

KARYA AKHIR

***N-ACETYL-B-D-GLUCOSAMINIDASE (NAG) URIN SEBAGAI
PREDIKTOR GANGGUAN GINJAL AKUT PADA
ANAK YANG MENGALAMI SEPSIS***

***URINE N-ACETYL-B-D GLUCOSAMINIDASE AS
A PREDICTOR OF ACUTE KIDNEY INJURY IN
CHILDREN WITH SEPSIS***

NANDA AMELIA

C085192010



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

2023



***N-ACETYL-B-D-GLUCOSAMINIDASE (NAG) URIN SEBAGAI
PREDIKTOR GANGGUAN GINJAL AKUT PADA ANAK
YANG MENGALAMI SEPSIS***

***URINE N-ACETYL-B-D GLUCOSAMINIDASE AS
A PREDICTOR OF ACUTE KIDNEY INJURY
IN CHILDREN WITH SEPSIS***

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

NANDA AMELIA

C085192010

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

2023



TESIS

N-ACETYL-B-D-GLUKOSAMINIDASE (NAG) URIN SEBAGAI PREDIKTOR GANGGUAN GINJAL AKUT PADA ANAK YANG MENGALAMI SEPSIS

Disusun dan diajukan oleh:

NANDA AMELIA
NIM: C0851192010

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 6 Juli 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP. 19790905 200604 2 001

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)
NIP. 19630223 199003 2 003

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP. 19680530 199603 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nanda Amelia
Nomor Pokok : C085192010
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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

Makassar, Juli 2023

Yang menyatakan,



Nanda Amelia



PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada kehadiran Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“N-ACETYL-B-D-GLUCOSAMINIDASE (NAG) URIN SEBAGAI PREDIKTOR TERJADINYA GANGGUAN GINJAL AKUT PADA ANAK YANG MENGALAMI SEPSIS”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K)** selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan **dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)** selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, **Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, MS** sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, **dr. Jusli, MKes, Sp.K(K)** sebagai Anggota Tim Penilai, dan **Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes., Sp.PK(K)** sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga ujian akhir penelitian ini.

Penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.



sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K) Ir. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung, mendidik,

serta membimbing dengan penuh kesabaran, cinta, tawa, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.

3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes, guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik dr. Ulung Bahrn, Sp.PK (K), Ph.D., Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) periode 2018-2022, Guru kami yang bijaksana, penyangga, senantiasa membimbing dan memperjuangkan mahasiswanya untuk mendapatkan yang terbaik, memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K), Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memberikan motivasi dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
6. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si., Sp.PK(K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022, yang bijaksana dalam memberikan bimbingan dan arahan sejak masa-masa awal pendidikan penulis hingga saat ini, orang tua kami yang senantiasa mengerti dan mengayomi penulis dengan penuh ketulusan dan kesabaran.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Raehana Samad, M.Kes., Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat, yang tanpa lelah mengurus kami para mahasiswa dengan berbagai permasalahannya.



etaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-
, Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang penuh

dengan kesabaran senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.

9. dr. Mutmainnah, SpPK(K) selaku Pembimbing Akademik yang selalu memberi semangat dan mendukung setiap progress tugas kami selama pendidikan, membimbing, mengajar dan memberi nasehat kepada penulis.
10. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
11. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
12. Kedua orang tua saya tercinta, **Ayahanda H. Syamsul Bahri, Ibunda Hj. Asmaladewi**, atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun materi hingga penulis dapat mencapai titik ini.
13. Saudara kandung saya Mia Maria dan Andre Ardiansyah serta saudara ipar saya Rio Oktomi dan Nely Agustin serta keponakan-keponakan ku tercinta Kynandia Faizah M., Kyandra, Kyliandra, Muhammad Ali Arasy Liansyah, Fatimah Nayer Azahra, Muhammad Khalid Sabda Abdillah yang telah memberikan doa dan semangat
14. Sahabat-sahabat **“Till Jannah”** yang selalu mendukung, mendoakan, menemani, menghibur dan membersamai selama masa Pendidikan penulis, dr. Niza Amalya, SpPD, dr. Noni Putri Ayu Sejati, dr. Rina Widia Astuti dan dr. Urfarani. Yang tak lelah selalu diganggu dengan keluhan kesah dan permintaan doa dari penulis. Semoga cita-cita kita bersahabat sampai Jannah dikabulkan ALLAH SWT aamiin yaarobbal alaamiin.



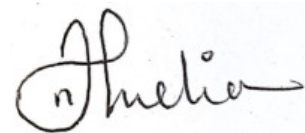
an-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, sama Angkatan **Creatinine** PPDS periode Januari 2022; dr. Budi, dr. iah, dr. Ellen, dr. Linda, dr. Verli, dr. Agnes, dr. Beatrix, dr. Nefie,

dr. Pia dan dr. Evelyn yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Banyak pelajaran dan pengalaman berharga yang penulis dapatkan dari kalian semua.

16. Seluruh staff administrasi di Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta semua analis laboratorium atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
17. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Demikianlah penulis berharap tesis ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik 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, Juni 2023



Nanda Amelia



ABSTRAK

Pendahuluan: Gangguan ginjal akut (GgGA) adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien anak. Penyebab utamanya antara lain sepsis. Marker baru sangat diperlukan untuk mendeteksi kejadian GgGA lebih cepat. *N-Acetyl-BD-Glukosaminidase* (NAG) adalah salah satu marker untuk memprediksi GgGA, meski perannya belum banyak diteliti.

Tujuan: Menganalisis peran NAG urine dalam memprediksi GgGA pada anak yang mengalami sepsis.

Metode: Studi *nested case control study* menggunakan sampel urin pasien anak sepsis usia 1 bulan-18 tahun yang terdaftar di unit perawatan intensif RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan dan tanpa GgGA pada awalnya. Perbandingan NAG urin pada kelompok anak sepsis dengan GgGA dan tanpa GgGA diamati. Analisis data menggunakan SPSS-versi-25. Uji statistik *Kolmogorov-Smirnov* untuk menilai normalitas data, uji *Chi-Square*, uji *Mann-Whitney* dan Kurva *Receiver Operating Characteristics* (ROC) untuk menilai dan menentukan nilai titik potong. Hasil signifikan jika $p < 0,05$.

Hasil: Penelitian ini melibatkan 50 sampel urine dari 29 pasien sepsis dengan GgGA dan 21 pasien sepsis tanpa GgGA. Leukopenia/leukositosis, prokalsitonin dan luaran memiliki hubungan bermakna dengan kejadian GgGA ($p < 0,05$). Kadar NAG urine signifikan lebih tinggi pada pasien sepsis dengan GgGA, rerata 83,40 ng/mL ($p = 0,000$) dengan AUC=0,813. Diperoleh titik potong NAG urine $\geq 50,90$ ng/mL dengan sensitivitas 86% dan spesifitas 67%. *Odds ratio* (OR) 12,5 dengan IK 95% (3,11-50,28), nilai prediksi positif (NPP) dan nilai prediksi negatif (NPN) adalah 78%.

Kesimpulan: Kadar NAG urine lebih tinggi pada pasien sepsis dengan GgGA dibandingkan tanpa GgGA. Kadar NAG urine dapat digunakan sebagai parameter memprediksi kejadian GgGA pada pasien anak sepsis dengan nilai prognostik yang baik.

Kata kunci: GgGA, Sepsis, NAG, Anak, Nilai prediktor



ABSTRACT

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is a major cause of morbidity and mortality in pediatric patients caused by sepsis. New markers are urgently needed to detect AKI. N-Acetyl-B-D-Glucosaminidase (NAG) is one of the markers for predicting AKI, although further study must be needed.

Objective: Analyze role of urine NAG in predicting AKI in sepsis pediatric patients.

Methods: Nested case control study using urine sample from sepsis pediatrics aged 1 month-18 years enrolled at intensive care unit RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar with non-AKI at first. Comparison of urine NAG in a group of septic pediatric with AKI and non-AKI were observed. Data analysis used SPSS-version-25. Kolmogorov-Smirnov statistical test to assess data normality, Chi-Square test, Mann-Whitney test and Receiver Operating Characteristics (ROC) to assess and determine cutoff value. Significant results if $p < 0.05$.

Results: This study involved 50 samples, 29 septic patients with AKI and 21 with non-AKI. Leukopenia and leukocytosis, procalcitonin and outcome had a significant association with AKI incidence ($p < 0.05$). NAG urine levels were significantly higher in septic patients with AKI, mean 83.40 ng/mL ($p = 0.000$) with AUC=0.813. The cut off for urine NAG was ≥ 50.90 ng/mL with sensitivity and specificity are 86% and 67%. Odds ratio (OR) 12.5 with 95% CI (3.11-50.28), positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) are 78%.

Conclusion: NAG urine levels were higher in septic patients with AKI than non-AKI. Urine NAG level is useful as a predictor the incidence of AKI in septic pediatric patients with good prognostic value.

Keywords: AKI, Sepsis, NAG, Pediatric, predictor value



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang Masalah	1
I.2 Rumusan Masalah.....	3
I.3 Tujuan Penelitian	4
I.4 Hipotesis Penelitian	4
I.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Sepsis.....	6
A. Definisi sepsis	6
B. Epidemiologi Sepsis	6
C. Etiologi Sepsis.....	7
D. Patofisiologi Sepsis	8
E. Penegakan Diagnosis Sepsis.....	9
II.2 Gangguan Ginjal Akut (GgGA).....	11
A. Definisi Gangguan Ginjal Akut.....	11
B. Epidemiologi, Etiologi dan Faktor Risiko Gangguan Ginjal Akut.....	12



C. Diagnosis Gangguan Ginjal Akut.....	14
D. Klasifikasi Gangguan Ginjal Akut (GgGA).....	15
II.3 Patofisiologi Gangguan Ginjal Akut (GgGA) pada Sepsis.....	16
II.4 N-Acetyl-B-D-Glucosaminidase (NAG).....	18
A. Definisi N-Acetyl-B-D-Glucosaminidase (NAG).....	18
B. Peran N-Acetyl-B-D-Glucosaminidase pada GgGA.....	19
II.5 Kerangka Teori.....	24
II.6 Kerangka Konsep.....	25
BAB III METODE PENELITIAN.....	26
III.1 Desain Penelitian.....	26
III.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	26
III.3 Populasi Penelitian.....	26
III.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	26
III.5 Perkiraan Besar Sampel.....	27
III.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	27
III.7 Izin Subjek Penelitian.....	27
III.8 Cara Kerja	28
A. Alokasi Subyek.....	28
B. Cara Penelitian.....	29
III.9 Prosedur pemeriksaan kadar NAG.....	29
III.10 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	32
III.11 Metode Analisis.....	34
III.12 Skema Alur Penelitian.....	35
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	36
IV.1 Hasil.....	36
IV.2 Pembahasan.....	41
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....	48
V.1 Simpulan.....	48
? Saran.....	48
? PUSTAKA	49
AN.....	53



DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak sesuai usia.....	8
Tabel 2.	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2</i>	11
Tabel 3.	Penyebab Tersering GgGA.....	13
Tabel 4.	Definisi KDIGO dan Klasifikasi GgGA.....	16
Tabel 5.	Karakteristik Subyek Penelitian (n=50).....	37
Tabel 6.	Analisis Kadar NAG sebagai Prediktor GgGA pada Pasien Sepsis.....	38
Tabel 7.	<i>Area Under the Curve</i>	40
Tabel 8.	Tabel Nilai Diagnostik NAG Urine.....	40
Tabel 9.	Perbandingan Kadar NAG menurut Luaran.....	41



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Respon Ginjal terhadap Sepsis.....	18
Gambar 2.	Biomarker mendeteksi penyakit ginjal.....	22
Gambar 3.	Pengenceran larutan standar.....	31
Gambar 4.	Alur Penelitian.....	35
Gambar 5.	Jumlah Sampel Penelitian.....	36
Gambar 6.	Perbandingan Kadar NAG Urine menurut GgGA.....	39
Gambar 7.	Kurva ROC.....	39
Gambar 8.	Sebaran GgGA berdasarkan Kadar NAG Urine.....	42



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Skor PELOD 2.....	53
Lampiran 1.	Rekomendasi persetujuan etik.....	54
Lampiran 2.	Naskah penjelasan untuk mendapat persetujuan dari orang tua.....	57
Lampiran 3.	Alur Penelitian.....	60
Lampiran 4.	Master data.....	62
Lampiran 5.	Dokumentasi.....	66



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
ALL	<i>Acute Lymphoblastic Lekemia</i>
ARF	<i>Acute Renal Failure</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
DAMPS	<i>Damage Associated Mollecular Pattern</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
GgGA	Gangguan Ginjal Akut
HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IL	<i>Interleukin</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LFG	Laju Filtrasi Glomerulus
MRSA	<i>Methiciline Resistant Staphylococcus Aureus</i>
NAG	<i>N-Acetyl-B-D-Glucosaminidase</i>
NPP	Nilai Prediksi Positif
NPN	Nilai Prediksi Negatif
	<i>Nitric Oxide</i>
	<i>Negative Predictive Value</i>



RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage Kidney Disease</i>
PAMP	<i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PELOD	<i>Pediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PICU	<i>Pediatric Intensive Care Unit</i>
P-MODS	<i>Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score</i>
PPV	<i>Positive Predictive Value</i>
p-SOFA	<i>Pediatric Sequential Organ Failure Assessment</i>
RNS	<i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROC	<i>Receiver Operator Curve</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RSCM	Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA	<i>Sequenti Organ Failure Assessment</i>
SPROUT	<i>Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies</i>
TLR	<i>Toll Like Receptor</i>
UO	<i>Urine Output</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Gangguan ginjal akut (GgGA) merupakan penyebab kesakitan dan kematian pada anak-anak. Penyebab utama terjadinya GgGA pada anak adalah sepsis. Sepsis merupakan penyebab utama dari penyakit kritis dan juga merupakan faktor penyebab paling umum untuk terjadinya GgGA. Pada dewasa dan anak, sepsis menyumbang 26-50% dari semua GgGA di negara maju, dibandingkan dengan 7-10% GgGA akibat penyakit ginjal primer (Jaquelene, 2020). Penegakan Gangguan ginjal akut selama ini menggunakan kreatinin serum, namun memiliki kekurangan yaitu kreatinin serum hanya meningkat jika setidaknya 50% nefron fungsional hilang. Sehingga pemilihan biomarker baru yang lebih cepat dan tepat sangat dibutuhkan. *N-Acetyl-B-D-Glukosaminidase* (NAG) adalah salah satu biomarker potensial untuk mendeteksi lebih dini terjadinya GgGA yang diinduksi sepsis. Tingkat NAG urin dapat mendahului peningkatan serum kreatinin dalam 12 jam sampai 4 hari. Juga telah ditetapkan bahwa pada pasien GgGA, NAG urin secara independen memprediksi kematian atau kebutuhan dialisis. Oleh karena itu, NAG urin tampaknya memiliki performa terbaik untuk prediksi risiko setelah GgGA.

Insiden GgGA pada anak di dunia yang menjalani opname di rumah sakit sekitar 33,7% dengan angka kematian sebesar 13,8% (Susantitaphong et al., 2013). Berdasarkan studi lain, insiden GgGA

Pediatric Intensive Care Unit (PICU) telah terbukti bervariasi antara 30-50%, sebagian besar anak menderita gangguan ginjal akut stadium awal dan dapat memburuk dengan cepat dan



menunjukkan peningkatan stadium GgGA tergantung pada penyakit yang mendasarinya, tingkat keparahannya dan berbagai faktor lainnya (Bajracharya et al., 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Nilawati menunjukkan 6,1% pasien yang dirawat di PICU rumah sakit Sanglah Denpasar menderita GgGA dan mayoritas berusia kurang dari 1 tahun. (Asli, 2012). Data yang diperoleh dari *7th Report Of Indonesia Renal Registry* menunjukkan pada tahun 2014 sebanyak 170 orang pasien GgGA di Sulawesi membutuhkan tindakan hemodialisis (Pernefri, 2014). Penelitian oleh Pitabuana tahun 2021 di PICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, menunjukkan dari 312 pasien yang dirawat, insidens GgGA yaitu 23 kasus (7.4%). Faktor Risiko yang terbanyak yaitu sepsis sebesar 73.9% dengan *outcome* berupa kematian sebesar 82.6% (Pitabuana, 2021) .

Penegakkan diagnosis GgGA berdasarkan kreatinin serum dan/atau penurunan produksi urin (*urine output*) berdasarkan kriteria *Kidney Disease Improving Global Out-comes* (KDIGO). Kadar kreatinin serum dan *urine output* (OU) menjadi dua biomarker fungsional GgGA namun memiliki beberapa keterbatasan. *Urine output* (UO) memiliki spesifisitas yang rendah karena dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain hipovolemia dan penggunaan diuretik. Sebaliknya, kadar kreatinin serum memiliki sensitivitas yang rendah pada ginjal yang sebelumnya sehat, karena kadar kreatinin serum hanya meningkat jika setidaknya 50% nefron fungsional hilang (Kellum et al., 2021). Pemeriksaan kreatinin juga membutuhkan pengambilan sampel darah vena yang sering kali sulit dilakukan dan bersifat invasif. Pengukuran produksi urin harus dilakukan selama 24 jam sehingga diagnosis GgGA tidak dapat segera ditegakkan. Oleh karena itu, terjadinya GgGA pada anak sulit deteksi dan dapat terjadi keterlambatan diagnosis yang selanjutnya menghasilkan luaran yang buruk. Karena tingginya



insiden GgGA pada sepsis, sulitnya penegakan diagnosis dan luaran yang buruk akibat keterlambatan diagnosis (Kellum et al., 2021).

N-Acetyl-B-D-Glucosaminidase (NAG) adalah enzim perbatasan lisosom yang berada di mikrovili sel epitel tubular. Kerusakan pada sel-sel ini menyebabkan pelepasan enzim ini ke dalam urin. NAG memiliki berat molekul tinggi 130 kDa, dan karenanya NAG plasma tidak disaring oleh glomeruli. Ekskresinya ke dalam urin berkorelasi dengan aktivitas lisosom tubulus. Peningkatan konsentrasi NAG urin telah ditemukan pada pasien dengan GgGA, penyakit glomerulus nefritik kronis, nefropati diabetik, paparan obat nefrotoksik. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa NAG telah muncul sebagai biomarker potensial untuk mendeteksi lebih dini terjadinya GgGA yang diinduksi sepsis telah menunjukkan harapan dalam penelitian pada manusia baru-baru ini. Biomarker yang berbeda berhubungan dengan berbagai proses patofisiologi yang memediasi GgGA dan membantu dalam mendeteksi GgGA lebih awal. NAG dapat menjadi biomarker yang sangat penting dalam mengembangkan terapi bertarget dan merancang uji klinis untuk pasien dengan GgGA pada sepsis (Kellum et al., 2021).

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini **penting** dilakukan untuk mengetahui peran *NAG urin* dalam memprediksi terjadinya gangguan ginjal akut (GgGA) pada anak yang mengalami sepsis. Karena tingginya kejadian GgGA pada kasus anak dengan sepsis, penegakan diagnosis GgGA yang cenderung terlambat dan kurang spesifik, pentingnya penentuan derajat GgGA pada tahap awal dan luaran yang buruk akibat keterlambatan diagnosis, **maka perlu** dilakukan penelitian untuk mengidentifikasi peran biomarker baru, dalam hal ini NAG, untuk menentukan terjadinya GgGA pada pasien sepsis yang dirawat di ruang perawatan intensif anak guna menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.



Penelitian *N-Acetyl-B-D-Glukosaminidase* urin sebagai biomarker dalam memprediksi GgGA pada anak yang mengalami sepsis sepengetahuan penulis **belum pernah** dilakukan sebelumnya di Makassar. Karena itu penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang.

1.2. Rumusan Masalah

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

Sejauh mana peran *N-Acetyl-B-D-Glukosaminidase* (NAG) urin dalam memprediksi terjadinya GgGA pada anak dengan sepsis?

1.3. Tujuan penelitian

A. Tujuan Umum

Menganalisa peran *N-Acetyl-B-D-Glukosaminidase* (NAG) urin dalam memprediksi terjadinya GgGA pada anak yang mengalami sepsis.

B. Tujuan Khusus

1. Diukur kadar *N-Acetyl-B-D-Glukosaminidase* (NAG) urin pada anak sepsis tanpa GgGA.
2. Diukur kadar *N-Acetyl-B-D-Glukosaminidase* (NAG) urin pada anak sepsis dengan GgGA.
3. Dibandingkan kadar *N-Acetyl-B-D-Glukosaminidase* (NAG) urin antara anak sepsis dengan GgGA dan kadar *N-Acetyl-B-D-Glukosaminidase* (NAG) urin antara anak sepsis tanpa GgGA.

tentukan sensitivitas, spesifisitas dan odds ratio *N-Acetyl-B-D-Glukosaminidase* (NAG) urin sebagai prediktor GgGA pada anak sepsis.



1.4. Hipotesis Penelitian

Kadar urin *N-Acetyl-B-D-glucosaminidase (NAG)* lebih tinggi pada kelompok anak sepsis yang mengalami GgGA dibandingkan kelompok anak sepsis yang tidak mengalami GgGA.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar *N-Acetyl-B-D-Glucosaminidase (NAG)* urin pada pasien sepsis.
2. Memberikan dasar ilmiah dalam memprediksi lebih dini terjadinya GgGA pada anak yang mengalami sepsis.
3. Memberikan dasar ilmiah untuk melakukan penelitian lebih lanjut mengenai biomarker awal sepsis yang mengalami GgGA.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu ketepatan penanganan sepsis pada anak agar tidak berkembang menjadi gangguan ginjal akut.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Sepsis

A. Definisi Sepsis

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan (*life-threatening organ dysfunction*) yang disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi. Sepsis masih menjadi masalah kesehatan yang harus diwaspadai dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas bayi dan anak di seluruh dunia. Beberapa faktor yang berperan terhadap mortalitas sepsis pada anak meliputi faktor pejamu, mikroorganisme penyebab, diagnosis dini, serta tata laksana yang diberikan. Hingga saat ini biomarker tunggal yang dapat menegaskan diagnosis sepsis belum ada sehingga upaya untuk memperbaiki kriteria diagnosis masih terus dilakukan. Kriteria diagnosis sepsis pada anak memerlukan beberapa penyesuaian dari kriteria pada pasien dewasa, terkait dengan perbedaan fisiologi pada anak dan dewasa.

B. Epidemiologi Sepsis

Insiden sepsis lebih tinggi pada kelompok neonatus dan bayi <1 tahun dibandingkan dengan usia > 1-18 tahun (9,7 versus 0,23 kasus per 1000 anak). Pasien sepsis berat, sebagian besar berasal dari infeksi saluran nafas (36-42%), bakteremia, dan infeksi saluran kemih. Di unit perawatan intensif anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), sejumlah 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat mengalami sepsis dengan angka mortalitas 54%. Sepsis berat lebih sering dialami anak dengan komorbiditas yang mengakibatkan penurunan sistem imunitas seperti keganasan,



transplantasi, penyakit respirasi kronis dan defek jantung bawaan (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016)

Penelitian *Sepsis Prevalence Outcomes and Therapies* (SPROUT) pada tahun 2015 mengumpulkan data PICU dari 26 negara, memperoleh data penurunan prevalensi global sepsis berat (*Case Fatality Rate*) dari 10,3% menjadi 8,9% (95% IK; 7,6-8,9%). Usia rerata penderita sepsis berat 3,0 tahun (0,7-11,0), infeksi terbanyak terdapat pada sistem respirasi (40%) dan 67% kasus mengalami disfungsi multi organ. Angka kematian selama perawatan di rumah sakit sebesar 25% dan tidak terdapat perbedaan mortalitas antara PICU di negara berkembang dan negara maju (Wulandari, 2017).

C. Etiologi Sepsis

Sepsis disebabkan oleh respon imun yang dipicu oleh infeksi. Bakteri merupakan penyebab infeksi yang paling sering, tetapi dapat pula berasal dari jamur, virus, atau parasit. Respon imun terhadap bakteri dapat menyebabkan disfungsi organ atau sepsis dan syok septik dengan angka mortalitas relatif tinggi. Organ tersering yang merupakan infeksi primer, adalah paru-paru, otak, saluran kemih, kulit, dan abdomen. Faktor risiko terjadinya sepsis antara lain usia sangat muda, kelemahan sistem imun seperti pada pasien keganasan dan diabetes melitus, trauma, atau luka bakar mayor (Dional dkk, 2018).

Mikroorganisme patogen penyebab sepsis, sangat tergantung pada usia dan respons tubuh terhadap infeksi itu sendiri (Tabel 1). Tabel 1 menjelaskan mikroorganisme pathogen penyebab sepsis pada anak, baik pada bayi dan anak di komunitas, bayi dan anak di rumah sakit, asplenia fungsional dan organisme lain penyebab sepsis (Konsensus IDAI, 2016).



Tabel 1. Mikroorganisme patogen penyebab sepsis pada anak sesuai usia. (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016; Plunkett dan Tong, 2015)

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

D. Patofisiologi Sepsis

Sepsis menggambarkan suatu sindrom klinis kompleks yang timbul saat sistem imunitas pejamu teraktifasi terhadap infeksi. Molekul patogen mengaktifkan sistem kekebalan tubuh, melepaskan mediator inflamasi dan memicu pelepasan sitokin yang penting dalam eliminasi patogen. Sitokin proinflamasi, seperti TNF, IL-1, *interferon gamma* (IFN- γ) bekerja membantu sel dalam menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi. Dengan demikian, proses eliminasi lebih efektif, sekaligus memicu pelepasan sitokin anti inflamasi, seperti *interleukin-1 receptor antagonis* (IL-1 α), IL-4, dan IL-10. Sitokin anti inflamasi berperan menghentikan proses inflamasi dengan memodulasi, koordinasi, atau represi terhadap respon yang berlebihan (mekanisme umpan balik). Sitokin



pro-inflamasi juga berperan dalam pelepasan nitrogen monoksida (*nitric oxide*, NO) yang penting dalam eliminasi patogen, tetapi efek NO lainnya adalah vasodilatasi vaskuler. Pada keadaan sepsis, produksi NO yang berlebih menyebabkan dilatasi pembuluh darah dan menyebabkan syok septik (Dional dkk, 2018).

Ketika sistem imun tidak efektif mengeliminasi antigen, proses inflamasi menjadi tidak terkendali dan menyebabkan kegagalan sistem organ. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan Bone yang menyatakan bahwa kerusakan organ multipel tidak disebabkan oleh infeksi tetapi akibat dari inflamasi sistemik dengan sitokin sebagai mediator (Dional dkk, 2018).

E. Penegakan Diagnosis Sepsis

Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya: (1) Infeksi, meliputi (a) faktor predisposisi infeksi, (b) tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung, (c) respon inflamasi; dan (2) tanda disfungsi/gagal organ (Konsensus IDAI, 2016).

i. Infeksi

Kecurigaan infeksi didasarkan pada predisposisi infeksi, tanda infeksi, dan reaksi inflamasi. 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 (*biomarker*) infeksi: pemeriksaan darah tepi (leukosit, trombosit, rasio neutrofil:limfosit, *shift to the left*), pemeriksaan morfologi darah tepi (granula toksik, *Dohle body*, dan vakuola dalam sitoplasma), *c-reactive protein* (CRP), dan prokalsitonin. Sepsis memerlukan pembuktian adanya mikroorganisme yang dapat dilakukan melalui



pemeriksaan apus Gram, hasil kultur (biakan), atau *polymerase chain reaction* (PCR). Pencarian fokus infeksi lebih lanjut dilakukan dengan pemeriksaan analisis urin, feses rutin, lumbal pungsi, dan pencitraan sesuai indikasi (Konsensus IDAI, 2016).

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 diatas 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.
5. Secara laboratoris, respon inflamasi berdasarkan pada jumlah leukosit, CRP, transaminase serum, dan prokalsitonin.

ii. Kecurigaan disfungsi/gagal organ

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

iii. Kriteria disfungsi organ

Disfungsi organ meliputi disfungsi sistem kardiovaskular, respirasi, hematologis, sistem saraf pusat, dan hepatik. Disfungsi organ ditegakkan berdasarkan skor *Pediatric Logistic Organ function* (PELOD-2). Di Indonesia sesuai rekomendasi IDAI, penilaian disfungsi organ dalam mendiagnosis sepsis dilakukan



dengan sistem PELOD-2. Diagnosis sepsis ditegakkan bila skor ≥ 11 (atau ≥ 7) terdapat pada Tabel 2.

Tabel 2. Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2) (Ikatan Dokter Anak Indonesia, 2016)

Variabel	0	1	2	3	4	5	6
Neurologi							
Glasgow Coma Score	≥ 11	5 - 10			3 - 4		
Pupillary reaction	Kedua-nya reaktif					Kedua-nya non-reaktif	
Kardiovaskular							
Laktatemia (mmol/L)	< 5.0	5.0 – 10.9			≥ 11.0		
Mean arterial pressure (mmHg)							
0 - < 1 bulan							
1 – 11 bulan							
12 – 23 bulan	≥ 46		31 – 45	17 – 30			≤ 16
24 – 59 bulan	≥ 55		39 – 54	25 – 38			≤ 24
60 – 143 bulan	≥ 60		44 – 59	31 – 43			≤ 30
≥ 144 bulan	≥ 62		46 – 61	32 – 44			≤ 31
	≥ 65		49 – 64	36 – 48			≤ 35
	≥ 67		52 – 68	38 – 51			≤ 37
Renal							
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)							
0 - < 1 bulan							
1 – 11 bulan	≤ 69		≥ 70				
12 – 23 bulan	≤ 22		≥ 23				
24 – 59 bulan	≤ 34		≥ 35				
60 – 143 bulan	≤ 50		≥ 51				
≥ 144 bulan	≤ 58		≥ 59				
	≤ 92		≥ 93				
Respiratori							
PaO_2 (mmHg)/ FiO_2	$\geq$		≤ 60				
PaCO_2 (mmHg)	$\leq$	59-94		≥ 95			
Ventilasi invasif	tidak			ya			
Hematologi							
Hitung sel darah putih ($10^9/\text{L}$)	> 2		≤ 2				
Platelet ($\times 10^9/\text{L}$)	≥ 142	77-141	≤ 76				

II.2 Gangguan Ginjal Akut (GgGA)

A. Definisi Gangguan Ginjal Akut

Gangguan Ginjal Akut (GgGA) adalah penurunan cepat (dalam jam hingga minggu) laju filtrasi glomerulus (LFG) yang umumnya berlangsung reversibel, diikuti kegagalan ginjal untuk mengekskresi sisa metabolisme nitrogen, dengan/ tanpa gangguan keseimbangan cairan dan elektrolit. *Acute Dialysis Quality Initiative*



(ADQI) yang beranggotakan para nefrologi dan intensivis di Amerika pada tahun 2002 sepakat mengganti istilah *Acute Renal Failure* (ARF) menjadi *Acute Kidney Injury* (AKI). Penggantian istilah *renal* menjadi *kidney* diharapkan dapat membantu pemahaman masyarakat awam, sedangkan penggantian istilah *failure* menjadi *injury* dianggap lebih tepat menggambarkan patologi gangguan ginjal. Diagnosis GgGA saat ini dibuat atas dasar adanya kreatinin serum yang meningkat dan *blood urea nitrogen* (BUN) dan *urine output* yang menurun, meskipun terdapat keterbatasan. (Kellum et al., 2012)

B. Epidemiologi, Etiologi dan Faktor Risiko Gangguan Ginjal Akut

Prevalensi GgGA yang diinduksi sepsis berkisar 9% hingga 40%, melibatkan prognosis buruk, dan dikaitkan dengan tingkat kematian 70% (Freire et al., 2010). Studi AWARE (2016) mempublikasikan insiden GgGA pada 4683 anak-anak sakit kritis adalah 26,9% dan GgGA berat (KDIGO Tahap 2 atau 3) adalah 11,6%. Diagnosis GgGA berat menyebabkan peningkatan risiko kematian dengan odds ratio yang disesuaikan sebesar 1,77 (95% CI, 1,17-2,68), tingkat mortalitas 11% berbanding 2,5% ($p < 0,001$) pada pasien tanpa GgGA berat. Untuk kriteria produksi urin dan kreatinin serum: 67,2% pasien GgGA 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 GgGA berat (KDIGO Tahap 2 atau 3) dicapai karena oliguria dibandingkan dengan kreatinin (Ciccio dan Devarajan, 2017).

Penyebab GgGA secara garis besar dibagi menjadi 3 bagian, yaitu pre-renal, renal (intrinsik), *post-renal*. Penyebab utama GgGA pada anak adalah sepsis, obat-obatan nefrotoksik dan iskemia ginjal pada pasien yang sakit kritis. Pasien-pasien terutama yang dirawat di



ICU terpaan sejumlah kondisi yang mungkin mengakibatkan kerusakan ginjal, sehingga secara signifikan meningkatkan mortalitas dan morbiditas. Di antara penyebab utama tersebut: hypovolemia 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 sepsis adalah salah satu penyebab utama GgGA. Penyebab tersering GgGA dijelaskan pada Tabel 3.

Tabel 3. Penyebab Tersering GgGA (Andreoli, 2009)

Pre renal injury	Penurunan volum intravascular Penurunan volum intravascular efektif
Penyakit ginjal intrinsik	Nekrosis tubular akut (nefropati vasomotor) Hipoksia/iskemia Induksi karena obat-obatan Toksin Toksin endogen: hemoglobin, myoglobin Toksin eksogen: glikol etilen, methanol Nefropati asam urat dan sindrom lisis tumor Nefritis interstisial Glomerulonephritis - RPGN Lesi vascular Thrombosis arteri renalis Thrombosis vena renalis Nekrosis kortikal Sindrom uremia hemolitik Hipoplasia/dysplasia dengan atau tanpa Uropati obstruktif Idiopatik Paparan terhadap obat nefrotoksik
Uropati obstruktif	Obstruksi pada ginjal soliter Obstruksi ureteral bilateral Obstruksi uretral



Ventilasi mekanis dikaitkan dengan peningkatan risiko GgGA yang signifikan. Ventilasi mekanis menyebabkan "stres peredaran

darah" yang dapat diidentifikasi dengan penurunan fungsi ginjal (Hepokoski et al., 2018). Anak usia < 5 tahun, syok dan sepsis terkait erat dengan GgGA. 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 dan Devarajan, 2017). Malnutrisi dikaitkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan GgGA dan defisit asupan nutrisi dapat berdampak negatif pada pemulihan ginjal (Schwartz et al., 2018).

C. Diagnosis Gangguan Ginjal Akut

Gangguan ginjal akut ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus secara akut yang menyebabkan peningkatan kreatinin serum. Namun, terdapat batasan kreatinin sebagai penanda gangguan ginjal akut karena peningkatan kreatinin dapat terjadi hingga 48 jam setelah kerusakan ginjal terjadi. Meskipun ada batasan ini, perubahan kreatinin tetap menjadi standar emas untuk diagnosis gangguan ginjal akut (Anathhanam and Lewington, 2013)

Penegakan diagnosis GgGA pada anak menggunakan kriteria *pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, And End Stage Renal Disease* (pRIFLE) berdasarkan kreatinin serum dan keluaran urin. Penggunaan kreatinin serum untuk menilai Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) memiliki beberapa kelemahan, yaitu peningkatan baru terjadi setelah penurunan fungsi ginjal hingga 50% atau lebih dan dipengaruhi oleh beberapa faktor di luar ginjal, seperti berat badan, massa otot, ras, usia, jenis kelamin, obat-obatan, metabolisme otot, dan asupan protein. Penegakan diagnosis GgGA dengan hanya mengukur keluaran urin juga memiliki kelemahan karena obat nefrotoksik dan penyakit ginjal interstisial menghasilkan keluaran urin normal atau meningkat. (Permatasari et al., 2018)



Tahun 2007, *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) membuat kriteria dalam rangka menyempurnakan kriteria RIFLE dengan pertimbangan bahwa sedikit peningkatan kreatinin serum dapat sangat bermakna ($>26,2 \mu\text{mol/L}$) terhadap mortalitas pasien sehingga pasien tersebut dapat digolongkan sebagai GgGA. Pembatasan waktu 48 jam untuk mendiagnosis GgGA lebih diunggulkan dan semua pasien yang mendapatkan RRT tergolong pada stadium 3 (stadium F). Tahun 2012, kedua kriteria digabungkan menjadi klasifikasi *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO). GgGA didiagnosis bila didapat peningkatan kreatinin serum $0,3 \text{ mg/dL}$ ($26,5 \text{ nmol/l}$) atau lebih dalam 48 jam atau peningkatan minimal 1,5 kali nilai dasar dalam 7 hari (KDIGO, 2012).

D. Klasifikasi Gangguan Ginjal Akut (GgGA)

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



Tabel 4. Definisi KDIGO dan Klasifikasi GgGA (Ostermann dan Joannidis, 2016)

Kriteria diagnostik untuk GgGA: AKI didefinisikan sebagai salah satu dari berikut ini:		
• Peningkatan kreatinin serum sebesar 0,3 mg/dL ($\geq 26,5$ mol/l) dalam 48jam; atau • Peningkatan kreatinin serum hingga 1,5 kali nilai awal, yang diketahui atau diduga telah terjadi dalam 7 hari sebelumnya; atau • Volume urin $<0,5$ ml/kg/jam selama 6 jam. Sistem pementasan GgGA:		
Stadium GgGA	Kriteria kreatinin serum	Kriteria output urin
Stadium I	Peningkatan kreatinin serum sebesar $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,4$ mol/L) Atau meningkat menjadi 1,5-1,9 kali dari awal	Keluaran urin $<0,5$ ml/kg/jam selama 6-12 jam
Stadium II	Peningkatan kreatinin serum menjadi 2,0-2,9 kali dari awal	Keluaran urin $<0,5$ ml/kg/jam selama 12 jam
Stadium III	Peningkatan kreatinin serum 3,0 kali dari baseline Atau kreatinin serum 4,0 mg/dL (≥ 354 mol/L) Atau pengobatan dengan RRT Atau pada pasien <18 tahun, penurunan estimasi GFR menjadi <35 ml/menit per $1,73$ m ²	Keluaran urin $<0,3$ ml/kg/jam selama 24 jam Atau anuria selama ≥ 12 jam

II.3 Patofisiologi Gangguan Ginjal Akut (GgGA) pada Sepsis

Saat ini pemahaman tentang patofisiologi terjadinya GgGA akibat sepsis belum diketahui secara lengkap. Hipoperfusi yang dimediasi oleh sepsis menyebabkan nekrosis tubular diduga sebagai patofisiologi utama untuk GgGA akibat sepsis, namun demikian, semakin banyak bukti yang menantang paradigma ini. Banyak penyebab yang sekarang diakui berperan dalam terjadinya GgGA akibat sepsis, termasuk cedera iskemia-reperfusi pada glomerulus, inflamasi pada bagian spesifik nefron, hipoksia dan/atau stres oksidatif, sitokin dan kemokin menyebabkan cedera langsung pada glomerulus, serta apoptosis tubular dan mesangial. Tingkat keparahan

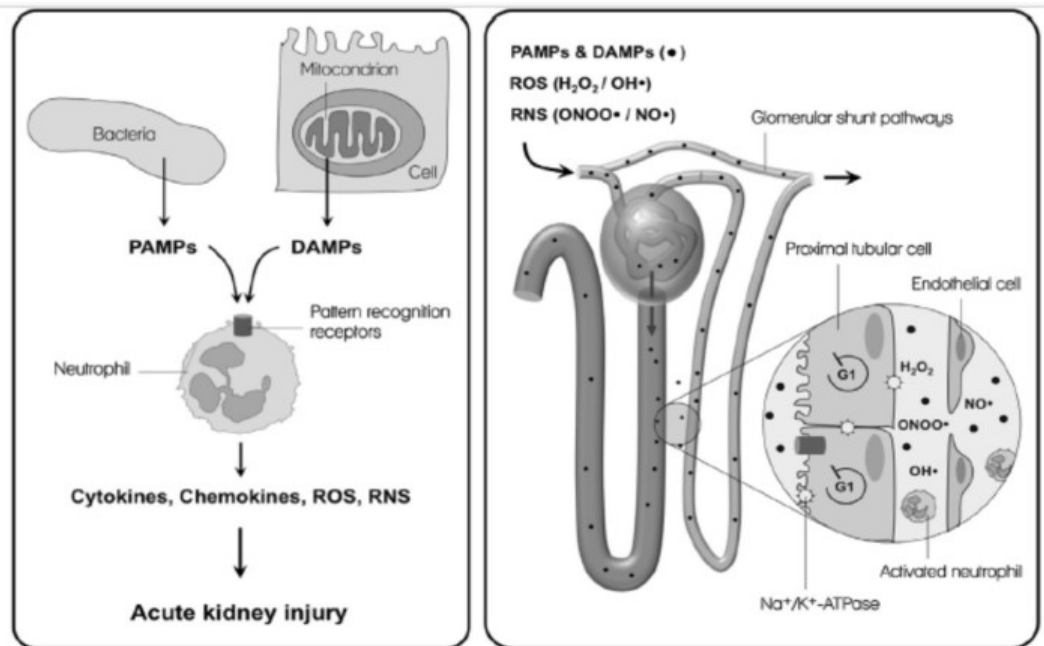


cedera dan hasil akhir buruk terhadap GgGA akibat sepsis disebabkan karena keterlambatan pengenalan dini dari cedera (Dional dkk, 2018).

Respon sistem imun bawaan terhadap infeksi memicu mekanisme adaptif yang dapat mempengaruhi tubulus ginjal, fungsi vaskuler dan glomerulus. Patogen melepaskan berbagai macam molekul, seperti lipopolisakarida, asam lipoteikoat, atau DNA, yang dikenal sebagai *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) ke dalam sirkulasi. Selain itu, cedera dan gangguan pada sel membuat sel mengeluarkan kandungan intraseluler yang dinamai *damage associated molecular pattern* (DAMP). PAMPs dan DAMPs dikenal oleh sel sel tubuh kita yang dapat berikatan dengan reseptor, seperti *Toll like receptor* (TLR) yang ada pada sel-sel imun. Sebagai respon terhadap aktivasi ini, sel-sel imun mengeluarkan sitokin, kemokin dan *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). Pelepasan ROS dan RNS mengakibatkan kerusakan sel lebih banyak secara langsung melalui degradasi oksidatif pada lipid intraseluler, protein dan DNA (Gambar 1) (Dional, 2018).

Ginjal menerima sebagian besar curah jantung dan menyaring volume plasma dalam jumlah banyak setiap jam, sehingga tubulus pada pasien sepsis terpapar dengan DAMPs, PAMPs, ROS dan RNS secara terus menerus (Gambar 1). Kondisi ini mengancam kerusakan nefron atau stres pada tingkat seluler. Mekanisme sitoprotektif meliputi kemampuan untuk mengurangi kebutuhan energi dan penggunaannya, membatasi pembentukan ROS, menghilangkan organel disfungsi, dan mengatur kematian sel. Sel tubulus yang mengalami stress dapat menghentikan siklus sel/*cell-cycle arrest*, yang dapat menghentikan pembelahan sel normal dan menghemat energi sampai stimulus yang merugikan berkurang (Dional, 2018).





Gambar 1. Respon Ginjal terhadap Sepsis (Dional dkk, 2018)

II.4 *N-Acetyl-B-D-Glucosaminidase (NAG)*

A. Definisi NAG

N-Acetyl-B-D-glucosaminidase (NAG) adalah enzim lisosom hidrolitik dengan berat molekul tinggi (~140 kDa) yang ditemukan di banyak jaringan tubuh. Ini merusak ikatan kimia glikosida dan gula amino yang membentuk komponen struktural di banyak jaringan. Hal ini diperlukan untuk degradasi dan pembuangan berbagai bagian sel, termasuk membran sel (Mohkam M et al, 2015).

N-Acetyl-B-D-glucosaminidase (NAG) hadir dalam konsentrasi tinggi di lisosom sel tubulus ginjal proksimal. Ada dua isoenzim utama yang ditemukan di ginjal manusia. Isoenzim-A adalah bagian dari kompartemen intralysosomal yang diekskresikan dalam urin karena eksositosis. Isoenzim-B dikaitkan dengan membran lisosom dan diekskresikan dalam urin selama kerusakan tubular. Kedua enzim ini berbeda dalam sensitivitas panasnya dan stabil dalam urin asam (Mohkam M et al. 2015).



N-Acetyl-B-D-glucosaminidase (NAG), enzim lisosom tubulus proksimal, telah dipelajari secara ekstensif dan telah terbukti menjadi indikator cedera tubular yang sensitif, persisten, dan kuat. Peningkatan kadar NAG telah dilaporkan dengan paparan nefrotoksikan, fungsi allograft ginjal tertunda, penyakit glomerulus kronis, nefropati diabetik, serta mengikuti prosedur bypass kardiopulmoner. Westhuyzen et al. melaporkan bahwa kadar NAG urin (selain enzim tubular lainnya) sangat sensitif dalam mendeteksi AKI pada populasi pasien dewasa yang sakit kritis, mendahului peningkatan kreatinin serum selama 12 jam hingga 4 hari (Vishal et al., 2008)

B. Peran *N-Acetyl-B-D-Glukosaminidase* pada Gangguan Ginjal Akut

Ada sekitar 40 enzim berbeda dengan asal berbeda di dalam urin. Mereka berasal dari plasma dan sel darah, ginjal, epitel saluran kemih, dan kelenjar saluran kemih. Lokasi penting dari enzim ini adalah membran glomerulus (seperti *Alanine Amino Peptidase* dan *γ-glutamyl transferase*), lisosom (seperti aktivitas *N-Acetyl-B-D-Glukosaminidase*), mitokondria (seperti *Malate dehydrogenase*) dan sitoplasma (seperti *Lactate Dehydrogenase*). *N-Acetyl-B-D-Glukosaminidase* (NAG) adalah enzim lisosomal yang ada di tubulus proksimal ginjal yang dapat digunakan sebagai penanda kerusakan tubulus proksimal dan nefrotoksisitas. Molekul NAG memiliki berat yang relatif tinggi sekitar 130.000-140.000Da yang tidak memungkinkan penyaringannya melalui membran basal glomerulus ginjal. Sampai akhirnya, NAG di bersihkan dari sirkulasi oleh hepar.

Nilai NAG urin diurnal untuk anak sehat dievaluasi oleh dmann et al pada tahun 1989. Mereka menunjukkan variasi adian dalam ekskresi NAG urin oleh anak sehat. Dalam penelitian NAG urin menunjukkan variasi diurnal, dengan ekskresi pagi hari



menjadi yang tertinggi. Data dari penelitian ini memberikan referensi interval untuk NAG urin selama masa kanak-kanak. Menurut laporan mereka, nilai NAG urin tinggi pada anak usia dua dan tiga tahun, kemudian menurun dan tingkat NAG terendah diamati pada anak usia enam hingga delapan tahun. Secara total, NAG urin terutama berasal dari tubulus proksimal, dan peningkatan ekskresi urin merupakan konsekuensi dari kerusakan tubulus ginjal. Nilai NAG urin harus dinyatakan sebagai rasio terhadap kreatinin urin, karena hubungan ini menunjukkan lebih sedikit variabilitas daripada ekskresi NAG urin terkait dengan volume atau waktu. Dipercayai bahwa profil isoenzim (Mohkam M et al, 2015).

N-Acetyl-B-D-Glukosaminidase urin bervariasi pada berbagai tahap kerusakan ginjal. NAG urin dianggap sebagai metode yang sederhana, cepat, dan non-invasif untuk deteksi dan tindak lanjut fungsi tubulus ginjal dalam berbagai kondisi. Peningkatan kadar NAG urin akan berfungsi sebagai indikator kerusakan tubulus akibat iskemia, peradangan, dan toksin. Terlepas dari cedera ginjal akut, ekskresi NAG urin yang abnormal juga dilaporkan pada berbagai jenis gangguan ginjal seperti infeksi saluran kemih, refluks *vesicoureteral*; diabetes mellitus; sindrom nefrotik; glomerulonefritis; nefrokalsinosis; hiperkalsiuria; urolitiasis; hipertensi; asfiksia perinatal; hipoksia; keracunan logam berat; pengobatan dengan aminoglikosida, valproat, atau obat nefrotoksik lainnya; penolakan allograft ginjal; dan gagal jantung (Silinliang et al., 2021).

Baru-baru ini, NAG urin telah dilaporkan sebagai prediktor sensitif penyakit ginjal kronis pada model hewan. NAG urin telah diteliti pada bayi sehat dan nilai normal logaritmik rasio NAG/kreatinin urin telah diukur dan rentang referensi telah dihitung. Para peneliti telah menemukan bahwa ekskresi NAG urin hampir konstan pada semua kelompok dan rasio NAG/ kreatinin urin menurun secara bertahap sampai usia 3 tahun. Ada dua bentuk utama enzim NAG:

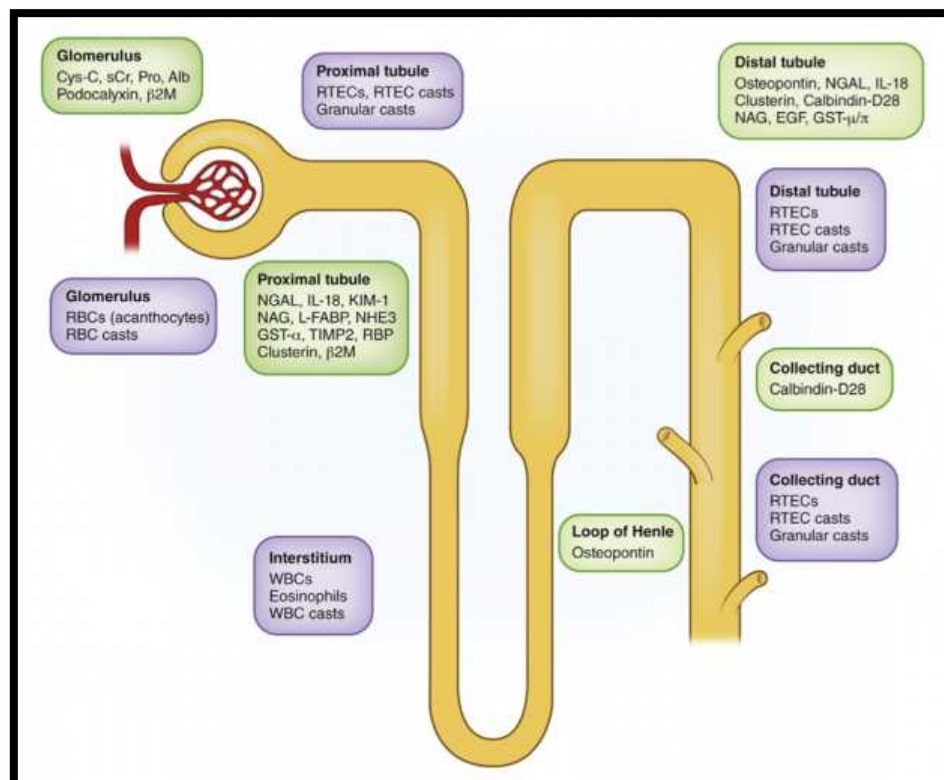


isoenzim A (bentuk asam) dan isoenzim B (bentuk basa). Isoform A dari NAG (NAG-A) adalah bentuk dominan dalam urin normal. Ekskresinya terkait dengan pematangan sel dan pergantian eksfoliatif seluler, sehingga ditandai sebagai enzimuria fungsional. Isoform B dari NAG berhubungan erat dengan membran basal di mana ia muncul. Pada pasien dengan lesi ginjal tubular dan interstisial, aktivitas total NAG urin, khususnya bentuk B, meningkat. Oleh karena itu, sejumlah besar NAG dilepaskan di lumen tubulus hanya pada kasus lesi tubular sitolitik. Makalah ini memberikan gambaran tentang nilai diagnostik NAG urin di bidang nefrourologi (Vishal, 2008).

Upaya deteksi GgGA ditahap awal telah menghasilkan sejumlah biomarker serum dan urin. Diantaranya, NAG urin adalah penanda fungsi reabsorpsi tubular. Menurut data sebelumnya, kadar NAG urin telah terbukti berfungsi sebagai penanda AKI, mencerminkan tingkat kerusakan tubular. Tingkat NAG urin dapat mendahului peningkatan serum kreatinin dalam 12 jam sampai 4 hari. Juga telah ditetapkan bahwa pada pasien GgGA, NAG urin secara independen memprediksi kematian atau kebutuhan dialisis. Oleh karena itu, NAG urin tampaknya memiliki performa terbaik untuk prediksi risiko setelah GgGA. Zhang *et al* mengevaluasi pasien dengan sindrom nefrotik dan glomerulosklerosis segmental fokal primer dan menyimpulkan bahwa komplikasi seperti GgGA secara signifikan lebih sering terjadi pada mereka dengan tingkat NAG urin yang lebih tinggi. Dalam studi baru-baru ini, pengukuran awal NAG urin membantu memprediksi nefrotoksisitas cisplatin. Han *et al* menyimpulkan bahwa menggabungkan NAG urin, *Matrix Metalloproteinase-9* dan *Kidney Injury Molecule-1* (KIM 1) mencapai or sempurna untuk mendiagnosis GgGA. Dalam hal ini, hasil studi tagiri menunjukkan bahwa kombinasi *L-Type Fatty Acid-Binding otein* (L-FAB) dan NAG memprediksi cedera ginjal akut setelah



operasi jantung dewasa. Coca menunjukkan bahwa NAG urin bisa menjadi yang terbaik untuk prediksi risiko kematian setelah GgGA. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar NAG urin akan berfungsi sebagai prediktor yang baik untuk GgGA. Gambar 1 menjelaskan mengenai berbagai macam biomarker ginjal untuk mendeteksi penyakit ginjal (Mohkam, 2015).



Gambar 2. Biomarker Mendeteksi Penyakit Ginjal (Schaub dan Parikh, 2016)

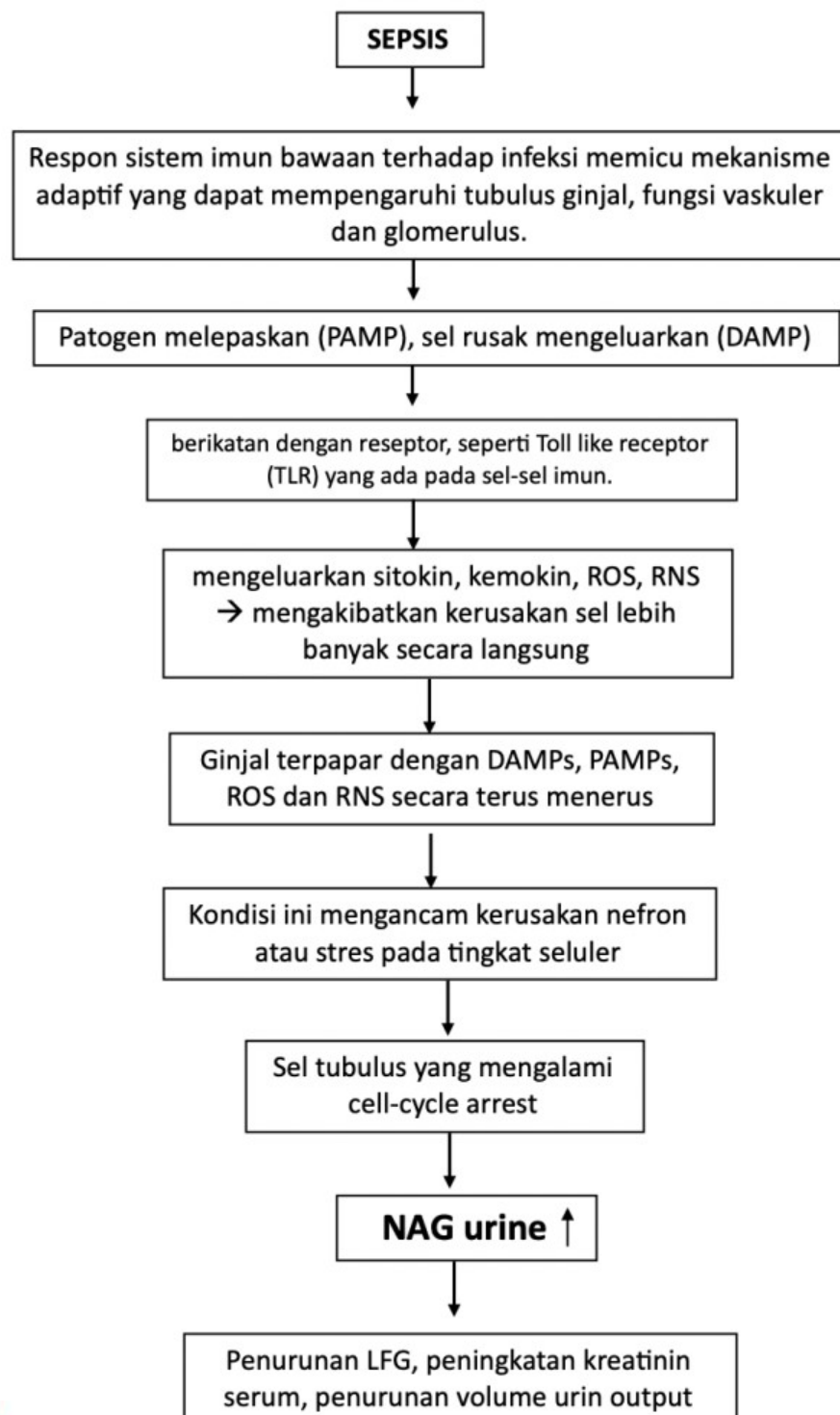
Chew et al. melaporkan hasil yang lebih buruk (kematian di rumah sakit, persyaratan untuk terapi pengganti ginjal jangka panjang) pada pasien dengan kadar NAG urin yang lebih tinggi saat masuk ke unit perawatan ginjal. Semakin tinggi konsentrasi NAG urin pada pasien yang telah didiagnosis dengan menggunakan kriteria klinis GgGA, semakin besar insiden gabungan dari dialisis tau kematian. Dua keuntungan menggunakan NAG adalah (a) ensitivitas, perubahan halus pada sel epitel di *brush border* tubulus



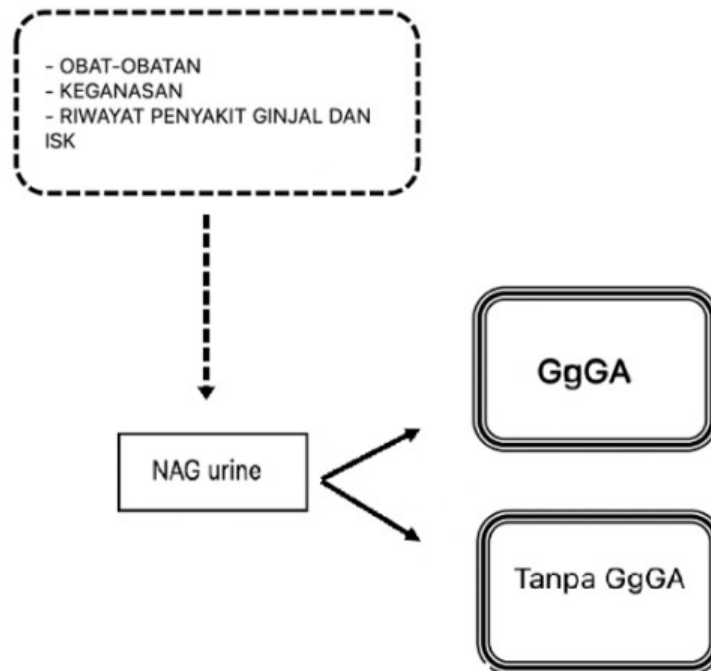
proksimal mengakibatkan pelepasan NAG ke dalam urin dan jumlah enzim pelepasan dapat secara langsung berkorelasi dengan cedera tubulus; dan (b) kuantisasi, uji enzimatis yang sederhana dan dapat direproduksi telah dilakukan dengan baik untuk mengukur analit secara kolorimetri menggunakan spektrofotometer. Kerugiannya adalah bahwa aktivitas NAG urin ditemukan dihambat oleh urea endogen serta sejumlah nefrotoksikan dan logam berat. Selain itu, peningkatan kadar NAG urin telah dilaporkan dalam berbagai kondisi tanpa adanya GgGA yang signifikan secara klinis, termasuk rheumatoid arthritis, gangguan toleransi glukosa, dan hipertiroidisme. Akibatnya, nonspesifisitas dapat membatasi penggunaan kadar NAG sebagai biomarker GgGA (Mohkam M. et al., 2018).



II.5 Kerangka Teori



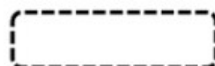
II.6 Kerangka Konsep



: Variabel Bebas



: Variabel Tergantung



: Variabel Perancu

