
Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Urin sebagai Deteksi Dini Acute Kidney Injury

Siti Aizah Lawang, Antonius Pudjiadi, Abdul Latief

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Penelitian terkini fokus pada identifikasi biomarker yang lebih dini untuk *acute kidney injury* (AKI). Salah satunya adalah *neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL), protein 25 kDa yang merupakan potensial biomarker dini untuk AKI.

Tujuan. Melihat *neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL) sebagai biomarker dini untuk *acute kidney injury* (AKI).

Metode. Penelitian kualitatif dengan desain uji diagnostik. Pengambilan sampel secara *cross sectional* dan *consecutive sampling* pada 50 orang anak, terdiri atas 28 sepsis dan 22 sepsis berat di ruang rawat intensif anak di RS. Cipto Mangunkusumo Jakarta dan RS. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Hasil. Terdapat perbedaan sangat bermakna kadar NGAL urin dan kreatinin berdasarkan beratnya sepsis ($p < 0,001$). Nilai rerata sepsis 132,93 ng/mL dan sepsis berat 2159,98 ng/mL. Terdapat perbedaan bermakna antara beratnya AKI menurut kriteria RIFLE dengan beratnya sepsis ($p = 0,013$). Tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar NGAL urin dengan kriteria RIFLE ($p = 0,173$). Nilai sensitifitas NGAL urin 100% dan spesifisitas 63,63%, *positive predictive value* 27,27%, *negative predictive value* 100% dan *area under curve* (AuOC) 0,826.

Kesimpulan. *Neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL) dapat dipakai sebagai skrining AKI.

Sari Pediatri 2014;16(3):195-200

Kata kunci: *neutrophil gelatinase associated lipocalin; sepsis, children*

Acute Kidney Injury (AKI) merupakan komplikasi yang sering dan berat pada pasien sepsis di ICU. Terlebih lagi, terdapat bukti kuat antara sepsis dan syok sepsis sebagai penyebab AKI pada pasien sakit kritis. Terhitung,

sekitar 50% atau lebih pasien di ICU akan terjadi AKI dengan angka mortalitas yang tinggi. Penelitian *the beginning and ending supportive therapy* (BEST), yang mengevaluasi 54 rumah sakit yang tersebar di 23 negara, menemukan bukti bahwa sepsis adalah penyebab AKI paling sering pada pasien sakit kritis (47,5%). Pada anak, angka kematian dengan sepsis menjadi >10 kali lipat apabila disertai *acute renal failure*.^{1,2}

Alamat korespondensi:

Dr. Siti Aizah Lawang, Sp.A. RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Sulawesi Selatan. Telp. (0411) 453534. E-mail: aizablawang@yahoo.co.id

Saat ini, penentuan yang dipakai untuk penegakan diagnosis AKI adalah kriteria RIFLE berdasarkan kreatinin serum. Namun, hal ini memiliki kelemahan karena merupakan *marker* yang lambat, meningkat setelah terjadi penurunan fungsi ginjal. Penelitian terkini fokus pada identifikasi biomarker yang lebih dini untuk AKI. Salah satunya *neutrophil gelatinase associated lipocalin* (NGAL) adalah protein 25 kDa yang merupakan potensial biomarker dini untuk AKI.^{3,4} Fungsi NGAL belum sepenuhnya diketahui. Peningkatan akan terjadi apabila sel dalam keadaan stres, misalnya infeksi, inflamasi, iskemia, dan neoplasma. Peran sebagai antibakteri juga dimiliki NGAL, berguna dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel epitel tubulus ginjal. Pada keadaan terjadi kerusakan tubulus ginjal, kadar NGAL meningkat untuk menginduksi re-epitelisasi tubulus.⁵⁻⁷ Dari Penelitian Nickolas dkk⁸ didapatkan hasil *cut off point* NGAL 130µg/g, sensitivitas 90% (95%CI 0,73-0,98) dan spesifisitas 99,5% (CI, 0,99-1,00).

Metode

Studi penelitian uji diagnostik dengan cara *cross sectional* dan *consecutive sampling*. Penelitian dilaksanakan di ruang rawat intensif anak RS Cipto Mangunkusumo Jakarta dan RS. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian mulai dilakukan bulan Desember 2013 sampai dengan Juni 2014. Populasi target adalah anak dengan sepsis yang dirawat di ruang rawat intensif anak dan instalasi gawat darurat. Kriteria inklusi adalah usia pasien 1 bulan -16 tahun, didiagnosis sepsis, dan orangtua pasien bersedia ikut serta dalam penelitian. Kriteria eksklusi adalah anak yang sebelumnya pernah menderita insufisiensi renal, penggunaan obat nefrotoksik sebelum penelitian, penyakit ginjal kronis, infeksi saluran kemih, inflamasi ginjal, dan anak yang anuria. Diperlukan jumlah 50 sampel dengan perkiraan besar sampel untuk uji diagnostik dengan keluaran sensitivitas.

Cara kerja

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi diambil sebagai subjek penelitian. Selanjutnya, subjek diberi penjelasan, diminta persetujuan tertulis, dan diwawancarai tentang riwayat perjalanan penyakit. Setelah itu, subjek

dilakukan pemeriksaan fisik dan penunjang. Dicatat data dasar, riwayat penyakit terdahulu, diagnosis utama saat masuk, (sepsis, sepsis berat/MODS, syok sepsis). Dilakukan pemeriksaan fisik, berupa tanda vital dan pemeriksaan laboratorium, kreatinin serum, dan NGAL urin. Pemeriksaan NGAL urin diambil 30 cc, melalui *mid stream* atau per kateter. Urin ditampung dalam pot urin atau *urine collector*, 6 cc darah vena untuk kreatinin. Kadar NGAL urin dilihat berdasarkan derajat sepsis, yaitu sepsis dan sepsis berat. Dibandingkan peningkatan NGAL urin dan kriteria RIFLE. Dihitung sensitivitas, spesifisitas, dan kurva ROC dari NGAL urin. Pengolahan data digunakan SPSS 11,5 dengan analisis univariat untuk deskripsi karakteristik data penelitian. Uji Anova digunakan untuk analisis perbedaan rerata NGAL urin berdasarkan beratnya sepsis. Uji X^2 test digunakan untuk analisis hubungan antara beratnya sepsis dengan kriteria RIFLE dan berat ringannya penyakit. Dicari nilai sensitivitas dan spesifisitas dari urin NGAL dan kurva ROC.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Hasil

Limapuluh pasien sepsis anak yang memenuhi kriteria penelitian, terdiri atas 28 sepsis dan 22 sepsis berat. Terdapat 13 sampel penelitian yang dilakukan di RS. Cipto Mangunkusumo dan 37 sampel di RS. Wahidin Sudirohusodo. Karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel 1 dan 2.

Tabel 1. Frekuensi subjek menurut jenis kelamin, penyakit, dan kategori sepsis

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persen (%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	28	56
Perempuan	22	44
Diagnosis		
Non bedah	30	60
Bedah	20	40
Kategori sepsis		
Sepsis	28	56
Syok sepsis	22	44

Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Nilai
Umur (bulan)	
Rerata	47,14
Simpang baku	51,20
Minimum	1
Maksimum	167
Kreatinin serum(umol/L)	
Rerata	59,82
Simpang baku	69,47
Minimum	8,84
Maksimum	291,72
NGAL urin (ng/mL)	
Rerata	1024,25
Simpang baku	1699,8
Minimum	1,33
Maksimum	6353,21

Di antara 50 pasien sepsis yang ikut dalam penelitian ditemukan 28 sepsis dan 22 syok sepsis. Perbedaan nilai rata-rata NGAL urin dan kadar kreatinin tertera pada Tabel 3.

Hubungan antara beratnya sepsis dengan kriteria RIFFLE tertera pada Tabel 4.

Limapuluh pasien yang sepsis tidak ada yang mengalami AKI, sedangkan pada sepsis berat, 6 orang mengalami AKI. Hubungan antara kadar NGAL urin dengan kriteria RIFFLE tertera pada Tabel 5.

Nilai sensitifitas dan spesifisitas NGAL

Dengan memakai *cut off point* 1447,01, hasil tabel 2x2 tertera pada Tabel 6.

Tabel 3. Kadar NGAL urin dan kreatinin serum berdasarkan beratnya sepsis

Diagnosis	n	Rerata	SD	95% CI	
				<i>Lower</i>	<i>Upper</i>
Kadar NGAL urin*					
Sepsis	28	132,93	272,73	-2816,44	-1239,80
Sepsis berat	22	2159,98	2057,48	- 2028,12	-1111,11
Kreatinin serum**					
Sepsis	28	0,37	0,37	- 1,101	-287
Sepsis berat	22	1,06	1,06	- 1,16	-223

df=49 ; *p=0,000 (p<0,001); ** p=0,001 (p<0,05)

Tabel 4. Distribusi pasien sepsis berdasarkan kriteria RIFFLE

Kategori	Riffle			Total
	<i>Failure</i>	<i>Injury</i>	<i>Normal</i>	
Sepsis	0	0	28	28
Sepsis berat	4	2	16	22
Total	4	2	44	

d=4 p=0,013 (p<0,05)

Tabel 5. Hubungan antara kadar NGAL urin dengan kriteria RIFFLE

	n	Rerata	SD	Minimum	Maksimum
Normal	44	870,32	1710,10	1,33	6353,21
<i>Injury</i>	2	1447,01	1503,02	384,21	2509,81
<i>Failure</i>	4	2505,90	1063,12	1729,49	4007,84

Tabel 6. Tabel 2x2 RIFFLE dan NGAL RIFFLE

	AKI (+)	AKI (-)	total
AKI (+)	6	16	22
AKI (-)	0	28	28
total	6	44	50

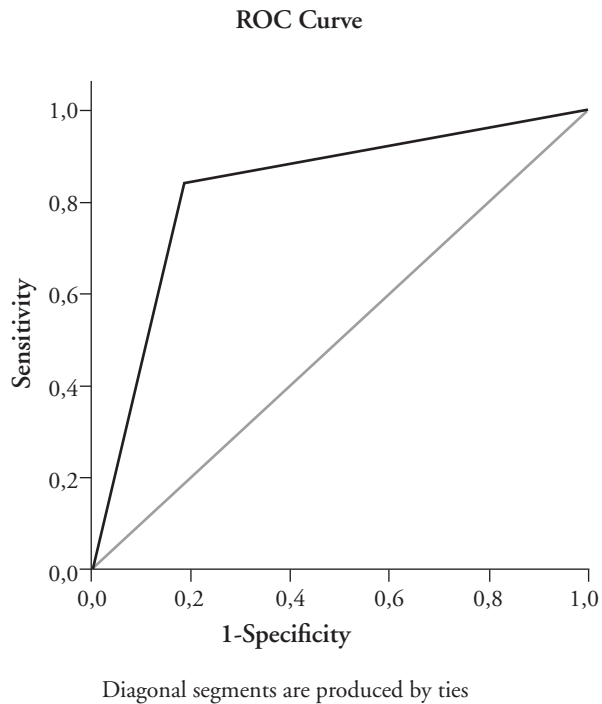
Sensitifitas : $a/(a+c) = 6/(6+0) = 100\%$

Spesifisitas : $d/(b+d) = 28/(16+28) = 63,63\%$

Positive Predictive Value : $a/(a+b) = 6/(6+16) = 27,27\%$

Negative Predictive Value : $d/(c+d) = 28/(28+0) = 100\%$

Nilai AuOC adalah 0,826



Gambar 1. Kurva ROC

Pembahasan

Pada semua pasien sepsis didapatkan nilai rerata kreatinin serum $59,82 \pm 69,47$ $\mu\text{mol/L}$. Nilai ini lebih rendah dari nilai kreatinin serum pasien sepsis AKI dari penelitian Morimatsu dkk⁹ dengan hasil $142 \pm 94-191$ $\mu\text{mol/L}$ dan didapatkan nilai rerata NGAL urin $1024,25 \pm 169,9$ untuk semua pasien sepsis. Nilai ini lebih tinggi daripada hasil yang didapatkan dari Wheeler dkk¹⁰ dengan nilai median anak yang SIRS/sepsis $107,5$ ng/mL dan syok sepsis 302 ng/mL yang meneliti kadar urin NGAL pada pasien yang syok septik.

Terdapat perbedaan kadar NGAL urin berdasarkan beratnya sepsis dengan nilai rerata sepsis $132,93$ ng/mL

dan $2159,98$ ng/mL sepsis berat. Apabila digunakan *cut of point* 130 $\mu\text{g/g}$ dari penelitian Nickolas dkk⁸ sebagai batas normal NGAL urin, peningkatan NGAL urin sudah terlihat pada tahap sepsis. Semakin berat sepsis maka kadar NGAL urin semakin meningkat. Hal tersebut mungkin disebabkan perjalanan sepsis yang semakin berlanjut sehingga terjadi AKI *failure*. Hasil ini lebih tinggi dibandingkan dengan hasil penelitian Wheeler dkk¹⁰ yang memiliki median 107 ng/mL kadar NGAL pasien dengan SIRS, sedangkan yang septik syok median 302 ng/ml ($p < 0,001$). Penelitian Wheeler juga menyebutkan kadar NGAL akan meningkat dalam 24 jam pertama setelah terjadinya syok sepsis dan akan tetap meningkat selama 3 hari pada pasien kritis yang akhirnya akan menjadi AKI. Peningkatan nilai yang lebih tinggi, terutama pada pasien yang sepsis berat, karena selain telah terjadi gangguan hemodinamik berupa syok juga kemungkinan sudah terjadi AKI sepsis.

Terdapat perbedaan kadar kreatinin berdasarkan beratnya sepsis. Namun, apabila dilihat kadar kreatinin pada pasien sepsis dan sepsis berat dari hasil statistik berbeda. Pada tahap sepsis, kadar kreatinin masih dalam batas normal dan kenaikan kreatinin terlihat sedikit meningkat pada sepsis berat. Hal tersebut berbeda dengan kadar kenaikan NGAL yang sudah terlihat pada tahap sepsis. Sesuai dengan hasil penelitian terdahulu yang mengatakan bahwa kreatinin serum adalah *marker* yang lambat karena muncul setelah terjadi penurunan fungsi ginjal/penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) sehingga menghambat deteksi AKI secara dini.

Terdapat perbedaan antara beratnya AKI menurut kriteria RIFFLE dengan beratnya sepsis. Namun, pada kategori sepsis tidak terjadi AKI menurut kriteria RIFFLE. Sementara itu, pada sepsis berat, hanya 6 anak yang telah terjadi AKI, yaitu empat orang *failure* dan dua *injury*. Hal ini dikarenakan, kriteria RIFFLE berasal dari kreatinin serum yang lebih lambat mengalami peningkatan sehingga pada kondisi berat, baru kreatinin akan meningkat. Akan tetapi, jumlah AKI ini sangat sedikit sehingga diperlukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar.

Tidak terdapat korelasi atau terjadi korelasi negatif antara kadar NGAL urin dan kriteria RIFFLE. Jadi, menurut kriteria RIFFLE masih normal belum terjadi AKI, tetapi NGAL sudah tinggi. Hal ini dikarenakan, peningkatan NGAL lebih dulu terjadi dibandingkan kreatinin (RIFFLE). Peningkatan kadar NGAL urin

ini seiring dengan perburukan AKI. Hasil tersebut lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Zappitelli dkk.¹¹ Hal tersebut mungkin disebabkan penelitian yang dilakukan oleh Zappitelli tidak dilakukan pada pasien sepsis yang akan menambah faktor risiko peningkatan NGAL urin. Sepsis merupakan salah satu faktor peningkatan NGAL urin sesuai dengan penelitian Morimatsu dkk.¹² Penelitian Morimatsu “Plasma dan urin NGAL pada sepsis versus non sepsis AKI pada pasien kritis” mendapatkan hasil NGAL urin pasien sepsis AKI lebih tinggi apabila dibandingkan dengan AKI tanpa sepsis.¹³

Untuk membuat Tabel 2x2, peneliti mengambil *cut off point* 1447,01 berdasarkan Tabel 5 tentang hubungan kadar NGAL dengan kriteria RIFFLE pada RIFFLE *injury* yang artinya sudah terjadi AKI, didapatkan nilai 1447,01. Dari hasil perhitungan sensitifitas dan spesifisitas NGAL urin didapatkan sensitifitas 100%, spesifisitas 63%, *positive predictive value* 27,27%, dan *negative predictive value* 100%. Sensitifitas 100% berarti kemungkinan hasil uji diagnostik ini akan positif apabila dilakukan pada kelompok subjek yang sakit. Spesifisitas 63% artinya terdapat 63% kemungkinan hasil uji diagnostik ini akan negatif apabila dilakukan pada subjek yang sehat. *Negative predictive value* 27,27% adalah kemungkinan uji NGAL urin yang menyatakan bahwa seseorang pasien benar-benar tidak menderita AKI. Sementara itu, *positif predictive value* 100% adalah besarnya kemungkinan uji NGAL urin yang menyatakan bahwa seseorang benar-benar mengidap AKI. Ini artinya, NGAL urin mempunyai sensitifitas yg sangat tinggi, tetapi spesifisitas tidak terlalu tinggi. Di samping itu, keakuratannya untuk menyatakan seseorang tidak mengidap AKI sangat tinggi dengan nilai *negative predictive value* 100%. Karena sensitifitasnya sangat tinggi sampai 100%, NGAL ini paling baik untuk skrining, tetapi kurang baik untuk diagnostik karena spesifisitasnya hanya 63,63%. Hal tersebut mungkin disebabkan jumlah sampel yang sedikit dan pasien yang mengalami gagal ginjal tidak ada yang tahap *risk* sehingga nilai *cut off point* yang dipakai cukup tinggi (1447ng/mL).

Hasil tersebut berbeda dengan penelitian Nickolas dkk⁸ dengan nilai *cut off point* kreatinin 130 $\mu\text{g/g}$, sensitifitas, dan spesifisitas NGAL urin untuk mendeteksi AKI 90% dan 99,5% dan nilai *positive* dan *negative likelihood ratio* 181,5 (CI, 58,33 to 564,71) dan 0,10 (CI, 0,03 to 0,29). Hasil penelitian ini

mendapatkan area *under curve* ROC (AuOC) 0,826 yang artinya tes ini bagus untuk dipakai.

Keterbatasan penelitian adalah sampel yang sedikit, dalam waktu ± 6 bulan hanya terkumpul 50 sampel, dan jumlah pasien yang mengalami AKI juga sangat sedikit, dari 6 pasien AKI tidak ada pasien yang mengalami AKI tahap *risk*. Dengan demikian, perlu penelitian lanjutan mengenai NGAL urin pada sepsis dengan populasi yang lebih besar. Diperlukan juga penelitian yang bersifat kohort prospektif dengan pemeriksaan NGAL urin secara serial untuk melihat NGAL urin sebagai petanda terjadinya AKI pada pasien sepsis.

Daftar pustaka

1. Goldstein SL. Acute kidney injury in children and its potential consequences in adulthood. *Blood Purif* 2012;33:131-7.
2. Alatas H. Gagal ginjal akut. Dalam: Noer S, Asmaningsih N, Subandiyah K, dkk. *Kompendium nefrologi anak*. Jakarta: UKK Nefrologi IDAI; 2011.h.207-214.
3. Bagshaw SM, George C, Bellomo B. early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;1-9.
4. Huber W, Saugel B, Schmid RM, Gussmann W. Early detection of acute kidney injury in sepsis: how about NGAL? *CLI*, 2012. Diakses pada 13 Oktober 2014. Didapat dari: <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/kinder/de/abteilungen/neonatologie/Geschaeftsbericht%202012.pdf>.
5. Uttenthal O. NGAL: a marker molecule for the distress kidney. *J CLI* 2005;1-2.
6. Bolognani D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A. Neutrophil gelatinase-associated (NGAL) as a marker kidney damage. *Am J Kidney Dis* 2008;52:595-605.
7. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristic and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1505-17.
8. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J. Sensitivity and specificity of single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148:810-819.
9. Morimatsu H, Egi M, amico GD. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus

- non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010;36:452-61.
10. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically III children with septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1297-303.
 11. Zappitelli M, Wasburn KK, Arkan AA. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically III children: A prospective Cohort Study. *Crit Care* 2007;11:1-11.
 12. Morimatsu H, Egi M, amico GD. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness. *Intensive Care Med* 2010;36:452-61.
 13. Lentini P, Cal MD, Clemnti A, D'Angelo A. Sepsis and AKI in ICU patients: the role of plasma biomarker. Handawi Publishing Corporation. *Crit Care Res Pract* 2012;1-5.