

Nilai Diagnostik *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* Urin, Kelainan Urinalisis, dan Kombinasi Keduanya pada Infeksi Saluran Kemih Anak Usia 2–5 Tahun

Citra Estetika, Sudung O. Pardede, Zakiudin Munasir, Bambang Supriyatno, Titis Prawitasari, Piprim B. Yanuarso
Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Infeksi saluran kemih (ISK) pada anak memiliki manifestasi klinis yang tidak khas sehingga sulit untuk diagnosis dini. Biakan urin memerlukan waktu hingga lima hari sehingga dapat menyebabkan keterlambatan terapi serta tingginya komplikasi ISK. Kelainan urinalisis yang saat ini digunakan masih memiliki spesifisitas yang rendah.

Tujuan. Mengetahui nilai diagnostik *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) urin, kelainan urinalisis, dan kombinasi keduanya untuk mendiagnosis dini ISK pada anak usia 2-5 tahun.

Metode. Uji diagnostik menggunakan biakan urin sebagai baku emas dengan desain potong lintang pada anak berusia 2-5 tahun dengan tersangka ISK dan dirawat di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo.

Hasil. Pemeriksaan NGAL urin diketahui memiliki sensitivitas 85,7% (IK95%: 63,6-96,9%), spesifisitas 74,3% (IK95%: 57,8-86,9%), *positive predictive value* 64,3% (IK95%: 50,6-75,9%), dan *negative predictive value* 90,6% (IK95%: 76,9-96,5%) pada anak dengan minimal satu kelainan urinalisis. Pemeriksaan NGAL urin hanya meningkatkan spesifisitas kelainan urinalisis berupa leukosituria saja dan tidak meningkatkan spesifisitas pada yang telah memiliki tiga kelainan urinalisis.

Kesimpulan. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* urin tidak dianjurkan untuk meningkatkan spesifisitas urinalisis dalam diagnosis ISK pada anak usia 2–5 tahun. Gabungan tiga kelainan urinalisis tanpa NGAL urin sudah memiliki spesifisitas yang baik. Perlu dilakukan penelitian biomarker lain untuk mendiagnosis dini ISK dengan lebih baik. **Sari Pediatri** 2024;26(3):137-45

Kata kunci: *neutrophil, gelatinase-associated, lipocalin*, urinalisis, infeksi

Diagnostic Value of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, Urinalysis Abnormalities and Their Combinations in Urinary Tract Infection in Children Aged 2–5 Years Old

Citra Estetika, Sudung O. Pardede, Zakiudin Munasir, Bambang Supriyatno, Titis Prawitasari, Piprim B. Yanuarso

Background. Urinary tract infection (UTI) in children has unspecific clinical manifestations thus early diagnosis is difficult. Urine culture needs five days to diagnose leading to delayed treatment and high complication rates. Urinalysis abnormalities still have low specificity.

Objective. To evaluate the diagnostic value of urinary NGAL, urinary abnormalities, and their combinations in children aged 2-5 years old.

Methods. A cross-sectional diagnostic study using urine culture as the gold standard in children aged 2–5 years old who were suspected to have UTI and hospitalized at Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital.

Result. Urinary NGAL has sensitivity 85.7% (IK 95%: 63.6-96.9%), specificity 74.3% (IK 95%: 57.8-86.9%), positive predictive value 64.3% (IK 95%: 50.6-75.9%), and negative predictive value 90.6% (IK 95%: 76.9-96.5%). Combination of urinary NGAL and urinary abnormality can increase specificity urinalysis which only shows leukocyturia from 74.3% to 97.4% but not increase specificity of three urinary abnormalities.

Conclusion. Urinary NGAL is not recommended to increase urinalysis specificity in children aged 2–5 years old. The three combination of urinalysis abnormalities without urinary NGAL have had a good specificity. Further research about other biomarkers to make early diagnosis of UTI in children is needed. **Sari Pediatri** 2024;26(3):137-45

Keywords: neutrophil, gelatinase-associated, lipocalin, urinalysis, infection

Alamat korespondensi: Citra Estetika. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jl. Diponegoro No. 71, DKI Jakarta 10430. Email: dr.citraestetika@yahoo.com

Infeksi saluran kemih (ISK) termasuk salah satu infeksi yang sering terjadi pada anak.¹⁻³ Manifestasi klinis yang tidak khas dan bervariasi menyebabkan penyakit ini sulit terdiagnosis secara dini. Keterlambatan diagnosis menyebabkan terlambatnya tata laksana dan dapat menimbulkan berbagai komplikasi, seperti gangguan ginjal akut, urosepsis, hipertensi, penyakit ginjal kronik, dan jaringan parut ginjal.^{1,2,4}

Baku emas diagnosis ISK pada anak saat ini adalah berdasarkan biakan urin. Penggunaan biakan urin sebagai satu-satunya dasar diagnosis ISK dapat menyebabkan keterlambatan terapi karena memerlukan waktu hingga 2–5 hari.⁵ Berbagai upaya dilakukan untuk dapat mendiagnosis ISK lebih cepat. Salah satu pemeriksaan yang sering digunakan sebagai dasar pemberian antibiotik sebelum adanya hasil biakan urin adalah kelainan urinalisis.

Kelainan urinalisis, seperti leukosituria, leukosit esterase positif, dan nitrit positif sering dijadikan dasar kecurigaan terhadap ISK.⁴ Beberapa penelitian mengenai nilai diagnostik kelainan urinalisis menunjukkan hasil yang sangat beragam.⁶⁻⁹ Penggunaan kelainan urinalisis berupa salah satu leukosituria, nitrit positif, atau leukosit esterase yang positif diketahui menunjukkan sensitivitas 99,8%, tetapi spesifisitasnya hanya 70%.⁸

Berbagai penelitian dilakukan untuk menemukan pemeriksaan yang dapat meningkatkan spesifisitas untuk mendiagnosis ISK dengan cepat dan tepat, salah satunya *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) urin.^{1-3,10-12} *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* merupakan protein yang diekspresikan di neutrofil dan monosit atau makrofag serta berperan sebagai imunitas alamiah yang juga meningkat pada ISK.¹² Pemeriksaan NGAL urin diduga dapat digunakan untuk mendiagnosis dini ISK pada anak, yaitu sebelum diketahui hasil biakan urin.¹¹ Urinalisis yang saat ini digunakan diketahui memiliki sensitivitas yang baik tetapi spesifisitasnya masih rendah. Namun, belum ada penelitian yang meneliti mengenai kombinasi pemeriksaan NGAL urin dengan kelainan urinalisis dalam mendiagnosis ISK pada anak secara dini. Pada penelitian ini, dilakukan pengukuran nilai diagnostik NGAL urin dan kombinasinya dengan kelainan urinalisis untuk meningkatkan diagnosis dini ISK pada anak usia 2–5 tahun.

Sebagian besar penelitian yang ada hanya melakukan pengukuran nilai diagnostik NGAL urin dibandingkan dengan biakan urin sebagai baku emas. Penelitian yang

dilakukan Yilmaz dkk,¹ Lubell dkk,¹¹ dan Jagadesan dkk.¹² menunjukkan bahwa pemeriksaan NGAL urin memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik (79,4%–97,1% dan 68,2%–95,56%). Sebaliknya, Kim dkk,² dan Safdar dkk,¹⁰ menyatakan bahwa pemeriksaan NGAL urin memiliki nilai diagnostik yang relatif rendah (sensitivitas 59%–70%, spesifisitas 42%–68%). Perbedaan ini kemungkinan diakibatkan perbedaan kelompok umur dan *cut off* nilai NGAL urin yang digunakan.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai diagnostik NGAL urin dengan *cut off* >20 ng/mL, mengetahui nilai diagnostik kelainan urinalisis dan kombinasinya dengan NGAL pada anak usia 2–5 tahun.

Metode

Penelitian ini merupakan uji diagnostik menggunakan desain potong lintang untuk melihat nilai diagnostik NGAL urin, kelainan urinalisis, dan kombinasi keduanya dalam mendiagnosis dini ISK pada anak berusia 2–5 tahun. Penelitian dilakukan di RSCM-FKUI pada bulan Juli 2023–Januari 2024, setelah disetujui oleh Komite Etik dan mendapatkan izin lokasi.

Populasi target penelitian adalah pasien anak berusia 2–5 tahun. Populasi terjangkau adalah pasien anak berusia 2–5 tahun di instalasi gawat darurat dan ruang perawatan anak RSCM-FKUI. Kriteria inklusi adalah anak berusia 2–5 tahun dengan tersangka ISK (anak dengan salah satu gejala ISK yaitu demam lebih dari 38°C, muntah, diare, sakit pinggang, atau gejala lokal saluran kemih berupa polakisuria, disuria, *urgency, frequency*) disertai kelainan urinalisis berupa leukosituria (leukosit dalam urin >5 sel per lapang pandang besar) dan/atau nitrit positif dan/atau leukosit esterase positif. Kriteria eksklusi antara lain terdapat gangguan ginjal akut atau kelainan jantung dan penggunaan antibiotik dalam dua hari terakhir.

Pengambilan data penelitian dilakukan secara konsekutif, sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Terhadap semua subjek dilakukan pemeriksaan urinalisis, NGAL urin, dan biakan urin. Terdapat 60 subjek penelitian yang diikuti-takan hingga akhir penelitian. Pengambilan sampel urin untuk biakan urin dilakukan melalui kateterisasi urin dan urin pancar tengah. Biakan urin didefinisikan bermakna bila ditemukan bakteri ≥ 50.000 cfu/mL pada sampel yang diambil melalui kateterisasi urin dan ≥ 100.000 cfu/mL

pada sampel urin pancar tengah. Pertumbuhan lebih dari satu koloni bakteri dinyatakan sebagai kontaminan (negatif). Pemeriksaan kadar NGAL urin dilakukan dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) di Laboratorium Prodia.

Hasil

Dari 60 subjek penelitian, 21 pasien (35%) didiagnosis infeksi saluran kemih (ISK) berdasarkan hasil biakan urin. Usia rata-rata subjek adalah 3,2 tahun, dengan kelompok ISK memiliki usia rata-rata lebih muda ($3 \pm 1,16$ tahun) dibandingkan kelompok tanpa ISK ($3,29 \pm 1,13$ tahun). Pada kelompok ISK, lebih banyak pasien laki-laki (52,4%) dibandingkan perempuan (47,6%).

Keluhan demam paling sering muncul ($n=33$; 55%), diikuti muntah (33,3%) dan diare (21,7%). Dari 21 pasien dengan ISK, 14 pasien (66,7%) mengalami demam, 9 pasien (42%) muntah, 3 pasien (14,2%) diare, dan ada yang melaporkan polakisuria, *frequency*, nyeri pinggang, disuria, serta *urgency*. Semua subjek yang melaporkan nyeri pinggang, *urgency*, dan disuria berusia di atas tiga tahun, kecuali tiga pasien yang berusia di bawah tiga tahun. *Frequency* dan polakisuria hanya dievaluasi pada anak yang telah *toilet-trained* dan tidak menggunakan kateter. Sebagian besar sampel urin ($n=32$; 53,3%) diperoleh melalui kateterisasi, terutama pada anak-anak yang lebih muda. Tidak ada sampel yang diambil melalui aspirasi suprapubik atau *urine collector*. Karakteristik subjek berdasarkan hasil biakan urin tertera pada Tabel 1.

Dari 25 pasien dengan hasil biakan bermakna, 4 subjek menunjukkan dua mikroorganisme sehingga dikategorikan sebagai bukan ISK karena dianggap kontaminan. Bakteri Gram negatif paling banyak ditemukan pada biakan urin, yaitu pada 80,9% kasus, terdiri dari *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Klebsiella oxytoca*. Selain itu, ditemukan juga *Candida albicans* pada dua pasien dengan keganasan. Detail distribusi bakteri pada pasien ISK tertera pada Tabel 2.

Sebagian besar subjek (31,6%) menunjukkan leukosituria, dan kombinasi kelainan urinalisis yang paling umum ditemukan adalah leukosituria dengan leukosit esterase positif (20%). Kombinasi tiga kelainan urinalisis (leukosituria, nitrit, dan leukosit esterase

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	n (%)		
	Total pasien (n=60)	Tidak ISK (n=39)	ISK (n=21)
Usia (tahun), rerata \pm SD	3,17 \pm 1,14	3,29 \pm 1,13	3 \pm 1,16
Jenis kelamin			
Lelaki	30 (50)	19 (48,7)	11 (52,4)
Perempuan	30 (50)	20 (51,3)	10 (47,6)
Demam	33 (55)	19 (48,7)	14 (66,7)
Muntah	20 (33,3)	11 (28,2)	9 (42,8)
Diare	13 (21,7)	10 (25,6)	3 (14,2)
Nyeri pinggang	2 (3)	1 (2,5)	1 (4)
Polakisuria*	5 (8,3)	2 (5,1)	3 (14,2)
Disuria	7 (11,7)	6 (15,3)	1 (4)
<i>Urgency</i> *	3 (5)	2 (5,1)	1 (4)
<i>Frequency</i> *	14 (23,3)	12 (30,7)	2 (9,5)
Cara pengambilan sampel urin			
Kateter urin	32 (53,3)	18 (46,1)	14 (66,7)
Urin pancar tengah	28 (46,7)	21 (53,8)	7 (33,3)

Keterangan:

*hanya pada anak yang sudah dapat berkemih (*toilet-trained*) dan tidak sedang menggunakan kateter

SD = standar deviasi

Tabel 2. Distribusi bakteri pada pasien dengan hasil biakan urin ISK

Kelompok Gram bakteri	n (%)
Gram negatif	17 (80,9)
<i>Escherichia coli</i>	9 (42,8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (23,8)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (4,8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (4,8)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (4,8)
Gram positif	2 (9,5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (4,8)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (4,8)
<i>Candida albicans</i>	2 (9,5)

positif) paling banyak ditemukan pada pasien ISK ($n=8$; 38%). Karakteristik urinalisis subjek tertera pada Tabel 3.

Pada penelitian ini, spesifisitas tertinggi untuk kelainan urinalisis ditemukan pada kombinasi leukosituria dan nitrit positif (97,4%). Sensitivitas

Tabel 3 Karakteristik kelainan urinalisis pada subjek penelitian

Jenis pemeriksaan	Kultur urin ISK		Total (n=60)
	Ya (n=21)	Tidak (n=39)	
Leukosituria			
Ya	6 (28,5)	13 (33,4)	19 (31,6)
Tidak	15 (71,5)	26 (66,6)	41 (68,4)
Nitrit positif			
Ya	1 (4,8)	9 (23,0)	10 (16,7)
Tidak	20 (95,2)	30 (77,0)	50 (83,3)
LEA positif			
Ya	1 (4,8)	5 (12,8)	6 (10,0)
Tidak	20 (95,2)	34 (87,2)	54 (90,0)
Leukosituria dan nitrit positif			
Ya	2 (9,5)	1 (2,5)	3 (5,0)
Tidak	19 (90,5)	38 (97,5)	57 (95,0)
Leukosituria dan LEA positif			
Ya	3 (14,3)	9 (23,0)	12 (20,0)
Tidak	18 (85,7)	30 (77,0)	48 (80,0)
Nitrit dan LEA positif			
Ya	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tidak	21 (100)	39 (100)	60 (100)
Leukosituria, nitrit, dan LEA positif			
Ya	8 (38,0)	2 (5,1)	10 (16,7)
Tidak	13 (62,0)	37 (94,9)	50 (83,3)

Keterangan: LEA = leukosit esterase

NGAL urin sebesar 85,7%, dengan spesifisitas 74,3%. Nilai PPV dan NPV NGAL masing-masing sebesar 64,3% dan 90,6%, menunjukkan akurasi diagnostik yang baik untuk ISK.

Pada penelitian ini, dilakukan juga pengukuran nilai diagnostik NGAL urin dengan hasil biakan urin sebagai acuan. Dari 21 pasien dengan biakan urin positif, sebanyak 18 pasien (85,7%) menunjukkan hasil NGAL positif. Di sisi lain, dari 39 pasien dengan biakan urin negatif, sebanyak 29 pasien (74,3%) menunjukkan hasil NGAL negatif. Sensitivitas NGAL urin tercatat sebesar 85,7% (IK95%: 63,6-96,9%), sedangkan spesifisitasnya mencapai 74,3% (IK95%: 57,8-86,9%). Dengan demikian, pada subjek dengan hasil biakan urin positif, 85,7% menunjukkan hasil NGAL positif, sedangkan pada subjek dengan hasil biakan negatif, 74,3% menunjukkan hasil NGAL negatif. Nilai prediktif positif (PPV) NGAL urin adalah 64,3% (IK95%: 50,6-75,9%), yang berarti jika seorang pasien memiliki hasil NGAL positif, kemungkinan besar mereka benar-benar mengalami ISK sebesar 64,3%. Sementara nilai prediktif negatif (NPV) NGAL urin adalah 90,6% (IK95%: 76,9-96,5%), yang menunjukkan bahwa jika seorang pasien memiliki hasil NGAL negatif, maka kemungkinan besar mereka tidak mengalami ISK sebesar 90,6%.

Pada penelitian ini, dilakukan juga pengukuran

Tabel 4. Perbandingan nilai diagnostik NGAL urin, kelainan urinalisis, dan kombinasi keduanya

Pemeriksaan	Sensitivitas	Spesifisitas	PPV	NPV
NGAL urin	85,7%	74,3%	64,3%	90,6%
Kealainan urinalisis				
Leukosituria	28,6%	66,7%	31,6%	63,4%
Nitrit positif	4,8%	76,9%	10,0%	60,0%
LEA positif	4,8%	87,2%	16,7%	63,0%
Leukosituria dan nitrit positif	9,5%	97,4%	66,7%	66,7%
Leukosituria dan LEA positif	14,3%	76,9%	25,0%	62,5%
Nitrit dan LEA positif*	-	-	-	-
Leukosituria, nitrit, dan LEA positif	38,1%	94,9%	80,0%	74,0%
Kombinasi NGAL urin dan kelainan urinalisis				
NGAL urin + leukosituria	23,8%	97,4%	83,3%	70,4%
NGAL urin + nitrit positif*	-	-	-	-
NGAL urin + LEA positif*	-	-	-	-
NGAL urin +leukosituria, dan nitrit positif*	-	-	-	-
NGAL urin + leukosituria dan LEA positif	14,3%	92,3%	50,0%	66,7%
NGAL urin + nitrit dan LEA positif*	-	-	-	-
NGAL urin + leukosituria, nitrit dan LEA positif	38,1%	94,9%	80,0%	74,0%

Keterangan: *nilai diagnostik tidak dapat dinilai karena terdapat nilai nol pada tabulasi perhitungan nilai diagnostik

nilai diagnostik NGAL urin bila digabungkan dengan kelainan urinalisis meliputi leukosituria dan/atau nitrit positif dan/atau leukosit esterase positif. Perbandingan sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV NGAL urin, urinalisis, dan kombinasi keduanya tertera pada Tabel 4.

Nilai diagnostik kombinasi NGAL urin dan kelainan urinalisis yang dapat dinilai hanya tiga, yaitu (1) NGAL urin dan leukosituria, (2) NGAL urin, leukosituria, dan leukosit esterase positif, serta (3) NGAL urin, leukosituria, nitrit, dan leukosit esterase positif. Nilai diagnostik lain tidak dapat dinilai karena tidak terdapat data untuk menilai kombinasi pemeriksaan tersebut. Kombinasi pemeriksaan NGAL urin dan leukosituria menghasilkan nilai spesifisitas tertinggi (97,4%). Kombinasi pemeriksaan NGAL urin, leukosituria, nitrit, dan leukosit esterase positif menghasilkan spesifisitas 94,9%, sama seperti spesifisitas yang dihasilkan ketiga kelainan urinalisis tanpa NGAL urin.

Pembahasan

Pada penelitian ini, rerata usia pasien yang mengalami ISK adalah $3 \pm 1,16$ tahun. Hasil ini sesuai dengan penelitian Leung dkk¹³ yang menyatakan bahwa puncak kejadian ISK terjadi pada dua periode, yaitu pada tahun pertama kehidupan dan antara usia 2–4 tahun, terutama pada perempuan¹³ Namun, pada penelitian ini, lelaki lebih banyak ditemukan pada kelompok ISK (52,4%) dibandingkan perempuan (47,6%). Temuan ini serupa dengan temuan Miesien dkk¹⁴ di RSCM, yang juga menemukan bahwa lelaki lebih banyak mengalami ISK pada usia 1–5 tahun. Perbedaan ini mungkin terkait dengan kebiasaan membersihkan area genital setelah berkemih, yang di Indonesia menggunakan air, sementara di negara barat menggunakan tisu toilet.¹⁴ Namun, belum ada penelitian yang membuktikan hal tersebut. Kemungkinan lain adalah pada anak usia 2–5 tahun, dan prepusium yang belum disirkumsisi memudahkan kolonisasi kuman uropatogen di bawahnya.¹⁴

Sebagian besar subjek penelitian pada penelitian ini dicurigai mengalami ISK karena demam ($n=33$, 55%). Namun, dari semua pasien yang demam dan memiliki kelainan pada urinalisis, hanya 14 pasien yang terbukti mengalami ISK. Hal ini sesuai dengan studi yang dilakukan Mod dkk¹⁶ dan Daniel dkk¹⁷ yang menunjukkan bahwa gejala ISK pada anak yang paling banyak ditemukan adalah demam. Pada penelitian ini,

gejala lain yang paling banyak ditemukan pada pasien dengan ISK adalah muntah (42%). Gejala spesifik lain, seperti nyeri pinggang, disuria, polakisuria, *urgency*, *frequency* ditemukan hanya pada sebagian kecil pasien (4–14,2%).

Sebagian besar penyebab ISK pada pasien (80,9%) adalah kuman Gram negatif, dengan tiga bakteri utama, yaitu *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Proteus mirabilis*. Temuan ini serupa dengan penelitian Atay dkk.¹⁸ Sebagian besar studi tentang ISK pada anak juga menunjukkan bahwa *Escherichia coli* adalah penyebab paling umum.^{17–19} *Escherichia coli* sebagai penyebab utama diketahui memiliki beragam faktor virulensi, seperti *fimbriae*, yang membantu bakteri menempel pada uroepitel dan flagel yang memungkinkan pergerakan bakteri melawan aliran urin, dari kandung kemih ke ginjal. *Escherichia coli* juga memiliki *pili*, *curli*, endotoksin, dan siderofor yang berkontribusi pada tingginya prevalensi bakteri ini sebagai penyebab ISK.^{20,21} Terdapat empat subjek penelitian yang menunjukkan pertumbuhan dua bakteri dalam satu biakan tetapi dikelompokkan sebagai bukan ISK karena dianggap kontaminasi.^{22–24}

Dalam penelitian ini, subjek diharuskan memiliki setidaknya satu gejala ISK dan satu kelainan urinalisis, seperti leukosituria, nitrit positif, atau leukosit esterase positif. Dari keseluruhan subjek, 21 pasien (35%) terbukti mengalami ISK berdasarkan biakan urin.. Hal ini sesuai dengan studi Robinson dkk⁸ yang menemukan bahwa leukosituria, nitrit positif, atau leukosit esterase positif memiliki sensitivitas tinggi, tetapi spesifisitas yang rendah.

Kelainan urinalisis yang paling sering ditemukan adalah leukosituria, dengan 19 subjek yang mengalaminya. Leukosituria merupakan indikasi adanya bakteriuria dan inflamasi uroepitel.^{4,25} Pada penelitian ini, sensitivitas leukosituria hanya 28,6% dengan spesifisitas 74,3%, lebih rendah dibandingkan penelitian. Robinson dkk⁸ yang menunjukkan sensitivitas 73% dan spesifisitas 81% dan. Sensitivitas rendah ini dapat disebabkan oleh tidak dihitungnya leukosituria yang disertai kelainan urinalisis lain serta faktor penyimpanan dan waktu pemeriksaan. Spesifisitas yang lebih rendah kemungkinan disebabkan oleh definisi leukosituria yang digunakan berbeda; penelitian ini menggunakan >5 sel/lpb, sedangkan Robinson dkk menggunakan >10 sel/lpb.²⁶

Pemeriksaan leukosit esterase pada urinalisis juga merupakan tes yang sering digunakan untuk diagnosis ISK.^{15,16} Pada studi ini, sensitivitasnya 4,8% dan spesi-

fitasnya 87,2%. Sensitivitas rendah dapat perhitungan yang hanya memasukkan leukosit esterase tunggal dengan 6 subjek yang mengalaminya, sedangkan 22 subjek lainnya menunjukkan kelainan urinalisis lain. Sebagian besar pasien memiliki keganasan, yang dapat menurunkan sensitivitas leukosit esterase.²⁷⁻²⁹ Pada penelitian ini, 22 subjek (36%) merupakan pasien dengan keganasan yang sebagian di antaranya mengalami neutropeni yang dapat menyebabkan sensitivitas lebih rendah. Spesifisitas leukosit esterase pada penelitian ini (87,2%) lebih rendah dibandingkan penelitian Huysal dkk,³⁰ yang disebabkan oleh kemungkinan adanya positif palsu dari bilirubinuria atau penggunaan antibiotik.

Kelainan nitrit, yang merupakan hasil konversi nitrat oleh bakteri Gram-negatif, memiliki sensitivitas 4,8% dan spesifisitas 76,9%. Temuan ini sejalan dengan penelitian Daghistani dkk³² yang menunjukkan bahwa meskipun nitrit memiliki spesifisitas yang baik, sensitivitasnya rendah karena waktu konversi nitrat menjadi nitrit membutuhkan empat jam, serta tidak semua bakteri menghasilkan nitrit. Subjek dengan penyakit penyerta seperti talasemia dan atresia bilier mungkin menyebabkan spesifisitas nitrit yang lebih rendah.

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa kombinasi kelainan urinalisis, seperti leukosituria dan nitrit positif, dapat meningkatkan spesifisitas hingga 97,4%, sesuai dengan studi Khairina dkk³⁴ yang mencapai spesifisitas 94%. Kombinasi ketiga kelainan (leukosituria, nitrit, dan leukosit esterase) memiliki sensitivitas 38,1% dan spesifisitas 94,9%, menunjukkan nilai diagnostik yang sangat baik, meskipun sensitivitasnya rendah untuk skrining.³⁴

Dalam kondisi normal, NGAL hanya ditemukan dalam jumlah kecil di ginjal, difiltrasi oleh glomerulus dan hampir seluruhnya diserap kembali oleh tubulus proksimal. Peningkatan NGAL dalam urin awalnya dikaitkan dengan kerusakan tubulus ginjal yang mengganggu reabsorpsi NGAL serta peningkatan sintesis protein oleh sel tubulus distal. Selain itu, NGAL juga berperan dalam sistem imun non-spesifik, membantu pertahanan tubuh melawan bakteri dan respons inflamasi.³⁵⁻³⁷ Protein NGAL bekerja dengan mengikat siderofor, yaitu sumber utama zat besi bagi bakteri sehingga menghambat pertumbuhan bakteri.³⁸⁻⁴⁰ Pada anak dengan ISK, neutrofil teraktivasi dan NGAL meningkat, terutama pada infeksi bakteri Gram negatif. Leukosit dalam urin, yang dapat berasal dari semua ba-

gian saluran kemih, menjadi sumber NGAL pada pasien ISK dengan leukosituria. Oleh karena itu, pemeriksaan NGAL urin dianggap mampu mendiagnosis ISK lebih awal dibandingkan dengan biakan urin.³⁷

Penelitian ini menunjukkan bahwa NGAL urin memiliki sensitivitas 85,7% (IK95%: 63,6–96,9%), yang berarti dari semua subjek dengan ISK, 85,7% di antaranya memiliki hasil NGAL positif. Spesifisitas NGAL urin tercatat 74,3% (IK95%: 57,8–86,9%). Nilai prediktif positif (PPV) NGAL urin sebesar 64,3% (IK95%: 50,6–75,9%), sedangkan nilai prediktif negatif (NPV) NGAL urin sebesar 90,6% (IK95%: 76,9–96,5%). Berdasarkan hasil ini, pemeriksaan NGAL urin dapat digunakan sebagai alat skrining ISK, tetapi masih membutuhkan biakan urin untuk menegakkan diagnosis karena NGAL tidak sepenuhnya spesifik.

Beberapa penelitian telah mengevaluasi penggunaan NGAL urin untuk diagnosis ISK dengan hasil yang sangat beragam, menunjukkan sensitivitas antara 70-97% dan spesifisitas 42-83%. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh variasi rentang usia subjek dan batas *cut-off* NGAL urin yang digunakan. Dalam penelitian ini, subjek berusia 2-5 tahun, kelompok usia yang paling sering mengalami ISK dengan gejala klinis tidak khas dan berisiko lebih tinggi mengalami kerusakan ginjal.^{13,14} Nilai NGAL urin dianggap positif jika melebihi 20 ng/mL, berdasarkan penelitian Yilmaz dkk¹ yang menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas tertinggi (97% dan 76%) untuk populasi usia 2-5 tahun.¹

Penelitian ini menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas NGAL urin yang lebih tinggi dibandingkan penelitian Jagadesan dkk,¹² Kim dkk,² dan Safdar dkk.¹⁰ Jika dibandingkan dengan analisis subgroup usia 1–5 tahun yang dilakukan oleh Jagadesan dkk, penelitian ini menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh penggunaan *cut-off* yang lebih rendah (20 ng/mL) dan kriteria inklusi yang berbeda. Spesifisitas yang lebih tinggi dalam penelitian ini juga disebabkan oleh kriteria inklusi yang lebih ketat dibandingkan penelitian Jagadesan, yang hanya menggunakan gejala ISK dan kelainan urinalisis berupa leukosituria. Selain itu, pada penelitian tersebut, sampel urin dari subjek berusia di atas tiga tahun diambil melalui urin pancar tengah.

Penelitian Kim dkk,² menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih rendah (70% dan 42%), kemungkinan karena penggunaan *cut-off* yang jauh lebih rendah, yaitu 5,75 ng/mL. Meskipun rentang

usia dan metode pengambilan sampel serupa, penelitian tersebut mengikutsertakan semua anak, termasuk yang tanpa gejala. Kriteria biakan urin ISK dalam penelitian tersebut juga berbeda, yaitu ≥ 10.000 cfu/mL untuk anak dengan gejala ISK (demam, muntah, disuria, nyeri perut, *frequency*) dan ≥ 100.000 cfu/mL untuk anak tanpa gejala. Perbedaan ini membuat sensitivitas dan spesifisitas menjadi lebih rendah.³

Penelitian mengenai NGAL urin dalam diagnosis ISK umumnya hanya membandingkan nilai diagnostik NGAL urin dan biakan urin. Hingga saat ini, belum ditemukan studi yang meneliti nilai diagnostik NGAL urin yang digabungkan dengan kelainan urinalisis. Pada penelitian ini, nilai diagnostik kombinasi NGAL urin dan kelainan urinalisis hanya dapat dinilai pada tiga kombinasi, yaitu (1) NGAL urin dan leukosituria, (2) NGAL urin, leukosituria, dan leukosit esterase, serta (3) NGAL urin dan ketiga kelainan urinalisis. Perhitungan nilai diagnostik untuk kombinasi lainnya tidak dapat dilakukan karena tidak semua kombinasi pemeriksaan ditemukan pada penelitian ini. Berdasarkan teori, NGAL sebagai respons imun non spesifik dihasilkan oleh neutrofil yang teraktivasi dalam urin dan terdeteksi sebagai leukosituria. Pada penelitian ini, NGAL urin lebih sering ditemukan bersamaan dengan leukosituria. Pada pasien dengan ISK, tidak ditemukan kombinasi NGAL urin dengan nitrit atau NGAL urin dengan leukosit esterase, tanpa adanya leukosituria. Kombinasi NGAL urin dengan leukosituria dan nitrit positif ditemukan pada dua pasien, tetapi tidak dapat dievaluasi lebih lanjut karena kedua pasien tersebut terbukti mengalami ISK.

Sensitivitas dan spesifisitas kombinasi kelainan urinalisis berupa leukosituria, nitrit, dan leukosit esterase tidak meningkat meskipun dikombinasikan dengan NGAL urin. Ini karena kombinasi leukosituria dengan nitrit dan leukosit esterase sudah cukup mengurangi angka positif palsu pada leukosituria. Oleh karena itu, penambahan pemeriksaan NGAL urin tidak meningkatkan nilai diagnostik secara signifikan.

Pemeriksaan NGAL urin masih jarang dilakukan. Terutama di Indonesia. Pemeriksaan NGAL urin belum menjadi prosedur rutin dan hanya terbatas pada penelitian. Biaya pemeriksaan NGAL urin relatif mahal, sekitar Rp 337.500,00 per pemeriksaan, dan tidak dapat dilakukan di laboratorium sederhana seperti pemeriksaan urinalisis.

Pemeriksaan NGAL urin memiliki sensitivitas

85,7% dan spesifisitas 74,3%, dengan NPV 90,6% dan PPV 64,3% pada anak usia 2–5 tahun dengan minimal satu kelainan urinalisis. Namun, nilai diagnostik tersebut tidak jauh berbeda dengan hasil dari minimal satu kelainan urinalisis, yang memiliki sensitivitas 99,8% dan spesifisitas 70%.⁸ Di kota-kota besar, pemeriksaan urinalisis sudah mencakup tiga penanda utama, yaitu leukosituria, nitrit positif, dan leukosit esterase positif, yang memberikan spesifisitas hingga 94,9%. Penambahan NGAL urin tidak meningkatkan spesifisitas gabungan ketiga kelainan urinalisis tersebut. Oleh karena itu, kombinasi NGAL urin dengan kelainan urinalisis dianggap tidak efektif secara biaya dibandingkan dengan urinalisis yang lebih mudah dilakukan dan lebih terjangkau. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menemukan biomarker lain yang dapat mendeteksi ISK secara dini dengan lebih baik daripada NGAL urin.

Penelitian ini mengukur nilai diagnostik kombinasi antara pemeriksaan NGAL urin dan kelainan urinalisis (leukosituria dan/atau leukosit esterase positif dan/atau nitrit positif) dalam mendiagnosis ISK. Namun, kombinasi ini tidak dapat dievaluasi pada semua subjek karena beberapa subjek tidak menunjukkan kelainan urinalisis sehingga perhitungan sensitivitas, spesifisitas, NPV, dan PPV tidak bisa dilakukan secara lengkap.

Selain itu, penelitian ini tidak mengevaluasi hubungan antara waktu munculnya gejala dengan hasil pemeriksaan NGAL urin. Waktu pengambilan sampel dapat memengaruhi hasil karena kadar NGAL urin diketahui meningkat dalam 12 jam dan mencapai puncaknya setelah 3 hari. Pengambilan sampel NGAL urin dan urinalisis juga tidak dilakukan bersamaan sehingga kemungkinan perbedaan hasil dapat terjadi jika pengambilan dilakukan bersamaan.

Kesimpulan

Penelitian ini menyimpulkan bahwa pada anak usia 2-5 tahun, kombinasi tiga kelainan urinalisis, yaitu leukosituria, nitrit positif, dan leukosit esterase positif, memiliki sensitivitas sebesar 38,1%, spesifisitas 94,9%, PPV 80,0%, dan NPV 74,0%. Pemeriksaan NGAL urin pada anak yang memiliki salah satu kelainan urinalisis menunjukkan sensitivitas 85,7%, spesifisitas 74,3%, PPV 64,3%, dan NPV 90,6%. Meskipun NGAL urin meningkatkan spesifisitas leukosituria dari 74,3% menjadi 97,4%, hal ini diikuti dengan penurunan

sensitivitas hingga 23,8%. Selain itu, pada anak dengan tiga kelainan urinalisis, penambahan NGAL urin tidak meningkatkan spesifisitas. Secara keseluruhan, NGAL urin tidak terbukti meningkatkan spesifisitas urinalisis atau meningkatkan nilai diagnostik infeksi saluran kemih (ISK) pada anak usia 2–5 tahun.

Daftar pustaka

1. Yilmaz A, Sevketoglu E, Gedikbasi A, dkk. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol* 2009;24:2387-92.
2. Kim BH, Yu N, Kim HR, dkk. Evaluation of the optimal neutrophil gelatinase-associated lipocalin value as a screening biomarker for urinary tract infections in children. *Ann Lab Med* 2014;34:354-9.
3. Saadi S, Tabatabaei SM, Hooshmandi Z, dkk. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin value in patients' urine with gram positive cocci infection in the urinary tract. *Int J Med Lab* 2019;6:288-95.
4. Pardede SO. Infeksi pada ginjal dan saluran kemih anak: manifestasi klinis dan tata laksana. *Sari Pediatri* 2018;19:364-74.
5. Shalabi MS, Safdar OY, Shalaby MA, dkk. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin for early UTI diagnosis. *J Med Diagn Meth* 2016;5:6-7.
6. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children. *Pediatrics* 2021;147:1-12.
7. Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, dkk. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr* 2010;99:581-4.
8. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, dkk. Urinary tract infection in infants and children: diagnosis and management. *Pediatr Child Health* 2014;6:315-9.
9. Utsch B, Klaus G. Urinalysis in children and adolescents. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:617-26.
10. Safdar OY, Shalaby M, Toffaha WM, dkk. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early marker for the diagnosis of urinary tract infections in Saudi children. *J Nephrol Ther* 2015;5:2-6.
11. Lubell TR, Barasch J, Xu K, dkk. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the diagnosis of urinary tract infections. *Pediatrics* 2017;140:1-10.
12. Jagadesan I, Agarwal I, Chaturvedi S, dkk. Urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin: a sensitive marker for urinary tract infection in children. *Indian J Nephrol* 2019;29:340-4.
13. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, dkk. Urinary tract infection in children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2019;13:2-18.
14. Miesien M, Tambunan T, Munasir Z. Profil klinis infeksi saluran kemih pada anak di RS Dr. Cipto Mangunkusumo. *Sari Pediatri* 2006;7:200-6.
15. Karita D, Romdhoni MF. Hubungan usia dan berat badan dengan ukuran lingkaran penis anak menggunakan o-meter: sirkumsisi metode klem. *Herb Med J* 2018;1:1-7.
16. Mod HK, Jeeyani HN, Shah BM. Urinary tract infection in children: clinical aspects and utility of urine dipstick test. *Int J Contemp Pediatrics* 2017;4:790-5.
17. Daniel M, Grzelak HS, Sierdzinski J, dkk. Epidemiology and risk factors of UTIs in children: a single-center observation. *J Pers Med* 2023;13:1-13.
18. Atay N, Gokceoglu AU. Evaluation of urinalysis and urine culture in children with first-time urinary tract infection. *Turk J Urol* 2021;47:242-7.
19. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. *Pediatr Int Child Health* 2017;37:273-9.
20. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front Microbiol* 2017;8:1-23.
21. Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol* 2015;15:655-63.
22. Hansen MA, King MV, Zoorob R, dkk. Prevalence and predictors of urine culture contamination in primary care: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud* 2022;134:1-22.
23. Khalifa MA, Abdoh AA, Silva FG, dkk. Interpretation of multiple isolate urine cultures in adult male patients. *J Natl Med Assoc* 1995;87:141-7.
24. Millner R, Becknell B. Urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am* 2019;66:1-13.
25. Pardede SO, Tambunan T, Alatas H, dkk. Konsensus infeksi saluran kemih pada anak. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2011.
26. Fernandes DJ, Jaidev MD, Castelino DN. Utility of dipstick test (nitrite and leukocyte esterase) and microscopic analysis of urine when compared to culture in the diagnosis of urinary tract infection in children. *Int J Contemp Pediatr* 2018;5:156-60.
27. Hirnas N, Mubarak S, Sultan I. Patterns of microbial growth in urine cultures in a pediatric hematology/oncology unit over a one-year period: a single institution study. *Int J Pediatr Adolesc Med* 2017;4:95-9.
28. Zgheib H, Zakhem AE, Wakil C, dkk. Role of urine studies in asymptomatic febrile neutropenic patients presenting to the emergency department. *World J Emerg Med* 2021;12:99-104.
29. Rangaiahagari A, Nyirabanzi J, Uwizeyimana JP, dkk. Comparison of urine culture and urine dipstick nitrite test in urinary tract infection. *Rwanda Med J* 2015;1:1-7.
30. Huysal K, Budak YU, Karaca AU, dkk. Diagnostic accuracy of urised automated urine microscopic sediment analyzer and dipstick parameters in predicting urine culture test results. *Biochem Medica* 2013;23:211-7.
31. Bacarea A, Fekete GL, Grigorescu BL, dkk. Discrepancy in results between dipstick urinalysis and urine sediment microscopy. *Exp Ther Med* 2021;21:538-90.
32. Daghistani HI, Dayem AM. Diagnostic value of various urine tests in the Jordanian population with urinary tract infection.

- Clin Chem Lab Med 2002;40:1048-51.
33. Watts S, Bryan D, Marill K. Is there a link between hyperbilirubinemia and elevated urine nitrite. *Am J Emerg Med* 2007;25:10-4.
 34. Khairina A, Trihono PP, Munasir Z. Urinalysis as a diagnostic tool for febrile urinary tract infection in children aged 2 months–2 years. *Psediatr Indones* 2014;54:101-8.
 35. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:89-94.
 36. Ning M, Mao X, Niu Y, Tang B, dkk. Usefulness and limitations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the assessment of kidney diseases. *J Lab Precis Med* 2018;3:1-10.
 37. Bladzinska AG, Zylka A, Dumnicka P, dkk. Sterile leukocyturia affects urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration in type 2 diabetic patients. *Arch Med Sci* 2017;13:321-7.
 38. Decavele ASC, Dhondt L, Buyzere ML, dkk. Increased urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in urinary tract infections and leukocyturia. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:999-1003.
 39. Forster CS, Jackson E, Ma Q, dkk. Predictive ability of NGAL in identifying urinary tract infection in children with neurogenic bladders. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1365-74.
 40. Urbschat A, Obermüller N, Paulus P, dkk. Upper and lower urinary tract infections can be detected early but not be discriminated by urinary NGAL in adults. *Int Urol Nephrol* 2014;46:2243-9.