

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gangguan ginjal akut (AKI) adalah gambaran sekelompok kondisi heterogen yang menyebabkan gangguan filtrasi dan ekskresi produk nitrogen dari tubuh.¹ AKI terjadi sebagai komplikasi serius dari syok septik atau kardiogenik dan operasi mayor dengan prevalensi mencapai 30-57% pasien perawatan intensif yang sakit kritis.² Prevalensi AKI pada pasien yang menjalani operasi abdomen mayor mencapai 35%.³

Patogenesis AKI pasca operasi abdomen mayor bersifat kompleks dan berbeda dari yang diamati setelah operasi jantung atau pembuluh darah. AKI terjadi akibat tubuh kehilangan cairan, respons neuroendokrin terhadap anestesi umum dan pembedahan itu sendiri, peradangan akibat cedera, obstruksi saluran kemih, dan tekanan intra-abdomen.³ AKI dapat menyebabkan rawat inap yang berkepanjangan, peningkatan angka morbiditas, dan mortalitas pasca operasi.⁴ AKI secara signifikan meningkatkan risiko kematian dalam waktu 90 hari setelah operasi abdomen mayor.⁵ Oleh karena itu, deteksi dini AKI pasca operasi mayor penting untuk dilakukan sebagai upaya untuk melakukan tindakan pencegahan terjadinya AKI pasca operasi.

AKI ditandai dengan penurunan mendadak fungsi ginjal dalam waktu 48 jam dan adanya perubahan kadar kreatinin serum yang kecil ($>0,3$ mg/dL) dari *baseline*. Perubahan kadar kreatinin serum tersebut menjadi kriteria diagnostik AKI.⁶ Perubahan serum kreatinin yang lambat sebagai prediktor AKI menjadikan serum kreatinin tidak dapat dijadikan sebagai biomarker dini AKI. AKI didefinisikan sebagai peningkatan kreatinin serum sebesar 50% yang terjadi 1-3 hari setelah operasi.⁷ Selain itu, protokol pemberian cairan pada operasi abdomen mayor sering dilakukan mengurangi kejadian komplikasi perioperatif seperti kardiopulmoner dan gangguan motilitas usus,⁸ namun terjadi pengenceran kreatinin serum pada pasien yang mendapat banyak cairan dapat menurunkan kadar kreatinin.⁹ Selain itu, produksi kreatinin berkurang pada pasien yang

mengalami hipotermia akibat menurunnya aliran darah, atau kadarnya meningkat karena kerusakan otot akibat pembedahan.¹⁰ Kondisi-kondisi tersebut menyebabkan kadar kreatinin serum tidak bergantung pada GFR sehingga tidak menggambarkan kondisi AKI.¹¹ Pada penelitian sebelumnya menyatakan bahwa konsentrasi *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) meningkat dalam urin dan plasma dalam waktu 2-6 jam setelah operasi pada pasien yang kemudian mengalami AKI.⁷ Bukti tersebut menjadikan NGAL berpotensi sebagai biomarker dini AKI.

NGAL adalah protein 25 kDa yang disintesis di sumsum tulang selama pematangan granulosit. NGAL merupakan indikator awal kerusakan tubulus.³ NGAL plasma terutama berasal dari ginjal yang rusak melalui kebocoran balik tubular dan telah terbukti sebagai penanda awal untuk memprediksi AKI. NGAL dapat digunakan sebagai biomarker dini terjadinya AKI dalam 3 hari setelah operasi abdomen mayor.⁶ NGAL dapat disekresi oleh sel tubulus yang rusak dan ditransfer ke dalam serum dan urin, yang merupakan mekanisme bagaimana NGAL digunakan sebagai biomarker cedera ginjal.¹² Kelemahan penggunaan NGAL sebagai prediktor awal AKI yaitu pendeteksiannya memakan waktu lama dan tidak dapat dilakukan kapan pun.¹³ Selain itu, lebih mahal sekitar 12 kali lipat lebih mahal dibandingkan kreatinin sehingga tidak dapat dilakukan setiap saat dan hanya di fasilitas kesehatan tertentu.¹⁴

Renal Resistive Index (RRI) juga dinyatakan dapat memprediksi tahap awal AKI.¹⁵ RRI merupakan instrumen non-invasif dan dapat menawarkan pengukuran dengan cepat untuk menilai hemodinamik ginjal, dan diperoleh dengan analisis gelombang arteri intrarenal menggunakan USG Doppler.¹ Vasokonstriksi intrarenal merupakan manifestasi awal AKI. Ultrasonografi Doppler ginjal dapat mengukur RRI, suatu indeks sonografi yang mencerminkan perubahan profil aliran darah pada arteri arkuata atau interlobar intrarenal.² RRI mencerminkan hubungan antara penurunan kecepatan kehilangan aliran antara puncak sistol dan akhir diastol di pembuluh darah (ginjal).² RRI yang tinggi saat masuk ICU merupakan prediktor signifikan terhadap perkembangan AKI stadium 2-3 selama minggu pertama.²

Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) dianggap sebagai biomarker diagnostik dini dan sangat prediktif untuk AKI.¹⁶ Saat ini NGAL merupakan gold standart prediktor awal AKI. Penelitian saat ini telah banyak meneliti kegunaan NGAL sebagai prediktor awal AKI pada operasi abdomen mayor namun penelitian RRI sebagai prediktor awal AKI baru dilakukan pada populasi umum di ICU dan belum pernah dilakukan sebelumnya pada operasi abdomen mayor. Perbandingan antara NGAL dan RRI sebagai predictor awal AKI juga telah dilakukan oleh Ginting *et al.* dengan hasil bahwa RRI memiliki sensitivitas yang lebih baik dibandingkan NGAL dalam memprediksi kejadian AKI. Penelitian tersebut dilakukan pada pasien kritis di ICU.¹⁵ Perbandingan NGAL dan RRI sebagai prediktor awal AKI masih sangat terbatas dan belum pernah dilakukan pada operasi abdomen mayor oleh karena itu penelitian ini tertarik untuk meneliti validitas dan akurasi penggunaan *renal resistive index* (RRI) sebagai prediktor awal terjadinya gangguan ginjal akut pada pasien operasi abdomen mayor yang kemudian akan diperbandingkan dengan NGAL.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu Bagaimana validitas dan akurasi penggunaan *renal resistive index* (RRI) sebagai prediktor awal terjadinya gangguan ginjal akut pada pasien operasi abdomen mayor?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui validit dan akurasi penggunaan *renal resistive index* (RRI) sebagai prediktor awal terjadinya gangguan ginjal akut pada pasien operasi abdomen mayor.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk menilai karakteristik kejadian gangguan ginjal akut pada pasien yang menjalani operasi abdomen mayor.
2. Untuk menilai prevalensi kejadian gangguan ginjal akut pada pasien yang menjalani operasi abdomen mayor.

3. Untuk menilai hubungan RRI dengan gangguan ginjal akut pada pasien yang menjalani operasi abdomen mayor.
4. Untuk menilai hubungan NGAL dengan gangguan ginjal akut pada pasien yang menjalani operasi abdomen mayor.
5. Untuk menilai *area under curve* (AUC), sensitivitas, spesifisitas, cut-off dan akurasi diagnostik *renal resistive index* (RRI) sebagai prediktor awal terjadinya gangguan ginjal akut pada pasien operasi abdomen mayor.
6. Untuk menilai *area under curve* (AUC), sensitivitas, spesifisitas, cut-off, dan akurasi diagnostik NGAL sebagai prediktor awal terjadinya gangguan ginjal akut pada pasien operasi abdomen mayor.
7. Untuk membandingkan *area under curve* (AUC), sensitivitas, spesifisitas, akurasi diagnositik antara *renal resistive index* (RRI) dan NGAL sebagai prediktor awal terjadinya gangguan ginjal akut pada pasien operasi abdomen mayor.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu RRI dapat dijadikan sebagai prediktor awal terjadinya gangguan ginjal akut pada pasien operasi abdomen mayor.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai penggunaan *renal resistive index* (RRI) sebagai prediktor awal terjadinya gangguan ginjal akut pada pasien operasi abdomen mayor.

1.5.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat diperoleh informasi mengenai alat yang lebih akurat dalam memprediksi secara dini terjadinya gangguan ginjal akut pada pasien operasi abdomen mayor untuk memberikan kemajuan pelayanan anestesi di masa yang akan datang, terutama pada pelayanan operasi abdomen mayor di Makassar.

1.6 Operasi Abdomen Mayor

Operasi abdomen mayor didefinisikan sebagai operasi intra-peritoneal tanpa keterlibatan primer pada dada, yang melibatkan reseksi luminal dan/atau reseksi organ padat yang berhubungan dengan saluran cerna.¹⁷ Definisi operasi mayor didasarkan pada komorbiditas pasien yang sudah ada sebelumnya, luas dan kompleksitas prosedur, konsekuensi patofisiologisnya, dan hasil klinis berturut-turut.¹⁸ Pasien yang menjalani operasi abdomen mayor cenderung berusia lebih tua, dan menjalani masa operasi dan rawat inap pasca operasi yang lebih lama. Risiko dirawat di perawatan kritis 19 kali lebih besar pada pasien yang menjalani prosedur operasi abdomen mayor. Trauma jaringan operasi (akibat retraksi jaringan, cedera termal, diseksi organ intraperitoneal dan peritoneum, serta mobilisasi usus) menyebabkan stres katabolik, memicu respons inflamasi, dan memengaruhi mikrobioma, yang semuanya meningkatkan kemungkinan komplikasi pasca operasi dan menunda pemulihan kondisi fungsi organ normal.¹⁹ Operasi abdomen mayor meliputi laparotomi, reseksi usus kecil dan/atau kolon (termasuk pembentukan stoma, dengan atau tanpa anastomosis), pembalikan atau pembentukan ileostomi atau kolostomi, esofagektomi, gastrektomi, gastrektomi lengan, bypass lambung, semua reseksi hati dan semua operasi pankreas.²⁰

1.7 Gangguan Ginjal Akut

1.7.1 Pengertian gangguan ginjal akut

Gangguan ginjal akut (AKI) didefinisikan menurut klasifikasi Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) sebagai peningkatan konsentrasi kreatinin serum (Cr) dan dikategorikan menjadi tiga stadium (Tabel 1).²¹ Diagnosis gangguan ginjal akut biasanya mencakup pengukuran konsentrasi kreatinin serum dan keluaran urin, dengan pedoman konsensus yang mendukung kriteria Penyakit Ginjal: Peningkatan Hasil Global (KDIGO). Kriteria ini mendefinisikan gangguan ginjal akut dengan salah satu dari berikut ini: peningkatan kreatinin serum sebesar $\geq 0,3$ mg/dL ($>26,5$ $\mu\text{mol/L}$) dalam waktu 48 jam, peningkatan kreatinin serum hingga $\geq 1,5$ kali lipat dari nilai dasar pasien

dalam tujuh hari sebelumnya, atau volume urin $<0,5$ mL/kg/jam selama enam jam.²²

Tabel 1. Stadium gangguan ginjal akut²³

Stadium	Serum kreatinin	Output urin
1	Peningkatan kreatinin serum sebesar $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) dalam waktu 48 jam sejak timbulnya penyakit atau setelah operasi jantung, atau peningkatan kreatinin serum sebesar 1,5–1,9 kali lipat dari kadar awal	$<0,5$ ml /kg/jam selama 6–12 jam
2	Peningkatan kreatinin serum 2,0–2,9 kali lipat dari kadar awal	$<0,5$ ml/kg/jam selama ≥ 12 jam
3	Peningkatan kreatinin serum sebesar 3,0 kali lipat dari nilai awal atau peningkatan kreatinin serum hingga $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ μ mol/l) atau inisiasi terapi pengganti ginjal	$<0,3$ ml/kg/jam selama ≥ 24 jam atau anuria selama ≥ 12 jam

Dikutip dari: Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(11):697–711.

Definisi KDIGO mengenai AKI sekarang digunakan secara luas dalam literatur perioperatif, implementasi yang tepat dari definisi ini sangat bervariasi terkait jangka waktu diagnosis. AKI pasca operasi didefinisikan sebagai terjadi AKI ketika kriteria KDIGO untuk AKI terpenuhi dalam waktu 7 hari setelah intervensi operatif. AKI yang terjadi secara de novo ≥ 7 hari setelah operasi dapat timbul dalam berbagai konteks yang belum tentu terkait dengan operasi itu sendiri.²⁴

1.7.2 Epidemiologi gangguan ginjal akut pasca operasi abdomen mayor

Operasi menjadi penyebab utama AKI pada pasien rawat inap, terhitung hingga 40% dari kasus AKI di rumah sakit. Insiden AKI pasca operasi bervariasi, tergantung pada kondisi bedah dan definisi AKI yang digunakan, dengan angka tertinggi ditemukan setelah operasi jantung (18,7%), umum (13,2%), dan toraks (12,0%). Heterogenitas yang cukup besar mengenai tingkat AKI yang dilaporkan terkait AKI pasca operasi abdomen mayor. AKI pasca operasi abdomen mayor dilaporkan sebesar 3,1–35,3%.²⁵ Long *et al.* melaporkan bahwa beberapa penelitian tentang AKI pasca operasi abdomen menunjukkan perbedaan frekuensi kejadian

AKI berkisar antara 0,8%-22,4%. Faktor risiko AKI yang terkait dengan bedah kardiovaskular dapat diekstrapolasikan secara langsung ke prosedur bedah perut, mengingat tidak adanya bypass kardiopulmoner dan perbedaan patofisiologi yang disebabkan oleh perubahan tekanan intra-abdomen dan tekanan perfusi ginjal selama dan setelah operasi abdomen. AKI setelah operasi abdomen berhubungan dengan angka kematian 30 hari yang lebih tinggi, bahkan setelah koreksi beberapa penyakit penyerta. Klasifikasi status fisik ASA memprediksi AKI, bahkan setelah disesuaikan dengan eGFR dan faktor risiko lain yang diketahui sebelumnya.²⁶

1.7.3 Faktor risiko gangguan ginjal akut pasca operasi abdomen mayor

Ada beberapa kondisi yang mempengaruhi gangguan ginjal pasca operasi. Faktor risiko ini termasuk disfungsi ginjal yang sudah ada sebelumnya, penurunan curah jantung, seperti pada gangguan jantung kongestif atau syok, diabetes tergantung insulin, dan penyakit arteri perifer yang terjadi bersamaan. Usia lanjut, ras kulit hitam, jenis kelamin perempuan, dan kebutuhan akan intervensi bedah atau dukungan balon intraaortik pra operasi semuanya telah terlibat dalam meningkatkan risiko disfungsi ginjal akut.²⁷

Sejumlah penelitian telah menyelidiki dan mengidentifikasi faktor risiko terkait pasien dan prosedur yang terkait dengan perkembangan AKI, yaitu usia lebih tua, ras Afrika-Amerika, hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit ginjal kronis (CKD). Faktor yang berhubungan dengan pasien seringkali lebih kuat hubungannya dengan kematian pasca operasi dibandingkan faktor bedah. Berfokus pada operasi abdomen mayor, karakteristik demografis pasien seperti jenis kelamin laki-laki, usia lebih tua, dan indeks massa tubuh lebih tinggi, serta penyakit ginjal kronik yang sudah ada sebelumnya, hipertensi, penyakit kardiovaskular, diabetes, penyakit paru obstruktif kronik, kanker metastatik, hipoalbuminemia, penggunaan angiotensin- mengubah inhibitor enzim (ACEI) atau penghambat reseptor angiotensin telah terlibat sebagai predisposisi AKI. Selain itu, beberapa skor penilaian risiko telah dikaitkan dengan insiden AKI yang lebih tinggi. Skor MELD yang lebih tinggi, yang memprediksi perkembangan gangguan hati; skor Indeks Jantung Revisi yang lebih tinggi, yang dikembangkan untuk memprediksi komplikasi jantung dan kematian setelah operasi besar

nonjantung; dan skor SAPS II yang lebih tinggi, yang digunakan untuk mengevaluasi tingkat keparahan penyakit, semuanya berhubungan secara independen dengan AKI. Sejumlah penelitian telah menetapkan pengaruh negatif dari pembedahan atau faktor terkait prosedur pada AKI pada pembedahan abdomen mayor, khususnya penggunaan kontras intravena untuk pencitraan dan intervensi vaskular, penggunaan diuretik dan vasopresor, prosedur yang lebih invasif, episode ketidakstabilan hemodinamik intraoperatif, kebutuhan akan transfusi darah intraoperatif, infus koloid dalam jumlah besar selama pembedahan, anestesi epidural pada reseksi hati dan kasus pembedahan darurat (Tabel 2).²⁵

Tabel 2. Faktor risiko gangguan ginjal akut pasca operasi abdomen mayor²⁵

Faktor	Keterangan
Faktor terkait pasien	- jenis kelamin laki-laki; - usia lebih tua; - indeks massa tubuh lebih tinggi; - penyakit ginjal kronis; - hipertensi; - penyakit kardiovaskular; - kencing manis; - penyakit paru obstruktif kronis; - kanker metastatik; - hipoalbuminemia; - penggunaan penghambat enzim pengubah angiotensin atau penghambat reseptor angiotensin; - MELD yang lebih tinggi, Indeks Jantung Revisi dan skor SAPSII
Faktor terkait prosedur	- penggunaan kontras intravena; - penggunaan diuretik dan vasopresor; - prosedur invasif; - ketidakstabilan hemodinamik intraoperatif; - transfusi darah intra-operasi; - infus koloid besar; - anestesi epidural pada reseksi hati.
Komplikasi terkait prosedur	- bocor; - gangguan napas; - sepsis.

Dikutip dari: Gameiro, Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes

Seiring bertambahnya usia terjadi penurunan kapasitas ginjal dalam beradaptasi terhadap perubahan hemodinamik, aliran plasma ginjal semakin

rendah, dan respon ginjal terhadap faktor vasodilatasi juga berkurang. Pasien lanjut usia juga lebih sering terpapar obat-obatan yang dapat mempengaruhi fungsi ginjal, seperti diuretik dan media kontras. Komorbid seperti diabetes melitus diketahui merupakan faktor risiko kerentanan terjadinya AKI. Hiperglikemia juga telah terbukti mempengaruhi ginjal terhadap iskemia, mikrovaskulopati, dan peradangan interstitial. Komorbid hipertensi juga dapat menyebabkan AKI. Hipertensi yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan pembuluh darah di sekitar ginjal menyempit, melemah, atau mengeras, sehingga mengakibatkan aliran darah ke jaringan ginjal tidak mencukupi dan ginjal kehilangan kemampuannya dalam menyaring darah dan mengatur cairan, hormon, asam, dan garam dalam tubuh. Pembedahan menyebabkan peningkatan hormon katabolik dan sitokin yang meningkatkan sekresi hormon antidiuretik, mengaktifkan RAAS, meningkatkan aldosteron, juga menyebabkan retensi natrium dan air serta hilangnya kalium.²⁸

Hipertensi intra-abdominal (IAH), atau sindrom kompartemen perut juga merupakan faktor risiko AKI. Selain itu, berkurangnya aliran darah ginjal yang disebabkan oleh IAH menyebabkan perkembangan AKI. Operasi abdomen merupakan faktor risiko IAH. Operasi laparoskopi lebih kecil kemungkinannya untuk mengalami AKI dibandingkan pasien yang menjalani operasi terbuka. Hal ini disebabkan oleh adanya keuntungan lain dari operasi laparoskopi (yaitu, lebih sedikit perdarahan) dan bias seleksi, karena operasi terbuka sering dilakukan pada pasien dengan status parah atau dalam keadaan darurat.²⁹

1.7.4 Patogenesis gangguan ginjal akut pasca operasi abdomen mayor

Patogenesis AKI pasca operasi bersifat kompleks dan multifaktorial. Berkurangnya cairan pada periode pra operasi sebagai akibat dari rejimen rutin dan hilangnya cairan karena patologi yang terjadi bersamaan, dan periode perioperatif akibat kehilangan darah dan cairan intravaskular, kehilangan yang tidak dapat dirasakan, dan apa yang disebut dengan kehilangan cairan efek ruang ketiga, melalui ekstrasvasi cairan keluar dari kompartemen vaskular. Ventilasi mekanis pada pasien yang diintubasi merupakan mekanisme tambahan untuk meningkatkan kehilangan cairan selama anestesi umum. Kebutuhan cairan

perioperatif bervariasi sesuai dengan tingkat kerusakan bedah. Respon ginjal terhadap hipoperfusi dengan dilatasi arteriol aferen dan vasokonstriksi arteriol eferen untuk mempertahankan filtrasi glomerulus selain respon neurohormonal sebagai sarana untuk meningkatkan volume intravaskular. Peningkatan hormon simpatomimetik menyebabkan vasokonstriksi kortikal ginjal, yang merupakan upaya kompensasi untuk mendistribusikan kembali aliran darah ke medula ginjal, namun pada kenyataannya menyebabkan iskemia medula yang sangat rentan karena peningkatan kebutuhan metaboliknya. Kebanyakan anestesi menyebabkan vasodilatasi perifer dan depresi miokard, juga mengganggu perfusi ginjal. Efek dari pembedahan menghasilkan peningkatan hormon katabolik dan sitokin, yang menyebabkan peningkatan sekresi hormon antidiuretik, yang akan mengakibatkan retensi air. Peningkatan aldosteron, melalui aktivasi sistem renin-angiotensin, terkait dengan peningkatan glukokortikoid menyebabkan retensi natrium dan air serta kehilangan kalium. Aktivitas renin plasma juga meningkat akibat penurunan volume darah yang bersirkulasi. Dengan demikian, penyesuaian homeostasis cairan dan elektrolit secara keseluruhan terjadi karena gangguan ekskresi air, gangguan ekskresi natrium, dan peningkatan ekskresi kalium.²⁵

Pasien dengan terapi ACEI jangka panjang memiliki risiko lebih tinggi mengalami disfungsi ginjal pasca operasi akibat hilangnya kemampuan sistem renin-angiotensin untuk mengkompensasi penurunan perfusi ginjal. Ginjal yang iskemik lebih rentan terhadap pengaruh buruk yang berkelanjutan, seperti nefrotoksin dan sepsis. Nefrotoksin seperti media kontras meningkatkan vasokonstriksi intrarenal, menurunkan suplai darah meduler dan menyebabkan peningkatan beban osmotik pada nefron meduler yang menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen padahal tekanan oksigen jaringan sudah rendah. Namun dalam banyak kasus, tindakan hemodinamik atau toksik tampaknya tidak cukup dalam patogenesis AKI. Peran faktor nonhemodinamik, seperti kaskade inflamasi disfungsi, stres oksidatif, aktivasi jalur proapoptosis, perbedaan ekspresi molekuler, dan perdagangan leukosit berkaitan dengan perkembangan AKI. Selama operasi abdomen, respon pro-inflamasi diaktifkan oleh pelepasan beban endotoksin dari iskemia usus, gangguan perfusi viseral, dan endotoksemia portal.

Pada periode postiskemik atau reperfusi terdapat cedera tubular lebih lanjut yang disebabkan oleh spesies oksigen reaktif dan peradangan jaringan.²⁵

1.7.5 Biomarker gangguan ginjal akut

Keterbatasan keluaran urin dan kreatinin serum dalam mengidentifikasi AKI pasca operasi, banyak upaya telah difokuskan pada mengidentifikasi biomarker baru lainnya yang terkait dengan proses patofisiologis yang mendasari AKI. Identifikasi dini dapat memberikan peluang untuk melakukan intervensi tepat waktu pada kelompok pasien yang berisiko lebih tinggi terkena AKI, namun juga, yang penting, dapat mencegah intervensi jika tidak ada cedera parenkim ginjal yang mendasarinya. Banyak biomarker yang dijelaskan sampai saat ini merupakan indikasi kerusakan tubulus ginjal. Salah satu biomarker yang awalnya menjanjikan adalah NGAL. Peningkatan kadar urin dan plasma hampir sepuluh kali lipat dalam waktu 2 jam diidentifikasi pada pasien yang kemudian berkembang menjadi AKI. Namun, data selanjutnya menunjukkan bahwa kadar NGAL meningkat tidak hanya sebagai respons terhadap perkembangan AKI tetapi juga selama kondisi inflamasi kronis dan akut lainnya, dan disarankan agar penggunaan NGAL harus menunggu sampai tes NGAL spesifik ginjal tersedia. Biomarker yang terkait dengan penghentian siklus sel G1 tubular, penghambat jaringan metalloproteinase 2 dan protein pengikat IGF 7, telah terbukti menjadi prediktor independen AKI. Kombinasi serum kitinase 3-like protein 1 dikombinasikan dengan NGAL mungkin menjanjikan, dengan hasil awal menunjukkan nilai prediksi yang baik untuk AKI stadium 2/3. Kebanyakan biomarker mencerminkan cedera tubular atau stres yang terjadi setelah cedera. Namun, beberapa bukti terbaru menunjukkan adanya potensi biomarker untuk digunakan pada kondisi pra operasi untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi terkena AKI. Dickkopf-3 urin (DKK3), penanda stres tubular ginjal kronis yang berhubungan dengan fibrosis ginjal dalam perkembangan CKD, telah diteliti pada pasien yang menjalani operasi jantung. Peningkatan kadar DKK3/kreatinin dikaitkan dengan risiko AKI.¹¹

Biomarker AKI pasca operasi terutama operasi jantung meliputi NGAL, kombinasi dari Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) urin, N-asetil-beta-d-

glukosaminidase, penghambat jaringan metalloproteinases-2 (TIMP-2) dan protein pengikat faktor pertumbuhan seperti insulin 7 (IGFBP7).²⁵ Selain NGAL, biomarker seperti serum cystatin C, molekul cedera ginjal urin dan sebagainya berpotensi berguna untuk memprediksi AKI dalam perawatan kritis. Namun, sebagian besar biomarker ini belum digunakan secara luas dalam praktik klinis, dan pendeteksiannya memakan waktu lama dan tidak dapat dilakukan kapan pun. Perhitungan RRI berbasis Doppler dan skor ultrasonografi Doppler kekuatan semikuantitatif (PDU) memberikan penyelidikan yang cepat, non-invasif, dan berulang, dapat memberikan deteksi AKI dini pada pasien yang dirawat di ICU.¹³

1.8 *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL)

1.8.1 Biologi NGAL

NGAL manusia awalnya diidentifikasi sebagai protein 25 kDa yang terikat secara kovalen dengan matriks metalloproteinase-9 (MMP-9) dari neutrofil. Seperti lipokalin lainnya, NGAL membentuk struktur tersier berbentuk tong dengan kelopak hidrofobik yang mengikat molekul lipofilik kecil. ILigan utama NGAL adalah siderofor, molekul pengikat besi kecil. Di satu sisi, siderofor disintesis oleh bakteri untuk memperoleh zat besi dari lingkungan, dan NGAL memberikan efek bakteristatik dengan menghabiskan siderofor. Di sisi lain, siderofor yang diproduksi oleh eukariota berpartisipasi dalam perpindahan zat besi yang dimediasi oleh NGAL yang sangat penting untuk berbagai respons seluler seperti proliferasi dan diferensiasi. Meskipun NGAL hanya diekspresikan pada tingkat yang sangat rendah di beberapa jaringan manusia, hal ini secara nyata diinduksi pada sel epitel jaringan manusia yang terluka, termasuk ginjal, usus besar, hati dan paru-paru. Hasil ini memberikan mekanisme molekuler potensial untuk peran NGAL yang terdokumentasi dalam meningkatkan fenotip epitel, baik selama perkembangan ginjal dan setelah AKI. NGAL secara nyata diinduksi pada sejumlah kanker pada manusia, yang sering kali merupakan prediktor penyakit yang buruk. prognosis.²¹ Protein NGAL yang diekspresikan secara berlebihan berikatan dengan MMP-9, sehingga mencegah degradasi MMP-9 dan meningkatkan aktivitas enzim MMP-9. Pada gilirannya, aktivitas MMP-9

mendorong perkembangan kanker dengan mendegradasi membran basal dan matriks ekstraseluler, membebaskan faktor pertumbuhan endotel vaskular, sehingga memungkinkan angiogenesis, invasi, dan metastasis.³⁰ NGAL disintesis oleh jaringan usus, hati, dan paru-paru dan dapat dideteksi dalam plasma darah. Pada orang dewasa yang sehat, nilai NGAL plasma normal sekitar 50-90 ng/mL³, sedangkan NGAL urin normal sekitar 2–113 ng/mL.³¹ Penelitian lain menyatakan bahwa cut-off plasma NGAL untuk prediksi AKI sebesar 285 ng/mL.³²

1.8.2 Peran NGAL sebagai prediktor gangguan ginjal akut

Pada penelitian Mustafayeva *et al.*, NGAL telah terbukti lebih efisien dalam memprediksi perkembangan AKI pada pasien yang menjalani laparotomi abdominal mayor. NGAL dapat memprediksi perkembangan AKI pada tahap awal (6 jam pasca operasi).³ Pada penelitian Hunsicker *et al.*, plasma NGAL yang diukur pada saat masuk ICU dapat digunakan sebagai penanda awal untuk menyingkirkan kemungkinan terjadinya AKI dalam 3 hari setelah operasi abdomen mayor.⁶

Pada penelitian Andriani *et al.* menunjukkan bahwa pada cut-off point 150 ng/mL, NGAL plasma memiliki sensitivitas 88%, spesifisitas 81%, nilai prediksi positif 88%, nilai prediksi negatif 81% dan akurasi 85% dalam memprediksi AKI. Pemeriksaan NGAL plasma lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan serum kreatinin.³³ Pada penelitian Nath *et al.*, NGAL plasma yang diukur 24 jam setelah masuk rumah sakit merupakan kandidat biomarker AKI dengan sensitivitas dan spesifisitas yang dapat diterima (AUC 0,80) yang dapat memprediksi AKI sebelum kreatinin serum meningkat. Dengan nilai cut-off 391 ng/mL, NGAL plasma dapat memprediksi AKI sebelum peningkatan kreatinin serum dalam darah.³⁴

NGAL adalah biomarker yang dilepaskan dari neutrofil matang selama diapedesis dan dari nefron selama cedera ginjal dan iskemia. NGAL terakumulasi dan terdeteksi lebih awal setelah cedera ginjal dibandingkan dengan kreatinin plasma dan dapat membedakan antara cedera ginjal struktural dan fungsional seperti iskemia. Kadar NGAL yang tinggi saat masuk rumah sakit berhubungan dengan kejadian AKI pasca operasi jantung.³⁵

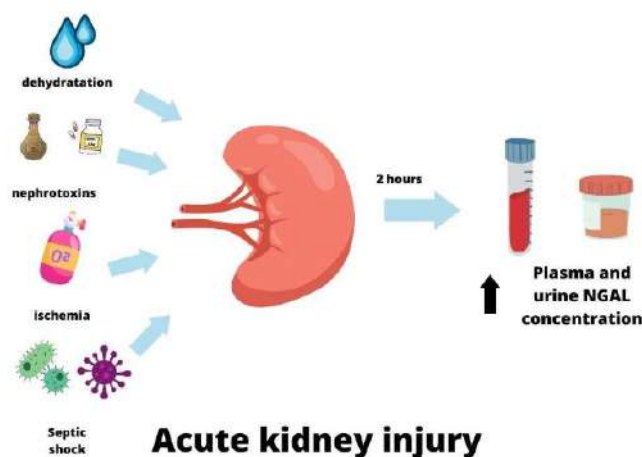
Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa plasma NGAL dapat berfungsi sebagai biomarker yang berguna untuk prediksi AKI pada pasien berisiko tinggi. Namun urin NGAL memperkirakan AKI lebih baik dibandingkan plasma NGAL pada pasien CKD.³⁶ NGAL merupakan protein fase akut dan berperan dalam inflamasi. Konsentrasi serumnya berkorelasi positif dengan sitokin inflamasi, yang sangat tinggi pada syok septik dan keganguan organ terkait sepsis. Mekanisme antibakteri utamanya adalah pengaturan metabolisme zat besi, namun mungkin juga mempunyai pengaruh pada kemotaksis, adhesi, dan migrasi sel-sel inflamasi. Kadar NGAL dapat diperkirakan dalam plasma, urin, dan cairan biologis seperti limbah peritoneum, cairan serebrospinal, air liur, air mata, dan ASI. Karena konsentrasi NGAL plasma dan urin meningkat dengan cepat setelah cedera ginjal, hal ini dapat berperan sebagai penanda biologis pada gangguan ginjal. Peningkatan konsentrasi NGAL ditemukan pada penyakit ginjal akut dan kronis.³⁷

Dalam penelitian cross-sectional terhadap orang dewasa dengan AKI (penggandaan kreatinin serum) yang disebabkan oleh berbagai etiologi, peningkatan nyata dalam urin dan serum NGAL dicatat oleh western blotting bila dibandingkan dengan kontrol normal. Kadar NGAL urin dan serum berkorelasi dengan kreatinin serum, dan biopsi ginjal pada subjek dengan AKI menunjukkan akumulasi NGAL imunoreaktif yang intens di tubulus kortikal, menegaskan NGAL sebagai indeks sensitif dari AKI yang sudah ada pada manusia.³⁰

NGAL disintesis di jaringan ginjal melalui beberapa mekanisme cedera ginjal, seperti iskemik, nefrotoksik, atau septik. NGAL dapat dideteksi dalam plasma dalam waktu dua jam setelah AKI, dengan konsentrasi puncak setelah 6 jam. Peningkatan kadar NGAL serum diamati selama kurang lebih lima hari setelah AKI sebelum menurun. AKI juga mengakibatkan peningkatan kadar NGAL urin. Peningkatan NGAL serum dan urin, akibat AKI, diamati 24 jam lebih awal dibandingkan peningkatan kreatinin. NGAL merupakan penanda kerusakan tubulus ginjal karena dilepaskan dari tuba distal. Molekul tersebut disaring melalui membran glomerulus dan diserap kembali di tubulus proksimal ginjal. NGAL yang diamati dalam urin disebabkan oleh kerusakan tubulus proksimal

atau berasal dari sintesisnya yang diatur di bagian distal nefron, terutama di bagian ascending dan lengkung Henle, dan di saluran pengumpul.³⁷ Pada AKI, peningkatan urin NGAL terjadi akibat kerusakan tubulus proksimal dan gangguan serapan NGAL serta peningkatan sintesis NGAL di bagian distal nefron. Peningkatan NGAL serum terjadi akibat kerusakan glomerulus, gangguan filtrasi NGAL dan akumulasi NGAL plasma dan peningkatan sintesis NGAL oleh neutrofil.³⁷

Peningkatan kadar NGAL plasma pada AKI bersifat multifaktorial. Salah satu sumber NGAL dalam serum adalah proses aktivasi neutrofil dan monosit selama fase reaksi akut. Selain itu, sintesis NGAL di hati dan paru-paru selama AKI meningkat secara signifikan. Selain itu, penurunan fungsi ginjal menyebabkan akumulasi NGAL dalam plasma, dan peningkatan konsentrasi serum. Kesimpulannya, NGAL dapat digunakan sebagai biomarker gangguan ginjal akut. Namun, kegunaannya terbatas pada beberapa penyakit, terutama ketika terjadi peradangan sistemik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar NGAL mungkin lebih baik daripada konsentrasi kreatinin serum untuk prediksi AKI bila diukur pada waktu yang sama. Mekanisme peningkatan NGAL disajikan Gambar 1.³⁷



Gambar 1. NGAL pada cedera ginjal akut
Dikutip dari: (Romejko)

1.8.3 Faktor yang berhubungan dengan kadar NGAL

NGAL dapat menjadi penanda peritonitis. Konsentrasi NGAL serum yang tinggi diamati pada aterosklerosis, hipertensi, infark miokard, dan gangguan jantung. Kadar NGAL meningkat seiring dengan parahnya aterosklerosis dan penyakit arteri koroner. Peningkatan NGAL juga bisa mengindikasikan ketidakstabilan plak aterosklerotik. NGAL merupakan prediktor perkembangan sindrom kardiorenal. NGAL juga berperan dalam komplikasi metabolik. Kadar NGAL dalam plasma ditemukan meningkat pada individu yang mengalami obesitas dan cenderung melakukan fungsi anti-inflamasi. Sintesis NGAL dirangsang oleh peningkatan konsentrasi glukosa serum; oleh karena itu, kadar NGAL juga meningkat pada diabetes dan resistensi insulin. NGAL juga terlibat dalam proses tumor seperti proliferasi sel, migrasi, resistensi multidrug, dan imunotoleransi, yang meningkatkan agresivitas penyakit dan mendorong metastasis. Selain itu, NGAL berhubungan dengan patogenesis sindrom Sjögren primer, gangguan kognitif, dan penyakit Alzheimer, serta penyakit paru obstruktif kronik.³⁷

1.9 Renal Resistive Index (RRI)

1.9.1 Pengukuran RRI

Renal Resistive Index (RRI) didefinisikan oleh Léandre Pourcelot pada tahun 1974 sebagai perbedaan antara kecepatan puncak sistolik dan akhir diastolik dibagi dengan kecepatan puncak sistolik, yang diukur menggunakan bentuk gelombang USG Doppler arteri. RRI pada awalnya diselidiki dengan tujuan untuk meningkatkan diagnosis pada obstruksi saluran kemih atau trombosis vena ginjal. Karena kurangnya spesifisitasnya, RRI segera terbukti tidak mampu berkontribusi terhadap diagnosis spesifik berbagai kondisi patologi ginjal. RRI mencerminkan interaksi yang kompleks antara sirkulasi sistemik dan mikrosirkulasi ginjal. Harus dianggap sebagai penanda risiko kardiovaskular sistemik di luar signifikansi prognostiknya terhadap penyakit ginjal.³⁸ RRI mengukur kecepatan aliran di arteri ginjal intraparenkim dengan nilai normal sekitar 0,60-0,70 pada orang dewasa.²¹ Penelitian lain melaporkan kisaran normal RRI adalah 0,50–0,70. Untuk orang

dewasa, nilai ambang batas RRI 0,70 merupakan indikator normal resistensi pembuluh darah ginjal (RVR), dan semua nilai di atas 0,70 menunjukkan peningkatan RVR.³⁹

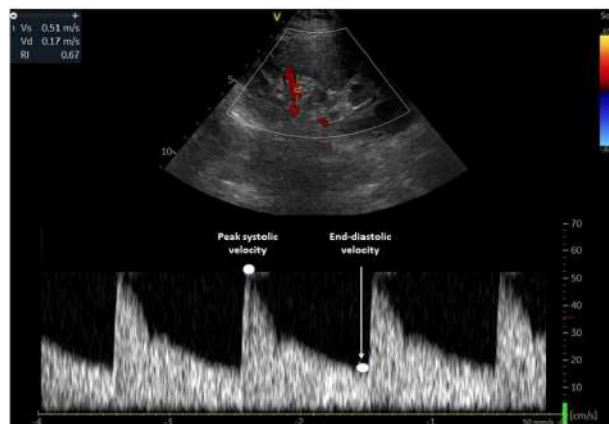
Evaluasi RRI USG dupleks melibatkan visualisasi penanda anatomi wilayah tertentu yang diinginkan dalam mode B, mengidentifikasi pembuluh darah berdasarkan aplikasi Doppler warna, dan mencatat parameter aliran darah melalui sinyal spektral. Dengan demikian, jenis pemeriksaan ini memiliki keuntungan dalam memberikan informasi morfologi dan fungsional dengan menggunakan teknologi non-invasif, berbiaya rendah, dan sangat sensitif. Tabel 3 menyajikan persamaan yang mendefinisikan RRI dan persyaratan standar untuk pengukuran yang benar.³⁸

Tabel 3. Persyaratan standar untuk mengevaluasi indeks resistif ginjal dengan USG Doppler

Definisi	RRI
Posisi pasien untuk pemeriksaan	Dorsal dekubitus
Penanda anatomi	Visualisasi ginjal pada sumbu longitudinal
Pembuluh darah	Arteri interlobar (berdekatan dengan piramida medula)
Transduser	Transduser lengkung frekuensi rendah
Penyesuaian untuk optimasi gambar	Keuntungan setinggi mungkin, menghindari “pendarahan warna”
- Doppler Warna	Filter terendah
- Doppler berdenyut	Frekuensi pengulangan pulsa rendah 1–1,5 kHz, sementara itu, sejauh mungkin, membatasi fenomena aliasing Volume sampel 1–2 mm ditempatkan di tengah lumen untuk perekaman sinyal spektral; perolehan setinggi mungkin tanpa noise
Jumlah pengukuran	Tiga hingga lima bentuk gelombang yang dapat direproduksi di area berbeda di setiap ginjal (kutub atas, tengah, dan bawah) RRI dari bentuk gelombang ini dirata-ratakan untuk mendapatkan nilai rata-rata RRI untuk setiap ginjal
Nilai normal	Nilai $0,60 \pm 0,01$ (rata-rata $\pm$ SD) biasanya dianggap normal; nilai 0,70 dianggap sebagai ambang batas atas normal pada orang dewasa. Akan lebih akurat jika RRI dikaitkan dengan nilai referensi dari populasi umum, yang bervariasi berdasarkan usia dan jenis kelamin.

Dikutip dari: Darabont

Kondisi yang dapat mempengaruhi keakuratan pengukuran RRI termasuk hipotensi berat, aritmia, manuver Valsava, dan kompresi ginjal akibat pengumpulan cairan perirenal atau subkapsular. Gambar 2 mengilustrasikan bagaimana RRI dinilai menggunakan bentuk gelombang ultrasonografi Doppler pada tingkat arteri interlobar ginjal. Transduser ditempatkan di arteri interlobar dan spektral Doppler memeriksa kecepatan puncak sistolik dan akhir diastolik. RI ginjal dihitung menggunakan rumus berikut: (kecepatan sistolik maksimum–kecepatan diastolik minimum)/kecepatan sistolik maksimum.^{38,39}



Gambar 2. Evaluasi indeks resistif ginjal menggunakan USG Doppler
Dikutip dari: Darabont

Saat ini, RRI tidak lagi dianggap hanya sebagai ukuran resistensi pembuluh darah ginjal, namun lebih sebagai parameter yang mencerminkan kondisi hemodinamik mikrosirkulasi ginjal dan sirkulasi sistemik, dalam proporsi bervariasi yang ditentukan oleh konteks patologis tertentu. Charles O'Neill telah menunjukkan bahwa, dengan menata ulang persamaan umum RRI dan mengganti kecepatan dengan rasio antara gradien tekanan (ΔP) dan hasil kali hambatan dengan luas lumen ($R \times LA$), ternyata RRI memang demikian tidak bergantung pada resistensi pembuluh darah:

$$RRI = 1 - \frac{P_{diast} - P_0}{P_{syst} - P_0} \times \frac{LA_{systolic}}{LA_{diastolic}},$$

dimana P_0 mewakili kombinasi tekanan interstisial dan tekanan vena (tekanan baji kapiler ginjal), fraksi tekanan merupakan fungsi dari tekanan nadi, dan fraksi luas

lumen pada sistol dan diastol merupakan fungsi kepatuhan. Jenis perhitungan ini dengan jelas menunjukkan bahwa RRI bervariasi menurut tekanan interstisial dan kapiler di ginjal (P0); itu berhubungan langsung dengan tekanan nadi (PP) dan berbanding terbalik dengan kepatuhan vaskular.³⁸

1.9.2 Peran RRI sebagai predictor AKI

Penelitian ini Zhi *et al.* menyatakan bahwa RRI yang diukur 6 jam setelah masuk ICU berguna dalam memprediksi AKI stadium 3. Skor RRI efektif memprediksi AKI stadium 2 atau 3 pada pasien gangguan jantung, namun tidak pada pasien sepsis.¹³ Pada penelitian Mulier *et al.* menyatakan bahwa RRI saat masuk ICU merupakan prediktor awal dan diskriminator independen yang signifikan terhadap perkembangan AKI stadium 2 dan 3 selama minggu pertama, namun tidak untuk AKI stadium 1. Titik potong RRI yang optimal untuk diskriminasi AKI stadium 2-3 pada populasi kami adalah 0,74 (sensitivitas 53%, spesifisitas 87%). Prediksi AKI meningkat ketika tingkat keparahan penyakit (APACHE III) dan keseimbangan cairan. Hal ini menunjukkan bahwa RRI saja tidak cukup sensitif untuk digunakan sebagai satu-satunya diskriminator dalam pengembangan AKI. Namun jika RRI tinggi, risiko terjadinya AKI juga tinggi terutama pada pasien dengan tingkat keparahan penyakit tinggi dan keseimbangan cairan positif.² Pada penelitian Cruz *et al.*, peningkatan RRI mungkin berperan dalam memprediksi AKI, inisiasi RRT, dan kematian pada pasien dengan pneumonia SARS-CoV-2 yang parah.¹ Pada penelitian Pnanditas *et al.* RRI yang dipandu oleh ultrasonografi yang diukur pada 6 jam menjadi prediktor diagnostik yang baik AKI pada sepsis.⁴⁰ Pada penelitian Handayani *et al.*, nilai RRI > 0,7 memiliki sensitivitas 91,66%, spesifisitas 62,5%, dan akurasi 80% dengan nilai prediksi positif 78,57% dan nilai prediksi negatif 83,33% dalam memprediksi kejadian AKI pada pasien kritis yang dirawat di ruang ICU.⁴¹

Hubungan antara RRI dan perkembangan AKI kemungkinan besar mencerminkan jalur patogenik ganda, termasuk faktor prerenal, intrarenal, dan pascarenal. Vasokonstriksi intrarenal sebagai respons terhadap syok atau kepatuhan pembuluh darah ginjal yang buruk, mencerminkan disfungsi endotel kronis akut, atau hambatan aliran keluar ginjal (CVP tinggi).² RRI dianalisis

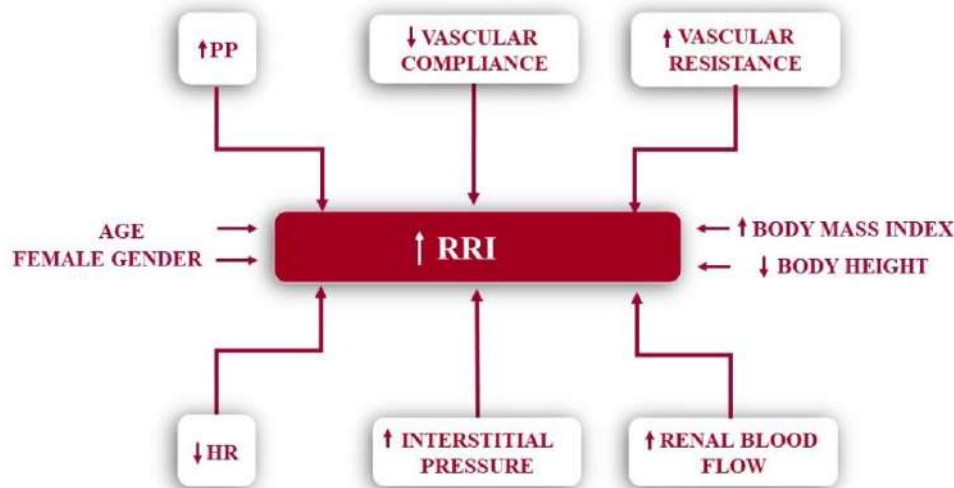
sehubungan dengan AKI dari dua perspektif utama: kegunaannya dalam membedakan antara cedera ginjal reversibel (pra-ginjal) dan persisten (nekrosis tubular akut) dan prediksi perkembangan AKI pada pasien sakit kritis. Ketika datang ke diagnosis banding antara AKI reversibel dan ireversibel, beberapa penelitian dan meta-analisis mendukung gagasan bahwa AKI ireversibel ditandai dengan nilai RRI yang lebih tinggi, perbedaan dalam kaitannya dengan bentuk AKI reversibel berada di atas 0,75. Kemampuan RRI untuk memprediksi AKI dipelajari dalam kondisi klinis yang berbeda: pada pasien sakit kritis, pada pasien syok, pada bedah jantung dengan bypass kardio-pulmonal, dan setelah TAVR. Nilai RRI berkisar antara 0,70 hingga 0,795 terbukti berkorelasi signifikan dengan risiko AKI pada kategori pasien tersebut.³⁸

1.9.3 Faktor yang berhubungan dengan RRI

RRI arteri berkorelasi tidak hanya dengan resistensi arteri intrarenal tetapi juga dengan kepatuhan arteri (yaitu, tekanan interstisial ginjal dan intraabdomen), usia, dan parameter hemodinamik sentral. RRI juga berkorelasi positif dengan usia, dosis katekolamin, perbedaan tekanan nadi, dan penyakit jantung koroner dengan komplikasi, dan korelasi negatif ditemukan antara RRI dan MAP.¹³ RRI pada ginjal yang ditransplantasikan bervariasi berdasarkan usia, prognosis umum, dan parameter vaskular sistemik penerima dibandingkan dengan karakteristik histopatologis dan kelangsungan hidup cangkokan. Kekakuan aorta mempengaruhi RRI melalui peningkatan tekanan sentral sistolik dan penurunan tekanan sentral diastolik. Seperti otak, ginjal rentan terhadap fluktuasi tekanan tinggi yang dapat berlipat ganda amplitudonya seiring bertambahnya usia. Selain itu, stres pulsatil dapat menyebabkan disfungsi endotel pada arteri ginjal kecil. Di sisi lain, penyakit ginjal mikrovaskuler juga dapat muncul, bersamaan atau tidak, dengan pengerasan arteri sentral, yang menyebabkan penurunan kepatuhan dan nilai RRI yang tinggi.

Ada dua faktor hemodinamik lagi yang dapat meningkatkan RRI: aliran darah ginjal yang tinggi dan detak jantung yang lambat. Bradikardia meningkatkan RRI karena pemanjangan diastol menurunkan kecepatan akhir diastolik. RRI meningkat seiring bertambahnya usia dan indeks massa tubuh,

sedikit lebih tinggi pada wanita, dan berkorelasi terbalik dengan tinggi badan. Faktor penentu utama RRI diulas pada Gambar 3.³⁸



Gambar 3. Penentu indeks resistif ginjal
Dikutp dari: (Darabont)

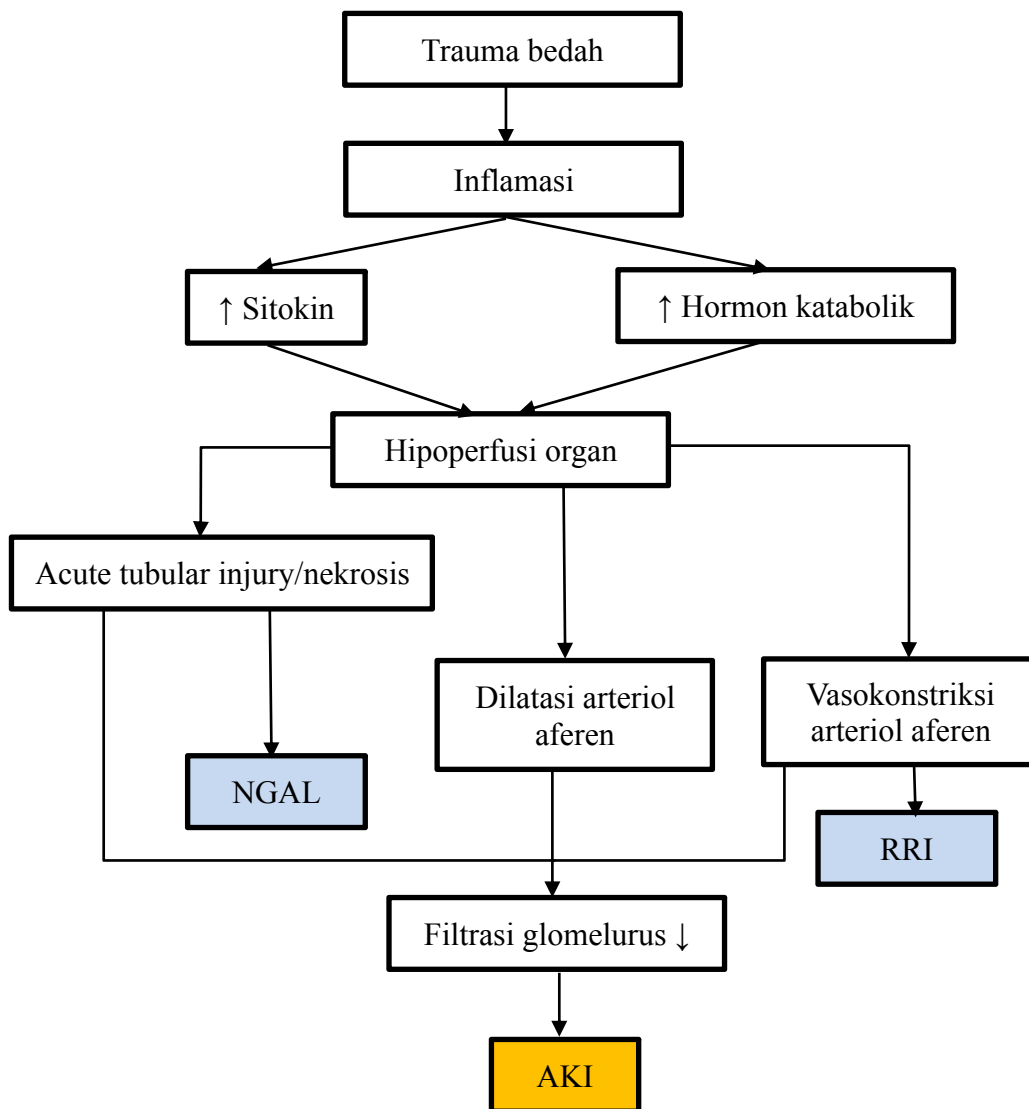
1.10 Perbandingan NGAL dan RRI Sebagai prediktor Gangguan Ginjal

Akut

Penelitian Ginting *et al.*, meneliti pada pasien kritis dengan hasil bahwa terdapat perbedaan RRI yang signifikan antara kelompok AKI dan kelompok non-AKI. RIR mempunyai sensitivitas 71%, spesifisitas 84%, dan akurasi 87% dalam memprediksi kejadian AKI dengan AUC = 0,873. Sementara itu, NGAL mempunyai sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi (masing-masing 66%, 89%, 78%) dalam prediksi dini kejadian AKI pada pasien sakit kritis. Nilai RRI pada kelompok AKI lebih tinggi dibandingkan kelompok non-AKI. RRI memiliki sensitivitas yang lebih baik dibandingkan NGAL dalam memprediksi kejadian AKI. RRI mempunyai sensitivitas yang lebih baik dibandingkan NGAL dalam memprediksi kejadian AKI pada pasien sakit kritis. Namun nilai NGAL yang tinggi juga dapat menjadi penanda terjadinya AKI, karena memiliki sensitivitas yang tinggi. Hal ini karena NGAL merupakan glikoprotein yang disimpan dalam butiran neutrofil matang dan ditemukan dilepaskan oleh sel tubulus ginjal setelah kerusakan tubular akut. Pemeriksaan laboratorium dapat mendeteksi peningkatan NGAL beberapa jam setelah terjadinya kerusakan tubulus.¹⁵

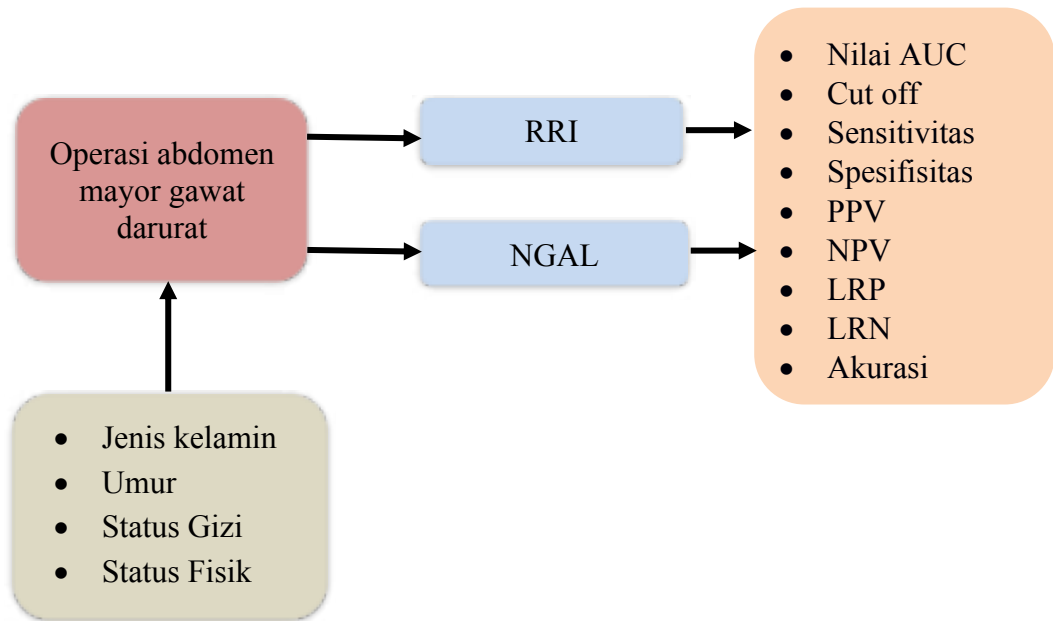
Pada penelitian Zaiotun *et al.* membandingkan kinerja kadar RRI, serum NGAL (sNGAL), NGAL urin (uNGAL), dan serum Cys C sebagai prediktor awal diagnosis dan persistensi AKI terkait sepsis. Nilai RRI yang diukur langsung $\geq 0,72$ merupakan alat terbaik untuk memprediksi diagnosis AKI (area di bawah kurva karakteristik operasi penerima, AUROC = 0,905). Cys C yang diukur langsung $\geq 15,1$ mg/l merupakan alat terbaik untuk memprediksi persistensi AKI (AUROC = 0,977). Nilai RRI yang diukur langsung menjadi alat prediksi terbaik untuk AKI terkait sepsis, sedangkan Cys C adalah alat prediksi terbaik untuk persistensi dan mortalitas 28 hari penyakit tersebut. Nilai RRI awal yang diukur langsung merupakan alat terbaik untuk memprediksi AKI namun merupakan alat yang sangat buruk untuk memprediksi persistensinya. Nilai RRI pada 24 jam setelah masuk ICU merupakan alat yang baik untuk memprediksi persistensi AKI.⁴²

1.11 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

1.12 Kerangka Konsep



Keterangan:



Gambar 5. Kerangka konsep

BAB II

METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain kohort prospektif.

2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

2.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di RSUP Wahidin Sudirohusodo.

2.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari – Maret 2025.

2.3 Populasi dan Sampel Penelitian

2.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini yaitu seluruh pasien yang menjalani prosedur operasi abdomen mayor gawat darurat di RSUP Wahidin Sudirohusodo.

2.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian yaitu pasien yang menjalani prosedur operasi abdomen mayor gawat darurat di RSUP Wahidin Sudirohusodo yang memenuhi kriteria inklusi.

2.4 Perkiraan Besar Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan convenience sampling yaitu sampel yang ditemui ditempat penelitian yang memenuhi kriteria penelitian dijadikan sampel penelitian sampai jumlah sampel terpenuhi. Perkiraan besar sampel dihitung dengan menggunakan persamaan berikut:⁴³

Keterangan:

- n = Besar sampel yang dibutuhkan
- = Nilai standar kesalahan tipe satu ditetapkan 5 % = 1,96
- σ = Estimasi standar deviasi = 0,4⁶
- d = Margin error = 0,14

Berdasarkan rumus diatas, maka dapat dilakukan perhitungan yaitu

Hasil perhitungan diperoleh jumlah sampel minimal adalah sebanyak 32 orang. Jumlah sampel ditambah 10% (4 orang) untuk mengantisipasi sampel yang drop out. Dengan demikian, jumlah sampel minimal penelitian ini adalah 36 orang.

2.5 Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out

2.5.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah :

- a. Pasien yang menjalani operasi abdomen mayor gawat darurat dengan anestesi umum.
- b. Umur 18-65 tahun.
- c. Pasien dengan IMT < 30 kg/m²
- d. Pasien dengan ASA PS I-III
- e. Pasien yang bersedia mengikuti penelitian

2.5.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah :

- a. Pasien dengan penyakit gangguan ginjal dan penyakit ginjal lainnya sebelum operasi.
- b. Pasien dengan ekogenisitas perut yang buruk
- c. Pasien dengan insufisiensi ginjal akut atau kronis yang parah yang didefinisikan sebagai eGFR <30 ml/menit/1,73 m²
- d. Pasien dengan ketergantungan dialisis, transplantasi ginjal, stenosis arteri ginjal
- e. Pasien hamil
- f. Pasien dengan mono-ginjal, tumor ginjal, atau kelainan anatomi ginjal.

- g. Pasien dengan gangguan hati
- h. Pasien dengan gangguan jantung dan pernafasan yang parah
- i. Pasien yang menggunakan penghambat enzim pengubah angiotensin dan obat antiinflamasi nonsteroid
- j. Pasien yang mengalami gangguan napas pasca operasi
- k. Pasien syok kardiogenik dan sepsis.

2.6 Kriteria Drop Out

Kriteria drop out dalam penelitian ini adalah :

- a. Pasien yang mengalami komplikasi selain gangguan ginjal akut setelah prosedur operasi abdomen mayor.
- b. Pasien yang menggunakan Norepinefrin dengan dosis $> 0.2 \text{ mcg/kgbb/menit}$
- c. Pasien yang menggunakan Norepinefrin dikombinasikan dengan vasopressor lainnya.
- d. Pasien meninggal.

2.7 Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik

Dalam melaksanakan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan setelah pemberian informasi (Lampiran 1) dan atas seizin pasien atau keluarga pasien dengan bukti penandatanganan informed consent (Lampiran 2). Penelitian ini dilaksanakan setelah memperoleh Rekomendasi Persetujuan Etik oleh Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, RSPTN Universitas Hasanuddin dengan nomor surat 1031/UN4.6.4.5.31/PP36/2024 tertanggal 22 November 2024 dan Surat Izin Penelitian dari RSUP. Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan nomor surat DP.04.03/D.XIX.2/23522/2024 tertanggal 13 Desember 2024.

2.8 Metode Kerja

2.8.1 Alokasi sampel

Alokasi sampel yaitu semua pasien yang menjalani operasi abdomen mayor gawat darurat yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dikumpulkan sebagai sampel penelitian.

2.8.2 Cara kerja

1. Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi akan diikuti sertakan dalam penelitian. Bila pasien selama dalam penelitian memiliki kriteria eksklusi maka pasien akan dikeluarkan dalam penelitian ini.
2. Pasien dilakukan pengambilan sampel darah untuk pengukuran NGAL dan pemeriksaan RRI sebelum operasi
3. Pasien disiapkan untuk dilakukan tindakan anestesi umum dan operasi abdomen mayor.
4. Pasien dilakukan tindakan operasi dan selesai operasi dilakukan perawatan di ICU.
5. Pasien dilakukan tatalaksana post operasi abdomen mayor di ICU dengan perlakuan yang sama berdasarkan target hemodinamik (MAP) dan parameter perfusi (saturasi oksigen, hemoglobin, hematokrit dan laktat)
6. Pada 24 jam pasca operasi dilakukan pemantauan output urin, pengambilan sampel darah untuk pengukuran NGAL serum dan pemeriksaan RRI menggunakan USG dopler GE Logiq V2.
7. Pada 48 jam pasca operasi dilakukan pengambilan sampel darah vena untuk pengukuran kadar kreatinin serum.
8. Data dikumpulkan dan diolah secara statistik.

2.9 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel

2.9.1 Indentifikasi Variabel

- a. Operasi abdomen mayor gawat darurat
- b. Umur
- c. Status gizi
- d. ASA PS

- e. *Renal Resistive Index (RRI)*
- f. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)*
- g. AUC
- h. Cut off
- i. Sensitivitas
- j. Spesifisitas
- k. PPV
- l. NPV
- m. LRP
- n. LRN
- o. Akurasi

2.9.2. Klasifikasi variabel

1. Variabel bebas
 - *Renal Resistive Index (RRI)*
 - *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)*
2. Variabel tergantung
 - AUC
 - Cut off
 - Sensitivitas
 - Spesifisitas
 - PPV
 - NPV
 - LRP
 - LRN
 - Akurasi
3. Variabel kendali
 - Umur
 - Status gizi
 - ASA PS
4. Variabel antara
 - Operasi abdomen mayor gawat darurat

2.10 Definisi Operasional

1. Prediktor awal adalah prediktor sebelum penyakit dapat didiagnosis dimana berdasarkan AKI berkembang selama 48 jam bahkan sampai 7 hari sehingga prediktor AKI pada penelitian ini yaitu penggunaan marker yang dapat memprediksi kejadian AKI sebelum 48 jam pasca operasi.
2. Operasi abdomen mayor gawat darurat adalah operasi intra-peritoneal tanpa keterlibatan primer pada dada, yang melibatkan reseksi luminal dan/atau reseksi organ padat yang berhubungan dengan saluran cerna seperti laparotomi, reseksi usus kecil dan/atau kolon (termasuk pembentukan stoma, dengan atau tanpa anastomosis), pembalikan atau pembentukan ileostomi atau kolostomi, esofagektomi, gastrektomi, gastrektomi lengan, bypass lambung, semua reseksi hati dan semua operasi pancreas yang tidak direncanakan untuk dilakukan tindakan.
3. *Renal Resistive Index* (RRI) yaitu perbedaan antara kecepatan puncak sistolik dan akhir diastolik dibagi dengan kecepatan puncak sistolik, yang diukur menggunakan bentuk gelombang USG Doppler arteri GE Logiq V2.
4. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) yaitu kadar NGAL serum yang diukur dengan ELISA kit dengan satuan ng/mL.
5. Umur dihitung berdasarkan tahun kelahiran yang tercantum dalam status penderita dan dikonfirmasi kembali pada pasien, dengan satuan tahun.
6. Berat badan ditimbang dengan timbangan injak, dengan satuan kg.
7. Tinggi badan diukur dengan pengukur tinggi badan, dengan satuan cm.
8. Status gizi adalah kondisi gizi yang diukur dengan indeks massa tubuh yang dihitung dengan membagi berat badan dalam satuan kg dengan tinggi badan kuadrat dalam satuan m².
9. ASA PS adalah penilaian status fisik pasien untuk menilai risiko anestesi dan pembedahan berdasarkan kriteria *American Society of Anesthesia Physical Status*.

10. AUC yaitu keseluruhan area di bawah curva yang terbentuk dari semua koordinat sensitifitas dan 1- spesifisitas. Nilai AUC berkisar dari 0 – 1, semakin luas AUC maka semakin baik kemampuan suatu test untuk mendeteksi suatu penyakit. Kemampuan suatu test dinyatakan baik jika $AUC \geq 0,7$.
11. Cut off yaitu titik potong (cut of point) yang dipakai untuk menyatakan hasil test positif dan negatif.
12. Sensitivitas yaitu derajat akurasi alat uji untuk menilai orang yang sakit dengan hasil uji positif atau proporsi nilai test positif dari orang sakit.
13. Spesifisitas yaitu derajat akurasi alat uji baru untuk menilai orang yang sehat dengan hasil uji negative atau nilai proporsi hasil uji negatif dari orang sehat.
14. *Positive predictive value* (PPV) adalah derajat prediktif untuk menilai seberapa besar kemungkinan dugaan sakit hasil uji indek test adalah benar di populasi.
15. *Negative predictive value* (NPV) adalah derajat prediksi untuk menilai seberapa besar kemungkinan orang yang hasil test negative dengan indek test adalah benar di populasi.
16. *Likelihood rasio positive* (LRP) yaitu ukuran kinerja tes dalam populasi ini. Hal ini tergantung pada keakuratan tes untuk hasil positif (sensitivitas) dan proporsi orang yang salah diidentifikasi memiliki kondisi target. $LRP > 1$ menunjukkan hasil tes terkait dengan penyakit.
17. *Likelihood rasio negative* (LRN) yaitu kinerja tes dalam populasi ini. Hal ini tergantung pada keakuratan tes untuk hasil negatif (spesifisitas) dan proporsi orang dengan kondisi target yang diidentifikasi secara salah tidak memiliki kondisi target. $LRN < 1$ menunjukkan bahwa hasilnya dikaitkan dengan tidak adanya penyakit.
18. Akurasi adalah proporsi subjek yang diklasifikasikan dengan benar (TP + TN) di antara semua subjek (TP + TN + FP + FN). Keakuratan diagnostik dipengaruhi oleh prevalensi penyakit. Dengan sensitivitas

dan spesifisitas yang sama, keakuratan diagnostik suatu tes tertentu meningkat seiring dengan menurunnya prevalensi penyakit.

Skala dan kriteria pengukuran dijelaskan yaitu

1. *Renal Resistive Index* (RRI), kadar normal 0,5-0,7.
2. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) serum, kadar normal 50 - 90 ng/mL.

2.11 Pengolahan dan Analisis Data

Data yang terkumpul ditabulasi ke dalam excel kemudian dianalisis dengan menggunakan SPSS 23 untuk Windows. Analisis univariat dilakukan dengan menghitung jumlah, persentase mean, median dan standar deviasi dari variabel-variabel penelitian dan karakteristik pasien. Uji bivariat dilakukan untuk melihat perbedaan antara dua kelompok dengan sebaran data numerik, maka akan digunakan uji beda *independent sample t-test* apabila data terdistribusi secara normal, namun apabila data tidak terdistribusi normal maka akan digunakan uji *Mann-Whitney U test*. Uji normalitas data dilakukan dengan uji *Saphiro-Wilk*. Uji untuk melihat perbedaan antar variabel dengan seluruh data kategori, maka akan digunakan uji *chi-square test* (jika tidak ada nilai *expected count* <5), namun jika salah satu cell memiliki nilai *expected count* <5, maka data tersebut akan diuji dengan *Fisher-exact test*. Uji dilakukan dengan uji diagnostik dengan menggunakan kurva AUC.

2.12 Jadwal Penelitian

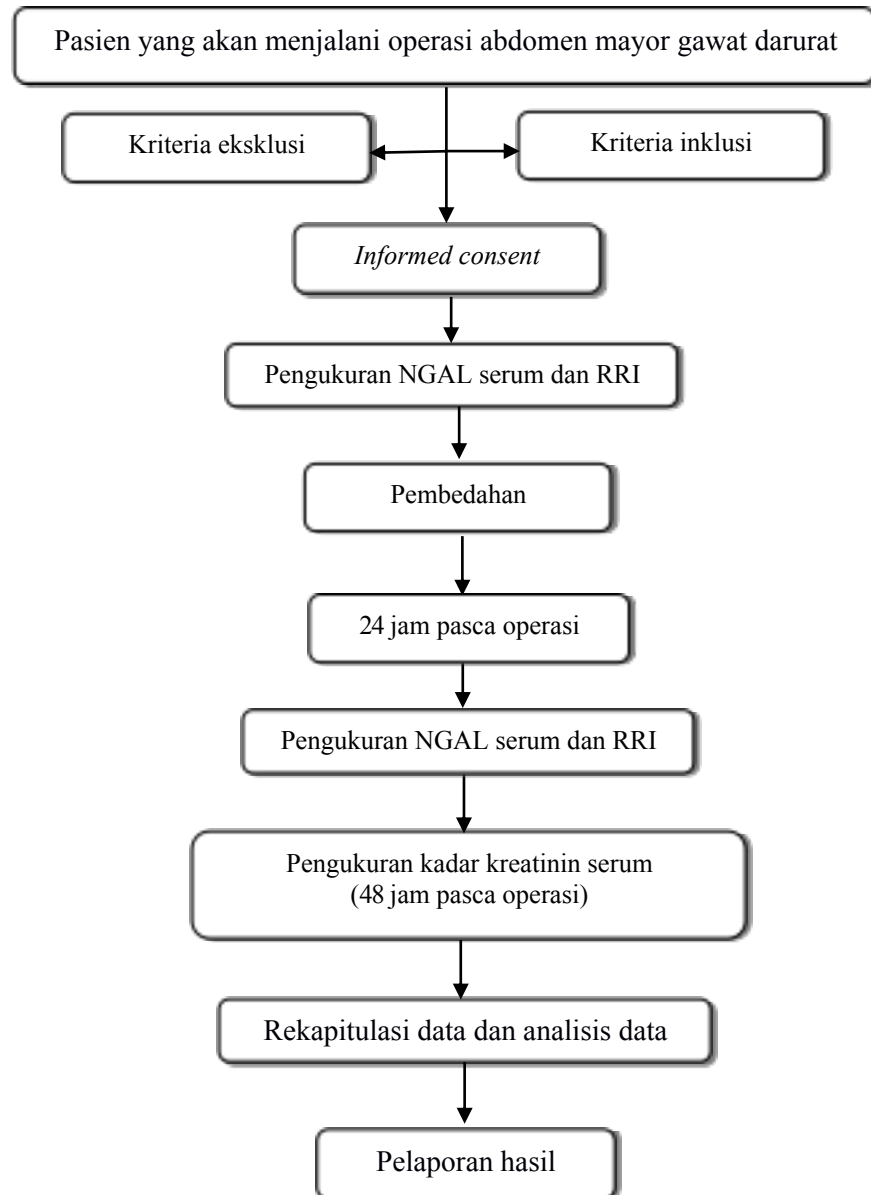
1. Persiapan
 - a. Seminar proposal : 1 pekan
 - b. Persiapan alat dan bahan : 2 bulan
2. Pelaksanaan
 - a. Pengumpulan data : 3 bulan
 - b. Analisa data dan penyusunan data : 1 pekan
3. Pelaporan
 - a. Penulisan laporan akhir : 1 pekan

b. Seminar hasil : 1 pekan

2.13 Personalia Penelitian

1. Pelaksana : dr. Prisia Riane Polii
2. Pembimbing 1 : Dr. dr. Haizah Nurdin, Sp.An-TI, Subsp. T.I(K)
3. Pembimbing 2 : dr. Ari Santri Palinrungi, Sp.An-TI, Subsp. T.I(K)
4. Anggota pelaksana : Peserta PPDS Anestesiologi Universitas Hasanuddin

2.14 Alur Penelitian



Gambar 6. Alur Penelitian