



Review Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL): Perannya sebagai Biomarker pada Kerusakan Ginjal Akut

(Review of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): it's role as biomarker acute kidney injury)

Ami Rahmati Syadiah*¹, Ellin Febrina² & Jutti Levita²

¹Program Studi Sarjana Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa barat

ABSTRACT: Acute kidney injury is a disease that has a high risk of causing critical illness to death and requiring rapid diagnosis in its treatment. Currently, the detection of acute kidney injury is still limited and has not been done specifically to become a fast and precise biomarker standard. Neutrophil gelatinase-related lipocalin (NGAL) is a 25 kDa lipocalin protein found in renal and hepatic epithelial cells. NGAL can respond to damage to renal tubular epithelial cells, crises with NGAL in urine and plasma. The purpose of this review article is to demonstrate that NGAL can be used as a marker for rapid, sensitive, and specific acute kidney injury. The method used in the review of this article uses a search through PubMed® database. The results of the research that have been done show that NGAL can overcome acute kidney injury 2 to 12 hours faster, has a higher sensitivity and specificity than other clinical diagnosis measurement standards. So that NGAL can be used as acute kidney injury quickly, with high sensitivity and specificity.

Keywords: acute kidney injury; NGAL biomarkers; NGAL assay; sensitivity, specificity.

ABSTRAK: Kerusakan ginjal akut merupakan penyakit yang berisiko tinggi menyebabkan pasien kritis hingga kematian, membutuhkan diagnosis yang cepat dalam penanganannya. Saat ini pendeteksian penyakit kerusakan ginjal akut masih terbatas dan belum dilakukan secara khusus untuk dijadikan standar biomarker yang cepat dan tepat. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) merupakan protein *lipocalin* 25 kDa yang terdapat pada sel epitel ginjal dan hati. NGAL dapat merespon kerusakan pada sel epitel tubular ginjal, ditandai dengan meningkatnya NGAL dalam urin dan plasma. Tujuan review artikel ini adalah untuk menunjukkan bahwa NGAL dapat dijadikan penanda kerusakan ginjal akut yang cepat, sensitif dan spesifik. Metode yang digunakan dalam review artikel ini menggunakan penelusuran melalui basis data PubMed®. Hasil penelitian yang telah dilakukan bahwa NGAL dapat mendeteksi kerusakan ginjal akut sekitar 2 sampai 12 jam lebih cepat, memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan standar pengukuran diagnosis klinis yang lain, sehingga NGAL dapat dijadikan penanda kerusakan ginjal akut dengan cepat, sensitivitas dan spesifisitas tinggi.

Kata kunci: kerusakan ginjal akut; biomarker NGAL; pengujian NGAL: sensitivitas; spesifisitas.

Pendahuluan

Kerusakan ginjal akut adalah kondisi kerusakan pada sel ginjal dan fungsi ginjal menurun secara tiba-tiba yang disebabkan oleh berbagai faktor seperti usia, pola hidup yang buruk seperti merokok dan konsumsi alkohol, obesitas, penyakit bawaan diabetes dan hipertensi, serta pengaruh terapi obat [1]. Kerusakan ginjal ditandai dengan manifestasi klinis, seperti ketidakseimbangan elektrolit, ketidakseimbangan asam-basa, dan azotemia (meningkatnya kadar nitrogen urea dan kreatinin di dalam darah) [2]. Kerusakan ginjal akut terjadi sekitar 20% pada pasien rawat inap dan sekitar 30-50% kerusakan ginjal akut berkorelasi tinggi terhadap kematian pada pasien kritis

[3,4].

Kerusakan pada ginjal perlu dideteksi melalui pengukuran penanda atau *biomarker* spesifik, yang mengindikasikan terjadinya penyakit tersebut. Pendeteksian *biomarker* membutuhkan proses yang tidak invasif, dapat dideteksi dengan mudah dengan hasil yang cepat dan secara spesifik dapat melihat kerusakan suatu sel dengan jelas. Secara umum pemeriksaan kerusakan ginjal akut dilihat dari hasil kreatinin serum dan output urin [2], namun kadar kreatinin serum memiliki keterbatasan, karena tidak dapat memberikan perbedaan antara

Article history

Received: 21 Jan 2021
Accepted: 06 April 2021
Published: 30 April 2021

Access this article



*Corresponding Author: Ami Rahmati Syadiah

Program Studi Sarjana Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Hegarmanah, Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat 45363 | Email: ami17001@mail.unpad.ac.id

kerusakan struktur ginjal dan kerusakan akibat penurunan fungsi hemodinamik ginjal yang menyebabkan penurunan kadar *glomerular filtration rate* (GFR). Selain itu, kadar kreatinin serum baru meningkat setelah terjadi kerusakan fungsi ginjal hampir 50%. Oleh karena itu, biasanya diperlukan waktu beberapa hari sampai kadar kreatinin serum terakumulasi [5]. Lamanya waktu yang diperlukan untuk mendapatkan hasil uji kreatinin serum dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis yang berpengaruh terhadap manajemen terapi selanjutnya [2]. Studi terbaru menemukan bahwa neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) dapat menjadi *biomarker* yang responsif terhadap stress jaringan dan cedera pada nefron, sehingga kerusakan ginjal akut lebih cepat diketahui [6]. Review ini bertujuan untuk membahas kegunaan NGAL sebagai pendeteksi pada penyakit gagal ginjal akut dan bagaimana proses pendeteksiannya.

Metode Penelitian

Basis Data yang Digunakan

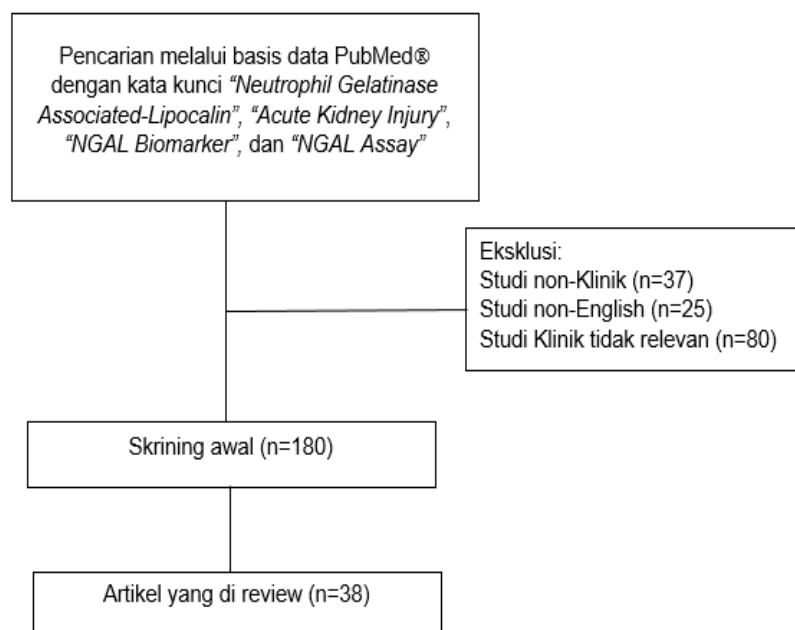
Artikel ini disusun dengan mengkaji hasil-hasil penelitian yang telah dipublikasikan di jurnal internasional bereputasi yang diakses melalui basis data PubMed memasukkan kata kunci: *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), *Acute Kidney Injury* (AKI), NGAL *Biomarker*, dan NGAL assay. Artikel yang diperoleh dari pencarian awal adalah 180 artikel. Dari jumlah tersebut,

artikel yang dieksklusi sejumlah 37 artikel non-klinik, 25 artikel non-English, dan 80 artikel studi klinik yang tidak relevan dengan topik bahasan. Dengan demikian, penelitian tersebut memperoleh total tiga puluh delapan artikel untuk dibahas. Diagram alir penyusunan literatur dapat dilihat pada Gambar 1.

Hasil dan Diskusi

Karakteristik dan Peran *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL)

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL; juga dikenal sebagai *lipocalin* neutrofil manusia, *lipocalin-2*, *siderocalin*, 24p3 atau LCN2) merupakan neutrofil yang berikatan dengan partikel neutrofil granulosit dan mengalami gelatinasi [7]. NGAL merupakan protein yang berasal dari keluarga protein *lipocalin* dengan berat molekul kecil hanya 25 kD [8]. *Lipocalin* tersusun oleh 6 senyawa β - strands dari β -barrel tersusun oleh calyx yang berikatan dan diangkut oleh molekul kecil di dalam tubuh. NGAL disekresikan dari butiran sekunder neutrofil yang diaktifkan, oleh karena itu kadarnya di dalam plasma meningkat selama terjadi peradangan atau infeksi [9]. NGAL dapat diidentifikasi di dalam neutrofil, tetapi diekspresikan juga oleh sel epitel ginjal dan hati, sehingga dapat menjadi indikator respon patologi dalam tubuh, misalnya pada terjadinya peradangan, infeksi, iskemia, keracunan, cedera gagal ginjal akut, dan transformasi



Gambar 1. Diagram alir penyusunan literatur

neoplastic [2].

Mekanisme Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

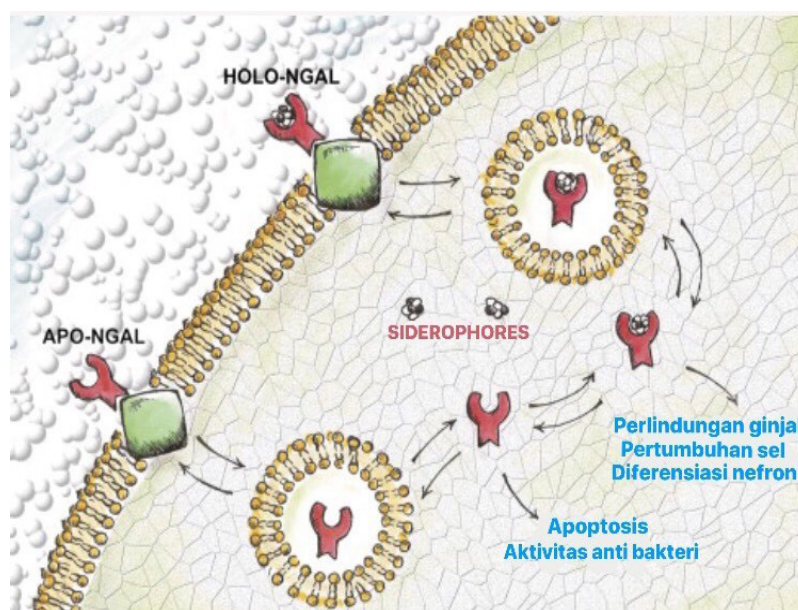
NGAL merupakan protein *lipocalin* yang dapat berikatan dan mengangkut molekul lipofilik. NGAL dapat menghambat pertumbuhan bakteri dengan cara berikatan dengan *siderophores* (protein yang diinduksi oleh bakteri). *Siderophores* ini memerangkap besi dalam sel dengan afinitas tinggi untuk keberlangsungan hidup bakteri, sehingga sel mengalami defisiensi besi. Mekanisme NGAL terdapat pada Gambar 2. NGAL (Apo-NGAL) secara aktif berikatan dengan *siderophores* dan mengembalikan cadangan besi yang diperangkap *siderophores* ke dalam sel, selain itu NGAL (Holo-NGAL) secara efektif mengangkut besi ke dalam sel, dimana besi akan diinduksi dan dilepaskan ke peredaran darah melalui respon seluler, sehingga kadar besi di dalam sel terpenuhi. Proses induksi besi oleh NGAL ini termasuk proses menghambat pertumbuhan bakteri dan mencegah kematian sel, meningkatkan *proliferasi* pada tubulus ginjal, yang secara tidak langsung NGAL menjadi jalan untuk memediasi perlindungan dari kerusakan ginjal akut [10].

Selain NGAL dapat berikatan dengan bakteri *siderophores*, NGAL juga dapat secara kompleks berikatan dengan reseptor dan ligan yang lain, seperti hepatosit, pertumbuhan hepatosit, gelatin lain seperti *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9), dan protein kinase

ekstraseluler. Ekspresi NGAL meningkat sekitar 1000 kali lipat pada mamalia yang mengalami kerusakan sel tubulus ginjal, yang dapat diidentifikasi melalui urin dan plasma [11]. NGAL dari urin berasal dari sel epitel nefron distal yang mengalami kerusakan, sedangkan NGAL dari plasma berasal dari bagian dua tubular ginjal dan organ ekstraseluler yang rusak [12].

NGAL terdapat pada sel epitel, terlokalisasi di silia primer yang secara normal berada di dalam tubuh. Silia primer berfungsi untuk menjaga pemeliharaan struktur tubulus ginjal dan homeostasis organ serta berfungsi untuk melanjutkan siklus mitosis. Pada saat terjadi kerusakan sel tubulus ginjal, secara otomatis terdapat respon seluler dimana ekspresi silia primer mengalami peningkatan untuk meningkatkan NGAL dalam tubuh. Pada saat proses peningkatan NGAL, silia primer banyak terekspresi keluar, silia primer yang berfungsi menjaga struktur normal sel tubulus ginjal dan mengontrol *proliferasi* sel ginjal akan mengalami penurunan. Penurunan sampai kehilangan total silia primer akan menyebabkan *proliferasi* ginjal tidak terkontrol. Oleh karena itu regulasi NGAL memegang peran penting dalam perlindungan sel ginjal dari kerusakan ginjal akut [13].

Protein NGAL diidentifikasi dalam neutrofil dari berbagai sel epitel dalam tubuh, terutama ditemukan pada sel yang terdapat di bagian tubulus proksimal ginjal [14]. Pelepasan NGAL dalam tubuh ini dimulai dengan ekspresi RNA pembawa pesan (mRNA) di bagian atas Lengkung



Gambar 2. Skema mekanisme seluler neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) (Dimodifikasi dari Boligano, et al [38])

Henle dan saluran pengumpul (duktus kolektivus) yang menginduksi sintesis NGAL di daerah distal nefron dan terjadi sekresi dalam urin. Maka saat terjadi kerusakan pada sel ginjal, infeksi atau peradangan sintesis NGAL akan meningkat [15]. Pada keadaan normal NGAL beredar secara sistematis dan difiltrasi oleh glomerulus, NGAL di reabsorpsi kembali melalui jalur megalin di tubulus proksimal, sehingga kadar NGAL dalam urin rendah, sedangkan pada penderita kerusakan ginjal akut, ekspresi NGAL diinduksi secara masif di distal nefron (tubulus distal) yang menyebabkan peningkatan kadar NGAL yang terdeteksi di dalam darah, sehingga kadar NGAL dalam urin dan darah akan meningkat [2,15].

Peningkatan kadar NGAL menandakan adanya cedera akut pada ginjal [12]. Regulasi NGAL dalam ginjal yang sehat dibentuk oleh berbagai tipe sel dengan kadar yang rendah, kadar NGAL dalam plasma orang dewasa sehat berkisar dari 28,7 ng/mL (interval kepercayaan 95%, 26,4-33,2 ng/mL) hingga 167,0 ng/mL (interval kepercayaan 95%, 154,5-181,0 ng/mL) [16].

Metode Pengukuran NGAL

Tercantum di dalam Tabel 1, terdapat beberapa hasil penelitian yang melakukan pengujian kadar NGAL terhadap pasien dengan berbagai kondisi tertentu yang dilakukan dari tahun 2010 hingga 2020, pengujian dilakukan dengan jumlah subjek 26 sampai 1635 subjek menggunakan sampel uji urin dan plasma. Pengujian membandingkan tingkat sensitivitas dan spesifisitas dengan rentang waktu yang telah ditetapkan, pengukuran kadar NGAL dibandingkan dengan penanda lain seperti kreatinin serum, Cystatin C (CysC) terhadap laju filtrasi glomerulus atau GFR. Nilai sensitivitas dan spesifisitas didapatkan dengan melihat hasil pengukuran nilai AUC (area under curve atau luas area di bawah kurva) dari kurva ROC (receiver operating characteristic). Hasil pengukuran kadar NGAL didapatkan hasil sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi dalam waktu yang cepat dibandingkan dengan pendeteksi yang lain [17].

Metode yang umum untuk pengujian NGAL dapat dilakukan dengan metode *enzyme-linked immunoenzymatic assay* (ELISA), *chemiluminescence immunoassay* (CLIA), dan *chemiluminescent microparticle immunoassay* (CMIA) dengan instrumen ARCHITECT. Prinsip pengujian dengan metode CMIA dengan instrumen ARCHITECT menggunakan mikropartikel yang dilapisi oleh antibodi anti-NGAL *monoclonal* tikus dan konjugat antibodi-anti NGAL yang terkait dengan *akridin*, biasanya digunakan untuk sampel urin, untuk penentuan konsentrasi NGAL dalam sampel didasarkan pada pengukuran *chemiluminescence*

dengan sistem optik yaitu *optical analyzer* ARCHITECT. Sedangkan prinsip pengujian menggunakan ELISA dengan sampel darah atau urin adalah sebuah kit dengan fase padat "*sandwich*" dengan antibodi manusia terhadap NGAL, selanjutnya absorbansi diukur dengan menggunakan *spektrofotometer* [18].

Kondisi Klinis Subjek Pengujian Kadar NGAL

Terjadinya penyakit AKI sangat tinggi terjadi namun tingkat kewaspadaannya masih rendah serta gejala awal dari kerusakan ginjal biasanya tidak ditandai secara khusus, maka itu dibutuhkan diagnosis yang memberikan waktu yang cepat serta memiliki sensitivitas yang tinggi, untuk menghindari keterlambatan diagnosis dan terapi yang akan menyebabkan pasien kritis hingga menyebabkan kematian. Hasil studi yang dilakukan oleh Zhang et al, 2017, pengukuran sampel darah dengan ELISA selama 2, 8, 12, dan 24 jam setelah operasi tingkat sensitivitas dan spesifisitas NGAL lebih tinggi dibandingkan pengukuran dengan kreatinin serum dan CysC dilihat dari AUC, yaitu sensitivitas 90,2% untuk NGAL, sensitivitas CysC 79,2% dan kreatinin serum adalah 64,2%, selain itu penelitian menunjukkan kadar NGAL berkorelasi positif dengan kadar kreatinin serum yang menunjukkan kadar NGAL mengalami peningkatan NGAL diikuti dengan peningkatan kreatinin serum, dengan itu NGAL dapat menjadi pendeteksi yang lebih awal untuk mengetahui kerusakan ginjal akut [19].

Pasien yang sedang mengalami infeksi kemungkinan besar memiliki tingkat risiko kerusakan ginjal akut yang tinggi, apabila kerusakan ginjal akut dapat dideteksi segera, maka tindakan klinis yang dilakukan mampu menghindari faktor risiko lain yang dapat memperparah kondisi, serta dapat dilakukan terapi untuk mencegah kerusakan ginjal secara progresif. Kadar NGAL dapat diukur untuk menguji apakah pasien mengalami *nefrotoksisitas* yang disebabkan karena terapi yang sedang digunakan, selain itu NGAL dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dan mengetahui prognosis kerusakan ginjal sebelum terjadi kenaikan kadar kreatinin serum karena infeksi [20].

Selain pada pasien infeksi, pasien yang mengalami perawatan dan berada di unit gawat darurat karena keracunan dan cedera diperlukan pengukuran kadar NGAL yang cepat agar segera diberikan terapi yang tepat. Penanganan terapi dengan tepat dapat membantu mempercepat pemulihan kondisi ginjal dan terapi dapat dilakukan dengan biaya yang lebih terjangkau sehingga terjadinya *cost-effective* terapi [6]. Berdasarkan penelitian Matsa et al, 2014 pada pasien kritis dengan penyakit ginjal akut, pengukuran kadar urin dan plasma NGAL adalah prediktor kuat untuk memantau kondisi pasien dengan

Tabel 1. Hasil pengujian NGAL

Kedadaan Klinis	Jumlah Sampel	Sampel Uji	Waktu Uji	Metode Uji	Hasil pengujian	Pustaka
Pasien dengan penyakit AKI	38	Plasma Darah	2, 8, 12, 24 jam setelah operasi	ELISA	Sensitivitas 90,2%, Spesifisitas	1,699 ± 0,199
Pasien setelah operasi jantung	25	Plasma Darah	3, 6 jam setelah operasi	ELISA	Sensitivitas 94,1% dan spesifisitas 93,9% 3 jam setelah operasi, 6 jam setelah operasi sensitivitas 98,1% dan spesifisitas 91,9%.	Ghonemy dan Ghada, 2014 [25]
Pasien anak dengan sepsis	65	Plasma Darah	24 jam	ELISA	Sensitivitas 90,9% dan spesifisitas 75,8%.	Affiy M, 2016 [30]
Pasien dalam pengobatan Colimethate Sodium (CMS)	109	Plasma Darah	8 jam selama 3 hari 12 jam selama 4 hari	Triage NGAL kit (9-assay fluorescent microfluidic protein chip)	Sensitivitas 69,2% dan spesifitas 90%.	Park, 2018 [20]
Pasien dirawat ICU	307	Plasma Darah	48 jam	Triage NGAL Kit	Sensitivitas 73% dan spesifisitas 81%.	Cruz, 2010 [31]
Pasien anak dengan AKI	96	Urin	6 jam	ELISA	Sensitivitas 90% dan spesifisitas 62%	Ataei, 2018 [17]
Pasien dengan keracunan	90	Urin	24 dan 48 jam	ELISA	Sensitivitas 81% dan spesifisitas 91,3%	Mohatahshami, 2020 [32]
Pasien dengan gagal ginjal kronik dan STEMI	271	Plasma Darah	12 jam sampai 24 jam	ELISA	Sensitivitas 73% dan spesifisitas 75%	Banai, 2020 [26]
Pasien di unit gawat darurat	1635	Urin	12 jam	CMIA-ARCHI-TECT	Sensitivitas 68%, dan spesifisitas 81%	Nikholas, 2019 [33]
Pasien kritis dengan AKI	194	Plasma dan Urin	24 jam sampai 72 jam	ELISA	Plasma NGAL sensitivitas 60% dan spesifisitas 85% urin NGAL sensitivitas 0.75% dan spesifisitas 0.85%	Matsa, 2014 [21]
Pasien AKI dengan Multiple Myeloma	65	Urin	24 jam	ELISA	Sensitivitas 65.9% dan spesifisitas 83,3%.	Du, 2017 [34]
Pasien anak dengan sistitis akut	71	Urin	48 jam sampai 72 jam	ELISA	Sensitivitas 98,6 dan spesifisitas 97.3%	Nice, 2011 [35]
Pasien AKI dengan akut pankreatitis	30	Urin	24 jam sampai 72 jam	ELISA	Sensitivitas 82% dan spesifisitas 80%	Siddappa et al, 2018 [36]
Pasien AKI dengan sirosis hati	83	Urin	24 jam dan 48 jam	ELISA	Sensitivitas 75% dan spesifisitas 85%	Hassan et al, 2018 [37]
Pasien kritis di ICU	32	Plasma	48 jam	ELISA	Sensitivitas 83% dan spesifisitas 87%	Fodor et al, 2015 [24]

Keterangan: AKI (Acute Kidney Injury), ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), ICU (Intensive Care Unit), STEMI (ST Segment Elevation Myocardial Infraction), CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay) dengan instrumen ARCHIECT.

kerusakan ginjal akut selama berada di ruang ICU [21]. NGAL dalam urin diukur 24 jam pertama masuk ke ICU dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien tersebut [22]. Perkembangan awal kerusakan ginjal akut dikaitkan dengan lebih banyak kematian dalam 28 dan 90 hari pasien di ruang ICU. Perubahan NGAL plasma dalam waktu 48 jam setelah masuk mengalami peningkatan kadarnya, maka itu *biomarker* ini dalam memprediksi tingkat

kerusakan ginjal yang dapat menyebabkan kematian pasien kritis di ICU [23,24].

Kerusakan akut ginjal biasanya akan meningkat 60-80% pada pasien yang telah mengalami operasi jantung. Biasanya kondisi dan fungsi ginjal diukur setelah operasi terjadi, kebutuhan pendeteksian diagnosis dengan cepat sangat dibutuhkan untuk pasien setelah operasi dalam melihat fungsi ginjalnya, biasanya digunakan kreatinin

serum sebagai standar pendeteksian, akan tetapi serum kreatinin meningkat sekitar 24 sampai 36 jam setelah terjadinya kerusakan tubulus ginjal, hal itu dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis, namun hasil pengukuran dengan NGAL didapatkan pada 3 sampai 6 jam setelah operasi dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi [25].

Kerusakan ginjal akut juga dapat disebabkan oleh *nefrotoksitas*, pada pasien yang mengonsumsi antibiotik aminoglikosida, NSAID, terapi karena radio kontras, dan *vancomycin*. Berdasarkan penelitian Park, 2018 yang melakukan pengujian pada pasien dengan terapi antibiotik *colistimethate sodium* (CMS), berdasarkan hasil kurva ROC kadar plasma NGAL melebihi 285 ng/mL pada 56 jam setelah perawatan CMS, terbukti menjadi prediktor yang kuat untuk AKI dengan AUC 0,796 (95% CI, 0,609 hingga 0,983; P = 0,017). Dibandingkan dengan kreatinin serum peningkatan terjadi setelah 78 jam terapi CMS sedangkan hasil pengujian dengan NGAL yang dapat dideteksi dengan waktu 22 jam lebih cepat setelah terapi CMS, pendeteksian dengan menggunakan NGAL memberikan hasil yang lebih cepat dibanding kreatinin serum hal tersebut menunjukkan bahwa pengujian dengan mengandalkan hasil kreatinin serum pendeteksian kerusakan ginjal akan terlambat dan kemungkinan besar kerusakan ginjal telah terjadi [20].

Penegakan diagnosis kerusakan ginjal akut dengan cepat diperlukan juga untuk penderita gangguan ginjal lain seperti gagal ginjal kronis, untuk mengetahui keberhasilan dan manajemen terapi yang sedang dilakukan, bagaimana prognosis kerusakan ginjal serta apakah pasien membutuhkan terapi transplantasi ginjal atau tetap terapi yang sedang dijalani [26]. Plasma NGAL sebagai *biomarker* paling sensitif untuk perkembangan kerusakan ginjal akut yang dapat mengetahui kebutuhan jangka pendek dan panjang untuk transplantasi ginjal [27]. Beberapa penelitian telah mengevaluasi kadar NGAL dalam urin pada penerima transplantasi ginjal yang diukur lebih awal setelah prosedur transplantasi. Urin NGAL diukur antara 6 dan 48 jam dari operasi untuk mengetahui apakah terdapat kelainan dari fungsi ginjal yang telah di transplantasi. Penelitian menyebutkan diagnostik NGAL serum/plasma memiliki akurasi yang baik [28,29]. Pemantauan *biomarker* dengan cepat dan sensitif diperlukan agar tiap kondisi ginjal dan tingkat kerusakan dapat dipantau semaksimal mungkin, untuk mencegah prognosis kerusakan ginjal semakin memburuk [26].

NGAL dapat menjadi pilihan untuk dilakukannya diagnosis yang cepat dan dengan hasil sensitivitas yang tinggi dibandingkan dengan kadar kreatinin serum yang cenderung lebih lambat pengukurannya, kreatinin serum

akan mengalami penurunan setelah mengalami penurunan GFR sekitar 50% hal tersebut akan menyulitkan pemantauan dengan kondisi yang telah parah, kadar kreatinin juga sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti gender, umur, massa otot, dan status hidrasi tubuh [2].

Kelebihan NGAL sebagai *biomarker* diantaranya pengukuran sampel dapat dilakukan dengan mudah, cepat dan hasil pengukuran yang reliable. Pengukuran yang tidak invasif, sampel uji mudah didapatkan yaitu darah dan urin, nilai NGAL sebanding dengan derajat keparahan gagal ginjal akut, pengujian cukup sensitif untuk digunakan pendeteksian dini dan hasilnya dapat diprediksikan secara akurat, dapat dijadikan sebagai nilai tambah untuk data klinis tentang pemantauan kerusakan ginjal akut dan kronik, serta dapat dikaitkan dengan patofisiologi dan mekanismenya dapat diketahui [12]. Sensitivitas pengujian *biomarker* NGAL sangat dibutuhkan untuk mengetahui bagaimana perbedaan kepekaan suatu *biomarker* dibandingkan dengan *biomarker* lain dan spesifisitas dibutuhkan untuk memastikan bahwa NGAL benar dapat menunjukkan kerusakan ginjal dibandingkan dengan *biomarker* yang lain, selain itu waktu pengujian yang cepat dibutuhkan untuk mengatasi kerusakan ginjal akut yang terjadi dengan cepat dan mencegah keterlambatan terapi. Oleh karena itu *biomarker* yang memiliki sensitifitas dan spesifitas yang tinggi dengan waktu yang cepat sangat dibutuhkan untuk diagnosis kerusakan ginjal akut [25].

Kesimpulan

NGAL, yang merupakan molekul protein kecil dari protein *lipocalin*, dapat menjadi pendeteksi dini kerusakan ginjal. Pengukuran *biomarker* NGAL ini lebih cepat, sensitif, dan akurat dibandingkan dengan parameter biokimia klinik umum seperti kreatinin serum. NGAL berkorelasi dengan kerusakan ginjal, karena ketika terjadi kerusakan pada sel ginjal dan menurunnya fungsi ginjal, kadar NGAL akan meningkat. Kadar NGAL dalam tubuh dapat diukur melalui plasma dan urin, pengukuran dapat dilakukan dengan metode ELISA, ARCHITECT, dan Triage NGAL kit.

Ucapan Terima Kasih

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

Referensi

- [1]. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1–138. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
- [2]. Singer E, Markó L, Paragas N, Barasch J, Dragun D, Müller DN, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: Pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol.* 2013;207(4):663–72. <https://doi.org/10.1111/apha.12054>
- [3]. Levey AS, James MT. Annals graphic medicine - The problem list. *Ann Intern Med.* 2017;167(9):ITC65–79. <https://doi.org/10.7326/AITC201711070>
- [4]. Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411–23. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>
- [5]. Lagos-arevalobsc P, Palijan A, Vertullobsc L, Devarajan P, Gottesman RD, Zappitelli M. HHS Public Access. 2016;30(4):665–76. <https://doi.org/10.1007/s00467-014-2987-0.Cystatin>
- [6]. Seibert FS, Sitz M, Passfall J, Haesner M, Laschinski P, Buhl M, et al. Prognostic value of urinary calprotectin, NGAL and KIM-1 in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(4):1255–62. <https://doi.org/10.1159/000492407>
- [7]. Kim SY, Moon A. Drug-induced nephrotoxicity and its biomarkers. *Biomol Ther.* 2012;20(3):268–72. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.3.268>
- [8]. 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). <https://doi.org/10.1186/1471-2369-14-273>
- [9]. Albeladi FI, Algethamy HM. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Predictor of Acute Kidney Injury, Severe Kidney Injury, and the Need for Renal Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *Nephron Extra.* 2017;7(2):62–77. <https://doi.org/10.1159/000477469>
- [10]. Mårtensson J, Bellomo RR. The rise and fall of NGAL in acute kidney injury. *Blood Purif.* 2014;37(4):304–10. <https://doi.org/10.1159/000364937>
- [11]. Clerico A, Galli C, Fortunato A, Ronco C. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: A review of the laboratory characteristics and clinical evidences. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(9):1505–17. <https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0814>
- [12]. Devarajan P. NGAL for the detection of acute kidney injury in the emergency room. *Biomark Med.* 2014;8(2):217–9. <https://doi.org/10.2217/bmm.13.149>
- [13]. Cassidy H, Slyne J, Higgins M, Radford R, Conlon PJ, Watson AJ, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is localised to the primary cilium in renal tubular epithelial cells - A novel source of urinary biomarkers of renal injury. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2019;1865(12):165532. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165532>
- [14]. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med.* 2010;4(2):265–80. <https://doi.org/10.2217/bmm.10.12>
- [15]. Helanova K, Spinar J, Parenica J. Diagnostic and prognostic utility of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases - Review. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(6):623–9. <https://doi.org/10.1159/000368474>
- [16]. Makris K, Stefani D, Makri E, Panagou I, Lagiou M, Sarli A, et al. Evaluation of a particle enhanced turbidimetric assay for the measurement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in plasma and urine on Architect-8000: Analytical performance and establishment of reference values. *Clin Biochem.* 2015;48(18):1291–7. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.08.003>
- [17]. Ataei N, Ameli S, Youseffard M, Oraei A, Ataei F, Bazargani B, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Cystatin C in Early Detection of Pediatric Acute Kidney Injury; a Diagnostic Accuracy Study. *Emergency.* 2018;6(1):e2–e2. <https://doi.org/10.22037/emergency.v6i1.17782>
- [18]. Krzeminska E, Wyczalkowska-Tomasik A, Korytowska N, Paczek L. Comparison of Two Methods for Determination of NGAL Levels in Urine: ELISA and CMIA. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(6):956–60. <https://doi.org/10.1002/jcla.21962>
- [19]. Zhang J, Han J, Liu J, Liang B, Wang X, Wang C. Clinical significance of novel biomarker NGAL in early diagnosis of acute renal injury. *Exp Ther Med.* 2017;14(5):5017–21. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5150>
- [20]. Park SY, Eom JS, Lee JS, Ju YS, Park JY. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of acute kidney injury in patients during treatment with colistimethate sodium. *Infect Chemother.* 2018;50(2):128–37. <https://doi.org/10.3947/ic.2018.50.2.128>
- [21]. Matsa R, Ashley E, Sharma V, Walden AP, Keating L. Matsa2014.Pdf. 2014;1–10.
- [22]. Watanabe M, Fulan E Silva GF, Da Fonseca CD, De Fernandes Vattimo MF. Urinary NGAL in patients with and without acute kidney injury in a cardiology intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(4):347–54. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20140053>
- [23]. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Fattahi V, Sanaie S, Arora P, Nader ND. Urinary versus plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a predictor of mortality for acute kidney injury in intensive care unit patients. *J Clin Anesth.* 2018;44:12–7. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2017.10.010>
- [24]. Bianca G, Raluca F, Veres M, Orlandea M, Badea J, Hlavathy K, et al. Plasma Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) – Early Biomarker for Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *J Crit Care Med.* 2015;1(4):154–61. <https://doi.org/10.1515/jccm-2015-0023>
- [25]. Ghonemy TA, Amro GM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(3):582–8. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.132194>
- [26]. Heart IJC, Banai A, Rozenfeld K, Lewit D, Merdler I, Loewenstein I, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the prediction of acute kidney injury in chronic kidney disease patients treated with primary percutaneous coronary intervention q. *IJC Hear Vasc.* 2021;32:100695. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100695>
- [27]. Kielar M, Dumnicka P, Gala-Bładzińska A, Będkowska-Prokop A, Ignacak E, Maziarz B, et al. Urinary NGAL Measured after the First Year Post Kidney Transplantation Predicts Changes in Glomerular Filtration over One-Year Follow-Up. *J Clin Med.* 2020;10(1):43. <https://doi.org/10.3390/jcm10010043>
- [28]. Cappuccilli M, Capelli I, Comai G, Cianciolo G, La Manna G. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker of Allograft Function After Renal Transplantation: Evaluation of the Current Status and Future Insights. *Artif Organs.* 2018;42(1):8–14. <https://doi.org/10.1111/aor.13039>
- [29]. Cui LY, Zhu X, Yang S, Zhou JS, Zhang HX, Liu L, et al. Prognostic Value of Levels of Urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin and Interleukin-18 in Patients with Delayed Graft Function after Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2015;47(10):2846–51. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.10.042>
- [30]. Affiy MFM, Maher SE, Ibrahim NM, El-Hamied WMA. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Infants and Children with Sepsis-Related Conditions with or without Acute Renal Dysfunction. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;10:CMPed.S39452. <https://doi.org/10.4137/cmped.s39452>
- [31]. Cruz DN, De Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med.* 2010;36(3):444–51. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1711-1>

- [32]. Mohtashami AZ, Hadian B, Mahmoudi GA, Anbari K, Salahbarzin A. The Application of Urinary NGAL Measurement for Early Detection of AKI in Hospitalized Patients with Poisoning. 2020;14(3):206–11.
- [33]. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: A multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):246–55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.854>
- [34]. Du W, Shen T, Li H, Liu Y, He L, Tan L, et al. Urinary NGAL for the diagnosis of the renal injury from multiple myeloma. *Cancer Biomarkers*. 2017;18(1):41–6. <https://doi.org/10.3233/CBM-160672>
- [35]. Nice. The NGAL Test for early diagnosis of acute kidney injury. 2014;(February):1–35. Available from: <http://publications.nice.org.uk/the-ngal-test-for-early-diagnosis-of-acute-kidney-injury-mib3/technology-overview>
- [36]. Siddappa PK, Kochhar R, Sarotra P, Medhi B, Jha V, Gupta V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: An early biomarker for predicting acute kidney injury and severity in patients with acute pancreatitis. *JGH Open*. 2019;3(2):105–10. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12112>
- [37]. Hamdy HS, El-Ray A, Salaheldin M, Lasheen M, Aboul-Ezz M, Abdel-Moaty AS, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cirrhotic patients with acute kidney injury. *Ann Hepatol*. 2018;17(4):624–30. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0931>
- [38]. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) as a Marker of Kidney Damage. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):595–605. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.01.020>



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/>)