

SKRIPSI

**PERBANDINGAN BIOMARKER *KIDNEY INJURY MOLECULE-1*
DAN *NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN*
SEBAGAI PREDIKTOR PENURUNAN FUNGSIONAL
GINJAL PADA PASIEN DIABETES MELITUS
*SYSTEMATIC REVIEW***



**WELLY BUNDIAN HENMARGO
I1011191050**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2023**

**PERBANDINGAN BIOMARKER *KIDNEY INJURY MOLECULE-1*
DAN *NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN*
SEBAGAI PREDIKTOR PENURUNAN FUNGSIONAL
GINJAL PADA PASIEN DIABETES MELITUS**



WELLY BUNDIAN HENMARGO

I1011191050

**Skripsi
disusun sebagai salah satu syarat untuk
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK**

2023

**PERBANDINGAN BIOMARKER *KIDNEY INJURY MOLECULE-1*
DAN *NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN*
SEBAGAI PREDIKTOR PENURUNAN FUNGSIONAL
GINJAL PADA PASIEN DIABETES MELITUS**

Tanggung Jawab Yuridis Material pada

WELLY BUNDIAN HENMARGO

I1011191050

Disetujui oleh:

Pembimbing I


dr. Joni T. Parinding, Sp.PK, M.Sc

NIP. 196402181997031005

Pembimbing II


dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed

NIP. 198707012014042001

Penguji I


dr. Darmawan, Sp.PD, M.Kes

NIP. -

Penguji II


dr. Willy Handoko, M. Biomed

NIP. 198401242009121005

Mengetahui,

Plt. Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Tanjungpura


dr. Ita Armyanti, M.Pd.Ked

NIP. 198110042008012011

SURAT KEPUTUSAN

**DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
NOMOR 3711/UN22.9/TD.06/2022**

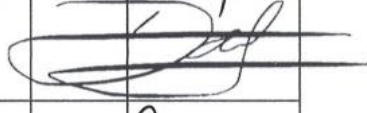
Tentang:

Penetapan Dosen Penguji Tugas Akhir (Skripsi)
Mahasiswa Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura

Atas Nama: Welly Bundian Henmargo / I1011191050

Tanggal: 4 Januari 2023

TIM PENGUJI SKRIPSI

JABATAN	NAMA	GOL	TANDA TANGAN
1. KETUA	dr. Joni T. Parinding, Sp.PK, M.Sc NIP. 196402181997031005	IV/c	
2. SEKRETARIS	dr. Sari Eka Pratiwi, M. Biomed NIP. 196910252008122002	III/b	
3. PENGUJI I	dr. Darmawan, Sp.PD, M.Kes NIP. -		
4. PENGUJI II	dr. Willy Handoko, M.Biomed NIP. 198401242009121005	III/b	

PERBANDINGAN BIOMARKER *KIDNEY INJURY MOLECULE-1* DAN *NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN* SEBAGAI PREDIKTOR PENURUNAN FUNGSIONAL GINJAL PADA PASIEN DIABETES MELITUS

Welly Bundian Henmargo¹; dr. Joni T. Parinding, Sp.PK, M.Sc²; dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed³

Intisari

Latar Belakang. Nefropati diabetik (ND) sering menjadi komplikasi utama mikrovaskular pada diabetes melitus (DM) yang menyebabkan penyakit ginjal stadium akhir serta tingkat mortalitas yang tinggi. Biomarker yang lebih sensitif dan spesifik dibandingkan biomarker sebelumnya diperlukan untuk memprediksi lebih awal penurunan fungsional ginjal. **Tujuan.** *Systematic review* ini bertujuan untuk membandingkan biomarker KIM-1 dan NGAL sebagai prediktor penurunan fungsional ginjal pada pasien DM. **Metode.** *PubMed*, *Science Direct*, dan *Jstor* ditelusuri untuk studi observasi maupun eksperimen pada pasien DM dengan luaran penelitian pasien mengalami penurunan fungsional ginjal (LFG < 60 mL/menit/1,73 m²). **Hasil.** Kajian ini mencakup 8 studi dengan total 2.270 pasien, dilakukan di Amerika, Arab Saudi, Jepang, Inggris, Iran, Cina, dan Brazil. Korelasi antara KIM-1 serum dengan LFG lebih kuat daripada KIM-1 urin dengan LFG. NGAL urin memiliki AUC yang paling besar yaitu sebesar 0,816 (CI 95% 0,741–0,891). Sensitivitas dalam pengukurannya adalah 0,667, spesifisitasnya adalah 0,875, dan *cut-off value* pada konsentrasi 85 ng/ml. **Kesimpulan.** NGAL urin dapat digunakan sebagai penanda potensial kerusakan tubular yang meningkat sebelum terjadi penurunan fungsional ginjal pada pasien DM tipe 2.

Kata Kunci: Diabetes melitus, penurunan fungsional ginjal, *kidney injury molecule-1*, *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*

- 1) Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat
- 2) Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat
- 3) Departemen Biologi dan Patobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Pontianak, Kalimantan Barat

COMPARISON OF KIDNEY INJURY MOLECULE-1 AND NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN BIOMARKERS AS PREDICTORS OF DECREASING KIDNEY FUNCTIONALITY IN DIABETES MELLITUS PATIENTS

Welly Bundian Henmargo¹; dr. Joni T. Parinding, Sp.PK, M.Sc²; dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed³

ABSTRACT

Background. Diabetic nephropathy (DN) is often the main microvascular complication in diabetes mellitus (DM) which causes end-stage kidney disease and a high mortality rate. The more sensitive and specific biomarkers than previous biomarkers are needed to predict decreased kidney function earlier. **Objective.** This systematic review aims to compare the KIM-1 and NGAL biomarkers as predictors of decreased kidney function in DM patients. **Methods.** PubMed, Science Direct, and Jstor searched for observational and experimental studies in DM patients with the outcome of the study being that the patient has decreased kidney function (GFR < 60 ml/minute/1,73 m²). **Results.** This study included 8 studies with 2.270 patients, conducted in America, Saudi Arabia, Japan, UK, Iran, China, and Brazil. The correlation between serum KIM-1 and GFR was stronger than urinary KIM-1 and GFR. Urinary NGAL had the largest AUC (0,816 (95% CI 0,741–0,891)). The estimated sensitivity was 0,667, the specificity was 0,875, and the cut-off value was 85 ng/ml. **Conclusion.** Urinary NGAL can be used as a potential marker of tubular damage that may increase before decreased kidney function occurs in type 2 DM patients.

Keyword: Diabetes mellitus, kidney function decline, kidney injury molecule-1, neutrophil gelatinase-associated lipocalin

- 1) Medical Study Program, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Kalimantan
- 2) Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Kalimantan
- 3) Department of Biology and Pathobiology, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, Pontianak, West Kalimantan

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Perbandingan Biomarker *Kidney Injury Molecule-1* dan *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* sebagai Prediktor Penurunan Fungsional Ginjal pada Pasien Diabetes Melitus” dengan baik. Skripsi ini diajukan sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura.

Penulisan skripsi ini melewati banyak rintangan dan waktu yang panjang. Banyak nilai pembelajaran yang dipetik sehingga penulis dapat membina diri menjadi pribadi yang lebih baik. Penulis banyak memperoleh bantuan baik pengajaran, bimbingan dan arahan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung dalam penyelesaian studi dan penulisan skripsi ini. Oleh karenanya, pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. dr. Muhammad Asroruddin, Sp.M, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
2. Dr. dr. Ery Hermawati, M.Sc, selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
3. dr. Delima Fajar Liana, Sp.MK, selaku Ketua Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
4. dr. Joni T. Parinding, Sp.PK, M.Sc, selaku pembimbing skripsi pertama yang telah memberikan arahan, bimbingan, saran, dan semangat dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini.
5. dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed, selaku pembimbing skripsi kedua dan pembimbing akademik yang telah memberikan arahan, bimbingan, saran, dan semangat dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini.

6. dr. Darmawan, Sp.PD, M.Kes, selaku penguji skripsi pertama yang telah berkenan memberikan saran dan masukan kepada penulis untuk penyempurnaan skripsi ini.
7. dr. Willy Handoko, M.Biomed, selaku penguji skripsi kedua yang telah berkenan memberikan saran dan masukan kepada penulis untuk penyempurnaan skripsi ini.
8. Segenap tenaga staf pengajar dan administrasi Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura yang telah memberikan ilmu dan kelancaran selama masa studi dan penyusunan skripsi ini
9. Kedua orang tua penulis, Bapak Sjak Djan dan Ibu Indrawati yang telah memberikan kasih, doa, motivasi, tenaga, semangat dan materi kepada penulis selama menjalankan perkuliahan hingga menyelesaikan skripsi ini.
10. Kedua saudara penulis, Bunario Henmargo dan Alex Bundro Henmargo yang telah memberikan semangat dan dukungan kepada penulis selama menjalankan perkuliahan hingga menyelesaikan skripsi ini.
11. Saudara angkat penulis, Emilius dan Phiong Sunarto yang selalu memberikan dukungan, nasihat, dan membimbing penulis di setiap saat.
12. Rekan-rekan seperjuangan Frenki, Victor, Fanny, Jeanny, Sin Yi dan Yesslyn yang telah memberikan dukungan dalam menyelesaikan penulisan dan penyusunan skripsi serta pengelolaan administrasi dalam pengajuan skripsi.
13. Rekan-rekan mahasiswa Program Studi Kedokteran Angkatan 2019 (IRIS) yang telah menemani dan memberikan dukungan selama masa studi dan penulisan skripsi ini.
14. Rekan-rekan kumatama Ashui, Cindy, Louis, Nana, Steven, Yani, Veny, Patrick, dan Riki yang selalu menemani dan menyemangati penulis.
15. Rekan-rekan diskusi di radio Bramantyo, Aisyah, Desma, Mella, dan Brilliana yang senantiasa menemani dalam penyiaran serta banyak membagikan informasi, pengalaman, dan motivasi.

Penulis menyadari skripsi ini kurang sempurna dan masih terdapat kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan segala kritik dan saran yang

dapat membangun. Akhir kata, penulis berharap semoga penelitian ini dapat bermanfaat.

Pontianak, 04 Oktober 2022

Penulis,

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, flowing letters that appear to read 'Welly Bundian Henmargo'.

Welly Bundian Henmargo

NIM. I1011191050

DAFTAR ISI

halaman

DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktis	5
1.5 Keaslian Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Diabetes Melitus (DM).....	8
2.1.1 Definisi.....	8
2.1.2 Klasifikasi	8
2.1.3 Patofisiologi	9
2.1.4 Diagnosis.....	11
2.1.5 Komplikasi	12
2.2 Gagal Ginjal Kronik (GGK).....	14

2.2.1	Definisi dan Diagnosis	14
2.2.2	Klasifikasi	14
2.3	Nefropati Diabetik (ND).....	15
2.3.1	Definisi.....	15
2.3.2	Patofisiologi	15
2.4	Cedera Ginjal Akut (CGA).....	18
2.4.1	Definisi dan Diagnosis	18
2.4.2	Etiologi.....	19
2.4.3	Patofisiologi	20
2.5	Cedera Ginjal Akut pada Diabetes Melitus	21
2.6	Biomarker Spesifik Kerusakan Ginjal.....	22
2.7	Peran KIM-1 dalam Mendeteksi Penurunan Fungsional Ginjal....	24
2.8	Peran NGAL dalam Mendeteksi Penurunan Fungsional Ginjal....	24
2.9	Sensitivitas dan Spesifisitas Biomarker.....	25
2.10	Kerangka Teori	26
2.11	Kerangka Konsep	27
BAB III METODE PENELITIAN		28
3.1	Desain Penelitian	28
3.2	Waktu Penelitian	28
3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	28
3.3.1	Kriteria Inklusi	28
3.3.2	Kriteria Eksklusi	28
3.4	Variabel Penelitian	29
3.5	Definisi Operasional	29
3.6	Strategi Pencarian Literatur	30
3.6.1	<i>Framework</i>	30
3.6.2	Kata Kunci	30
3.6.3	<i>Database</i>	31
3.7	Alur Penelitian.....	31

3.8	Etika Penelitian.....	31
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		33
4.1	Hasil.....	33
4.1.1	Hasil Pencarian dan Seleksi Jurnal	33
4.1.2	Telaah Kritis Jurnal	34
4.1.3	Jurnal Penelitian.....	36
4.1.4	Ekstraksi Data	43
4.1.4.1	Karakteristik Penelitian	43
4.1.4.2	Karakteristik dan Peran Biomarker KIM-1 dan NGAL	47
4.1.4.3	Kinerja Biomarker KIM-1 dan NGAL.....	50
4.2	Pembahasan	55
4.2.1	Karakteristik KIM-1.....	55
4.2.2	Peran KIM-1	55
4.2.3	Karakteristik NGAL.....	56
4.2.4	Peran NGAL	57
4.2.5	Nilai Uji Biomarker KIM-1 dan NGAL	57
4.2.6	Keterbatasan Penelitian.....	59
BAB V PENUTUP		60
5.1	Kesimpulan.....	60
5.2	Saran	61
DAFTAR PUSTAKA		62
LAMPIRAN.....		69

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian.....	5
Tabel 2.2 Kriteria Diagnosis Prediabetes.....	11
Tabel 2.3 Kriteria Diagnosis Diabetes	11
Tabel 2.4 Kriteria Diagnosis GGK.....	14
Tabel 2.5 Tingkatan GGK berdasarkan Kategori LFG	14
Tabel 2.6 Tingkatan GGK berdasarkan Kategori Albuminuria	15
Tabel 2.7 Diagnosis CGA berdasarkan Kriteria RIFLE dan AKIN.....	18
Tabel 2.8 Diagnosis CGA berdasarkan Kriteria KDIGO	19
Tabel 3.1 Definisi Operasional	29
Tabel 3.2 Format PICOST dalam <i>Systematic review</i>	30
Tabel 3.3 Jadwal Penelitian.....	32
Tabel 4.1 Hasil Telaah Kritis Jurnal	34
Tabel 4.2 Jurnal 1	36
Tabel 4.3 Jurnal 2.....	37
Tabel 4.4 Jurnal 3.....	38
Tabel 4.5 Jurnal 4.....	39
Tabel 4.6 Jurnal 5.....	40
Tabel 4.7 Jurnal 6.....	40
Tabel 4.8 Jurnal 7.....	41
Tabel 4.9 Jurnal 8.....	42

Tabel 4.10 Karakteristik Penelitian.....	44
Tabel 4.11 Karakteristik dan Peran KIM-1 dan NGAL	47
Tabel 4.12 Nilai Uji Biomarker KIM-1 dan NGAL pada Spesimen Serum dan Urin.....	51
Tabel 4.13 Konversi Satuan Pengukuran (ng/mmol).....	80
Tabel 4.14 Konversi Satuan Pengukuran (ng/g)	80
Tabel 4.15 Konversi Satuan Pengukuran (ng/ml).....	81

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Gangguan Sekresi dan Resistensi Insulin pada DM Tipe 2	10
Gambar 2.2 Skema Komplikasi Diabetes	12
Gambar 2.3 Komplikasi DM.....	13
Gambar 2.4 Inisiasi dan Perkembangan Penyakit Ginjal Diabetes.....	15
Gambar 2.5 Morfologi Ginjal Normal dan Perubahan Struktural pada DM.....	16
Gambar 2.6 Nefron Normal dan Nefron Diabetik dengan Perubahan Hemodinamika Ginjal.....	17
Gambar 2.7 Etiologi CGA.....	19
Gambar 2.8 Interaksi antara Cedera Tubular dan Vaskular yang Mengarah pada Pengurangan LFG yang Berkelanjutan pada Fase Ekstensi CGA... 20	
Gambar 2.9 Patofisiologi CGA pada DM dengan Mikrovaskular Pasca Iskemik	21
Gambar 2.10 Potensi Pemanfaatan Biomarker untuk Kerusakan Ginjal	22
Gambar 2.11 Spesifisitas Biomarker Urin Kerusakan Ginjal	23
Gambar 2.12 Kerangka Teori.....	26
Gambar 2.13 Kerangka Konsep	27
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	31
Gambar 4.1 Diagram Alur Identifikasi dan Seleksi Literatur	35

DAFTAR SINGKATAN

AGT	: Angiotensinogen
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
AKIN	: <i>Acute Kidney Injury Network</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
AUCROC	: <i>Area Under the Receiver-Operating Characteristic</i>
CGA	: Cedera Ginjal Akut
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
Cys C	: <i>Cystatin C</i>
DMG	: Diabetes Melitus Gestasional
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ESRD	: <i>End Stage Renal Disease</i>
GDP	: Glukosa Darah Puasa
GGK	: Gagal Ginjal Kronis
GLP-1	: <i>Glukagon-Like Peptide 1</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IGFBP7	: <i>Insulin-Like-Growth-Factor-Binding Protein 7</i>
IL-18	: <i>Interleukin-18</i>
JBH	: <i>Joanna Briggs Institute</i>
KDIGO	: <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KIM-1	: <i>Kidney Injury Molecule-1</i>
LADA	: <i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i>
L-FABP	: <i>Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
MODY	: <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>
ND	: Nefropati Diabetik
NGAL	: <i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>

RIFLE	: <i>Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristics</i>
sCr	: <i>Serum Creatinine</i>
SIPS	: <i>Stress-Induced Prematur Senescence</i>
TIMP-2	: <i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2</i>
TTGO	: <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan kelompok gangguan metabolisme yang diidentifikasi dengan adanya hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, penurunan kerja insulin, atau keduanya.¹ Data *International Diabetes Federation* (IDF) dalam Atlas Diabetes IDF edisi ke-10, menunjukkan prevalensi diabetes secara global pada tahun 2021 diperkirakan sebanyak 537 juta (10,5%) orang dewasa (usia 20–79) menderita diabetes (mencakup diabetes tipe 1 dan tipe 2, serta diabetes yang terdiagnosis dan tidak terdiagnosis).² Jumlahnya diprediksi akan meningkat menjadi 643 juta (11,3%) pada tahun 2030 dan menjadi 783 juta (12,2%) pada tahun 2045.² Indonesia menduduki peringkat ke-5 tertinggi penderita diabetes dengan jumlah 19,5 juta dan diperkirakan akan meningkat 47% pada tahun 2045 menjadi 28,6 juta.²

Prevalensi DM yang meningkat akan meningkatkan jumlah penyakit akut dan kronis karena gangguan metabolisme dan hemodinamik yang persisten.³ Hiperglikemia dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang dan kegagalan berbagai sistem organ akibat komplikasi makrovaskular dan mikrovaskuler,^{4,5} dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi.⁵ Komplikasi makrovaskular diabetes meliputi penyakit kardiovaskular yang menyebabkan jantung koroner, stroke dan penyakit pembuluh darah perifer.^{3,5} Komplikasi mikrovaskular meliputi nefropati, retinopati, neuropati, dan amputasi ekstremitas bawah.⁵

Nefropati diabetik (ND)/*diabetic kidney disease* (DKD) menjadi salah satu komplikasi mikrovaskular utama.⁶ ND berkembang pada sekitar 20–40% pasien diabetes dan merupakan penyebab utama gagal ginjal kronis (GGK)/*chronic kidney disease* (CKD) secara global.^{7,8,9} Pada negara maju dan berkembang, ND menjadi penyebab tunggal utama pada penyakit ginjal stadium akhir.^{8,9,10,11} DM berkontribusi besar terhadap peningkatan prevalensi GGK karena sebesar 35% orang dewasa yang menderita diabetes juga menderita GGK.¹² GGK menyebabkan

peningkatan risiko rawat inap dan menjadi salah satu faktor risiko utama untuk pengembangan cedera ginjal akut (CGA)/*acute kidney injury* (AKI).¹² DM tipe 2 merupakan faktor resiko independen untuk CGA.¹³ Secara global diperkirakan 13,3 juta orang menderita CGA setiap tahun dan 85% di antaranya tinggal di negara berkembang.¹⁴ Pada analisis retrospektif tahun 2002–2004, persentase DM mengalami CGA adalah sebesar 33%.¹⁵ CGA tidak memiliki intervensi yang efektif dan menjadi penyebab tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi selama perawatan akut.¹² Pasien dengan CGA berat biasanya membutuhkan dialisis,¹² dan jika terjadi penyakit ginjal stadium akhir maka membutuhkan terapi pengganti ginjal seperti transplantasi ginjal.⁹

Kriteria diagnosis CGA yang digunakan saat ini, antara lain *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage* (RIFLE), *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), dan *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO).^{16,17,18} Ketiga kriteria diagnosis tersebut mengklasifikasikan tingkat keparahan berdasarkan 2 biomarker fungsional yaitu perubahan tingkat kreatinin serum/*serum creatinine* (sCr) dan *urine output*.^{17,18} GKG didiagnosis berdasarkan kriteria KDIGO yang mengklasifikasikan tingkat keparahan dan progresivitas GKG melalui biomarker *serum creatinine* (sCr) dan *cystatin C* (Cys C), serta albumin urin.¹⁹ sCr dan *urine output* memiliki keterbatasan karena terjadi perubahan yang tertunda setelah cedera ginjal.²⁰ Sensitivitas kadar sCr rendah dikarenakan kadar sCr hanya meningkat jika setidaknya terjadi kehilangan 50% nefron fungsional, sehingga tidak mencerminkan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) secara aktual.^{17,21} Pengukuran kadar sCr juga dapat dipengaruhi oleh perubahan pola makan, pembentukan kreatinin, status volume, sekresi tubulus, dan penggunaan obat tertentu yang mengakibatkan variasi biologis dan laboratorium.^{22,23} *Urine output* memiliki spesifisitas yang rendah karena dapat dipengaruhi oleh kejadian hipovolemia dan penggunaan diuretik.¹⁷ Kadar Cys C dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti masa otot, obesitas, inflamasi dan usia.²⁴ Albuminuria dapat memprediksi perkembangan ND tetapi tidak memiliki sensitivitas dan spesifisitas untuk penurunan LFG yang progresif.²⁵

Iskemik pada ginjal menginduksi inflamasi interstisial dan cedera sel yang dapat terjadi pada bagian tubulus dan glomerulus.¹⁵ Karakteristik utama pada ND adalah cedera tubulointerstisial yang merupakan prediktor dari disfungsi ginjal.²⁶ Kerusakan atau disfungsi tubulus terjadi karena hipoperfusi atau iskemik sebagai dampak dari disfungsi mikrovaskular.¹⁵

Beberapa biomarker baru pada ginjal, baik biomarker kerusakan maupun biomarker fungsional telah diidentifikasi berdasarkan kompartemen ginjal.²⁷ Biomarker protein yang diekspresikan spesifik sebagai respon terhadap cedera sel atau protein terkait stress pada bagian tubulus di antaranya *kidney injury molecule-1* (KIM-1) dan *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL).¹⁶

KIM-1 merupakan protein yang diekspresikan oleh sel epitel tubulus kontortus proksimal yang terdiferensiasi di ginjal setelah cedera iskemik atau toksik yang menandakan kerusakan tubulus proksimal di nefron.²⁸ KIM-1 mampu mendeteksi cedera tubulus secara signifikan dalam waktu singkat dan non-invasif.¹⁶ NGAL merupakan protein yang diekspresikan oleh sel epitel tubulus kontortus distal sebagai respon terhadap cedera dan kerusakan tubulointerstisial. Peningkatan NGAL sering terjadi dalam perjalanan penyakit ginjal. Ekspresi NGAL terkait dengan tingkat disfungsi ginjal dan dapat membantu mendeteksi penurunan fungsi ginjal yang lebih cepat.²⁸ Dengan demikian, NGAL berpotensi digunakan untuk memprediksi onset penyakit ginjal.

Biomarker yang lebih sensitif dan spesifik dibandingkan biomarker sebelumnya diperlukan untuk memprediksi lebih awal penurunan fungsional ginjal sehingga dapat mencegah kerusakan ginjal semakin parah yang mengarah pada penyakit ginjal kronis, penyakit ginjal stadium akhir, hingga kematian. Oleh karena itu, KIM-1 dan NGAL berpotensi untuk dikembangkan sebagai biomarker deteksi dini disfungsi ginjal. Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka peneliti tertarik untuk melakukan studi *systematic review* dengan judul “Perbandingan Biomarker *Kidney Injury Molecule-1* dan *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* sebagai Prediktor Penurunan Fungsional Ginjal pada Pasien Diabetes Melitus”. Penelitian ini bertujuan untuk merangkum dan mendiskusikan

data literatur mengenai KIM-1 dan NGAL sebagai biomarker yang potensial dalam memprediksi penurunan fungsional ginjal pada penderita diabetes melitus.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang diangkat dari penelitian *systematic review* ini adalah bagaimana perbandingan biomarker KIM-1 dan NGAL sebagai prediktor penurunan fungsional ginjal pada pasien DM?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan KIM-1 dan NGAL sebagai prediktor penurunan fungsional ginjal pada pasien DM.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik KIM-1 dan NGAL sebagai prediktor penurunan fungsional ginjal pada pasien DM.
2. Mengetahui peran KIM-1 dan NGAL sebagai prediktor penurunan fungsional ginjal pada pasien DM.
3. Menganalisis sensitivitas dan spesifisitas KIM-1 dan NGAL sebagai prediktor penurunan fungsional ginjal pada pasien DM.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat, baik manfaat secara teoritis maupun manfaat secara praktis.

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan ilmu pengetahuan dan pemahaman mengenai biomarker KIM-1 dan NGAL dalam penggunaan sebagai prediktor penurunan fungsional ginjal pada penderita DM.

1.4.2. Manfaat Praktis

1. Dapat memberikan sumber informasi bagi instansi kesehatan mengenai potensi biomarker KIM-1 dan NGAL sebagai parameter yang cepat dan sensitif dalam mendeteksi penurunan fungsional ginjal pada penderita DM.
2. Dapat dijadikan sebagai bahan kajian untuk penelitian lebih lanjut terkait dengan topik dan masalah yang berkaitan.

1.5. Keaslian Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan peneliti dengan metode *systematic review* berjudul “Perbandingan KIM-1 dan NGAL sebagai Prediktor Penurunan Fungsional Ginjal pada Pasien Diabetes Melitus” belum pernah dilakukan. Berikut merupakan tabel keaslian penelitian yang membandingkan dengan penelitian terdahulu.

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

No	Judul Penelitian	Tahun	Penelitian Terdahulu	Perbedaan dengan Penelitian Ini
1	<i>Evaluation of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 as Diagnostic Markers for Early Nephropathy in Patients with</i>	2020	Variabel terikat pada penelitian sebelumnya adalah penderita nefropati pada pasien diabetes melitus tipe 2. Metode penelitian sebelumnya menggunakan metode penelitian <i>cross-sectional</i> .	Variabel terikat pada penelitian ini lebih difokuskan penurunan fungsional ginjal pada diabetes melitus. Metode penelitian ini menggunakan metode penelitian <i>systematic review</i> .

<i>Type 2 Diabetes Mellitus</i> ²⁹			
2	<i>NGAL as an Early Predictive Marker of Diabetic Nephropathy in Children and Young Adults with Type 1 Diabetes Mellitus</i> ³⁰	2017	Variabel terikat pada penelitian sebelumnya adalah anak dan dewasa muda penderita diabetik nefropati dengan diabetes melitus tipe 1. Metode penelitian sebelumnya menggunakan metode penelitian <i>cohort prospective</i>. Pada penelitian ini variabel terikat lebih difokuskan penurunan fungsional ginjal pada diabetes melitus. Metode penelitian ini menggunakan metode penelitian <i>systematic review</i>.
3	<i>Diagnostic Performance of Biomarkers Urinary KIM-1 and YKL-40 for Early Diabetic Nephropathy, in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis</i> ³¹	2020	Variabel bebas pada penelitian sebelumnya adalah KIM-1 urin dan YKL-40. Variabel terikat pada penelitian sebelumnya adalah penderita nefropati pada pasien diabetes melitus tipe 2. Metode penelitian sebelumnya menggunakan metode penelitian <i>systematic</i> Variabel bebas pada penelitian ini adalah KIM-1 dan NGAL. Variabel terikat pada penelitian ini lebih difokuskan penurunan fungsional ginjal pada diabetes melitus. Metode penelitian ini menggunakan metode penelitian <i>systematic review</i>.

			<i>review dan meta-analysis</i>	
4	<i>Could KIM-1 and NGAL Levels Predict Acute Kidney Injury after Paracentesis? – Preliminary Study</i> ³²	2020	Variabel terikat pada penelitian sebelumnya adalah CGA setelah paracentesis. Metode penelitian sebelumnya menggunakan metode penelitian <i>case control</i> dan <i>meta-analysis</i>	Penelitian ini variabel terikat lebih difokuskan penurunan fungsional ginjal pada diabetes melitus. Penelitian ini menggunakan metode penelitian <i>systematic review</i> .
