

INTERLEUKIN 18 (IL-18) URIN SEBAGAI DETEKSI DINI GANGGUAN GINJAL AKUT PADA PENDERITA SEPSIS

INTERLEUKIN 18 (IL-18) URINE AS THE EARLY DETECTION OF ACUTE KIDNEY DISORDERS IN SEPSIS PATIENTS

Faisal^{1*}

*1 Program Studi Pendidikan Dokter. Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan
Universitas Abdurrab, Riau, Indonesia 28292*

**Surel : dr_faisal94@yahoo.co.id*

Abstrak

GgGA manifestasinya mulai dari yang ringan tanpa gejala hingga yang sangat berat dengan gagal organ multiple. Angka kematian akibat GgGA pasien di ICU 20-70%, dan diruangan biasa 25-80%. Sepsis dan syok sepsis merupakan faktor risiko penting terjadinya GgGA. Gangguan ginjal akut sampai saat ini didiagnosis dengan menggunakan nilai kreatinin serum. Padahal diagnosis GgGA dengan menggunakan nilai kreatinin sudah mengalami keterlambatan 48 jam, sedangkan injury sudah dapat dilihat setelah 6 jam dengan menggunakan biomarker. Interleukin 18 (IL-18) adalah sitokin proinflamasi yang terinduksi dalam tubulus proksimal ginjal setelah terjadinya GgGA. Penelitian ini adalah studi prospektif terhadap 50 orang penderita sepsis dengan kadar kreatinin serum < 1,5 mg/dl yang dirawat di bangsal ilmu penyakit dalam RSUP DR.M.Djamil Padang dengan cara konsekutif sampling. Hasil penelitian menunjukkan IL-18 urin dapat digunakan untuk deteksi dini GgGA pada penderita sepsis. Biomarker IL-18 urin pada waktu 6 jam setelah sepsis untuk mendeteksi GgGA memiliki sensitivitas 77,78%, spesifitas 82,60%, Biomarker IL-18 urin pada waktu 48 setelah sepsis untuk mendeteksi GgGA memiliki sensitivitas 70,37 %, Spesifitas 69,56 %.

Kata kunci : GgGA, Sepsis, IL-18 urine, Deteksi Dini

Abstract

The symptoms of the AKI range from mild to asymptomatic to very severe with multiple organ failure. The death rate from patients with AKI in the ICU is 20-70%, and in the usual room is 25-80%. Sepsis and septic shock are important risk factors for AKI. AKI have been diagnosed using serum creatinine values. Even though the diagnosis of AKI using creatinine values has been delayed by 48 hours, injury has been seen after 6 hours using biomarkers. Interleukin 18 (IL-18) is an induced pro-inflammatory cytokine in the proximal tubule of the kidney after the onset of AKI. This study was a prospective study of 50 people with sepsis with serum creatinine levels <1.5 mg / dl who were treated in the internal medicine ward at RSUP DR. M, Djamil

Padang in a consecutive sampling method. The results showed that IL-18 urine could be used for early detection of AKI in patients with sepsis. Biomarker IL-18 urine at 6 hours after sepsis to detect AKI had a sensitivity of 77.78%, specificity of 82.60%, Biomarker IL-18 urine in 48 hours after sepsis to detect AKI had a sensitivity of 70.37%, Specificity of 69.56%.

Keywords : AKI, Sepsis, IL-18 urine, Early Detection

Pendahuluan

Gangguan ginjal akut (GgGA) atau *Acute Kidney Injury (AKI)* manifestasinya dapat bervariasi, mulai dari yang ringan tanpa gejala, hingga yang sangat berat dengan disertai gagal organ *mutiple*. GgGA berhubungan secara signifikan dengan kematian dan kesakitan. Menurut laporan dari berbagai penelitian angka kematian akibat GgGA untuk pasien-pasien yang dirawat di *Intensive Care Unit (ICU)* berkisar antara 20-70%, sedangkan angka kematian di ruangan biasa (selain ICU) tampak sedikit lebih tinggi dan berkisar antara 25-80%.

Sepsis dan syok sepsis adalah faktor risiko penting terjadinya GgGA terutama pada pasien dengan penyakit kritis, sering berakhir dengan kematian meskipun telah dilakukan resusitasi atau terapi pengganti ginjal. Kejadian GgGA pada penderita sepsis diperkirakan 42% dan bila terjadi syok sepsis meningkat menjadi 51%. Kombinasi sepsis dan GgGA ini menyebabkan 70% kematian. Di Amerika diperkirakan 700.000 kasus sepsis setiap tahunnya menyebabkan kematian lebih dari 200.000 kasus per tahun. Kombinasi

sepsis dan GgGA menjadi masalah yang serius, dimana sepsis berhubungan erat dengan terjadinya GgGA, yang berefek lamanya rawatan di rumah sakit, besarnya rawatan dan risiko kematian.

Fungsi ginjal yang tidak membaik (*non renal recovery*) berefek buruk terhadap kualitas hidup dan biaya kesehatan secara menyeluruh. Maka dari itu usaha untuk mengembalikan fungsi ginjal dan memperpendek lamanya menderita GgGA dengan cepat dan tepat harus segera dilakukan dengan baik. Masalahnya hingga saat ini belum ada strategi pengobatan yang efektif untuk memperbaiki dan mencegah perjalanan *non renal recovery*. Selain itu, perbaikan fungsi ginjal yang tidak membaik pasca GgGA berdampak terhadap kemungkinan terjadinya Gagal Ginjal Kronik (GGK) di kemudian hari. Beberapa tahun terakhir, ditemukan beberapa biomarker baru seperti: *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)*, *Cystatin C* dan *Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)* dan IL 18 urin. Biomarker tersebut diteliti untuk dapat mendiagnosis GgGA secara dini pada beberapa keadaan khusus seperti; pasca operasi jantung, pasca

transplantasi, pemberian kontras dan sepsis. Besar harapan bahwa biomarker tersebut dapat berguna untuk meramalkan baik *renal recovery* maupun *non renal recovery*.

Wu dan Parikh (2008) melaporkan bahwa GgGA yang didiagnosis dengan klasifikasi RIFLE atau menggunakan kreatinin serum, diagnosis sudah terlambat lebih dari 48 jam, padahal *injury* (kerusakan) sudah dapat diketahui lebih dini (dalam 6 jam) bila menggunakan biomarker yang lebih sensitif.

Interleukin 18 (IL-18) adalah sitokin proinflamasi yang terinduksi dalam tubulus proksimal setelah terjadinya GgGA. Parikh (2006) melakukan penelitian pada anak mengalami GgGA, menyimpulkan kadar IL-18 meningkat setelah 6 jam dan puncaknya meningkat pada 12 jam setelah GgGA. Biomarker ini diharapkan dapat menjanjikan sebagai deteksi dini GgGA, karena lebih cepat dalam urin dan plasma, 48 jam sebelum peningkatan kreatinin, dan menunjukkan hubungan yang kuat dengan perubahan kadar kreatinin. Untuk itu, penting sekali pemeriksaan IL-18 urin pada penderita sepsis, sehingga memungkinkan kita untuk terapi lebih dini GgGA, mengurangi lama dan biaya rawatan serta memperbaiki prognosis.

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah kadar *Interleukine 18* (IL 18) urin dapat digunakan untuk deteksi dini

GgGA pada penderita sepsis. Hipotesis pada penelitian ini adalah kadar *Interleukine 18* (IL 18) urin dapat digunakan untuk deteksi dini GgGA pada penderita sepsis. Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui kadar *Interleukine 18* (IL 18) urin dapat digunakan untuk deteksi dini GgGA pada penderita sepsis. Tujuan khusus penelitian ini adalah mengetahui sensitivitas dan spesifitas kadar *Interleukine 18* (IL 18) urin sebagai deteksi dini GgGA. Manfaat penelitian ini adalah diharapkan *Interleukine 18* (IL 18) urin dapat digunakan untuk deteksi dini GgGA pada penderita sepsis dan diharapkan *Interleukine 18* (IL 18) urin dapat digunakan untuk memulai pengobatan GgGA pada penderita sepsis.

Metode

Desain penelitian ini adalah studi prospektif. Subjek penelitian adalah penderita sepsis dengan kadar kreatinin serum < 1,5 mg/dl yang dirawat di bangsal ilmu penyakit dalam RSUP DR.M.Djamil Padang dengan cara konsekutif sampling. Besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus :

$$n = \frac{Z\alpha^2 \cdot Sen (1-Sen)}{d^2P}$$

Keterangan :

n = Besar sampel

$Z\alpha$ = Tingkat kesalahan yang ditetapkan 5% sehingga $Z = 1,96$

Sen = Sensitivitas alat yang diinginkan 50%. P= 45%. d=20%

Dengan menggunakan rumus, didapatkan jumlah sampel ± 50 .

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah semua penderita sepsis dengan kadar kreatinin serum $< 1,5$ mg/dl yang dirawat di bangsal bagian Penyakit Dalam RSUP dr. M.Djamil Padang dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria Eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang mendapatkan zat kontras dalam 6 hari terakhir dan pasien yang menjalani operasi jantung-paru dalam 6 hari terakhir.

Hasil

Tabel 4.1
Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik Penderita	n=50
Umur (Tahun)	50,26 \pm 2,56
Pria (%)	54
Wanita (%)	46
Suhu ($^{\circ}$ C)	38,98 \pm 0,06
Nafas (kali/menit)	23,52 \pm 0,20
Nadi (kali/menit)	106.68 \pm 0,95
Leukosit (/mm ³)	23.424 \pm 2.634
Kreatinin Awal (mg/dl)	0,65 \pm 0,03
Kreatinin 6 Jam (mg/dl)	0,75 \pm 0,04
Kreatinin 48 jam (mg/dl)	1,00 \pm 0,07
IL-18 Urin 6 jam (pg/ml)	67,17 \pm 19,67
IL-18 Urin 48 Jam (pg/ml)	25,52 \pm 4,81
GgGA (Serum Kreatinin)	27
GgGA (IL-18 urin 6 jam & Serum Kreatinin)	21
GgGA (IL-18 urin 48 jam & Serum Kreatinin)	19
Fokus Infeksi :	
CAP	30 (60%)
Ulkus DM	6 (12%)
PBS	4 (8%)
Ulkus Dekubitus	3 (6%)
Kolesistitis	2 (4%)
ISK	2 (4%)
Selulitis	2 (4%)
Abses Hati	1 (2%)

Tabel 4.2
Jumlah Pasien Ggga Berdasarkan Nilai IL-18 Urin 6 Jam Dengan Kreatinin Serum Pada Penderita Sepsis

		Berdasarkan Kreatinin Serum		Jumlah
		GgGA	Bukan GgGA	
Berdasarkan IL-18 Urin	GgGA	21	4	25
	Bukan GgGA	6	19	25
Jumlah		27	23	50

Sensitivitas : $a / (a+c) = 77,78 \%$

Spesifitas : $d / (b+d) = 82,60 \%$

Nilai Duga Positif : $a / (a+b) = 84 \%$

Nilai Duga Negatif : $d / (c+d) = 76 \%$

Rasio Kemungkinan Positif : $\text{Sensitivitas} / (1-\text{Spesifitas}) = 4,28$

Rasio Kemungkinan Negatif : $(1-\text{sensitivitas}/\text{Spesifitas}) = 0,28$

Akurasi : $(a+d)/N = 80 \%$

Tabel 4.3
Jumlah Pasien Ggga Berdasarkan Nilai IL-18 Urin 48 Jam Dengan Kreatinin Serum Pada Penderita Sepsis

		Berdasarkan Kreatinin Serum		Jumlah
		GgG	Bukan GgGA	
Berdasarkan IL-18 Urin	GgG	19	7	26
	Bukan GgGA	8	16	24
Jumlah		27	23	50

Sensitivitas : $a / (a+c) = 70,37 \%$

Spesifitas : $d / (b+d) = 69,56 \%$

Nilai Duga Positif : $a / (a+b) = 73,07 \%$

Nilai Duga Negatif : $d / (c+d) = 66,67 \%$

Rasio Kemungkinan Positif : $\text{Sensitivitas} / (1-\text{Spesifitas}) = 2,26$

Rasio Kemungkinan Negatif : $(1-\text{sensitivitas}/\text{Spesifitas}) = 0,43$

Akurasi : $(a+d)/N = 70 \%$.

Kesimpulan

IL-18 urin dapat digunakan untuk deteksi dini GgGA pada penderita sepsis. Biomarker IL-18 urin pada waktu 6 jam setelah sepsis untuk mendeteksi GgGA memiliki sensitivitas 77,78%, spesifitas 82,60%, nilai duga positif 84%, nilai duga negatif 76%, rasio kemungkinan positif 4,28, rasio kemungkinan negatif 0,28 dan akurasi 80%. Biomarker IL-18 urin pada waktu 48 setelah sepsis untuk mendeteksi GgGA memiliki sensitivitas 70,37 %, Spesifitas 69,56 %, Nilai Duga Positif 73,07 %, Nilai Duga Negatif 66,67 %, Rasio Kemungkinan Positif 2,26, Rasio Kemungkinan Negatif 0,43 dan Akurasi 70 %.

REFERENSI

- [1].Adiyanti S and Tonny L. Acute kidney injury (AKI) Biomarker. The Indonesian Journal of Internal Medicine. Acta Medica Indonesia 2012; 44: 246-255
- [2].Bellomo R, Kellum JA and Ronco C. Acute Kidney Injury. Lancet 2012;380:756-766
- [3].Effendi I. Diagnosis dan Tatalaksana Terkini Acute Kidney Injury (AKI). Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Penyakit Dalam 2010: 21-29

- [4].Fernandez PC et al. Genetic Predisposition to Acute Kidney Injury Induced by Severe Sepsis. Journal of Critical care 2013;28:365-370
- [5].Gondodiputro, Bandiara R and Roesli R. Gangguan Ginjal Akut Pada Pasien Sepsis. Pusat Penerbitan Ilmiah Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fak Kedokteran UNPAD 2011;2:242-260
- [6].Gopaluni et al. Acute Kidney Injury in The Critically Ill Patient. Current Anaesthesia & Critical Care 2010;21:60-64
- [7].Justin M et al. Clinical Applications of Biomarkers for Acute Kidney Injury. Am j Kidney Diseases 2011;57:930-940
- [8].Li Y et al. Urine Interleukine-18 and Cystatin C as Biomarkers of Acute Kidney Injury in Critically Ill Neonates. Pediatr Nephrol 2012;27: 851-860
- [9].Parikh CR et al. Urine IL-18 Ia an Early Diagnostic Marker for Acute Kidney Injury and Predicts Mortality Intensive Care Unit. J Am Soc Nephrol 2005;16:3046-3052
- [10]. Prasad N and Gupta S. Sepsis Associated Acute Kidney Injury. Clinical Queries Nephrology 2012: 42-49

- [11]. Regueira et al. Physiopathology of Acute Renal Failure During Sepsis. *Med Intensiva* 2011;35:424-432
- [12]. Ricci Z. Acute Kidney Injury in ICU. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2013;3:62-67
- [13]. Roesli R. Diagnosis Dan Pengelolaan Gangguan Ginjal Akut. Pusat Penerbitan Ilmiah Penyakit Dalam Fak Kedokteran UNPAD 2011;2:7-75
- [14]. Simsek A, Tugcu V and Tasci AI. New Biomarkers for The Quick Detection of Acute Kidney Injury. *ISRN Nephrology* 2013:1-9
- [15]. Sirota JF et al. Urine IL-18,NGAL and Serum IL-18 are Biomarkers of Acute Kidney Injury Following Liver Transplantation. *BMC Nephrology* 2013;14:1-9
- [16]. Suhardjono. Patogenesis dan Etiologi Gangguan Ginjal Akut. Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Penyakit Dalam 2012: 19-26
- [17]. Tsigou E et al. Role of New Biomarkers: Functional and Structural Damage. *Critical Care Research and Practice* 2013: 1-13
- [18]. Zorjou A and Agarwal A. Sepsis and Acute Kidney Injury. *JASN* 2011;22:999-1006