



## TINJAUAN PUSTAKA

**NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN (NGAL): BIOMARKER URIN POTENSIAL DALAM DIAGNOSIS PENYAKIT GINJAL KRONIS**Ahmad Razi Maulana Alnaz,<sup>1</sup> Rasyid Ridha,<sup>1</sup> Aqyl Hanif Abdillah,<sup>1</sup>

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Penyakit Ginjal Kronis (PGK) adalah penyakit yang sering menjadi masalah kesehatan pada masyarakat, terutama pada lansia, sebagai akibat dari masalah kardiovaskular seperti obesitas dan hipertensi yang menjadi penyebab utama kematian lansia pada negara-negara berkembang. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui kemampuan diagnostik dari NGAL urine dalam diagnosis PGK. Tinjauan pustaka ini dibuat dengan cara melakukan *literature searching* pada *search engine* seperti *Google Scholar*, *PubMed*, dan *Scencedirect*, dengan menggunakan kata kunci *NGAL*, *uNGAL*, *biomarker*, *CKD*, dan *elderly*. Dari hasil pencarian, didapatkan sebanyak 37 jurnal sebagai bahan referensi.

**Pembahasan:** Dengan menganalisis literatur-literatur tersebut, didapatkan bahwa NGAL merupakan suatu polipeptida yang tergolong ke dalam kelompok lipocalin yang ekspresinya akan dijumpai meningkat pada keadaan inflamasi, termasuk pada ginjal. Dalam mendiagnosis PGK, kemampuan diagnostik NGAL urine yang dinyatakan dalam nilai AUC lebih tinggi dibandingkan dengan *biomarker-biomarker* lainnya. Selain itu, NGAL urine juga berkorelasi lebih kuat dengan penurunan faal ginjal dibandingkan dengan NGAL plasma.

**Kesimpulan:** Sebagai kesimpulan, NGAL urine merupakan suatu *biomarker* urin potensial dalam mendiagnosis PGK pada lansia.

**Kata Kunci:** *Biomarker*, NGAL, PGK, Urin

## ABSTRACT

**Introduction:** *Chronic Kidney Disease (CKD) is a common disease that is still being a public health problem, especially in the elderly, as a result of cardiovascular complication which is the most important cause of death among the elderly in developing countries. This literature review aims to comprehend the diagnostic accuracy of urinary NGAL in CKD. This literature review is made by doing literature searching on search engines such as Google Scholar, PubMed, and Scencedirect, with utilizing NGAL, uNGAL, biomarker, CKD, and elderly as the keywords. From the process, 37 journals were obtained and used as this literature review references.*

**Discussions:** *By analyzing the literatures, it is known that NGAL is a polypeptide that belongs to the lipocalin family, where the expression will increase in inflammations, including in the kidneys. In diagnosis of CKD, the diagnostic ability of urinary NGAL shown by AUC values were higher than the other biomarkers. In addition, urinary NGAL has a stronger correlation with the deterioration of kidney function, compared to that of plasma NGAL.*

**Conclusion:** *In conclusion, urinary NGAL is a potential urinary biomarker in diagnosing CKD in the elderly.*

**Keywords:** *Biomarker, CKD, NGAL, Urine*

## PENDAHULUAN

Penyakit Ginjal Kronis (PGK) adalah penyakit yang sering menjadi masalah kesehatan pada masyarakat. Penyakit ini memiliki prevalensi yang tinggi secara global, yaitu sekitar 11-13%.<sup>[1]</sup> PGK juga menjadi salah satu penyebab tersering masuknya pasien ke instalasi gawat darurat.<sup>[2]</sup> Penduduk lanjut usia (lansia) dianggap berkontribusi pada banyaknya kasus yang ditemukan. Hal ini didukung oleh data dari CDC pada tahun 2019, di mana PGK menjadi penyakit yang umum dijumpai pada orang dewasa di Amerika yang ditunjukkan dengan estimasi sekitar 38% penyakit ini dijumpai pada masyarakat dengan umur 65 ke atas.<sup>[3]</sup>

Menurut laporan dari *China Kidney Disease Network* pada tahun 2015, hampir setengah dari pasien CKD di Cina berusia 60 tahun ke atas.<sup>[4]</sup> Sementara itu, data RISKESDAS 2013 di Indonesia menunjukkan prevalensi gagal ginjal kronik meningkat seiring dengan peningkatan usia, dan mencapai puncaknya pada kelompok usia 60 tahun ke atas.<sup>[5]</sup>

Tingginya prevalensi penyakit ini pada lansia didukung oleh beberapa studi yang menunjukkan bahwa penurunan fungsi ginjal berkaitan dengan peningkatan umur.<sup>[1,6,7]</sup> Pada lansia, terutama di negara berkembang seperti Indonesia, penyebab tersering PGK adalah hipertensi dan diabetes, di

mana hal ini berkaitan dengan peningkatan risiko kematian akibat gangguan pada sistem kardiovaskular.<sup>[6]</sup> Oleh karena itu, penegakan diagnosis secara cepat dan tepat sangat diperlukan.<sup>[7]</sup>

Penegakan diagnosis pada saat ini, umumnya, masih menggunakan pengukuran kreatinin serum untuk menghitung *Glomerular Filtration Rate* (GFR) yang berfungsi sebagai indikator dari kondisi faal ginjal.<sup>[6,8]</sup> Meskipun demikian, kreatinin serum yang digunakan memiliki keterbatasan dalam penggunaannya. Konsentrasi kreatinin serum tidak akan berubah secara drastis sampai klirens kreatinin mencapai nilai di bawah 70 ml/menit/1.73 m<sup>2</sup>. Selain itu, konsentrasi kreatinin serum ini juga hanya meningkat jika kerusakan parenkim ginjal mencapai 40-50%.<sup>[8,9]</sup> Pengukuran ini juga dipengaruhi oleh banyak faktor, yaitu jenis kelamin, ras, dan penggunaan obat.<sup>[9,10]</sup>

Peningkatan usia juga akan menurunkan kadar kreatinin serum, terutama pada lansia. Massa otot lansia yang sedikit, aktivitas fisik lansia yang berkurang, asupan nutrisi, dan kadar kreatinin serum yang menurun menjadi penyebabnya.<sup>[7]</sup> Alasan-alasan tersebut mendasari para peneliti dan klinisi untuk mencari *biomarker* lain yang berpotensi untuk mendiagnosis PGK sedari dini.<sup>[10]</sup> *Biomarker-biomarker* yang berkembang untuk hal tersebut

<sup>1</sup> Fakultas  
Kedokteran,  
Unviersitas  
Sumatera Utara

adalah *Asymmetric Dimethylarginine* (ADMA), *Symmetric Dimethylarginine* (SDMA), *Uromodulin*, *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1), *microRNA* (miRNA), serta *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL).<sup>[8]</sup>

ADMA dan SDMA merupakan *biomarker* yang cukup menjanjikan, namun kurang spesifik karena juga menggambarkan gangguan kardiovaskular lain seperti hipertensi.<sup>[11]</sup> Uromodulin bersifat spesifik pada ginjal, namun ekspresinya juga dipengaruhi oleh batu dan infeksi saluran kemih. Uromodulin dan KIM-1 juga dideteksi menggunakan imunohistokimia yang menjadi kesulitan dalam pemeriksaan dalam penegakan diagnosis PGK.<sup>[12,13]</sup> miRNA telah menjadi *biomarker* yang sangat berkembang dengan sensitivitas dan spesifisitas yang sangat tinggi untuk berbagai penyakit, namun pemeriksaannya membutuhkan rt-PCR yang belum banyak tersedia.<sup>[14]</sup> Oleh karena itu, NGAL pada urin diperkirakan memiliki kemampuan diagnosis yang kuat sehingga penulis bertujuan untuk mencari potensi penggunaan NGAL dalam diagnosis PGK.<sup>[9,10,15]</sup>

## METODE

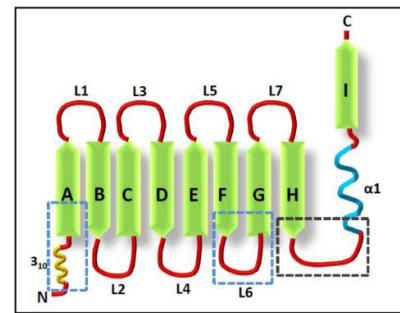
Tinjauan pustaka ini dibuat dengan cara mencari, menganalisis, dan menyitasi jurnal menggunakan *search engine* seperti *Google Scholar*, *PubMed*, dan *Scimedirect*. Kata kunci yang digunakan meliputi *NGAL*, *uNGAL*, *biomarker*, *CKD*, dan *elderly*. Dari hasil pencarian, didapatkan 37 jurnal sebagai referensi dalam tinjauan pustaka ini.

## PEMBAHASAN

### Struktur dan Biogenesis *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL)

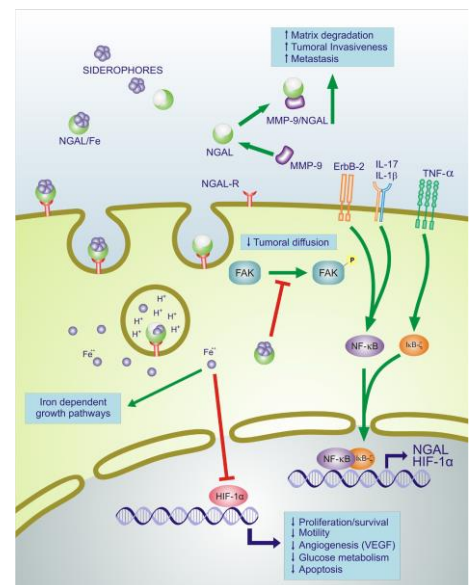
*Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), atau dikenal juga dengan siderocalin atau lipocalin 2, adalah suatu polipeptida yang tergolong ke dalam kelompok lipocalin. NGAL terdapat dalam beberapa bentuk, yaitu monomer dengan berat molekul 25 kDa, homodimer yang berhubungan dengan MMP-9 dengan berat molekul 45 kDa, dan heteromer dengan berat 135 kDa. Bentuk monomer dan beberapa heterodimer banyak dihasilkan oleh sel-sel epitel tubulus, sedangkan bentuk dimer hanya diproduksi oleh neutrofil.<sup>[15,16]</sup>

NGAL mengandung 20 asam amino *signal peptide* di ujung N-terminal protein dan sebuah domain lipocalin. Domain ini berupa *lipocalin fold* yang tampak seperti sebuah tong yang memiliki 8 *beta sheets* antiparalel yang akan melipat membentuk suatu rongga hidrofobik (**Gambar 1**). Struktur ini mendukung fungsinya sebagai *carrier* berbagai jenis ligan. Setiap *beta sheets* ini saling dihubungkan oleh tujuh *loops* pendek (L1-L7). Perbedaan asam amino dan protein yang terdapat dalam tiap *sheets* inilah yang membedakan jenis-jenis ligan yang dapat diikat oleh lipocalin.<sup>[16-18]</sup>



**Gambar 1.** Ilustrasi struktur lipocalin yang memiliki *beta sheets* dan *loops* pendek<sup>[17]</sup>

Sintesis dari NGAL diinduksi oleh berbagai macam molekul sitokin yang berperan dalam proses inflamasi, seperti IL-1 $\beta$ . Sitokin ini menstimulasi sintesis I $\kappa$ B- $\zeta$  yang dibutuhkan dalam aktivitas transkripsional pembentukan NGAL. Sitokin lain, seperti TNF- $\alpha$  dan IL-17, juga dapat menginduksi pembentukan NGAL, baik melalui jalur I $\kappa$ B- $\zeta$  maupun NF- $\kappa$ B. Induksi NGAL oleh sitokin-sitokin tersebut ditunjukkan pada **Gambar 2**.<sup>[19]</sup>



**Gambar 2.** Induksi pembentukan NGAL oleh berbagai macam sitokin yang berperan pada inflamasi<sup>[19]</sup>

### Eksresi dan Fungsi dari NGAL

Selain diproduksi sebagai komponen dari granula neutrofil, NGAL juga secara normal diekspresikan pada jaringan-jaringan seperti hati, paru-paru, trakea, usus halus, timus, prostat, jaringan adiposa, dan duktus pada glandula mammae.<sup>[18]</sup>

NGAL memiliki banyak fungsi, salah satunya adalah sebagai antibakteri. Protein dari kelompok lipocalin ini akan berikatan dengan ligannya, yaitu *iron-siderophore complex*, atau pun siderophore, di mana NGAL menghambat penggunaan besi dalam tubuh oleh bakteri.<sup>[20-22]</sup> Pada saat infeksi, bakteri akan mensintesis *siderophore* yang akan mengambil besi dari ruang ekstrasel dan mengatur penggunaan *transporter* spesifik yang berguna untuk mengambil

kembali *iron-siderophore complex* untuk memenuhi kebutuhannya akan besi.<sup>[23]</sup> NGAL akan mengikat siderophore dengan afinitas tinggi dan akan mengembalikan besi ke dalam sel secara efektif.<sup>[24]</sup> Studi lain juga menunjukkan bahwa NGAL dapat berfungsi sebagai bakteriostatik pada infeksi oleh *E. coli*.<sup>[16]</sup>

Selain itu, NGAL juga berperan dalam regulasi sel, yaitu dengan meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel dengan cara mengaktifkan *signaling* dari EGFR yang meningkatkan fenotipe dari sel-sel epitel dan berikatan pada stroma ginjal yang sedang berkembang. Fungsi ini berkaitan dengan peningkatan ekspresi dari NGAL yang bertujuan untuk memperbaiki jaringan ginjal yang telah terjadi kerusakan, seperti kerusakan sel-sel epitel, iskemia, inflamasi, intoksikasi, Gangguan Ginjal Akut (GGA), dan neoplasma. Umumnya, NGAL yang diproduksi dapat dideteksi dalam kadar rendah, baik di plasma, maupun di urine.<sup>[23,25]</sup> Hal ini dibuktikan oleh beberapa studi yang telah menunjukkan keberhasilan NGAL sebagai prediktor dari kerusakan ginjal.<sup>[23,26]</sup>

Terlebih lagi ekspresi NGAL meningkat dengan signifikan pada kerusakan ginjal yang ireversibel dan menjadi salah satu pilihan dalam diagnosis PGK dan GGA.<sup>[25]</sup> Selain untuk mendeteksi PGK dan GGA, NGAL juga dapat digunakan untuk mendeteksi penyakit infeksi saluran kemih, pielonefritis, *vesicoureteral reflux*, dan hidronefrosis.<sup>[26]</sup>

#### Cara Pemeriksaan Faal Ginjal dengan NGAL

Pengukuran NGAL di dalam urine dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu dengan metode CMIA (*chemiluminescence microparticle immunoassay*) dan ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Urine yang disimpan dalam suhu -80 °C. terlebih dahulu dihangatkan selama 1 jam sebelum dilakukan pengukuran NGAL.<sup>[27,28]</sup>

Metode CMIA menggunakan mikropartikel yang dilapisi oleh antibodi anti-NGAL dan konjugat antara antibodi anti-NGAL dengan akridin. Reaksi akridin akan memberikan reaksi *chemiluminescence* yang dapat diukur secara kuantitatif dengan menggunakan suatu alat analisator optik.<sup>[28]</sup>

Metode ELISA juga dapat digunakan untuk menilai kadar NGAL di dalam urine. ELISA *direct* menggunakan 100 µL sampel urine yang diencerkan 500 kali. Antigen NGAL dari urine dilekatkan pada dasar lubang *microtiter* dengan inkubasi pada suhu 37 °C selama 1 jam. Konjugat antibodi monoklonal anti-NGAL dengan enzim peroksidase kemudian ditambahkan pada *microtiter*, diikuti substrat enzim untuk melihat perubahan warna yang terjadi. Hasil dibaca setelah 30 menit dengan menggunakan spektrofotometer pada panjang gelombang 450 nm.<sup>[27]</sup>

#### Diagnosis PGK dengan NGAL

PGK didefinisikan sebagai suatu keadaan penurunan fungsi ginjal selama lebih dari 3 bulan yang dapat ditandai dengan adanya kerusakan struktur ginjal yang dibuktikan oleh *marker* kerusakan ginjal atau penurunan GFR di bawah 60 ml/menit/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>[6]</sup> Pada lansia, PGK dapat terjadi karena banyak faktor risiko. Sebuah studi mengemukakan bahwa prevalensi PGK pada populasi berusia 70 tahun ke atas meningkat menjadi dua kali lipat dibandingkan dengan populasi

yang berusia di bawah 60 tahun.<sup>7</sup> Penurunan fungsi ginjal merupakan hal yang umum pada usia tua.<sup>[7,10]</sup>

Perubahan morfologis ginjal menyebabkan massa ginjal berkurang di antara umur 30 dan 80 tahun, di mana pengurangan secara signifikan terjadi setelah berumur 50 tahun ke atas. Pada ginjal lansia yang normal, bahkan 30% dari glomerulus ginjalnya rusak dan terjadi sklerosis difus pada umur 75 tahun.<sup>[29]</sup> Selain itu, beberapa studi juga menegaskan bahwa penurunan faal ginjal ditandai dengan menurunnya klirens kreatinin oleh penuaan atau pun penyakit penyerta seperti arteriosklerosis dengan hipertensi, penyakit kardiovaskular lain, diabetes, dan obesitas.<sup>[29,30]</sup>

Penggunaan obat-obatan untuk penyakit penyulit pada lansia juga dapat menimbulkan GGA yang dapat juga menjadi faktor risiko terjadinya PGK.<sup>[31]</sup> Selain itu, terjadinya PGK juga dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya malnutrisi, terutama pada lansia.<sup>[7]</sup>

Alasan-alasan tersebut mendasari urgensi dalam diagnosis dini dari PGK pada lansia, termasuk lansia dengan berbagai penyakit penyerta. Untuk itu, diperlukan pemeriksaan NGAL yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas untuk diagnosis dini, di mana nilai sensitivitas terlihat semakin meningkat, sejalan dengan progresifitas stadium PGK yang ditunjukkan oleh tabel berikut (**Tabel 1**).<sup>[7]</sup>

**Tabel 1.** Sensitivitas dan spesifisitas NGAL pada stadium PGK<sup>[7]</sup>

Para- meter	Stadium	Sensitiv- itas (%)	Spesifi- sitas (%)
NGAL	2	72,5	90
	3	89,7	72,6
	4	89,8	69
	5	92,3	75,2

Selain sensitivitas dan spesifisitas yang baik, pemeriksaan NGAL juga menunjukkan hasil yang superior, terutama pada NGAL urine, dibandingkan dengan *biomarker-biomarker* lain dalam menentukan kerusakan ginjal dan progresivitasnya dalam berbagai keadaan. Seperti pada **Tabel 2**, nilai *Area Under Curve* (AUC) yang menunjukkan akurasi diagnosis PGK dengan uNGAL selalu lebih tinggi dibandingkan dengan *biomarker* lain yaitu CysC, uL-18, uL-FABP, dan UACR pada masing-masing studi komparasi.<sup>[29-31]</sup>

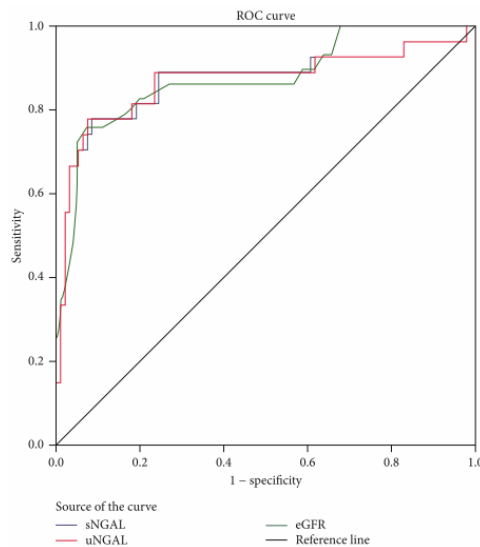
**Tabel 2.** Perbandingan nilai AUC pada NGAL urine (uNGAL) dengan *biomarker* lain<sup>[32–35]</sup>

No	<i>Biomarker</i>	AUC uNGAL	AUC <i>biomarker</i>	Ref
1	CysC	0,91	0,90	[32]
2	uIL-18	0,87	0,71	[33]
3	uL-FABP	0,88	0,80	[34]
4	UACR	0,996	0,926	[35]

### NGAL dalam Urine dan Serum pada Diagnosis PGK

NGAL telah diteliti sebagai *biomarker* yang dapat ditemukan pada urine dan pada serum. Kadar NGAL pada kedua sampel tersebut melebihi kenaikan konsentrasi kreatinin plasma yang proporsional dengan tingkat kerusakan jaringan.<sup>[21]</sup>

Pemeriksaan NGAL pada urine dan serum memiliki akurasi yang berbeda. NGAL pada plasma disekresikan oleh neutrofil sebagai akibat dari inflamasi sistemik, sedangkan NGAL pada urine lebih sering diproduksi sebagai akibat dari kerusakan jaringan epitel urogenitalia.<sup>[26]</sup>



**Gambar 3.** Kurva ROC antara GFR, NGAL serum dan NGAL urin<sup>[36]</sup>

Oleh karena NGAL pada plasma dihasilkan pada proses inflamasi sistemik, kadarnya dapat ditemukan meningkat pada penyakit-sakit sistemik lain di luar organ ginjal, seperti infeksi sistemik, hipertensi kronis, dan keganasan. NGAL juga diekspresikan pada plak atherosklerosis sehingga dapat mempengaruhi kadar NGAL plasma.<sup>[37]</sup>

Kondisi hipoksia kronis juga menjadi salah satu faktor yang meningkatkan kadar NGAL plasma, seperti pada *obstructive sleep apnea*.<sup>[37]</sup> Proses inflamasi di paru juga dapat meningkatkan kadar

NGAL plasma, sehingga kadarnya juga dipengaruhi kondisi-kondisi seperti PPOK dan asma.<sup>[38]</sup>

Beberapa studi membuktikan bahwa NGAL urine lebih akurat dibandingkan NGAL plasma, karena lebih stabil. Selain itu juga, lebih baik untuk mempertimbangkan penggunaan NGAL urine pada lansia, karena pemeriksaan tersebut adalah pemeriksaan yang noninvasif dan nyaman untuk dilakukan.<sup>[8]</sup> Walaupun keduanya memiliki hubungan yang erat pada kerusakan ginjal, NGAL urine menunjukkan nilai diagnostik yang lebih baik dibandingkan NGAL serum.<sup>[39]</sup>

Studi lain juga mendukung bahwa pemeriksaan NGAL urine lebih akurat dibandingkan NGAL plasma dengan nilai AUC mendekati satu.<sup>[24]</sup> Penggunaan NGAL urine di daerah Asia dan pada pasien laki-laki juga menunjukkan korelasi yang lebih kuat dengan penurunan GFR.<sup>[10]</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Patel menunjukkan bahwa sensitivitas dan spesifisitas dari NGAL urine lebih baik dibandingkan dengan NGAL plasma dari studi lain terdahulu.<sup>[40]</sup>

Selain itu, penelitian lain juga mengatakan bahwa NGAL urine dapat menjadi pemeriksaan *real time* yang menjanjikan.<sup>[41]</sup> Kurva ROC menunjukkan kemampuan diagnostik dengan menggunakan NGAL urin lebih akurat dibandingkan menggunakan NGAL serum dalam memprediksi GFR dengan nilai AUC 0,869 (**Gambar 3**) dan menjadi alasan yang mendasari pernyataan tersebut.<sup>[36]</sup>

### SIMPULAN

Pemeriksaan NGAL pada urine memiliki kemampuan diagnostik yang lebih baik dibandingkan *biomarker* lainnya dalam mendiagnosis PGK pada lansia, dan juga dijumpai lebih kuat korelasinya dengan kerusakan ginjal dibandingkan NGAL plasma.

### SARAN

Sebaiknya dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui korelasi antara NGAL urin dengan *biomarker* lain untuk mendiagnosis penyakit ginjal kronik. Selain itu, sebaiknya dilakukan penelitian lebih spesifik mengenai penggunaan NGAL urine pada populasi lansia dan menilai adanya pengaruh penyakit komorbid pada kemampuan diagnostik NGAL urine.

### DAFTAR PUSTAKA

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, editor. PLoS One. 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
- Corbacioglu SK, Cevik Y, Akinci E, Uzunozmanoglu H, Dagar S, Safak T, et al. Value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in distinguishing between acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD). Turkish J Emerg Med. 2017;17(3):85–8.
- CDC. CDC 2019 CKD fact sheet. Cdc [Internet]. 2019;1:1–6. Available from: [https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/2019\\_National-Chronic-Kidney-Disease-Fact-Sheet.pdf](https://www.cdc.gov/kidneydisease/pdf/2019_National-Chronic-Kidney-Disease-Fact-Sheet.pdf)
- Wang F, Yang C, Long J, Zhao X, Tang W, Zhang D, et al. Executive summary for the 2015 Annual Data Report of the China Kidney

- Disease Network (CK-NET). *Kidney Int.* 2019;95(3):501–5.
5. Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI. Situasi Penyakit Ginjal Kronis [Internet]. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017. Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/article/view/17050400001/situasi-penyakit-ginjal-kronis.html>
  6. Milik A, Hryniewicz E. On translation of LD, IL and SFC given according to IEC-61131 for hardware synthesis of reconfigurable logic controller. *IFAC Proc Vol.* 2014;19(1):4477–83.
  7. Guo L, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in older patients with chronic kidney disease. *Aging Med.* 2020;3(1):35–42.
  8. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jablonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. Novel biomarkers in the diagnosis of chronic kidney disease and the prediction of its outcome. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8).
  9. Gharishvandi F, Kazerouni F, Ghanei E, Rahimipour A, Nasiri M. Comparative assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin c as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension. *Iran Biomed J.* 2015;19(2):76–81.
  10. Guo L, Zhao Y, Yong Z, Zhao W. Evaluation value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for the renal dysfunction of patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Aging Med.* 2018;1(2):185–96.
  11. Oliva-Damaso E, Oliva-Damaso N, Rodriguez-Esparragon F, Payan J, Baamonde-Laborda E, Gonzalez-Cabrera F, et al. Asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginines in chronic kidney disease: A clinical approach. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15).
  12. Devuyt O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: From physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2017;13(9):525–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2017.101>
  13. Gauer S, Urbschat A, Gretz N, Hoffmann SC, Kränzlin B, Geiger H, et al. Kidney injury molecule-1 is specifically expressed in cystically-transformed proximal tubules of the PKD/Mhm (Cy/+) rat model of polycystic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6).
  14. Mohr AM, Mott JL. Overview of microRNA biology. *Semin Liver Dis.* 2015;35(1):3–11.
  15. Hassanzadeh R, Lasserson D, Price CP, Heneghan C, Van den Bruel A, Plüddemann A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: primary care diagnostic technology update. *Br J Gen Pract.* 2016;66(651):542–3.
  16. Virzi GM, Clementi A, De Cal M, Cruz DN, Ronco C. Genomics and biological activity of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in several clinical settings. *Blood Purif.* 2013;35(1–3):139–43.
  17. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer.* 2012 Aug;1826(1):129–69.
  18. Chakraborty S, Kaur S, Tong Z, K. S, Guh S. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin: Structure, Function and Role in Human Pathogenesis. In: Veas F, editor. *Acute Phase Proteins - Regulation and Functions of Acute Phase Proteins* [Internet]. InTech; 2011. p. 345–68. Available from: <https://www.intechopen.com/books/advanced-biometric-technologies/liveness-detection-in-biometrics>
  19. Candido S, Maestro R, Polesel J, Catania A, Maira F, Signorelli SS, et al. Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human cancer. *Oncotarget.* 2014;5(6):1576–94.
  20. Chen B, Li Y, Liu Y, Zang C, Wu M, Xu Z. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Ren Fail.* 2019;41(1):489–96.
  21. 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;51(3):335–51.
  22. Cho SY, Hur M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a promising novel biomarker for early detection of kidney injury. *Ann Lab Med.* 2018;38(5):393–4.
  23. Yim HE. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Kidney Diseases. *Child Kidney Dis.* 2015;19(2):79–88.
  24. 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 Apr;207(4):663–72.
  25. Schrezenmeier E V., Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol.* 2017;219(3):554–72.
  26. Forster CS, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: utility in urologic conditions. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2017 Mar 26;32(3):377–81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00467-016-3540-0>
  27. Lee H-E, Lee SH, Baek M, Choi H, Park K. Urinary Measurement of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin and Kidney Injury Molecule-1 Helps Diagnose Acute Pyelonephritis in a Preclinical Model. *J Biomarkers.* 2013;2013:1–6.
  28. 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.
  29. Nitta K, Okada K, Yanai M, Takahashi S. Aging and chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2014;38(1):109–20.
  30. Mallappallil M, Friedman EA, Delano BG, Mcfarlane SI, Salifu MO. Chronic kidney disease in the elderly: Evaluation and management. *Clin Pract.* 2014;11(5):525–35.
  31. Roux-Marson C, Baranski JB, Fafin C, Exterman G, Vigneau C, Couchoud C, et al. Medication burden and inappropriate prescription risk among elderly with advanced chronic kidney disease. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):1–12.
  32. Ataei N, Ameli S, Yousefifard 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.
33. Gan J, Zhou X. Comparison of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 in prediction of acute kidney injury in adults. *Med (United States)*. 2018;97(39).
  34. Sola-Del Valle DA, Mohan S, Cheng JT, Paragas NA, Sise ME, D'Agati VD, et al. Urinary NGAL is a useful clinical biomarker of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(7):2387–90.
  35. Kaul A, Behera M, Rai M, Mishra P, Bhaduarua D, Yadav S, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: As a predictor of early diabetic nephropathy in Type 2 diabetes mellitus. *Indian J Nephrol*. 2018;28(1):53.
  36. Tuan PNH, Quyen DBQ, Van Khoa H, Loc ND, Van My P, Dung NH, et al. Serum and Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels Measured at Admission Predict Progression to Chronic Kidney Disease in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury Patients. *Dis Markers*. 2020;2020.
  37. Murase K, Mori K, Yoshimura C, Aihara K, Chihara Y, Azuma M, et al. Association between Plasma Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Level and Obstructive Sleep Apnea or Nocturnal Intermittent Hypoxia. *PLoS One*. 2013;8(1):1–7.
  38. Wang J, Lv H, Luo Z, Mou S, Liu J, Liu C, et al. Plasma YKL-40 and NGAL are useful in distinguishing ACO from asthma and COPD. *Respir Res*. 2018;19(1):1–10.
  39. Devarajan P. The Use of Targeted Biomarkers for Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 Nov;17(6):469–79.
  40. Patel ML, Sachan R, Misra R, Kamal R, Shyam R, Sachan P. Prognostic significance of urinary NGAL in chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2015;8:139–44.
  41. Coppolino G, Comi N, Bolignano D, Patella G, Comi A, Provenzano M, et al. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Predicts Renal Function Decline in Patients With Glomerular Diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8(May):1–7.