

KARYA AKHIR

**PERAN TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-2 (TIMP2) URIN
DALAM MEMPREDIKSI TERJADINYA GANGGUAN GINJAL AKUT
PADA ANAK YANG MENGALAMI SEPSIS**

**THE ROLE OF URINE TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-2
(TIMP2) TO PREDICT THE OCCURRENCE OF ACUTE KIDNEY INJURY
IN CHILDREN WITH SEPSIS**

**RUSMELANI SAIN
C110215207**



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

2021

**PERAN TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-2 (TIMP2) 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

RUSMELANI SAIN

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**PERAN *TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-2 (TIMP2)* URIN DALAM
MEMPREDIKSI TERJADINYA GANGGUAN GINJAL AKUT
PADA ANAK YANG MENGALAMI SEPSIS**

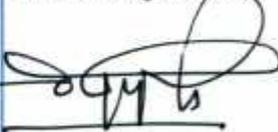
Disusun dan diajukan oleh :

RUSMELANI SAIN
NIM: C110215207

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 21 Januari 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



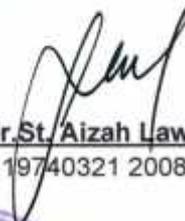
Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)
NIP. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,



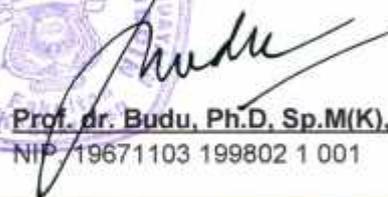
Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A(K), Sp.GK
NIP. 19700718 199803 2 001

Pembimbing Pendamping,



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 : Rusmelani Sain

Nomor Mahasiswa : C110215207

Program Studi : Biomedik / Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, Februari 2021

Yang menyatakan,



Rusmelani Sain

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 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 **Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **Dr. dr. St. Aizah Lawang, M. Kes, Sp.A(K)**, **Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K)**, **dr. Setia Budi Salekede, Sp. A(K)** dan **Dr. dr. Ema Alasiry, 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 izin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya ibunda **Hj. Bollo HP** serta kedua mertua saya bapak **H. Hartawan** dan ibu **Hj. St. Ara Dg. Nginga** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.

7. Suami tercinta saya **Arham Hartawan, S. Pi** dan anak kesayangan saya **Refeyfa Asyla Arham, Rafilah Maizah Arham** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup bagi penulis.
8. Saudara kandung saya **Ir. Muhammad Rusli Sain, ST, MSi** dan **Rusmarini Sain, S.Pd** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Januari 2016 : **dr. Purnamasari Natsir, dr. Nadhia Mustika, dr. Apriani Aridan, dr. Endarwati Nurdin, dr. Rasmi Diana**, atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

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

Makassar, Februari 2021

Rusmelani Sain

ABSTRAK

Pendahuluan : Sepsis yang menginduksi gangguan ginjal akut (GnGA) dianggap sebagai penyakit mikrosirkulasi ginjal akibat iskemia ginjal, kerusakan sel dan nekrosis tubular akut. Terdapat keterlibatan TIMP2 dalam GnGA termasuk perannya dalam imunitas bawaan. TIMP2 diakui sebagai biomarker awal untuk memprediksi terjadinya GnGA pada pasien sakit kritis, terutama pada pasien sepsis.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran TIMP2 urin dalam memprediksi terjadinya GnGA 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 TIMP2 urin pada kelompok anak sepsis yang mengalami GnGA dan yang tidak mengalami GnGA.

Hasil : Penelitian ini melibatkan 86 pasien sepsis yang terbagi atas 2 kelompok, 21 pasien pada kelompok GnGA dan 65 pasien pada kelompok tidak GnGA. Berdasarkan analisis bivariat pada status gizi, dan penggunaan ventilator mempengaruhi terjadinya GnGA, leukosit dan pasien post pembedahan mempengaruhi kadar TIMP2 urin serta usia dan trombosit mempengaruhi kadar TIMP2 dan kejadian GnGA ($p < 0,05$). Kadar TIMP2 urin mempunyai perbedaan bermakna pada kejadian GnGA pada pasien sepsis dengan nilai mean 2,50 ng/ml ($p < 0,05$) dan dengan kurva *receiver operating characteristic* (ROC) didapatkan titik potong untuk kadar TIMP2 urin 0.635 ng/ml dengan odds ratio (OR) sebesar sebesar 33 dengan IK 95 % 8,173–133,243. Pada analisis multivariat didapatkan 3 faktor yang mempengaruhi kejadian GnGA pada pasien sepsis yakni TIMP2 urin, usia dan trombositopenia.

Kesimpulan: Kadar TIMP2 urin lebih tinggi pada pasien GnGA dibandingkan tidak GnGA pada pasien sepsis anak. Kadar TIMP2 urin merupakan salah satu parameter yang dapat memprediksi kejadian GnGA pada pasien sepsis anak.

Kata kunci : *TIMP2, Sepsis, GnGA, Anak, Nilai predictor*

ABSTRACT

Introduction: Sepsis induced acute kidney injury (AKI) is considered a renal microcirculation disease due to global renal ischemia, cell damage and acute tubular necrosis. The involvement of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP2) in AKI includes its role in innate immunity. Urine TIMP2 is recognized as an early biomarker for predicting the occurrence of AKI in critically ill patients, especially in patients with sepsis.

Objective: This study aims to determine the role of urine TIMP2 in predicting the occurrence of sepsis induced AKI in children.

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 are all sepsis sufferers from 1 month old to 18 years old. This study compared urine TIMP2 levels in a group of sepsis with AKI and a group of sepsis without AKI.

Results: This study involved 86 patients with sepsis who were divided into 2 groups, 21 patients in the AKI group and 65 patients in the non-AKI group. Based on the bivariate analysis on nutritional status, and the use of a ventilator affected the occurrence of AKI, postoperative patients and leukocytes affected the urine TIMP2 levels and then age and platelets affected both the TIMP2 levels and the incidence of AKI ($p < 0.05$). Urine TIMP2 levels had a significant difference in the incidence of AKI in septic patients with a mean value of 2.50 ng / ml ($p < 0.05$) and with the receiver operating characteristic (ROC) curve the cutoff point was obtained for urine TIMP2 levels 0.635 ng / ml. odds ratio (OR) of 33 with CI 95% 8,173–133,243. In the multivariate analysis, there were 3 factors that influenced the incidence of AKI, namely urine TIMP2, age and thrombocytopenia.

Conclusion: Urine TIMP2 levels were higher in AKI patients than non-AKI in pediatric septic patients. TIMP2 level is one of the parameters that can predict the incidence of sepsis induced AKI in children.

Key words: TIMP2, 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	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	
I.1. Latar Belakang Masalah.....	1
I.2. Rumusan Masalah	9
I.3. Tujuan Penelitian.....	10
I.3.1. Tujuan Umum	10
I.3.2. Tujuan Khusus	10
I.4. Hipotesis.....	10
I.5. Manfaat Penelitian.....	11
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Sepsis	12
II.1.1. Definisi	12

II.1.2. Epidemiologi dan Etiologi.....	13
II.1.3. Patofisiologi.....	15
II.1.4. Penegakan Diagnosis Sepsis	21
II.1.5. Tatalaksana	24
II.1.5.1. Pengendalian Infeksi.....	24
II.1.5.2. Tatalaksana Disfungsi Organ	24
II.2. Gangguan Ginjal Akut	28
II.2.1. Definisi	28
II.2.2. Epidemiologi dan Etiologi	30
II.2.3. Diagnosis	36
II.2.4. Klasifikasi Gangguan Ginjal Akut	39
II.3. Pengaruh Sepsis terhadap Ginjal	41
II.4. <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2</i>	49
II.4.1. Definisi	49
II.4.2. Peran TIMP2 pada GnGA yang Diinduksi Sepsis	51
II.5. Kerangka Teori.....	56
BAB III. KERANGKA KONSEP	57
BAB IV. METODE PENELITIAN	
IV.1. Desain Penelitian	58
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	58
IV.3. Populasi Penelitian	58
IV.3.1. Populasi Target	58
IV.3.2. Populasi Terjangkau	59

IV.11. Pengolahan dan Analisis Data	74
IV.11.1. Analisis Univariat	74
IV.11.1. Analisis Bivariat	75
IV.11.2. Penilaian Uji Hipotesis	76
IV.11.4. Analisis Multivariat	77
BAB V. HASIL PENELITIAN	
V.1. Jumlah Sampel	79
V.2. Karakteristik Sampel	80
V.2.1. Sebaran Karakteristik Sampel Penelitian pada Anak Sepsis yang Mengalami GnGA dan Tidak GnGA	80
V.2.2. Evaluasi Kadar TIMP2 Urin Pasien Sepsis Berdasarkan Karakteristik Sampel Penelitian	86
V.2.3. Evaluasi Kadar TIMP2 Urin pada Pasien Sepsis yang Mengalami GnGA dan Tidak GnGA	91
V.2.4. Evaluasi Kadar TIMP2 Urin Berdasarkan Kriteria pRifle pada Pasien Sepsis dengan GnGA	92
V.2.5. Penentuan Titik Potong Kadar TIMP2 Urin Terhadap Outcome	93
V.2.6. Analisis Multivariat	98
BAB VI. PEMBAHASAN	100
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	
VII.1 Kesimpulan	122
VII. 2 Saran	122
DAFTAR PUSTAKA	124
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

Nomor Gambar	Halaman
1. Imunitas alami dan imunitas adaptif	16
2. Proses patofisiologi sepsis	19
3. Protokol sepsis menurut <i>Surviving sepsis campaign pediatric ..</i>	28
4. Perubahan mikrosirkulasi dan inflamasi pada S-AKI	45
5. Reprograming of Metabolism S-AKI	47
6. Patofisiologi biomarker GnGA	48
7. Struktur molekul TIMP2	49
8. Mekanisme keterlibatan biomarker dalam GnGA	52
9. Kurva ROC usia	94
10. Daerah titik potong usia antara kelompok sepsis dengan GnGA dan tidak GnGA	97
11. Kurva ROC Trombosit	97

DAFTAR TABEL

Nomor Tabel	Halaman
1. Mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak sesuai usia.....	15
2. <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score (PELOD-2)</i>	23
3. Sistem klasifikasi GnGA	30
4. Penyebab tersering GnGA.....	33
5. Karakteristik Sampel Penelitian pada Anak yang Mengalami GnGA dan Tidak GnGA.....	80
6. Data Sebaran Penyakit Primer pada Pasien Sepsis.....	85
7. Lama perawatan sampai terjadi GnGA Pasien Sepsis	85
8. Analisis Perbandingan Kadar TIMP2 Urin Pasien Sepsis Berdasarkan Karakteristik Sampel Penelitian.....	86
9. Korelasi antara Kadar TIMP2 Urin dengan Lama Rawat.....	91
10. Evaluasi Kadar TIMP2 Urin Pasien Sepsis dengan GnGA dan Tidak GnGA.....	92
11. Analisis Perbandingan Kadar TIMP2 Urin Pasien Sepsis dengan GnGA Berdasarkan Kriteria pRifle	93
12. Sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing kadar TIMP2 urin	95
13. <i>Area Under the Curve</i>	96
14. Nilai prognostik kadar TIMP2 urin 0,635 ng/ml	98
15. Hasil analisis regresi ganda logistik faktor risiko terhadap kejadian GnGA pada anak sepsis	99

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor Lampiran	Halaman
1. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Keluarga/ Subjek Penelitian	132
2. Formulir Persetujuan Orang Tua Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan.....	132
3. Rekomendasi Etik.....	135

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
°C	: Derajat Celcius
µmol/L	: Mikromol/liter
ACE	: <i>Angiotensin-converting enzyme</i>
AKIN	: <i>Acute Kidney Injury Network</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ATN	: <i>Acute Tubular Necrosis</i>
ATP	: Adenosina trifosfat
AUC	: <i>Area Under The Curve</i>
AVPU	: <i>Alert, Voice, Pain, Unresponsive</i>
CCABs	: <i>Cell Cycle Arrest Biomarkers</i>
CCL2	: <i>CC-chemokine ligand 2</i>
CD86	: Cluster of Differentiation 86
CDK	: <i>Cyclin-Dependent Kinase</i>
cmH ₂ O	: Sentimeter Air
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
CXCL10	: <i>CXC-chemokine ligand 10</i>
DAMP	: <i>Damage-associated Molecular Pattern</i>
DAMPs	: <i>Damage-associated Molecular Patterns</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
ESKD	: <i>End Stage Kidney disease</i>

FFp	: Fresh Frozen Plasma
FiO ₂	: Fraksi Oksigen
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
GnGA	: Gangguan Ginjal Akut
Hb	: Hemoglobin
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
ICU	: Unit Perawatan Intensif
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
IFN-	: Interferon Gamma
IGFBP-7	: <i>Insulin-Like Growth Factor Binding Protein</i>
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
KDIGO	: <i>The Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KIM-1	: <i>Kidney Injury Molecul-1</i>
L-FABP	: <i>Liver-fatty acid binding protein</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
mEq/L	: <i>Miliequivalent Per litre</i>
mg/dl	: Miligram Per Desiliter
ml/kgBB/jam	: Mililiter Per Kilogram Berat Badan Per Jam
mmHg	: <i>Milimeter Hydrargyrum</i>
mmol	: <i>Milimol</i>
MMP	: <i>Matriks Metaloproteinase</i>

MODS	: <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
mOsm/kg	: <i>Miliosmoles Per Kilogram</i>
NF B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NGAL	: <i>Neutrofil Gelatinase-Related Lipocalin</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
OU	: <i>Orine output</i>
PaCO ₂	: <i>Tekanan Parsial Karbondioksida</i>
PAI-1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PAMP	: <i>Pathogen-associated Molecular Pattern</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated Molecular Patterns</i>
PARDS	: <i>Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PEEP	: <i>Positive End Expiratory Pressure</i>
PELOD	: <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PELOD-2	: <i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction–2</i>
PICU	: <i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
P-MODS	: <i>Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score</i>
PPV	: <i>Pulse pressure variation</i>
PRC	: <i>Packed Red Cell</i>
PRRs	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
pSOFA	: <i>Pediatric Sequential Organ Failure Assessment</i>
RAA	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosteron</i>
RIFLE	: <i>Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Kidney Disease</i>

RRT	: Renal Replacement Therapy
S-AKI	: <i>Sepsis induced Acute Kidney Injury</i>
sCr	: Serum Creatinin
ScvO2	: <i>Central Venous Oxygen Saturation</i>
Sel Th	: Sel T helper
Sel Treg	: Sel T regulator
SHP-1	: <i>Protein Tyrosine Phosphate 1</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA	: <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SPROUT	: <i>Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies</i>
SVR	: Systemic Vascular Resistance
SVV	: <i>Systolic Pressure Variation</i>
TECs	: <i>Tubulus Epithel Cells</i>
TIMP2	: <i>Tissue inhibitor of metalloproteinase-2</i>
TLRs	: <i>Toll-like Receptors</i>
TNF-	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
USCOM	: <i>Ultrasound Cardiac Output Monitoring</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1. LATAR BELAKANG

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

Sepsis adalah sindrom klinis mengancam jiwa yang ditandai dengan disfungsi organ yang disebabkan oleh disregulasi respons imun pejamu terhadap infeksi. Syok sepsis merupakan bagian dari sepsis dengan mortalitas tinggi yang ditandai dengan hipotensi. Sepsis dan syok sepsis merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas unit perawatan intensif (ICU) di negara berkembang. Pada kenyataannya, gangguan ginjal akut sering menjadi penanda penyakit kritis pada anak-anak. Integrasi berbagai konsensus mengenai kriteria definisi gangguan ginjal akut (GnGA) mulai dari *Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Kidney Disease* (RIFLE), *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), dan yang terbaru *The Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO). Semakin

banyak bukti telah menunjukkan kejadian GnGA semakin meningkat. Sekitar 90.000 pasien pada lebih dari 20 ICU (*intensive care unit*), kejadian GnGA meningkat sebesar 2,8% per tahun. Penelitian pada anak dengan GnGA menunjukkan bahwa sepsis adalah salah satu penyebab utama dengan prevalensi 15%-27% disamping penyakit jantung bawaan, gagal jantung, penggunaan obat nefrotoksik dan disfungsi multiorgan (Freitz, 2010). Sayangnya, sampai sekarang belum ada data kejadian GnGA yang diinduksi sepsis pada anak di Indonesia. Di Rumah Sakit Sanglah, Denpasar kejadian GnGA pada anak di unit perawatan intensif (PICU) adalah 16,77% (Nilawati, 2012), sementara di PICU RSUP Wahidin Sudirohusodo Makasar 80,05% pasien sakit kritis mengalami peningkatan kadar kreatinin serum (Albar, 2013).

Gabungan sepsis dan GnGA pada anak-anak memberikan gejala yang sangat berat. Beberapa penelitian menunjukkan angka kematian yang signifikan yaitu 57-66%. Angka ini lebih tinggi dibanding pada pasien dengan sepsis atau GnGA saja. Telah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa sepsis adalah faktor risiko independen GnGA pada anak yang dirawat di PICU dan secara umum juga dikaitkan dengan peningkatan lama rawat inap serta penggunaan ventilator mekanik yang berkepanjangan. Analisis retrospektif longitudinal 10-tahunan telah melaporkan bahwa sepsis sebagai penyebab utama GnGA pada 180 anak-anak. Ini sejalan dengan penelitian prospektif multisenter di Turki yaitu 18% dari 472 pasien (Mehta, 2012). Beberapa penelitian juga telah

melaporkan peningkatan bertahap GnGA berdasarkan keparahan sepsis. Penelitian kohort 315 pasien, kejadian GnGA meningkat secara signifikan sesuai dengan tingkat keparahan sepsis yaitu : 4,2% untuk sepsis, 22,7% untuk sepsis berat, dan 52,8% untuk syok sepsis. (Alobaidi, 2015)

Sepsis yang menginduksi GnGA (S-AKI) dianggap sebagai penyakit makrosirkulasi ginjal akibat iskemia ginjal secara global, kerusakan sel dan nekrosis tubular akut. Sebuah penelitian Prowle dkk, menunjukkan bahwa penurunan aliran darah ke ginjal (LFG) pada pasien sepsis yang mengalami GnGA bukan merupakan temuan yang universal. Murugan dkk, dalam sebuah studi prospektif multisenter pada lebih dari 1800 pasien dengan *Community acquired pneumonia* menunjukkan bahwa GnGA adalah kondisi yang umum ditemukan, bahkan pada pasien dengan penyakit yang tidak parah. Selain itu, sebagian besar pasien sepsis yang mengalami GnGA tidak pernah dirawat di ICU ataupun mengalami ketidakstabilan hemodinamik. (Zarbock, 2014).

Sepsis yang menginduksi GnGA (S-AKI) ditandai dengan penurunan kemampuan filtrasi dan eliminasi hasil metabolisme nitrogen di ginjal secara progresif, biasanya terjadi beberapa jam sampai beberapa hari setelah onset sepsis, ditandai dengan peningkatan kreatinin serum 0,3 mg/dl (dan atau penurunan produksi urin. Klasifikasi GnGA terbaru menyatakan bahwa perubahan kreatinin serum dikaitkan perubahan laju filtrasi glomerulus dengan hasil luaran pasien yang lebih buruk. Kreatinin serum memiliki banyak keterbatasan dalam mendiagnosis GnGA terutama

di ICU karena peningkatan kreatinin serum membutuhkan waktu lama untuk menggambarkan tingkat disfungsi ginjal pada pasien sakit kritis dan bersifat invasive (Paramastuty, 2016). UO adalah *bedside tes* fungsi ginjal yang cepat. Penurunan produksi urin adalah biomarker GnGA tertua yang diketahui meskipun tanpa GnGA produksi urin dipengaruhi oleh status hidrasi, penggunaan diuretik, dan status hemodinamik. Di sisi lain diketahui bahwa GnGA parah dapat terjadi dengan UO normal. Munculnya biomarker baru sangat membantu klinisi dalam memprediksi lebih dini terjadinya GnGA pada pasien sepsis. Biomarker seperti *neutrofil gelatinase-related lipocalin* (NGAL), *Kidney injury molecul-1* (KIM- 1), *Liver-fatty acid binding protein* (L-FABP), *cell cycle arrest biomarkers* (*insulin-like growth factor binding protein* (IGFBP-7) dan *Tissue inhibitor of metalloproteinase-2* (TIMP2)) membantu mendiagnosis ATN (Parikh, 2016). Jika digabungkan CCABs ini dapat lebih dini dalam mengidentifikasi pasien yang memiliki risiko mengalami GnGA yang berat. Namun, karena kurangnya biomarker awal GnGA pada manusia hingga saat ini, telah mengurangi kemampuan klinisi dalam memulai terapi potensial yang efektif tepat waktu. (Chih-Yu dkk, 2016, Doyle JF dkk, 2016, Han dkk, 2009, Kellum 2016).

Mediator inflamasi yang berasal dari bakteri atau sel imun difiltrasi dalam glomerulus, masuk ke ruang tubulus, berikatan dengan masing-masing reseptor di sel tubulus, sehingga glomerulus mengalami cedera. Selain itu leukosit yang berekstravasasi melepaskan sitokin, DAMPs, dan

PAMPs yang juga dapat mengaktifkan sel-sel tubulus interstitial. Aktivasi reseptor sitokin atau DAMPs/PAMPs dapat menginduksi apoptosis atau *cell cycle arrest* (Zarbock, 2014).

Setelah terpapar stres tergantung pada intensitas dan jenisnya, ginjal bereaksi dengan beberapa cara berbeda. Stimulus ringan, seperti episode hipovolemi singkat tidak menimbulkan stres yang signifikan pada tingkat sel ginjal hingga setelah manajemen penyebab yang mendasarinya, fungsi ginjal pulih tanpa gejala sisa. Ketika intensitas stres lebih tinggi tetapi tidak berbahaya, sel memasuki fase aktif dengan menurunkan aktivitas metabolisme, transportasi zat terlarut dan sintesis protein hingga memasuki *cell cycle arrest* untuk melestarikan suplemen energi. Ketika intensitas stres lebih intensif sel tetap berada dalam *cell cycle arrest* dan mengembangkan fenotipe tua (fibrosis). Akhirnya, ketika rangsangan menyebabkan cedera, sel-sel memulai nekrosis, apoptosis dan proses kematian sel autofagi (Kashani 2019).

Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP2) adalah protein 21-kDa merupakan anggota dari *family tissue inhibitors of metalloproteinase* (TIMP) diekspresikan dalam melanoma dan sel tubulus ginjal. TIMP-2 secara inaktif mengaktifkan metalloproteinase (MMP) dengan mengikat kofaktor seng katalitiknya. Ekspresinya diinduksi oleh sitokin dan kemokin, proliferasi (FGF dan EGF), diferensiasi (asam retinoat dan NGF), menginduksi G1 *cell cycle arrest* dengan mengikat sel endotel manusia melalui integrin $\alpha_3\beta_1$ (ITG $\alpha_3\beta_1$). TIMP-2 diinduksi oleh ROS, sinyal

diferensiasi (asam retinoat) dan sinyal proliferasi (EGF). Keterlibatan TIMP-2 dalam GnGA termasuk perannya dalam imunitas bawaan seperti perubahan struktural mempengaruhi transmigrasi leukosit dari kapiler ke area cedera di tubulus ginjal, perubahan permeabilitas endotel, modulasi respon inflamasi, apoptosis hingga hilangnya adhesi sel-sel dan peluruhan sel epitel tubulus. TIMP-2 menurunkan proliferasi sel endotel melalui mekanisme yang independen terhadap MMP inhibisi (Kashani dkk, 2019).

Menurut beberapa penulis, *G1 cell cycle arrest* dapat mencegah pembelahan sel ketika DNA mengalami kerusakan hingga kerusakan itu diperbaiki (Leo DL dkk, 2018). Sel tubulus yang mengalami cedera akan mengekspresikan TIMP2 ke dalam ruang tubulus ginjal. TIMP2 memblokir efek kompleks *Cyclin-Dependent Kinase* promosi siklus sel hingga menghasilkan *cell cycle arrest* tahap G1 dalam waktu singkat (Kellum dkk, 2016). Peningkatan pelepasan TIMP2 sebagai respon terhadap inflamasi, stress oksidatif, iskemik, radiasi sinar ultraviolet, obat-obatan dan toksin membantu menjelaskan peran TIMP2 sebagai penanda risiko GnGA yang bukan merupakan penyakit tunggal tetapi sebagai sindrom kompleks dengan berbagai etiologi yang mendasarinya (Leo DL dkk, 2018).

TIPM2 diakui sebagai biomarker awal untuk memprediksi terjadinya GnGA pada pasien sakit kritis terutama pasien sepsis. Peningkatan inflamasi pada ginjal berhubungan dengan ekspresi TNF- dan TIMP2 pada tikus percobaan yang mengalami gagal ginjal kronik. Ekspresi TIMP2

meningkat seiring dengan sitokin seperti : IL-6, IL-1 , TNF- , and IFN- .
(Yi-Ming Li dkk, 2018).

TIMP2 oleh Kashani dkk, dalam dua tahap penelitian multisenter yang menguji 340 protein termasuk biomarker GnGA yang dikenal dalam memprediksi perkembangan GnGA pada populasi ICU (termasuk pasien setelah operasi jantung). TIMP2 adalah prediktor kuat pengembangan GnGA tahap 2 atau 3 menurut KDIGO dalam waktu 12 jam (AUC = 0,79). Para peneliti menyimpulkan bahwa kinerja diagnostik TIMP2 berasal dari perannya yang independen terhadap MMP dalam mendorong G1 *cell cycle arrest* setelah kejadian iskemik guna mencegah kematian sel berikutnya (Alge JL, 2015). TIMP-2 memiliki kinerja unggul pada pasien sepsis. Bahkan kedua *cell cycle arrest biomarker* (TIMP-2 dan IGFBP-7) dipilih sebagai panel biomarker stratifikasi GnGA (Kashani, 2019). TIMP2 urin (nephrocheck) merupakan biomarker GnGA pertama yang disetujui oleh FDA Amerika Serikat untuk menilai risiko GnGA dan telah mendapat persetujuan pasar terlebih dahulu (Kaifei Wang, 2018)

Meringkas, beberapa protein dan penanda biokimia yang telah muncul sebagai biomarker potensial untuk mendeteksi lebih dini terjadinya GnGA yang diinduksi sepsis telah menunjukkan harapan dalam penelitian pada manusia baru-baru ini. TIMP2 dilepaskan oleh sel epitel tubulus proksimal ginjal yang mengalami episode iskemik hingga tubulus mengalami cedera. Untuk mencegah terjadinya kerusakan ginjal, sel memasuki tahap G1 *cell cycle arrest* hingga kerusakan diperbaiki dan

membantu pengawetan energi selama stres ketika bioenergi tidak mencukupi sumber daya. Dengan ditemukannya TIMP2 dalam urin menunjukkan bahwa telah terjadi cedera pada sel tubulus ginjal, mengingat penurunan produksi urin, peningkatan kreatinin serum dan perubahan laju filtrasi glomerulus membutuhkan waktu lama (Macedo, 2011). Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini **penting** dilakukan untuk mengetahui peran *Tissue inhibitor of metalloproteinase-2* (TIMP2) dalam memprediksi terjadinya gangguan ginjal akut (GnGA) pada anak yang mengalami sepsis.

Penegakan diagnosis GnGA pada anak berdasarkan kriteria pRIFLE, yaitu minimal terdapat 1 dari 3 parameter: peningkatan kreatinin serum, penurunan LFG, atau penurunan produksi urin dalam 24 jam. Pemeriksaan kreatinin membutuhkan pengambilan sampel darah vena yang seringkali sulit dilakukan dan bersifat invasif. Pengukuran produksi urin harus dilakukan selama 24 jam sehingga diagnosis GnGA tidak dapat segera ditegakkan. Oleh karena itu, terjadinya GnGA pada anak sulit dideteksi dan dapat terjadi keterlambatan diagnosis yang selanjutnya menghasilkan luaran yang buruk. Karena tingginya insiden GnGA pada sepsis, sulitnya penegakan diagnosis dan luaran yang buruk akibat keterlambatan diagnosis, maka **perlu** dilakukan penelitian untuk mengidentifikasi peran biomarker baru (TIMP2) dalam memprediksi terjadinya GnGA pada populasi pasien sepsis agar penanganan yang

efektif segera diberikan hingga tingkat mortalitas dan morbiditas dapat diturunkan.

Penelitian TIMP2 sebagai biomarker dalam memprediksi terjadinya GnGA pada anak yang mengalami sepsis sepengetahuan penulis belum pernah dilakukan sebelumnya di Sulawesi selatan pada khususnya, dan di Indonesia pada umumnya. Selain itu penelitian ini bertujuan untuk menentukan titik potong nilai prediktor kadar TIMP2 urin kelompok anak sepsis yang mengalami gangguan ginjal akut dan kelompok anak sepsis yang tidak mengalami gangguan ginjal akut yang spesifik untuk populasi anak Indonesia serta menentukan waktu tercepat dan terlama insiden terjadinya gangguan ginjal akut pada kelompok anak sepsis. Inilah yang menjadi nilai **novel** dari penelitian ini dan diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

I. 2. RUMUSAN MASALAH

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

Sejauh mana peran *Tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP2)* urin dalam memprediksi terjadinya GnGA pada anak yang mengalami sepsis?.

I. 3. TUJUAN PENELITIAN

I. 3. 1. TUJUAN UMUM

Mengidentifikasi peran *Tissue inhibitor of metalloproteinase-2* (TIMP2) urin dalam memprediksi terjadinya GnGA pada anak yang mengalami sepsis.

I. 3. 2. TUJUAN KHUSUS

1. Mengukur kadar TIMP2 urin pada anak yang mengalami sepsis.
2. Membandingkan kadar TIMP2 urin pada kelompok anak sepsis yang mengalami GnGA dan kelompok anak sepsis yang tidak mengalami GnGA.
3. Menentukan titik potong kadar TIMP2 urin pada kelompok anak sepsis yang mengalami GnGA dan kelompok anak sepsis yang tidak mengalami GnGA.
4. Menentukan sensitivitas, spesifisitas dan odds ratio TIMP2 urin sebagai prediktor GnGA pada anak sepsis.

I. 4. HIPOTESIS PENELITIAN

Kadar TIMP2 urin lebih tinggi pada kelompok anak sepsis yang mengalami GnGA dibandingkan kelompok anak sepsis yang tidak mengalami GnGA.

I. 5. MANFAAT PENELITIAN

I. 5.1. MANFAAT UNTUK PENGEMBANGAN ILMU

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar TIMP2 urin pada penderita sepsis
2. Memberikan peluang yang lebih besar dalam memprediksi lebih dini terjadinya GnGA pada anak yang mengalami sepsis.
3. Membuka peluang untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai biomarker awal sepsis yang mengalami GnGA.
4. Membuka peluang untuk melakukan penelitian lebih lanjut dalam menemukan tindakan ataupun pengobatan agar luaran penderita sepsis yang mengalami GnGA dapat menjadi lebih baik.

I. 5.2. MANFAAT UNTUK APLIKASI

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu ketepatan penanganan sepsis agar tidak berkembang menjadi GnGA.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1. SEPSIS

II. 1. 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 awalnya didefinisikan sebagai kondisi klinis SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) akibat kecurigaan atau infeksi yang terbukti. Deskripsi sepsis berat dan syok septik menguraikan spektrum yang semakin parah dari respon terhadap infeksi (O'brien, 20007).

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 (Singer M dkk, 2016, Wulandari 2017).

Syok sepsis didefinisikan sebagai bagian sepsis yang disertai kelainan sirkulasi, seluler dan metabolik yang buruk dengan risiko kematian yang lebih besar dibandingkan dengan sepsis saja. Pasien syok sepsis secara klinis diidentifikasi sebagai : pasien yang membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata 65 mmHg atau lebih besar dan tingkat serum laktat lebih besar dari 2 mmol / L (> 18mg/dL) tanpa hipovolemia. Kombinasi ini dikaitkan dengan tingkat kematian di rumah sakit >40%(Singer M dkk, 2016; Surviving Sepsis Campaign 2012).

II. 1. 2. EPIDEMIOLOGI DAN ETIOLOGI

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

Pada tahun 2013, studi SPROUT menunjukkan bahwa prevalensi sepsis berat adalah 8,2% di antara anak-anak di ICU (<18 tahun) dengan mortalitas sekitar 25%, dari segi usia tidak ada perbedaan antara negara maju dan berkembang (Weiss, 2015). Hartman dkk, melaporkan penurunan proporsi sepsis berat pada anak dengan komorbiditas yang mendasarinya di tahun 2005 dibanding tahun 2000 dan 1995 (49,7% pada tahun 2005, 58,8% pada tahun 2000 dan 63,3% pada tahun 1995). Gangguan neuromuskuler, kardiovaskular dan pernapasan adalah komorbiditas paling umum selama bertahun-tahun. Tahun 1995, infeksi pernapasan diidentifikasi hampir pada setengah kasus (48,9% pada 2005, 45,0% pada 2000, dan 47,1% pada 1995) sebagai lokasi infeksi paling sering diikuti oleh bakteremia (18,1% pada 2005, 26,6% pada 2000, dan 20,7%) (Hartman, 2013).

Sepsis disebabkan oleh respon imun sistemik yang dipicu oleh infeksi sebagai penyebab tersering dapat berasal dari bakteri, jamur, virus, atau parasit. Respon imun terhadap bakteri dapat menyebabkan disfungsi organ atau sepsis dan syok sepsis dengan angka mortalitas relatif tinggi. Organ yang merupakan fokus infeksi primer tersering adalah paru-paru, otak, saluran kemih, kulit, dan abdomen. Faktor risiko terjadi sepsis antara lain usia sangat muda, defisiensi sistem imun seperti pada pasien keganasan dan diabetes melitus, trauma, atau luka bakar mayor. Mikroorganisme patogen penyebab sepsis, sangat tergantung pada usia

dan respons tubuh terhadap infeksi. (Konsensus IDAI 2016, Plunket A 2015).

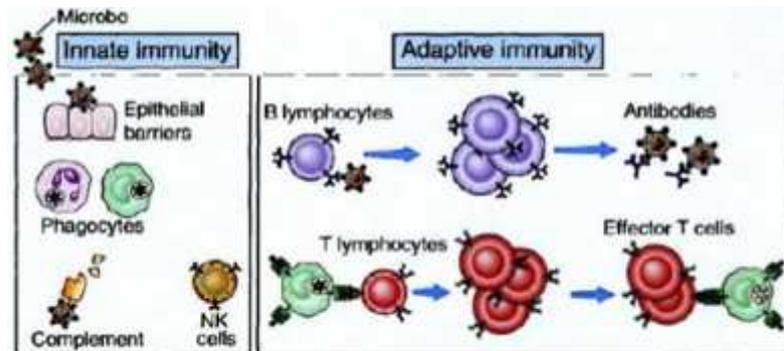
Tabel 1: Mikroorganisme Patogen Penyebab Sepsis pada Anak Sesuai Usia (Konsensus IDAI, 2016 dan Plunkett A, 2015)

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

II. 1. 3. 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 AH, 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 kompleks imun untuk melindungi pejamu. Namun respon berlebih dapat membahayakan pejamu karena terjadi pelepasan mediator-mediator proinflamasi maladaptif. Stimulasi makrofag berlebihan dan tidak terkontrol memicu pelepasan mediator inflamasi (terutama TNF-) yang secara sinergis akan meningkatkan respon inflamasi. Mekanisme pertahanan tersebut termasuk pelepasan sitokin, aktivasi neutrofil, monosit dan sel endotel. Karena itu, sepsis ditandai oleh adanya respon inflamasi sistemik. Respon pejamu terhadap produk mikroba akan menyebabkan dilepaskannya berbagai mediator humoral (Tsioutou, 2005).

Sistem imun alami terdiri dari makrofag, monosit, granulosit, *Natural Killer Cell*, dan sel dendritic untuk mendeteksi *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs ; termasuk komponen bakteri, jamur, dan patogen virus seperti endotoksin dan -glukan) dan *damage associated*

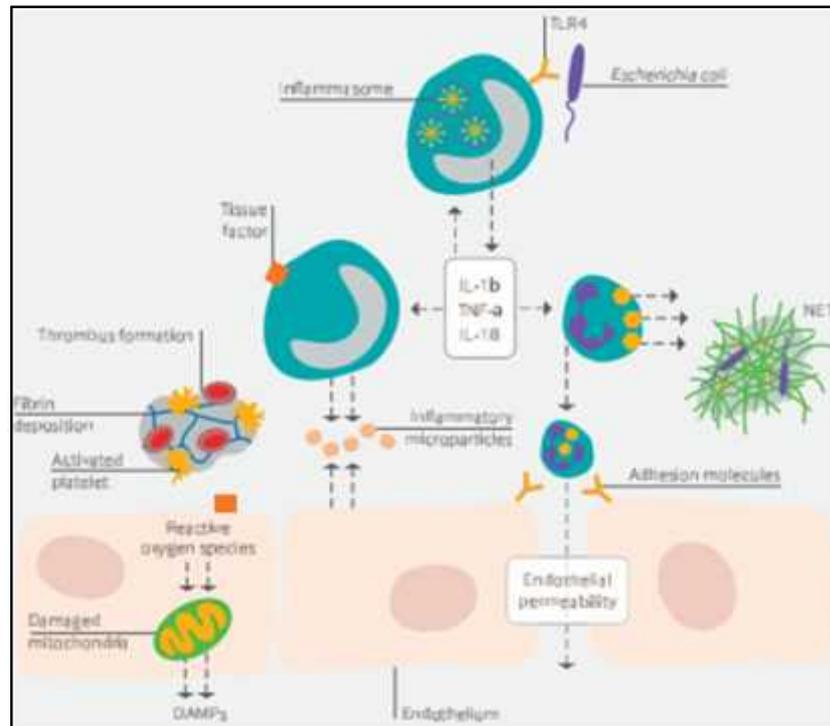
molecular patterns (DAMPs ; molekul endogen dilepaskan dari pejamu yang rusak, termasuk ATP, DNA mitokondria, dan HMGB1). DAMPs dan PAMPs mengaktifkan imunitas alami dan beberapa sel epitel melalui reseptor pola pengenalan pada permukaan sel (*toll-like receptors/TLRs* dan reseptor lektin tipe C) atau dalam sitosol ((NOD-like receptors, RIG-I-like receptors) dan memulai transkripsi interferon tipe I, 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 (inflamatom) yang berperan penting dalam maturasi dan sekresi sitokin yang sangat poten IL-1 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.
- Sel endotel meningkatkan molekul adhesi dan ekspresi kemokin
- Banyak protein fase akut hepatic seperti komplemen dan fibronogen diinduksi
- 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 pelepasan mediator-mediator proinflamasi maladaptive, *reactive oxygen space* (ROS) dapat merusak protein seluler, lipid, dan DNA, dan mengganggu fungsi mitokondria hingga kerusakan DNA terjadi. Aktivasi komplemen (terutama C5a) meningkatkan pembentukan ROS, pelepasan enzim granulosit, perubahan permeabilitas endotel dan ekspresi faktor jaringan yang dapat menyebabkan kematian sel medula adrenal. Bersamaan dengan itu, imunotrombosis yang meluas dapat menyebabkan DIC dengan gangguan fungsi mikrovaskular dan cedera organ serta aktivasi lebih lanjut jalur inflamasi (Gotts JE, 2016)



Gambar 2: 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* (TNF), IL-1, IL-6, dan interferon). Sitokin ini memulai kaskade sitokin dan kemokin inflamasi lainnya termasuk IL-6, IL-8, IFN , *CC-chemokine ligand 2* (CCL2), CCL3 dan *CXC-chemokine ligand 10* (CXCL10), serta polarisasi dan penekanan komponen imunitas adaptif. Aktivasi kompleks inflamasi ini dimulai beberapa menit setelah pengenalan PAMPs atau DAMPs (Hotchkiss dkk, 2016). Secara integral NF- κ B juga terlibat dalam kaskade yang

sebelumnya dikenal sebagai “badai sitokin” yang berhubungan dengan peningkatan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1 dan TNF . 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- B memediasi transkripsi sejumlah besar gen (termasuk p65), yang produknya diketahui memainkan peran penting dalam patofisiologi sepsis sehingga penghambatan aktivasi NF- 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. 1. 4. PENEKAKAN 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 hepatic. 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 Leteurtre dkk, 2013)**

Disfungsi organ dan variabel	Poin berdasarkan tingkat keparahan						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologi							
<i>Glasgow Coma Score</i>	≥ 11	5-10			3-4		
<i>Pupillary reaction</i>	Keduanya reaktif					Keduanya tidak reaktif	
Kardiologi							
<i>Laktatemia (mmol/L)</i>	<5.0	5.0-10.9			≥ 11.0		
<i>Mean Arterial Pressure (mmHg)</i>							
0- <1 bulan	≥ 46		31-45	17-30			≤ 16
1-11 bulan	≥ 55		39-54	25-38			≤ 24
12-23 bulan	≥ 60		44-59	31-43			≤ 30
24-59 bulan	≥ 62		46-61	32-44			≤ 31
60-143 bulan	≥ 65		49-64	36-48			≤ 35
≥ 144 bulan	≥ 67		52-68	38-51			≤ 37
Renal							
<i>Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)</i>							
0- <1 bulan	≤ 69		≥ 70				
1-11 bulan	≤ 22		≥ 23				
12-23 bulan	≤ 34		≥ 35				
24-59 bulan	≤ 50		≥ 51				
60-143 bulan	≤ 58		≥ 59				
≥ 144 bulan	≤ 92		≥ 93				
Respiratori							
<i>PaO₂ (mmHg)/FIO₂</i>	\geq		≤ 60				
<i>PaCO₂ (mmHg)</i>	\leq			≥ 95			
<i>Ventilasi invasif</i>	tidak	59-94		ya			
Hematologi							
<i>Hitung sel darah Putih ($\times 10^9/L$)</i>	>2		≤ 2				
<i>Platelet ($\times 10^9/L$)</i>	≥ 142	77-141	<76				

II. 1. 5. 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. 1. 5. 1. PENGENDALIAN INFEKSI

Prioritas utama adalah pemberian antibiotika sesegera mungkin dan tidak boleh ditunda sampai data kultur diperoleh, berupa antibiotika spektrum luas yang akan mencakup semua kemungkinan organisme. Optimalkan dosis dan rute pemberian antibiotika. Berikan antibiotika tunggal, spektrum luas dengan durasi sesingkat mungkin dan sesuaikan atau hentikan terapi antibiotika sedini mungkin untuk mengurangi kemungkinan resistensi (de-eskalasi). Setelah hasil kultur tersedia, terapi antibiotika definitif diberikan sesuai pola kepekaan kuman. (Hotchkiss dkk, 2016, IDAI 2016, Dellinger dkk, 2012, Plunket 2016).

II. 1. 5. 2. TATALAKSANA DISFUNGSI ORGAN (Dellinger 2013, IDAI 2016, Mathias 2016, Kawasaki 2017)

Tata laksana pernapasan: 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.

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.

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 10%)
3. Ultrasonografi : Pengukuran diameter vena cava inferior, *Ultrasound Cardiac Output Monitoring (USCOM): stroke volume variation (SVV) 30%*
4. *Arterial waveform: Systolic pressure variation (SVV) atau Pulse pressure variation (PPV) 13%*
5. *Pulse contour analysis: stroke volume variation (SVV) 13%*.

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

Tahap lanjut dari resusitasi cairan adalah terapi cairan rumatan. Penghitungan cairan rumatan saat awal adalah menggunakan formula Holliday-Segar. Transfusi *packed red cell (PRC)* diberikan berdasarkan saturasi vena cava superior (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*.

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).

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

elektrolit, asidosis dan kesulitan dalam tatalaksana cairan (Andreoli, 2009). Istilah GnGA telah menggantikan gagal ginjal akut dengan menekankan bahwa disfungsi ginjal mencakup spektrum keparahan penyakit bukan sebagai bagian yang terpisah. GnGA 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 GnGA seperti di Kanada : 46,8% diidentifikasi memiliki risiko CKD antara 1 tahun dan 3 tahun setelah episode GnGA (McCaffrey J dkk, 2017).

Secara klasik GnGA 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 GnGA. Pengembangan 2 sistem definisi GnGA pada anak yaitu: perubahan kreatinin, perkiraan pembersihan kreatinin atau produksi urin. Pertama adalah kriteria *the pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage* (RIFLE) yang merupakan modifikasi dari kriteria dewasa yang serupa. Kedua: definisi *the Acute Kidney Injury Network* (AKIN), bergantung pada peningkatan kreatinin serum dibanding sebelumnya. Ketiga: *The Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) mengidentifikasi tahapan GnGA

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 GnGA pada anak. (Selewski 2014, Lameire dkk 2017, Ciccia and Devarajan 2017).

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

II. 2. 2. EPIDEMIOLOGI, ETIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Penyebab utama GnGA 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 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 GnGA. Prevalensi GnGA yang diinduksi sepsis berkisar 9% hingga 40%, melibatkan prognosis buruk, dan dikaitkan dengan tingkat kematian 70%. (Freire KMS dkk, 2010).

Perubahan hemodinamik dalam makrosirkulasi (vasodilatasi dan peningkatan curah jantung), mikrosirkulasi sistemik dan ginjal berkontribusi pada hiperemia ginjal ditambah dengan ekstraksi oksigen seluler yang tidak efisien. Medula ginjal sangat sensitif terhadap gangguan hemodinamik dan hipoksemia karena medula ini sudah berfungsi pada tingkat PaO₂ yang lebih rendah terutama di nefron kortiko-meduler junction. Sepsis dikaitkan dengan inflamasi sistemik dan disfungsi endotel juga telah terbukti berkontribusi terhadap cedera ginjal dan meningkatkan gangguan mikrosirkulasi. Respon stres berubah pada sepsis; fase paling awal ditandai dengan hipo-responsivitas berumur pendek yang diikuti oleh

fase *hyper-responsiveness* yang dramatis. Pada fase *hyper-responsiveness*, baik sitokin pro dan anti-inflamasi dilepas dalam sirkulasi sistemik dan paparan endotel dari reseptor adhesi lokal menyebabkan agregasi platelet dengan pembentukan mikrotrombi dan peningkatan perekrutan leukosit (Godin M, 2015)

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

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

Respon inflamasi sistemik dianggap berkontribusi pada GnGA dan disfungsi organ lainnya. Aktivasi respon inflamasi termasuk peningkatan

produksi sitokin, molekul oksigen reaktif, aktivasi leukosit polimorfonuklear dan peningkatan ekspresi molekul adhesi leukosit (Andreoli, 2008).

Ada beberapa penyebab anemia pada penderita gagal ginjal. Defisiensi eritropoietin dan defisiensi zat besi adalah penyebab utama. Penyebab lain yang berkontribusi terhadap anemia pada penderita penyakit ginjal adalah inflamasi, kehilangan darah kronis, hiperparatiroidisme, toksisitas aluminium, hemoglobinopati, defisiensi vitamin (B12 dan folat), hemolisis dan efek samping obat sitotoksik atau immunosupresif dan penghambat angiotensin converting enzyme (Koshy, 2007).

Tabel 4: Penyebab Tersering GnGA (Andreoli, 2009)

Jenis	Etiologi
Kerusakan pre-renal	Penurunan volume intravascular
Renal	Nekrosis tubular akut <ul style="list-style-type: none"> • Hipoksia/iskemia • Induksi obat • Mediasi toksin (endogen-hemoglobin, mioglobin, eksogen-etilen glikol, metanol)
	Nefropati asam urat dan sindrom tumor lisis
	Nefritis interstisial <ul style="list-style-type: none"> • Induksi obat • Ideopatik
	Glomerulonefritis- Glomerulonefritis progresi cepat
	Lesi vaskular <ul style="list-style-type: none"> • Trombosis arteri renalis • Trombosis vena renalis • Nekrosis korteks • Sindrom hemolitik uremik
	Hipoplasia/displasia dengan atau tanpa penyakit uropati obstruktif <ul style="list-style-type: none"> • Ideopatik • Paparan obat nefrotoksik intrauterine
Uropati obstruktif	Obstruksi ginjal soliter Obstruksi uretera bilateral Obstruksi uretra

Studi AWARE (2016) mempublikasikan insiden GnGA pada 4683 anak-anak sakit kritis adalah 26,9% dan GnGA berat (KDIGO Tahap 2 atau 3) adalah 11,6%. Diagnosis GnGA 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 GnGA berat. Untuk kriteria produksi urin dan kreatinin serum: 67,2% pasien GnGA dengan oliguria akan terlewatkan jika menggunakan kreatinin serum saja. Secara mengejutkan, peningkatan mortalitas yang signifikan juga diamati (7,8% berbanding 2,9%, $p = 0,02$) ketika ambang GnGA berat (KDIGO Tahap 2 atau 3) dicapai karena oliguria dibandingkan dengan kreatinin. (Ciccia and Devarajan, 2017)

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

Jenis kelamin perempuan mempunyai efek reno protektif terhadap GnGA. Efek reno protektif yang dimediasi oleh efek hormon seks pada

proses seluler berperan penting dalam patogenesis GnGA sejalan bahwa hormon seks memediasi efek menguntungkan pada jenis kelamin perempuan pada perjalanan penyakit ginjal kronis. Pada perempuan gangguan ginjal fungsional yang terjadi tidak terlalu parah dan kerusakan histologis lebih sedikit setelah cedera iskemia-reperfusi (Neugarten, 2018).

Pada anak usia <5 tahun, syok dan sepsis terkait erat dengan GnGA. Hal yang sama juga menyebabkan kerentanan terhadap penyakit hati, gagal napas, dan penggunaan ventilasi mekanis membuat pasien dengan usia lebih muda lebih banyak mengalami GnGA. Faktor non-ginjal seperti usia, dapat mempengaruhi konsentrasi kreatinin serum terlepas dari perubahan struktur atau fungsi ginjal. GFR biasanya rendah pada bayi dan maturasi fisiologis fungsi ginjal terjadi hingga usia 2 tahun (Ciccia, 2017).

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

II. 2. 3. DIAGNOSIS

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

Evaluasi awal untuk GnGA: pemeriksaan elektrolit dasar, pengukuran kreatinin serum, urinalisis, pengukuran natrium urin, urea urin, kreatin urin, dan ultrasonografi ginjal. Seringkali, dari pemeriksaan urin dapat membedakan antara GnGA 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).

Diagnosis GnGA secara tradisional berdasarkan peningkatan kreatinin serum dan atau penurunan produksi urin (UO). Kreatinin serum adalah metabolit kreatin, sebuah molekul 113 Da yang disintesis dari asam amino glisin dan arginin dalam hati, pankreas dan ginjal serta berfungsi sebagai cadangan fosfat berenergi tinggi yang dapat digerakkan dengan cepat pada otot rangka, disaring bebas oleh glomerulus (Osterman,2016), tidak dimetabolisme oleh ginjal, tidak terikat dengan protein apa pun dan tidak beracun. Kreatinin dipengaruhi oleh faktor non

ginjal misalnya : usia, jenis kelamin, ras, berbagai obat, diet, kekurangan gizi, keadaan edema, kelebihan cairan, penyakit kritis dan sepsis dan faktor ginjal terutama obat-obatan yang difiltrasi di ginjal seperti salisilat. (Makris dan Spanou L, 2016)

Peran kreatinin sebagai penanda fungsi ginjal dibatasi oleh waktu paruh yang meningkat dari 4 jam ke 24–72 jam jika LFG menurun. Dengan demikian, konsentrasi serum mungkin memerlukan waktu 24-36 jam untuk meningkat setelah terjadinya cedera ginjal. Pengukuran kreatinin serum dipengaruhi oleh status volume cairan tubuh sehingga keterlambatan diagnosis GnGA 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 GnGA, OU dipengaruhi oleh status hidrasi, penggunaan diuretik dan status hemodinamik. Di sisi lain GnGA berat dapat terjadi dengan UO normal. ADQI telah memutuskan dalam definisi konsensus RIFLE untuk menggunakan kriteria produksi urin dalam mendefinisikan dan tahapan GnGA dan menjadi bagian definisi AKIN dan KDIGO berikutnya. Pengukuran UO harus dilakukan secara manual dan dimasukkan ke dalam sistem informasi rumah sakit sehingga bisa terjadi kesalahan administrasi. UO juga dipengaruhi oleh keseimbangan cairan, adanya hipotensi dan penggunaan diuretik dan vasopresor. Selain itu UO dapat digunakan sebagai biomarker hanya pada pasien yang memiliki kateter urin. Kriteria UO secara konsisten mengklasifikasikan lebih banyak pasien sebagai mengalami GnGA daripada kriteria sCr. Beberapa penelitian melaporkan insiden GnGA 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, mencakup pengukuran sCr dan produksi urin (UO). Penelitian ini menggunakan sistem klasifikasi pRIFLE dalam penegakan diagnosis GnGA. Dalam hal ini jika telah memenuhi salah satu parameter yaitu: peningkatan kreatinin serum yang digunakan dalam menghitung LFG dan atau penurunan OU. Beberapa biomarker termasuk NGAL plasma, cystatin C, NGAL urin, IL-18, KIM-1, TIMP2, IGFBP-7 dan beberapa

biomarker lainnya sedang dalam tahap penelitian. (Andreoli, 2009; Freire; 2010).

II. 2. 4. KLASIFIKASI GANGGUAN GINJAL AKUT (GnGA)

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 GnGA pada orang dewasa dan telah diadaptasi untuk pasien anak-anak. Penggunaan *Pediatric* RIFLE (pRIFLE) dalam klasifikasi GnGA lebih baik dan mencerminkan perjalanan GnGA 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 (Srisawat dkk, 2010).

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 GnGA 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 GnGA 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 GnGA 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 ini 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 disebut *Loss* dan jika menetap lebih dari 3 bulan disebut sebagai *End-Stage Renal*. (Biesen dkk, 2006).

II.3. PENGARUH SEPSIS TERHADAP GINJAL

Menurut Gomez dkk, interaksi antara inflamasi, stres oksidatif, disfungsi mikrosirkulasi dan respon sel epitel tubulus terhadap cedera sepsis yang saling berhubungan merupakan mekanisme penting pada S-

AKI (Doradla, 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 patogenesis S-AKI sangat kompleks dan masih belum jelas. Hipoperfusi baik di tingkat mikrosirkulasi dan atau sistemik, apoptosis yang dimediasi oleh agen infeksi atau sitokin yang dilepaskan sebagai respon terhadap infeksi. Sepsis yang semakin memburuk dapat menimbulkan syok dan menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal (Cho, 2016) hingga terjadi redistribusi curah jantung guna mempertahankan perfusi ke otak, jantung dan adrenal, sementara perfusi ke ginjal, saluran cerna dan kulit berkurang. Ginjal sangat peka terhadap penurunan oksigen. Insufisiensi ginjal dapat terjadi dalam 24 jam setelah episode hipoksik iskemik (Lee SY dkk, 2012). Penurunan perfusi ginjal memicu pelepasan renin oleh sel juxtaglomerular pada arteriol selanjutnya terjadi peningkatan angiotensin I yang akan dikonversi oleh *Angiotensin-converting enzyme* (ACE) menjadi *angiotensin* II yang mempunyai efek vasokonstriksi pada otot polos arteriol dan memicu zona glomerulosa korteks adrenal untuk memproduksi aldosteron. Aldosteron meningkatkan reabsorpsi natrium dan air di tubulus proksimal serta meningkatkan

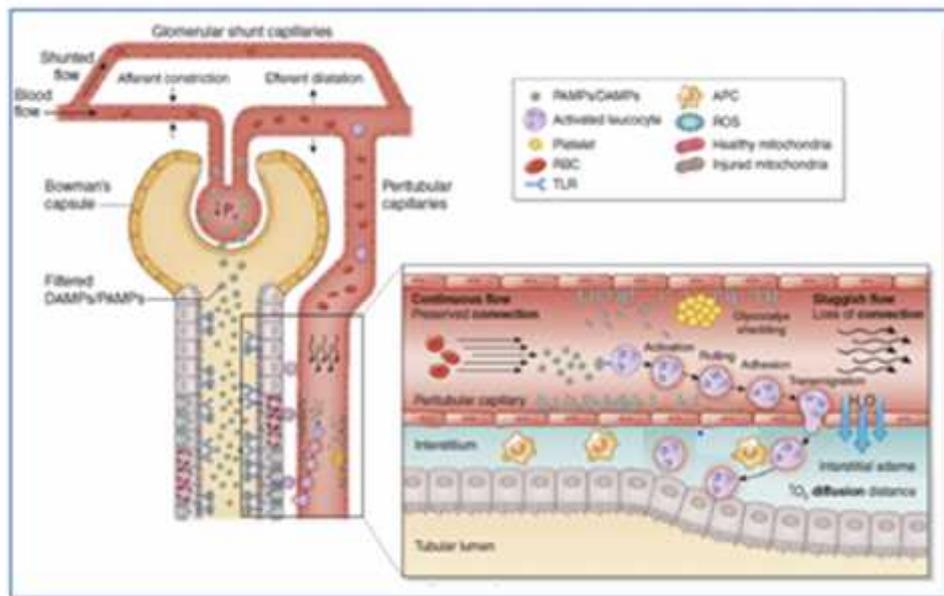
volume intravaskular. Stimulasi sistem *renin-angiotensin-aldosteron* (RAA) menyebabkan penurunan LFG dan retensi natrium dan air hingga oligouri dan peningkatan kreatinin serum (Endre, 2011).

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

itu terjadi peningkatan infiltrasi monosit dalam glomerulus dan masuk ke area peritubulus.

Perfusi jaringan memegang peranan penting untuk fungsi yang 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 intersisial 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 arteriol afferent ginjal dan pelebaran arteriol eferen ginjal menyebabkan penurunan LFG.

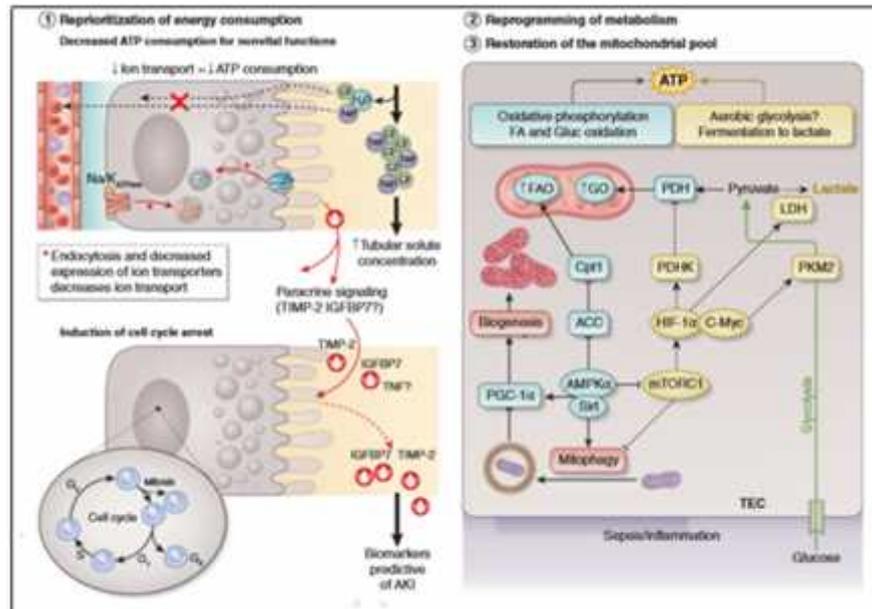


Gambar 4: Perubahan Mikrosirkulasi dan Inflmiasi pada S-AKI. (SPEerapornratana dkk, 2019)

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 area heterogen yang berisiko iskemia selama S-AKI.

Adaptasi metabolik yang terjadi pada tahap awal sepsis merupakan kunci kurangnya kematian TECs selama S-AKI, kelangsungan hidup sel diprioritaskan dengan mengorbankan sel dan fungsi organ. *Reprogramming 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 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 GnGA. Mitokondria merupakan komponen integral *reprogramming of metabolism* yang diperlukan untuk pemrosesan substrat melalui OXPHOS. Sepsis menginduksi cedera mitokondria yang

signifikan dan mengaktivasi proses kontrol kualitas mitokondria seperti mitofagi dan biogenesis juga meningkatkan kelangsungan hidup. Sehingga pemulihan OXPHOS untuk pemrosesan substrat dapat hanya terjadi jika mitokondria fungsional tersedia

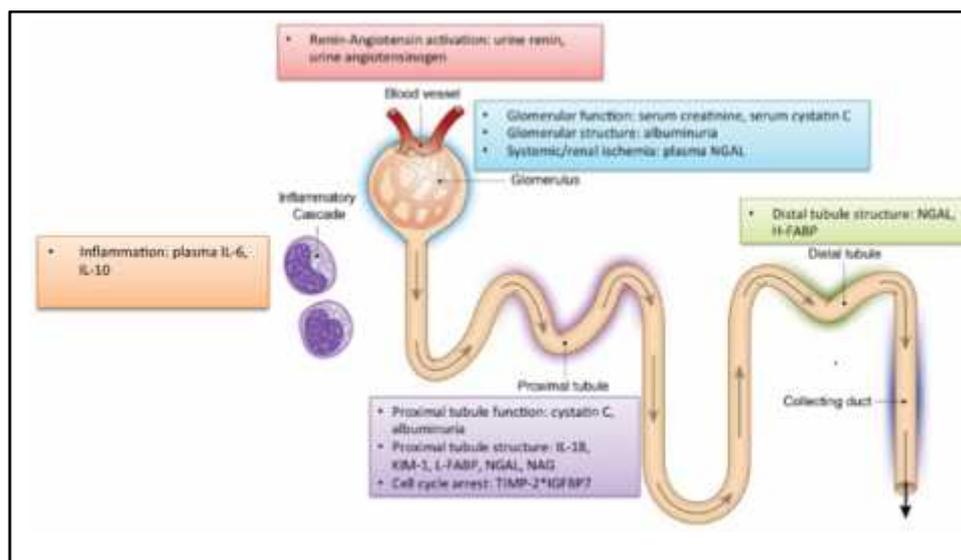


Gambar 5: Reprogramming of Metabolism S-AKI (S Peerapornratana dkk, 2019)

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 mengalami *cell cycle arrest* untuk menghindari kematian sel. Oleh karena itu, *cell cycle arrest* adalah mekanisme lain *downregulation* energi expenditure, TECs dapat meminta *reprogramming of metabolism* untuk bertahan dari ancaman sepsis. (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 TIMP2 (*tissue inhibitor metalloproteinase-2*) dan IGFBP-7 (*insulin-like growth for binding protein-7*) telah terbukti dapat memprediksi GnGA pada bedah kritis dan jantung pasien.

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

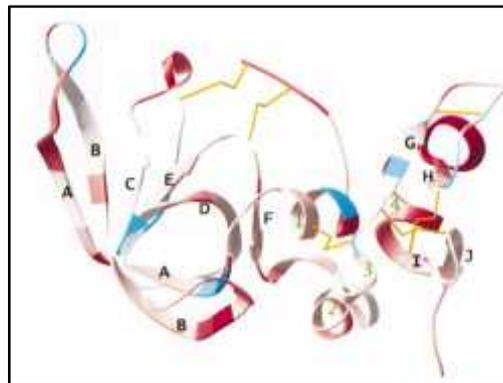


Gambar 6: Patofisiologi biomarker GnGA (Schaub JA, 2019)

II. 4. TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-2 (TIMP2)

II. 4. 1. DEFINISI

Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP2) merupakan protein nonglycosylated 21-kDa yang terdiri dari 194 residu asam amino dan berisi 1 domain NTR, terletak pada kromosom 17q23-q25 dan terikat pada permukaan sel. Struktur molekul TIMP2 (gambar 7) meliputi lima rantai α -barrel dengan topologi kunci Yunani (lipatan OB) yang terbentuk dari rantai A-F, region heliks pusat mewakili domain yang berhadapan struktur terminal-C tersusun dari dua (G dan H) secara paralel, dua rantai antiparalel (I dan J) dan α -helix kecil. Domain N-terminal, OB-fold α -barrel relatif kaku sedangkan ujung N-terminal, yang dijepit ke barrel oleh ikatan disulfide Cys-1-Cys-72 dan Cys-3-Cys-101 dan loop antara α -strand A dan B lebih fleksibel (K Brew dkk, 2000)



Gambar 7: Struktur Sekunder TIMP2 Berdasarkan 1BR9.pdb. Ikatan disulfide berwarna kuning (K. Brew dkk, 2000)

TIMP2 berfungsi mengatur pertumbuhan sel, apoptosis, mengkodekan protein inhibitor alami matriks metalloproteinase (termasuk keluarga protease inhibitor I35). Metalloproteinase merupakan peptidase

yang berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler. TIMP2 dapat menekan proliferasi sel endotel dalam menanggapi faktor angiogenik, menghambat aktivitas protease dalam jaringan yang mengalami renovasi matriks ekstraseluler.(Edelstein 2017; Vynios DH, 2008)

TIMP2 dilaporkan banyak diekspresikan dalam beberapa jaringan manusia seperti ovarium, endometrium, kandung empedu dan kandung kemih. Selain itu, TIMP2 berperan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan β -catenin melanoma juga memainkan peran yang berbeda di berbagai organ seperti aktivitas stimulasi pertumbuhan dan mempromosikan invasi sel leukemia. TIMP2 meningkat pada tahap awal GnGA dan menunjukkan korelasi positif yang signifikan dengan tingkat keparahan disfungsi ginjal pada percobaan tikus septik. (Yi-Ming Li, 2018). TIMP2 juga terbukti memiliki aktivitas potensiasi eritroid dan menghambat *basic fibroblast growth factor-induced human endothelial cell growth*. Aktivitas biologis TIMP ini tidak tergantung pada aktivitas penghambatan MMP. (K Brew dkk, 2000)

TIMP2 telah ditemukan untuk memblokir invasi sel tumor baik in vitro dan in vivo dan dapat bertindak sebagai gen penekan metastasis. TIMP2 memiliki peran rumit dalam keganasan melalui kemampuannya mengatur aktivitas MT1-MMP dan menghambat MMP terutama MMP-2. Fungsinya sebagai inhibitor angiogenesis yang independen menunjukkan peran negatif pada keganasan (Vynios Dh, 2008)

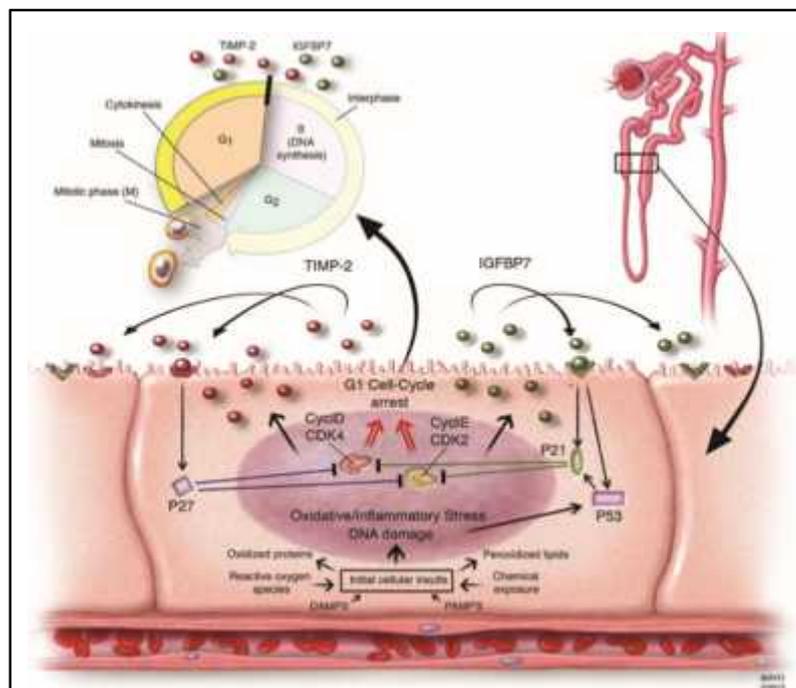
II. 4. 2. PERAN TIMP2 PADA GnGA YANG DIINDUKSI SEPSIS

Setiap fase siklus sel memiliki fungsi spesifik yang dibutuhkan untuk proliferasi sel yang tepat. Sel istirahat biasanya di tahap G0. Dalam rangka menyelesaikan diferensiasi dan memulai proses perbaikan, sel harus menjalani setiap tahap siklus sel sesuai jadwal. Jika sel keluar tahap terlalu cepat atau tinggal dalam tahap terlalu lama, perbaikan normal dan proses pemulihan menjadi maladaptif. Misalnya, jika sel-sel epitel tetap ditahan dalam G1 atau G2, mendukung fenotip hipertrofik dan fibotik. Sebaliknya, jika sel keluar siklus sel diakhir tahap G1 menyebabkan apoptosis. Siklin, (CDK) dan inhibitor mengontrol setiap tahap siklus sel. Sel menggunakan *cell cycle arrest* sebagai mekanisme pelindung untuk menghindari pembelahan sel ketika berpotensi merusak misalnya ketika terjadi stres dan cedera. Namun, jika sel tidak memulai kembali siklus sel dan tetap berhenti di G1 atau G2 atau mungkin tahap lain dari siklus sel fenotipe fibrotik dapat terjadi. (Kellum JA, 2015)

TIMP2 dan IGFBP7 merupakan penanda *cell cycle arrest*. Setelah terjadi iskemik atau sepsis sel tubulus ginjal memasuki tahap G1 *cell cycle arrest*. TIMP2 terlibat dalam *cell cycle arrest* tahap G1 selama fase awal cedera sel khususnya ketika sel-sel tubulus ginjal stres atau cedera. Ini merupakan respons protektif. *Cell cycle arrest* dapat berfungsi sebagai biomarker kerusakan tubulus yang akan terjadi pada GnGA. Menariknya, berbagai sub-jenis protein TIMP memainkan peran berbeda di ginjal. Wang dkk, menunjukkan bahwa TIMP-3 melindungi sel dari kerusakan,

sedangkan TIMP2 tampaknya menyebabkan cedera melalui aktivasi matriks metalloproteinase. Hal ini dipercaya bahwa manipulasi siklus sel mungkin memiliki potensi terapeutik.

Menurut Kashani dkk, TIMP2 dan IGFBP7 diidentifikasi sebagai biomarker baru GnGA. TIMP2 adalah prediktor kuat pengembangan KDIGO GnGA tahap 2 atau 3 dalam waktu 12 jam (AUC = 0,79). Para peneliti mengusulkan bahwa penanda diagnostik TIMP2 berasal dari perannya yang independen terhadap MMP dalam mendorong tahap G1 *cell cycle arrest* setelah ancaman iskemik sehingga mencegah kematian sel.



Gambar 8: Mekanisme Keterlibatan Biomarker dalam GnGA. (Kellum JA 2015).

TIMP2 dalam sel tubulus proksimal ginjal sebagai respons terhadap kerusakan DNA dan bentuk cedera lainnya. TIMP2 merangsang ekspresi p27 pada sel endotel mikrovaskuler manusia. TIMP2 berikatan dengan α 3 β 1-integrin yang menginduksi peningkatan sintesis inhibitor CDK p27Kip1 yang dimediasi oleh Shp-1. Efek ini terjadi secara autokrin dan parakrin melalui reseptor TIMP2 sehingga menyebarkan alarm dari lokasi cedera. Protein P pada gilirannya memblokir efek kompleks protein CDK (CyclD-Cdk4) pada siklus sel, menghasilkan G1 *cell-cycle arrest* dalam waktu singkat guna menghindarkan kerusakan sel lain (Edelstein 2017; Kellum JA 2015). Namun, peran TIMP2 pada GnGA lebih kompleks. TIMP2 berikatan dengan α 3 β 1-integrin, menyebabkan inaktivasi Shp-1 yang dimediasi oleh reseptor faktor pertumbuhan tipe tirosin kinase. Lebih lanjut, kontradiksi dengan efek antiproliferasinya, TIMP2 dalam beberapa kasus dapat meningkatkan proliferasi sel. Peran TIMP2 dalam nefrogenesis secara khusus berkaitan dengan perannya dalam GnGA. TIMP2 disekresi oleh tunas ureter sebagai respons terhadap sinyal parakrin metanefron yang memberikan efek antiapoptotik dan proproliferasi pada mesenkim metanefron melalui mekanisme MMP-independen, TIMP2 juga secara negatif mengatur percabangan kuncup ureter yang tampaknya disebabkan oleh fungsinya sebagai inhibitor MMP. Akhirnya, TIMP2 terlibat dalam aktivasi MMP-2 yang merupakan sebuah enzim yang memfasilitasi pemulihan ginjal setelah cedera iskemik-

reperfusi. Oleh karena itu, literatur mendukung peran *renoprotektif* dan *prorecovery* TIMP2 (Alge Josep L, 2015).

Teori Gomez bahwa S-AKI menunjukkan GnGA dalam status hiperdinamik dan atau non-hipotensi pada pasien sakit kritis. GnGA dan sepsis merupakan faktor risiko timbal balik. S-AKI karena endotoksin membangkitkan peningkatan transkripsi gen TIMP2 yang mRNA diamati pada 4 dan 18 jam setelah injeksi LPS. Namun pada pengamatan tidak ditemukan peningkatan mRNA TIMP2 sehingga LPS tidak menyebabkan cedera sel tubular atau meningkatkan filtrasi protein glomerulus hingga peningkatan ekskresi TIMP2 tidak diharapkan terjadi.

Peningkatan konsentrasi TIMP2 dalam urin karena terjadi peningkatan kegagalan filtrasi tubulus pada TIMP2 yang bersirkulasi dengan penurunan reabsorpsi endositik. Pada GnGA terjadi peningkatan permeabilitas glomerulus terhadap protein yang bersirkulasi. TIMP2 ukurannya terlalu besar (24 kD) untuk difiltrasi glomerulus yang tidak dibatasi sepenuhnya, GnGA menginduksi peningkatan permeabilitas sehingga meningkatkan filtrasi TIMP2. Setelah GnGA, terjadi penurunan dramatis reabsorpsi protein plasma terfiltrasi di tubulus proksimal karena hilangnya sebagian *brush border* dan internalisasi dalam tubulus proksimal. (Ali CM Johnson, 2018).

Penelitian terbaru mendukung konsep bahwa gliserol, maleat, iskemia dan LPS masing-masing meregulasi ekspresi p21 (*inhibitor cyclin kinase* yang kuat). TIMP2 dapat mengerahkan efek penghambatan siklus

sel. Sepsis memicu inflamasi, stres oksidatif dan mempromosikan disfungsi mikrovaskular yang dapat menyebabkan GnGA. Di sisi lain, GnGA merusak produksi sitokin monosit, meningkatkan kadar sitokin plasma dan bertindak sebagai faktor risiko sepsis. Fakta bahwa TIMP2 secara independen terkait dengan S-AKI adalah keuntungan yang relevan dari biomarker ini dibandingkan dengan NGAL atau cystatin-C.(M. Cuartero 2017, Ali CM Johnson, 2018).

II. 5. KERANGKA TEORI

