

***Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Plasma* sebagai Prediktor Gangguan Fungsi Ginjal pada Anak dengan Penyakit Jantung Bawaan Asianotik di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh**

Safrizal, Herlina Dimiati, Eka Yunita Amna, Nora Sovira, Syafruddin Haris, Dora Darussalam
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh

Latar belakang. Penyakit jantung bawaan asianotik merupakan kelainan struktur dan fungsi jantung sejak lahir yang tidak ditandai dengan sianosis. Morbiditas PJB asianotik signifikan, dengan prevalensi 69,3-78,5%. Pada PJB dapat terjadi gangguan fungsi ginjal yang dapat meningkatkan mortalitas pada anak. *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) plasma merupakan penanda prediktor gangguan fungsi ginjal pada anak.

Tujuan. Mengetahui kadar NGAL plasma sebagai prediktor gangguan fungsi ginjal pada anak dengan penyakit jantung bawaan asianotik.
Metode. Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan pendekatan prospektif pada anak usia 1 tahun sampai 10 tahun dengan diagnosis PJB asianotik yang melakukan rawat jalan maupun rawat inap di Rumah Sakit Umum Daerah dr Zainoel Abidin Banda Aceh pada bulan Februari hingga Juni 2024 yang memenuhi kriteria penelitian.

Hasil. Dari 35 anak dengan PJB asianotik, terbanyak berusia usia 1 tahun sampai dengan kurang dari 5 tahun (41,7%). Sebanyak 31,2% anak dengan diagnosis defek septum atrium terdapat gangguan fungsi ginjal. Kadar NGAL plasma sebesar 100,18 ng/ml menjadi *cut-off point* gangguan fungsi ginjal pada anak dengan PJB asianotik. Pada nilai AUC sebesar 0,95 didapat nilai sensitivitas, spesifisitas, PPV dan NPV masing-masing sebesar 100%; 94,73%; 94,1%; dan 100%. Kadar NGAL plasma pada anak dengan PJB asianotik memiliki hubungan signifikan ($p=0,001$) dengan gangguan fungsi ginjal.

Kesimpulan. *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* plasma dapat digunakan sebagai prediktor gangguan fungsi ginjal pada anak dengan PJB asianotik. **Sari Pediatri** 2024;26(4):218-23

Kata kunci: NGAL, ginjal, jantung, asianotik

Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Impaired Renal Function in Children with Acyanotic Congenital Heart Diseases in dr Zainoel Abidin Public Hospital Banda Aceh

Safrizal, Herlina Dimiati, Eka Yunita Amna, Nora Sovira, Syafruddin Haris, Dora Darussalam

Background. Acyanotic congenital heart disease is a structural and functional abnormality of the heart present at birth, not accompanied by cyanosis. In CHD, renal dysfunction can occur, which may contribute to increased pediatric mortality. Plasma Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is a biomarker predictor of kidney function disorder in children.

Objective. This study aims to determine plasma NGAL levels as a predictor of impaired renal function in children with acyanotic CHD.

Method. This analytical observational study employed a prospective approach and included children aged 1 to 10 years diagnosed with acyanotic CHD who received outpatient and inpatient care at Dr. Zainoel Abidin Public Hospital, Banda Aceh, Indonesia, from February to June 2024, meeting the research criteria.

Results. Of the 35 children with acyanotic CHD, the majority (41.7%) were between the ages of 1 and 4. Kidney dysfunction was observed in 31.2% of children diagnosed with atrial septal defect. A plasma NGAL level of 100.18 ng/mL was identified as the cut-off point for predicting renal impairment in children with acyanotic CHD. At an AUC value of 0.95, the sensitivity, specificity, PPV, and NPV were 100%, 94.73%, 94.1%, and 100%, respectively. Plasma NGAL levels were significantly associated with renal dysfunction in children with acyanotic CHD ($p=0.001$).

Conclusion. Plasma NGAL can be used as a predictor of impaired renal function in children with acyanotic CHD. **Sari Pediatri** 2024;26(4):218-23

Keywords: NGAL, renal, heart, acyanotic

Alamat korespondensi: Safrizal, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran USK Jl. Teuku Tanoh Abee, kopelma Darussalam, Banda Aceh 24415. Email: safrizal_saleh@yahoo.com

Penyakit Jantung Bawaan (PJB) merupakan kelainan bawaan yang memengaruhi sekitar 0,8% hingga 1,2% bayi yang lahir di seluruh dunia.¹ Secara umum, PJB dapat dikelompokkan menjadi sianotik dan asianotik.² Mayoritas anak dengan PJB biasanya dapat bertahan hidup lama meskipun mengalami komplikasi, seperti gagal jantung, pneumonia berulang, dan cedera ginjal.³

PJB asianotik merupakan kelainan jantung bawaan yang sering terjadi tanpa gejala sianosis. Kondisi ini dapat menyebabkan gagal jantung kronis akibat kurangnya suplai darah pada jaringan. Lesi pirau yang serius dapat mengakibatkan penurunan kadar oksigen dalam tubuh secara kronis, menyebabkan hipoksia jaringan yang memengaruhi berbagai organ, termasuk ginjal. Hipoksia kronis akibat PJB dapat merusak tubulus ginjal seiring waktu.^{3,4}

Penyakit jantung bawaan sering terkait dengan masalah ginjal dan dapat menyebabkan kerusakan yang tidak bisa pulih. Anak dengan PJB berisiko mengalami kerusakan ginjal yang terus berkembang, termasuk fibrosis dan kerusakan nefron.⁵ Studi Fang dkk⁶ menunjukkan bahwa hampir setengah anak dengan PJB juga mengalami gangguan ginjal kronis. Pasien dengan PJB sianotik memiliki risiko dua kali lipat lebih tinggi untuk mengalami masalah ginjal dibandingkan dengan pasien non-sianotik. Penurunan berat badan pada pasien dengan PJB juga meningkatkan risiko kematian. Gangguan ginjal merupakan penyebab utama tingginya angka kejadian sakit dan kematian pada anak dengan PJB.^{7,8}

Beberapa faktor penting yang digunakan untuk menilai gejala-gejala gangguan ginjal akut, seperti kadar serum kreatinin, laju filtrasi glomerulus (GFR), dan jumlah urin keluar dinilai memiliki beberapa kelemahan.⁹ Saat ini telah dikembangkan metode baru yang diunggulkan mampu mendeteksi dini gangguan ginjal akut melalui tes urin atau plasma secara subklinis, lebih unggul dibandingkan metode pengukuran biasa. Penanda tersebut mencakup *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), Serum Cystatin C, Interleukin 18 (IL-18), dan Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1). NGAL merupakan protein berukuran 25 kDa yang terdapat di sebagian besar organ tubuh. Protein ini diidentifikasi sebagai penanda yang berpotensi untuk mendeteksi gangguan ginjal akut melalui penggunaan teknologi *microarray genomic*. Kadar NGAL normal diekspresikan dalam konsentrasi rendah, tetapi dapat meningkat jika terjadi cedera epitel dan inflamasi.

Kenaikan ini dapat terdeteksi kurang dari dua jam sesudah disfungsi ginjal, lebih cepat dibandingkan dengan pemeriksaan kadar serum kreatinin.^{10,11}

Penelitian Youssef dkk,¹² menunjukkan bahwa NGAL secara signifikan sensitif dan prediktif dalam mengidentifikasi cedera progresif pada tubulus dan glomerulus. Penelitian kohort pada 71 anak yang menjalani operasi jantung dengan PJB, NGAL menunjukkan akurasi prediktif yang sangat baik terhadap gangguan ginjal akut pasca-operasi, dengan kemampuan prediktif yang lebih unggul secara keseluruhan AUC-ROC sebesar 0,90 (NGAL serum) untuk gangguan ginjal akut.¹³

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai NGAL plasma sebagai prediktor gangguan ginjal pada anak dengan PJB asianotik di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh.

Metode

Total subjek penelitian 35 anak dengan diagnosis PJB asianotik yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini menggunakan studi analitik observasional dengan pendekatan potong lintang. Sampel terdiri dari pasien anak dengan PJB asianotik yang menjalani perawatan poli rawat jalan, yang diambil secara berurutan dari bulan Februari 2024 hingga Juni 2024. Kriteria inklusi mencakup pasien berusia 1 hingga 10 tahun yang telah menjalani terapi minimal satu tahun dan telah menjalani pemeriksaan laboratorium ureum, kreatinin, dan NGAL plasma. Kriteria eksklusi mencakup pasien dengan dehidrasi, penyakit ginjal kronis, kelainan ginjal bawaan, malnutrisi berat, penggunaan obat nefrotoksik, atau beberapa kondisi bawaan.

Data yang diperoleh mencakup karakteristik pasien (nama, usia, jenis kelamin, tinggi badan, berat badan, lama pengobatan, serta riwayat pengobatan yang meliputi jenis obat, dosis, dan durasi pengobatan) serta pengukuran fungsi ginjal (ureum dan kreatinin) yang dilakukan menggunakan alat analisis hematologi di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Pengukuran kadar NGAL plasma dilakukan dengan menggunakan kit *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) kuantitatif dengan batas deteksi di Laboratorium Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh. Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah dr Zainoel Abidin, Banda Aceh, No 007/ETIK-

RSUDZA/2024 memberikan persetujuan etik untuk penelitian ini.

Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan SPSS 23. Korelasi antara dua variabel kategorik dianalisis dengan menggunakan uji *chi-square* (χ^2). Analisis didasarkan pada tabel 2x2 yang membandingkan variabel prediktor dan variabel hasil untuk menentukan prevalensi (P), sensitivitas (Se), spesifisitas (Sp), nilai prediktif positif (PPV), dan nilai prediktif negatif (NPV). Analisis kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dilakukan, dengan *Area Under the Curve* (AUC) sebagai hasil analisis.

Hasil

Penelitian ini melibatkan 35 subjek dengan PJB asianotik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Distribusi berdasarkan usia menunjukkan bahwa 68,9% subjek berusia 1 tahun hingga kurang dari 5 tahun, 57,1% berjenis kelamin perempuan, dan 62,8% dengan gizi kurang. Tidak ada kasus malnutrisi, gizi lebih, atau obesitas yang ditemukan dalam penelitian ini. Kadar kreatinin rata-rata dan kadar NGAL plasma pada kelompok dengan gangguan fungsi ginjal masing-masing adalah 0,35 g/dL dan 115,21 ng/mL tertera pada Tabel 1 sebagai berikut.

Gangguan fungsi ginjal paling sering terjadi pada pasien ASD (31,1%), diikuti oleh pasien dengan PDA (25%) dan pasien dengan PDA dan ASD (18,7%). Tidak ada kasus gangguan fungsi ginjal yang ditemukan pada kelompok diagnosis VSD yang disertai PH dan VSD yang disertai PDA, sesuai dengan penjelasan Tabel 2.

Analisis NGAL plasma sebagai alat untuk diagnosis dini gangguan fungsi ginjal pada pasien PJB asianotik menunjukkan bahwa 16 (45,7%) anak dengan kadar NGAL plasma $\geq 100,18$ ng/mL mengalami gangguan fungsi ginjal. Distribusi kadar NGAL plasma terhadap fungsi ginjal disajikan pada Tabel 3. Berdasarkan uji statistik *chi-square*, teridentifikasi nilai *cut-off* NGAL plasma sebesar 100,18 ng/mL pada anak dengan PJB asianotik yang mengalami gangguan fungsi ginjal. Data menunjukkan bahwa kadar NGAL plasma meningkat secara paralel dengan gangguan fungsi ginjal.

Kurva ROC ini menilai kemampuan NGAL plasma untuk menentukan gangguan fungsi ginjal berdasarkan AUC, seperti yang tertera pada Gambar 1. Titik batas

Tabel 1. Distribusi karakteristik dasar PJB asianotik dengan gangguan fungsi ginjal

Karakteristik dasar	Fungsi ginjal	
	Normal (n = 19)	Tidak Normal (n = 16)
Usia, n (%)		
1-<5 tahun	14 (40,3)	10 (28,6)
5-<11 tahun	5 (14,2)	6 (17,1)
Jenis kelamin, n (%)		
Laki-laki	10 (28,6)	5 (14,2)
Perempuan	9 (25,7)	11 (31,4)
Status gizi, n (%)		
Baik	8 (22,9)	5 (14,2)
Kurang	11 (31,4)	11 (31,4)
Kreatinin (g/dL)	0,42	0,35
median (min-maks)	(0,3-0,65)	(0,19-0,8)
NGAL Plasma (ng/mL)	70,34	115,21
median (min-maks)	(39,37-129,2)	(99,12-139,28)

Tabel 2. Distribusi jenis PJB asianotik berdasarkan gangguan fungsi ginjal

PJB Asianotik	Fungsi ginjal	
	Normal (n=19)	Tidak normal (n=16)
VSD, n (%)	4 (21)	2 (12,5)
ASD, n (%)	7 (36,8)	5 (31,2)
PDA, n (%)	2 (10,5)	4 (25)
VSD+ASD, n (%)	1 (5,2)	1 (6,25)
VSD+PDA, n (%)	2 (10,5)	0
VSD+PH, n (%)	1 (5,2)	0
ASD+PDA, n (%)	2 (10,5)	3 (18,7)
PFO+PDA, n (%)	0	1 (6,25)

Ket: VSD: *Ventricular Septal Defect* (Cacat Septum Ventrikel)

ASD: *Atrial Septal Defect* (Cacat Septum Atrial)

PDA: *Patent Ductus Arteriosus* (Duktus Arteriosus Patens)

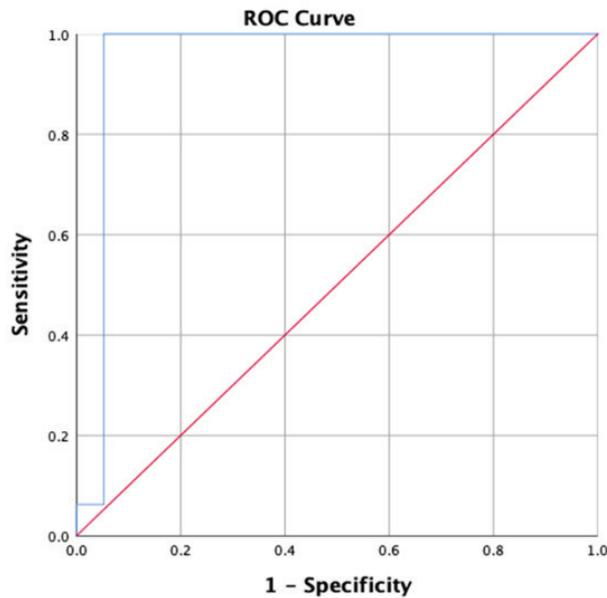
PH: *Pulmonary Hypertension* (Hipertensi Paru)

PFO: *Patent Foramen Ovale* (Foramen Ovale Patens)

optimal untuk NGAL plasma sebagai alat diagnostik untuk deteksi dini gangguan fungsi ginjal pada pasien PJB asianotik, yang ditentukan dengan menggunakan Indeks Youden, adalah 100,18 ng/mL.

Tabel 3. Hubungan NGAL plasma terhadap gangguan fungsi ginjal pada PJB asianotik

NGAL plasma	Fungsi ginjal		p-value
	Normal (n=19)	Tidak normal (n=16)	
NGAL <100,18 ng/mL	18 (51,4)	0	
NGAL ≥100,18 ng/mL	1 (2,9)	16 (45,7)	< 0,001



Gambar 1 Kurva ROC NGAL plasma sebagai prediktor gangguan fungsi ginjal

Berdasarkan analisis, tingkat NGAL plasma 100,18 ng / mL memiliki nilai AUC tertinggi, diukur pada 0,95, dan dapat digunakan sebagai titik potong. Berdasarkan data ini, perhitungan untuk *true negative* (TN), *false negative* (FN), *true positive* (TP), dan *false positive* (FP) disajikan pada Tabel 4. Hasilnya menunjukkan bahwa NGAL plasma, dengan nilai *cut-off* 100,18 ng / mL, memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 94,73%. Nilai *cut-off* ini menunjukkan kemampuan prediktif yang unggul untuk mendeteksi gangguan ginjal akut pada anak-anak dengan PJB asianotik.

Tabel 4. Predictive value dari NGAL plasma dengan nilai *cut-off*

Cut-off (ng/mL)	AUC	PPV (%)	NPV (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
100,18	0,95	94,1%	100%	100%	94,73%

Pembahasan

Distribusi karakteristik awal di antara anak dengan PJB asianotik dan gangguan fungsi ginjal dalam penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok usia satu tahun hingga kurang dari lima tahun memiliki proporsi tertinggi (68,9%). Temuan ini menunjukkan bahwa anak-anak yang lebih muda dengan PJB asianotik lebih rentan terhadap gangguan fungsi ginjal. Hasil ini sejalan dengan temuan Zakaria dkk,¹⁴ di Rumah Sakit Universitas Zagazig, Mesir, yang menyatakan bahwa anak usia satu tahun hingga lima tahun dengan PJB memiliki kemungkinan lebih besar mengalami gangguan ginjal. Penelitian Krawczeski dkk¹⁵ juga melaporkan bahwa usia rata-rata anak dengan PJB dan gangguan ginjal adalah 1,5±2,9 tahun, sedangkan usia anak-anak yang tidak mengalami gangguan ginjal adalah 4,4±5,4 tahun. Perbedaan ini sangat signifikan secara statistik. Namun, dalam penelitian tersebut, tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam distribusi jenis kelamin antara kelompok yang diteliti. Sebaliknya, dalam penelitian ini terungkap bahwa anak perempuan (57,1%) lebih cenderung mengalami gangguan fungsi ginjal..

Penelitian ini juga mengidentifikasi perbedaan status gizi antara anak PJB asianotik dengan fungsi ginjal normal dan tidak normal. Anak dengan PJB yang mengalami malnutrisi menunjukkan prevalensi gangguan fungsi ginjal yang lebih tinggi, yaitu 62,8%. Hasil ini sejalan dengan temuan Zappitelli dkk,¹⁶ yang menyatakan bahwa malnutrisi pada anak-anak dengan PJB asianotik berhubungan dengan fungsi ginjal. Kondisi malnutrisi dapat menyebabkan penurunan massa otot, yang berdampak pada produksi kreatinin serum yang lebih rendah.

Pada kelompok dengan gangguan fungsi ginjal, kadar NGAL plasma tercatat lebih tinggi dibandingkan kelompok normal. Temuan ini konsisten dengan tinjauan sistematis yang melibatkan 24 penelitian, yang menunjukkan bahwa kadar NGAL cenderung meningkat pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Kadar NGAL sering kali meningkat lebih awal dibandingkan dengan penanda ginjal lainnya muncul

dan dapat berfungsi sebagai indikator awal gangguan fungsi ginjal. Selain itu, NGAL juga diketahui memiliki kemampuan untuk memprediksi mortalitas pada pasien dengan penyakit ginjal.¹⁷

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gangguan fungsi ginjal paling banyak terjadi pada pasien dengan ASD, dengan prevalensi 31,1%, diikuti oleh PDA sebesar 25%. Hasil ini sejalan dengan penelitian Khampold dkk,¹⁸ yang menunjukkan bahwa PJB dengan ASD berhubungan dengan fungsi ginjal, khususnya penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR) pada kategori sedang atau berat (<60 ml/menit/ $1,73m^2$), yang dikaitkan dengan angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang memiliki GFR normal. Pasien dengan PJB juga berisiko mengalami disfungsi ginjal yang progresif dan permanen akibat berkurangnya massa nefron, yang mengakibatkan hipertrofi glomerulus dan peningkatan tekanan penyaringan pada nefron yang tersisa sehingga mengakibatkan fibrosis tubulointerstisial dan kerusakan nefron.¹⁸

Berdasarkan analisis nilai *cut-off* sebagai prediktor gangguan fungsi ginjal pada anak dengan PJB asianotik pada penelitian ini yaitu 100,18 ng/mL. Hasil perhitungan sensitivitas dan spesifisitas NGAL plasma menunjukkan nilai sensitivitas 100% dan spesifisitas 94,73%, *positif predictive value* 94,1% dan *negative predictive value* 100%. Hasil yang menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas tinggi ini mengindikasikan bahwa NGAL plasma memiliki kemampuan yang sangat baik dalam skrining dan diagnostik awal untuk mendeteksi gangguan ginjal pada anak dengan PJB asianotik. Temuan ini sejalan dengan Izadi dkk,¹⁹ melalui tinjauan sistematik dan meta-analisis 22 penelitian yang melibatkan 2213 anak tanpa cedera ginjal akut dan 1109 anak dengan cedera ginjal akut, menemukan bahwa kinerja NGAL plasma maksimal ketika diukur dalam 12 jam pertama setelah masuk rumah sakit atau operasi. Dalam studi tersebut, batas adalah *cut-off* 100 mg/dL, AUC 0,94, sensitivitas 87%, spesifisitas 88%, dan diagnostik odd rasio 48,05. Hubungan signifikan antara NGAL plasma dan kejadian gangguan fungsi ginjal pada penelitian ini tercatat dengan nilai $p=0,001$). Kadar NGAL plasma lebih tinggi pada kelompok gangguan fungsi ginjal dibandingkan dengan kelompok fungsi ginjal normal dengan kadar di bawah 100,18 ng/mL. Hasil ini sejalan dengan meta-analisis oleh Zhou dkk,²⁰

yang mengevaluasi peran NGAL dalam mendiagnosis cedera ginjal akut setelah bedah jantung pada 24 studi yang melibatkan 4066 subjek. Tidak hanya berfungsi sebagai indikator deteksi dini, NGAL plasma juga berpotensi sebagai alat prediksi risiko gangguan fungsi ginjal akut pada anak.

Temuan ini memiliki implikasi penting dalam praktik klinis, terutama dalam pemantauan dan pengelolaan anak dengan PJB asianotik. Dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, NGAL plasma dapat digunakan sebagai biomarker utama untuk deteksi dini gangguan fungsi ginjal dan sebagai intervensi yang cepat dan tepat guna mencegah kerusakan ginjal lebih lanjut. Upaya ini diharapkan dapat meningkatkan prognosis dan menurunkan morbiditas dan mortalitas pada populasi pasien tersebut.

Penelitian ini memiliki keterbatasan, populasi yang sedikit pada kelompok penelitian ini berdasarkan kriteria inklusi, ketidakhomogenan pasien karena berbagai jenis PJB, dan periode waktu yang berbeda dari terdiagnosis penyakit jantung. Oleh karena itu, untuk penelitian di masa depan, sebaiknya dilakukan dengan ukuran sampel yang lebih besar dan sub-klasifikasi anak-anak dengan penyakit jantung berdasarkan penyakit yang mendasari dan durasi terdiagnosis PJB. Perlu adanya perbandingan antara NGAL plasma dan biomarker lain dalam memprediksi gangguan fungsi ginjal. Selain itu, penelitian ini tidak dilakukan secara serial karena keterbatasan instrumen penelitian yang tersedia.

Kesimpulan

Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar NGAL plasma dan gangguan ginjal akut pada anak dengan PJB asianotik. Oleh karena itu, NGAL plasma dapat dipertimbangkan sebagai alat skrining yang berharga untuk deteksi dini gangguan ginjal akut pada anak dengan PJB asianotik dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 94,73%, PPV 94,1%, dan NPV 100%. Identifikasi awal gangguan fungsi ginjal dapat mencegah perkembangan fungsi ginjal yang memburuk. Selain itu, pengukuran kadar NGAL plasma untuk mendeteksi proses patofisiologis yang berlangsung di tahap awal—yang sebelumnya mungkin tidak terdeteksi oleh penanda konvensional—merupakan klinis untuk pencegahan dan intervensi dini gangguan ginjal.

Daftar pustaka

1. Wu W, He J, Shao X. Incidence and mortality trend of congenital heart disease at the global, regional, and national level, 1990-2017. *Med* 2020;99:23.
2. Gupta A, Abqari S, Shahab T, Rabbani M, Ali SM, Firdaus U. Profile of acyanotic congenital heart defects. *Int Arch Biomed Clin Res* 2016;4:2-7.
3. Monday P, Idouriyekemwen NJ, Sadoh WE. Evaluation of renal injury in children with uncorrected CHDs with significant shunt using urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Cardiol Young* 2020;30:1-8.
4. Zheng J, Yao Y, Han L, Xiao Y. Renal function and injury in infants and young children with congenital heart disease. *Pediatr Nephrol* 2013;1:99-104.
5. Khuong JN, Wilson TG, Iyengar AJ, d'Udekem Y. Acute and chronic kidney disease following congenital heart surgery: A review. *Ann Thor Surg* 2021;5:1698-706.
6. Fang NW, Chen YC, Ou SH, Yin CH, Chen JS, Chiou YH, dkk. Incidence and risk factors for chronic kidney disease in patients with congenital heart disease. *Pediatr. Nephrol* 2021;11:3749-56.
7. Zheng J, Yao Y, Han L, Xiao Y. Renal function and injury in infants and young children with congenital heart disease. *Pediatr Nephrol* 2013;1:99-104.
8. El Sayegh S, Ephrem G, Wish JB, Moe S, Lim K. Kidney disease and congenital heart disease: Partnership for life. *Fron in Phys* 2022;13:1-8.
9. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: A critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014;3:335-51.
10. Indriani E, Amalia R, Levita J. Peran dan metode pengukuran protein kidney injury molecule-1 (Kim-1) sebagai biomarker pada cedera ginjal akut. *J Sains Farm Klin* 2021;2:93.
11. Zappitelli M, Washburn KK, Arian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, dkk. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: A prospective cohort study. *Crit Care* 2007;4:1-11.
12. Youssef DM, El-Shal AS. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Iran J Kidney Dis* 2012;5:355-60.
13. Cruz DN, Goh CY, Haase-Fielitz A, Ronco C, Haase M. Early biomarkers of renal injury. *Congest Hear Fail* 2010;16:25-31.
14. Zakaria M, Refat AM, Khalifa NA, El-Hakim A, Mohammed K. Prevalence of acute kidney injury in pediatric patients with congenital heart disease following open heart surgery. *The Egypt J Hosp Med* 2021;4:755-60.
15. Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, Bennett MR, Woo JG, Wang Y, dkk. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Amer Soc Neph* 2010;9: 1552-57.
16. Zappitelli M, Krawczeski C, Devarajan P. Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. *Kidn Int* 2011;6: 655-62.
17. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury—A systematic review. *Clin Chim Acta* 2022;1:135-41.
18. Khamplod S, Kaolawanich Y, Karaketklang K, Ratanasit N. Impact of atrial septal defect closure on mortality in older patients. *Tech Scie Press* 2023;19:94-105.
19. Izadi A, Yousefifard M, Shahraki BN, Baikpour M, Razaz JM, dkk. Value of plasma/serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in detection of pediatric acute kidney injury; a systematic review and meta-analysis. *Int J Ped* 2016;11:3815-36.
20. Zhou F, Luo Q, Wang L, Han L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis. *Eur J Cardio Surg* 2016;49:746-55.