

## Validitas *Kidney Injury Molecule-1* Urin Metode Mikro *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* Sebagai Penanda Dini Gangguan Ginjal Akut pada Sepsis

Lulu Fahrizah Balqis,<sup>1</sup> Noormartany,<sup>2</sup> Rubin Surachno Gondodiputro,<sup>3</sup> Coriejati Rita<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rumah Sakit Pameungpeuk-Garut, <sup>2</sup>Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, <sup>3</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

### Abstrak

Gangguan ginjal akut (GgGA) adalah penurunan fungsi ginjal ditandai peningkatan kreatinin serum  $\geq 0,3$  mg/dL atau  $>1,5$  kali dibanding dengan kadar sebelumnya atau penurunan *urine output*  $<0,5$  mL/jam lebih dari 6 jam. Sepsis merupakan penyebab tersering GgGA (20–50%). *Kidney injury molecule-1* (KIM-1) adalah glikoprotein transmembran tipe-1. Kadar KIM-1 urin penderita GgGA akibat sepsis meningkat lebih awal dibanding dengan kreatinin serum. Penelitian bertujuan mengetahui validitas KIM-1 urin sebagai penanda dini GgGA pada sepsis, dilakukan di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung periode Februari–Mei 2013. Bentuk penelitian observasional analitik khusus dengan rancangan potong lintang. Subjek penelitian adalah penderita sepsis yang didiagnosis klinisi sesuai kriteria *The American College of Chest Physician/The Society of Critical Care Medicine* 2001, berdasarkan *consecutive admission sampling*. Metode yang digunakan mikro *enzyme-linked immunosorbent assay*. Analisis dengan chi-kuadrat, Mann-Whitney, tabel 2x2, dan kurva *receiver operating curve* untuk menghitung validitas. Subjek terdiri atas 25 penderita sepsis dengan GgGA dan 25 penderita sepsis tanpa GgGA. Kadar KIM-1 urin penderita sepsis dengan GgGA meningkat dibanding dengan tanpa GgGA. Kadar KIM-1 *urine cut-off*  $>0,8$  ng/mL memiliki sensitivitas 96%, spesifisitas 60%, nilai duga positif 70,6%, nilai duga negatif 93,8%, dan akurasi 78%. Simpulan, sensitivitas KIM-1 urin tinggi, spesifisitas sedang sehingga dapat digunakan sebagai skrining GgGA pada penderita sepsis. [MKB. 2016;48(1):19–25]

**Kata kunci:** GgGA, KIM-1, sepsis, validitas

## Validity of Urinary *Kidney Injury Molecule-1* Using Micro *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* Method as an Early Marker of Acute *Kidney Injury* in Sepsis Patients

### Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a rapid decline in renal function marked by increased serum creatinine of  $\geq 0.3$  mg/dL or  $>1.5$  times higher than the previous levels or decreased urine output of  $<0.5$  mL/hour for more than 6 hours. Sepsis is the most common cause of AKI (20–50%). *Kidney injury molecule-1* (KIM-1) is a type-1 transmembrane glycoprotein. Urinary KIM-1 levels of sepsis patients due to AKI increases earlier than the serum creatinine levels; thus KIM-1 may serve as an AKI marker. This study aimed to determine the validity of urinary KIM-1 as the early marker in sepsis patients with AKI. The study was a specific observational analytical study with cross-sectional design, conducted in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung in February–May 2013. Subjects were patients diagnosed with sepsis by clinicians according to the criteria of the *The American College of Chest Physician/The Society of Critical Care Medicine* 2001 and were selected by consecutive sampling admissions. Urinary KIM-1 levels were measured by micro *enzyme-linked immunosorbent assay*. The data were analyzed by chi-square, Mann-Whitney, 2x2 tables, and receiver operating curve to measure validity. Subjects consisted of 25 sepsis patients with AKI and 25 sepsis patients without AKI. Urinary KIM-1 level of sepsis patient with AKI increased compared to patients without AKI. Level of urinary KIM-1 with a cut-off of  $>0.8$  ng/mL presented 96% sensitivity, 60% specificity, 70.6% positive predictive value, 93.8% negative predictive value and 78% accuracy. In conclusion, the level of urinary KIM-1 has high sensitivity and moderate specificity thus can be used for AKI screening in sepsis patients. [MKB. 2016;48(1):19–25]

**Key words:** AKI, KIM-1, sepsis, validity

**Korespondensi:** Lulu Farrizah Balqis, dr, Rumah Sakit Pameungpeuk-Garut Jalan Raya Miramare No. 99 Garut 44175, mobile 082115327779, e-mail lulu.emir@gmail.com

## Pendahuluan

Gangguan ginjal akut (GgGA) atau *acute kidney injury* (AKI) yang sebelumnya dikenal dengan gagal ginjal akut (GGA) atau *acute renal failure* (ARF) adalah penurunan fungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin serum dibanding dengan kadar sebelumnya atau penurunan *urine output* (UO).<sup>1-3</sup> Angka kejadian GgGA pada populasi umum jarang dilaporkan, khususnya di negara sedang berkembang. Hal ini terjadi karena tidak semua pasien dibawa ke rumah sakit dengan alasan biaya dan masalah geografis. Sebanyak 25% dari jumlah pasien yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) akan mengalami GgGA dan sebanyak 5% memerlukan *renal replacement therapy* (RRT/TPG=terapi pengganti ginjal).<sup>4</sup> Insidensi GgGA di seluruh dunia tidak diketahui secara pasti. Penelitian terbaru di Amerika Serikat melaporkan setiap tahun, yaitu sekitar 700.000 kematian di Eropa, Amerika Serikat, dan Jepang terjadi akibat usia tua, paparan obat nefrotoksik, serta peningkatan tindakan pembedahan di rumah sakit. Tahun 1992–2001 rata-rata 23,8 kasus per 1.000 pasien dengan insidensi GgGA sebesar 11% setiap tahunnya.<sup>3</sup> Pada tahun 1998–2002 terjadi peningkatan insidensi dari 61 menjadi 2.888 kasus per 100.000 populasi.<sup>5</sup>

Diagnosis GgGA pada saat ini ditegakkan berdasarkan kriteria *risk, injury, failure, loss*, dan *end stage renal disease* (RIFLE) yang terdiri atas 3 (tiga) kategori berdasarkan peningkatan kadar kreatinin serum atau penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) atau kriteria UO yang menggambarkan beratnya penurunan fungsi ginjal dan 2 (dua) kategori yang menggambarkan prognosis gangguan ginjal (*loss*=gagal ginjal kronik dan *end stage renal disease*=gagal ginjal terminal).<sup>6-8</sup>

Tahun 2005 *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), yaitu suatu kelompok nefrologis dan *intensivist* internasional mengajukan modifikasi berdasarkan kriteria RIFLE. *Acute Kidney Injury Network* mengupayakan peningkatan sensitivitas klasifikasi dengan merekomendasikan kenaikan kadar kreatinin serum sebesar  $\geq 0,3$  mg/dL sebagai ambang definisi GgGA karena dengan kenaikan tersebut telah didapatkan peningkatan angka kematian 4 kali lebih besar; penetapan batasan waktu terjadinya penurunan fungsi ginjal secara akut, disepakati selama maksimal 48 jam untuk melakukan observasi; semua pasien yang menjalani terapi pengganti ginjal diklasifikasikan dalam GgGA tahap 3; pertimbangan terhadap pengukuran LFG sebagai patokan klasifikasi

karena penggunaannya tidak mudah dilakukan pada pasien dalam keadaan kritis.<sup>7</sup>

Beberapa parameter dasar yang digunakan sebagai suatu penentu kriteria diagnosis GgGA (kreatinin serum, LFG, dan UO) dinilai memiliki beberapa kelemahan. Kadar kreatinin serum antara lain sangat bergantung pada usia, jenis kelamin, massa otot, dan latihan fisik yang berat; tidak spesifik dan tidak dapat membedakan tipe kerusakan ginjal (iskemia, nefrotoksik, kerusakan glomerulus atau tubulus); tidak sensitif oleh karena peningkatan kadar kreatinin serum terjadi lebih lambat bila dibanding dengan penurunan LFG. Penghitungan LFG menggunakan rumus berdasarkan kadar kreatinin serum merupakan perhitungan untuk pasien penyakit ginjal kronik (PGK) dengan asumsi kadar kreatinin serum yang stabil. Penggunaan kriteria UO tidak menyingkirkan pengaruh faktor prerenal dan sangat dipengaruhi oleh penggunaan diuretik. Keseluruhan keadaan tersebut menggambarkan kelemahan diagnosis yang ada saat ini yang dapat berpengaruh pada keterlambatan suatu diagnosis dan penatalaksanaan, prognosis, dan lamanya perawatan yang berhubungan dengan peningkatan biaya perawatan.<sup>2,8</sup>

Pemeriksaan *kidney injury molecule-1* urin mempunyai beberapa kelebihan di antaranya pengerjaannya mudah dan bersifat tidak invasif karena mempergunakan urin sebagai bahan pemeriksaan. Protein urin lain seperti *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* atau NGAL, *interleukin-18* (IL-18), dan *cystatin C* juga telah dievaluasi sebagai indikator *non invasive renal injury*. Berdasarkan jenisnya, beberapa penanda biologis untuk GgGA sampai saat ini masih dalam tahap penelitian dan memberikan harapan yang baik untuk membantu diagnosis GgGA.<sup>2,8,9</sup> Tujuan penelitian mengetahui validitas KIM-1 urin sebagai penanda dini GgGA pada sepsis.

## Metode

Penelitian dilakukan bulan Februari–Mei 2013. Pemeriksaan KIM-1 metode mikro *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dilakukan di Divisi Imunologi Departemen Patologi Klinik Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung. Kriteria inklusi adalah pasien dewasa (>14 tahun) yang telah didiagnosis sebagai sepsis oleh dokter di Departemen Penyakit Dalam. Diagnosis sepsis berdasarkan atas kriteria konsensus sepsis *The American College of Chest Physician/The Society of Critical Care Medicine* (ACCP/SCCM) 2001 dengan keadaan dua atau lebih karakteristik/

tanda *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) ialah sebagai berikut: suhu tubuh  $>38^{\circ}\text{C}$  atau  $<36^{\circ}\text{C}$ , detak jantung  $>90$  kali/menit, hiperventilasi dengan kecepatan napas  $>20$  kali/menit,  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg, hitung leukosit  $<4.000$  sel/ $\text{mm}^3$  atau  $>12.000$  sel/ $\text{mm}^3$  atau  $\geq 10\%$  granulosit imatur (pada hitung jenis leukosit).

Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien sepsis dengan riwayat PGK seperti hipertensi, strok, diabetes melitus, dan pasien sepsis dengan penyakit keganasan. Bentuk penelitian ini adalah observasional analitik khusus dengan rancangan potong lintang. Variabel penelitian ini terdiri atas variabel bebas dan tergantung. Variabel bebas adalah KIM-1 urin. Variabel tergantung adalah GgGA. Analisis statistik awal dilakukan menggunakan uji normalitas Shapiro Wilk untuk menguji normalitas data apakah berdistribusi normal atau tidak berdistribusi normal. Bila data berdistribusi normal maka dipergunakan analisis parametrik menggunakan uji statistik *independent-t*, sedangkan bila tidak berdistribusi normal maka mempergunakan analisis non-parametrik uji Mann Whitney. Data jenis kelamin subjek penelitian adalah kategorik sehingga digunakan uji statistik chi-kuadrat. Data yang telah dikumpulkan tersebut selanjutnya diolah dan hasil uji statistik dianggap bermakna bila nilai  $p < 0,05$ .

## Hasil

Subjek penelitian ini terdiri atas 25 subjek kelompok sepsis dengan GgGA dan 25 subjek kelompok sepsis tanpa GgGA. Karakteristik

subjek penelitian berdasarkan usia dan jenis kelamin pada kelompok penderita sepsis dengan GgGA dan kelompok penderita sepsis tanpa GgGA dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan data karakteristik dapat dilihat bahwa subjek penelitian pada kelompok sepsis dengan GgGA sebagian besar adalah perempuan sebanyak 13 orang dan pada kelompok sepsis tanpa GgGA subjek penelitian sebagian besar adalah laki-laki sebanyak 12 orang. Usia rata-rata subjek penelitian pada penderita sepsis dengan GgGA lebih tua (50,8 tahun) daripada subjek penderita sepsis tanpa GgGA (45,2 tahun). Perbedaan jenis kelamin dan usia pada penelitian ini tidak berbeda bermakna (Tabel 1).

Kadar KIM-1 urin penderita sepsis dengan GgGA lebih tinggi secara bermakna dibanding dengan kadar KIM-1 urin penderita sepsis tanpa GgGA dengan nilai median masing-masing adalah 2,7 ng/mL dan 0,8 ng/mL ( $p < 0,001$ ). Nilai *cut-off* digunakan untuk menghitung nilai sensitivitas, nilai spesifisitas, nilai duga positif (NDP), nilai duga negatif (NDN), dan akurasi. Nilai *cut-off* didapatkan berdasarkan atas kurva *receiver operating characteristic* (ROC). Dari kurva ROC didapat bahwa nilai *cut-off* kadar KIM-1 urin yang baik untuk digunakan sebagai penanda dini terjadinya GgGA pada sepsis, yaitu  $>0,8$  ng/mL didapatkan nilai *area under curve* (AUC) 0,886 (IK 95%: 0,765–0,958 dengan  $p = 0,001$ ). Perbandingan kadar KIM-1 urin pada penderita sepsis dengan GgGA dan penderita sepsis tanpa GgGA dapat dilihat pada Tabel 2.

Nilai *cut-off* digunakan untuk menghitung nilai sensitivitas, nilai spesifisitas, nilai duga positif (NDP), nilai duga negatif (NDN), dan akurasi.

**Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian**

Karakteristik	Kelompok Penelitian		Total (n=50)	p
	Sepsis dengan GgGA (n=25)	Sepsis tanpa GgGA (n=25)		
Jenis kelamin				
Laki-laki	12	13	25	$\chi^2 = 0,08$ ; $p = 0,777$
Perempuan	13	12	25	
Usia (tahun)				
<30	1	6	7	
30–39	4	5	9	
40–49	6	3	9	
50–59	8	6	14	
>60	6	5	11	
Rata-rata (SD)	50,8	45,2		$t = 1,365$ ; $p = 0,179$

Keterangan:  $\chi^2$ =uji chi-kuadrat; t=uji-t; usia 14–50 tahun=dewasa muda, usia >60 tahun=usia tua

**Tabel 2 Perbandingan Kadar KIM-1 Urin Penderita Sepsis dengan GgGA dan tanpa GgGA**

Kadar KIM-1	Kelompok		p
	Sepsis dengan GgGA (n=25)	Sepsis tanpa GgGA (n=25)	
Rata-rata (SD)	3,15 (2,54)	0,94 (0,90)	$Z_{M-W} = 4,69; p < 0,001$
Median	2,7 ng/ml	0,8 ng/ml	
Rentang	0,7–13,4	0–3,4	

Keterangan: SD=simpangan baku;  $Z_{M-W}$ =uji Mann-Whitney

Nilai *cut-off* didapatkan berdasarkan atas kurva *receiver operating characteristic* (ROC). Tabel 3 memperlihatkan validitas pemeriksaan KIM-1 urin dari berbagai nilai *cut-off*. Hasil analisis dengan kurva ROC untuk memprediksi kejadian GgGA pada penderita sepsis menggunakan kadar KIM-1 urin dapat dilihat pada Gambar.

### Pembahasan

Berdasarkan karakteristik subjek, jenis kelamin merupakan salah satu faktor yang berpengaruh pada terjadinya sepsis dengan GgGA. Perempuan

lebih banyak menderita sepsis dengan GgGA apabila dibanding dengan laki-laki. Belum ada kepustakaan yang menjelaskan apakah kejadian GgGA pada penderita sepsis lebih sering terjadi pada perempuan dibanding dengan laki-laki. Hasil penelitian ini berbeda dengan beberapa penelitian lain yang melaporkan bahwa angka kejadian GgGA pada penderita sepsis lebih banyak terjadi pada laki-laki, yaitu penelitian Hoste dkk.<sup>9</sup> melaporkan sebanyak 66,7% dari seluruh penderita sepsis di ICU yang menderita GgGA adalah laki-laki; dan Prakash dkk.<sup>10</sup> juga melaporkan bahwa sebanyak 56,5% penderita yang dirawat di ICU menderita GgGA adalah laki-

**Tabel 3 Validitas Kadar KIM-1 Urin dari Berbagai Nilai *Cut-off***

<i>Cut-off</i>	Sensitivitas	Spesifisitas	NDP	NDN	Akurasi
>0,6	100,00	40,00	62,5	100,0	50
>0,7	96,00	48,00	64,9	92,3	72
>0,8*	96,00	60,00	70,6	93,8	78
>0,9	92,00	68,00	74,2	89,5	78
>1	88,00	72,00	75,9	85,7	80
>1,1	84,00	76,00	77,8	82,6	82
>1,3	84,00	80,00	80,8	83,3	82
>1,5	80,00	84,00	83,3	80,8	82
>1,9	76,00	84,00	82,6	77,8	80
>2,1	76,00	88,00	86,4	78,6	82
>2,2	72,00	88,00	85,7	75,9	80
>2,3	64,00	92,00	88,9	71,9	78
>2,4	56,00	92,00	87,5	67,6	74
>2,6	52,00	92,00	86,7	65,7	72
>2,7	48,00	92,00	85,7	63,9	70
>2,8	44,00	92,00	84,6	62,2	68
>2,9	32,00	96,00	88,9	58,5	64
>3	28,00	96,00	87,5	57,1	62
>3,1	20,00	96,00	83,3	54,5	58
>3,4	20,00	100,00	100,0	55,6	60

**Tabel 4 Validitas Pemeriksaan Kadar KIM-1 Urin pada Nilai *Cut-off* >0,8 ng/mL**

		Kriteria AKIN		p
		Sepsis dengan GgGA	Sepsis tanpa GgGA	
KIM-1	Positif (>0,8)	24	10	0,001
(ng/mL)	Negatif (≤0,8)	1	15	

Keterangan: AKIN=*Acute Kidney Injury Network*; uji chi-kuadrat; p bermakna bila <0,05

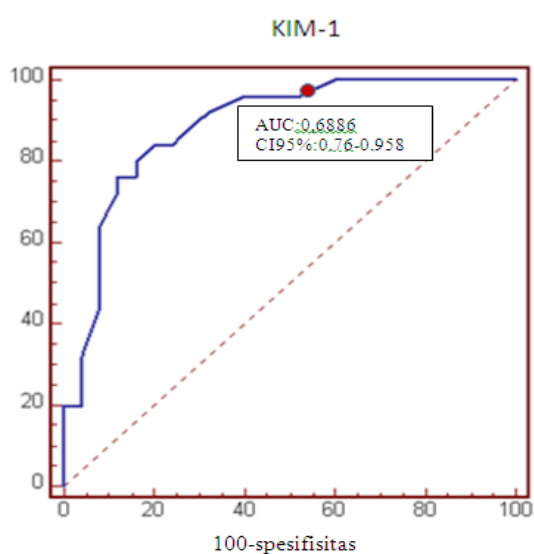
laki dengan penyebab utama adalah sepsis.

Usia merupakan salah satu faktor risiko untuk terjadinya gangguan ginjal akut pada penderita sepsis, keadaan ini berhubungan dengan berbagai faktor risiko yang meningkatkan insidensi dan mortalitas sepsis. Beberapa perubahan tubuh akibat proses penuaan dapat mengakibatkan keadaan klinis lebih buruk yang merupakan prediktor independen untuk mortalitas, yaitu atrofi akibat inaktivitas fisik, *sarcopenia* karena semakin meningkatnya pengurangan massa otot, perubahan respons terhadap hormon tropik seperti hormon pertumbuhan, androgen dan estrogen, perubahan neurologis, regulasi sitokin, serta metabolisme protein dan asupan makanan. Penurunan fungsi sistem imun dengan bertambahnya usia berhubungan dengan suatu gangguan nutrisi atau imunologis sehingga menjadi lebih mudah terkena infeksi dan juga komplikasinya.<sup>10</sup> Usia rata-rata subjek penelitian kelompok penderita sepsis dengan GgGA adalah 50,8 tahun, sedangkan pada kelompok

penderita sepsis tanpa GgGA adalah 45,2 tahun. Hasil penelitian ini memiliki kesamaan dengan penelitian Hoste dkk.<sup>9</sup> yang mendapatkan angka kejadian GgGA pasien sepsis pada usia 62 tahun dengan rentang usia 48–69,5 tahun.

Kadar KIM-1 urin pada penderita sepsis dengan GgGA didapatkan lebih tinggi dan juga berbeda secara bermakna apabila dibanding dengan penderita sepsis tanpa GgGA (2,7 ng/mL berbanding 0,8 ng/mL;  $p < 0,001$ ). Hasil ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa kadar KIM-1 urin pada penderita GgGA akan meningkat jika terjadi kerusakan sel epitel tubulus proksimal. Sepsis merupakan keadaan dengan gangguan perfusi pada ginjal yang dapat berakibat kerusakan sel epitel tubulus proksimal ginjal.<sup>11,12</sup> Pada GgGA akan didapatkan kadar KIM-1 urin meningkat lebih nyata dibanding dengan kadar KIM-1 yang terdapat dalam darah. Hal ini terjadi akibat gangguan reabsorpsi KIM-1 oleh sel epitel tubulus proksimal, peningkatan pelepasan KIM-1 pada epitel tubulus proksimal, dan terjadi fenomena *back leak*, yaitu sebagian masuk ke dalam sirkulasi darah lalu melewati dinding epitel tubulus yang rusak.<sup>11,12</sup>

Keadaan sepsis berdasarkan kriteria SIRS ditandai dengan beberapa tanda dan gejala yang mencakup demam atau hipotermia, leukositosis atau leukopenia, takikardia, dan takipnea. Gejala ini apabila tidak dikenali dan ditangani secara cepat dan tepat dapat berlanjut menjadi sebuah runtutan kejadian yang dapat mengakibatkan cedera endovaskular difus, trombosis mikrovaskular, iskemia organ, dan kematian. Keadaan sepsis dengan GgGA menunjukkan kejadian yang telah mengalami komplikasi akibat penanganan yang lambat. Sebaliknya, keadaan sepsis tanpa GgGA memperlihatkan keadaan yang dengan cermat dan cepat dapat diatasi sehingga tidak berlanjut mengalami kerusakan organ.<sup>13,14</sup> Han dkk.<sup>15</sup> dalam penelitiannya mendapatkan bahwa pasien dewasa yang telah menjalani operasi jantung mengalami peningkatan kadar KIM-1 lebih awal dibanding dengan penanda fungsi ginjal yang lain.



**Gambar 1 Kurva ROC dan Nilai *Cut-off* KIM-1 Urin**

Dua puluh empat dari 25 subjek penderita sepsis dengan GgGA menunjukkan kadar KIM-1  $>0,8$  ng/mL, sedangkan 15 dari 25 subjek penderita sepsis tanpa GgGA menunjukkan kadar *kidney injury molecule-1*  $\leq 0,8$  ng/mL. *Kidney injury molecule-1* dikeluarkan oleh sel epitel tubulus proksimal ginjal yang mengalami kerusakan akibat iskemia yang terjadi pada sepsis.<sup>16,17</sup>

Terdapat seorang subjek penderita sepsis dengan GgGA pemeriksaan kadar KIM-1  $\leq 0,8$  ng/mL, hasil ini memperlihatkan negatif palsu. Pada penelitian ini diagnosis GgGA ditegakkan berdasarkan atas kriteria AKIN. Kriteria AKIN mempergunakan kadar kreatinin serum untuk menegakkan diagnosis GgGA itu. Hasil negatif palsu pada penelitian ini dapat disebabkan oleh peningkatan kadar kreatinin serum dipengaruhi oleh faktor nonrenal seperti tingkat katabolisme tubuh, metabolisme protein di otot, asupan protein, penggunaan obat-obatan, usia, dan jenis kelamin.<sup>2,6</sup> Kemungkinan lainnya adalah keadaan yang diakibatkan oleh fungsi tubulus maupun glomerulus sendiri masih dalam keadaan normal dan epitel tubulus proksimal tidak mengalami kerusakan sehingga kadar KIM-1 urin tidak meningkat.<sup>16,17</sup>

Sepuluh dari 25 subjek penderita sepsis tanpa GgGA pemeriksaan kadar KIM-1  $>0,8$  ng/mL, hasil ini disebut positif palsu pada pemeriksaan KIM-1. Keadaan positif palsu pada pemeriksaan KIM-1 dapat disebabkan oleh protein tubular ini diekskresikan ke dalam urin pada awal kerusakan ginjal yang minimal ketika jaringan ginjal mengalami iskemia dan hipoperfusi.<sup>9,18,19</sup> Vaidya dkk.<sup>20</sup> dalam penelitiannya menyatakan bahwa KIM-1 urin meningkat lima kali lipat dibanding dengan kontrol setelah sepuluh menit ginjal mengalami iskemia, sedangkan kreatinin serum meningkat 5–6 kali lipat setelah 20 menit. Keadaan ini yang menunjukkan bahwa KIM-1 urin efektif sebagai penanda awal GgGA.

Lima belas dari 25 subjek penderita sepsis tanpa GgGA dengan kadar KIM-1  $\leq 0,8$  ng/mL. Hal ini menunjukkan keadaan sepsis yang tidak disertai dengan GgGA karena keadaan iskemia ginjal yang reversibel menjadikan perbaikan polaritas epitel yang stabil dan juga tidak sampai terjadi kerusakan epitel tubulus proksimal ginjal sehingga KIM-1 tidak ditemukan dalam urin.<sup>16,17</sup>

Hasil penelitian pemeriksaan kadar KIM-1 ini mempunyai validitas berupa sensitivitas sebesar 96%, spesifisitas 60%, NDP 70,6%, NDN 93,8%, dan akurasi 78%. Keterbatasan penelitian ini adalah tidak diketahui kadar kreatinin serum *baseline* subjek penelitian, yaitu kadar kreatinin

serum dalam tiga bulan terakhir atau kadar kreatinin serum yang diulang dalam 24 jam (pemeriksaan kadar kreatinin serum pertama kali yang dijadikan sebagai kadar referensi atau *baseline*), peningkatan kadar kreatinin serum dari *baseline* ini akan menentukan kriteria klinis GgGA menurut AKIN sebagai baku emas.

Simpulan, pemeriksaan kadar KIM-1 urin metode mikro ELISA memiliki nilai sensitivitas tinggi dan spesifisitas sedang sehingga dapat dipergunakan sebagai uji skrining GgGA pada penderita sepsis.

## Daftar Pustaka

1. Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, dkk. Improving outcomes from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):1992–4.
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, dkk. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
3. Cerda J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H, dkk. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):881–6.
4. Palevsky PM, Molitoris BA, Okusa MD, Levin A, Waikar SS, Wald R, dkk. Design of clinical trials in acute kidney injury: report from an NIDDK workshop on trial methodology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(5):844–50.
5. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):844–61.
6. Lewington A, Kanagasundaram S. Renal association clinical practice guidelines on acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(Suppl 1):c349–90.
7. Cartin-Ceba R, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. *RqCrit Care Res Pract.* 2012;2012:691013.
8. Bagshaw SM, Bellomo R. Early diagnosis of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13(6):638–44.
9. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(4):1022–30.
10. Prakash J, Murthy AS, Vohra R, Rajak M, Mathur SK. Acute renal failure in the

- intensive care unit. *J Assoc Physicians India*. 2006;54:784-8.
11. Adiyanti SS, Loho T. Acute kidney injury (AKI) biomarker. *Acta Med Indones*. 2012;44(3): 246-55.
  12. Moore EM, Bellomo R, Nichol AD. The meaning of acute kidney injury and its relevance to intensive care and anaesthesia. *Anaesth Intens Care*. 2012;40(6):929-48.
  13. Wu L, Gokden N, Mayeux PR. Evidence for the role of reactive nitrogen species in polymicrobial sepsis-induced renal peritubular capillary dysfunction and tubular injury. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1807-15.
  14. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med*. 2004;351(2):159-69.
  15. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(5):873-82.
  16. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(6):1503-20.
  17. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med*. 2007;357(8):797-805.
  18. Ichimura T, Mou S. Kidney injury molecule-1 in acute kidney injury and renal repair: a review. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2008; 6(5):533-8.
  19. Bonventre JV, Yang L. Kidney injury molecule-1. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(6): 556-61.
  20. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290(2):F517-29.