



# Peran dan Metode Pengukuran Protein *Kidney Injury Molecule-1* (Kim-1) sebagai Biomarker pada Cedera Ginjal Akut

(The role and method of measurement of protein kidney injury molecule-1 (kim-1) as a biomarker in acute kidney injury)

Ervita Indriani<sup>1\*</sup>, Riezki Amalia<sup>2</sup> & Jutti Levita<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Hegarmanah, Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

**ABSTRACT:** Acute Kidney Injury (AKI) is a clinical syndrome that causes a high risk of mortality and morbidity. Early detection of AKI is needed to prevent permanent kidney damage and slow down the progression of AKI. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) is a sensitive, specific and rapid biomarker for early detection of AKI. KIM-1 will be overexpressed on proximal tubular epithelial cells after kidney injury. KIM-1 can describe kidney dysfunction through body fluids, such as plasma and urine. This literature review discusses the characteristics, roles and measurement methods of KIM-1 as a biomarker for early detection of AKI. The study was conducted on 51 articles obtained from the PubMed database with the keywords "Kidney Injury Molecule-1", "KIM-1 Biomarker", "KIM-1 assay", "Acute Kidney Injury" and "KIM-1 kidney injury biomarker". KIM-1 is a type I transmembrane glycoprotein with a molecular weight of ~ 104 kDa which increases the concentration in the apical membrane of proximal tubular epithelial cells and plays a role in the pathogenesis of renal tubular cell injury. KIM-1 has good sensitivity and specificity with AUC-ROC values > 0.5. The most widely used measurement method is ELISA and the most widely used sample is urine because the increase is more pronounced than that of plasma. Urine KIM-1 measured using the ELISA method has the potential to be developed and used as a parameter for early diagnosis of AKI in the future.

**Keywords:** acute kidney injury; kidney injury molecule-1; KIM-1 biomarkers; ELISA.

**ABSTRAK:** Cedera ginjal akut atau *Acute Kidney Injury* (AKI) adalah salah satu sindrom klinis yang menyebabkan risiko mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Deteksi dini AKI sangat diperlukan untuk mencegah kerusakan ginjal permanen dan memperlambat perkembangan AKI. *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1) adalah biomarker yang sensitif, spesifik dan cepat dalam deteksi dini AKI. KIM-1 akan diekspresikan berlebihan pada sel epitel tubulus proksimal setelah adanya cedera pada ginjal. KIM-1 dapat menggambarkan disfungsi ginjal melalui cairan tubuh, seperti plasma dan urin. Kajian pustaka ini membahas karakteristik, peran dan metode pengukuran KIM-1 sebagai biomarker untuk deteksi dini AKI. Kajian dilakukan terhadap 51 artikel yang didapat dari basis data PubMed dengan kata kunci "*Kidney Injury Molecule-1*", "*KIM-1 Biomarker*", "*KIM-1 assay*", "*Acute Kidney Injury*" dan "*KIM-1 kidney injury biomarker*". KIM-1 adalah glikoprotein transmembran tipe I dengan berat molekul ~104 kDa yang mengalami peningkatan konsentrasi di membran apikal sel epitel tubulus proksimal dan berperan dalam patogenesis cedera sel tubulus ginjal. KIM-1 memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik dengan nilai AUC-ROC >0,5. Metode pengukuran yang paling banyak digunakan adalah ELISA dan sampel yang paling banyak digunakan adalah urin karena peningkatannya lebih jelas dibanding dengan plasma. KIM-1 urin yang diukur menggunakan metode ELISA memiliki potensi untuk dikembangkan dan digunakan sebagai parameter diagnosis dini AKI di masa mendatang.

**Kata kunci:** cedera ginjal akut; *kidney injury molecule-1*; biomarker KIM-1; ELISA.

## Pendahuluan

Cedera ginjal akut atau *acute kidney injury* (AKI) merupakan salah satu sindrom klinis yang menyebabkan risiko mortalitas dan morbiditas yang tinggi [1,2]. Data *Indonesian Renal Registry* pada tahun 2018 menunjukkan diagnosis penyakit utama pasien baru hemodialisis merupakan gangguan ginjal akut sebanyak 6%, gangguan ginjal akut pada penyakit ginjal kronik sebanyak 92% dan penyakit ginjal kronik tahap 5 sebanyak 2%. Data tersebut

menunjukkan bahwa pasien gangguan ginjal akut masih cukup banyak yang mana pasien tersebut dalam kondisi berat, maka dibutuhkan terapi penggantian ginjal [3].

AKI ditandai dengan perubahan serum urea dan kreatinin yang menggambarkan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) dan ketidakseimbangan elektrolit, serta adanya biomarker AKI, yaitu *Kidney Injury Molecule-1*

### Article history

Received: 07 April 2021

Accepted: 12 Juni 2021

Published: 05 August 2021

### Access this article



\*Corresponding Author: Ervita Indriani

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Hegarmanah, Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat, Indonesia, 45363 | Email: [ervita17001@mail.unpad.ac.id](mailto:ervita17001@mail.unpad.ac.id)

atau KIM-1 di dalam urin [4,5]. Kriteria diagnosis AKI didasarkan pada *Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage* (RIFLE), *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) dan *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) yang penentuan klasifikasinya berdasarkan perkiraan laju filtrasi glomerulus atau *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) yang mewakili penurunan kapasitas fungsional ginjal dan kreatinin serum (*serum creatinine*, SCr) sebagai penanda pengganti filtrasi glomerulus [2,6,7]. Namun, kedua parameter ini dianggap kurang sensitif, karena pada hilangnya 50% fungsi massa ginjal, nilai eGFR tetap dalam kisaran normal [6]. SCr juga dapat dipengaruhi oleh sekresi tubular, fluktuasi nilai selama cedera akut, dan terjadi variasi karena massa otot dan asupan daging [2,6].

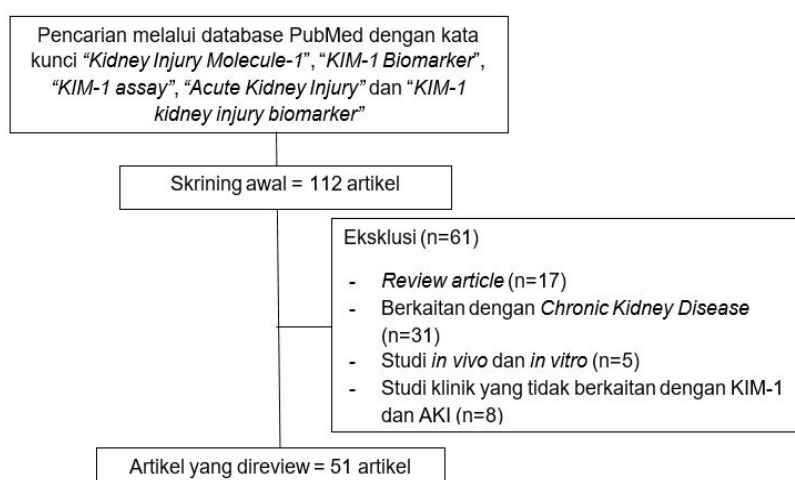
Saat ini terdapat beberapa biomarker baru yang diunggulkan dapat mendeteksi dini terjadinya AKI melalui sampel urin atau plasma dibandingkan menggunakan pengukuran konvensional dan deteksi secara subklinis [4-6]. Biomarker tersebut meliputi *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), *Liver-type Fatty Acid-Binding Protein* (L-FABP), *Interleukin-18* (IL-18), *Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2* (TIMP-2), *Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 7* (IGFBP7) dan *Calprotectin* [10]. Biomarker di atas dapat membedakan penyebab struktural dari fungsional AKI dan memfasilitasi diagnosis lebih akurat dan cepat [11]. Tubulus proksimal merupakan sensor dan efektor utama pada perkembangan AKI dan penyakit ginjal kronis (*Chronic Kidney Disease*, CKD). Tubulus proksimal sangat rentan terhadap cedera seperti obstruktif, iskemik, hipoksia, oksidatif dan metabolik [12,13]. KIM-1 merupakan protein yang diregulasi sebagai respon terhadap cedera sel atau jaringan dan mengalami

peningkatan kadar di membran apikal sel epitel tubular proksimal pada bagian ginjal yang cedera [14]. KIM-1 dapat terdeteksi pada ginjal yang cedera dalam waktu 4 jam, lebih cepat dibandingkan serum kreatinin dalam 24 jam [15]. Parameter yang cepat dan sensitif sangat diperlukan dalam deteksi AKI untuk mencegah kerusakan ginjal semakin parah yang mengarah pada penyakit ginjal kronis. Oleh karena itu, KIM-1 berpotensi untuk dikembangkan sebagai biomarker deteksi dini AKI di masa mendatang.

Pada kajian pustaka ini diuraikan mengenai karakteristik *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), peran fisiologis KIM-1, metode pengukuran kadar KIM-1 sebagai biomarker pada deteksi AKI, serta kondisi klinis subjek.

## Metode Penelitian

Metode yang digunakan dalam penulisan kajian pustaka ini adalah dengan melakukan penelusuran pustaka dari penelitian yang berkaitan dengan AKI, karakteristik dan peran KIM-1 sebagai biomarker dalam deteksi AKI melalui basis data PubMed dengan kata kunci "*Kidney Injury Molecule-1*", "*KIM-1 Biomarker*", "*KIM-1 assay*", "*Acute Kidney Injury*" dan "*KIM-1 kidney injury biomarker*" menggunakan *advanced search* 'AND', 'OR', dan 'NOT' berikut: 'kidney injury molecule-1' AND 'KIM-1 biomarker' OR 'KIM-1 assay' AND 'acute kidney injury' AND 'KIM-1 kidney injury biomarker' NOT 'review' NOT 'CKD' NOT 'In Vivo' NOT 'In Vitro'. Sumber pustaka yang digunakan diseleksi melalui kriteria inklusi yang meliputi artikel yang terpublikasi setelah tahun 2010, dalam bahasa Inggris atau Indonesia, *full text* tidak berbayar, dan penelitian pada manusia baik observasional maupun eksperimental.



**Gambar 1.** Diagram alir penyusunan kajian pustaka

Sedangkan kriteria eksklusi sumber pustaka adalah *review article*, artikel berkaitan dengan *chronic kidney disease*, studi *in vivo* dan studi *in vitro* serta studi klinik yang tidak berkaitan dengan KIM-1 dan AKI. Artikel yang diperoleh pada pencarian awal sebanyak 112 artikel kemudian setelah diseleksi berdasarkan kriteria, disepakati sejumlah 51 artikel yang digunakan dalam kajian pustaka ini. Diagram alir penelusuran pustaka dapat dilihat pada [Gambar 1](#).

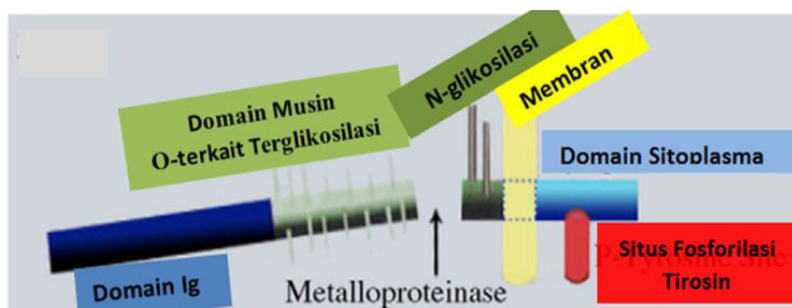
## Hasil dan Diskusi

### Karakteristik *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1)

*Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1) merupakan glikoprotein transmembran tipe I dengan berat molekul ~104 kDa [14,16]. KIM-1 mengalami peningkatan konsentrasi di membran apikal sel epitel tubulus proksimal pada bagian ginjal yang cedera [14]. Struktur KIM-1 terdiri atas bagian ekstraselulernya yang mengandung *domain immunoglobulin-like* 6-sistein, situs 2N-glikosilasi, dan domain musin O-protein terglykosilasi kaya akan T/S/P (*threonin, serin, proline*). *Domain immunoglobulin-like* terlibat dalam mediasi interaksi protein-protein khususnya pada permukaan sel. Selain itu, KIM-1 juga mengandung satu domain transmembran dan domain sitoplasma pendek yang diakhiri dengan situs fosforilasi tirosin konservatif. Situs fosforilasi tirosin tersebut menunjukkan bahwa KIM-1 adalah molekul persinyalan. Ektodomain (bagian ekstraseluler) dari KIM-1 yang terdiri dari *domain immunoglobulin-like* enam sistein dan domain musin, akan dikeluarkan ke dalam lumen tubular, dan pelepasan ektodomain ini dimediasi oleh matriks *metalloproteinase* yang melibatkan aktivasi protein yang diaktifkan mitogen/*Mitogen activated protein* (MAP). Ektodomain KIM-1 setelah ginjal mengalami cedera akan dikeluarkan melalui urin.

Struktur KIM-1 digambarkan pada [Gambar 2](#) [14,16–18]. KIM-1 diekspresikan di sel epitel tubulus proksimal yang dikodekan oleh gen *HAVCR1* (*Hepatitis A Virus Cellular Receptor 1*) [19]. KIM-1 diekspresikan pada sel ginjal normal dan terjadi peningkatan ekspresi di permukaan apikal sel epitel tubulus proksimal akibat adanya cedera seperti iskemia dan toksisitas serta dapat dideteksi melalui urin [20,21]. KIM-1 merupakan biomarker sensitif yang terkenal untuk cedera tubulus proksimal ginjal dan dapat digunakan untuk mendeteksi cedera tubular akut pada tahap awal atau dengan perubahan ringan pada hewan pengerat dan dalam pengaturan klinis [21]. KIM-1 memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi pada cedera awal tubulus ginjal. Tingkat KIM-1 urin berkorelasi positif dengan kerusakan jaringan ginjal, sehingga dapat menggambarkan cedera tubulus ginjal [7,21].

KIM-1 sebagai penanda cedera tubulus proksimal mencerminkan lokalisasi cedera pada area tertentu di dalam ginjal [11,22]. Oleh karena itu, KIM-1 dapat digunakan untuk menilai nefrotoksitas pada pasien yang berisiko AKI, terutama ketika serum untuk pemantauan obat tidak tersedia dan sebelum terjadi peningkatan kreatinin serum [22]. Pada AKI, perubahan kreatinin serum terlihat dalam beberapa hari, sedangkan biomarker baru seperti KIM-1 dan NGAL dapat terlihat beberapa jam sehingga mampu mendeteksi AKI lebih cepat dan memprediksi risiko terapi pengganti ginjal serta penyakit ginjal kronis (*chronic kidney disease* atau CKD) [18,23]. KIM-1 dihasilkan di tubulus proksimal dan NGAL di tubulus distal, serta keduanya dapat dideteksi pada urin ketika terjadi cedera ginjal yang sangat kecil [23]. Pada penelitian George *et al.* (2017) Kadar KIM-1 pada hari ke-0 sebesar  $0,203 \pm 0,293$  ng/mL dan pada hari ke-10 sebesar  $0,575 \pm 0,711$  ng/mL pada pasien dengan tumor padat setelah terapi Cisplatin yang dapat



**Gambar 2.** Struktur KIM-1. Bagian berwarna biru tua domain immunoglobulin-like 6-sistein, bagian berwarna hijau muda domain musin O-protein terglykosilasi kaya akan T/S/P (*threonin, serin, proline*), bagian berwarna hijau tua situs 2N-glikosilasi, bagian berwarna kuning domain transmembran, bagian berwarna biru muda domain sitoplasma pendek dan bagian terakhir berwarna merah situs fosforilasi tirosin (diterjemahkan dari Huo *et al.*, 2010) [17].

menginduksi nefrotoksitas, hal tersebut menunjukkan peningkatan dua kali lipat dari kondisi normal setelah adanya cedera [6].

**Mekanisme KIM-1**

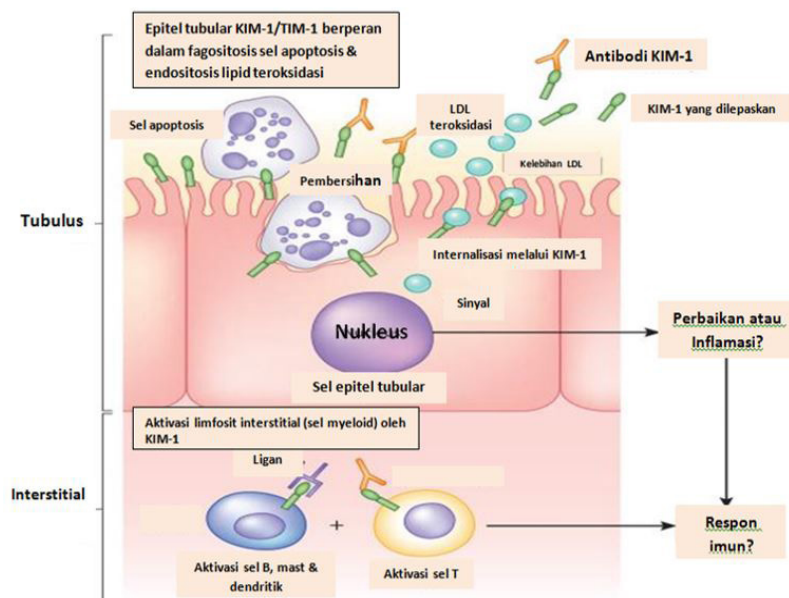
Studi yang dilakukan pada identifikasi tikus dan cDNA manusia untuk memeriksa perbaikan setelah terjadinya cedera iskemia-reperfusi atau *ischemia-reperfusion injury* (IRI) pada glikoprotein transmembran tipe I, molekul protein tersebut merupakan *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1)/immunoglobulin sel T dan domain musin yang mengandung protein-1 (TIM-1) [24]. Tingkat mRNA KIM-1 meningkat setelah terjadinya cedera ginjal dan ektodomain KIM-1 dilepaskan dari sel secara *in vitro*, serta secara *in vivo* dalam urin pada hewan pengerat setelah terjadinya cedera tubular proksimal [24].

KIM-1 akan memicu transformasi sel epitel tubulus proksimal menjadi sel fagosit dengan adanya bantuan dari domain musin KIM-1. KIM-1 berfungsi sebagai reseptor fosfatidilserin pada permukaan liposom yang akan mengidentifikasi dan menginternalisasi apoptosis dan fosfatidilserin yang akan memediasi fagositosis lebih lanjut [25]. Selain itu, berfungsi dalam mediasi penyerapan lipoprotein densitas rendah atau *low-density lipoprotein* (LDL)

dan serpihan sel nekrosis [26]. Fosforilasi KIM-1 dan interaksinya terhadap p85 (*phosphoinositide 3-kinase regulatory Subunit*) diperlukan untuk menginduksi autofagi. Autofagi dapat memediasi pematangan fagosom. Induksi KIM-1 dalam autofagi bergantung pada ikatan ligan fosforilasi pada *unc-51-like kinase/autophagy-related 1* (ULK1/ATG1), dan pengaruh presentasi antigen (dihasilkan dari sel apoptosis) pada MHC I dan MHC III di sel epitel tubulus proksimal. Fagositosis yang dimediasi oleh KIM-1 dapat memodulasi respon imun yaitu dalam aktivasi diferensiasi *T helper 2* (Th2), Th1 dan Th17 serta berperan sebagai reseptor pengaktif dalam sel B, sel dendritik, sel *mast* dan sel T (Gambar 3) [26–28]. Adanya presentasi antigen oleh MHC yang dimediasi oleh KIM-1 dapat mengurangi proliferasi sel-T dan meningkatkan proliferasi sel-T regulator (Treg), sehingga dapat melindungi sel dari autoimunitas [26].

**Metode Pengukuran KIM-1**

Pada Tabel 1, dirangkum sebanyak 27 penelitian mengenai metode yang digunakan pada pengukuran kadar KIM-1 dari berbagai negara yaitu Cina, Taiwan, Indonesia, USA, Serbia, Polandia, Jerman, Belanda, Jepang, Belgia, dan Turki pada rentang tahun 2011 hingga 2019. Tabel tersebut menunjukkan bahwa 19 penelitian menggunakan



**Gambar 3.** Mekanisme KIM-1. KIM-1/TIM-1 diekspresikan dan dilepaskan pada epitel tubulus proksimal yang cedera. KIM-1/TIM-1 berperan dalam mempromosikan clearance (pembersihan) sel yang mengalami apoptosis dan nekrosis serta berperan dalam endositosis dari lipid teroksidasi saat ekspresi yang berkepanjangan. KIM-1/TIM-1 juga diekspresikan pada limfosit aktif atau sel mieloid dalam respon imun akibat cedera. Antibodi akan mengaktifkan sel atau mencegah terikatnya KIM-1 berikatan dengan ligan. KIM-1 akan dikeluarkan melalui urin dan ruang ekstraseluler (diterjemahkan dari Ichimura et al., 2012) [26]

metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) yang menunjukkan bahwa ELISA merupakan metode yang banyak digunakan dalam pengukuran kadar KIM-1. ELISA merupakan teknik pengujian berbasis pelat yang digunakan dalam pendeteksian dan pengukuran suatu zat diantaranya protein, peptida, hormon dan antibodi. Pelat mikro yang dilapisi antibodi yang dimurnikan dan pembawa padat disiapkan. Sampel, antibodi KIM-1 terbiotinilasi, dan avidin berlabel HRP ditambahkan ke pelat mikro berlapis antibodi KIM-1 secara berurutan, dan substrat kolorimetri 3,3',5,5'-Tetrametilbenzidin (TMB) ditambahkan setelah pencucian menyeluruh. TMB akan berubah menjadi biru

dengan aksi katalitik peroksidase dan diubah menjadi warna kuning setelah ditambahkan asam. Intensitas warna dalam sampel berbanding lurus dengan kadar KIM-1 yang terkandung. Absorbansi sampel kemudian diukur pada 450 nm menggunakan spektrofotometer, dan didapatkan kadarnya dari hasil perhitungan [18].

Metode pengukuran kadar KIM-1 pada 8 penelitian lainnya yaitu metode *Microsphere immunoassay* (MIA), *Microbead-based assay*, *Multiplex immunoassay*, *Erenna immunoassay*, dan *Fluorescence immunoassay* (FIA). *Microbead-based assay* merupakan metode *immunoassay* yang termasuk *microarray* pada DNA, RNA dan protein pada substrat

**Tabel 1.** Metode pengukuran KIM-1

No	Daerah	Metode Uji	Pustaka
1	Cina	ELISA	Lei et al., 2018 [18]
2	Taiwan	ELISA	Yang et al., 2016 [41]
3	Cina	ELISA	Ren et al., 2015 [20]
4	Indonesia	ELISA	Balqis et al., 2016 [35]
5	USA	ELISA	Belcher et al., 2014 [11]
6	USA	ELISA	Hall et al., 2011 [2]
7	USA	ELISA	Gist et al., 2018 [22]
8	Serbia	ELISA	Spasojević-Dimitrijeva et al., 2017 [15]
9	Cina	ELISA	Pang et al., 2017 [39]
10	Polandia	ELISA	Wybraniec et al., 2017 [42]
11	Jerman	ELISA	Metzger et al., 2016 [43]
12	Belanda	ELISA	Zwiers et al., 2015 [16]
13	USA	ELISA	Belcher et al., 2014 [44]
14	Indonesia	ELISA	Paramastuty et al., 2016 [45]
15	Belgia	ELISA	Verbrugge et al., 2013 [46]
16	Serbia	ELISA	Petrovic et al., 2013 [47]
17	Cina	ELISA	Cai et al., 2019 [14]
18	Cina	ELISA	Zhou et al., 2018 [7]
19	Turki	ELISA	Güneş et al., 2015 [48]
20	Cina	<i>Microsphere immunoassay</i>	Zhao et al., 2019 [21]
21	USA	<i>Multiplex immunoassay</i>	Sabbisetti et al., 2014 [36]
22	Polandia	<i>Erenna immunoassay</i>	Sokolski et al., 2017 [49]
23	Jepang	<i>Microsphere immunoassay</i>	Shinke et al., 2015 [50]
24	USA	<i>Multiplex immunoassay</i>	Pavkovic et al., 2016 [40]
25	Belanda	<i>Fluorescence immunoassay</i>	De Geus et al., 2013 [51]
26	USA	<i>Multiplex immunoassay</i>	George et al., 2017 [6]
27	USA	<i>Microbead-based assays</i>	Opotowsky et al., 2016 [37]

fase padat yang memfasilitasi deteksi beberapa genomik, ribonomik dan profil proteomik suatu sampel biologis individu. Teknologi ini dapat mendeteksi analit yang digabungkan dengan *microbeads* berdiameter  $\sim 5\mu$  pada rasio yang berbeda dari pewarna reaktif laser juga fluorokrom yang mungkin terikat ke manik-manik berdasarkan antibodi sekunder [29]. *Microsphere immunoassay* (MIA) merupakan teknik yang melibatkan Nukleoprotein yang dikonjugasikan melalui sistein residu ke gugus tiol pada mikrosfer polstren berkode untuk menghasilkan manik tangkap (*capture bead*). Antibodi primer (serum) yang mengikat nukleoprotein pada manik tangkap lalu terikat oleh antibodi anti-IgG sekunder terbiotinilasi. Reaksi tersebut dideteksi dengan fluoresensi hijau menggunakan *streptavidin-R-phycoerythrin* sebagai molekul pelapor. Identitas manik ditentukan dan reaksi dilaporkan sebagai intensitas fluoresensi median (MFI) [30]. *Multiplex immunoassay* merupakan teknik pengukuran biomarker protein pada cairan biologis dimana sampel ditambahkan ke antibodi-mikrobead yang diberi kode pewarna konjugasi yang menangkap target tertentu. *Multiplex immunoassay* dapat mengukur beberapa analit dalam satu sampel. Setelah inkubasi dengan antibodi kedua yang mengandung biotinilasi label untuk membentuk konfigurasi "sandwich", campuran dialirkan melalui instrumen Luminex yang menggunakan laser untuk identifikasi konjugasi antibodi-mikrobead dan penghitungan molekul yang terikat [31]. *Erenna Immunoassay* merupakan *immunoassay* berbasis mikropartikel (Singulex, Inc.) yang menggunakan antibodi berpemilik dan teknologi penghitungan molekul tunggal/*single molecule counting technology* [32]. *Fluorescence immunoassay* (FIA) merupakan teknik yang sensitif digunakan dalam pengukuran senyawa, termasuk obat-obatan, hormon, dan protein, serta dalam identifikasi antibodi dengan prinsip menambahkan pelacak fluoresensi dan molekul penghasil cahaya dalam pendeteksian. Analit yang akan diukur dapat berupa antigen atau antibodi, dan label fluoresensi dipasang ke salah satu atau kedua reaktan [33].

Kadar KIM-1 menunjukkan perubahan ketika terjadi cedera ginjal dengan nilai *cut-off* terkecil pada konsentrasi  $\geq 0,0046$  ng/mL atau 0,214 ng/mg kreatinin. Nilai *cut-off* didapatkan dari hasil pengukuran yang digunakan untuk menghitung sensitivitas dan spesifisitas yang akan di plot pada kurva *receiver operating characteristic* (ROC). Pada kurva ROC akan didapatkan nilai *area under curve* (AUC) yang menunjukkan akurasi biomarker dalam diagnosis dengan nilai 0 hingga 1 dimana 0 menunjukkan sangat tidak akurat dan 1 sangat akurat. Jika nilai  $AUC \leq 0,5$  menunjukkan bahwa tes yang dilakukan tidak dapat membedakan diagnosis pasien dengan dan tanpa penyakit tertentu, 0,7

hingga 0,8 menunjukkan hasil yang dapat diterima, 0,8 hingga 0,9 menunjukkan hasil yang sangat baik dan  $>0,9$  menunjukkan akurasi yang sempurna [34].

Pada Tabel 2 dilakukan perbandingan Metode Uji ELISA pada berbagai sampel, data tersebut menunjukkan bahwa pengukuran KIM-1 dapat dilakukan menggunakan sampel urin dan plasma. Sebagian besar memilih sampel urin saja sebagai parameter pengukuran kadar KIM-1, namun ada satu penelitian yang juga menggunakan plasma dalam pengukuran kadar KIM-1. Pada AKI peningkatan kadar KIM-1 urin lebih nyata dibandingkan dengan kadar KIM-1 dalam darah. Hal ini dikarenakan adanya gangguan reabsorpsi KIM-1 oleh sel epitel tubulus proksimal, terjadinya peningkatan pelepasan KIM-1 pada epitel tubulus proksimal, dan fenomena *back leak*, yaitu sebagian masuk ke dalam sirkulasi darah kemudian melewati dinding epitel tubulus yang cedera [35]. Hal tersebut didukung pada hasil penelitian Cai et al., 2019 menggunakan dua sampel yaitu urin dan plasma didapatkan nilai AUC KIM-1 urin sebesar 0,863 lebih besar dari KIM-1 plasma sebesar 0,761 [14]. Selain itu, juga ditunjukkan pada penelitian Sabbiseti et al., 2014 dimana nilai AUC KIM-1 urin sebesar 0,98 lebih besar dari KIM-1 plasma sebesar 0,96 [36]. Pengukuran kadar KIM-1 menggunakan metode ELISA menunjukkan nilai AUC yang paling besar pada penelitian Gist et al., 2018 dengan subjek penelitian pasien bayi setelah operasi jantung pada sampel urin sebesar 0,89 (CI 95% 0,73-0,97) dengan sensitivitas 85%, spesifisitas 53%, dan *cut-off value* pada konsentrasi 0,137 ng/mL.

Pada Tabel 3 dilakukan perbandingan metode uji lainnya dari 8 penelitian dengan berbagai subjek. Sebagian besar memilih sampel urin saja sebagai parameter pengukuran kadar KIM-1, namun ada satu penelitian yang juga menggunakan plasma dalam pengukuran kadar KIM-1. Pengukuran kadar KIM-1 menggunakan metode uji lainnya selain ELISA menunjukkan hasil yang baik pada penelitian Zhao et al., 2019 dengan subjek penelitian pasien Pasien dengan ATIN (*Acute tubulointerstitial nephritis*) pada sampel urin menggunakan metode *Microsphere immunoassay* (*xMAP antibody coupling kit*) dengan nilai AUC sebesar 0,98 (CI 95% 0,96-1,0) dengan sensitivitas 93%, spesifisitas 96%, dan *cut-off value* pada konsentrasi 1,1 ng/mg.

Berdasarkan penjabaran yang telah disebutkan metode pengukuran yang paling banyak digunakan adalah ELISA, pada pengukuran dengan ELISA pada nilai AUC yang paling besar yaitu sebesar 0,89, memiliki sensitivitas sebesar 85% dan spesifisitas 53%. Hal ini menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih kecil dibanding menggunakan metode *Microsphere immunoassay* (*xMAP antibody coupling kit*) yang memiliki sensitivitas 93% dan

**Tabel 2.** Perbandingan Metode Uji ELISA pada berbagai sampel

No	Daerah	Kondisi Klinis	Subjek	Sampel Uji	AUC-ROC	95 CI%	p	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Cut-off value	Kadar KIM-1		p	Pustaka
											Pasien AKI	Non-AKI Kontrol		
1	Cina	Pasien dengan AKI sekunder akibat sirosis dekompen- sasi, 82 pasien sirosis dekompen- sasi dan 70 kontrol sehat)	n = 220 (68 pasien AKI sekunder akibat sirosis dekompen- sasi, 82 pasien sirosis dekompen- sasi dan 70 kontrol sehat)	Urin	0,843 (uKIM-1)	0,736-0,850	<0,001**	77,2	79,8	0,0046 ng/mL	0,0071 ± 0,0015 ng/mL	0,0035 ± 0,00008 ng/mL	0,0038± 0,0009 ng/mL	<0,01* <a href="#">Lei et al., 2018 [18]</a>
2	Taiwan	Pasien dengan ADHF	n = 103 (pasien ADHF)	Urin	0,757 (uKIM-1)	0,664-0,849	<0,001**	80	44	1,62 ng/mL	2,4±0,1 ng/mL	1,4±0,9 ng/mL	-	<0,001** <a href="#">Yang et al., 2016 [41]</a>
3	Cina	Pasien dengan berbagai derajat luka bakar	n = 110 (37 pasien luka bakar ringan, 30 pasien luka bakar sedang, 28 pasien luka bakar parah dan 15 kontrol)	Urin	0,846 (uKIM-1)	0,712-0,980	-	72,7	86,9	5,33 ng/mL	6,18 ± 1,62 ng/mL	4,62 ± 1,25 ng/mL	-	0,001* <a href="#">Ren et al., 2015 [20]</a>
4	Indonesia	Pasien sepsis	n = 50 (25 pasien sepsis dengan AKI dan 25 pasien sepsis tanpa AKI)	Urin	0,886 (uKIM-1)	0,765-0,958	0,001**	96	60	>0,8 ng/mL	2,7 ± 3,15 ng/mL	0,8 ± 0,94 ng/mL	-	<0,001* <a href="#">Balpis et al., 2016 [35]</a>
5	USA	Pasien dengan sirosis dan AKI	n = 110	Urin	0,64 (uKIM-1)	0,53-0,75	-	-	-	15,4 ng/mL	8,4 (4,1-18,3) ng/mL	5,1 (2,1-10,7) ng/mL	-	0,02* <a href="#">Belcher et al., 2014 [11]</a>
6	USA	Pasien dengan AKI	n = 249 (pasien AKI)	Urin	0,69 (uKIM-1)	0,61-0,76	-	-	-	-	4,1 (1,2-13,3) ng/mL	2,5 (0,5-7,3) ng/mL	-	<0,001 ***** <a href="#">Hall et al., 2011 [2]</a>
7	USA	Pasien bayi setelah operasi jantung	n = 94 (pasien bayi setelah operasi jantung)	Urin	0,89 (uKIM-1)	0,73-0,97	0,03*	85	53	0,137 ng/mL	-	-	-	- <a href="#">Gist et al., 2018 [22]</a>

No	Daerah	Kondisi Klinis	Subjek	Sampel Uji	AUC-ROC	95 CI%	p	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Cut-off value	Kadar KIM-1			Pustaka
											Pasien AKI	Non-AKI	Kontrol	
8	Serbia	Pasien <i>contrast media induced acute kidney injury</i> (CI-AKI). n = 123 anak dan remaja (58 pasien menjalani angiografi dengan <i>Iopromide</i> dan 65 pasien menjalani angiografi/urografi MR dengan Gd-DTPA)	Urin	0,495 (uKIM-1)	0,306–0,683	0,965*	83,3	38,2	0,241 ng/mL	-	-	-	Spasojević-Dimitrijeva et al., 2017 [15]	
9	Cina	Pasien dengan terapi Vankomisin n = 87 (11 kelompok AKI dan 76 kelompok Non-AKI)	Urin	0,852 (uKIM-1/uNGAL)	0,754–0,949	0,001*	90,9	75	-	-	-	-	Pang et al., 2017 [39]	
10	Polandia	Pasien dengan arteri koroner yang telah menjalani CA/PCI	Urin	0,81 (uKIM-1)	-	0,001*	77,8	82,4	>0,43 ng/mg	-	-	-	Wybraniec et al., 2017 [42]	
11	Jerman	Pasien operasi jantung	Urin n = 110 (59 pasien dengan AKI dan 51 kontrol)	0,57 (uKIM-1)	0,47–0,67	0,22****	60	67	2,1 ng/mL	-	-	-	Metzger et al., 2016 [43]	
12	Belanda	Pasien anak dengan perawatan intensif	Urin n = 100 (35 pasien AKI dan 65 non-AKI)	0,737 (uKIM-1)	0,628–0,847	<0,001**	72	67	0,19 ng/mL	-	-	-	Zwiers et al., 2015 [16]	
13	USA	Pasien dengan sirosis	Urin n = 188 (pasien sirosis)	0,66 (uKIM-1)	0,56–0,76	-	90	38	3,3 ng/mL	-	-	-	Belcher et al., 2014 [44]	
14	Indonesia	Pasien anak kritis	Urin n = 13 (pasien anak kritis)	0,85 (uKIM-1)	0,63–1,07	0,04*	-	-	≥ 0,021 ng/mL	-	-	-	Paramastuty et al., 2016 [45]	
15	Belgia	Pasien dengan ADHF	Urin n = 83 (pasien ADHF)	0,658 (uKIM-1)	0,511–0,805	0,064*	-	-	-	-	-	-	Verbrugge et al., 2013 [46]	



No	Daerah	Kondisi Klinis	Subjek	Sampel Uji	AUC-ROC	95 CI%	P	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Cut-off value	Kadar KIM-1		P	Pustaka
											Pasien AKI	Non-AKI		
16	Serbia	Pasien dengan infeksi saluran kemih (UTI)	n = 50 (pasien anak dengan UTI)	Urin	0,620 (uKIM-1)		0,175*	-	-	-	-	-	-	Petrovic et al., 2013 [47]
17	Cina	Pasien dengan ATI	n = 41 (14 kontrol sehat dan 27 biopsi jaringan pasien ATI)	Plasma dan Urin	0,761 (sKIM-1)		0,021**	-	-	-	-	-	-	Cai et al., 2019 [14]
18	Cina	Pasien dengan PR-AKI	n = 122 (pasien PR-AKI)	Urin	0,7 (uKIM-1)		<0,05*	-	-	-	-	-	-	Zhou et al., 2018 [7]
19	Turki	Pasien dengan IDA	n = 67 (35 pasien IDA dan 32 kontrol sehat)	Urin	-	-	-	-	-	-	-	0,549 ± 0,084 ng/mL	0,014 ± 0,008 ng/mL	Güneş et al., 2015 [48]

spesifisitas 96%, serta nilai AUC yang lebih besar pula yaitu sebesar 0,98. Namun, metode *Microsphere immunoassay* pada kajian pustaka ini hanya terdapat dari satu penelitian yang artinya belum dapat ditentukan metode tersebut lebih baik dari metode ELISA. Maka dapat disimpulkan bahwa pengukuran KIM-1 dapat dilakukan menggunakan sampel urin dan plasma dengan sampel urin yang lebih baik. Selain itu metode pengukuran yang paling umum digunakan adalah ELISA.

### Kondisi Klinis Subjek Pengujian Kadar KIM-1

Penelitian dilakukan dengan berbagai jumlah subjek dengan minimum 13 subjek dan terbesar sebanyak 543 subjek. Subjek penelitian pun memiliki kondisi klinis yang bervariasi dan sebagian besar berkaitan dengan kondisi pasca operasi jantung/*cardiopulmonary bypass* (CPB) dan kondisi yang mengarah pada cedera ginjal akibat toksisitas baik berasal dari obat-obatan maupun intervensi terapi lainnya. Interaksi antara jantung, pembuluh darah dan ginjal memainkan peran sentral dalam patofenotipe gagal jantung (HF) pada orang dewasa. Pada pasien dengan gagal jantung akut atau kronis, terjadinya disfungsi ginjal merupakan hasil yang merugikan [37].

Kondisi klinis yang mengarah pada toksisitas akibat obat yaitu pertama terkait penggunaan antibiotik aminoglikosida gentamisin pada pasien bayi prematur menunjukkan bahwa KIM-1 meningkat signifikan akibat efek gentamisin pada bayi dengan AKI dibandingkan tanpa AKI (perbedaan rata-rata 5,84 ng/mg uCr; 95% CI 3,77-7,92) [38]. AKI sering terjadi pada bayi dengan perawatan intensif persentase kejadian 6-24%. Bayi dengan AKI berisiko berkembang menjadi penyakit ginjal kronis (CKD) dan hipertensi. Bayi prematur umumnya terpapar obat yang memiliki potensi nefrotoksitas seperti antibiotik aminoglikosida (umumnya gentamisin) dan anti-inflamasi non steroid (NSAID). Antibiotik aminoglikosida digunakan pada pengobatan bayi sepsis yang berpotensi menimbulkan nefrotoksik dengan target toksisitas pada sel epitel tubulus proksimal. Oleh karena itu, diperlukan deteksi awal adanya AKI. Fungsi ginjal umumnya dievaluasi secara klinis melalui kreatinin serum (sCr), namun peningkatan sCr hanya terlihat jika terjadi kerusakan ginjal yang signifikan sehingga identifikasi AKI sering terlambat. Maka diperlukan biomarker yang dapat mengidentifikasi sedari awal agar dapat mengobati dan monitoring kerusakannya [38]. Kedua, terkait dengan penggunaan antibiotik glikopeptida pada pasien dengan penggunaan vankomisin. Vankomisin digunakan untuk mengobati infeksi *methicillin-Resistensi Staphylococcus aureus* (MRSA) yang memiliki efek samping merugikan seperti

nefrotoksitas dan ototoksitas, penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar KIM-1 kelompok AKI signifikan lebih tinggi dibanding non-AKI ( $p < 0,05$ ) dengan AUC 0,849 (95% CI 0,75-0,948) [39].

Ketiga, terkait dengan penggunaan *acetaminophen* (APAP) pada pasien dengan overdosis *acetaminophen* (APAP-OD), menunjukkan bahwa KIM-1 urin secara signifikan ( $p < 0,004$ ) dengan AUC 0,84 (95% CI 0,74-0,94) lebih tinggi pada pasien APAP-OD dengan AKI dibandingkan dengan kontrol sehat [40]. Keempat terkait penggunaan cisplatin yang merupakan agen kemoterapi pada tumor padat. Walaupun terdapat kemampuan hidrasi dan manajemen elektrolit untuk mengurangi kejadian AKI, namun satu per tiga dari pasien yang menerima cisplatin dengan dosis  $> 50 \text{ mg/m}^2$  mengalami nefrotoksitas. Pasien tumor padat yang menerima cisplatin menunjukkan bahwa kadar KIM-1 urin pada hari ke 10 meningkat dua kali lipat ( $p = 0,002$ ) [6].

Kondisi klinis subjek lainnya pada keadaan yang berhubungan dengan gangguan ginjal seperti *Acute tubulointerstitial nephritis* (ATIN), *Acute Tubular Injury* (ATI) dan *pregnancy-related acute kidney injury* (PR-AKI). ATIN merupakan serangkaian penyakit inflamasi yang terdapat di area interstitial ginjal, yang paling sering menyebabkan cedera sel tubular akibat infiltrat inflamasi, pelepasan sitokin, dan faktor cedera lain seperti iskemia dan hipoksia akibat kerusakan interstitial [21]. ATI merupakan penyebab AKI paling umum. Diagnosis histologis, dan prognosinya ATI dipengaruhi oleh tingkat keparahan kerusakan tubular. Biopsi ginjal adalah prosedur invasif sehingga perlu ditemukan biomarker yang dapat berkorelasi terhadap perubahan histopatologi yang dapat diukur secara mudah dan akurat yang dapat membantu dalam manajemen penyakit [14]. AKI berkaitan kehamilan/*pregnancy-related acute kidney injury* (PR-AKI) adalah risiko tinggi penyakit yang mengancam ibu dan anak sekitar 9,39%. Pasien dengan PR-AKI setelah kehamilan seringkali progresif dan pada beberapa kasus menyebabkan gagal ginjal sehingga perlu dipantau dan prognosis dimonitoring [7].

Keunggulan biomarker KIM-1 adalah cepat, stabil, *reliable*, spesifik, sensitif, dan akurat untuk dijadikan sebagai parameter diagnosis AKI [20]. Selain itu, pengukurannya mudah dan tidak invasif dikarenakan dapat menggunakan sampel urin dan plasma. Penelitian tentang KIM-1 telah banyak dikembangkan di luar negeri, namun di Indonesia masih terbilang sedikit. KIM-1 dapat dikembangkan di Indonesia dan memiliki potensi yang besar untuk digunakan sebagai biomarker deteksi dini AKI dan dapat dikombinasikan dengan parameter yang sudah ada saat ini agar didapatkan hasil yang lebih sensitif dan akurat.

**Tabel 3.** Perbandingan Metode Uji lainnya pada berbagai sampel

No	Daerah	Kondisi Klinis	Subjek	Sampel Uji	Metode Uji	AUC-ROC	95 CI%	P	Sensitivitas (%)	Spesifitas (%)	Cut-off value	Kadar KIM-1			P	Pustaka
												Pasien AKI	Non-AKI	Kontrol		
1	Cina	Pasien dengan ATIN	n = 78 (24 kontrol sehat dan 54 pasien terdiagnosis ATIN)	Urin	Microsphere immunoassay	0,98 (uKIM-1)	0,96-1,0	<0,001**	93	96	1,1 ng/mg	7,4 ± 6,3 ng/mg	-	0,4 ± 0,5 ng/mg	<0,001*	Zhao et al., 2019 [21]
2	USA	Pasien operasi CPB	n = 92 (48 kontrol sehat, 16 pasien pasca operasi jantung tanpa AKI, 28 pasien menjalani operasi jantung dengan AKI)	Plasma darah dan urin	Multiplex immunoassay	0,96 (sKIM-1)	0,92-1,02	<0,001**	-	-	-	1458 (274,8-2641) pg/mL	205,7 (62,15-349,3) pg/mL	64,4 (51-77,7) pg/mL	0,001*	Sabissetti et al., 2014 [36]
												5,9 (3,21-8,7) ng/mgCr	0,77 (0,59-0,96) ng/mgCr	0,29 (0,22-0,35) ng/mgCr	0,001*	
3	Polandia	Pasien gagal jantung akut	n = 132 (pasien gagal jantung akut)	Urin	Erenna immunoassay	0,74 (uKIM-1)	0,59-0,90	-	80	66	1,51 ng/mg	-	-	-	-	Sokolski et al., 2017 [49]
4	Jepang	Pasien dengan kanker paru dengan terapi cisplatin	n = 42 (pasien kanker paru)	Urin	Microsphere immunoassay	0,858 (uKIM-1)	0,714-1,00	0,002***	-	-	2,45 ng/mg Cr	-	-	-	-	Shinke et al., 2015 [50]
5	USA	Pasien dengan APAP-OD	n = 135 (65 kontrol sehat dan 70 pasien APAP-OD)	Urin	Multiplex immunoassay	0,84 (uKIM-1)	0,74-0,94	<0,004	-	-	-	-	-	-	<0,001 *****	Hall et al., 2011 [2]
6	Belanda	Pasien non-sepsis yang sakit kritis	n = 543	Urin	Fluorescence immunoassay	0,73 (uKIM-1)	0,64-0,83	<0,0001 ****	-	-	-	-	-	-	-	De Geus et al., 2013 [51]

No	Daerah	Kondisi Klinis	Subjek	Sampel Uji	Metode Uji	AUC-ROC	95 CI%	P	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Cut-off value	Kadar KIM-1		P	Pustaka
												Pasien AKI	Non-AKI		
7	USA	Pasien tumor padat yang menerima terapi cisplatin	n = 57 (pasien dengan tumor padat menerima terapi cisplatin)	Urin	Multipler immuno-assay	-	-	-	71	43	-	0,575 ± 0,711 ng/mL (hari ke-10)	0.203 ± 0.293 ng/mL (baseline)	0,002*	George et al., 2017 [6]
8	USA	Pasien dengan ventrikel tunggal sirkulasi fontan	n = 79 (59 pasien Fontan dan 20 kontrol)	Urin	Microbead-based assays	-	-	-	-	-	-	0,91 (0,52-1,45) ng/mg	0,33 (0,24-0,74) ng/mg	0,001*	Opotowsky et al., 2016 [37]

**Keterangan Tabel :**

p: nilai signifikansi, \*p<0,05; \*\*p<0,001; \*\*\*p<0,01; \*\*\*\*p<0,0001, \*\*\*\*\*p<0,4

(-) : data tidak dicantumkan

AUC-ROC: Area under the receiver operating characteristic curve

ADHF: Acute decompensated heart failure

APAP-OD: Acetaminophen overdose

ATI: Acute tubular injury

ATIN: Acute tubulointerstitial nephritis

ATN: Acute tubular necrosis

CA/PCI: Coronary angiography/ Percutaneous coronary intervention

CCU: Coronary care unit

CI-AKI: Contrast media induced acute kidney injury

CPB: Cardiopulmonary bypass

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

Gd-DTPA: gadopentetate dimeglumine- diethylenetriamine penta-acetic acid

ICU: Intensive care unit

IDA: Iron deficiency anemia

MIR: Magnetic resonance

PR-AKI: Pregnancy-related acute kidney injury

sCr: serum creatinine

sKIM-1: KIM-1 plasma

uCr: urinary creatinine

uKIM-1: KIM-1 urin

UTI: Urinary tract infection

WRF: Worsening renal function

## Kesimpulan

Karakteristik KIM-1 adalah glikoprotein transmembran tipe 1, berat molekul sekitar 104 kDa, dan terekspresi meningkat di membran sel apikal tubulus proksimal ketika cedera sehingga dapat dijadikan salah satu biomarker AKI. KIM-1 memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik dengan nilai AUC-ROC >0,5. Metode untuk mengukur KIM-1 adalah *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), *Microsphere immunoassay* (MIA), *Microbead-based assay*, *Multiplex immunoassay*, *Erenna immunoassay*, dan *Fluorescence immunoassay* (FIA). Metode yang paling umum digunakan adalah ELISA. Sampel yang paling banyak digunakan adalah urin karena peningkatannya lebih jelas dibanding dengan plasma. Oleh karena itu, KIM-1 urin yang diukur menggunakan metode ELISA memiliki potensi untuk dikembangkan dan digunakan sebagai parameter diagnosis dini AKI di masa mendatang.

## Ucapan Terima Kasih

Kepada Rektor Universitas Padjadjaran melalui Direktorat Penelitian dan Pengabdian Masyarakat telah mendanai biaya publikasi artikel ini melalui Hibah Academic-Leadership Grant a.n. Prof. Dr. Jutti Levita, M.Si.

## Referensi

- Muhamedhussein MS, Manji M, Nungu KS, Ruggajo P, Khalid K. Prevalence and risk factors of acute kidney injury in polytrauma patients at Muhimbili Orthopedic Institute, Tanzania. *African J Emerg Med*. 2020;(June):1–5. <https://doi.org/10.1016/j.afjem.2020.08.004>
- Hall IE, Coca SG, Perazella MA, Eko UU, Luciano RL, Peter PR, et al. Risk of Poor Outcomes with Novel and Traditional Biomarkers at Clinical AKI Diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(12):2740–9. <https://doi.org/10.2215/CJN.04960511>
- 11 th Report Of Indonesian Renal Registry. 11th Report Of Indonesian Renal Registry 2018. *Irr*. 2018;1–46. Available from: [https://www.indonesianrenalregistry.org/data/IRR\\_2018.pdf](https://www.indonesianrenalregistry.org/data/IRR_2018.pdf)
- Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(4):193–207. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.282>
- McCaffrey J, Coupes B, Chaloner C, Webb NJA, Barber R, Lennon R. Towards a biomarker panel for the assessment of AKI in children receiving intensive care. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(10):1861–71. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3089-3>
- George B, Wen X, Mercke N, Gomez M, O'Bryant C, Bowles DW, et al. Profiling of Kidney Injury Biomarkers in Patients Receiving Cisplatin: Time-dependent Changes in the Absence of Clinical Nephrotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(4):510–8. <https://doi.org/10.1002/cpt.606>
- Zhou Y, Fan W, Dong J, Zhang W, Huang Y, Xi H. Establishment of a model to predict the prognosis of pregnancy-related acute kidney injury. *Minerva Urol e Nefrol*. 2018;70(4):437–43. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.02960-0>
- Cruz DN, Bagshaw SM, Maisel A, Lewington A, Thadhani R, Chakravarthi R, et al. Use of biomarkers to assess prognosis and guide management of patients with acute kidney injury. *Contrib Nephrol*. 2013;182:45–64. <https://doi.org/10.1159/000349965>
- Wu VC, Wu CH, Huang TM, Wang CY, Lai CF, Shiao CC, et al. Long-term risk of coronary events after AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(3):595–605. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013060610>
- Schrezenmeier E V., Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol*. 2017;219(3):554–72. <https://doi.org/10.1111/apha.12764>
- Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology*. 2014;60(2):622–32. <https://doi.org/10.1002/hep.26980>
- Chevalier RL. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: Role of the glomerulotubular junction. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2016;311(1):F145–61. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00164.2016>
- Takaori K, Nakamura J, Yamamoto S, Nakata H, Sato Y, Takase M, et al. Severity and frequency of proximal tubule injury determines renal prognosis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(8):2393–406. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015060647>
- Cai J, Jiao X, Luo W, Chen J, Xu X, Fang Y, et al. Kidney injury molecule-1 expression predicts structural damage and outcome in histological acute tubular injury. *Ren Fail*. 2019;41(1):80–7. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1578234>
- Spasojević-Dimitrijeva B, Kotur-Stevuljević J, Đukić M, Paripović D, Miloševski-Lomić G, Spasojević-Kalimanovska V, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary kidney injury molecule-1 as potential biomarkers of subclinical nephrotoxicity after gadolinium-based and iodinated-based contrast media exposure in pediatric patients with normal kidney function. *Med Sci Monit*. 2017;23:4299–305. <https://doi.org/10.12659/MSM.903255>
- Zwiers AJM, de Wildt SN, van Rosmalen J, de Rijke YB, Buijs EAB, Tibboel D, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin identifies critically ill young children with acute kidney injury following intensive care admission: A prospective cohort study. *Crit Care*. 2015;19(1):1–14. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0910-0>
- Huo W, Zhang K, Nie Z, Li Q, Jin F. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury. *Transplant Rev*. 2010;24(3):143–6. <https://doi.org/10.1016/j.tjtre.2010.02.002>
- Lei L, Li LP, Zeng Z, Mu JX, Yang X, Zhou C, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26226-6>
- Emmens JE, Maaten JM, Matsue Y, Metra M, Connor CMO, Ponikowski P, et al. Plasma kidney injury molecule- 1 in heart failure : renal mechanisms and clinical outcome. 1.
- Ren H, Zhou X, Dai D, Liu X, Wang L, Zhou Y, et al. Assessment of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 in the early post-burn period to predict acute kidney injury for various degrees of burn injury. *BMC Nephrol*. 2015;16(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0140-3>
- Zhao W, Huang J, Sun P, Su T, Tang J, Wang S, et al. Diagnostic roles of urinary kidney injury molecule 1 and soluble C5b-9 in acute tubulointerstitial nephritis. *Am J Physiol*. 2019;317(3):584–92. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00176.2019>
- Gist KM, Cooper DS, Wrona J, Faubel S, Altmann C, Gao Z, et al. Acute Kidney Injury Biomarkers Predict an Increase in Serum Milrinone Concentration Earlier Than Serum Creatinine-Defined Acute Kidney Injury in Infants after Cardiac Surgery. *Ther Drug Monit*. 2018;40(2):186–94. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000496>

- [23]. Mose FH, Jörgensen AN, Vrist MH, Ekelöf NP, Pedersen EB, Bech JN. Effect of 3% saline and furosemide on biomarkers of kidney injury and renal tubular function and GFR in healthy subjects - A randomized controlled trial. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):1–14. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1342-x>
- [24]. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1301–11. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft510>
- [25]. Brooks CR, Yeung MY, Brooks YS, Chen H, Ichimura T, Henderson JM, et al. to antigen presentation. 2015;34(19):2441–64.
- [26]. Ichimura T, Brooks C, Bonventre J. Kim-1/Tim-1 and immune cells: shifting sands. *Kidney Int*. 2012;81(9):809–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2012.11>
- [27]. Rennert P. Novel roles for TIM-1 in immunity and infection. *Immunol Lett*. 2011;141(1):28–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2011.08.003>
- [28]. Ding Q, Yeung M, Camirand G, Zeng Q, Akiba H, Yagita H, et al. Regulatory B cells are identified by expression of TIM-1 and can be induced through TIM-1 ligation to promote tolerance in mice. *J Clin Invest*. 2011;121(9):3645–56. <https://doi.org/10.1172/JCI46274DS1>
- [29]. Fritzlner MJ, Fritzlner ML. Microbead-based technologies in diagnostic autoantibody detection. *Expert Opin Med Diagn*. 2009;3(1):81–9. <https://doi.org/10.1517/17530050802651561>
- [30]. Deregt D, Furukawa-Stoffer TL, Tokaryk KL, Pasick J, Hughes KMB, Hooper-McGrevy K, et al. A microsphere immunoassay for detection of antibodies to avian influenza virus. *J Virol Methods*. 2006;137(1):88–94. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2006.06.004>
- [31]. Guest PC (Ed. . Multiplex Biomarker Techniques. *Methods Mol Biol*. 2017;1546:317 pp. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6730-8>
- [32]. St. Ledger K, Agee SJ, Kasaian MT, Forlow SB, Durn BL, Minyard J, et al. Analytical validation of a highly sensitive microparticle-based immunoassay for the quantitation of IL-13 in human serum using the Erenna® immunoassay system. *J Immunol Methods*. 2009;350(1–2):161–70. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2009.08.012>
- [33]. Hicks JM. Fluorescence immunoassay. *Hum Pathol*. 1984;15(2):112–6. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(84\)80049-0](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(84)80049-0)
- [34]. Mandrekar JN. Receiver operating characteristic curve in diagnostic test assessment. *J Thorac Oncol*. 2010;5(9):1315–6. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181ec173d>
- [35]. Ilmu D, Dalam P, Kedokteran F, Pameungpeuk-garut RS, Balqis LF, Gondodiputro RS, et al. Validitas Kidney Injury Molecule-1 Urin Metode Mikro Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Sebagai Penanda Dini Gangguan Ginjal Akut pada Sepsis. *Maj Kedokt Bandung*. 2016;48(1):19–25. <https://doi.org/10.15395/mkb.v48n1.729>
- [36]. Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(10):2177–86. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013070758>
- [37]. Opotowsky AR, Baraona FR, Mc Causland FR, Loukas B, Landzberg E, Landzberg MJ, et al. Estimated glomerular filtration rate and urine biomarkers in patients with single-ventricle Fontan circulation. *Heart*. 2017;103(6):434–42. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309729>
- [38]. McWilliam SJ, Antoine DJ, Sabbiseti V, Turner MA, Farragher T, Bonventre J V, et al. Mechanism-based urinary biomarkers to identify the potential for aminoglycoside-induced nephrotoxicity in premature neonates: A proof-of-concept study. *PLoS One*. 2012;7(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043809>
- [39]. Pang HM, Qin XL, Liu TT, Wei WX, Cheng DH, Lu H, et al. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early biomarkers for predicting vancomycin-associated acute kidney injury: a prospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(18):4203–13.
- [40]. Pavkovic M, Robinson-Cohen C, Chua A, Nicoara O, Cárdenas-González M, Bijol V, et al. Detection of Drug-Induced Acute Kidney Injury in Humans Using Urinary KIM-1, miR-21, -200c, and -423. *Toxicol Sci*. 2016;152(1):205–13. Available from: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw077>
- [41]. Yang CH, Chang CH, Chen TH, Fan PC, Chang SW, Chen CC, et al. Combination of urinary biomarkers improves early detection of acute kidney injury in patients with heart failure. *Circ J*. 2016;80(4):1017–23. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0886>
- [42]. Wybraniec MT, Chudek J, Bożentowicz-Wikarek M, Mizia-Stec K. Prediction of contrast-induced acute kidney injury by early post-procedural analysis of urinary biomarkers and intra-renal Doppler flow indices in patients undergoing coronary angiography. *J Interv Cardiol*. 2017;30(5):465–72. <https://doi.org/10.1111/joic.12404>
- [43]. Metzger J, Mullen W, Husi H, Stalmach A, Herget-Rosenthal S, Groesdonk HV, et al. Acute kidney injury prediction in cardiac surgery patients by a urinary peptide pattern: A case-control validation study. *Crit Care*. 2016;20(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1344-z>
- [44]. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Thiessen-Philbrook H, Peixoto AJ, Perazella MA, et al. Urinary Biomarkers and Progression of AKI in Patients with Cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(11):1857–67. <https://doi.org/10.2215/cjn.09430913>
- [45]. Paramastuty IL, Soebandiyah K, Purnomo BB. Urinary Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) in Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Pediatric Critically Ill. *J Trop Life Sci*. 2016;6(1):28–34. <https://doi.org/10.11594/jtls.06.01.06>
- [46]. Verbrugge FH, Dupont M, Shao Z, Shrestha K, Singh D, Finucan M, et al. Novel urinary biomarkers in detecting acute kidney injury, persistent renal impairment, and all-cause mortality following decongestive therapy in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2013;19(9):621–8. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.07.004>
- [47]. Petrovic S, Bogavac-Stanojevic N, Peco-Antic A, Ivanisevic I, Kotur-Stevuljic J, Paripovic D, et al. Clinical application neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 as indicators of inflammation persistence and acute kidney injury in children with urinary tract infection. *Biomed Res Int*. 2013;2013. <https://doi.org/10.1155/2013/947157>
- [48]. Güneş A, Ece A, Aktar F, Tan İ, Söker M, Karabel D, et al. Urinary kidney injury molecules in children with iron-deficiency anemia. *Med Sci Monit*. 2015;21:4023–9. <https://doi.org/10.12659/MSM.896794>
- [49]. Sokolski M, Zymliński R, Biegus J, Siwołowski P, Nawrocka-Millward S, Todd J, et al. Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and mortality in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(6):760–7. <https://doi.org/10.1002/ehf.746>
- [50]. Shinke H, Masuda S, Togashi Y, Ikemi Y, Ozawa A, Sato T, et al. Urinary kidney injury molecule-1 and monocyte chemoattractant protein-1 are noninvasive biomarkers of cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(5):989–96. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2880-y>
- [51]. De Geus HR, Fortrie G, Betjes MG, Van Schaik RH, Groeneveld AJ. Time of injury affects urinary biomarker predictive values for acute kidney injury in critically ill, non-septic patients. *BMC Nephrol*. 2013;14(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-273>



Copyright © 2021 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)