

KARYA AKHIR

**PERAN *KIDNEY INJURY MOLECULE TYPE-1(KIM-1)* URIN DALAM
MEMPREDIKSI TERJADINYA GANGGUAN GINJAL AKUT
PADA ANAK YANG MENGALAMI SEPSIS**

***THE ROLE OF URINE KIDNEY INJURY MOLECULE TYPE-1 TO
PREDICT THE OCCURRENCE OF ACUTE KIDNEY INJURY
IN CHILDREN WITH SEPSIS***



YUSRIWANTI KASRI

C110216108

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

**PERAN *KIDNEY INJURY MOLECULE TYPE-1(KIM-1)* URIN DALAM
MEMPREDIKSI TERJADINYA GANGGUAN GINJAL AKUT
PADA ANAK YANG MENGALAMI SEPSIS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

YUSRIWANTI KASRI

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**PERAN KIDNEY INJURY MOLECULE TYPE-1(KIM-1) URIN DALAM
MEMPREDIKSI TERJADINYA GANGGUAN GINJAL AKUT
PADA ANAK YANG MENGALAMI SEPSIS**

Disusun dan diajukan oleh:

YUSRIWANTI KASRI

NIM: C110216108

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak

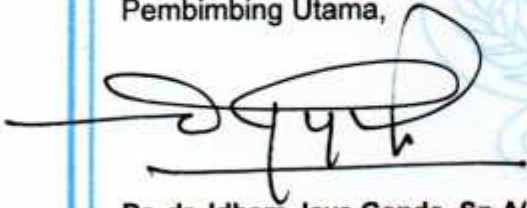
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 20 Desember 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



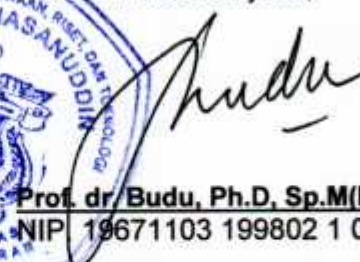
Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740321 200812 2 002

Ketua Program Studi,



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

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,



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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Yusriwanti Kasri
Nomor Mahasiswa : C110 216 108
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, 20 Desember 2021

Yang menyatakan,



Yusriwanti Kasri

KATA PENGANTAR

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

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

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

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Dr. dr. St.Aizah Lawang,M.Kes, Sp.A(K)** selaku pembimbing pendamping yang yang ditengah kesibukan beliau masih tetap memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini,

yaitu, **Prof. Dr.dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K), Prof.dr. Husein Albar, Sp.A (K)** dan **dr. Setia Budi Salekede, Sp.A(K)**.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

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

6. Orang tua saya ayahanda **H. Kasri Hamid, SE** dan ibu **(Alm) Hj.Yusnaedar**, yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Saudara kandung saya **Yusriadi Kasri, S.IP, Arif S Kasri, SE, Ansyari Kasri, SE** dan Kedua Ipar saya **Corina Surya Alam, S.Sos** dan **Farida** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
8. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama Angkatan Juli 2016 **(PIT” ELEVEN STAR)** : **dr. Fitrayani Hamzah, dr. Sri Hardiyanti Putri, dr.A. Husni Esa Darussalam, dr. Gebi Noviyanti, dr. Ade Nur Prihadi Sutopo dr. Nurhidayah, dr. Hasriani, dr. Rosalia, dr. Lingga Pradipta, dan dr.Verly Hosea.** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
9. Teman dan “Tim Hore” saya, **dr. Endarwati Nurdin, dr. Rasmi Diana, dr. Misjunaling, dr. Ahmad Ihsan dan dr. A. Noor Fadli** atas doa,dukungan, bantuan dan selalu setia menemani mengerjakan tugas dan menjalani pendidikan.
10. Semua teman terdekat saya di **“Genk BoGirls” dan “Genk Gincu”** atas doa, dukungan, bantuan dan energi positif yang diberikan saat

penulis mencurahkan berbagai suka dan duka selama menjalani pendidikan.

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

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

Makassar, 20 Desember 2021

Yusriwanti kasri

ABSTRAK

Pendahuluan : Sepsis yang menginduksi gangguan ginjal akut (GgGA) merupakan gangguan mikrosirkulasi yang terjadi akibat iskemia ginjal, kerusakan sel dan nekrosis tubular akut. Terdapat keterlibatan KIM-1 dalam GgGA termasuk perannya dalam imunitas bawaan. KIM-1 diakui sebagai biomarker awal untuk memprediksi terjadinya GgGA pada pasien sakit kritis, terutama pada pasien sepsis.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran KIM-1 urin dalam memprediksi terjadinya GgGA pada anak yang mengalami sepsis.

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

Hasil : Penelitian ini melibatkan 126 pasien sepsis, terdapat 13 subjek yang dieksklusi dan 113 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, yang terbagi atas 2 kelompok, 40 pasien pada kelompok GgGA dan 73 pasien pada kelompok tidak GgGA. Berdasarkan analisis, usia dan trombosit mempengaruhi kadar KIM-1 dan kejadian GgGA ($p < 0,05$). Kadar KIM-1 urin mempunyai perbedaan bermakna pada kejadian GgGA pada pasien sepsis dengan nilai mean 1,92 ng/ml ($p < 0,05$) dan kadar KIM-1 akhir dengan nilai mean 2,30 ng/ml dengan kurva *receiver operating characteristic* (ROC) didapatkan titik potong untuk kadar KIM-1 urin ≥ 1.666 ng/ml dengan odds ratio (OR) sebesar sebesar 21,758 dengan IK 95 % 7,907 – 59,876. Pada analisis multivariat didapatkan 3 faktor yang mempengaruhi kejadian GgGA pada pasien sepsis yakni KIM-1 urin, usia dan trombositopenia.

Kesimpulan: Kadar Kim-1 urin lebih tinggi pada pasien GgGA dibandingkan tidak GgGA pada pasien sepsis anak. Kadar KIM-1 urin merupakan salah satu parameter yang dapat memprediksi kejadian GgGA pada pasien sepsis anak.

Kata kunci : KIM-1, Sepsis, GgGA, Anak, Nilai predictor

ABSTRACT

Introduction: Sepsis inducing Acute Kidney Injury (AKI) is a microcirculation disorder that occurs because of renal ischemia, cell damage, and acute tubular necrosis. There is involvement of KIM-1 in AKI including its role in innate immunity. KIM-1 is recognized as an early biomarker to predict the occurrence of AKI in critically ill patients, especially in septic patients.

Objective: This study aims to determine the role of urine KIM-1 in predicting the occurrence of AKI in children having sepsis.

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

Results: This study involved 126 patients with sepsis, there were 13 excluded subjects and 113 patients who met the inclusion criteria, who were divided into 2 groups; 40 patients in the AKI group and 73 patients in the non-AKI group. Based on the analysis, age and platelet affected both the KIM-1 levels and the incidence of AKI ($p < 0.05$). Urine KIM-1 levels had a significant difference in the incidence of AKI in septic patients with a mean value of 1.92 ng / ml ($p < 0.05$) and with the receiver operating characteristic (ROC) curve the cutoff point was obtained for urine KIM-1 levels ≥ 1.666 ng / ml. odds ratio (OR) of 21.758 with CI 95 % 7,907 – 59,876. In the multivariate analysis, there were 3 factors that influenced the incidence of AKI, urine KIM-1, age and thrombocytopenia.

Conclusion: Urine KIM-1 levels were higher in AKI patients than non-AKI in pediatric septic patients. KIM-1 level is one of the parameters that can predict the incidence of sepsis induced AKI in children.

Key words: KIM-1, Septic, Aki, Pediatric, Predictor value.

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	8
I.4. Hipotesis Penelitian	8
I.5. Manfaat Penelitian	9
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	10
II.1. Anatomi Ginjal	10
	xi

II.1.1. Sirkulasi Ginjal	10
II.1.2. Struktur Nefron	10
II.1.3. Fisiologi Ginjal	12
II.2. Sepsis	14
II.2.1. Definisi	14
II.2.2. Epidemiologi	18
II.2.3. Etiologi	19
II.2.4. Patofisiologi	20
II.2.5. Penegakan Diagnosis Sepsis	29
II.2.6. Tata Laksana.....	32
II.3. Gangguan Ginjal Akut (GgGA)	38
II.3.1. Definisi.....	38
II.3.2. Epidemiologi dan Etiologi	40
II.3.3. Diagnosis.....	42
II.3.4. Klasifikasi gangguan ginjal akut (GgGA)	46
II.4. Pengaruh Sepsis Terhadap Ginjal	49
II.5. <i>Kidney Injury Molecule-1</i>	57
II.6. Mekanisme KIM-1 sebagai Biomarker GgGA.....	59
II.7. Kerangka Teori	64
BAB III. KERANGKA KONSEP	65
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN	66
IV.1. Desain Penelitian	66
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	66

IV.3. Populasi Penelitian	66
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	67
IV.5. Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Drop Out.....	68
IV.6. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	69
IV.7. Cara Kerja	69
IV.7.1. Alokasi Subyek	69
IV.7.2. Cara Penelitian	69
IV.8. Evaluasi Klinis dan Laboratorium	74
IV.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	74
IV.9.1. Identifikasi Variabel	74
IV.9.2. Klasifikasi Variabel	75
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	76
IV.10.1. Definisi Operasional	76
IV.10.2. Kriteria Objektif	79
IV.11. Pengolahan dan Analisis Data	82
IV.11.1. Analisis Univariat	82
IV.11.2. Analisis Bivariat	82
IV.11.3 Penilaian Hasil Uji Hipotesis.....	84
IV.11.4 Analisis Multivariat.....	85
BAB V HASIL PENELITIAN	87
V.1. Jumlah Sampel.....	87
V.2. Karakteristik Sampel Penelitian	88

V.2.1 Sebaran Karakteristik Sampel Penelitian pada Anak Sepsis yang Mengalami GgGA dan Tidak GgGA.....	88
V.2.2. Evaluasi Kadar KIM-1 Urin Awal Pasien Sepsis Berdasarkan Karakteristik Sampel Penelitian.....	94
V.3. Evaluasi Kadar KIM-1 Urin pada Pasien Sepsis yang Mengalami GgGA dan Tidak GgGA.....	99
V.4. Evaluasi Kadar KIM-1 Urin Berdasarkan Kriteria KDIGO pada Pasien Sepsis yang Mengalami GgGA	100
V.5. Penentuan Titik Potong Kadar KIM-1 Urin Terhadap Outcome.....	104
V.6. Analisis Multivariat.....	107
BAB VI PEMBAHASAN	111
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	130
VII.1. Kesimpulan	130
VII.2. Saran	130
DAFTAR PUSTAKA	131
LAMPIRAN	139

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak sesuai usia	20
Tabel 2.	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score (PELOD-2)</i> .	32
Tabel 3.	Sistem Klasifikasi GgGA	40
Tabel 4.	Penyebab tersering GgGA	41
Tabel 5.	Perbedaan urinalisis pada GgGA berdasarkan etiologi .	43
Tabel 6.	Karakteristik Sampel Penelitian pada Anak yang Mengalami GgGA dan Tidak GgGA	88
Tabel 7.	Data sebaran penyakit primer pada pasien Sepsis	93
Tabel 8.	Analisis Perbandingan Kadar KIM-1 Urin Awal Pasien Sepsis Berdasarkan Karakteristik Sampel Penelitian.....	94
Tabel 9.	Evaluasi Kadar KIM-1 Urin Awal Pasien Sepsis dengan GgGA dan Tidak GgGA.....	99
Tabel 10.	Evaluasi Kadar KIM-1 Urin Awal dan Akhir Pasien Sepsis dengan GgGA.....	100
Tabel 11.	Analisis perbandingan kadar KIM-1 urin awal pasien berdasarkan kriteria KDIGO	101
Tabel 12.	Analisis perbandingan kadar KIM-1 urin awal antarkelas berdasarkan kriteria KDIGO	102
Tabel 13.	Analisis perbandingan kadar KIM-1 urin akhir pasien berdasarkan kriteria KDIGO	102
Tabel 14.	Analisis perbandingan kadar KIM-1 urin akhir antarkelas berdasarkan kriteria KDIGO	103
Tabel 15.	<i>Area Under the Curve KIM-1 urine</i>	105
Tabel 16.	Nilai prognostik kadar KIM-1 urin $\geq 1,666$	106
Tabel 17.	Hasil analisis regresi ganda logistik faktor risiko terhadap kejadian GgGA pada anak Sepsis	107
Tabel 18.	Hasil analisis regresi ganda logistik faktor risiko terhadap kejadian GgGA pada anak Sepsis	108
Tabel 19.	Probabilitas GnGA berdasarkan faktor risiko yang ada..	110

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Imunitas alami dan imunitas adaptif.....	21
Gambar 2.	Keterlibatan komplemen dan sitokin proinflamasi.....	23
Gambar 3.	Proses patofisiologi sepsis.....	27
Gambar 4.	Protokol sepsis menurut <i>Surviving sepsis campaign pediatric</i>	37
Gambar 5.	Diagram kriteria RIFLE	46
Gambar 6.	Perubahan mikrosirkulasi dan inflamasi pada S-AKI	53
Gambar 7.	Reprogramming of Metabolism S-AKI	55
Gambar 8.	Patofisiologi biomarker GgGA.....	56
Gambar 9.	Struktur KIM-1.....	58
Gambar 10.	Patogenesis KIM-1 pada Nefron.....	60
Gambar 11.	Kurva ROC nilai KIM-1.....	104
Gambar 12.	Daerah titik potong kadar KIM-1 urin antara kelompok sepsis dengan GgGA dan tidak GgGA	106
Gambar 13.	Persiapan alat kit dan sampel.....	145
Gambar 14.	Sampel yang telah diberikan reagen dan cairan ELISA.....	146
Gambar 15.	Sampel yang mengalami perubahan warna setelah penambahan substrat	147
Gambar 16.	Sampel yang siap dianalisis.....	147

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Keluarga/Subjek Penelitian	139
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Orang Tua Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan	142
Lampiran 3. Prosedur Pengambilan Sampel	144
Lampiran 4. Rekomendasi Persetujuan Etik	148
Lampiran 5. Data Dasar Penelitian	149

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
ACE	: <i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>
ADH	: Hormone Anti-Diuretik
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
AKIN	: <i>Acute Kidney Injury Network</i>
BB/TB	: Berat Badan menurut Tinggi Badan
CCL2	: <i>CC-chemokine ligand 2</i>
CRP	: C-Reactive Protein
CXCL10	: <i>CXC-chemokine ligand 10</i>
DAMPs	: <i>Damage Associated Molecular Patterns</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
eKK	: Estimasi Klirens Kreatinin
FFP	: <i>Fresh Frozen Plasma</i>
GFR	: Glomerular Filtration Rate
GgGA	: Gangguan Ginjal Akut
ICU	: Intensive Care Unit
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
IFN- γ	: Interferon- γ
IGFBP-7	: <i>Insulin-Like Growth for Binding Protein-7</i>
IL	: Interleukin
KDIGO	: <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KIM- 1	: Kidney Injury Molecul-1

LBP : *Lipopolysaccharide Binding Protein*

Singkatan	Arti dan Keterangan
L-FABP	: <i>Liver-Fatty Acid Binding Protein</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
LPS	: Lipopolisakarida
MODS	: <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
NF-kB	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NGAL	: <i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>
NO	: <i>Nitrit Oxide</i>
PAMPs	: <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PARDS	: <i>Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PELOD	: <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PICU	: Pediatric Intensive Care Unit
P-MODS	: <i>Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score</i>
PPV	: <i>Pulse Pressure Variation</i>
PRC	: <i>Packed Red Cell</i>
pSOFA	: <i>Pediatric Sequential Organ Failure Assessment</i>
RAA	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosteron</i>
RIFLE	: <i>Risk Injury Failure Loss and End-stage</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Space</i>
RS	: Rumah Sakit
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat

RSWS : Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo

SD : Standar Deviasi

Singkatan	Arti dan Keterangan
SGPT	: Serum Glutamic Pyruvate Transaminase
SIRS	: <i>Systemic Inflammation Respons Syndrome</i>
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assessment ()</i>
SPROUT	: <i>Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies</i>
SPV	: <i>Systolic Pressure Variation</i>
SVV	: <i>Stroke Volume Variation</i>
TIMP-2	: <i>Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2</i>
TLRs	: <i>Toll Like Receptors</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alfa</i>
USCOM	: <i>Ultrasound Cardiac Output Monitoring</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Sepsis merupakan keadaan disfungsi / gagal organ yang mengancam jiwa, yang disebabkan oleh respon pejamu yang tidak teregulasi terhadap infeksi. Sepsis merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas anak yang dirawat di ruang rawat inap dan ruang rawat intensif (Hadinegoro dkk, 2016) dan menjadi penyebab tersering Gangguan ginjal akut (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). Keterbatasan kreatinin serum tidak sensitif terhadap perubahan kecil di LFG, dan bukan merupakan indikator waktu nyata (tidak berubah sampai dengan 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). Di sisi

lain, pemeriksaan kreatinin membutuhkan pengambilan sampel darah vena yang bersifat invasif dan seringkali sulit dilakukan. Oleh karenanya, GgGA pada anak lebih sulit dideteksi secara dini bahkan dapat terjadi keterlambatan diagnosis yang selanjutnya menghasilkan luaran yang buruk. Munculnya biomarker baru dalam lingkup GgGA sangat membantu klinisi dalam mendiagnosa GgGA dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Dalam hal biomarker diagnostik GGA yang baru, yang dilepaskan setelah cedera pada segmen tubular ginjal tertentu, dapat lebih akurat mencerminkan diagnosis nekrosis tubular akut. Munculnya biomarker baru sangat membantu klinisi dalam memprediksi lebih dini terjadinya GgGA pada pasien sepsis. Biomarker terbaru yaitu *Kidney injury molecule-1 (KIM-1)* sesuai penelitian oleh Yuexing Tu menunjukkan bahwa KIM-1 meningkat secara signifikan dalam 6 jam pertama, mencapai puncak pada 24 jam dan tetap meningkat secara signifikan hingga 48 jam setelah masuk ICU. Selain itu, tingkat KIM-1 urin pada 24 jam dan 48 jam lebih tinggi pada pasien GgGA yang meninggal dibandingkan dengan yang membaik, sehingga peningkatan persisten kadar KIM-1 berhubungan dengan luaran yang buruk (Mahrukh, 2017). Namun, bagaimana peran KIM-1 pada anak sepsis dengan GgGA belum banyak diteliti.

Studi di Asia menunjukkan, angka kejadian GgGA di Asia Timur sebesar 19,4%; di Asia Selatan sebesar 7,5%; di Asia Tenggara mencapai 31,0%; Asia Tengah 9,0% dan 16,7% di Asia Barat. Sedangkan mortalitas

pasien karena GgGA sebesar 36,9% di Asia Timur, 13,8% Asia Selatan dan 23,6% pada Asia Barat. (Yang, 2016). Di Indonesia, kematian akibat sepsis masih tinggi sekali sekitar 50-70%, jika ada syok septik dan disfungsi organ multipel angka kematian menjadi 80%. Di RSCM FKUI Jakarta, angka kejadian sepsis pada pasien yang dirawat di perawatan intensif anak (*PICU*) sejak Januari 2009 – Maret 2010 adalah 19,3%, dengan kematian sekitar 54% (Runtunuwu dkk., 2010; Dewi R, 2011). Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar 80,05% pasien sakit kritis mengalami peningkatan kadar kreatinin serum (Albar, 2013). Penelitian Ganda dan Daud, 2019 di *PICU* RS DR Wahidin Sudirohusodo Makassar selama 2017-2018 menunjukkan kejadian GgGA yang diinduksi sepsis pada kelompok anak adalah 40%, dan tingkat keparahan syok pada pasien dengan GgGA yang diinduksi sepsis lebih tinggi dibandingkan dengan sepsis tanpa GgGA (Ganda dan Daud, 2019).

Pada sepsis akan terjadi perubahan dan gangguan pada tekanan filtrasi glomerulus dan pada distribusi intrarenal aliran darah, peradangan stress oksidatif, apoptosis, gangguan mikrosirkulasi, sehingga kondisi hipoksik iskemik ini yang dapat menyebabkan GgGA. Jika fungsi ginjal terganggu oleh penyebab apapun, ginjal tidak akan dapat mempertahankan fungsi fisiologis normal. Hal itu ditandai dengan perubahan fisiologis yang berakibat oligouri, imbalance elektrolit, asidemia, penumpukan racun uremik sehingga dapat menyebabkan terjadinya disfungsi jantung dan syok (Chuasuwana dan Kellum, 2012). Selain itu,

kondisi infeksi berat akan menginduksi mediator inflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- α , sebagai akibat penginduksian mediator inflamasi akan terjadi peningkatan sitokin yang menyebabkan timbulnya trombosis lokal yang pada akhirnya apoptosis sel tubular ginjal akan terjadi dengan akibat nekrosis sel tubular ginjal. (Andreoli, 2010). Biomarker seperti *neutrophil gelatinase-related lipocalin* (NGAL), *Kidney injury molecule-1* (KIM- 1), dan *Liver-fatty acid binding protein*(L-FABP), serta biomarker tradisional seperti mikroalbumin urin dan ekskresi natrium, juga membantu mendiagnosis nekrosis tubular akut. Selain itu sel tubulus ginjal yang mengalami cedera juga akan mengekskresikan *insulin-like growth factor binding protein* (IGFBP-7) dan *Tissue inhibitor of metalloproteinase* (TIMP-2) ke dalam sel tubulus. Kombinasi biomarker tradisional dan baru, termasuk biomarker filtrasi dan cedera, dapat digunakan dalam uji klinis untuk mendaftarkan pasien dengan bentuk AKI yang paling mungkin merespons intervensi (Parikh, 2016). Namun, karena kurangnya biomarker awal GgGA pada manusia hingga saat ini, telah mengurangi kemampuan kita dalam memulai terapi potensial yang efektif pada waktu yang tepat. Memang, penyelidikan manusia kini telah jelas menetapkan bahwa intervensi lebih awal meningkatkan kemungkinan perbaikan disfungsi. (Chih-Yu et al.,2016; Doi et al., 2011; Han et al., 2009; Waikar et al., 2008).

Investigasi dalam beberapa tahun terakhir telah mengungkapkan banyak biomarker baru untuk diagnosis AKI. Biomarker tersebut terutama termasuk KIM-1, cystatin C (Cys C), dan lipocalin terkait gelatinase neutrofil (NGAL). KIM-1 adalah protein transmembran yang tidak diekspresikan pada ginjal normal, tetapi kadarnya meningkat dalam urin pada cedera ginjal. Ini dapat mencerminkan tingkat cedera ginjal, dan telah digunakan dalam beberapa tahun terakhir sebagai penanda sensitif untuk diagnosis dini cedera glomerulus. Cys C dieliminasi dari tubuh hanya melalui ginjal, dan mikrolesi ginjal pada tahap awal dapat menyebabkan perubahan kadar Cys C serum. Penelitian telah menunjukkan bahwa konsentrasi Cys C serum meningkat pada cedera ginjal ringan dan secara bertahap menjadi lebih tinggi saat penyakit berkembang. NGAL adalah anggota keluarga lipocalin yang baru diidentifikasi yang diekspresikan secara signifikan dalam sel epitel yang terluka. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan cepat dalam sekresi NGAL dari glomeruli, sehingga meningkatkan konsentrasi NGAL dalam urin. Pada sebuah penelitian yang membandingkan sensitifitas dan spesifisitas pada pasien dengan GgGA yakni KIM-1 mempunyai sensitifitas 63,4% dan spesifitas 81,6%, NGAL mempunyai sensitifitas 68,3% dan spesifitas 72,1%, Cys C mempunyai sensitifitas 80,2% dan spesifitas 74,9% dan jika digabungkan maka mempunyai sensitifitas 89,1% dan spesifitas 95,8%. (Lei et al., 2018) Pada penelitian yang dilakukan oleh Tan dkk, menunjukan bahwa biomarker NGAL dan KIM-1

sama-sama mempunyai kemaknaan dalam hal peningkatan kedua biomarker tersebut dalam waktu 4 jam setelah kejadian GgGA. (Tan et al., 2021)

Kidney injury molecule-1 (KIM- 1) adalah glikoprotein membrane sel tipe 1 yang terdiri dari 6 sistein yang menyerupai immunoglobulin, domain musin yang sangat O- dan N-glikosilasi di ektodomainnya, dan ekor sitoplasma yang relatif pendek. KIM-1 tidak ditemukan pada ginjal atau urin manusia sehat. Ektodomain KIM-1 hadir dalam urin setelah keadaan iskemik dan stabil untuk jangka waktu yang lama. Penelitian terdahulu menunjukkan peningkatan kadar KIM-1 urin pada pasien dengan nekrosis tubular akut iskemik yang terbukti dengan biopsi dibanding dengan bentuk lain dari GgGA. Beberapa protein dan penanda biokimia yang telah muncul sebagai biomarker potensial untuk mendeteksi sepsis tahap dini yang menginduksi GgGA telah menunjukkan harapan dalam studi manusia baru-baru ini. Solusi yang layak untuk masalah ini adalah mengenali gagal ginjal sebelum terjadi penurunan LFG atau peningkatan kadar kreatinin (Macedo, 2011). Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini **penting** dilakukan untuk mengetahui peran KIM-1 dalam memprediksi terjadinya GgGA pada anak yang menderita sepsis.

Penelitian kadar serum KIM-1 sebagai biomarker dalam mendeteksi GgGA lebih dini pada anak yang menderita sepsis **belum pernah** dilakukan di Sulawesi Selatan pada khususnya dan masih jarang di Indonesia pada umumnya. Atas dasar inilah, maka penelitian ini

dilakukan. Oleh karena itu penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang dalam hal tatalaksana. Selain itu hal lain yang sekaligus menjadi nilai novel penelitian ini adalah penentuan titik potong nilai prediktor kadar KIM-1 urin kelompok anak sepsis yang mengalami gangguan ginjal akut dan kelompok anak sepsis yang tidak mengalami gangguan ginjal akut. Karena tingginya insiden GgGA pada sepsis, sulitnya penegakan diagnosis, dan luaran yang buruk akibat keterlambatan diagnosis, maka **perlu** dilakukan penelitian untuk mengidentifikasi peran biomarker yakni KIM-1 dalam memprediksi terjadinya GgGA pada populasi pasien sepsis agar penanganan yang efektif segera diberikan hingga tingkat mortalitas dan morbiditas dapat diturunkan.

I.2 Rumusan Masalah

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

Sejauh mana peran *Kidney injury molecule type-1 (KIM-1)* urin awal dalam memprediksi terjadinya GgGA pada anak dengan sepsis?

I. 3. Tujuan Penelitian

I. 3. 1. Tujuan Umum

Mengidentifikasi peran *Kidney injury molecule type-1 (KIM-1)* awal urin dalam memprediksi terjadinya GgGA pada anak yang mengalami sepsis.

I. 3. 2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar *KIM-1* urin awal pada anak dengan sepsis.
2. Mengukur kadar *KIM-1* urin setelah terjadi GgGA pada anak dengan sepsis
3. Membandingkan kadar *KIM-1* urin awal antara anak sepsis yang terjadi GgGA dan kadar urin *KIM-1* urin awal anak sepsis yang tidak terjadi GgGA.
4. Membandingkan kadar *KIM-1* urin awal pada anak dengan sepsis dengan kadar *KIM-1* urin pada anak setelah terjadi GgGA pada anak yang mengalami sepsis
5. Menentukan titik potong kadar *KIM-1* urin awal pada anak dengan sepsis dengan kadar *KIM-1* urin pada anak setelah terjadi GgGA pada anak yang mengalami sepsis
6. Menentukan sensitivitas, spesifisitas dan odds ratio *KIM-1* urin sebagai prediktor GgGA pada anak sepsis.

I. 4. Hipotesis Penelitian

Kadar urin *kidney injury molecule type 1* (KIM-1) lebih tinggi pada kelompok anak sepsis yang mengalami GgGA dibandingkan kelompok anak sepsis yang tidak mengalami GgGA .

I. 5. Manfaat Penelitian

I. 5. 1. Manfaat untuk pengembangan Ilmu

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

I. 5. 2. Manfaat untuk aplikasi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu ketepatan penanganan sepsis pada anak agar tidak berkembang menjadi gangguan ginjal akut .

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Anatomi Ginjal

Ginjal terletak di ruang retroperitoneal antara vertebra torakal dua belas atau lumbal satu dan lumbal empat. Panjang dan beratnya bervariasi yaitu ± 6 cm dan 24 gram pada bayi baru lahir cukup bulan, sampai 12 cm atau lebih dari 150 gram pada orang dewasa. Ginjal mempunyai lapisan luar, yaitu korteks yang mengandung glomerulus, tubulus proksimal dan distal yang berkelok-kelok dan duktus koligens, serta lapisan dalam yaitu medulla, yang mengandung bagian tubulus yang lurus, ansa henle, vasa rekta dan duktus koligens terminal (Moore, 2003).

II.1.1. Sirkulasi Ginjal

Tiap ginjal menerima kira-kira 25% isi sekuncup jantung. Suplai darah pada setiap ginjal biasanya berasal dari arteri renalis yang keluar dari aorta. Arteri renalis bercabang menjadi arteri interlobaris yang berjalan melewati medula menuju ke batas antara korteks dan medula. Disini arteri interlobaris bercabang membentuk arteri arkuata. Arteri interlobularis berasal dari arteri arkuata dan bercabang menjadi arteriol aferen glomerulus (Moore, 2003).

II.1.2. Struktur Nefron

Tiap ginjal mengandung ± 1 juta nefron. Pada manusia nefron selesai dibentuk sampai usia gestasi 35 minggu. Setelah lahir nefron tidak dibentuk kembali. Tiap nefron terdiri atas glomerulus dan kapsula

bowman, tubulus proksimal, ansa Henle, dan tubulus distal. Fungsi ginjal terdiri atas 3 komponen yang saling berhubungan yaitu: (1) Ultrafiltrasi glomerulus, (2) Reabsorpsi tubulus terhadap air, (3) Sekresi tubulus terhadap zat-zat organik dan non-organik (Moore, 2003).

Sel epitel kapsula Bowman viseral menutupi kapiler dan membentuk tonjolan sitoplasma *foot process* yang berhubungan dengan lamina rara eksterna. Diantara tonjolan tersebut adalah celah filtrasi dan disebut *slit pore* dengan lebar 200-300 Å. pori-pori tersebut ditutupi oleh suatu membrane disebut *slit diaphragm*. Mesangium (sel mesangial dan matriks) terletak diantara kapiler glomerulus dan membentuk bagian medial dinding kapiler. Mesangium berfungsi sebagai pendukung kapiler glomerulus dan pembuangan makromolekul, baik melalui fagositosis intraseluler maupun dengan transport melalui saluran-saluran interseluler ke region jukstaglomerular (Moore, 2003).

Suatu penelitian klirens makromolekul yang dilakukan pada hewan coba menunjukkan bahwa tidak ada pembatasan filtrasi terhadap molekul yang berukuran sama dengan inulin (BM 5000). Dengan makin besarnya ukuran, filtrasi semakin berkurang secara progresif, mendekati nol untuk substansi yang berukuran sama dengan albumin (BM 68.000) studi morfologi memperkirakan bahwa barier yang selektif terhadap ukuran molekul ini berada di membran basal glomerulus (Moore, 2003).

II.1.3. Fisiologi Ginjal

Fungsi ginjal secara keseluruhan dibagi dalam 2 golongan yaitu (Alatas, 2002);

a. Fungsi Ekskresi

1) Ekskresi sisa metabolisme protein

Sisa metabolisme protein yaitu ureum, kalium, fosfat, sulfat organik dan asam urat. Bila terjadi kerusakan pada ginjal akan terjadi penimbunan zat-zat hasil metabolisme tersebut dengan akibat terjadi azotemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hiperurisemia.

2) Regulasi volume cairan

Bila tubuh kelebihan cairan maka terdapat rangsangan melalui arteri karotis interna ke osmoreseptor di hipotalamus anterior. Rangsangan tersebut diteruskan ke hipofisi posterior sehingga produksi hormone anti-diuretik (ADH) berkurang. Sehingga diuresis menjadi lebih banyak.

3) Keseimbangan asam basa

Keseimbangan asam basa tubuh diatur oleh paru dan ginjal. Sesuai rumus *Henderson Hasselbach*:

$$\text{pH} = 6,1 \text{ (konstan)} + \log \frac{\text{Na HCO}_3 \text{ (ginjal)}}{\text{H}_2\text{CO}_3 \text{ (paru)}}$$

b. Fungsi Endokrin

1) Eritropoesis

Proses eritropoesis membutuhkan hormon eritropoetin. Merupakan suatu hormone glikoprotein yang diproduksi di ginjal (90%) dan sisanya diluar ginjal (hati, dan lain-lain).

2) Pengaturan tekanan darah

Bila terjadi iskemia ginjal maka granula rennin akan dilepaskan dari apparatus jukstaglomerular. Renin akan merubah angiotensinogen menjadi angiotensin 1, kemudian akan diubah kembali menjadi angiotensi 2 oleh enzyme konvertase di paru. Angiotensin 2 mempunyai efek vasokonstriksi pembuluh darah perifer dan merangsang korteks kelenjar adrenal memproduksi aldosteron. Sehingga menyebabkan retensi natrium selanjutnya akan mengakibatkan hipertensi.

3) Keseimbangan kalsium dan fosfor

Ginjal memiliki peran dalam metabolisme vitamin D. Vitamin D diubah di hati menjadi 25 (OH) kolekalsifeol (D3). Kemudian setelah diubah kedua kalinya di ginjal menjadi 1,25 (OH)₂ D3 menjadi metabolit aktif dan dapat menyerap kalsium di usus. Apabila terjadi kerusakan ginjal, pembentukan 1,25 (OH)₂ D3 berkurang sehingga terjadi hipokalsemia. Kondisi ini diperberat oleh adanya retensi fosfor yang mempunyai perbandingan terbalik dengan kalsium (Rauf, 2009).

II.2. Sepsis

II.2.1. Definisi

Sepsis merupakan kondisi mengancam jiwa yang mempengaruhi populasi bayi dan anak di seluruh dunia, terlepas dari beberapa masalah kesehatan yang mendasarinya, bahkan dikatakan sebagai salah satu penyebab utama kematian anak-anak bahkan di negara maju (Mathias, 2016).

Sepsis pada anak bergantung pada usia tertentu untuk tanda vital dan laboratorium. Berdasarkan *international pediatric sepsis consensus conference* tahun 2005 , didapatkan kesimpulan yaitu:

- Sepsis adalah *Systemic Inflammation Respons Syndrome* (SIRS) yang berhubungan dengan infeksi yang masih dicurigai atau yang sudah terbukti.
- SIRS adalah keadaan dimana paling tidak terdapat minimal dua dari empat kriteria berikut, satu diantaranya yang harus ada yaitu suhu abnormal atau jumlah lekosit.
 1. Suhu badan $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau $< 36^{\circ}\text{C}$
 2. Takikardi ,didefinisikan dengan denyut jantung >2 SD diatas normal menurut usia tanpa adanya stimulus eksternal, berobat lama, atau rangsangan yang menyakitkan atau peningkatan yang tidak jelas penyebabnya selama rentang waktu 0,5 – 4 jam atau untuk anak <1 tahun : bradikardi didefinisikan dengan denyut jantung <10 persentil sesuai usianya tanpa ada stimulus vagus eksternal, obat β -bloker atau

penyakit jantung bawaan atau penurunan yang tidak jelas penyebabnya selama rentang waktu 0,5 jam.

3. Pernapasan rata-rata >2 SD diatas normal menurut umur atau ventilasi mekanis pada proses akut tidak berhubungan dengan penyakit neuromuskular atau mendapatkan anestesi umum.
4. Jumlah leukosit meningkat atau menurun sesuai usia atau $>10\%$ neutrofil immatur.
 - Infeksi yang dicurigai atau terbukti (oleh kultur positif, tes reaksi polimerasi) yang disebabkan oleh patogen atau sindrom klinis yang berhubungan dengan kemungkinan tingginya infeksi.
 - Sepsis berat didefinisikan sebagai sepsis dengan salah satu gejala berikut ; disfungsi organ kardiovaskular atau sindrom distress respiratori akut atau dua atau lebih disfungsi organ (paru-paru, ginjal, saraf, darah atau hepar).

Disfungsi organ didefinisikan sebagai berikut :

a) Disfungsi kardiovaskular

Meskipun diberikan bolus cairan isotonik intravena ≥ 40 ml/kgBB dalam 1 jam terjadi ;

- Penurunan tekanan darah (hipotensi) < 5 th persentil menurut umur atau tekanan darah sistolik < 2 SD dibawah normal menurut umur atau,
- Membutuhkan obat vasoaktif untuk mempertahankan tekanan darah agar tetap dalam rentang normal (dopamine > 5 μ g/kgBB/menit atau dobutamin, epinefrin atau norepinefrin pada dosis berapa saja) atau,

- Terdapat 2 dari :
 - ✓ Asidosis metabolik yang tidak diketahui penyebabnya: defisit basa > 5,0 mEq/L
 - ✓ Peningkatan kadar laktat arterial > 2 kali dari batas atas nilai normal
 - ✓ Oliguria : urine output < 0,5 ml/kgBB/jam
 - ✓ Pemanjangan waktu pengisian kapiler (*capillary refill time*) > 3 detik
 - ✓ Perbedaan suhu antara *core temperature* (rectal/oral) dengan *peripheral temperature* (kulit) > 3 °C.

b) Disfungsi pernafasan

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ tanpa disertai penyakit jantung sianotik atau penyakit paru sebelumnya atau,
- $\text{PaCO}_2 > 65$ torr atau 20 mmHg diatas batas PaCO_2 atau,
- Memerlukan oksigen atau > 50% FiO_2 untuk mempertahankan saturasi $\geq 92\%$ atau,
- Memerlukan ventilasi mekanik.

c) Disfungsi neurologi

- Skor koma Glasgow ≤ 11 atau
- Perubahan status mental akut dengan penurunan skor koma Glasgow ≥ 3 point dari batas normal.

d) Disfungsi hematologi

- Jumlah trombosit < 80.000/mm³ atau penurunan jumlah trombosit sebesar 50% dari jumlah trombosit tertinggi dalam 3 hari terakhir (untuk pasien hematologionkologi)

- *International normalized ratio* > 2

e) Disfungsi ginjal

Kadar kreatinin serum ≥ 2 kali dari nilai batas normal menurut umur atau peningkatan serum kreatinin 2 kali dari kadar *baseli*.

f) Disfungsi hati

- Kadar bilirubin total ≥ 4 mg/dl (tidak dapat diterapkan pada bayi baru lahir)
- Peningkatan SGPT 2 kali dari batas nilai normal menurut umur.
(Goldstein,2006)

Sesuai konsensus sepsis terbaru, sepsis didefinisikan sebagai keadaan disfungsi/gagal organ yang mengancam jiwa, yang disebabkan oleh disregulasi respon imun pejamu terhadap infeksi. Penekanan pada disfungsi organ yang mengancam jiwa secara konsisten menunjukkan bahwa terjadi defek seluler yang mendasari kelainan fisiologis dan biokimia dalam sistem organ tertentu. Penilaian disfungsi organ pada anak menggunakan beberapa sistem penilaian diantaranya : *Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score* (P-MODS), *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*(PELOD), *Pediatric Logistic Organ Dysfunction–2* (PELOD-2), dan pada konsensus terbaru diperkenalkan sistem *Pediatric Sequential Organ Failure Assessment* (pSOFA) yang diadaptasi dari sistem *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) dengan hasil validasi menunjukkan bahwa pSOFA memberikan hasil yang sama baik dengan sistem penilaian yang lain. Penilaian disfungsi organ dapat diwakili oleh

peningkatan skor *Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment* (SOFA) 2 poin atau lebih dihubungkan dengan mortalitas di rumah sakit lebih besar dari 10% (Singer M dkk, 2016; Wulandari 2017).

Syok sepsis didefinisikan sebagai bagian dari sepsis yang disertai kelainan sirkulasi, seluler dan metabolik yang buruk dengan risiko kematian yang lebih besar dibandingkan dengan sepsis saja. Pasien dengan syok sepsis secara klinis dapat diidentifikasi sebagai: pasien yang membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata 65 mmHg atau lebih besar dan tingkat serum laktat lebih besar dari 2 mmol / L (> 18mg / dL) tanpa hipovolemia. Kombinasi ini dikaitkan dengan tingkat kematian di rumah sakit >40%. Di Indonesia saat ini, PELOD-2 merupakan sistem penilaian disfungsi organ yang direkomendasikan oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) dalam mendiagnosis sepsis pada anak (IDAI, 2016; Singer M dkk, 2016; Surviving Sepsis Campaign 2012).

II.2.2 Epidemiologi

Sepsis didapatkan lebih tinggi pada kelompok neonatus dan bayi <1 tahun dibandingkan umur >1-18 tahun. Pasien sepsis berat, sebagian besar berasal dari infeksi saluran nafas (36-42%), bakteremia dan infeksi saluran kemih (Randolph AG, 2014).

Penelitian *Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies* (SPROUT) pada tahun 2015 mengumpulkan data PICU dari 26 negara, memperoleh data penurunan prevalensi global sepsis berat dari 10,3% menjadi 8,9%. Usia rerata pasien sepsis berat 3 tahun (0,7-11,0), infeksi terbanyak pada

sistem respirasi (40%) dan 67% kasus mengalami disfungsi multi organ (Weiss SL, 2015).

Insiden kematian pada sepsis ditemukan lebih banyak pada anak laki-laki, sebanyak 58% dan 42% pada anak perempuan, dengan perbandingan 1,3 : 1, sedangkan penelitian yang dilakukan di Prancis ditemukan predominan pada anak perempuan (Daniela LM 2010).

Di Indonesia, kematian akibat sepsis masih tinggi sekali sekitar 50-70%, jika ada syok septik dan disfungsi organ multipel angka kematian menjadi 80%. Di RSCM FKUI Jakarta, angka kejadian sepsis pada pasien yang dirawat di perawatan intensif anak (*PICU*) sejak Januari 2009 – Maret 2010 adalah 19,3%, dengan kematian sekitar 54% (Runtunuwu, 2014).

Di RS. Wahidin Sudirohusodo Makassar, angka kejadian sepsis pada pasien yang dirawat di *PICU* sejak Januari 2015 - Desember 2015 adalah 46% dari total 596 pasien, pasien yang mengalami syok sepsis adalah 69% dengan angka kematian sekitar 35%.

II.2.3 Etiologi

Sepsis disebabkan oleh respon imun yang dipicu oleh infeksi. Bakteri merupakan penyebab infeksi yang paling sering, tetapi dapat pula berasal dari jamur, virus, atau parasit. Respon imun terhadap bakteri dapat menyebabkan disfungsi organ atau sepsis dan syok septik dengan angka mortalitas relatif tinggi. Organ tersering yang merupakan infeksi primer, adalah paru-paru, otak, saluran kemih, kulit, dan abdomen. Faktor risiko

terjadinya sepsis antara lain usia sangat muda, kelemahan sistem imun seperti pada pasien keganasan dan diabetes melitus, trauma, atau luka bakar mayor. Mikroorganisme patogen penyebab sepsis, sangat tergantung pada usia dan respons tubuh terhadap infeksi itu sendiri. (Konsensus IDAI 2016, Plunket A 2015).

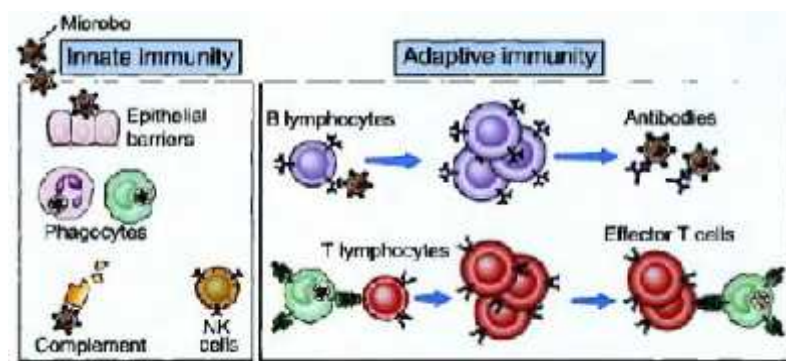
Tabel 1. Mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak sesuai usia (Konsensus IDAI, 2016 dan Plunkett A, 2015)

Bayi dan anak di komunitas
• <i>Streptococcus pneumoniae</i> merupakan penyebab utama infeksi bakterial invasif • <i>Neisseria meningitidis</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> dan <i>Streptococcus</i> grup A, pada anak sehat • <i>Haemophilus influenzae</i> tipe B • <i>Bordetella pertussis</i> (terutama pada bayi sebelum vaksinasi dasar lengkap)
Bayi dan anak di rumah sakit
• Sesuai pola kuman di rumah sakit • <i>Coagulase-negative Staphylococcus</i> (akibat kateter vaskular) • <i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) • Organisme gram negatif: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>E.coli</i>, dan <i>Acinetobacter</i> sp
Asplenia fungsional/asplenik
• Sepsis <i>Salmonella</i> (<i>Salmonella osteomyelitis</i> pada penyakit sickle cell) • Organisme berkapsul: <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>
Organisme lain
• Jamur (spesies <i>Candida</i> dan <i>Aspergillus</i>) dan virus influenza, respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, varicella dan herpes simplex virus)

II.2.4. Patofisiologi

Infeksi terjadi bila mikroorganisme dapat melewati barrier pertahanan tubuh. Barrier pertama berupa pertahanan mekanik/ kimiawi; misalnya kulit atau mukosa yang utuh, sekresi tubuh yang bersifat bakterisidal atau bakteristatik, pergerakan silia, refleks batuk, dan sebagainya. Jika mikroorganisme dapat melewati epitel dan masuk ke jaringan, akan diserang oleh sel-sel fagosit terutama limfosit yang disebut

natural killer cell dan beberapa protein plasma, termasuk sistem komplemen (Abbas, A. K. dan Lichtman, A. H, 2004). Sel-sel imun alami akan menginternalisasi mikroorganisme dan membunuhnya. Monosit dan makrofag akan mempresentasikan antigen mikroorganisme yang telah dieliminasi ke limfosit T yang bersirkulasi dan memicu respon imun adaptif yang diperankan oleh sel limfosit T dan limfosit B (Carcillo, 2003).



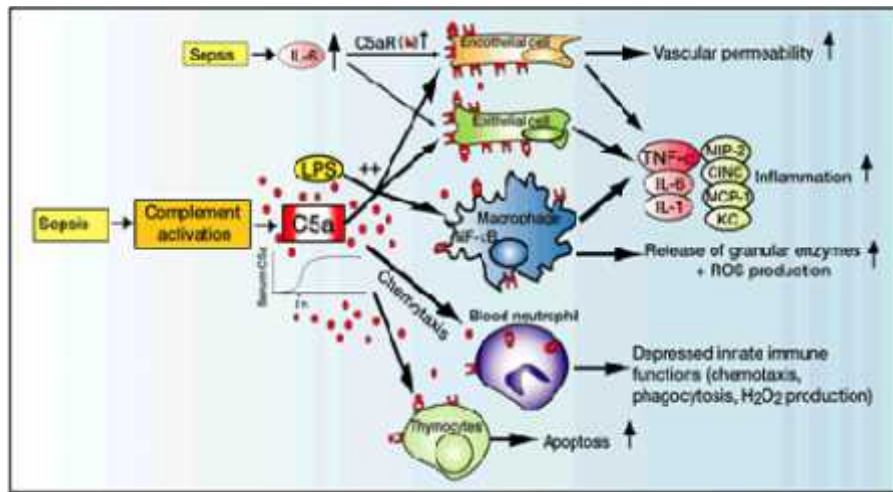
Gambar 1. Imunitas alami dan imunitas adaptif (Abbas, A. K. dan Litchman, A. H., 2004)

Reaksi normal terhadap infeksi melibatkan serangkaian proses imunologis kompleks yang bertujuan untuk melindungi host. Namun, respon berlebih dapat membahayakan host karena terjadi pelepasan mediator-mediator pro inflamasi maladaptif. Stimulasi makrofag berlebih dan tidak terkontrol memicu kaskade pelepasan mediator inflamasi, di mana pelepasan mediator tersebut akan secara sinergis meningkatkan respon inflamasi. Mekanisme pertahanan tersebut termasuk pelepasan sitokin, aktivasi neutrofil, monosit dan sel endotel. Karena itu, sepsis ditandai oleh adanya respon inflamasi sistemik. Respon host terhadap

produk mikroba akan menyebabkan dilepaskannya berbagai mediator humoral. Sebagai respon terhadap mikroba, sel dendritik, makrofag dan sel lainnya mensekresi sitokin untuk memperantarai reaksi selular pada imunitas non spesifik (Abbas, A. K. dan Lichtman, A. H., 2014).

Pada sepsis terjadi respon inflamasi pejamu yang meningkat dan menyimpang. Sitolin yang bersifat proinflamasi (TNF α , IL-1, IFN- γ) maupun anti inflamasi (IL-1ra, IL-4, IL-10) terlibat pada sepsis. Ketidakseimbangan antara kedua jenis sitokin tersebut akan memberikan efek yang merugikan bagi tubuh (Guntur., 2006). Mediator inflamasi berperan penting dalam patogenesis syok sepsis. Bakteri gram positif dan gram negatif menyebabkan pelepasan berbagai mediator proinflamasi, termasuk sitokin. Sitolin berperan penting dalam memulai sepsis dan syok yang dapat mengakibatkan kematian (Guntur, 2006).

Pada sepsis, aktivasi dari imunitas tubuh alami, khususnya sel fagosit mononuklear, bereaksi terhadap endotoksin yang dinamakan lipopolisakarida (LPS). LPS adalah komponen dari dinding sel bakteri gram negatif. Pada sirkulasi, LPS berikatan dengan *lipopolysaccharide binding protein* (LBP) (Brealey, 2000).



Gambar 2. Keterlibatan komplemen dan sitokin proinflamasi
(Russel J, 2006)

Sebagai respon terhadap LPS terjadi aktivasi sel imun non spesifik (*innate immunity*) yang didominasi oleh sel fagosit mononuklear. Pada sirkulasi, LPS terikat pada protein pengikat lipopolisakarida. Kompleks ini dapat mengikat reseptor CD14 makrofag dan monosit yang bersirkulasi. Eksotoksin dari bakteri gram positif maupun produk aktivasi sistem komplemen seperti C5α juga dapat merangsang proses yang sama seperti di atas. Molekul CD14 harus berikatan lagi dengan kelompok molekul yang disebut *Toll Like Reseptor* (TLR). Kini telah diketahui bahwa molekul TLR₂ neutrofil berperan terhadap pengenalan bakteri gram positif dan TLR₄ untuk pengenalan endotoksin bakteri gram negatif (Hotchkiss dkk, 2003). Kemudian reseptor TLR menerjemahkan sinyal ke dalam sel dan terjadi aktivasi regulasi protein (*Nuclear Factor Kappa B*/NFκB). NFκB mengontrol ekspresi sitokin inflamasi dari masing-masing gen. Kadar yang tinggi pada pasien sepsis dikaitkan dengan keluaran yang buruk.

Setelah pengenalan ikatan tersebut akan terjadi aktivasi produksi sitokin (Short, 2004).

Respon tubuh terhadap sepsis yaitu melalui limfosit T yang mengeluarkan substansi dari Th1 yang mengeluarkan sitokin proinflamatori, sementara Th2 akan mengekspresikan IL-4, IL5, IL9 IL10 IL13. IFN γ akan merangsang makrofag mengeluarkan IL1 dan TNF α . IFN γ , IL1 dan TNF α merupakan sitokin proinflamatori, maka pada sepsis terjadi peningkatan kadar sitokin tersebut (Short, 2004).

Sitokin proinflamasi primer yang diproduksi adalah TNF α , IL 1 β , 6, 8, 12 dan IFN γ . Urutan klasik munculnya sitokin adalah TNF α diikuti oleh IL-1 β , IL-6 dan IL-8. Sitokin ini disebut proinflamasi atau sitokin *alarm* karena muncul pertama kali. TNF α dan IL-1 β banyak diproduksi oleh sel mononuklear, muncul di sirkulasi dalam 1 jam dan dianggap sebagai mediator sentral pada sepsis. TNF α dan IL-1 β menyebabkan peningkatan satu sama lain dan merangsang produksi IL-6 dan IL-8. Peningkatan IL-6 dan IL-8 mencapai kadar puncak 2 jam setelah masuknya endotoksin. Sitokin ini dapat mempengaruhi fungsi organ secara langsung atau tidak langsung melalui mediator sekunder (*nitric oxide*, tromboksan, leukotrien, *platelet activating factor* dan prostaglandin) dan komplemen. Mediator proinflamasi ini mengaktifkan berbagai tipe sel, memulai kaskade sepsis dan menghasilkan kerusakan endotel (Short, 2005).

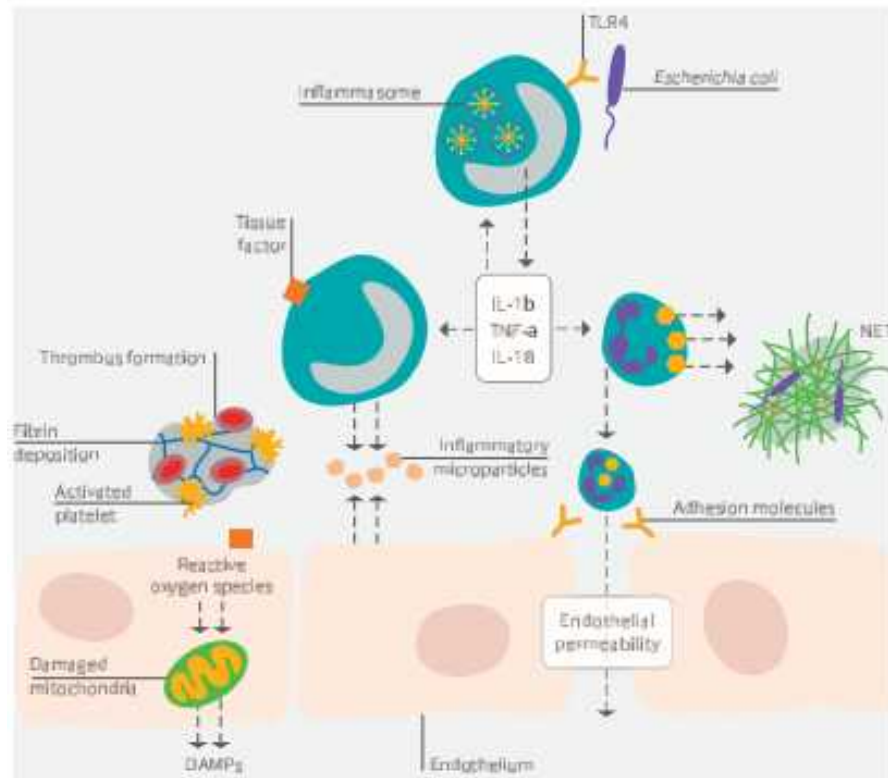
Sistem imun alami terdiri dari makrofag, monosit, granulosit, *Natural Killer Cell*, dan sel dendritik untuk mendeteksi *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs; termasuk komponen bakteri, jamur, dan patogen virus seperti endotoksin dan β -glukan) dan *damage associated molecular patterns* (DAMPs;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

- Terjadi peningkatan jumlah, masa hidup, dan aktivasi sel imun bawaan.
- Meningkatkan molekul adhesi dan ekspresi kemokin oleh sel endotel
- Menginduksi banyak protein fase akut hepatis seperti komplemen dan fibronogen

- Neutrofil melepaskan jaring ekstraseluler (NETs) mirip kumpulan *web-like pro-coagulant* DNA dan protein antimikroba dan enzim yang membentuk perancah untuk aktivasi trombosit.
- Trombosit teraktivasi, sel endotel, dan leukosit melepaskan mikropartikel-vesikel yang tumbuh dari membran plasma dan mengandung prolipid, inflamasi, protein pro-oksidan, dan pro-koagulan termasuk faktor jaringan, angiopoietin-2, dan faktor von Willebrand.
- Meregulasi ekspresi faktor jaringan oleh monosit darah. Kombinasi pelepasan NETs dengan mikropartikel di atas, ekspresi faktor jaringan intravaskular menghasilkan "imunothrombosis," dalam hal ini mikroba terperangkap dalam trombi yang akan menarik dan mengaktifkan leukosit.

Reaksi normal terhadap infeksi melibatkan serangkaian proses kompleks imun untuk melindungi pejamu. Namun respon berlebih dapat membahayakan pejamu karena terjadi pelepasan mediator-mediator proinflamasi maladaptive, *reactive oxygen space* (ROS) seperti radikal hidroksil dan *nitrit oxide* (NO) dapat merusak protein seluler, lipid, dan DNA, dan mengganggu fungsi mitokondria hingga kerusakan DNA terjadi. Aktivasi komplemen (terutama C5a) meningkatkan pembentukan ROS, pelepasan enzim granulosit, perubahan permeabilitas endotel, dan ekspresi faktor jaringan dan dapat menyebabkan kematian sel medula adrenal. Bersamaan dengan itu, imunotrombosis yang meluas dapat

menyebabkan DIC, dengan gangguan fungsi mikrovaskular dan cedera organ, serta aktivasi lebih lanjut jalur inflamasi. (Gotts JE, 2016)



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

Toll like receptors (TLRs) pada sepsis selain menginduksi mediator pro-inflamasi, mengaktifasi nuclear factor- κ B (NF- κ B). Translokasi nuklir NF- κ B dan aktivasi promotornya secara khusus menginduksi ekspresi beberapa gen pengaktivasi awal, termasuk sitokin yang berhubungan dengan inflamasi (*tumour necrosis factor* α (TNF), IL-1, IL-6, dan interferon γ). Sitokin ini memulai kaskade sitokin dan kemokin inflamasi lainnya termasuk IL-6, IL-8, IFN γ , *CC-chemokine ligand 2* (CCL2), CCL3 dan *CXC-chemokine ligand 10* (CXCL10), serta polarisasi dan penekanan

komponen imunitas adaptif. Aktivasi kompleks inflamasi ini dimulaibeberapa menit setelah pengenalan PAMPs atau DAMPs (Hotchkiss dkk, 2016). Secara integral NF- κ B juga terlibat dalam kaskade yang sebelumnya dikenal sebagai “badai sitokin” yang berhubungan dengan peningkatan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1 β dan TNF α . Reseptor-reseptor lain termasuk komplemen, faktor koagulasi, leukotrin, menambah dan memodifikasi respon terkait TLR. Leukosit diaktivasi dan ditarik langsung ke jaringan yang terinfeksi. Adhesi molekul diekspresikan oleh endotel yang berperan dalam penarikan sel-sel imun. Aktivasi kaskade komplemen pada sepsis akibat inflamasi dan koagulasi. Sintesis *nitric oxide* (NO) yang diregulasi menyebabkan pelepasan NO, relaksasi otot polos, vasodilatasi lokal dan sistemik. Beberapa jam pertama setelah onset sepsis, mediator pro-inflamasi mendominasi sementara, disusul oleh reaksi anti-inflamasi berupa pelepasan sitokin seperti interleukin-10. Dalam 24 jam pertama sepsis, terjadi abnormalitas koagulasi dan juga pelepasan mediator proinflamasi. NF- κ B memediasi transkripsi sejumlah besar gen (termasuk p65), yang produknya diketahui memainkan peran penting dalam patofisiologi sepsis sehingga penghambatan aktivasi NF- κ B mengembalikan hipotensi sistemik, memperbaiki disfungsi miokard dan gangguan vaskular, menghambat beberapa ekspresi gen pro-inflamasi, mengurangi koagulasi intravaskular, mengurangi influks neutrofil jaringan, dan mencegah kebocoran endotel mikrovaskuler (Liu, 2006; Ding, 2009; Giamarellos-Bourboulis 2016).

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

Interaksi mediator-mediator tersebut menyebabkan cedera mikrovaskuler yang mengakibatkan iskemia dan disfungsi multiorgan (Tsiotou, 2005). Maka, dapat dikatakan bahwa spektrum klinik sepsis dimulai dari infeksi sistemik, berkembang menjadi sepsis berat, renjatan septik, *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS), dan kematian (Kalil A, 2016).

II.2.5. Penegakan Diagnosis Sepsis

Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya: (1) Infeksi: (a) faktor predisposisi infeksi, (b) tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung, (c) respon inflamasi; dan (2) tanda disfungsi/gagal organ. Faktor-faktor predisposisi infeksi meliputi: faktor genetik, usia, status

nutrisi, status imunisasi, komorbiditas (asplenia, penyakit kronis, transplantasi, keganasan, kelainan bawaan), dan riwayat terapi (steroid, antibiotika, tindakan invasif).

Tanda infeksi berdasarkan pemeriksaan klinis dan laboratoris. Secara klinis ditandai oleh demam atau hipotermia, atau adanya fokus infeksi. Secara laboratoris, digunakan penanda infeksi: pemeriksaan darah tepi (leukosit, trombosit, rasio netrofil:limfosit, *shift to the left*), pemeriksaan morfologi darah tepi (granula toksik, *Dohle body*, dan vakuola sitoplasma), *c-reactive protein* (CRP), dan prokalsitonin. Sepsis dibuktikan dengan adanya mikroorganisme melalui pemeriksaan apus Gram, hasil kultur (biakan), atau *polymerase chain reaction* (PCR). Pencarian fokus infeksi lebih lanjut dengan pemeriksaan analisis urin, feses rutin, lumbal pungsi, dan pencitraan sesuai indikasi.

Secara klinis respon inflamasi terdiri dari:

1. Demam (suhu inti $>38,5^{\circ}\text{C}$ atau suhu aksila $>37,9^{\circ}\text{C}$) atau hipotermia (suhu inti $<36^{\circ}\text{C}$).
2. Takikardia: rerata denyut jantung di atas normal sesuai usia tanpa adanya stimulus eksternal, obat kronis atau nyeri; atau peningkatan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan lebih dari 0,5 sampai 4 jam.
3. Bradikardia (pada anak <1 tahun): rerata denyut jantung di bawah normal sesuai usia tanpa adanya stimulus vagal eksternal, beta-

blocker, atau penyakit jantung kongenital; atau penurunan denyut jantung yang tidak dapat dijelaskan selama lebih dari 0,5 jam.

4. Takipneu: rerata frekuensi nafas di atas normal.

Kecurigaan disfungsi organ dapat diyakini bila ditemukan salah satu dari 3 tanda klinis: penurunan kesadaran (skala AVPU), gangguan kardiovaskular (penurunan kualitas nadi, perfusi perifer memburuk, atau rerata tekanan arteri menurun), atau gangguan respirasi (peningkatan atau penurunan upaya napas, sianosis (IDAI 2016, Dellinger dkk 2012).

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

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

(IDAI, 2016 dan Leteurtredkk, 2013)

Disfungsi organ dan variabel	Poin berdasarkan tingkat keparahan						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologi							
<i>Glasgow Coma Score</i>	≥11	5-10			3-4		
<i>Pupillary reaction</i>	Keduanya reaktif					Keduanya tidak reaktif	
Kardiologi							
Laktatemia (mmol/L)	<5.0	5.0-10.9			≥11.0		
<i>Mean Arterial Pressure</i> (mmHg)							
0-<1 bulan	≥46		31-45	17-30			≤16
1-11 bulan	≥55		39-54	25-38			≤24
12-23 bulan	≥60		44-59	31-43			≤30
24-59 bulan	≥62		45-61	32-44			≤31
60-143 bulan	≥65		49-64	36-48			≤35
≥144 bulan	≥67		52-68	38-51			≤37
Renal							
Kreatinin (μmol/L)							
0-<1 bulan	≤69		≥70				
1-11 bulan	≤72		≥73				
12-23 bulan	≤74		≥75				
24-59 bulan	≤70		≥71				
60-143 bulan	≤58		≥59				
≥144 bulan	≤52		≥93				
Respiratori							
PaO2 (mmHg)/FiO2	≥		≤60				
PaCO2 (mmHg)	<			≥95			
Ventilasi invasif	tidak	59-94		ya			
Hematologi							
Hitung sel darah	≥2		≤2				
Protit (x 10 ⁹ /L)							
Platelet (x 10 ⁹ /L)	≥142	77-141	≤76				

II.2.6. Tata Laksana

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

II.2.6.1. Pengendalian Infeksi

Prioritas utama adalah pemberian antibiotika sesegera mungkin dan tidak boleh ditunda sampai data kultur diperoleh, berupa antibiotika spektrum luas yang akan mencakup semua kemungkinan organisme.

Optimalkan dosis dan rute pemberian antibiotika. Berikan antibiotika tunggal, spektrum luas dengan durasi sesingkat mungkin dan sesuaikan atau hentikan terapi antibiotika sedini mungkin untuk mengurangi kemungkinan resistensi (de-eskalasi). Setelah hasil kultur tersedia, terapi antibiotika definitif diberikan sesuai pola kepekaan kuman (Hotchkiss dkk, 2016; IDAI, 2016; Dellinger dkk, 2012; Plunket, 2016).

II. 2. 6. 2. Tatalaksana Disfungsi Organ

Tata laksana pernapasan meliputi: pembebasan jalan napas (non-invasif dan invasif) dan pemberian suplementasi oksigen. Langkah pertama resusitasi adalah pembebasan jalan nafas sesuai dengan tatalaksana bantuan hidup dasar. Selanjutnya pasien diberikan suplementasi oksigen, awalnya dengan aliran dan konsentrasi tinggi melalui masker. Oksigen harus dititrasi sesuai dengan pulse oximetry dengan tujuan kebutuhan saturasi oksigen >92%. Bila didapatkan tanda-tanda gagal nafas perlu dilakukan segera intubasi endotrakeal dan selanjutnya ventilasi mekanik di ruang perawatan intensif (Dellinger, 2013; IDAI, 2016; Mathias, 2016; Kawasaki, 2017).

Ventilasi tekanan positif non-invasif dapat digunakan sebagai pilihan awal pada pasien sepsis dengan risiko sindrom distress pernafasan akut (*pediatric acute respiratory distress syndrome*, PARDS) atau mengalami imunodefisiensi; tapi tidak untuk pasien PARDS berat. Masker oronasal atau *full facial* merupakan alat yang direkomendasikan, namun harus disertai dengan pengawasan terhadap komplikasi, yaitu:

pengelupasan kulit, distensi lambung, barotrauma, atau konjungtivitis. Intubasi harus segera dilakukan bila pasien dengan ventilasi non-invasif tidak menunjukkan tanda perbaikan atau mengalami perburukan. Indikasi ventilasi mekanik pada pasien sepsis adalah gagal napas atau disfungsi organ lain (gangguan sirkulasi dan penurunan kesadaran). Target oksigenasi 92-97% pada PEEP optimal <10 cmH₂O, atau 88-92% pada PEEP optimal ≥ 10 cmH₂O (Dellinger, 2013; IDAI, 2016; Mathias, 2016; Kawasaki, 2017).

Tata laksana hemodinamik meliputi: akses vaskular secara cepat, resusitasi cairan, dan pemberian obat-obatan vasoaktif. Resusitasi cairan harus memperhatikan aspek *fluid-responsiveness* dan menghindari kelebihan cairan $>15\%$ per hari. Akses vaskular harus segera dipasang dalam waktu singkat melalui akses vena perifer atau intraosseus. Jenis cairan yang diberikan adalah kristaloid atau koloid. Cairan diberikan dengan bolus sebanyak 20 ml/kgBB selama 5-10 menit, menggunakan *push and pull* atau *pressure bag technique*. Pemberian cairan dapat diulang dengan menilai respon terhadap cairan (*fluid-responsiveness*), yaitu:

1. Fluid challenge
2. *Passive leg raising* (kenaikan cardiac index $\geq 10\%$)
3. Ultrasonografi: Pengukuran diameter vena cava inferior, Ultrasound Cardiac Output Monitoring (USCOM): *stroke volume variation* (SVV) $\geq 30\%$

4. *Arterial waveform: Systolic pressure variation (SPV) atau Pulse pressure variation (PPV) $\geq 13\%$*
5. *Pulse contour analysis: stroke volume variation (SVV) $\geq 13\%$.*

Resusitasi cairan dihentikan bila target resusitasi tercapai atau bila terjadi refrakter cairan. Bila tidak tersedia alat pemantauan hemodinamik canggih, resusitasi cairan dihentikan bila telah didapatkan tanda-tanda kelebihan cairan (takipneu, ronki, irama Gallop, atau hepatomegali. Bila pasien mengalami refrakter cairan, perlu diberikan obat-obatan vasoaktif sesuai dengan profil hemodinamik (Dellinger, 2013; IDAI, 2016; Mathias, 2016; Kawasaki, 2017).

Tahap lanjut dari resusitasi cairan adalah terapi cairan rumatan. Penghitungan cairan rumatan saat awal adalah menggunakan formula Holliday-Segar. Transfusi *packed red cell* (PRC) diberikan berdasarkan saturasi vena cava superior (ScvO₂) $< 70\%$ atau Hb < 7 g/dL. Pada pasien dengan hemodinamik tidak stabil dan ScvO₂ $< 70\%$, disarankan tercapai kadar hemoglobin > 10 g/dL. Setelah syok teratasi, kadar Hb < 7 g/dL dapat digunakan sebagai ambang transfusi. Transfusi trombosit diberikan pada pasien sepsis sebagai profilaksis atau terapi, dengan kriteria sebagai berikut:

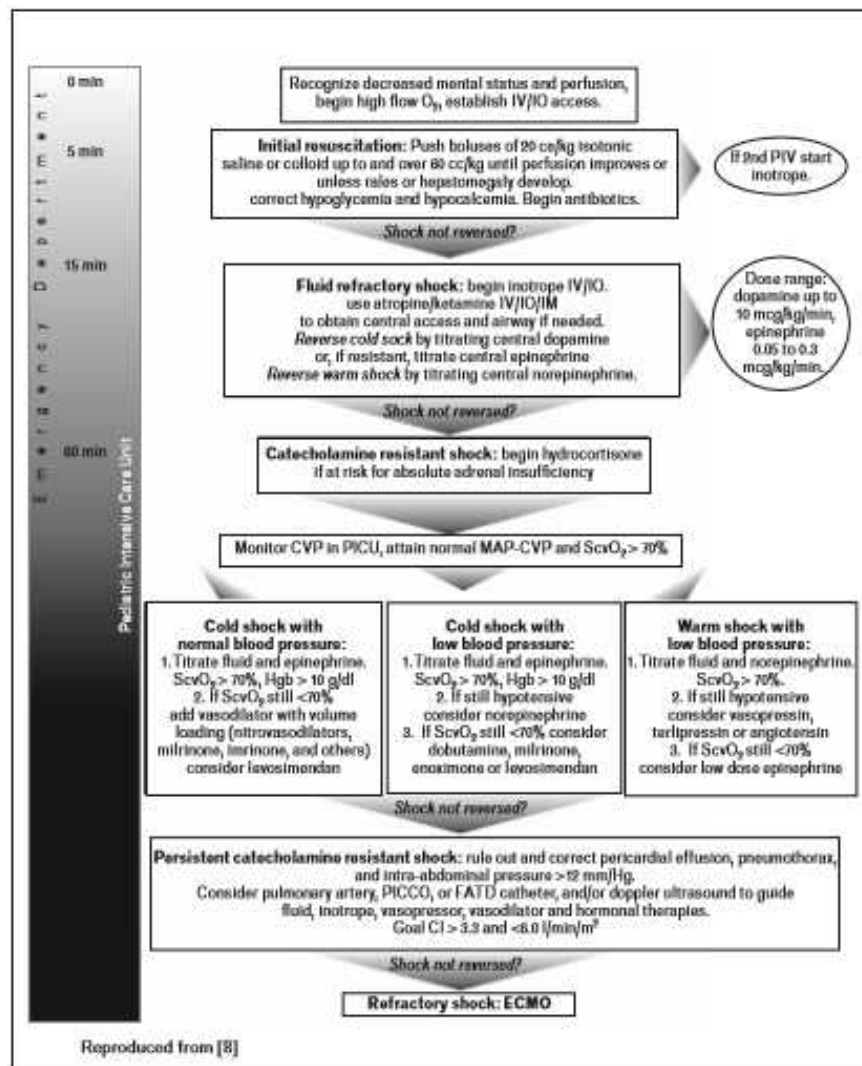
1. Profilaksis: kadar trombosit $< 10.000/\text{mm}^3$ tanpa perdarahan aktif, atau $< 20.000/\text{mm}^3$ dengan risiko bermakna perdarahan aktif. Bila akan menjalani pembedahan atau prosedur invasif, kadar dianjurkan $> 50.000/\text{mm}^3$.

2. Kadar trombosit $<100.000/\text{mm}^3$ dengan perdarahan aktif.

Tranfusi plasma beku segar (*fresh frozen plasma*, FFP) diberikan pada pasien sepsis yang mengalami gangguan purpura trombotik, antara lain: *disseminated intravascular coagulation*, *secondary thrombotic microangiopathy*, dan *thrombotic thrombocytopenic purpura* (Dellinger, 2013; IDAI, 2016; Mathias, 2016; Kawasaki, 2017).

Kortikosteroid seperti hidrokortison suksinat 50 mg/m²/hari diindikasikan untuk pasien syok refrakter katekolamin atau terdapat tanda-tanda insufisiensi adrenal. Kontrol glikemik gula darah dipertahankan 50-180 mg/dL. Nutrisi diberikan setelah respirasi dan hemodinamik stabil, diutamakan secara enteral dengan kebutuhan fase akut 57 kCal/kg/hari dan protein 60% dari total kebutuhan protein (0-2 tahun: 2-3 g/kg/hari; 2-3 tahun: 1,5-2 g/kg/hari; 3-18 tahun: 1,5 g/kg/hari) (Dellinger, 2013; IDAI, 2016; Mathias, 2016; Kawasaki, 2017).

Sumber infeksi dihilangkan dengan debridemen, mengeluarkan abses dan pus, membuka alat dan kateter yang berada dalam tubuh merupakan bagian dari eradikasi sumber infeksi (Dellinger, 2013).



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

II.3. Gangguan Ginjal Akut (GgGA)

II.3.1. Definisi

Gangguan ginjal akut (GgGA) atau *acute kidney injury* (AKI) awalnya disebut gagal ginjal akut yang ditandai dengan beberapa kelainan termasuk peningkatan kreatinin serum dan nitrogen urea darah, kelainan elektrolit, asidosis, dan kesulitan dalam tatalaksana cairan (Andreoli, 2009). Istilah GgGA telah menggantikan gagal ginjal akut dengan menekankan bahwa disfungsi ginjal mencakup spektrum keparahan penyakit, bukan sebagai bagian yang terpisah. GgGA merupakan masalah umum pada anak-anak yang dirawat di rumah sakit, terutama yang membutuhkan perawatan intensif dan merupakan faktor risiko independen peningkatan mortalitas dan morbiditas yang berat. Selain itu beberapa penelitian jangka panjang telah menilai risiko penyakit ginjal kronis (CKD) pada anak-anak yang mengalami episode GgGA seperti di Kanada : 46,8% diidentifikasi memiliki risiko CKD antara 1 tahun dan 3 tahun setelah episode GgGA (McCaffrey J dkk, 2017).

Secara klasik GgGA didefinisikan sebagai penurunan akut laju filtrasi glomerulus yang menyebabkan peningkatan kreatinin serum. Namun, peningkatan kreatinin dapat terjadi hingga 48 jam setelah kerusakan ginjal terjadi. Meskipun demikian perubahan kreatinin tetap menjadi standar emas dalam mendiagnosis GgGA. Pengembangan 2 sistem definisi GgGA pada anak yaitu: perubahan kreatinin, perkiraan pembersihan kreatinin, atau produksi urin. Pertama adalah kriteria *the*

pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage (pRIFLE) yang merupakan modifikasi dari kriteria dewasa yang serupa. Kedua: definisi *the Acute Kidney Injury Network* (AKIN), bergantung pada peningkatan kreatinin serum dibanding sebelumnya. Ketiga: *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) mengidentifikasi tahapan GgGA berdasarkan perubahan kreatinin serum dibanding kreatinin serum dasar atau luaran urin. Kreatinin serum dasar didefinisikan sebagai nilai kreatinin serum terendah dalam 3 bulan sebelumnya dan menghitung laju filtrasi glomerulus dasar (LFG) menggunakan rumus Schwartz. Jika tidak ada data kreatinin serum dasar sebelumnya disarankan untuk menggunakan nilai kreatinin serum dasar yang diperkirakan 120 mL / min/ 1,73 m². Saat ini, dalam praktik dan penelitian, *pediatric*RIFLE dan kriteria AKIN yang dimodifikasi paling sering digunakan dalam mendefinisikan GgGA pada anak (Selewski, 2014; Lameire dkk 2017; Ciccia and Devarajan, 2017).

Tabel 3. Sistem Klasifikasi GgGA (Mickells GE, 2014)

Classification system	Injury stage	Criteria: urine output	Criteria: creatinine
Pediatric RIFLE	Risk	< 0.5 mL/kg/h for 6 h	GFR decrease 25%
	Injury	< 0.5 mL/kg/h for 12 h	GFR decrease 50%
	Failure	< 0.3 mL/kg/h OR anuria for 12 h	GFR 75% OR eGFR < 35 mL/min/1.73 m ²
	Loss		Persistent failure > 4 wk
RIFLE	End Stage		Persistent failure > 3 mo
	Risk	< 0.5 mL/kg/h for 6 h	≥ 1.5-fold Cr increase OR GFR decrease ≥ 25%
	Injury	< 0.5 mL/kg/h for 12 h	≥ 2-fold Cr increase OR GFR decrease ≥ 50%
	Failure	< 0.3 mL/kg/h OR anuria for 12 h	≥ 3-fold Cr increase OR Cr > 4.0 mg/dL
AKIN	Loss		Persistent failure > 4 wk
	End Stage		Persistent failure > 3 mo
	Stage 1	< 0.5 mL/kg/h for 6 h	≥ 0.3 mg/dL Cr increase OR 150-200% increase above baseline
	Stage 2	< 0.5 mL/kg/h for 12 h	Cr increase 200%-300% of baseline
KDIGO	Stage 3	< 0.3 mL/kg/h OR anuria for 12 h	Cr increase 300% of baseline OR ≥ 4 mg/dL with acute increase of 0.5 mg/dL
	Stage 1	< 0.5 mL/kg/h for 6 h	≥ 0.3 mg/dL Cr increase OR 1.5-1.9 times baseline
	Stage 2	< 0.5 mL/kg/h for 12 h	Cr increase 2-2.9 times baseline
	Stage 3	< 0.3 mL/kg/h OR anuria for 12 h	Cr increase 3 times baseline OR Cr > 4.0 mg/dL OR initiation of renal replacement therapy OR eGFR < 30 mL/min/1.73 m ² in pts < 18 y

II.3.2. Epidemiologi dan Etiologi

Penyebab utama GgGA pada anak adalah sepsis, obat-obatan nefrotoksik, dan iskemia ginjal pada pasien yang sakit kritis. Pasien-pasien terutama yang dirawat di ICU terpajan sejumlah kondisi yang mungkin mengakibatkan kerusakan ginjal, sehingga secara signifikan meningkatkan mortalitas dan morbiditas. Di antara penyebab utama tersebut : hipovolemia dapat menyebabkan hipoperfusi, hipoksia, inflamasi dan trombosis yang disebabkan oleh sepsis, peradangan sistemik akibat trauma, operasi besar, sirkulasi ekstrakorporeal; penggunaan obat vasodilator seperti penghambat fosfodiesterase, sedatif, blokade epidural, vasopresor, penggunaan obat-obatan nefrotoksik seperti aminoglikosida, amfoterisin B, kontras radiologi, dan obat-obatan yang mengganggu hemodinamik ginjal seperti *angiotensin converting enzyme inhibitors* dan

angiotensin II receptor blockers. Sepsis dan khususnya syok septik adalah salah satu penyebab utama GgGA. Prevalensi GgGA yang diinduksi oleh sepsis berkisar 9% hingga 40%, melibatkan prognosis buruk, dan dikaitkan dengan tingkat kematian 70%. (Freire KMS dkk, 2010).

Tabel 4: Penyebab tersering GgGA (Andreoli, 2009)

Jenis	Etiologi
Kerusakan pre-renal	Penurunan volume intravascular
Renal	Nekrosis tubular akut • Hipoksia/iskemia • Induksi obat • Mediasi toksin (endogen-hemoglobin, mioglobin, eksogen-etilen glikol, metanol)
	Nefropati asam urat dan sindrom tumor lisis
	Nefritis interstisial • Induksi obat • Ideopatik
	Glomerulonefritis- Glomerulonefritis progresi cepat
	Lesi vaskular • Trombosis arteri renalis • Trombosis vena renalis • Nekrosis korteks • Sindrom hemolitik uremik
	Hipoplasia/displasia dengan atau tanpa penyakit uropati obstruktif • Ideopatik • Paparan obat nefrotoksik intrauterine
Uropati obstruktif	Obstruksi ginjal soliter Obstruksi uretera bilateral Obstruksi uretra

Studi AWARE (2016) mempublikasikan bahwa insiden GgGA pada 4683 anak-anak sakit kritis adalah 26,9%, dan kejadian GgGA yang berat (KDIGO Tahap 2 atau 3) adalah 11,6%. Diagnosis GgGA yang berat menyebabkan peningkatan risiko kematian dengan *odds ratio* yang disesuaikan sebesar 1,77 (95% CI, 1,17-2,68), tingkat mortalitas 11% berbanding 2,5% ($P < 0,001$) pada pasien tanpa GgGA yang berat. Untuk kriteria produksi urin dan kreatinin serum: 67,2% pasien GgGA dengan oliguria akan terlewatkan jika hanya menggunakan kreatinin serum saja.

Secara mengejutkan, peningkatan mortalitas yang signifikan juga diamati (7,8% berbanding 2,9%, $P = 0,02$) ketika ambang GgGA parah (KDIGO Tahap 2 atau 3) dicapai karena oliguria dibandingkan dengan kreatinin (Ciccio and Devarajan, 2017)

II.3.3. Diagnosis

Pemeriksaan fisik dan riwayat seorang anak penting dievaluasi dalam mendiagnosis GgGA. Mengukur luaran urin selama beberapa hari sebelumnya dapat memberi informasi tentang penyebab dan tingkat keparahan GgGA. Evaluasi sistematis potensi prerenal, intrinsik dan postrenal adalah kunci untuk mendiagnosis asal GgGA. Sering kali, anamnesis memberikan informasi tentang penyebab atau faktor risiko GgGA prerenal. Dalam evaluasi GgGA, penting untuk diingat bahwa peningkatan kreatinin biasanya terjadi hingga 48 jam setelah cedera ginjal. Oleh karena itu, penting untuk meninjau kembali episode hipotensi, hipoksia, sepsis, pembedahan, paparan kontras, dan paparan obat yang terjadi 48 hingga 72 jam sebelum episode GgGA menjadi jelas.

Evaluasi awal untuk GgGA: pemeriksaan elektrolit dasar, pengukuran kreatinin serum, urinalisis, pengukuran natrium urin, urea urin, kreatin urin, dan ultrasonografi ginjal. Seringkali, dari pemeriksaan urin dapat membedakan antara GgGA prerenal dan intrinsik (misalnya ATN). Pencitraan memainkan peran kecil dalam diagnosis penyakit ginjal intrinsik. Ukuran ginjal, diukur dengan ultrasonografi ginjal, dapat memberikan informasi tentang durasi penyakit (Selewski 2014).

**Tabel 5. Perbedaan urinalisis pada GgGA berdasarkan etiologi
(Selewski, 2014)**

Pemeriksaan urin	GgGA prerenal	GgGA intrinsic
Berat jenis	> 1, 020	≤ 1, 010
Natrium urin, mEq/L	< 20	> 40
Fraksi ekskresi Natrium	< 35 %	> 50 %
Osmolaritas urin mOsm/kg	> 500	< 350
Ratio urea nitrogen-creatinin	> 20	10-15

Diagnosis GgGA secara tradisional didasarkan pada peningkatan kreatinin serum dan atau penurunan produksi urin (UO). Kreatinin serum adalah metabolit kreatin, sebuah molekul 113 Da yang disintesis dari asam amino glisin dan arginin dalam hati, pankreas, dan ginjal dan yang berfungsi sebagai cadangan fosfat berenergi tinggi yang dapat digerakkan dengan cepat pada otot rangka, disaring bebas oleh glomerulus, tidak dimetabolisme oleh ginjal, tidak terikat dengan protein apa pun dan tidak beracun (Osterman,2016). Kreatinin dipengaruhi oleh faktor non ginjal misalnya: usia, jenis kelamin, ras, berbagai obat, diet, kekurangan gizi, keadaan edema, kelebihan cairan, penyakit kritis dan sepsis dan faktor ginjal terutama obat-obatan yang difiltrasi di ginjal seperti salisilat. Jenis metode laboratorium standar (tes berbasis Jaffe) dan zat seperti bilirubin juga mempengaruhi pengukuran kreatinin serum (Makris danSpanou L, 2016).

Peran kreatinin sebagai penanda fungsi ginjal dibatasi oleh waktu paruh meningkat dari 4 jam ke 24–72 jam jika LFG menurun. Dengan demikian, konsentrasi serum mungkin memerlukan waktu 24-36 jam untuk meningkat setelah terjadinya cedera ginjal. Pengukuran kreatinin serum dipengaruhi oleh status volume cairan tubuh, sehingga keterlambatan diagnosis GgGA dapat terjadi pada pasien dengan kelebihan cairan (Osterman, 2016).

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

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

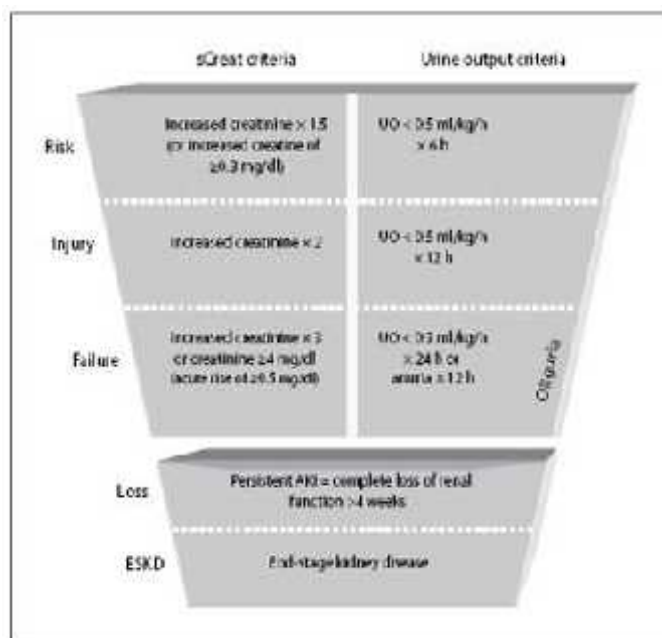
Tanpa GgGA, OU dipengaruhi oleh status hidrasi, penggunaan diuretik, dan status hemodinamik. Di sisi lain juga diketahui bahwa GgGA parah dapat terjadi dengan UO normal. ADQI telah memutuskan dalam definisi konsensus RIFLE untuk menggunakan kriteria produksi urin dalam mendefinisikan dan tahapan GgGA. Kriteria ini juga menjadi bagian

definisi AKIN dan KDIGO berikutnya. Pengukuran UO harus dilakukan secara manual dan dimasukkan ke dalam sistem informasi rumah sakit, yang membuatnya menjadi kesalahan administrasi. UO juga dipengaruhi oleh keseimbangan cairan, adanya hipotensi dan penggunaan diuretik dan vasopresor. Selain itu UO dapat digunakan sebagai biomarker hanya pada pasien yang memiliki kateter urin. Kesulitan dalam mengukur, memantau dan merekam OU secara akurat, mengakibatkan kurangnya pendekatan standar untuk menilai perubahan dalam UO dan mengidentifikasi episode oliguria. Kriteria UO secara konsisten mengklasifikasikan lebih banyak pasien sebagai "mengalami GgGA" daripada kriteria sCr. Beberapa penelitian melaporkan insiden GgGA lebih tinggi dengan kriteria UO dibandingkan sCr yang menyiratkan bahwa OU memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dibanding sCr (Makris K & Spanou L, 2016).

Definisi saat ini yang digunakan merupakan definisi konsensus, hanya mencakup pengukuran sCr dan produksi urin (UO) dan diakui jauh dari ideal. Penelitian ini menggunakan sistem klasifikasi pRIFLE dalam penegakan diagnosis GgGA. Dalam hal ini jika telah memenuhi salah satu parameter yaitu: peningkatan kreatinin serum yang digunakan dalam menghitung LFG dan atau penurunan OU. Beberapa biomarker termasuk *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) plasma, cystatin C, NGAL urin, interleukin18 (IL-18), *kidney injury molecule-1* (KIM-1), *tissue inhibitor of metalloproteinase-2* (TIMP-2), IGFBP-7 dan beberapa biomarker lainnya sedang dalam tahap penelitian, sehingga terapi dapat dimulai tepat waktu (Andreoli, 2009; Freire; 2010).

II.3.4. Klasifikasi gangguan ginjal akut (GgGA)

Sistem klasifikasi baru kriteria RIFLE (*R risk renal dysfunction, I injury, F failure, L loss of kidney function, and E end-stage renal disease*) telah diusulkan sebagai klasifikasi standar GgGA pada orang dewasa dan telah diadaptasi untuk pasien anak-anak. Penggunaan *Pediatric RIFLE* (pRIFLE) dalam klasifikasi GgGA lebih baik dan mencerminkan perjalanan GgGA pada anak-anak di ICU (andreoli 2009). Kriteria pRIFLE menunjukkan tiga stadium disfungsi renal dengan dasar kreatinin serum yang merefleksikan penurunan LFG disertai durasi dan beratnya penurunan produksi urin. Dengan kriteria RIFLE, klinisi dapat menentukan stadium kerusakan ginjal yang masih dapat dicegah, keadaan telah terjadi kerusakan ginjal, ataupun telah terjadi gagal ginjal (Srisawatdkk,2010).



Gambar 5. Diagram kriteria RIFLE (Bellomo R dkk, 2004)

Risiko (Risk)

Risk merupakan stadium yang paling penting karena pada stadium ini diharapkan klinisi dapat meningkatkan kewaspadaan terhadap kerusakan ginjal yang masih reversibel dengan intervensi dini. *Risk* didefinisikan sebagai peningkatan serum kreatinin yang disertai penurunan LFG lebih dari 25% atau pengeluaran urin kurang dari 0,5 mL/kgbb/jam selama lebih dari 6 jam, definisi ini kemudian berkembang sebagai peningkatan kreatinin serum lebih dari 0,3 mg/dL (26,5 μ mol/L). Hoste dkk. mendapatkan 28% pasien kritis tergolong stadium ini dan lebih dari 56% pasien berlanjut menjadi keadaan yang lebih berat (Biesen dkk, 2006).

Kesulitan menggunakan kreatinin serum sebagai parameter tunggal risiko GgGA menjelaskan dimasukkannya perubahan produksi urin dalam kriteria RIFLE. Penurunan produksi urin terutama pada pasien sakit kritis merupakan tanda awal penurunan fungsi ginjal. Namun, kriteria ini tidak mengesampingkan faktor prerenal, dan sebagian besar kasus GgGA bersifat nonoligurik disamping produksi urin juga dipengaruhi oleh pemberian diuretik yang lama. (Biesen dkk, 2006).

Cedera (Injury)

Injury didefinisikan sebagai peningkatan kadar kreatinin serum ataupun penurunan produksi urin kurang dari 0,5 mL/kgbb/ jam selama lebih dari 12 jam. Sekitar 50% pasien dengan stadium ini dapat berkembang ke arah stadium gagal ginjal. Pada stadium ini penting bagi

klinisi untuk membedakan etiologi antara pre-renal dan renal karena keadaan hipoperfusi ginjal yang berkepanjangan dapat menyebabkan nekrosis tubular, sehingga pemulihan volume sirkulasi yang tepat waktu dapat mencegah kerusakan yang terjadi. Hoste dkk. menemukan lebih dari sepertiga pasien (36,8%) yang mengalami GgGA stadium I ini akan berlanjut ke stadium F (Biesen dkk, 2006).

Kegagalan (*failure*)

Failure didefinisikan sebagai peningkatan kreatinin serum atau penurunan LFG lebih dari 75% atau luaran urin kurang dari 0,3 mL/kgbb/jam selama lebih dari 24 jam atau keadaan anuria lebih dari 12 jam. Gagal ginjal dapat juga ditentukan berdasarkan peningkatan kreatinin serum >4mg/dL dengan peningkatan 0,5 mg/dL (42,4 μ mol/L) secara akut. Kebutuhan akan RRT meningkat sampai lebih dari 50% dibandingkan dengan stadium I dan R. Saat pasien berada pada stadium ini, RRT menjadi pertimbangan yang penting diberikan sebagai intervensi untuk mencegah mortalitas (Biesen dkk, 2006).

Loss of renal function dan End stage renal disease

Populasi pasien yang membutuhkan terapi dialisis cenderung meningkat sesuai dengan penelitian bahwa 13,8% pasien membutuhkan terapi dialisis secara terus-menerus saat keluar dari rumah sakit. Hal tersebut yang menyebabkan adanya kriteria RIFLE yang memuat lamanya waktu yang dibutuhkan pasien untuk terapi dialisis. Pada stadium *loss*,

pasien membutuhkan RRT selama lebih dari empat minggu sementara pada pasien dengan disfungsi ginjal yang ireversibel tergolong pada stadium tahap terminal (*end stage*) membutuhkan RRT yang lebih lama lagi hingga dilakukan tranplantasi ginjal. Jika penurunan menetap lebih dari 4 minggu maka disebut *Loss* dan jika menetap lebih dari 3 bulan maka disebut sebagai *End-Stage Renal* (Biesen dkk, 2006).

II.4. Pengaruh Sepsis Terhadap Ginjal

Menurut Gomezdkk, interaksi antara inflamasi, stres oksidatif, disfungsi mikrosirkulasi, dan respon sel epitel tubulus terhadap cedera sepsis yang saling berhubungan merupakan mekanisme penting pada S-AKI (Doradla, 2016). Mikrosirkulasi mungkin merupakan kompartemen fisiologis yang lebih penting disamping disfungsi endotel, inflamasi, gangguan koagulasi, dan respon sel adaptif terhadap cedera. Oleh karena itu, menurut Zarbock dkk, peristiwa kunci disfungsi awal ginjal selama sepsis adalah stres bio-energetik sel epitel tubulus sebagai respons terhadap sinyal inflamasi yang meningkat akibat disfungsi mikrovaskular peritubular.

Mekanisme dasar pathogenesis S-AKI sangat kompleks dan masih belum jelas. Hipoperfusi baik di tingkat mikrosirkulasi dan atau sistemik, apoptosis yang dimediasi oleh agen infeksi atau sitokin yang dilepaskan sebagai respon terhadap infeksi. Sepsis yang berlanjut dan semakin memburuk dapat menimbulkan syok dan menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal (Cho, 2016). Pada keadaan ini terjadi

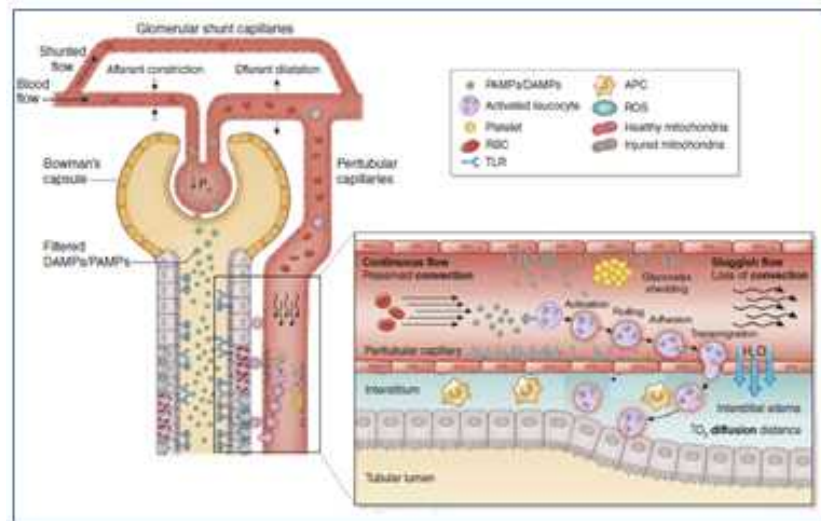
redistribusi curah jantung guna mempertahankan perfusi ke otak, jantung, dan adrenal, sementara perfusi ke ginjal, saluran cerna, dan kulit berkurang. Ginjal sangat peka terhadap penurunan oksigen. Insufisiensi ginjal dapat terjadi dalam 24 jam setelah episode hipoksik iskemik. (Lee SY dkk, 2012). Penurunan perfusi ginjal memicu pelepasan renin oleh sel juxtaglomerular pada arteriol, selanjutnya terjadi peningkatan angiotensin I yang akan dikonversi oleh *Angiotensin-converting enzyme* (ACE) menjadi *angiotensin II* yang mempunyai efek vasokonstriksi pada otot polos arteriol dan memicu zona glomerulosa korteks adrenal untuk memproduksi aldosteron. Aldosteron meningkatkan reabsorpsi natrium dan air di tubulus proksimal dan meningkatkan volume intravaskular. Stimulasi sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAA) menyebabkan penurunan LFG dan retensi natrium dan air. Selanjutnya akan terjadi oligouri dan peningkatan kreatinin serum (Endre, 2011).

Paradigma S-AKI selain penurunan global aliran darah ke ginjal juga sekunder dari nekrosis tubular akut. Penyebab utama GgGA berupasepsis, operasi mayor, gagal jantung, dan hipovolemia berhubungan dengan hipoperfusi dan syok, serta cedera iskemik dapat menyebabkan kematian sel yang luas seperti nekrosis tubular akut. Namun semakin jelas bahwa cedera iskemia-reperfusi bukan merupakan satu-satunya mekanisme pada S-AKI, tetapi lebih kompleks. Mekanisme konsisten selama cedera organ sepsis adalah inflamasi, disfungsi mikrosirkulasi dan *reprogramming of metabolism*. Respon inflamasi adalah

mekanisme pertahanan utama pejamu dari invasi patogen. Selama sepsis, mediator inflamasi termasuk DAMPs dilepas ke dalam kompartemen intravaskular. Molekul-molekul ini berikatan dengan TLRs yang terdapat pada permukaan membran sel imun, memulai sinyal kaskade *downstream* yang akan dihasilkandalam sintesis dan pelepasan molekul proinflamasi. Sel epitel tubulus ginjal (TECs) juga mengekspresikan reseptor TLRs terutama TLR2 dan TLR4. Ketika terjadi kerusakan atau terpapar PAMPs yang disaring oleh glomerulus atau melalui kapiler peritubulus disekitarnya, TECs di bagian proksimal menunjukkan peningkatan stres oksidatif, produksi *reactive oxygen species*, dan cedera mitokondria. TECs juga memulai pensinyalan paracrine, yang memberi sinyal menonaktifkan fungsi sel sekitar untuk meminimalkan kematian sel. Selain itu terjadi peningkatan infiltrasi monosit dalam glomerulus dan masuk ke area peritubulus.

Perfusi jaringan memegang peranan penting untuk fungsi yang memadai pada organ manapun. Pada organ yang mengalami cedera sepsis terjadi perubahan hantaran dan konsumsi oksigen yang mungkin tidak tergantung pada kelainan sirkulasi sistemik. Perubahan mikrosirkulasi masih berkembang selama sepsis meskipun belum ada instabilitas makro hemodinamik hingga perubahan hemodinamik mikrosirkulasi dianggap memainkan peran kunci dalam pengembangan S-AKI. S-AKI ditandai dengan heterogenitas perubahan aliran mikrosirkulasi : terjadi penurunan densitas kapiler yang dikaitkan dengan penurunan proporsi kapiler dengan

aliran kontinyu dan peningkatan proporsi kapiler dengan aliran intermiten dan tidak ada aliran. Beberapa mekanisme yang dapat menyebabkan perubahan mikrosirkulasi seperti cedera endotel, respon sistem saraf otonom, pelepasan glikokaliks, dan aktivasi kaskade koagulasi. Cedera endotel dan pelepasan glikokaliks yang disebabkan oleh mediator inflamasi meningkatkan rolling, adhesi leukosit dan platelet yang bersamaan dengan pengurangan kecepatan aliran darah. Akibatnya rentan terjadi pembentukan mikrotrombin, oklusi kapiler dan paparan TECs yang lebih lama terhadap mediator inflamasi mengaktifkan sel-sel inflamasi sirkulasi. Cedera endotel berhubungan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskuler dan kebocoran endotel. Edema intersisiel peritubular menyebabkan perfusi oksigen ke TECs menurun signifikan karena meningkatkan jarak difusi oksigen dari kapiler, dan tekanan luaran vena meningkat. Karena LFG tidak tergantung pada perubahan aliran darah ginjal tapi ditentukan oleh tekanan hidrostatik intraglomerular, sehingga penyempitan arterioli afferent ginjal dan pelebaran arterioli eferen ginjal menyebabkan penurunan LFG.



Gambar 6. Perubahan mikrosirkulasi dan inflamasi pada S-AKI.

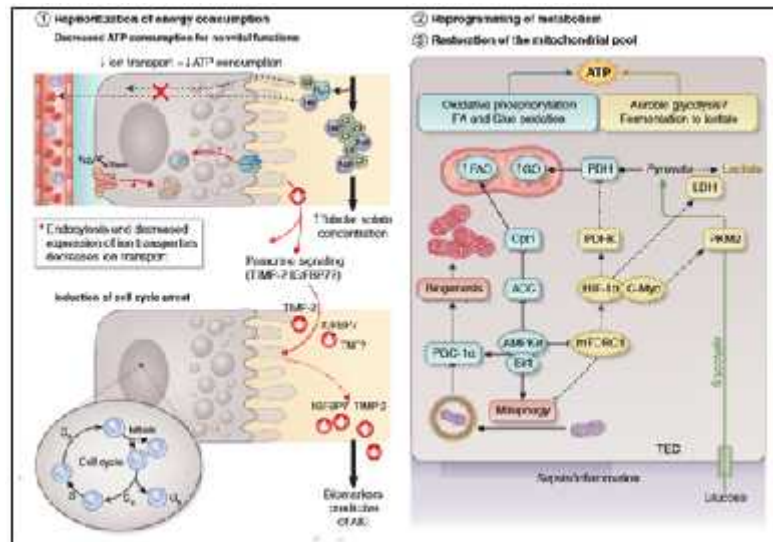
(S Peerapornratana dkk, 2019)

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

Adaptasi metabolik yang terjadi pada tahap awal sepsis merupakan kunci kurangnya kematian TECs selama S-AKI, kelangsungan hidup sel diprioritaskan dengan mengorbankan sel dan fungsi organ. *Reprogramming of metabolism* sebagian besar dimediasi oleh mitokondria, dengan ciri optimalisasi energi ekpenditur, pemrograman ulang pemanfaatan media, *counteraction proapoptotic triggers*. Inflamasi berhubungan dengan

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

OXPHOS untuk pemrosesan substrat dapathanya terjadi jika mitokondria fungsional tersedia



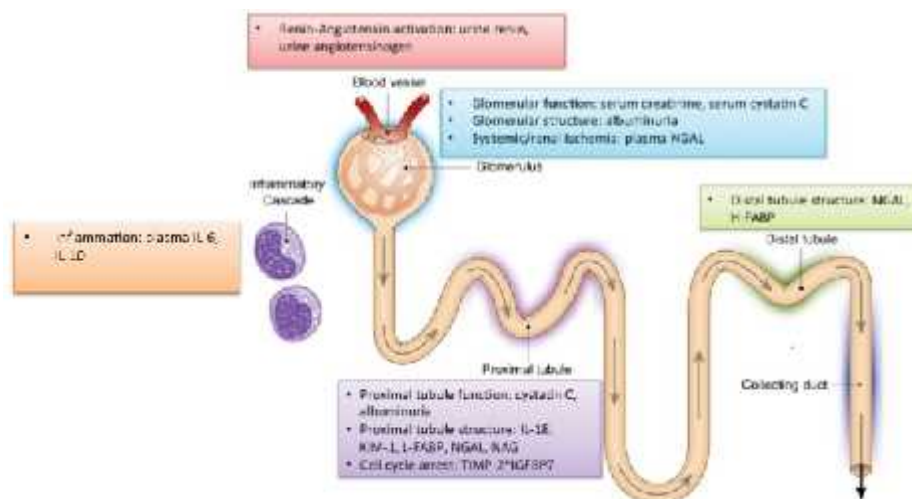
Gambar 7. Reprograming of MetabolismS-AKI (S Peerapornratana dkk, 2019)

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

Mitokondria memainkan peran penting dalam *cell cycle arrest* tahap G1, yang merupakan mekanisme penting perlindungan sel yang rusak. *Cell*

cycle arrest mencegah sel yang rusak membelah hingga kerusakan dapat diperbaiki, menghasilkan apoptosis atau penuaan sel. Dua penanda siklus sel G1, yaitu TIMP-2 (*tissue inhibitor metalloproteinase-2*) dan IGFBP-7 (*insulin-like growth for binding protein-7*) telah terbukti dapat memprediksi GgGA pada bedah kritis dan jantung pasien.

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



Gambar 8. Patofisiologi biomarker GgGA (Schaub JA, 2019)

II.5. *Kidney Injury Molecule-1*

Kidney injury molecule-1 (KIM-1), pertama kali diidentifikasi oleh Ichimura et al tahun 1998, merupakan protein transmembran dengan domain imunoglobulin dan mucin. Pada ginjal normal yang sehat, konsentrasi KIM-1 sangat rendah, dan diekspresikan pada sel epitel tubulus kontortus proksimal yang regenerasi yang mengalami peningkatan pada kondisi gangguan ginjal akut (GgGA). Saat terjadi kerusakan, terjadi kehilangan polaritas sel tubular sehingga KIM-1 dilepaskan ke interstitial. Selain itu, permeabilitas transepitel yang meningkat setelah kerusakan tubular menimbulkan aliran balik isi tubulus ke sirkulasi, dan sitoskeleton aktin yang terganggu pada sel endotel mikrovaskular renal dengan hilangnya adhesi antara sel dan sel-matriks memfasilitasi KIM-1 menuju ke sirkulasi, sehingga KIM-1 dapat terdeteksi juga dalam sirkulasi baik pada tikus maupun manusia (Sabbiseti VS dkk, 2014).

KIM-1 juga dikenal sebagai reseptor seluler virus hepatitis A 1 dan imunoglobulin musin 1 sel T, adalah glikoprotein transmembran yang awalnya ditemukan menggunakan analisis perbedaan representasional dalam upaya untuk mengidentifikasi molekul yang secara signifikan diregulasi setelah cedera ginjal akut akibat iskemik. Ektodomain dari KIM-1 (sekitar 90 kD) dibelah oleh metaloproteinase matriks dan terdapat dalam urin pada hewan pengerat dan manusia setelah cedera tubulus proksimal ginjal (Venkata et al, 2014).



Gambar 9. Struktur KIM-1: KIM-1, membran glikoprotein tipe 1 terdiri dalam bagian ekstraselulernya, 6-cysteine immunoglobulin-like domain, 2 N-glycosylation sites, dan T/SP domain kaya aka musin O-glycosylated proteins. KIM-1 juga mengandung satu domain transmembran dan domain sitoplasma pendek dengan situs fosforilasi tirosin konservatif (Hou et al, 2010).

Pada satu hingga dua hari pertama kehidupan neonatus aterm sehat, KIM-1 urin berkorelasi dengan usia gestasional namun tidak berkorelasi dengan berat badan dan jenis kelamin. Median KIM-1 pada perempuan 1.326 ng/mL sedangkan 1.248 ng/mL pada laki-laki. Pada bayi sehat usia 1 hari hingga 1 tahun, median konsentrasi KIM-1 jauh lebih rendah (0.08ng/mL) dan tidak berhubungan dengan usia, jenis kelamin maupun etnis. KIM-1 juga menunjukkan variasi diurnal, dimana konsentrasi lebih tinggi pada sampel pagi hari. Namun penelitian oleh McWilliam menyatakan adanya perbedaan yang dipengaruhi oleh usia dan etnis, ditemukan KIM-1 sebesar 0,43 ng/mg kreatinin pada kelompok Inggris dan 0,18 ng/mg kreatinin pada kelompok Amerika Serikat. Bennett et al menyatakan perbedaan median konsentrasi KIM-1 berdasarkan usia,

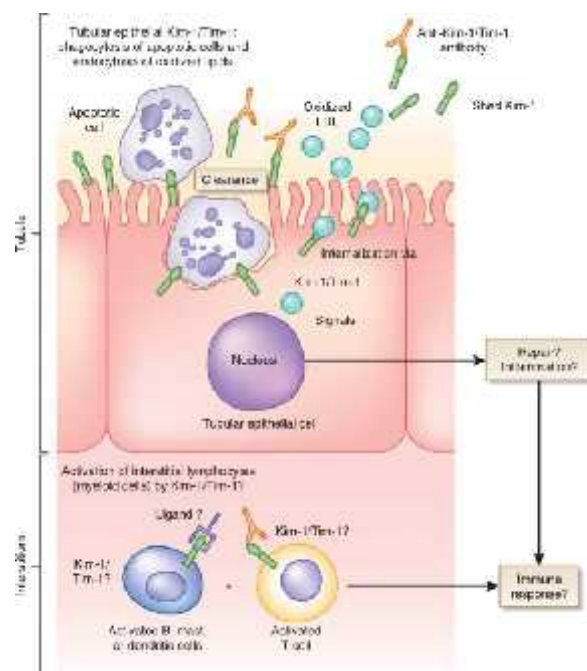
dimana pada umur 15-18 tahun konsentrasi KIM-1 lebih tinggi (0,5 ng/mL) dibandingkan umur 3-5 tahun (0,33 ng/mL) dan 5-10 tahun (0,38 ng/mL).

KIM-1 merupakan reseptor fosfatidilserin yang dapat berikatan dengan fosfatidilserin pada permukaan sel apoptotik dan mengubah sel epitel tubular menjadi fagosit yang meningkatkan klirens debris sel nekrotik dan sel apoptotik. Kemampuan KIM-1 dapat fungsinya ini penting untuk remodeling setelah kerusakan agar tidak menimbulkan obstruksi intratubular. Peningkatan KIM-1 terjadi bersamaan dengan peningkatan bromodeoksiuridin (penanda proliferasi) dan elastin (penanda dediferensiasi), hal ini mendukung peranan KIM-1 dalam proses regenerasi sel epitel tubular. Para peneliti hanya dapat berspekulasi bahwa KIM-1 urin memiliki efek yang merusak namun juga sebagai mekanisme protektif (Paramastuty IL dkk,2016). Meta-analisis dari 11 percobaan klinis dengan total 2979 pasien menyatakan bahwa prediksi GGA menggunakan KIM-1 urin memiliki sensitivitas sebesar 74% dan spesifisitas sebesar 86% (Wang K dkk, 2018).

II.6. Mekanisme KIM-1 sebagai Biomarker GgGA

Pada keadaan sepsis, terjadi gangguan keseimbangan pro-inflamatori dan anti-inflamatori di dalam tubuh. Untuk menjaga homeostasis, sistem imun innate dapat mengidentifikasi dan merespon sinyal bahaya, termasuk pola molekular terkait patogen (PAMPs) dan pola molekular terkait bahaya (DAMPs). Setelah deteksi oleh reseptor (PRRs), sinyal bahaya tersebut akan mengaktifasi *signaling pathway* dan

menginduksi inflamasi melalui reseptor protein (terutama *toll-like receptor* / TLR), yang kemudian menghasilkan sitokin proinflamasi (TNF- α dan IL-1 β) dan mengaktifasi sel darah putih lain. Neutrofil memiliki peran yang besar dalam kerusakan jaringan. Setelah teraktivasi, neutrofil akan berinteraksi dengan endotel mikrovaskular dan bermigrasi keluar dari pembuluh darah untuk menghasilkan superoksida. Superoksida dapat bereaksi dengan nitrit oksida (NO) yang diproduksi oleh NO mitokondria sintase untuk membentuk garam peroksinitrit, yang secara langsung mengganggu fungsi transfer elektron mitokondria (Ichimura T dkk, 2012).



Gambar 10. Patogenesis KIM-1 pada Nefron

Superoksida dapat mengaktifasi poli (ADP-ribose) polimerasi di mitokondria. Sekuens ini menyebabkan insufisiensi penggunaan oksigen selular dalam kondisi oksigen jaringan yang adekuat, yang berujung pada disfungsi dan kematian sel, sehingga mengganggu fungsi organ. PAMPs

diperoleh dari patogen, sedangkan DAMPs diproduksi secara luas oleh jaringan yang terinfeksi dan jaringan yang mengalami kerusakan. DAMPs juga diproduksi secara langsung oleh jaringan ginjal yang iskemik. DAMPs menyebabkan aktivasi sel endotel vaskular renal dan sel epitel tubular renal, menyebabkan peningkatan jumlah molekul adhesi, melepaskan lebih banyak mediator proinflamasi dan spesies oksigen reaktif (ROS), aktivasi dan agregasi platelet, disfungsi mikrovaskular, hipoksia dan kerusakan jaringan. PAMPs dan DAMPs yang mencapai filtrasi glomerulus melalui sistem sirkulasi dapat mempengaruhi fungsi tubular renal. Sel epitel tubulus renal mencegah kerusakan iskemia-reperfusi renal dengan meningkatkan sintesis dan pelepasan protein protektif seperti *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL). Terhentinya siklus sel dapat menjadi tahap primer dari perkembangan GgGA pada sepsis pada subjek tikus. Pada sepsis, sintesis NO yang dimediasi sitokin dapat mengurangi resistensi vaskular sistemik dan menyebabkan vasodilatasi arteri, yang merupakan penyebab penting insufisiensi perfusi renal pada sepsis. Mempertahankan stabilitas hemodinamik dapat mencegah terjadinya GgGA akibat sepsis (Wang K, 2018).

KIM-1 dapat dilepaskan ke sirkulasi setelah cedera tubulus proksimal ginjal. Dengan cedera, polaritas sel tubular hilang, sehingga KIM-1 dapat dilepaskan langsung ke interstitium. Selanjutnya, peningkatan permeabilitas transepitel setelah cedera tubular menyebabkan kebocoran kembali isi tubular ke dalam sirkulasi.

Permeabilitas mikrovaskuler yang berubah merupakan kontributor penting untuk patofisiologi cedera ginjal. Arsitektur sitoskeleton aktin terganggu dalam sel endotel mikrovaskuler ginjal, dengan kehilangan persimpangan adhesi sel-sel dan matriks sel, dan sel-sel endotel terlepas dari membran basal dan ini memfasilitasi pergerakan KIM-1 ke dalam sirkulasi (Venkata et al, 2014).

Konsentrasi KIM-1 lebih tinggi secara signifikan pada pasien dengan nekrosis tubular akut iskemik dibandingkan dengan bentuk GgGA lain. Beberapa studi telah mendukung kegunaan KIM-1 sebagai biomarker untuk deteksi dini dan diagnosis GgGA akibat paparan nefrotoksin, komplikasi post-operasi jantung dan iskemia. Beberapa studi terakhir juga mengidentifikasi KIM-1 urin sebagai biomarker pemeriksaan nefropati pada penyakit ginjal kronis. Pada pasien dengan nefropati IgA ringan, KIM-1 urin yang tinggi dikaitkan dengan perubahan patologi yang berat pada biopsi renal. Pada pasien dengan sistemik lupus eritematosus (SLE), jumlah jaringan dengan KIM-1 positif memiliki korelasi kuat dengan temuan histologi inflamasi glomerulus dan interstitial, derajat keparahan proteinuria dan kerusakan tubulus pada nefritis lupus. Konsentrasi KIM-1 meningkat secara signifikan saat terjadi proteinuria atau albuminuria namun tidak dengan hematuria atau pyuria (Huang Y dkk, 2019).

Studi oleh Bennett et al yang merupakan studi berskala besar pertama dalam menentukan nilai normal biomarker tubulus renal pada populasi pediatrik yang sehat. NGAL, IL-18 dan KIM-1 seluruhnya

meningkat seiring pertambahan usia. KIM-1 meningkat secara signifikan pada kelompok umur 15-18 tahun. Diduga adanya kemungkinan peran perkembangan seksual memiliki pengaruh terhadap biomarker tersebut. Chaturvedi et al yang memvalidasi pemeriksaan ini, menemukan bahwa rentang normal berkisar 50-837 pg/ml dan 0,07-0,399 ng/mg kreatinin pada subjek yang sehat. Nilai median secara keseluruhan adalah 410 pg/ml, dengan nilai *cut-off* persentil 95 sebesar 1,302 pg/ml. 9 dari 11 studi yang dianalisis melaporkan tingkat KIM-1 yang melewati persentil 95 pada pasien GGA.(Bannett MR dkk, 2015)

II.7. Kerangka Teori

