease* (1951). Definisi biokimia yang tepat tentang ARF tidak pernah diusulkan, sehingga pada tahun 2004, *Acute dialysis quality initiative* (ADQI) mempublikasi klasifikasi *risk, injury, failure, loss and end stage renal disease* (RIFLE) untuk menggambarkan spektrum gangguan fungsi ginjal akut secara luas. Pembagian 5 stadium perubahan akut fungsi ginjal ini merubah paradigma penggunaan istilah ARF menjadi *Acute Kidney Injury* (AKI) / Gangguan Ginjal Akut (GgGA). Istilah GgGA dianggap lebih baik dalam menggambarkan perubahan fungsi ginjal dari yang kecil

sampai kebutuhan terhadap terapi penggantian ginjal (Fatoni dan Kestriani, 2018). Kriteria RIFLE tersebut dimodifikasi untuk meningkatkan sensitivitasnya oleh *acute kidney injury network* (AKIN), sehingga GgGA dapat dikenali lebih awal. Kedua kriteria tersebut digabungkan oleh *kidney disease improving global outcome* (KDIGO) pada tahun 2012. Ketiga kriteria tersebut dapat dilihat pada tabel 1 (Melyda, 2017)

Tabel 1. Kriteria gangguan ginjal akut (GgGA)

Kriteria	RIFLE		AKIN		KDIGO	Urine output*
	Definisi kreatinin	Kriteria	Definisi kreatinin	Kriteria	Definisi kreatinin	
<i>Risk</i>	Peningkatan 1,5 kali lipat dari <i>baseline</i> SCr atau penurunan GFR 25%	Stadium 1	Peningkatan 0.3mg / dL atau 1.5 kali lipat dari <i>baseline</i> SCr dalam waktu 48 jam	Stadium 1	0.3mg / dL meningkat dalam 48 jam atau 1,5–1,9 kali lipat dari <i>baseline</i> dalam 7 hari	<0,5 mL / kg / jam selama > 6 jam
<i>Injury</i>	Peningkatan 2 kali lipat dari <i>baseline</i> SCr atau penurunan GFR 50%	Stadium 2	Peningkatan 2 kali lipat dari <i>baseline</i> SCr	Stadium 2	2.0–2.9 kali lipat dari <i>baseline</i> dalam 7 hari	<0,5 mL / kg / jam selama 12 jam
<i>Failure</i>	Peningkatan 3 kali lipat dari <i>baseline</i> SCr atau meningkat menjadi 4mg / dL atau penurunan GFR 75%	Stadium 3	Peningkatan 3 kali lipat dari <i>baseline</i> SCr atau meningkat menjadi 4.0mg / dL dengan peningkatan akut >0.5mg / dL atau inisiasi RRT	Stadium 3	3 kali dasar dalam 7 hari atau meningkat menjadi 4.0mg / dL dengan peningkatan akut > 0.5mg / dL atau inisiasi RRT	<0,3 mL / kg / jam selama 24 jam atau anuria selama > 12 jam

RIFLE: *risk, injury, failure, loss, end-stage kidney disease*; AKIN: *acute kidney injury network*; KDIGO: *kidney disease improving global outcomes*; SCr: *serum creatinine*; GFR: *glomerular filtration rate*; RRT: *renal replacement therapy*.

*Kriteria *urine output* sama dengan tiga definisi.

Sumber : Shin dkk, 2016

Diagnosis GgGA pada anak menggunakan klasifikasi RIFLE yang dimodifikasi yang disebut dengan *pediatric* RIFLE (pRIFLE) (Tabel 2). Kriteria tersebut dibuat berdasarkan estimasi klirens kreatinin (eKK) yang dihitung berdasarkan rumus Schwartz atau penurunan produksi urin per kilogram berat badan per jam (Akcan–Arikan, 2007). Perbedaan antara RIFLE pada dewasa dan pRIFLE pada anak adalah nilai *cut-off* kreatinin serum yang lebih rendah untuk mencapai kategori F (*failure*), dan waktu pengeluaran urin yang diperlukan untuk menentukan *risk* dan *injury* (Pardede, dan Puspaningtyas, 2012). Kriteria pRIFLE dapat digunakan untuk mendeteksi GgGA lebih dini pada pasien anak-anak (Nilawati, 2012).

Tabel 2. Kriteria pRIFIE GgGA pada anak

Kategori	Kadar e-CCL	Kadar UO
Risk	Penurunan 25%	UO <0,5 mL/KgBB/jam 8 jam
Injury	Penurunan 50%	UO <0,5 mL/KgBB/jam 16 jam
Failure	Penurunan 75% atau <35 mL/min/1,73m ²	UO <0,3 mL/KgBB/jam >24 jam atau anuria >12 jam
Loss	Penurunan fungsi ginjal menetap selama >4 minggu	
ESRD	Penurunan fungsi ginjal menetap selama >3 bulan	

e-CCL, *estimated creatinine clearance*; UO, *urine output*; ESRD, *end stage renal disease*.

Sumber : Restrepo, dkk, 2012

Gangguan ginjal akut ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang tiba-tiba, progresif, yang mengakibatkan gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit, dan produk sisa tubuh (Ciccica dan Devarajan, 2017). Hal tersebut merupakan suatu sindrom

klinis yang luas yang mencakup berbagai etiologi, termasuk penyakit ginjal tertentu (misalnya nefritis interstisial akut, penyakit ginjal glomerulus akut dan vaskulitis); kondisi tidak spesifik (misalnya iskemia, cedera toksik); dan patologi ekstrarenal (misalnya, azotemia prerenal, dan akut nefropati obstruktif postrenal) (KDIGO, 2012).

II.1.2. Epidemiologi

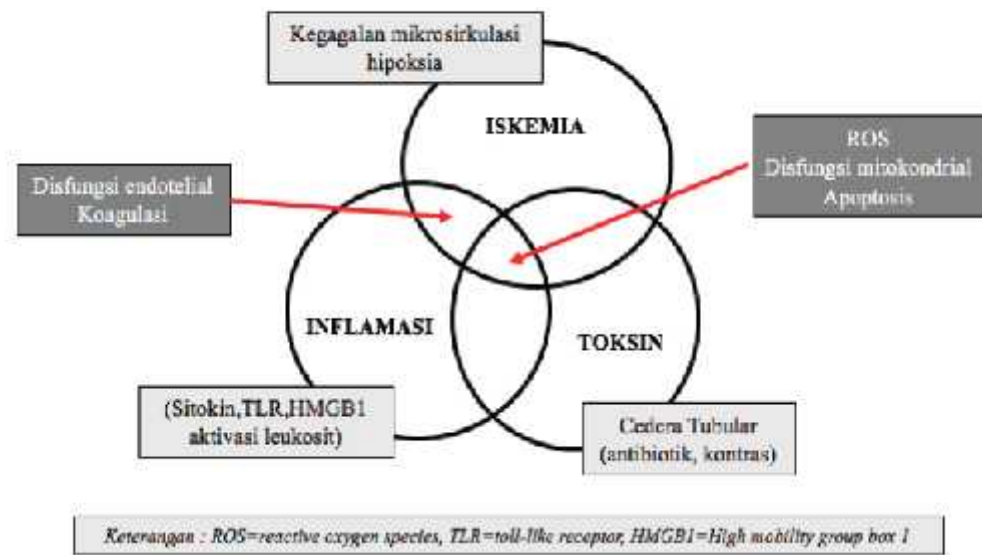
Insiden GgGA di dunia didapatkan bahwa 20% pasien yang dirawat di rumah sakit mengalami GgGA. Salah satu faktor risiko timbulnya GgGA di rumah sakit adalah pasien dalam kondisi sakit kritis. Oleh sebab itu, prevalensi GgGA pada pasien kritis cukup tinggi yaitu sekitar 50% dan sekitar 20%–30% membutuhkan *renal replacemen therapy* (RRT). Kematian pada pasien ICU dengan GgGA dilaporkan lebih dari 50% dan akan meningkat menjadi 80% pada pasien yang membutuhkan RRT (Mohsenin, 2017; James, dkk, 2013). Studi di Asia menunjukkan, GgGA di Asia Timur sebesar 19,4%; di Asia Selatan sebesar 7,5%; di Asia Tenggara mencapai 31,0%; Asia Tengah 9,0% dan 16,7% di Asia Barat. Sedangkan mortalitas pasien karena GgGA sebesar 36,9% di Asia Timur, 13,8% Asia Selatan dan 23,6% pada Asia Barat (Yang, 2016). Insidens dan penyebab GgGA pada anak belum banyak diketahui, beberapa penelitian menunjukkan angka

kejadian GgGA pada anak yang mendapat perawatan di Rumah Sakit semakin meningkat. Pada suatu penelitian yang dilakukan terhadap pasien dewasa dijumpai insidens GgGA 209 per satu juta populasi. Pada pasien yang dirawat di rumah sakit insidens berkisar 5% dan 30-50% pada pasien yang dirawat di ruang intensif. Penelitian yang dilakukan pada neonatus, insidens GgGA berkisar antara 8%-24% dari bayi yang baru lahir dan terbanyak pada bayi yang menjalani bedah jantung (Nilawati, 2012). Insiden GgGA pada neonatus berkisar 2,6% sampai 25% dengan angka mortalitas 14% sampai 73%. (Mansoer dan Sulistijono 2019).

II.1.3. Patofisiologi

Penyebab GgGA secara umum dibagi menjadi 3 kelompok utama berdasarkan lokasi kelainan patofisiologi, yaitu (1) prarenal (41-70%); (2) renal atau di dalam parenkim ginjal / intrinsik (40%); (3) *post*-renal (5%). Hampir 50% GgGA dilaporkan disebabkan oleh sepsis (Brady dan Brenner, 2016; Fatoni dan Kestriani, 2018). Faktor prarenal merupakan penyebab 45% GgGA pada anak-anak, salah satu di antaranya adalah gangguan perfusi (syok), hipoksia, atau hipoksemia jaringan, disregulasi akibat proses inflamasi (Nugraha dan Sudhana, 2018). GgGA merupakan sindrom dengan spektrum etiologi yang luas, beberapa mekanisme termasuk iskemik/hipoksia, nefrotoksik, dan

inflamasi berkontribusi pada terjadinya GgGA (Gambar 1,2 dan 3)
(Melyda, 2017; Ronco dkk, 2019).



Keterangan gambar : GgGA merupakan sindrom dengan spektrum yang luas, beberapa mekanisme seperti iskemik, nefrotoksik, dan inflamasi saling berkaitan menyebabkan GgGA

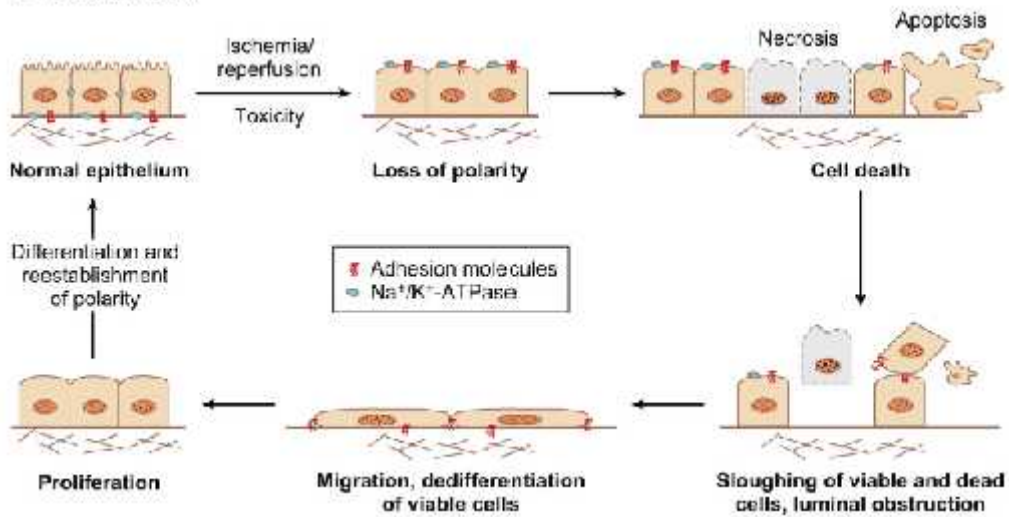
Gambar 1. Patofisiologi GgGA (Melyda, 2017)

a Pathophysiology of AKI

- Vasoconstriction
- Desquamation of tubular cells
- Intraluminal tubular obstruction resulting in tubular backleak
- Local production of inflammatory mediators resulting in interstitial inflammation, small vessel obstruction, and local ischemia

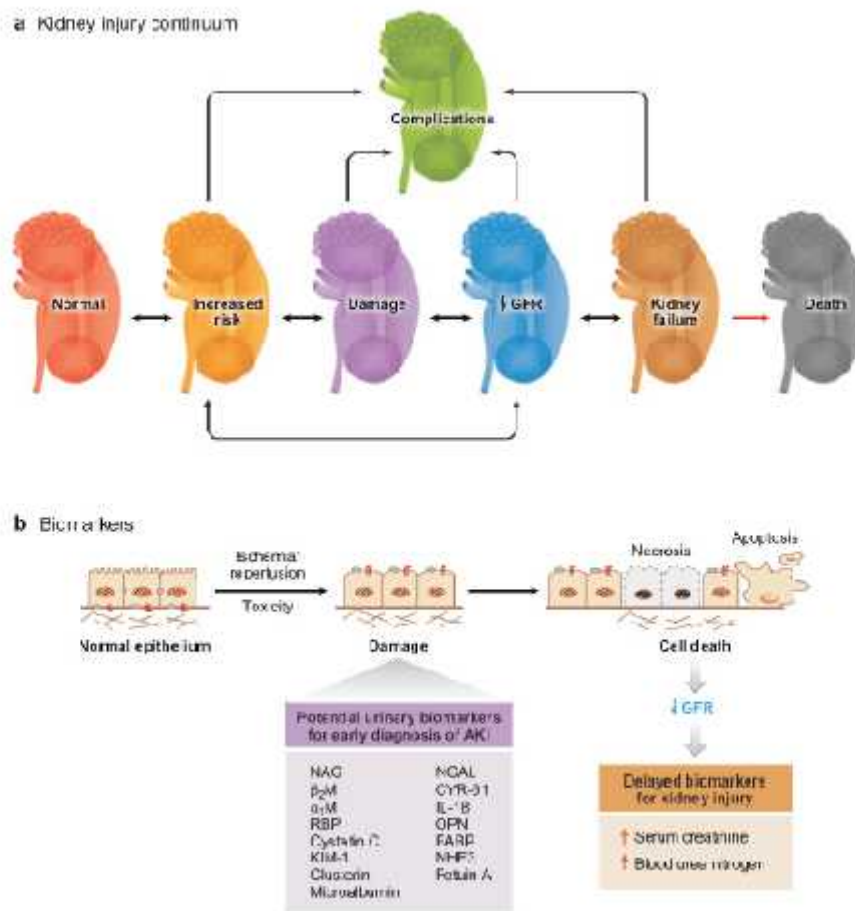


b Cellular level



Keterangan gambar : (a) patofisiologi GgGA dan (b) mekanisme seluler GgGA. Penghambatan perbaikan jaringan menyebabkan progresi kerusakan ginjal, yang akhirnya akan menyebabkan penyakit ginjal kronik

Gambar 2. Skematik GgGA (Adiyanti dan Loho, 2012)



Keterangan gambar (a) : patofisiologi dan mekanisme seluler GgGA dimulai dari normal hingga kematian. Gambar (b) :terdapat beberapa biomarker yang digunakan untuk mengilustrasikan bagaimana kinetika biomarker berhubungan dengan peristiwa molekuler dan seluler yang diketahui terjadi sepanjang perjalanan klinis GgGA. Biomarker GgGA dapat berupa komponen serum atau urin, beberapa di antaranya molekul cedera ginjal-1, lipocalin terkait neutrofil gelatinase, IL-18, pertukaran natrium / hidrogen bentuk 3, N-asetil- -D-glukosaminidase, dan Netrofil. gelatinase-Immunoblotting terkait lipocalin dan molekul cedera ginjal.

Gambar 3. Kontinum cedera ginjal dan peran biomarker (Adiyanti, dan Loho 2012)

II.1.3.1. GgGA Prerenal

Penyebab yang paling umum dari GgGA adalah azotemia prerenal (PRA), nekrosis Tubular akut (ATN), dan sindrom hepatorenal (HRS). Penentuan etiologi GgGA sangat penting

karena perawatan yang sangat berbeda (Puthumana *et al.*, 2017). Penyebab prerenal seringkali terjadi pada GgGA di komunitas (*community acquired*) atau di rumah sakit (*hospital acquired*). Normalnya ginjal menerima pasokan darah yang sangat besar sekitar 1100 mL/menit atau sekitar 20% –25% dari curah jantung. Tujuan utama dari tingginya aliran darah tersebut adalah menyediakan cukup plasma untuk laju filtrasi glomerulus yang tinggi yang dibutuhkan untuk pengaturan volume tubuh dan konsentrasi zat terlarut secara elektif. Oleh karena itu, penurunan aliran darah ke ginjal <20%–25% biasanya diikuti oleh menurunnya LFG serta penurunan keluaran air dan zat terlarut. Sehingga penurunan secara akut ini akan menimbulkan kerusakan atau bahkan kematian sel-sel ginjal terutama sel epitel tubulus. Jika penyebab GgGA tidak dikoreksi dan hipoksia terus terjadi lebih dari beberapa jam maka dapat berkembang menjadi GgGA prerenal (Guyton dan Hall, 2014).

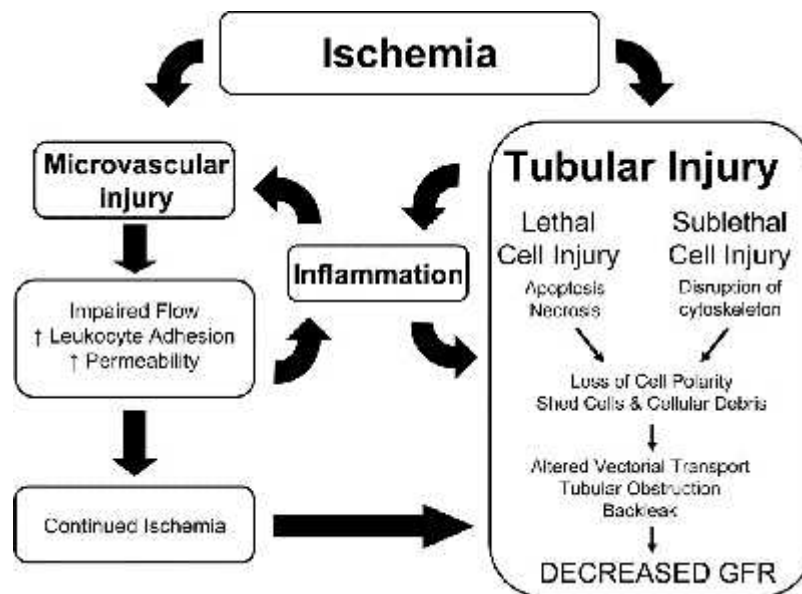
Gangguan terjadi ketika aliran darah menuju ginjal berkurang, dihubungkan dengan kontraksi volum intravaskular atau penurunan volum darah efektif. Gangguan yang terjadi bersifat fungsional, bukan anatomi, akibat suatu kondisi patologis yang baik secara langsung maupun tidak langsung mengurangi volume darah arteri (insufisiensi jantung, vasodilatasi sistemik berat, hipovolemia). Ginjal secara normal mampu

mengkompensasi variasi fisiologis tekanan darah arteri dan mempertahankan aliran darah ginjal dan LFG konstan dengan mekanisme intrinsik (umpan balik tubuloglomerular). Pada kondisi hipovolemia serius dan akut, terjadi reaksi pada tingkat sistemik dengan respon neuroendokrin (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

Sistem simpatis diaktivasi dan menyebabkan redistribusi volume darah untuk memastikan perfusi ke organ vital seperti otak dan jantung dengan membatasi aliran darah ke otot, kulit, saluran cerna, dan ginjal, terjadi peningkatan denyut jantung, kontraktilitas miokard, dan hiperventilasi paru. Kompensasi endokrin akibat hipoperfusi menyebabkan sekresi sejumlah hormon yang mempunyai mekanisme metabolik dan mengendalikan total volume darah: vasopressin, adrenokortikotropin dan somatotropin, kortisol (korteks adrenal), glukagon (pankreas) dan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA) ginjal (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

Perfusi ginjal yang terganggu ini menyebabkan relaksasi arteriol aferen pada tonus vaskular untuk menurunkan resistensi vaskular ginjal dan memelihara aliran darah ginjal. Apabila kondisi ini terus berlanjut maka dapat mencetuskan pembentukan dari berbagai zat vasoaktif, seperti katekolamin, sistem RAA, prostaglandin (PG), endotelin (ET), nitrit oksida (NO), adenosine

(AD), tromboksan (TXA₂) dan *atrial natriuretic peptide* (ANP) menyebabkan vasodilatasi glomerular (protektif terhadap ginjal) dan vasokonstriksi glomerular (bersifat menyerang ginjal). Keseimbangan faktor-faktor ini (vasodilatasi-vasokonstriksi) mengatur dan menstabilkan aliran darah ginjal dan LFG. Ketika stadium GgGA berlanjut atau tidak teratasi, akan terjadi ketidakseimbangan berbagai zat vasoaktif yang berbeda, dengan fenomena vasokonstriksi preglomerular dan vasodilatasi pascaglomerular yang berkaitan dengan peningkatan retensi air dan natrium akibat peningkatan aldosteron dan vasopressin di sirkulasi sehingga terjadi penurunan LFG (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).



Keterangan gambar : Interaksi antara cedera tubular dan vaskular yang menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) yang berkelanjutan pada fase ekstensi gangguan ginjal akut (GgGA). Cedera yang disebabkan oleh iskemia dapat menyebabkan kerusakan pada tubular dan kompartemen mikrovaskular. Resolusi vasokonstriksi tampak efektif dalam mengurangi cedera bila diberikan secara profilaksis, tetapi tidak setelah cedera yang stabil. Resistensi dapat disebabkan oleh inflamasi yang memburuk, yang dapat menyebabkan penurunan aliran darah ginjal (RBF) dan LFG yang tidak sensitif terhadap terapi vasodilator. Yang sangat penting dalam proses ini adalah aktivasi proses inflamasi yang dipengaruhi oleh faktor-faktor yang dilepaskan oleh tubulus proksimal yang rusak serta adhesi sel mikrovaskular yang rusak. Leukosit yang menginfiltrasi dapat mempengaruhi RBF baik dengan mengeluarkan faktor vasoaktif, atau dengan berkontribusi pada gangguan aliran karena gangguan fisik. Selain itu, hipoksia eksaserbasi yang menyebabkan obstruksi tubular dapat berkontribusi pada penurunan LFG yang tidak tergantung pada terapi vasodilator.

Gambar 4. Mekanisme terjadinya GgGA (Basile, Anderson dan Sutton, 2012)

Beberapa kondisi yang dapat berkaitan dengan gangguan ginjal prerenal diantaranya perdarahan, dehidrasi, luka bakar, penyakit adrenal, sepsis, sindrom nefrotik, sindrom kebocoran kapiler. Syok sepsis berkaitan dengan vasodilatasi sistemik dan hipotensi sistemik, dengan vasokonstriksi ginjal yang terjadi sekunder akibat aktivasi sistem saraf simpatis dan pelepasan berbagai mediator vasoaktif, seperti sistem RAA, ET, NO, dan

TXA2. Secara umum, kondisi iskemik dapat menimbulkan gangguan pada tubulus maupun struktur mikrovaskular. Gangguan mikrovaskular menyebabkan iskemik terus berlanjut dan berpotensi merusak sel-sel tubulus. Oleh sebab itu, masalah prerenal perlu segera diatasi agar kerusakan struktur yang lebih berat tidak terjadi (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

II.1.3.2 GgGA Renal

GgGA renal merupakan komplikasi dari beberapa penyakit parenkim ginjal. Insidensnya diperkirakan 11%. Berdasarkan lokasi primer kerusakan tubulus, penyebab GgGA intra renal yaitu : pembuluh darah besar ginjal, glomerulus ginjal, tubulus ginjal, dan interstitial ginjal. (Waikar, et al.2018).

Keadaan cedera kapiler glomerulus dapat terjadi pada kasus glomerulonefritis. Glomerulonefritis merupakan jenis GgGA yang merusak glomerulus akibat kelainan reaksi imun. Kurang dari 95% pasien terjadi kerusakan glomerulus 1 sampai 3 minggu setelah mengalami infeksi seperti radang tenggorok streptokokus, tonsilitis streptokokus, atau bahkan infeksi kulit streptokokus. Bukan infeksi itu sendiri yang merusak ginjal, namun selama beberapa minggu sewaktu antibodi terhadap streptokokus terbentuk, antibodi dan antigen bereaksi satu sama lain membentuk kompleks imun tak larut yang kemudian terperangkap di glomerulus, terutama di

bagian membran dasar glomeruli. Begitu kompleks imun yang tertimbun di glomeruli, banyak sel glomeruli proliferasi terutama sel mesangial yang terletak diantara endotel dan epitel. Selain itu sejumlah leukosit juga terperangkap di glomeruli. Banyak glomeruli menjadi tersumbat oleh reaksi inflamasi ini, dan yang tidak tersumbat menjadi lebih permeabel yang memungkinkan protein dan sel-sel darah merah bocor dari darah kapiler glomerulus masuk ke filtrat glomerulus. Pada kasus yang berat hampir seluruh fungsi ginjal dapat terhenti dan dapat berkembang menjadi gagal ginjal kronis (Siti, dkk, 2014; Fatoni dan Kastriani, 2018 ; Myjak, 2010).

Sedangkan kerusakan lainnya terjadi pada tubulus ginjal. Pada tubulus ginjal merupakan tempat utama penggunaan energi pada ginjal, mudah mengalami kerusakan bila terjadi iskemia. Secara patologi anatomi ditandai dengan adanya lesi tubular yang dikenal dengan nekrosis tubular akut (NTA). Pada bentuk prerenal masih ada aliran darah pasca glomerular yang cukup untuk mencegah cedera jaringan, pada kondisi ini, apabila terjadi iskemia berat dan berkepanjangan, sejumlah perubahan anatomi akan muncul dan dapat melibatkan seluruh nefron. Tubulus ginjal merupakan tempat utama penggunaan energi pada ginjal, mudah mengalami kerusakan bila terjadi iskemia. Secara patologi anatomi ditandai dengan adanya lesi tubular yang dikenal dengan nekrosis

tubular akut (NTA). Pada bentuk prerenal masih ada aliran darah pasca glomerular yang cukup untuk mencegah cedera jaringan, pada kondisi ini, apabila terjadi iskemia berat dan berkepanjangan, sejumlah perubahan anatomi akan muncul dan dapat melibatkan seluruh nefron. Dampak dari kondisi patologis yang berbeda yang menyebabkan GgGA prerenal berlangsung lama atau tidak (Myjak, 2010).

a. GgGA pada Tingkat Sel

Pada GgGA, tubulus proksimal merupakan bagian yang paling peka terhadap kondisi hipoksik-iskemik, atau nefrotoksik. Tubulus proksimal merupakan bagian dengan tingkat metabolisme yang tinggi dan sangat bergantung pada fosforilasi oksidatif sehingga pemakaian oksigen mencapai sekitar 70%. Untuk memenuhi kebutuhan ini, sel tubulus membentuk sejumlah ATP. Sel tubulus mempunyai kapasitas glikolisis yang terbatas dan tidak mampu mempertahankan kadar ATP normal pada kondisi stres oksidatif (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

Jika iskemia berlangsung singkat (15 menit atau kurang), kadar ATP kembali dengan cepat. Namun, jika iskemik berkepanjangan (lebih 30 menit), ATP jaringan hanya pulih sebagian dalam 2 jam. Salah satu gambaran dini pada GgGA adalah hilangnya brush border ginjal dengan cepat, terjadi dalam 15 menit setelah reperfusi, akibat pemecahan elemen sitoskeletal.

Penurunan ATP sel mengakibatkan hilangnya f-actin (aktin filament) dari mikrovili apikal. Aktivitas ini juga merusak hubungan kompleks protein sitoskeletal yang memediasi interaksi antarsel, menyebabkan hilangnya polaritas sel dan tautan sel. Perubahan struktur sitoskeletal menyebabkan hilangnya polaritas epitel dan fungsi pertahanan. Perubahan tautan sel mengakibatkan penurunan tahanan elektrik transepitel, menyebabkan peningkatan kebocoran filtrat jalur paraseluler (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

Sel tubulus proksimal membutuhkan perlekatan dengan membrane basalis untuk integritas dan fungsinya. α 1-Integrin adalah integrin utama yang berperan pada perlekatan sel dengan membran basalis, dan substrat ini menghilang selama periode iskemik. Selanjutnya dapat terjadi eksfoliasi sel epitel tubulus proksimal yang dapat menimbulkan obstruksi tubulus dan memperberat peningkatan tekanan intratubuler dan mengganggu aliran cairan (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

Pengembalian substrat energi dapat mengatasi perubahan morfologi sel, namun kerusakan sel irreversibel dapat terjadi bila pengembalian energi tidak adekuat. Gangguan energi ini berpotensi menimbulkan kerusakan jaringan intrinsik melalui berbagai gangguan metabolisme seperti, berkurangnya cadangan ATP, gangguan aliran darah ginjal yang memperberat hipoksia, dan

gangguan aktivitas mitokondria. Berkurangnya ATP sel menyebabkan penurunan aktivitas Na-K ATPase, terjadi influx natrium sehingga memicu pembengkakan kompartemen sitosol. Pembengkakan mitokondria merupakan gambaran umum respon dini terhadap hipoksia (terjadi dalam 1-2 jam), diikuti dengan pelepasan sitokrom C, translokasi bax, hal ini sejalan dengan aktivasi jalur apoptosis (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

b. Reactive oxygen species (ROS)

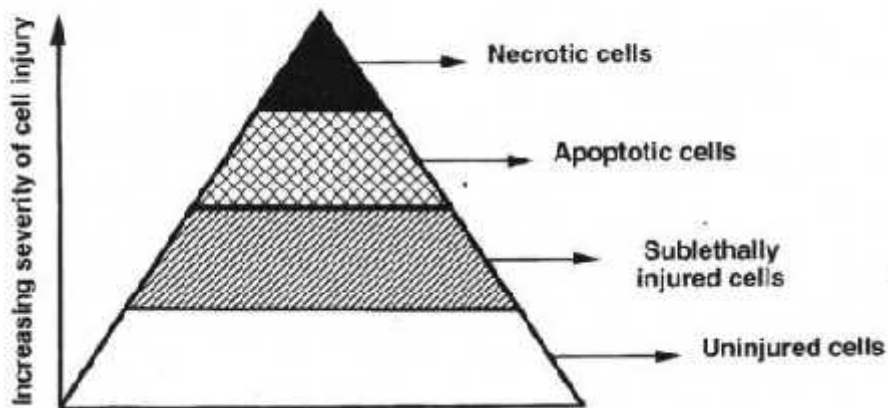
Pembentukan ROS berperan penting terhadap terjadinya GgGA. ROS yang terbentuk antara lain anion superoksida, hidrogen peroksida, hidroksil radikal, produk nitrositif reaktif dan peroksinitrit. Perubahan transpor elektron mitokondria merupakan salah satu sumber ROS potensial pada GgGA. Sumber lain yaitu dari leukosit yang menginfiltrasi dengan aktivitas NADPH oksidase yang tinggi. Besi bebas dapat berkontribusi terhadap stres oksidatif. Besi bebas dapat berinteraksi dengan hidrogen peroksida membentuk hidroksil radikal yang lebih berbahaya (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

Untuk menetralkan efek ROS, ginjal mempunyai mekanisme antioksidan, antara lain dengan memiliki 3 bentuk superoksida dismutase, catalase, dan glutathion S transferase. Sistem pertahanan ini terganggu selama hipoksia dan aktivitasnya

menentukan berat ringannya GgGA yang terjadi (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

c. Apoptosis dan nekrosis sel

Pada bentuk klasik, apoptosis merupakan proses yang dimediasi oleh kaskade enzim dan membutuhkan ATP. Gambaran morfologi dini dari apoptosis adalah penyusutan sitoplasma dan nukleus, fragmentasi kromatin, dan pemecahan sel menjadi benda sferis, dan bertahannya integritas membran. Gambaran khas apoptosis adalah retensi integritas membran, yang mencegah keluarnya isi sel atau lisosom ke intersisium, mencegah reaksi inflamasi dan membatasi perluasan kerusakan. Meskipun komponen membran masih utuh, residu fosfatidil serin yang berada di bagian dalam membran terpajan keluar, di mana residu tersebut berperan dalam menjadikan sel yang apoptosis sebagai target fagositosis oleh makrofag atau sel parenkim di sekitarnya. Dengan demikian, jika apoptosis terjadi terbatas, hanya sedikit efek yang terjadi pada jaringan sekitarnya. Berbeda dengan nekrosis, morfologi nekrosis ditandai oleh pembengkakan dan degenerasi seluruh sitoplasma. Kromatin tidak terbungkus dalam membran. Terjadi dilatasi dan fragmentasi retikulum endoplasma kasar. Membran plasma sudah tidak utuh dengan pelepasan isi sitoplasma, menimbulkan reaksi inflamasi dan perluasan kerusakan. (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).



Keterangan gambar : Sel tubulus ginjal individu cenderung merespons dengan cara yang berbeda terhadap cedera tergantung pada tingkat keparahan stimulus berbahaya. Mayoritas sel mungkin tetap dapat hidup, baik karena mereka lolos dari cedera sama sekali, atau karena mereka hanya terluka secara halus dan dapat pulih. Cedera yang lebih parah kemungkinan besar menyebabkan apoptosis, sedangkan nekrosis hanya terjadi ketika sel mengalami cedera yang sangat parah yang menyebabkan penipisan energi kritis dan kolaps metabolik selanjutnya.

Gambar 5. Kontinum kerusakan ginjal (Basile, Anderson dan Sutton, 2012)

Dalam kondisi GgGA, baik apoptosis maupun nekrosis dapat terjadi simultan. Penelitian oleh Schumer dkk pada tikus yang mengalami iskemia, menunjukkan bahwa iskemia yang berlangsung singkat (sekitar 15 menit) hanya bermanifestasi apoptosis pada sel ginjal, tanpa nekrosis. Jika iskemia berlangsung lama, apoptosis dan nekrosis terjadi bersamaan. Percobaan lain menunjukkan, ketika kadar ATP di bawah 15%, terjadi nekrosis, sedangkan jika kadar ATP menurun 25-50%, yang terjadi adalah apoptosis. Menurut Lieberthal dkk, dalam konteks gangguan ginjal,

apoptosis dan nekrosis bukan hal yang berlawanan, melainkan bagian dari tingkat kerusakan sel (gambar 5) (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

Sel tubulus ginjal berespon dengan cara yang berbeda terhadap gangguan yang ada tergantung dari beratnya stimulus. Umumnya sel-sel tetap bertahan karena dapat lolos dari gangguan tersebut atau gangguan yang ada hanya bersifat subletal sehingga mudah terjadi perbaikan. Gangguan yang lebih berat dapat menyebabkan apoptosis. Sedangkan nekrosis hanya terjadi jika gangguan yang muncul lebih berat, menimbulkan deplesi energi dan kolaps metabolik. Umumnya, banyak agen nefrotoksik (seperti cisplatin, gentamicin) menunjukkan bukti nekrosis sel tubulus pada hari ketiga pemberian, sedangkan bukti kerusakan sublethal muncul lebih dini (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

Caspase atau *cystein-aspartic protease*, adalah salah satu enzim yang berperan penting sebagai inisiator utama kematian sel. Caspase diekspresikan dalam bentuk laten dan diaktivasi sebagai respon terhadap berbagai stimuli yang berpotensi menimbulkan apoptosis. Caspase inisiator (caspase 2,-8,-9,10) sensitif terhadap stimulus, dapat memulai sinyal, autoaktivasi, dan bekerja pada caspase efektor (caspase -3,-6,-7). Caspase 3 dan caspase 6 diekspresikan di ginjal dan diaktivasi sebagai respon terhadap gangguan ginjal. Caspase efektor bertanggung jawab untuk

mengaktivasi jalur yang berkaitan dengan kerusakan sel. Jalur apoptosis diaktifkan melalui sinyal yang berkaitan dengan stres sel intrinsik atau dari faktor ekstrinsik (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

1) Jalur ekstrinsik

Jalur ekstrinsik berkaitan dengan aktivasi sejumlah reseptor TNF yang termasuk dalam golongan reseptor 'kematian' pada permukaan sel, di antaranya Fas/CD 95, TNFR1, dan reseptor kematian-3. Ikatan reseptor ini dengan ligandnya akan memicu aktivasi autoproteolitik. Sel epitel tubulus mengalami apoptosis sebagai respon terhadap superfamili ligand TNF, di antaranya TNF- α , FasL(CD95). Sel dendritik dapat menjadi sumber TNF- α , setelah terjadi iskemia (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

2) Jalur intrinsik

Jalur intrinsik berespon terhadap stres sel dan dapat diaktifasi oleh stres oksidatif/ROS. Gambaran yang berkaitan dengan jalur intrinsik adalah pelepasan molekul apoptogenik dari mitokondria, terutama sitokrom C, aktivasi procaspase-9, dan interaksi bcl-2. Pelepasan sitokrom C ke sitosol dapat menginduksi apoptosis. Permeabilitas mitokondria dikontrol oleh molekul pro-apoptosis (bax, bad, bak) atau molekul anti apoptosis (Bcl-2, bclXL, Bcl-w, Mcl-1, dan A1). Saikumar dkk menunjukkan bahwa hipoksia

yang menyebabkan depleksi ATP mengakibatkan translokasi protein bax dan pelepasan sitokrom C (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

d. Jalur adaptasi dan perbaikan

Jalur adaptasi diaktifkan sebagai respon terhadap gangguan, di mana jalur ini berperan penting dalam menstabilkan ginjal yang mengalami gangguan dan/atau meningkatkan proses perbaikan sel. Hypoxia-inducible factor-1 atau 2 (HIF1 dan HIF2) adalah faktor transkripsi yang mengatur proses biologi, memfasilitasi pengantaran oksigen dan membantu adaptasi sel terhadap hipoksia. Gen target HIF, jika diaktivasi pada kondisi GgGA akan bermanfaat dalam proses adaptasi dan perbaikan sel, seperti vascular endothelial growth factor(VEGF) dan Heme-oxygenase-1. Dimerisasi HIF1 /HIF dan translokasi nuklear telah dilaporkan pada iskemia ginjal.HIF1 ditemukan pada sel epitel tubulus, sedangkan HIF2 terdapat pada sel endotel.Dalam suatu percobaan didapatkan bahwa sel epitel tubulus yang memiliki HIF1 lebih tahan terhadap kondisi hipoksia (Basile, Anderson dan Sutton, 2012).

II.1.3.3. GgGA Pascarenal

GgGA pascarenal dapat terjadi akibat obstruksi pada saluran air kemih apapun etiologinya. Obstruksi dapat terjadi di bawah kandung kemih (uretra) atau pada kedua ureter yang akan menghambat aliran urin. Beberapa penyebab GgGA pascarenal adalah sumbatan bilateral ureter atau pelvis renalis oleh batu atau gumpalan darah yang besar, sumbatan kandung kemih, dan sumbatan di uretra (Jeanine, dkk 2016).

Obstruksi dari saluran urin dapat menyebabkan acute kidney injury jika obstruksi terjadi pada ginjal unilateral, bilateral ureter, atau jika ada obstruksi uretra. Obstruksi dapat diakibatkan malformasi kongenital seperti katup uretral posterior, bilateral ureteropelvic junction obstruction, atau bilateral obstructive ureteroceles (Goldstein, 2007).

II.2. Sepsis

II.2.1. Definisi dan diagnosis

Definisi sepsis telah mengalami berbagai pembaharuan berawal dari sepsis, syok sepsis dan sepsis berat. Sepsis didefinisikan pertama kali sebagai respons inflamasi karena infeksi oleh konsensus *American College of Chest Physician and Society of Critical Medicine (ACPP/SCCM Consensus Conference)* pada tahun 1992. Diagnosis sepsis menurut kriteria tersebut ditegakkan

apabila terdapat 2 atau lebih kriteria *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) (Tabel 3) ditambah dengan adanya bukti infeksi (Bone, dkk, 1992). Pedoman terbaru menurut *Surviving Sepsis Campaign dalam International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016* sudah tidak menggunakan kriteria SIRS, karena terdapat keterbatasan antara lain adalah (1) tidak menggambarkan adanya respons disregulasi yang mengancam jiwa, (2) fokus berlebihan terhadap inflamasi, (3) spektrum sepsis hingga syok sepsis, dan (4) sensitivitas dan spesifisitas rendah. (Singer, dkk, 2016) Keadaan SIRS sendiri dapat ditemukan pada pasien yang dirawat inap tanpa ditemukan adanya infeksi (Hotchkiss, dkk 2017).

Tabel 3. Kriteria SIRS

No	Kriteria
1	Suhu tubuh >38°C atau <36°C
2	Frekuensi denyut jantung > 90x/ menit
3	Frekuensi pernapasan >20 x/menit atau PaCO ² ><32 mmHg
4	Hitung leukosit >12.000/mm ³ ; <400/mm ³ atau ditemukan >10% sel darah putih muda

Sumber : Bone, dkk 2012.

Definisi sepsis menurut konsensus internasional ketiga *European Society of Intensive Care Medicine's* (ESICM) dan *the Society of Critical Care Medicine's* SCCM) pada tahun 2016 adalah kondisi yang mengancam jiwa disebabkan oleh respon host yang tidak teratur terhadap infeksi mengakibatkan disfungsi organ (Singer, dkk, 2016).

Kecurigaan disfungsi organ (*warning signs*) bila ditemukan salah satu dari 3 tanda klinis: penurunan kesadaran (metode AVPU), gangguan kardiovaskular (penurunan kualitas nadi, perfusi perifer, atau tekanan arterial rerata), atau gangguan respirasi (peningkatan atau penurunan *work of breathing*, sianosis) (Hadinegoro *et al.*, 2016).

Disfungsi organ meliputi disfungsi sistem kardiovaskular, respirasi, hematologis, sistem saraf pusat, dan hepatic. Disfungsi organ ditegakkan berdasarkan skor PELOD. Diagnosis sepsis ditegakkan bila skor 11 (pada rumah sakit tipe A) atau 7 pada layanan kesehatan tipe B atau C. (Hadinegoro *et al.*, 2016).

Tabel 4. Pediatric logistic organ dysfunction (PELOD)

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

Sumber : Hadinegoro *et al.*, 2016

Disfungsi organ juga dapat dinilai dengan skor *Sequential/Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) (Tabel 4) 2 poin. Skor SOFA 2 poin merefleksikan mortalitas 10% pada populasi umum yang diduga infeksi (Vincent, dkk, 1996; Meylida, 2017). Skrining pasien yang dicurigai sepsis, dapat digunakan kriteria *quick SOFA* (qSOFA) meliputi (1) laju pernapasan ≥ 22 x/menit, (2) gangguan status mental, (3) tekanan darah sistolik ≤ 100 mmHg. Kriteria qSOFA dinyatakan positif apabila terdapat 2 dari 3 kriteria. Skoring tersebut cepat dan sederhana serta tidak memerlukan pemeriksaan laboratorium (Putra, 2019). Syok sepsis didefinisikan sebagai sepsis disertai gangguan abnormal sirkulasi dan metabolisme, ditandai hipotensi persisten yang membutuhkan vasopressor untuk mempertahankan *mean arterial pressure* (MAP) ≥ 65 mmHg dan serum laktat >2 mmol/L (18 mg/dL) meskipun dengan resusitasi cairan yang adekuat (Dugar, dkk, 2020; Meylida, 2017).

Tabel 5. Skor sequential organ failure assesment (SOFA)

Sistem	Skor				
	0	1	2	3	4
Respirasi					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	400	<400	<300 (40)	<200 (26,7) ^a	<100 ^a
Koagulasi					
Trombosit, x10 ³ /μL	150	<150	<100	<50	<20
Hepar					
Bilirubin, mg/dL	<1,2	1,2-5,9	2.0-5.9	6.0-11.0	>12.0
Kardio-vaskular					
MAP	MAP	Dopamin	Dopamin 5,1-	Dopamin	Dopamin
70	<70	<5/	15/	>15/	>15/
mmHg	mmHg	Dobutamin	epinephrine	epinephrine	epinephrine
		(dosis	0,1/	>0,1/	>0,1/
		bebas) ^b	norepinephrine	norepinephrine	norepinephrine
			0,1 ^b	>0,1 ^b	>0,1 ^b
Sistem saraf pusat					
GCS ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Kreatinin, mg/dL	<1,2	1,2-1,9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
Urine output				<500	<200

PaO₂, *partial pressure of oxygen*; FiO₂, *fraction of inspired oxygen*; MAP, *mean arterial pressure*; GCS, *glasgow coma scale*.

^a dengan respiratory support.

^b Dosis katekolamin diberikan dalam μg/kg/menit minimal 1jam.

^c Skor GCS antara 3-15; skor lebih tinggi mengindikasikan fungsi neurologi lebih baik.

Sumber : Singer, 2016.

II.2.2. Epidemiologi

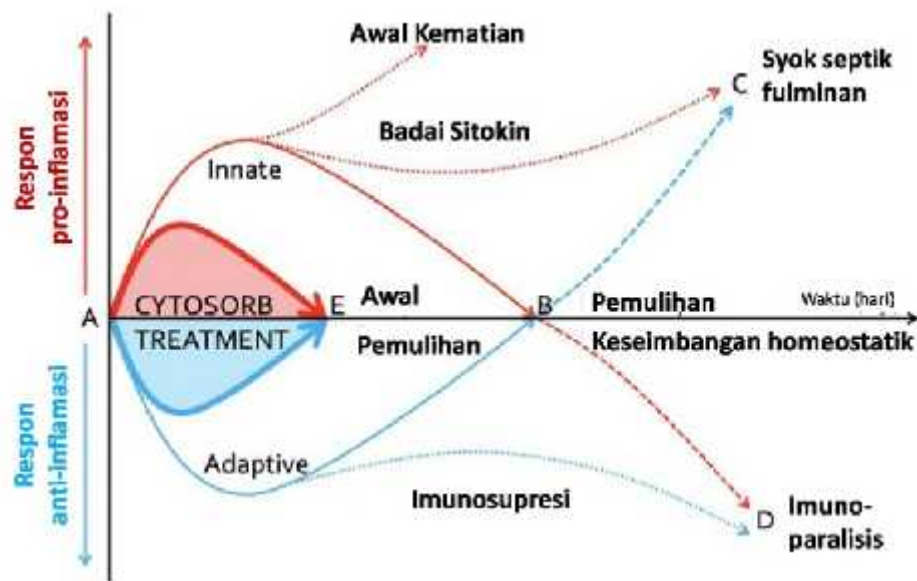
Sepsis masih menjadi penyebab kematian utama di beberapa negara Eropa setelah infark miokard akut, *stroke*, dan trauma (Putra, 2019). Hampir 50% pasien ICU merupakan pasien sepsis (McLymont dan Glover, 2016; I Made, 2018). Angka kematian disebabkan sepsis di ICU RSUP dr Kandou Manado sebesar 65,7%.Angka kematian oleh syok septik di RSUP dr Soetomo Surabaya sebesar 14,58%, dan 58,33% sisanya sepsis (Tambajong, dkk 2016). Salah satu penyebab kematian disebabkan karena terlambatnya penanganan awal sepsis terutama saat masih di Unit Gawat Darurat; keterlambatan ini sering disebabkan menunggu hasil laboratorium atau pemeriksaan

penunjang lain. Penanganan pasien syok septik harus segera dilakukan pada 1 jam awal (Levy, 2018).

II.2.3. Patofisiologi

Respons imun berperan penting pada sepsis yang melibatkan sistem imun bawaan dan adaptif yang dimiliki oleh pejamu. Respons inflamasi lokal berkembang menjadi inflamasi sistemik, menggambarkan adanya kegagalan dari mekanisme kompensasi imunologi. Respons imun adaptif akan membentuk reseptor antigen spesifik pada limfosit melalui sel memori yang berguna untuk mengeliminasi patogen yang sudah dikenali. (Aziz, dkk 2013) Masuknya bakteri patogen awalnya akan mengakibatkan respon inflamasi yang awalnya lokal kemudian menjadi sistemik. Sejumlah faktor berkontribusi terhadap sepsis ini adalah sitokin pro-inflamasi, sitokin anti-inflamasi, *pathogen associated molecular pattern* (PAMP), *damage associated molecular pattern* (DAMP). Peningkatan imunitas bawaan, aktifnya komplemen, dan sitokin pro-inflamasi sering kali dipicu oleh PAMP. Sistem imun bawaan akan mengenali bakteri patogen melalui *toll like receptor* (TLR) yang merupakan bagian dari *pathogen recognition receptor* (PRR). Inflamasi dan peningkatan sitokin pro-inflamasi menyebabkan cedera pada sel, sehingga melepaskan DAMP yang berkontribusi dalam kerusakan organ (Gruda, dkk, 2018).

Cedera atau infeksi akan memicu *antigen presenting cell* (APC) yang memicu terlepasnya sitokin pro-inflamasi seperti TNF , IL-1B, dan IL-6. Sitokin pro-inflamasi ini meningkatkan adhesi neutrofil, meningkatkan permeabilitas vaskuler, mengaktifkan kaskade koagulasi dan melepaskan *nitrit oxide* (NO) yang menyebabkan kerusakan jaringan (Gyawali, dkk 2019; Dewwite, dkk 2017). Pemulihan terjadi karena adanya homeostatis sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi (Gambar 6) (Care, dkk 2019).



Keterangan gambar : Respon sitokin setelah terjadinya sepsis berbeda beda tergantung dari terapi yang adekuat dan pemulihan untuk mendapatkan system yang homeostasis. Berikut adalah tiga macam respon setelah terjadinya sepsis:
A, menunjukkan awal terjadinya sepsis, sitokin pro-inflamasi dan anti inflamasi menjauhi garis homeostasis.
B, menunjukkan imunitas tubuh bawaan dan didapat dapat mempengaruhi perbaikan dan keseimbangan homeostasis tubuh.
C, menunjukkan peningkatan sitokin pro-inflamasi yang berakibat terjadinya badai sitokin dan syok septik.
D, menunjukkan peningkatan sitokin anti-inflamasi, yang berakibat terjadinya imunosupresi dan imunoparalisis tubuh.
E, menunjukkan perbaikan di awal terjadinya sepsis karena terapi yang adekuat.

Gambar 6. Respon yang terjadi setelah sepsis (Care, dkk 2019)

Pengaktifan kaskade koagulasi juga dapat diinduksi sepsis dengan meningkatkan aktivasi sel endotel untuk mengeluarkan *tissue factors* yaitu IIa dan VIIIa, dimana akan menyebabkan terbentuknya trombus mikrovaskular. Kegagalan organ pada sepsis berkaitan dengan adanya gangguan oksigenasi jaringan akibat rusaknya mitokondria karena stres oksidatif. Mitokondria yang rusak akan melepaskan DNA mitokondria yang akan mengaktifkan neutrofil sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan lebih lanjut (Gwayali, dkk, 2019; Trisnawati dan Munir, 2019).

II.3. Interleukin-18 (IL-18)

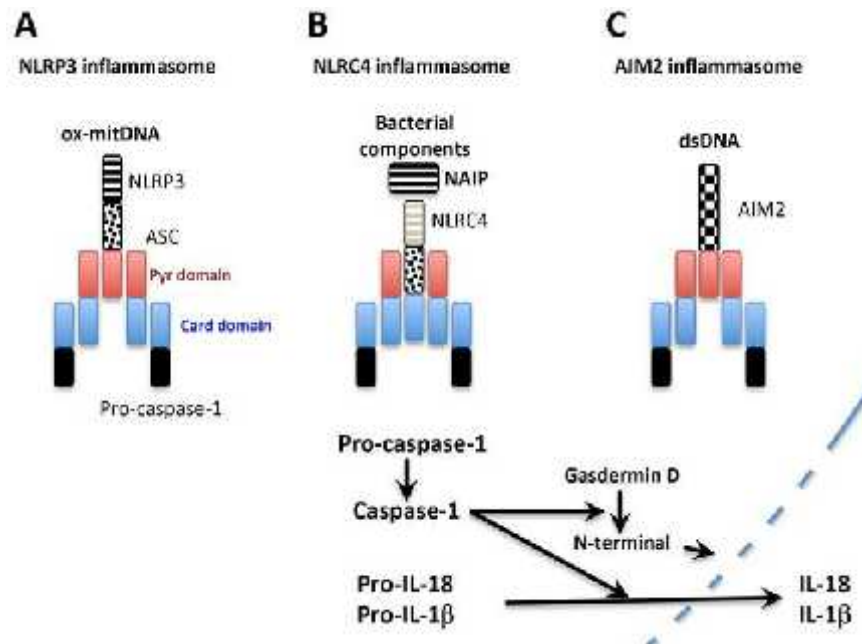
IL-18 adalah sitokin proinflamasi yang terutama diinduksi oleh aktivasi sel inflamasi (netrofil, mononuklear, makrofag, dendritik) dan sel non imun, termasuk sel tubular proksimal ginjal, serta respon stres fisik/emosional (Maskoen, dkk 2018; Harahap, 2019). Interleukin 18 juga dihasilkan oleh epitelium tubular ginjal dan makrofag interstitial, diekskresikan setelah cedera iskemik ginjal (Wira, dkk, 2018, Kader, dkk, 2019; Harahap, 2019).

Prekursor IL-18 diekspresikan secara konstitutif di sel-sel epitel di seluruh tubuh. Interleukin-18 pertama kali dideskripsikan pada tahun 1989 sebagai IFN-*gama*-*inducing factor* pada sirkulasi tikus yang diinjeksi endotoksin. Namanya dirubah menjadi IL-18

dengan teknik kloning molekuler pada tahun 1995. Keunikan IL-18 adalah induksi *Fas ligand* (Anugroho dan Ikrar, 2016).

II.3.1. Struktur IL-8

Protein IL-18 *binding protein* (IL-18bp) disekresikan secara konstitutif dengan ikatan afinitas tinggi (400 pmol/L) yang mengikat IL-18. Terdapat homologi urutan asam amino terbatas antara IL-18BP dan reseptor IL-18 permukaan sel; IL-18BP tidak memiliki domain transmembran dan hanya mengandung satu domain seperti immunoglobulin. Interleukin-18 merupakan anggota dari famili sitokin IL-1, disintesis sebagai prekursor 23-kDa yang tidak aktif oleh beberapa jaringan termasuk monosit, makrofag, dan sel epitel tubular proksimal, dan diproses menjadi sitokin 18,3 kDa aktif oleh caspase-1 (Gambar 7) (Lin, dkk, 2015). Rantai reseptor IL-18 (IL-18R alpha dan IL-18R beta) juga merupakan anggota keluarga reseptor IL-1. Situs pengikatan IL-18 ke rantai IL-18R mirip dengan IL-1 yang mengikat reseptor IL-1 tipe I. Dua situs berikatan dengan rantai pengikat ligan (IL-18R). Rantai intraseluler reseptor IL-18 mengandung domain Toll, yang penting untuk memulai transduksi sinyal. Domain Toll dari reseptor IL-18 secara filogenetis menghubungkan IL-18 dengan *Toll-like reseptor*, yang mengenali produk mikroba (Anugroho dan Ikrar, 2016).



Keterangan gambar : Caspase-1, enzim pengubah IL-1 / IL-18, diproduksi sebagai prekursor yang tidak aktif secara enzimatik (pro). Setelah stimulasi sesuai, beberapa jenis sel termasuk makrofag dan sel epitel, membentuk mesin sitoplasma yang disebut inflammasome untuk aktivasi pro-caspase-1. Beberapa reseptor pengenalan pola sitoplasma termasuk reseptor seperti NLR dan AIM2, berfungsi sebagai molekul perancah untuk aktivasi inflammasome individu. (A) Inflammasome NLRP3. Setelah pengenalan DNA mitokondria teroksidasi (ox-mit), NLRP3, anggota NLR, menyusun adaptor pengaktif caspase, ASC, dan pro-caspase-1, yang akhirnya mengarah ke caspase-1 aktif. (B) Inflammasome NLRC4. Setelah pengenalan sistem sekresi bakteri III yang sesuai, komponen dari NAIP manusia atau anggota keluarga NAIP murine berasosiasi dengan NLRC4, yang menghasilkan pembentukan inflammasome NLRC4. (C) Inflammasome AIM2. Setelah pengenalan DNA untai ganda (ds), AIM2 juga menghasilkan inflammasome AIM2. Caspase-1 aktif kemudian membelah pro-IL-18 dan pro-IL-1 menjadi IL-18 dan IL-1. Caspase-1 juga membelah gasdermin D menjadi protein N-terminal pembentuk pori IL-18 dan IL-1β, serta protein sitoplasma lainnya termasuk HMGB1, dilepaskan secara ekstraseluler melalui pori-pori membran yang dihasilkan oleh protein N-terminal. Garis biru menunjukkan membran sel.

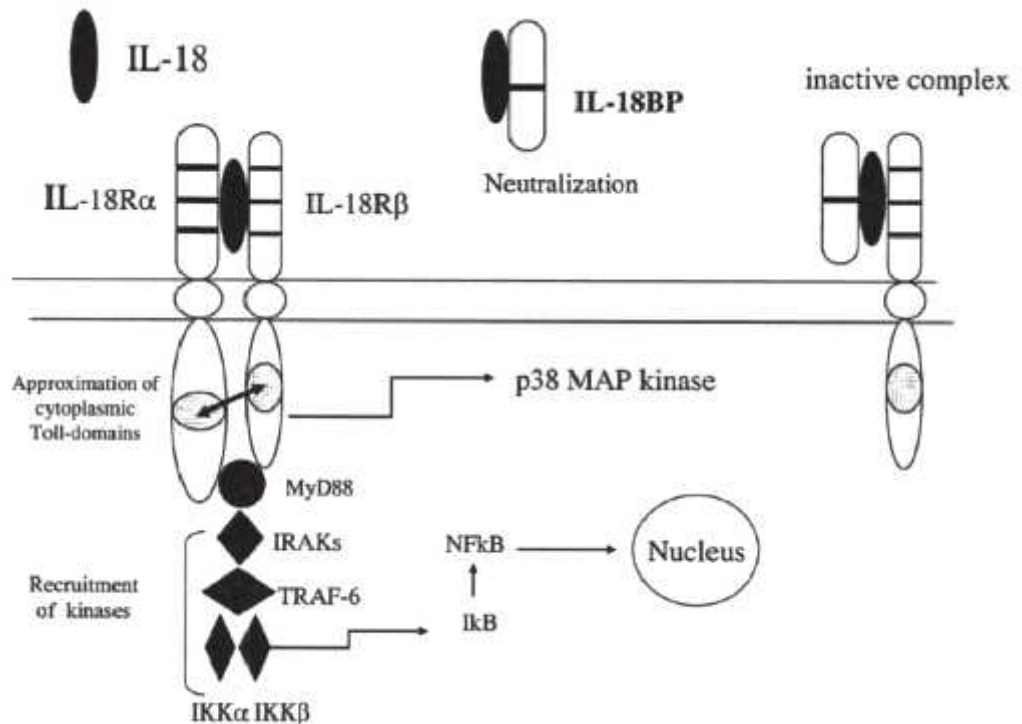
Gambar 7. Aktivasi Interleukin-18 (IL-18) (Yasuda, dkk, 2019)

II.3.2. Peran IL-8

Interleukin-18 dapat meningkatkan produksi molekul-molekul inflamasi toksik, seperti: *interferon gamma* (IFN) dan IL-1beta, yang memicu terjadinya lingkaran setan dimana proses inflamasi berkontribusi terhadap berbagai aspek neurodegenerasi yang berbeda. Beragam studi klinis dan riset eksperimental terkini, berhasil membuktikan adanya hubungan yang erat antara naiknya

sitokin pro-inflamasi, glukokortikoid, dan perubahan perilaku, seperti yang terkait dengan cemas dan depresi (Anugroho dan Ikrar, 2016). Peran IL-18 telah dijelaskan dalam sejumlah penyakit inflamasi di berbagai jaringan, termasuk radang sendi, *multiple sclerosis*, penyakit inflamasi usus, hepatitis kronik, lupus eritematosus sistemik, dan psoriasis. Sebagai sitokin imunoregulator, IL-18 menggunakan fungsinya di berbagai penyakit terkait respon Th1 dan Th2. IL-18 dapat juga memicu beberapa kejadian seperti: sintesis *reactive oxygen species* (ROS), melepaskan berbagai sitokin, dan aktivasi neutrofil (Setiawan, 2018). Jalur pensinyalan bergantung pada IL-18 dimulai setelah pengikatan IL-18 ke reseptor interleukin-18 1 (IL-18R1) pada afinitas rendah, atau pengikatan ke rantai beta reseptor IL-18 pada afinitas tinggi. Setelah pembentukan kompleks heterodimer antara rantai dan IL-18R, interaksi selanjutnya dengan domain reseptor tol-IL-1 (TIR) memicu serangkaian peristiwa yang mengarah ke aktivasi NF- κ B (Dinarello dkk, 2013). Interleukin 18 dinonaktifkan ketika berikatan dengan IL-18bp, sehingga setiap stimulus yang menginduksi pelepasan IL-18 dari IL-18bp akan meningkatkan kadar IL-18 bebas dan memulai aksi inflamasi (Dinarello et al., 2013). Interleukin-18 bp merupakan modulator utama untuk aktivitas IL-18 (Novick et al., 2016), jika terdapat gangguan inflamasi yang

mengakibatkan penurunan kadar IL-18bp pada peredaran darah maka akan menyebabkan aktivitas IL-18 yang lebih tinggi (Gambar 8). (Yaribeygi, dkk 2019)



Keterangan gambar : Interleukin-18 menjadi tidak aktif ketika berikatan dengan IL-18 binding protein (IL-18bp)

Gambar 8. Ikatan IL-18 dengan IL-18bp (Lubis, 2019)

II.3.3. Pengukuran

Sampel serum IL-18 diperoleh dari darah melalui *venipuncture* dan dibekukan di suhu ruang. Sera dikumpulkan mengikuti *centrifugation*, dibekukan segera pada suhu - 20 °C hingga proses analisis. Kadar serum IL-18 ditentukan melalui metode ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) *sandwich* fase solid. ELISA IL-18 menggunakan suatu *double-antibody sandwich ELISA* untuk

menentukan kadar IL-18 di sampel. Sampel serum standar ditambahkan ke wadah (*wells*), yang telah dilakukan *pre-coated* dengan antibodi monoklonal IL-18 manusia. Antibodi IL-18 dilabel dengan biotin dan dikombinasikan dengan Streptavidin-HRP, ditambahkan untuk membentuk kompleks imun dan dilakukan inkubasi. Material yang tidak terikat kemudian dicuci, lalu solusi kromogen ditambahkan untuk konversi solusi tak berwarna ke solusi berwarna biru. Intensitasnya proporsional dengan jumlah IL-18 di sampel. Selama efek asidik menghentikan solusi, warna berubah menjadi kuning. Produk reaksi berwarna, diukur menggunakan suatu pembaca Elisa otomatis (*Rayto, RT-1904C Chemistry Analyzer, Atlanta GA, USA*). Hasilnya diekspresikan dalam pg/mL (Anugroho dan Ikrar, 2016).

II.4. Hubungan GgGA dengan sepsis

Sepsis merupakan salah satu penyebab utama GgGA di ICU. Menurut berbagai data yang telah dilaporkan, 45-70% dari semua kasus GgGA terkait dengan sepsis. (Doi, 2016; Melyda, 2017). Insiden sepsis GgGA pada pasien yang dirawat di ICU bervariasi dari 13-78% bergantung pada tingkat keparahan sepsis dan kriteria GgGA yang digunakan (Lubis, 2019). Kondisi GgGA dengan Sepsis berkaitan dengan resiko kematian dan angka mortalitas yang lebih tinggi di rumah sakit. Angka mortalitas

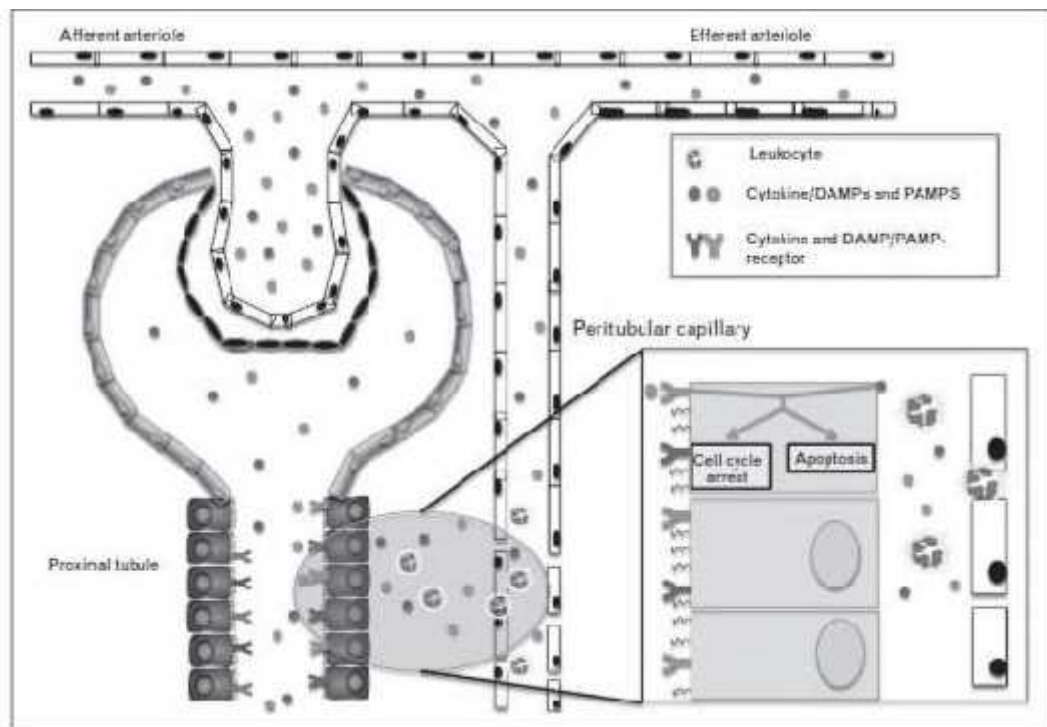
keseluruhan GgGA sebesar 45%, sedangkan angka kematian GgGA dengan sepsis jauh lebih tinggi, yaitu lebih dari 70%. Tingkat keparahan GgGA juga berhubungan positif dengan angka morbiditas dan mortalitas pasien ICU, dimana semakin tinggi tingkat keparahan GgGA, semakin tinggi pula angka mortalitasnya (Faisal, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Angus dkk, pada 192.980 pasien dengan sepsis berat dari tujuh negara bagian Amerika Serikat menunjukkan bahwa GgGA terjadi pada 22% pasien sepsis dengan angka mortalitas sebesar 38,2%. Sedangkan penelitian kohort oleh *The Sepsis Occuring in Acutely ill Patients* (SOAP) pada 3.147 pasien yang dirawat di 198 ICU di seluruh Eropa, sebanyak 37% pasien mengalami sepsis dan GgGA terjadi pada 51% di antaranya dengan angka mortalitas di ICU sebesar 41%. Studi FINNAKI pada 2.901 pasien penyakit kritis yang dirawat di ICU di Finlandia mendapatkan bahwa di antara 918 pasien dengan sepsis berat, 53% memenuhi kriteria KDIGO untuk GgGA (Bellomo, dkk 2017; Poukkanen, 2015).

Patofisiologi GgGA yang diinduksi oleh sepsis masih belum sepenuhnya dipahami, meskipun telah banyak penelitian yang dilakukan selama dekade terakhir. Patofisiologi GgGA pada sepsis bersifat kompleks dan multifaktorial, meliputi perubahan hemodinamik intrarenal, disfungsi endotel, infiltrasi sel inflamasi di parenkim ginjal, trombosis intraglomerular, dan obstruksi tubulus

oleh sel-sel nekrotik dan debris (Lubis, 2019; Fatoni dan Kastrani, 2018; Ronco, dkk 2019). Beberapa mekanisme telah dijelaskan meliputi 3 tahapan yaitu (1) tahap pro inflamasi (aktivasi komplemen dan koagulasi, aktivasi protease *heparan sulfat* dan *elastase*, formasi radikal bebas, produksi sitokin pro-inflamasi [IL-1,6,8, TNF-], dan aktivasi sel [neutrofil, makrofag, platelet, sel endothelial]); (2) tahap anti-inflamasi (sitokin anti inflamasi [IL-10], penurunan fagositosis dan kemotaksis, dan apoptosis limfosit); dan (3) Disregulasi mikrosirkulasi (Hipoperfusi akibat vasodilatasi glomerular, abnormalitas aliran darah dalam jaringan kapiler peritubular) (Meylida, 2017). Beberapa penelitian terakhir mengungkapkan terdapat tiga komponen utama dalam patofisiologi sepsis GgGA, di antaranya: inflamasi, abnormalitas aliran mikrosirkulasi, dan respon adaptif sel terhadap perubahan dan cedera jaringan (Bilgili, dkk 2014; Doi, 2016; Zarbock dkk, 2014).

Reaksi inflamasi pada sepsis menyebabkan kerusakan ginjal (Gambar 9). Terdapat hubungan antara mediator inflamasi yang berasal dari patogen dan sistem imun yang teraktivasi (misalnya lipopolisakarida, sitokin, DAMPs/ PAMPs) dan perkembangan sepsis GgGA. Sitokin yang dihasilkan dalam jumlah yang sangat banyak selama fase awal sepsis mengaktifkan leukosit, sel endotel, dan sel epitel, yang menyebabkan aktivasi leukosit dan

platelet, disfungsi mikrovaskular, hipoksia dan kerusakan jaringan. Fakta bahwa ginjal menerima 20% dari *cardiac output* dan menyaring sekitar 120 hingga 150 ml plasma setiap menit menyebabkan ginjal sebagai organ terdepan yang berpotensi terkena mediator-mediator tersebut (Gomez, dkk, 2014; Zarbock dkk, 2014).



Keterangan gambar : Selama sepsis, DAMPs, PAMPs, dan sitokin proinflamasi berpotensi mencederai sel tubular dari sisi tubular dan interstitial. Mediator inflamasi yang berasal dari bakteri atau sel imun disaring di glomerulus, memasuki lumen tubulus dan berikatan ke reseptor masing-masing. Selain itu, sitokin, DAMPs, dan PAMPs juga dilepaskan dari leukosit ekstravasasi dan juga mengaktifkan sel tubular dari sisi interstitial, Aktivasi

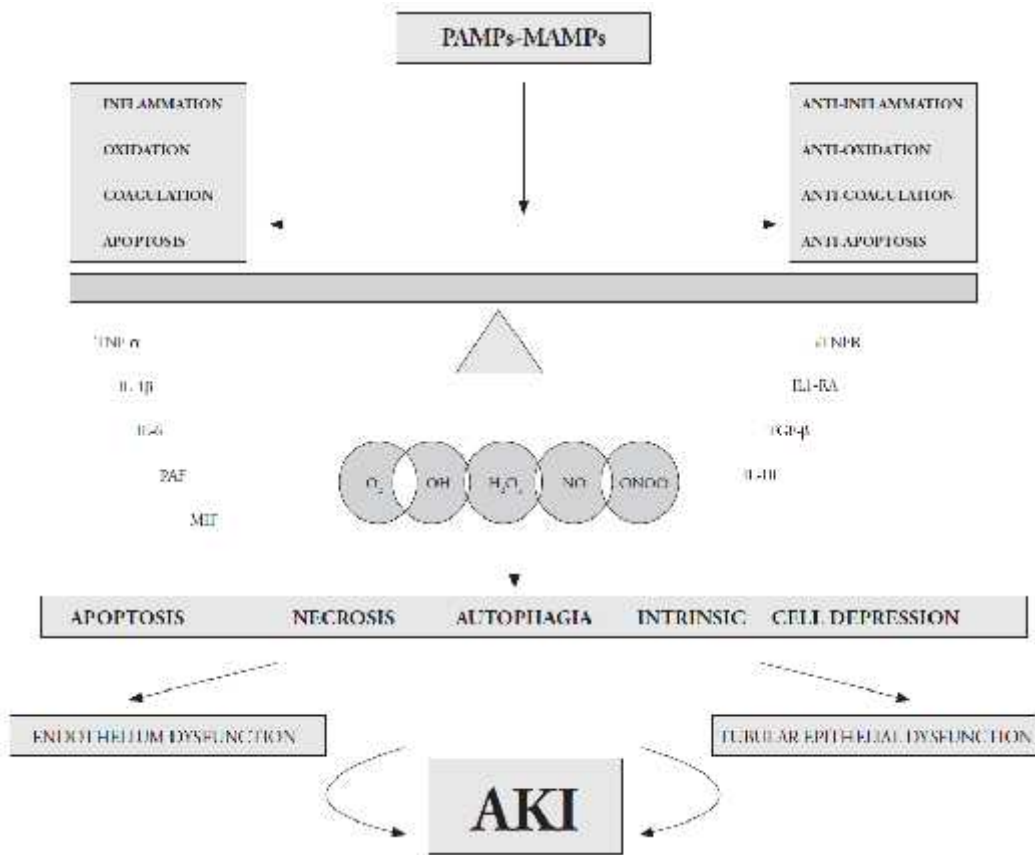
Gambar 9. Inflamasi pada GgGA diinduksi sepsis (Gomez, dkk, 2014)

Sepsis juga menyebabkan perubahan pada makrosirkulasi dan mikrosirkulasi di seluruh tubuh yang ditandai dengan penurunan resistensi pembuluh darah perifer, maldistribusi aliran

darah ke jaringan, dan gangguan perfusi. Perubahan tersebut menyebabkan penurunan densitas kapiler yang signifikan, dan peningkatan heterogenitas distribusi aliran darah regional di jaringan. Perubahan mikrosirkulasi didominasi oleh penurunan pembuluh darah dengan aliran yang kontinu sehingga dapat menciptakan area hipoperfusi dan hipoksia. Trombosit, fibrin, eritrosit dan leukosit bersama dengan sel-sel endotel yang mengalami kerusakan menyebabkan oklusi pada kapiler. Selain itu, peningkatan permeabilitas yang terjadi pada sepsis menyebabkan edema interstitial dan retensi cairan, serta meningkatkan keparahan sepsis dan juga mengganggu difusi oksigen ke sel target. Akibatnya terjadi gangguan perfusi mikrosirkulasi ginjal yang memberatkan kongesti vena. Sel-sel endotel yang mengalami kerusakan akibat respon inflamasi menghasilkan lebih sedikit vasodilator (misalnya NO), sehingga menyebabkan vasokonstriksi dan mengganggu aliran darah. Ketidakseimbangan antara vasokonstriktor, vasodilator, dan stres oksidatif pada tingkat endotel diduga merupakan salah satu penyebab penting dalam perkembangan GgGA pada sepsis. Vasokonstriksi, oklusi kapiler karena interaksi leukosit dengan sel endotel yang teraktivasi, dan aktivasi sistem koagulasi menyebabkan kompensasi lokal pada aliran mikrosirkulasi, dan

menyebabkan iskemia regional, sehingga mengganggu fungsi ginjal (Gomez, dkk, 2014; Zarbock dkk, 2014).

Sel-sel endotel dan tubulus ginjal yang terkena reaksi inflamasi dan menimbulkan disfungsi pada aliran mikrosirkulasi, memiliki respon adaptasi terhadap perubahan lingkungan di sekitarnya. Sel-sel endotel dan tubulus ginjal sebagai target utama pada sepsis GgGA sangat rentan terhadap kerusakan mitokondria dan stres oksidatif. Stres oksidatif yang disebabkan oleh zat atau enzim yang dirangsang produksinya oleh mediator inflamasi dapat menginduksi apoptosis sel-sel endotel dan tubulus ginjal. Respon adaptif lainnya untuk mengurangi peradangan dilakukan dengan cara mengurangi energi melalui autodigesti organela (autophagy), pencernaan dan disfungsi mitokondria (mitophagy), dan berhentinya siklus sel. Bagaimana proses tersebut terjadi masih belum dipahami sepenuhnya. Respon adaptif bertujuan untuk mengurangi paparan terhadap reaksi inflamasi dan menyelamatkan sel-sel yang sehat dari kerusakan, namun pada dasarnya apabila berlebihan akan menyebabkan kematian sel yang masif, meninggalkan daerah nekrosis dan menyebabkan kerusakan organ (Emlet, dkk, 2015).

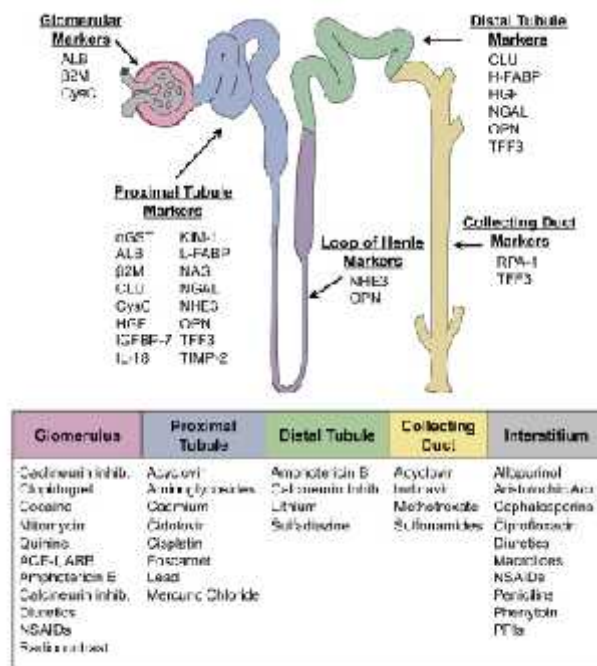


Keterangan gambar : PAMPs : *pathogen-associated molecular patterns*; MAMPs: *microbe-associated molecular patterns*; TNF : *tumor necrosis factor*; IL, interleukin; PAF: *protease-activating factor*; MIF: *migration inhibitory factor*; HMGB : *high-mobility group box*; sTNFR: *soluble necrosis factor receptor*; AKI: *acute kidney injury*.

Gambar 10. Patofisiologi GgGA yang diinduksi oleh sepsis (Bilgili, dkk, 2014)

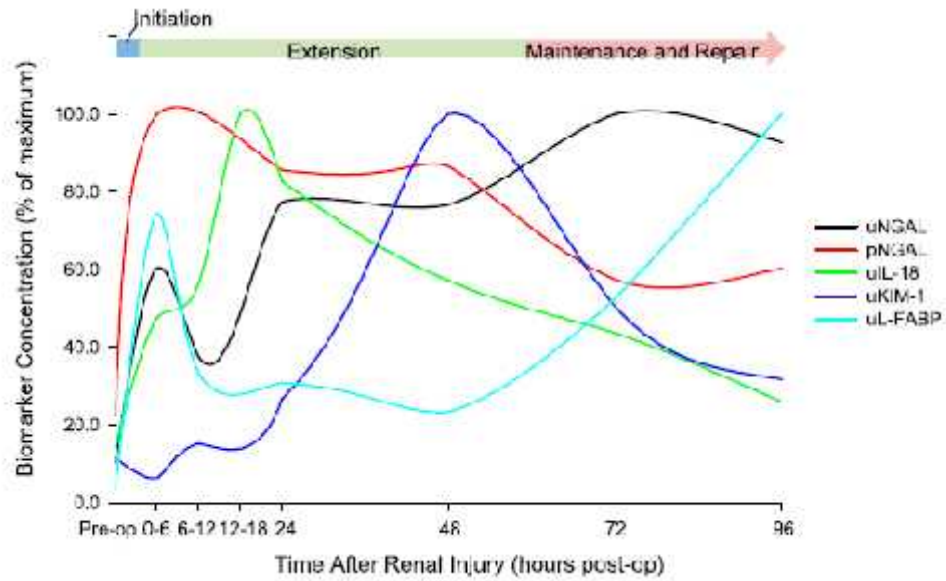
Terdapat beberapa biomarker yang digunakan untuk mengilustrasikan bagaimana kinetika biomarker berhubungan dengan peristiwa molekuler dan seluler yang diketahui terjadi sepanjang perjalanan klinis GgGA. *Algae dkk* melakukan *plotting* konsentrasi biomarker median pada setiap titik waktu dari studi *TRIBE-AKI* (Gambar 11). Meskipun pendekatan ini terbatas, studi *TRIBE-AKI* adalah studi prospektif terbesar di mana data kinetika

biomarker tersedia, dan populasi bedah jantung merupakan studi yang ideal untuk kinetika biomarker GgGA, karena waktu terjadinya cedera diketahui. Oleh karena itu, Alge dkk, mengusulkan model GgGA yang terintegrasi dengan biomarker (Gambar 12) (Alge dan Arthur, 2015). Biomarker tersebut diteliti untuk dapat mendiagnosis GgGA secara dini pada beberapa keadaan khusus seperti; pasca operasi jantung, pasca transplantasi, pemberian kontras dan sepsis (Faisal, 2019; Fatoni dan kestriani, 2018; Bellomo, dkk, 2017; Koza, 2016; Anugroho dan Ikrar, 2016).



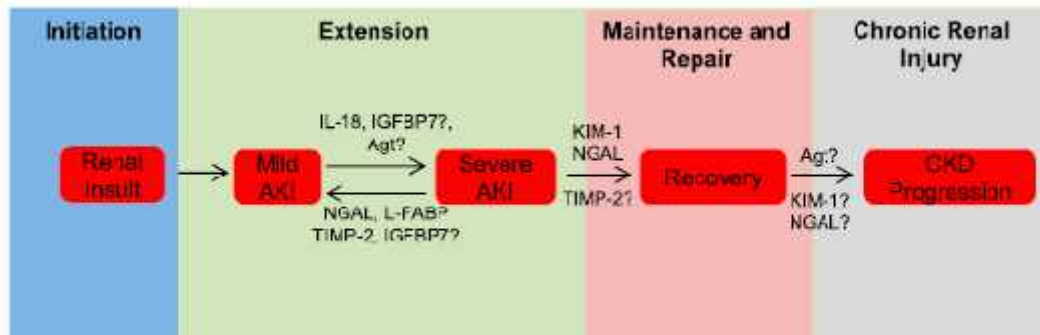
Keterangan gambar : Nefrotoksitas akibat obat memainkan peran utama dalam tingginya insiden dan prevalensi GgA baik pada pasien rawat inap maupun tidak. Epitel tubular sangat rentan terhadap cedera, karena reabsorpsi zat terlarut dan air di sepanjang nefron, menghasilkan konsentrasi racun yang disaring lebih besar dalam cairan tubular daripada di sirkulasi umum; proses transportasi yang meningkatkan konsentrasi racun intraseluler dan metabolitnya; dan kebutuhan energi tinggi yang diperlukan untuk mendukung metabolisme sel epitel dan transportasi zat terlarut.

Gambar 11. Biomarker spesifik segmen nefron untuk GgGA dan nefrotoksik umum (Cardenas-Gonzalez dkk, 2018)



Keterangan gambar : Data dari studi *Translational Research Investigating Biomarker Endpoints* in AKI (TRIBE-AKI) pada pasien dewasa yang menjalani operasi jantung digunakan, dan hubungan antara tahapan GgGA yang dikemukakan oleh *Sutton et al.* dan perjalanan waktu perubahan konsentrasi biomarker yang terjadi setelah cedera ginjal ditampilkan. Perubahan relatif dalam konsentrasi biomarker median di setiap titik waktu diplotkan terhadap waktu. Untuk membuat plot ini, titik waktu dengan nilai median tertinggi ditetapkan ke 100%, dan semua titik waktu lainnya diubah menjadi persentase maksimum ini. pNGAL, lipocalin terkait gelatinase neutrofil plasma; uIL-18, urin IL-18; uKIM-1, molekul cedera ginjal urin 1; uL-FABP, protein pengikat asam lemak tipe hati urin; uNGAL, lipocalin terkait gelatinase neutrofil urin

Gambar 12. Perubahan konsentrasi biomarker GgGA seiring waktu setelah cedera ginjal (Alge dan Arthur, 2015)



Keterangan gambar : Gambar ini menunjukkan bagaimana biomarker GgGA baru neutrofil gelatinase terkait lipocalin (NGAL), molekul cedera ginjal 1 (KIM-1), IL-18, protein pengikat asam lemak tipe hati (L-FABP), angiotensinogen (Agt), jaringan inhibitor metaloproteinase-2 (TIMP-2), dan *IGF-binding protein 7* (IGFBP7) berkontribusi pada fase klinis GgGA yang berbeda dan berkembang menjadi cedera ginjal kronis. Tahapan ditampilkan sebagai kotak berwarna, dan peristiwa tertentu dalam setiap tahap dilambangkan dengan kotak teks. Setelah gangguan ginjal yang dimulai, seperti cedera iskemia-reperfusion, penanda proinjuri IL-18 meningkatkan cedera ginjal tambahan dan perkembangan GgGA berat dengan meningkatkan respons inflamasi selama fase ekstensi. Selain itu, meskipun impor mekanis yang tepat dari Agt urin tidak diketahui, konsentrasi Agt dalam urin dianggap sebagai penanda aktivasi sistem renin-angiotensin intrarenal (RAS). Penghambatan RAS telah terbukti mengurangi keparahan GgGA pada model hewan. Agt dapat menyebabkan cedera ginjal selama fase ekstensi dengan mempromosikan aktivasi RAS. Sebaliknya, biomarker renoprotektif NGAL dan L-FABP mengurangi cedera ginjal dengan efek antiapoptosis (NGAL) dan antioksidan (L-FABP) selama fase ini. Penanda siklus sel yang diduga biomarker TIMP-2 dan IGFBP7 juga dapat mengurangi cedera selama fase ekstensi, meskipun beberapa literatur menunjukkan bahwa IGFBP7 dapat meningkatkan cedera. Selama fase pemeliharaan dan perbaikan, KIM-1 mempromosikan pemulihan ginjal dengan memberikan fenotipe fagositik untuk bertahan hidup, sel epitel tubular berkembang biak ginjal, memungkinkan sel-sel ini untuk membersihkan puing-puing dari cedera dan memfasilitasi renovasi jaringan. Demikian pula, NGAL meningkatkan proliferasi sel, yang diperlukan untuk repopulasi epitel tubular yang gundul. TIMP-2 juga dapat meningkatkan pemulihan dengan mempromosikan proliferasi sel epitel tubular yang masih hidup. Akhirnya, meskipun hubungan mekanis antara GgGA dan perkembangan ke CKD dan ESRD tidak diketahui, RAS kemungkinan besar terlibat. Dengan demikian, peningkatan Agt dapat memprediksi kronik dari cedera ginjal atau bahkan mempromosikannya

Gambar 13. Model GgGA dengan biomarker terintegrasi (Alge dan Arthur, 2015)

II.5. Hubungan IL-18 dengan GgGA

Interleukin 18 juga diinduksi dalam tubulus proksimal ginjal tepatnya di epitel tubular ginjal, dan makrofag interstitial dan kemudian dengan mudah dideteksi dalam urin setelah GgGA iskemik pada hewan model (Faisal, 2019; Setiawan, dkk, 2018). Kadar IL-18 secara fisiologis sangat rendah, namun dapat meningkat beberapa kali lipat pada pasien dengan GgGA

(Anugroho dan Ikrar, 2016). Kadar uIL-18 dengan nyata meningkat pada pasien dengan GgGA, tetapi tidak pada subyek dengan infeksi saluran kemih, penyakit ginjal kronis, sindrom nefritik, atau gagal ginjal pra renal (Parikh, dkk, 2016). Kadar IL-18 juga dilaporkan meningkat sekitar 2 hari lebih awal dari pada kreatinin serum dan merupakan prediktor sensitif awal GgGA, yang terkait erat dengan keparahan dan angka kematian GgGA (Liu dkk 2016). Peningkatan kadar uIL-18, terjadi akibat cedera di tubulus pasien dengan sepsis (Anugroho dan Ikrar, 2016). Studi pada manusia menunjukkan bahwa konsentrasi IL-18 meningkat dalam 24-48 jam sebelum GgGA berdasarkan kriteria RIFLE (Setiawan, dkk, 2018; Lombi, dkk, 2016; Liu, dkk, 2016).

Kadar IL-18 mulai meningkat sekitar 6 jam setelah cedera dan mencapai puncaknya sekitar 12 jam kemudian dengan nilai hingga 25 kali tingkat normal (Ghatanatti, dkk 2014). Kadar uIL-18 meningkat dalam 4-6 jam, mencapai puncaknya pada 12 jam dan tetap lebih tinggi secara signifikan setelah 48 jam pada pasien GgGA. Spesifisitas dan sensitivitas IL-18 urin keduanya lebih besar dari 90% untuk diagnosis dini GgGA Kadar uIL-18 sangat berkorelasi dengan risiko GgGA, dan peningkatannya terkait erat dengan durasi GgGA, menunjukkan bahwa IL-18 dapat digunakan untuk memantau perkembangan GgGA (Liu, dkk 2016; Adiyanti, dan Loho 2012). Kadar uIL-18 juga telah diakui sebagai petanda

GgGA. (Yasuda, dkk, 2019). Ghorab 2014 juga mengungkapkan bahwa kadar IL-18 urin (uIL-18, *urine Interleukin-18*) lebih tinggi pada pasien dengan GgGA dibandingkan dengan pasien tanpa GgGA. Sensitivitas uIL-18 pada 6 jam sejak masuk di ICU adalah 91,1%; sedangkan spesifisitas uIL-18 sebesar 93,9%. Kadar uIL-18 lebih spesifik dan sensitif dalam memprediksi GgGA daripada kreatinin serum (Ghorab, 2014). Berdasarkan laporan Faisal 2019, Biomarker IL-18 urin pada waktu 6 jam setelah sepsis untuk mendeteksi GgGA memiliki sensitivitas 77,78%, spesifitas 82,60%, Biomarker uIL-18 pada waktu 48 setelah sepsis untuk mendeteksi GgGA memiliki sensitivitas 70,37%, dan Spesifitas 69,56 % (Faisal, 2019).

Penelitian *cross-sectional* oleh Parikh, 2016 menunjukkan kadar uIL-18 meningkat nyata pada pasien dengan GgGA, tetapi tidak pada subyek dengan infeksi saluran kemih, penyakit ginjal kronis, sindrom nefritik, atau gagal ginjal prerenal (Parikh, et al. 2016; Setiawan, et al, 2018).

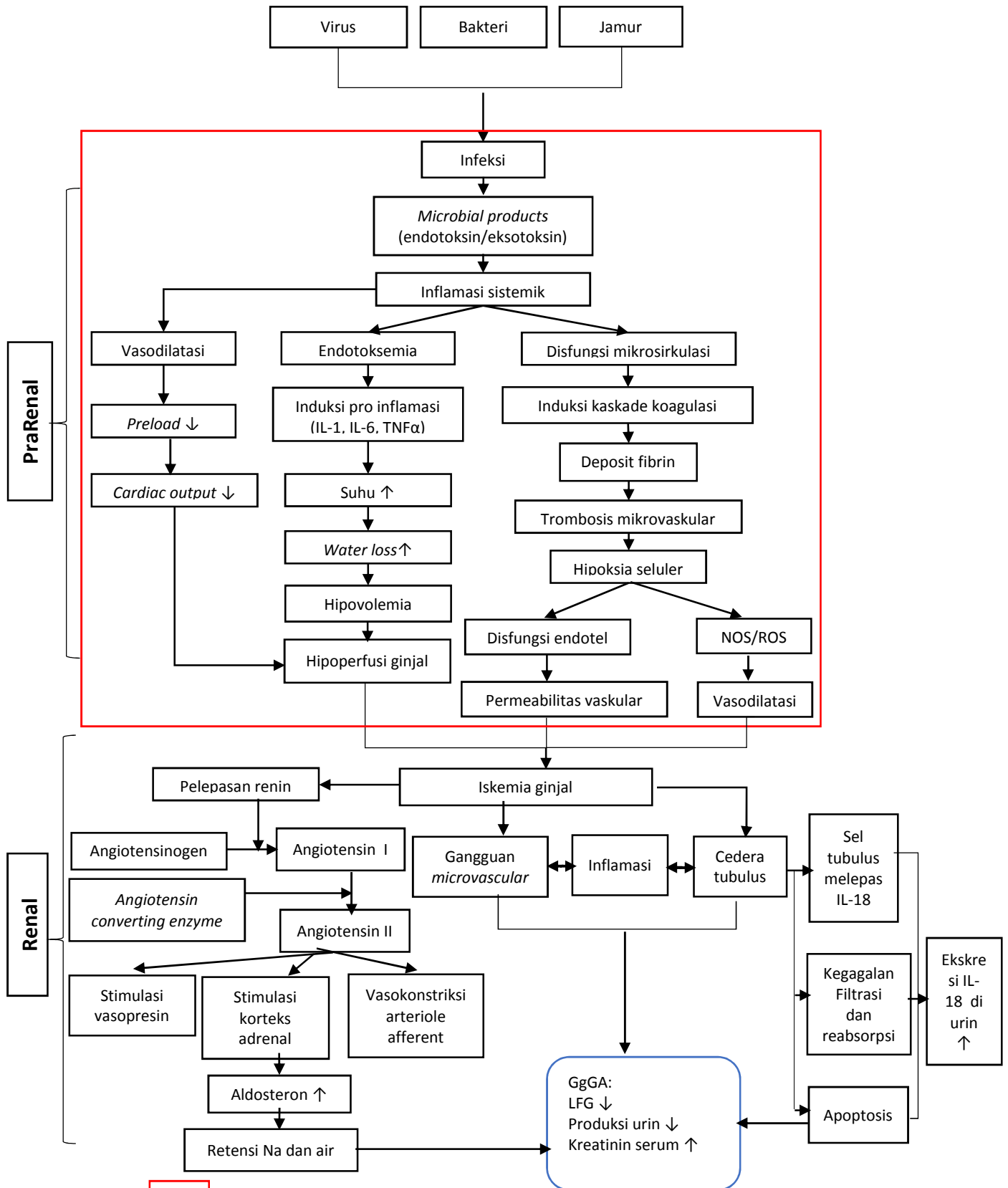
Selama GgGA iskemik, caspase-1 memediasi konversi pro-IL-18 menjadi IL-18 aktif, yang dilepaskan dari sel tubular dan memediasi infiltrasi neutrofil ke dalam parenkim ginjal; dengan demikian, IL-18 berperan pada kondisi GgGA. (Beker, dkk, 2018).

Akurasi diagnostik IL-18 untuk GgGA cenderung lebih efektif pada pasien anak-anak (Lewansdowska, dkk 2019). Hal tersebut

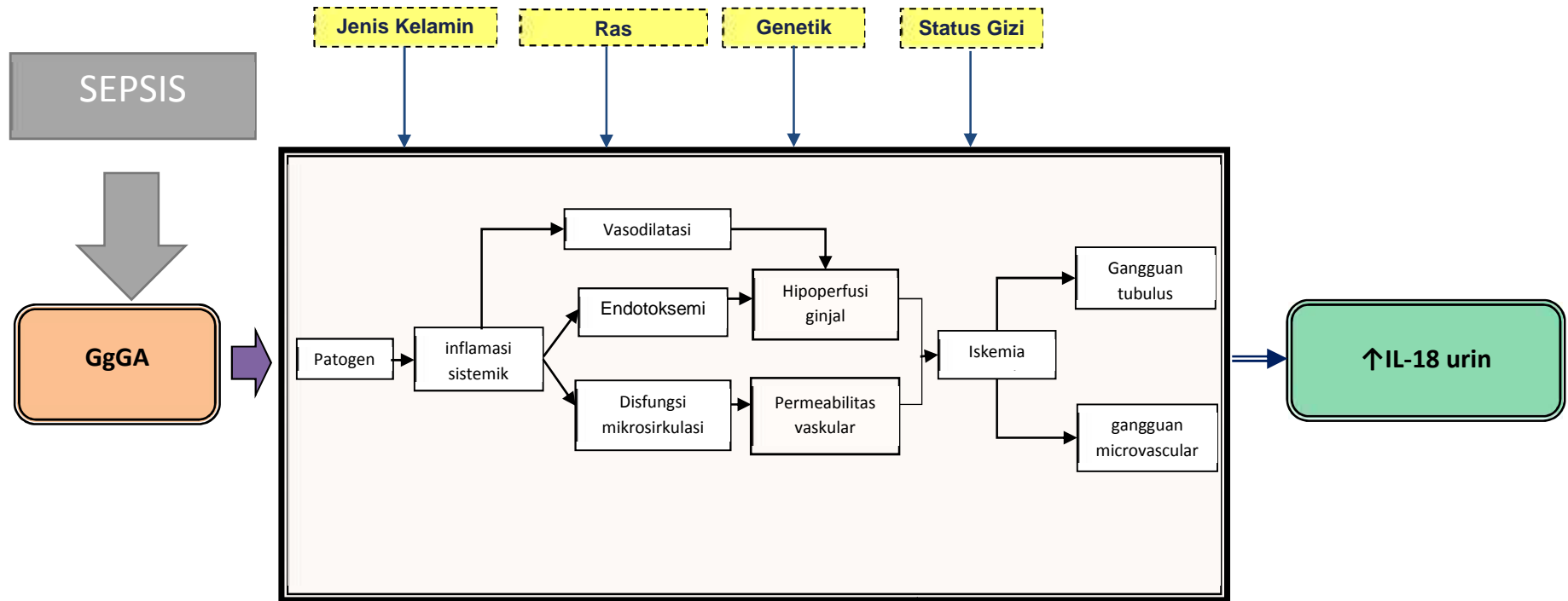
diperkirakan terkait dengan kondisi komorbid yang signifikan, seperti: hipertensi, penyakit aterosklerotik, dan dia-betes yang lebih lazim pada dewasa, dan mempengaruhi konsentrasi IL-18 (Anugroho dan Ikrar, 2016).

Penelitian Li, dkk pada tahun 2012 menunjukkan interleukin-18 urin secara independen memprediksi GgGA pada neonatus non-septik kritis (Li, dkk, 2012). Penelitian Lin dkk, 2015 menunjukkan bahwa kadar uIL-18 pada pasien anak-anak (<18 tahun) dan waktu prediksi GgGA dini (<12 jam) lebih efektif dalam memprediksi GgGA, dengan OR diagnostik masing-masing 7,51 (2,99-18,88) dan 8,18 (2,19-30.51) (Lin, dkk, 2015).

2.6. KERANGKA TEORI



BAB III KERANGKA KONSEP



Keterangan :



Variabel bebas



Variabel tergantung



Variabel antara



Variabel kendali



Variabel moderator



Hubungan variabel bebas



Hubungan variabel antara



Hubungan variabel kendali



Hubungan variabel tergantung



Hubungan variabel moderator