



Kidney Injury Molecule-1 (Kim-1) as Early Biomarker of Diabetic Nephropathy in Diabetes Mellitus Type 2 Patients

Kidney Injury Molecule-1 (Kim-1) Sebagai Biomarker Dini Nefropati Diabetik Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Marni Tangkelangi

Analisis Kesehatan, Poltekkes Kemenkes Kupang

Email: marnitangkelangi@poltekkeskupang.ac.id

ARTICLE INFO:

Keywords:

KIM-1

Diabetic nephropathy

Albuminuria

ABSTARCT/ABSTRAK

Diabetic nephropathy is a chronic complication of type 2 diabetes mellitus (DM). To prevent the onset or progression of nephropathy, a biomarker is needed that can detect kidney problems at an early stage. This study aims to determine differences in urine KIM-1 levels and correlation of levels of KIM-1 with albuminuria in patients with Non-Nephropathy DM, Insipien Nephropathy and Diabetic Nephropathy and the role of KIM-1 as an early biomarker of Diabetic Nephropathy. This research was conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo and his networking hospital. This study used a cross sectional design with the number of type 2 DM patients as many as 78 people who met the inclusion criteria. The results showed that KIM-1 levels in patients with Non-Nephropathy DM (albuminuria [uALB] <20 mg/L), Ineffective Nephropathy (uALB 20-300 mg / L) and Diabetic Nephropathy (uALB > 300 mg/L) respectively is 0.862 ± 0.246 ng / mL, 2.409 ± 0.816 ng/mL and 3.503 ± 0.370 ng / mL. There were differences in mean KIM-1 levels between Non Nephropathy and Nephropathy Insipid (sig = 0.000 p <0.05), Non Nephropathy and Diabetic Nephropathy (sig = 0.000 p <0.05), Insipid Nephropathy and Diabetic Nephropathy (sig = 0.000 p <0.05) Correlation between KIM-1 level with albuminuria concentration in patients with Non Nephropathy DM (r = 0.948; sig <0.05), Nephropathy Insipien (r = 0.969; sig <0.05) and Diabetic Nephropathy (r = 0.911; sig <0.05). There are levels of KIM-1 that exceed the normal limit (> 0.837 ng / mL) in patients with non-nephropathy DM (normoalbuminuria) so that KIM-1 can be considered as an early biomarker of diabetic nephropathy.

Kata Kunci:

KIM-1

Nefropati Diabetik

Albuminuria

Nefropati Diabetik merupakan komplikasi kronis dari Diabetes Melitus (DM) tipe 2. Untuk mencegah timbulnya atau progresi nefropati maka dibutuhkan biomarker yang dapat mendeteksi adanya gangguan ginjal pada tahap dini. Penelitian ini bertujuan mengetahui perbedaan kadar KIM-1 urin dan korelasi kadar KIM-1 dengan albuminuria pada pasien DM Non Nefropati, Insipien Nefropati dan Nefropati Diabetik serta peran KIM-1 sebagai biomarker dini Nefropati

Diabetik. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit sejangkungnya. Penelitian ini menggunakan desain cross sectional dengan jumlah pasien DM tipe 2 sebanyak 78 orang yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar KIM-1 pada pasien DM Non Nefropati (albuminuria [uALB] <20 mg/L), Insipien Nefropati (uALB 20-300 mg/L) dan Nefropati Diabetik (uALB >300 mg/L) berturut-turut adalah 0.862 ± 0.246 ng/mL, 2.409 ± 0.816 ng/mL dan 3.503 ± 0.370 ng/mL. Terdapat perbedaan rerata kadar KIM-1 antara DM Non Nefropati dan Insipien Nefropati (sig=0.000 p<0.05), DM Non Nefropati dan Nefropati Diabetik (sig=0.000 p<0.05), Insipien Nefropati dan Nefropati Diabetik (sig=0.000 p<0.05). Korelasi antara kadar KIM-1 dengan konsentrasi albuminuria pada pasien DM Non Nefropati (r= 0.948; sig<0.05), Insipien Nefropati (r= 0.969; sig<0.05) dan Nefropati Diabetik (r= 0.911; sig<0.05). Terdapat kadar KIM-1 yang melewati batas normal (>0.837 ng/mL) pada pasien DM Non Nefropati (normoalbuminuria) sehingga KIM-1 dapat dipertimbangkan sebagai biomarker dini Nefropati Diabetik.

Copyright©2017 Jurnal Info Kesehatan
All rights reserved

Corresponding Author:

Marni Tangkelangi, Analis - Poltekkes Kemenkes Kupang - 85111

Email: marnitangkelangi@poltekkeskupang.ac.id

1. PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) adalah kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia yang dihasilkan dari kerusakan pada sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (ADA, 2010). Konsistensi kadar glukosa darah yang tinggi dapat menyebabkan penyakit serius yang mempengaruhi jantung dan pembuluh darah, mata, ginjal, saraf dan gigi. Dihampir semua negara-negara berpenghasilan tinggi, DM merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskular, kebutaan, gagal ginjal, dan amputasi tungkai bawah (IDF, 2014). *World Health Organization* (2014), merilis data jumlah penderita DM diseluruh dunia tahun 2000 sebanyak 171 juta dan pada tahun 2030 diperkirakan mencapai 366 juta, Indonesia menempati urutan

keempat penderita DM di dunia dengan 8 juta penderita.

Tahun 2008 prevalensi DM termasuk dalam urutan keempat Penyakit Tidak Menular (PTM) terbanyak yaitu sebesar 6,65% dan urutan kelima terbesar PTM penyebab kematian yaitu sebesar 6,28%, bahkan Tahun 2010 DM menjadi penyebab kematian tertinggi PTM di Sulawesi Selatan yaitu sebesar 41,56% (Dinkes Provinsi Sulsel, 2012). Angka kejadian penyakit DM di Kota Makassar pada tahun 2011 yaitu 5.7 ribu kasus pada Tahun 2012 meningkat menjadi 7 ribu kasus (Dinkes Kota Makassar, 2012). Nefropati Diabetik merupakan komplikasi kronik dari DM Tipe 1 (kerusakan sel beta-kekurangan insulin absolut) maupun DM Tipe 2 (resistensi insulin dan/atau berkurangnya

sekresi insulin) (Vujcic *et al.*, 2012). Nefropati Diabetik ditetapkan apabila kadar albumin urin penderita DM >300 mg/24 jam secara persisten (Rossing, 2007). Tanpa intervensi spesifik, 20-40% dari keseluruhan penderita DM akan berkembang menjadi Nefropati Diabetik yang ditandai dengan hipertensi, peningkatan progresif albuminuria, resiko kardiovaskuler, penurunan *Glomerulus Filtration Rate* (GFR) yang berakhir pada Gagal Ginjal Terminal (Parving *et al.*, 2004; Obineche & Adem, 2005). Insidensi nefropati pada penderita DM Tipe 2 berkisar 24-40% dalam durasi 20 tahun, dengan 10% diantara penderita mengalami gangguan ginjal dalam durasi 10 tahun (Vora, 2004).

Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) adalah sebuah protein transmembran dengan berat molekul 80-85 kDa yang mempunyai domain ekstraselular (terdiri dari domain mirip immunoglobulin dan domain musin) dan domain sitoplasmik (Ichimura *et al.*, 2004; Timmeren *et al.*, 2006). KIM-1 muncul pada membran apikal dari sel epitelial tubulus ginjal tikus yang mengalami iskemik atau keracunan tetapi tidak terdeteksi pada jaringan normal ginjal (Ichimura *et al.*, 2008).

Penelitian Ichimura *et al* (2008), dengan menggunakan epitel tikus menunjukkan ektodomain KIM-1 berfungsi sebagai reseptor fagositik yang mengenali fosfatidilserin di permukaan sel mati. Epitel tubulus kemudian memfagosit sel mati, membawanya ke lisosom sehingga dapat membersihkan lumen tubulus dari debris

untuk mencegah obstruksi. Dengan bantuan metaloproteinase, ektodomain KIM-1 dapat dilepaskan secara simultan namun peran ektodomain KIM-1 yang dilepaskan ke lumen ini belum diketahui (Ichimura *et al.*, 2008; Borst *et al.*, 2007).

Hasil Pengamatan Carlsson *et al* (2014) dan Nielsen *et al* (2012), menyimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan kadar KIM-1 pada kelompok normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria. Penelitian lain menemukan KIM-1 urin meningkat pada semua penderita dihubungkan dengan kadar albumin urinya (Sang Soo *et al*, 2012). KIM-1 Urin juga diasosiasikan dengan progresi Nefropati Diabetik yang mengarah pada Penyakit Ginjal Stadium Akhir (Nielsen *et al*, 2012). Dalam sebuah *review* menyebut KIM-1 sebagai “*Novel Biomarkers of Diabetic Nephropathy*” selain enam biomarker ginjal lainnya (Pasific Biomarker, 2013).

Banyak penelitian yang telah menunjukkan peran KIM-1 sebagai Biomarker Tubulus dalam kasus baik DM Tipe 1 maupun DM Tipe 2, bahkan terdapat pendapat ahli yang mengatakan KIM-1 dapat memprediksi adanya gangguan pada ginjal sebelum terjadinya mikroalbuminuria, hal ini yang membuat peneliti tertarik untuk mengetahui perbedaan kadar KIM-1 urin dan korelasi kadar KIM-1 dengan albuminuria pada pasien DM Non Nefropati, Insipien Nefropati dan Nefropati Diabetik serta peran KIM-1 sebagai biomarker dini Nefropati Diabetik.

2. METODE PENELITIAN

Desain dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* dilaksanakan pada poliklinik, laboratorium dan ruang rawat inap RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo (RSWS) dan RS Jejaring lainnya (RSPTN Unhas, RS Pelamonia dan RSUD Maros) selama bulan Juli-September 2016.

Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien DM Tipe 2 yang menjalani rawat jalan dan rawat inap di RSWS dan RS Jejaring lainnya yang memenuhi kriteria inklusi penelitian (penderita DM tipe 2, usia >30 tahun dan menandatangani *Informed consent*). Sampel penelitian ini berjumlah 78 pasien yang terbagi menjadi 3 kelompok (DM Non Nefropati, Insipien Nefropati dan Nefropati Diabetik) masing-masing berjumlah 26 orang.

Pengumpulan Data

Subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi melalui tahap wawancara/anamnesis untuk memperoleh informasi tentang karakteristik umum subjek, misalnya umur, riwayat penyakit, dan seterusnya. Sampel urin pertama dipagi hari (porsi tengah) pasien, dikumpulkan secara aseptik ke dalam pot urin dan disentrifuse. Urin disimpan pada suhu ≤ -20 °C.

Konsentrasi albuminuria dalam urin pagi (porsi tengah) pasien diperiksa dengan metode immunoturbidimetri. Konsentrasi <20 mg/L digolongkan normoalbuminuria,

konsentrasi 20-300 mg/L digolongkan mikroalbuminuria dan konsentrasi >300 mg/L digolongkan makroalbuminuria, menggunakan kit Tina-quant Albumin Gen. 2 (Roche, USA).

Kadar KIM-1 diperiksa dari urin pagi (porsi tengah) pasien Non Nefropati, Insipien Nefropati dan Nefropati Diabetik dengan kit Quantikine ELISA Human TIM-1/KIM-1/HAVCR menggunakan Metode ELISA Sandwich (R&D Systems, USA). Kriteria objektif kadar KIM-1 normal apabila kadarnya 0,006-0,837 ng/mL.

Analisis Data

Hasil pemeriksaan berupa konsentrasi albuminuria dan kadar KIM-1 pada Pasien Non Nefropati, Insipien Nefropati dan Nefropati Diabetik digunakan Uji *Kruskal-Wallis* untuk mengetahui perbedaan rerata kadar KIM-1, selanjutnya menggunakan uji *Mann-Whitney* sebagai uji *post hoc*. Uji korelasi menggunakan uji *Spearman* untuk mengetahui korelasi antara konsentrasi albumin dengan kadar KIM-1. Untuk melihat perbedaan rerata kadar KIM-1 pada pasien DM Non Nefropati antara meninggi dan normal digunakan *t-independent test*.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan terhadap 78 pasien rawat jalan dan rawat inap yang memenuhi kriteria inklusi pada bulan Juli-September 2016. Tabel 1 menjelaskan subjek penelitian ini terdiri dari laki-laki sebanyak 47 orang (60.3%) dan perempuan sebanyak 31 orang (39.7%), frekuensi usia

terbanyak adalah 40-60 tahun (59%), sedangkan lamanya pasien menderita DM terbanyak adalah 5-10 tahun (57.7%).

Pengukuran tekanan darah pasien ditemukan pre hipertensi (sistol 120-139 mmHg; diastol 80-89 mmHg) sebanyak 30 orang (38.5%) dan hipertensi (sistol \geq 140 mmHg; diastol \geq 80 mmHg) sebanyak 34 orang (43.6%), perhitungan Indeks Massa Tubuh (IMT) ditemukan pasien *over weight* (IMT Lk $>$ 25.0; Pr $>$ 23.8) sebanyak 37 orang (47.4%) (Tabel 1).

Subjek penelitian dibagi ke dalam 3 kelompok terdiri dari 26 pasien per kelompok berdasarkan konsentrasi albuminuria (uALB) dan data rekam medik. DM Non Nefropati dengan uALB: $<$ 20 mg/L (normoalbuminuria), Insipien Nefropati dengan uALB: 20-300 mg/L (mikroalbuminuria) dan Nefropati Diabetik dengan uALB $>$ 300 mg/L (makroalbuminuria).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik		n=78	Persentase (%)
Jenis Kelamin (JK)	Laki-laki (Lk)	47	60.3
	Perempuan (Pr)	31	39.7
Umur (Tahun)	$<$ 40	6	7.7
	40-60	46	59
	61-80	25	32.1
	$>$ 80	1	1.3
Lama DM (Tahun)	$<$ 5	23	29.5
	5-10	45	57.7
	11-15	7	9.0
	16-20	1	1.3
	21-25	2	2.6
Tekanan Darah (mmHg) (TD)	Normal	14	17.9
	Pre hipertensi	30	38.5
	Hipertensi	34	43.6
Indeks Massa Tubuh (IMT)	Under Weight	8	10
	Normal	33	42
	Over Weight	37	48

Analisis statistik dilakukan untuk mengetahui keterkaitan antara kadar KIM-1 dengan beberapa karakteristik pasien terpapar pada Tabel 2. Hasil analisis statistik memperlihatkan karakteristik subjek penelitian yang korelasi dengan

kadar KIM-1 yaitu tekanan darah sistol, IMT, dan GDP. Kadar KIM-1 tidak berbeda bermakna pada laki-laki dan perempuan, umur dan lama DM juga tidak berkorelasi dengan KIM-1.

Karakteristik		Min.	Max.	Mean	SD	Sig. (p) ^b	r ⁺
JK	Lk	0,594 ^a	3,998 ^a	2,182 ^a	1,277 ^a	0.397 [*]	
	Pr	0,399 ^a	3,994 ^a	2,372 ^a	1,118 ^a		
Umur	(Tahun)	30	83	55.42	11.09	0.256 [#]	
Lama DM	(Tahun)	2	24	7.27	4.20	0.520 [#]	
T D (mmHg)	Sistol	100	220	146.09	30.04	0.004 [#]	0.323
	Diastol	70	100	84.04	6.40	0.190 [#]	
IMT		16.3	32	24.56	3.67	0.000 [#]	0.502

Tabel 2. Analisis Statistik Kadar KIM-1 dengan Karakteristik Subjek Penelitian

Rerata kadar KIM-1 (min-max) berturut-turut pada DM Non Nefropati, Insipien Nefropati dan Nefropati Diabetik adalah 0.862 (0.399-1.305) ng/mL, 2.409 (1.258-2.386) ng/mL dan 3.503 (2.959-3.998) ng/mL. Uji beda pada 3 kelompok pasien dengan uji *Kruskal-Wallis*, nilai *significancy*: 0,000 ($p < 0,05$) sehingga disimpulkan setidaknya terdapat perbedaan kadar KIM-1 yang bermakna diantara 3 kelompok pasien. Selanjutnya

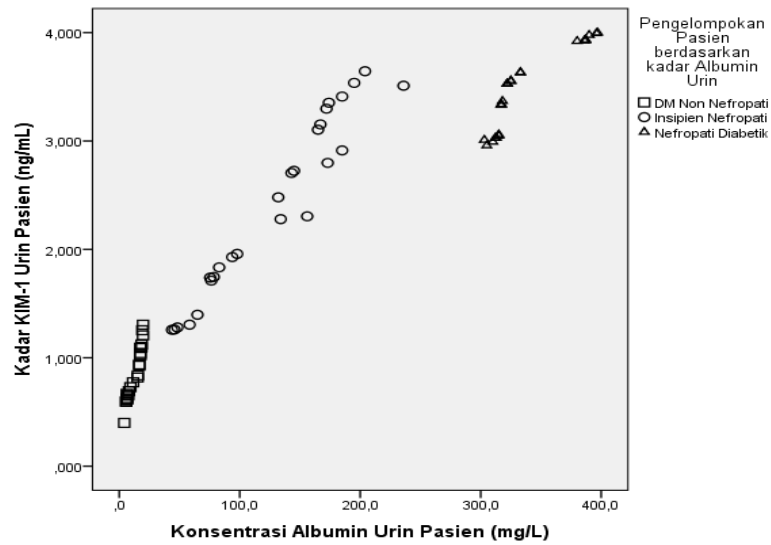
dilakukan uji *Post Hoc* dengan uji *Mann-Whitney* (Tabel 3) pada tiap uji disimpulkan terdapat perbedaan bermakna kadar KIM-1 terdapat pada Pasien DM Non Nefropati dan Insipien Nefropati ($p = 0.000 < 0.050$), Pasien DM Non Nefropati dan Nefropati Diabetik ($p = 0.000 < 0.050$) serta Pasien Insipien Nefropati dan Nefropati Diabetik ($p = 0.000 < 0.050$).

Tabel 3. Perbandingan Rerata Kadar KIM-1 pada Pasien DM Non Nefropati, Insipien Nefropati, Nefropati Diabetik

Kelompok Albuminuria	Kadar KIM-1 (ng/mL)					Sig. (P)
	n	Min.	Max.	Mean	SD	
DM Non Nefropati	26	0,399	1,305	0,862	±0.246	0.000 [*]
Insipien Nefropati	26	1,258	2,386	2,409	±0.816	
DM Non Nefropati	26	0,399	1,305	0,872	±0.244	0.000 [*]
Nefropati Diabetik	26	2,959	3,998	3,503	±0.370	
Insipien Nefropati	26	1,258	2,386	2,409	±1.816	0.000 [*]
Nefropati Diabetik	26	2,959	3,998	3,503	±0.370	

Gambar 1 menunjukkan hubungan antara kadar KIM-1 dengan konsentrasi albumin pada tiap kelompok pasien. Hasil uji korelasi *Spearman* antara kadar KIM-1 dengan konsentrasi albuminuria pada pasien DM Non Nefropati ($r = 0.948$; $\text{sig} < 0.05$), pasien Insipien Nefropati ($r = 0.969$; $\text{sig} < 0.05$) dan

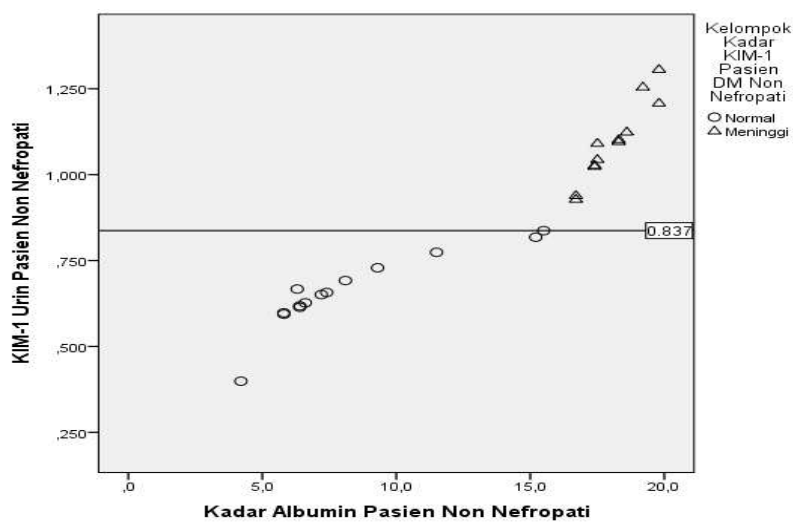
pasien Nefropati Diabetik ($r = 0.911$; $\text{sig} < 0.05$) disimpulkan terdapat korelasi positif yang bermakna antara kadar KIM-1 dengan Konsentrasi Albumin pada masing-masing kelompok dan kekuatan korelasinya sangat kuat.



Gambar 1. Distribusi Kadar KIM-1 Terhadap Konsentrasi Albumin pada pasien DM Non Nefropati, Insipien Nefropati dan Nefropati Diabetik

Rentang normal kadar KIM-1 yaitu 0.060-0.837 ng/mL, rerata kadar KIM-1 normal (n = 14) yaitu 0.663 ± 0.110 ng/mL dan rerata kadar KIM-1 meninggi (n= 12) yaitu 1.094 ± 0.116 ng/mL (Gambar 2). Hasil analisa uji t-independent $p = 0.000 < 0,05$ yang berarti terdapat perbedaan bermakna kadar KIM-1 pada kelompok normal dan

meninggi (Gambar 2). Catatan penting dari hasil ini adalah pada pasien DM Non Nefropati (normoalbumin) terdapat kadar KIM-1 yang meninggi dan hal ini mengindikasikan kemungkinan besar telah terjadi kerusakan tahap dini pada organ ginjal.



Gambar 2. Hubungan Kadar KIM-1 dan Konsentrasi Albumin pada pasien DM Non Nefropati (Normoalbuminuria).

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan kadar KIM-1 pada pria adalah 2.182 ± 1.277 ng/mL dan wanita 2.372 ± 1.118 ng/mL, uji beda menyimpulkan tidak ada perbedaan kadar KIM-1 yang bermakna pada laki-laki maupun perempuan. Umur rata-rata subjek dalam penelitian ini adalah $55,42 \pm 11,09$ tahun dengan umur terbanyak adalah 40-60 tahun, uji korelasi antara umur dengan kadar KIM-1 $sig. > 0,05$ atau tidak terdapat korelasi yang bermakna antara umur dengan kadar KIM-1.

Lamanya pasien menderita DM rata-rata 7.27 tahun dengan durasi 2 hingga 24 tahun, uji korelasi antara kadar KIM-1 dengan lamanya menderita DM disimpulkan tidak ada korelasi yang bermakna. Rata-rata tekanan sistol 146.09 mmHg dan tekanan diastol 84.04 mmHg, korelasi yang bermakna terdapat pada kadar KIM-1 dengan tekanan sistol namun kekuatan korelasinya lemah ($r = 0.323$), tekanan diastol tidak berkorelasi bermakna dengan kadar KIM-1.

Analisa korelasi kadar KIM-1 dengan IMT pada subjek penelitian. Rerata IMT adalah 24.56 ± 3.67 , hasil analisis dengan uji korelasi *Spearman* ($p: 0,000$) menyimpulkan terdapat hubungan yang bermakna antara kadar KIM-1 dengan IMT. Faktor resiko terjadinya Nefropati Diabetik menurut Zelmanovitz *et al* (2009), antara lain usia, durasi menderita diabetes, tekanan darah serta IMT, keadaan yang abnormal pada faktor-faktor tersebut akan memperparah keadaan nefropati pada penderita diabetes.

Pada Penelitian ini urutan rerata kadar KIM-1 tertinggi hingga terendah adalah Nefropati Diabetik (3.503 ± 0.370 ng/mL), Insipien Nefropati (2.409 ± 0.816 ng/mL) dan pasien DM Non Nefropati (0.862 ± 0.246 ng/mL), hasil uji statistik disimpulkan terdapat perbedaan yang bermakna kadar KIM-1 pada pasien DM Non Nefropati, Insipien Nefropati dan Nefropati Diabetik. Hal ini sesuai dengan pengamatan Carlsson *et al* (2014) dan Nielsen *et al* (2012), yang juga menyimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan kadar KIM-1 pada kelompok normoalbuminuria, mikroalbuminuria dan makroalbuminuria. Kesepakatan penelitian ini dapat disimpulkan terdapat kadar KIM-1 tertinggi pada Nefropati Diabetik, kemudian disusul pada Insipien Nefropati dan terendah pada DM Non Nefropati.

Pengujian terhadap hubungan antara kadar KIM-1 dan konsentrasi albumin pada kelompok pasien DM Non Nefropati, Insipien Nefropati dan Nefropati Diabetik, hasil uji korelasi disimpulkan terdapat korelasi positif yang bermakna antara kadar KIM-1 dengan konsentrasi albumin yang berarti kadar KIM-1 mengalami peningkatan searah dengan peningkatan konsentrasi albumin. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian oleh Ahmed & Hamed yang menyimpulkan terjadi peningkatan signifikan kadar KIM-1 pada pasien diabetes dan nefropati diabetes. Penelitian Sang Soo *et al* (2012) dan Nielsen *et al* (2012), juga menyimpulkan hal yang sama. Hasil yang kontas ditunjukkan oleh Nauta *et al* (2011), yang menyimpulkan konsentrasi marker kerusakan urin lainnya

yaitu NAG, NGAL, and H-FABP meningkat menurut strata albuminuria dan berhubungan signifikan dengan albuminuria kecuali marker KIM-1.

Disfungsi glomerulus diduga menjadi faktor utama untuk perkembangan dan progresi Nefropati Diabetik namun kerusakan tubulointestinal juga memerankan peran penting dalam pathogenesis Nefropati Diabetik (Bangstad *et al.*, 2009; Philips & Steadman, 2002; Wolkow *et al.*, 2008). Salah satu parameter kerusakan tubulointestinal adalah marker KIM-1 (Bonventre, 2009).

KIM-1 adalah reseptor fosfatidilserin yang mengenali sel apoptosis dan mengarahkannya ke lisosom, juga bertugas sebagai reseptor untuk lipoprotein teroksidasi dengan mudah mengenali signal sel apoptosis (Ichimura *et al.*, 2008). KIM-1 memegang peran dalam membatasi respon autoimun terhadap cedera. Pasien dengan gagal ginjal kronis mengekspresi protein Kim-1 pada tubulus proksimalnya (Vaidya *et al.*, 2007). Ektodomain KIM-1 'tumpah' ke dalam urin setelah cedera pada tubulus proksimal (Han *et al.*, 2002). Diregulasi oleh *MAP kinase signalling pathways* yang diaktivasi oleh stress, aktifitas Metalloproteinase menghasilkan pelepasan *soluble* KIM-1 (Zhang *et al.*, 2007).

Kadar KIM-1 pada pasien DM Non Nefropati yaitu 0.872 ± 0.243 ng/mL, penelitian pada subjek yang sama dengan hasil yang lebih tinggi diperoleh dari penelitian Tecke *et al* (2014), yaitu 1.847 ± 0.486 ng/mL. Hasil uji *t-independent* terhadap kadar KIM-1 normal dengan meninggi menyimpulkan terdapat perbedaan

bermakna. Kedua penelitian ini menemukan adanya kadar KIM-1 yang melebihi batas atas rentang normal (>0.837 ng/mL) pada pasien dengan normoalbumin. Chaudhary *et al* (2010) dan Rossing (2007), menyatakan *early renal tubular damage biomarker levels* (termasuk kadar KIM-1 urin) meningkat pada pasien diabetes, bahkan pada pasien dengan normoalbuminuria. Kadar KIM-1 berguna untuk memprediksi progresi nefropati pada DM Tipe 2 dan merupakan biomarker yang menjanjikan untuk deteksi dini Nefropati Diabetik (Tecke *et al.*, 2014; Alter *et al.*, 2010; Nielsen *et al.*, 2012).

Mikroalbumin secara umum digunakan sebagai marker dini non-invasif untuk perkembangan Nefropati Diabetik (Narita *et al.*, 2006). Akan tetapi mikroalbuminuria baru terdignosa setelah terjadinya kerusakan signifikan pada glomerulus (Barratt & Topham, 2007) dan tidak dapat memperlihatkan disfungsi ginjal karena nefropati kadang terjadi pada pasien normoalbuminuria (Retnakaran *et al.*, 2006).

Hasil dari penelitian ini menyimpulkan KIM-1 dapat dipertimbangkan sebagai salah satu biomarker sensitif untuk memprediksi nefropati pada tahap dini dibuktikan pada keadaan normoalbuminuria (Pasien DM Non Nefropati) ditemukan adanya peningkatan kadar KIM-1 yang melebihi normal, hal ini dapat membantu para klinisi untuk mengambil langkah penanganan yang lebih baik untuk kejadian nefropati pada pasien DM tipe 2. Keterbatasan penelitian ini antara lain kurang akuratnya informasi/data mengenai lamanya pasien menderita DM, tidak dilakukan pemeriksaan kadar kreatinin urin

(hanya kreatinin serum/plasma) yang dapat dijadikan pembandingan kadar KIM-1.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Disimpulkan terdapat perbedaan bermakna kadar KIM-1 dan terdapat korelasi positif yang bermakna kadar KIM-1 dengan konsentrasi albuminuria maka kadar KIM-1 semakin meningkat pada Pasien DM Non Nefropati, Insipien Nefropati dan Nefropati

Diabetik, serta ditemukan kadar KIM-1 yang meningkat pada pasien DM Non Nefropati (normoalbuminuria), sehingga KIM-1 dapat dipertimbangkan sebagai biomarker dini Nefropati Diabetik. Perlu dilakukan penelitian lanjutan yang membandingkan kadar KIM-1 dengan kadar kreatinin urin, sehingga dapat mempertegas diagnosa terutama pada pasien Nefropati Diabetik.

REFERENCES

- Ahmed SA. & Hamed MA. (2015). Kidney Injury Molecule-1 as a predicting factor for inflamed kidney, diabetic and diabetic nephropathy in egyptian patients. *Diabetes Care*
- Alter Ml. *et al.* (2010). Early Urinary and Plasma Biomarkers for Experimental Diabetic Nephropathy. *Clin. Lab.* 58:659-671
- American Diabetes Association (ADA). (2010). Standart of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care Journals.*
- Bangstad HJ., Seljeflot I., Berg TJ., & Haussen KF. (2009). Tubulointersitial expansion is associated endothelial dysfunction and infalammation in Type 1 Diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 69:138-49
- Barratt J. & Topham P. (2007). Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease. *CMAJ* 177:361-8
- Bonventre JV. (2009). Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant.*
- Borst MHD. *et al.* (2007). Induction of kidney injury molecule-1 in homozygous Ren2 rats is attenuated by blockade of the renin- angiotensin system or p38 MAP kinase. *Am J Physiol Renal Physiol.*
- Carlsson AC. *et al.* (2014). Kidney injury molecule (KIM)-1 is associated with insulin resistance: Results from two community-based studies of elderly individuals. *Diab Resh Clin Pract.*
- Chaudhary K. *et al.* (2010). The emerging role of biomarkers in diabetic and hypertensive chronic kidney disease. *Curr Diabetes Rep.*
- Dabla PK. (2010). Renal function in diabetic nephropathy. *World J Diabetes*
- Dinas Kesehatan Kota Makassar. (2012). Laporan Tahunan Dinas Kesehatan Kota Makassar Tahun 2012. Makassar: Dinkes Kota Makassar
- Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan. (2012). Prevalensi Penderita Diabetes Mellitus Kota Makassar. Makassar: Dinkes Prov Sulsel.
- Han WK. *et al.* (2002). Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.*
- Ichimura T., Hung CC., Yang SA., Stevens JL., & Bonventre JV. (2004). Kidney Injury Molecule-1: A Tissue and Urinary Biomarker for Nephrotoxicant-Induced Renal Injury. *Am J Physiol Renal Physiol.*
- Ichimura T. *et al.* (2008). Kidney injury molecule–1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest.*

- International Diabetes Federation (IDF). (2014). Complications of Diabetes. Akses: www.idf.org.com
- Narita T., Hosoba M., Kakei M., & Ito S. (2006). Increased urinary biomarker of immunoglobulin G, ceruloplastin, and transferrin predict development of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes care* 29:142-4
- Nauta FL. *et al.* (2011). Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 34:975–81.
- Nielsen SE. *et al.* (2012). Tubular Markers Are Associated with Decline in Kidney function in Proteinuric type 2 Diabetic patients. *Diabetic Research and Clinical Practice*.
- Obineche EN. & Adem A. (2005). Update in Diabetic Nephropathy. *Int J Diabetes & Metabolism* (2005) 13: 1-9
- Pacific Biomarkers. (2013). Novel Biomarkers of Diabetic Nephropathy. Pacific Biomarker Press Release
- Parving H. *et al.* (2004). Diabetic Nephropathy, chap. 38, in Brenner and Rector's the Kidney, 7th ed., edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders, pp 1777-1818.
- Philips AO. & Steadman R. (2002). Diabetic Nephropathy: the central role of renal tubulus proximal cells in tubulointerstitial injury. *Histo Histopathol* 17:247-52
- Retnakaran R., Cull CA., thorne KI., Adler AI., & Holman R. (2006). Risk factor of renal dysfunction in type 2 diabetes: UK prospective diabetes study 74. *Diabetes* 55:1832-9
- Rossing K. (2007). Progression and remission of nephropathy in type 2 diabetes: new strategies of treatment and monitoring. *Dan Med Bull*.
- Sang Soo K. *et al.* (2012). Clinical implication of urinary tubular markers in early stage of nephropathy with type 2 diabetes patients. *Diabetes research and Clinical Practice* 97 251-257
- Tecke BK., Tecke H., Aktas G., & Sit M. (2014). Evaluation of the kidney injury molecule (KIM-1) levels in patients with nephropathy diabetic. *Clin Invest Med* Vo. 37 No. 6
- Timmeren MMv. *et al.* (2006). Tubular Kidney Injury Molecule-1 In Protein Overload Nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*.
- Vaidya VS. *et al.* (2007). Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker or early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol*.
- Vora J. (2004). Diabetic Nephropathy: Detection and Treatment of Renal Disease In Patients with Diabetes. Proceeding presented on 12th International Congress of Endocrinology Vol. 4
- Vujcic B. *et al.* (2012). Diabetic Nephropathy. Intech Open Access.
- Wolkow PP., Niewczas MA., & Perkins B. (2008). Association of urinary inflammatory and renal decline in microalbuminuric type 1 diabetics. *J Am Soc Nephrol* 19:789-97

World Health Organization (WHO). (2014). Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Akses:

www.who.int

Zelmanovitz T. *et al.* (2009). Diabetic nephropathy. *Diabetology and Metabolic Syndrome*.

Zhang Z., Humpreys BD., & Bonventre JV. (2007). Shedding of urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAP kinase and Juxtamembrane region. *J Am Soc Nephrol* 18: 2704–2714