

Artikel asli

EVALUASI PROSPEKTIF KADAR *NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN* URIN DAN KREATININ SERUM PASIEN *ACUTE KIDNEY INJURY* PASKA PEMBEDAHAN

Putu Arya Nugraha, I Wayan Sudhana

Divisi Ginjal dan Hipertensi, Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar

Email: nugrahaputuarya@yahoo.com

ABSTRACT

Acute Kidney Injury (AKI) is a common clinical finding that produces some serious health problem. Since the previously decades, the identification of AKI clinical practically based on laboratory test as Blood Urea Nitrogen (BUN) and *Serum Creatinin* (SC). Unfortunately, SC is not a reliable indicator of AKI in acute phase. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) is promisingly for an early biomarker of ischemic kidney injury. After performing the inclusion criteria and exclusion criteria, samples are underwent the operation then admitted to the ICU ward. Samples were followed and underwent serially laboratory examination of urine NGAL, SC and urine output according to the timetable of the research. Mean concentration of SC before operation and hour 0 hour, 6 hours, and 24 hours after operation for non AKI patients were as follow 0.83 ± 0.19 mg/dl; 0.83 ± 0.19 mg/dl; 0.89 ± 0.18 mg/dl; and 0.88 ± 0.25 mg/dl. And for AKI patients were 0.86 ± 0.21 ; 0.81 ± 0.20 mg/dl; 1.01 ± 0.20 mg/dl; and 1.84 ± 0.75 mg/dl. Mean concentration of urine NGAL on 0 hour, 3 hours, and 6 hours post operation non AKI patients were as follows 26.0 ± 27.7 ng/l; 24.4 ± 23.0 ng/l; and 32.6 ± 42.4 ng/l. While in AKI patients were 809.4 ± 379.0 ng/l; 732.0 ± 450.0 ng/l; and 651.4 ± 432.0 ng/l. The elevated concentration of urine NGAL among cases of AKI occurred earlier than the elevated concentration of SC.

Keywords: Urine NGAL, biomarker, AKI

PENDAHULUAN

Insiden *Acute Kidney Injury* (AKI) pada semua pasien yang menjalani rawat inap dilaporkan sekitar 7% dan pada pasien sakit kritis prevalensi AKI yang memerlukan prosedur dialisis adalah sebesar 5,7% dengan tingkat mortalitas mencapai 60,3%.¹ Di ruang perawatan intensif insiden AKI didapatkan sebesar 22% dengan variasi angka mulai dari 9% sampai 30% tanpa memandang penyebab atau faktor risiko AKI tersebut.² Kejadian AKI paska pembedahan non kardiak dilaporkan sekitar 7,5% sedangkan pembedahan kardiak didapatkan sampai 30%.³

Telah terjadi peningkatan morbiditas dan mortalitas terkait dengan AKI dan sampai

saat ini pendekatan terapeutiknya masih belum memuaskan. Berbagai alasan yang berhubungan dengan hal ini antara lain pemahaman yang belum sepenuhnya akan patofisiologi yang mendasarinya dan terbatasnya petanda biologis (*biomarker*) awal pada AKI. Sejak beberapa dekade yang telah lewat identifikasi suatu AKI secara klinik praktis didasarkan pada pemeriksaan laboratorium seperti *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan kreatinin serum.⁴

Namun sayang sekali, SC merupakan suatu indikator yang kurang *reliable* pada fase akut terjadinya gangguan fungsi ginjal. Beberapa alasan yang mendasarinya antara lain konsentrasi SC dapat sangat bervariasi dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, masa otot, metabolisme otot, pemakaian

obat dan status hidrasi. Konsentrasi SC belum berubah sampai fungsi ginjal berkurang secara bermakna. Pada fase akut, konsentrasi SC tidak dapat menggambarkan secara akurat fungsi ginjal sampai pada fase *equilibrium* tercapai, yang mana dapat terjadi pada beberapa hari. Petanda biologis urin konvensional seperti *cast* atau *fractional excretion of sodium* telah diketahui kurang sensitif dan tidak spesifik untuk deteksi dini AKI. Begitu pula petanda biologis yang lain seperti protein berat molekul tinggi dan protein tubulus atau enzim juga kurang spesifik dan terbatasnya metode pemeriksaan yang terstandarisasi.¹

Pada saat ini telah banyak dipelajari berbagai petanda biologis lebih baru yang dipercaya mampu mendeteksi lebih dini dan memiliki akurasi yang lebih tinggi pada AKI. Urin mengandung petanda biologis yang sensitif dan spesifik pada *renal injury* yang dapat mempresentasikan baik gangguan reabsorpsi tubulus, katabolisme molekul filtrasi maupun lepasnya protein sel tubulus sebagai respon terhadap cedera iskemik ginjal atau nefrotoksik. Berbagai petanda yang potensial dan saat ini masih dalam penelitian meliputi *N-acetyl-β-D-glucosaminidase*, *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL), *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1) dan Interleukin-18 (IL-18). Petanda-petanda biologis untuk *renal injury* yang baru ini secara substansial tampaknya akan dapat meningkatkan pendekatan diagnosis AKI. Sebelum dapat diterapkan dalam klinik praktis petanda biologis ini harus diuji pada studi klinis yang memiliki kekuatan memadai sehingga dengan demikian akan didapatkan petanda biologis AKI yang lebih sensitif dan spesifik yang pada akhirnya juga dapat mempengaruhi transformasi perawatan pasien dengan penyakit ginjal.⁵

Dari sejumlah biomarker AKI tersebut maka NGAL dalam urin merupakan salah satu petanda biologis AKI dalam urin yang paling banyak diteliti saat ini. NGAL juga dikenal sebagai *lipocalin-2*

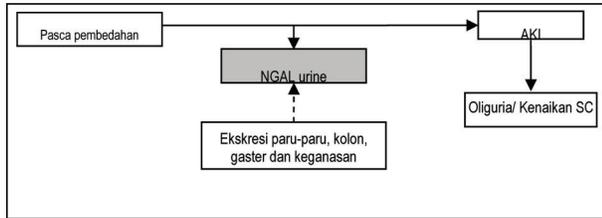
atau *siderocalin* pertama kali diidentifikasi sebagai suatu protein yang terdapat di dalam granula netrofil manusia dan ternyata pada binatang coba didapatkan potensi yang sangat menjanjikan sebagai petanda awal adanya cedera ginjal iskemik dan nefrotoksik.⁴

NGAL adalah suatu protein dengan berat molekul 25 kD yang terikat pada gelatinase dari sel netrofil. Pada keadaan normal NGAL diekskresi dalam kadar yang sangat rendah dari berbagai jaringan tubuh, seperti ginjal, paru, lambung dan kolon. Pada berbagai penelitian, penanda biologis tahap satu (percobaan binatang) telah dibuktikan bahwa NGAL adalah jenis protein yang paling cepat dan secara bermakna meningkat akibat adanya gangguan (*injury*) pada ginjal atau terjadinya proses nefrotoksik. NGAL dapat diperiksa dari darah maupun urin dan dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dini AKI oleh karena dapat terdeteksi 1 – 2 hari sebelum terjadinya kenaikan SC. NGAL tidak secara bermakna meningkat pada Penyakit Ginjal Kronik (PGK).⁶

Devarajan merangkum sejumlah studi NGAL pada AKI. Pada suatu studi potong lintang dengan subyek di ruang intensif yang terdiagnosis AKI menunjukkan adanya suatu peningkatan konsentrasi NGAL plasma lebih dari 10 kali lipat dan bahkan sampai 100 kali pada NGAL urin dengan metode Western blotting dibandingkan dengan kontrol. Konsentrasi NGAL plasma maupun urin berkorelasi kuat dengan konsentrasi SC. Biopsi ginjal pada pasien-pasien ini memperlihatkan adanya akumulasi yang intens dari *immuno-reactive* NGAL pada 50% korteks tubulus. Hasil ini merupakan petunjuk bahwa NGAL adalah protein yang memberikan respon sangat sensitif pada AKI.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perubahan kadar NGAL urin dan kadar SC pada pasien AKI dan non AKI paska pembedahan klasifikasi ASA 3 – 5 yang dirawat di ruang ICU di RSUP Sanglah Denpasar. Hasil penelitian ini

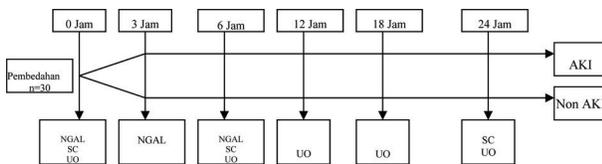
diharapkan dapat memberikan informasi mengenai NGAL urin sebagai petanda dini pada kejadian-kejadian AKI.



Gambar 1. Kerangka konsep penelitian

BAHAN DAN CARA

Rancangan penelitian ini adalah studi observasional untuk mengetahui perubahan kadar NGAL urin dan SC pada pasien AKI dan non AKI paska pembedahan klasifikasi ASA 3 – 5 yang dirawat di ruang ICU di RSUP Sanglah Denpasar. Sampel akan diikuti dan dilakukan pemeriksaan serial NGAL, SC dan UO (*Urin Output*) sesuai seperti *timetable* pada Gambar 2.



Gambar 2. *Timetable* pemeriksaan pada sampel penelitian

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien-pasien yang menjalani tindakan pembedahan klasifikasi ASA 3 – 5. Sampel pada penelitian ini adalah pasien-pasien yang setelah menjalani tindakan pembedahan klasifikasi ASA 3 – 5 dirawat di ruang ICU di RSUP Sanglah Denpasar yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi dan bersedia disertakan dalam penelitian pada Bulan April sampai Juni 2011. Kriteria inklusi yaitu pasien-pasien yang dirawat di ruang ICU setelah menjalani tindakan pembedahan klasifikasi ASA 3 – 5, usia 13 tahun sampai dengan

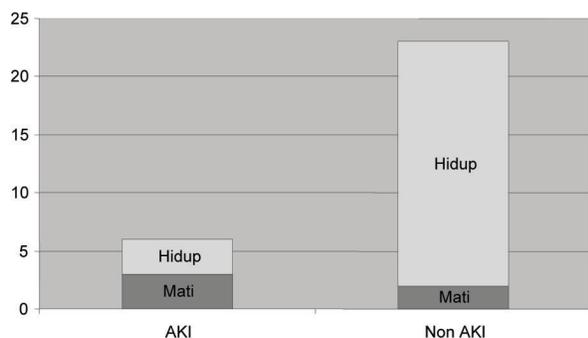
65 tahun dan bersedia mengikuti penelitian sampai selesai dengan menandatangani surat persetujuan kesediaan sebagai sampel penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien gagal ginjal kronik, pasien yang menggunakan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) dalam 2 minggu terakhir dan pasien yang menjalani pemeriksaan radiologis dengan media kontras dalam 48 jam terakhir. Besar sampel apabila simpangan baku selisih rerata ditetapkan 75 ng/ml, perbedaan 10 ng/ml dianggap bermakna dan *cut of point* digunakan 70 ng/ml dengan tingkat kemaknaan 0,05 dan kekuatan adalah 0,80 dengan menggunakan rumus: $n1 = n2 = 2 [(z\alpha + z\beta)/(x1 - x2)S]^2 = 2[(1,96 + 0,84)/(70 - 10)75]^2 = 30$. Maka akan didapatkan besar sampel penelitian adalah sebanyak 30 pasien paska pembedahan.

HASIL

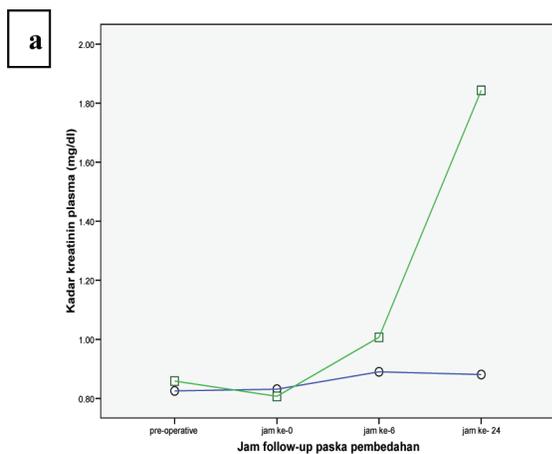
Tabel 1. Karakteristik dasar sampel

Variabel	Rerata ± SD (n = 29)
Umur (tahun)	33,2 ± 13,6
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	21 (72,4%)
Wanita	8 (27,6%)
Total	29 (100%)
Berat badan (kg)	58,7 ± 11,0
Kadar kreatinin plasma (mg/dl)	
AKI	
Pra pembedahan	0,86 ± 0,21
Paska pembedahan	
Jam ke-0	0,81 ± 0,20
Jam ke-6	1,01 ± 0,20
Jam ke-24	1,84 ± 0,75
Non AKI	
Pra pembedahan	0,83 ± 0,19
Paska pembedahan	
Jam ke-0	0,83 ± 0,19
Jam ke-6	0,89 ± 0,18
Jam ke-24	0,88 ± 0,25
Volume produksi urine paska pembedahan (ml)	
AKI	
Jam ke-6	225 ± 117
Jam ke-12	375 ± 197
Jam ke-18	488 ± 251
Jam ke-24	587 ± 334

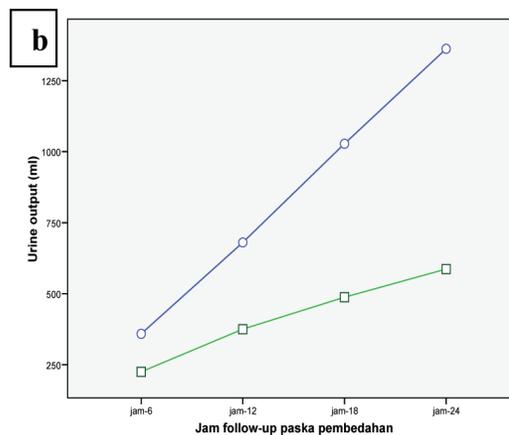
Variabel	Rerata ± SD (n = 29)
Non AKI	
Jam ke-6	359 ± 88
Jam ke-12	680 ± 159
Jam ke-18	1028 ± 236
Jam ke-24	1361 ± 325
Kadar NGAL urine paska pembedahan (ng/l)	
AKI	
Jam ke-0	809,4 ± 379,0
Jam ke-3	732,0 ± 450,0
Jam ke-6	651,4 ± 432,0
Non AKI	
Jam ke-0	26,0 ± 27,7
Jam ke-3	24,4 ± 23,0
Jam ke-6	32,6 ± 42,4



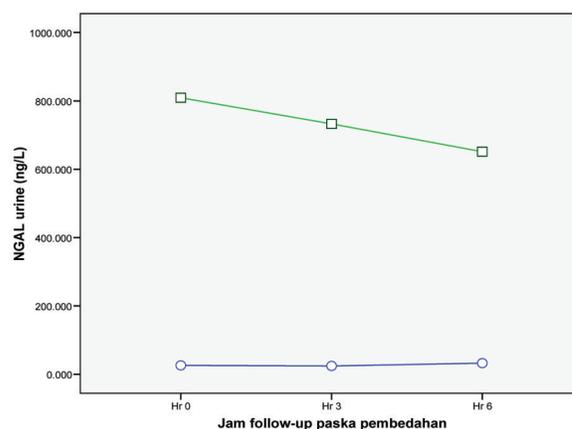
Gambar 3. Proporsi mortalitas AKI dan Non AKI



Gambar 4.a. Pola perubahan kadar kreatinin plasma kelompok AKI dan non AKI



Gambar 4.b. Pola perubahan volume urin kelompok AKI dan non AKI



Gambar 5. Pola perubahan kadar NGAL urine kelompok AKI dan non AKI

PEMBAHASAN

Di ruang perawatan intensif insiden AKI didapatkan sebesar 22% dengan variasi angka mulai dari 9% sampai 30% tanpa memandang penyebab atau faktor risiko AKI tersebut.² Pada penelitian ini kami mendapatkan insiden AKI di ruang ICU sebesar 20,7% pada populasi pasien-pasien paska pembedahan, dimana 6 orang subyek memenuhi kriteria AKI berdasarkan kriteria RIFLE

dari seluruh sampel sebanyak 29 orang yang diambil secara konsekutif. Sampel pada penelitian ini adalah pasien-pasien paska pembedahan dengan berbagai variasi diagnosis pembedahan meliputi pembedahan kardiovaskuler, laparotomi, pembedahan bidang traumatologi, pembedahan otak serta pembedahan bidang obstetri dan ginekologi. Jenis pembedahan memegang peranan yang sangat penting dalam menentukan risiko terjadinya AKI. Pada pembedahan jantung misalnya, rekonstruksi katup memberikan risiko terbesar terjadinya AKI. Secara umum faktor risiko dikelompokkan ke dalam kelompok risiko yang berhubungan dengan pasien dan kelompok risiko yang berhubungan dengan prosedur pembedahan itu sendiri. Namun penelitian ini tidak mencari hubungan antara AKI dengan jenis pembedahan atau keadaan ko-morbid pasien sebagai faktor risiko.

Meskipun sampai saat ini dalam klinik praktis SC masih umum digunakan dalam mendiagnosis AKI, namun SC merupakan suatu indikator yang kurang *reliable* pada fase akut terjadinya gangguan fungsi ginjal. Beberapa alasan yang mendasarinya antara lain konsentrasi SC dapat sangat bervariasi, dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, massa otot, metabolisme otot, pemakaian obat dan status hidrasi. Konsentrasi SC belum berubah sampai fungsi ginjal berkurang secara bermakna. Pada perubahan fase akut filtrasi glomerulus, konsentrasi SC tidak dapat menggambarkan secara akurat fungsi ginjal sampai pada fase *equilibrium*, yang mana dapat terjadi pada beberapa hari.⁷⁻⁹

Pada penelitian ini kami juga mendapatkan onset peningkatan kadar SC kelompok AKI baru terjadi setelah jam ke-6 paska pembedahan dan pada jam ke-24 kadar SC mencapai kurang lebih dua kali nilai *baseline*. Dibandingkan dengan referensi yang ada kenaikan kadar SC pada penelitian ini sudah termasuk cepat. Bennet, *et al.*¹⁰ mendapatkan onset kenaikan kadar SC pada pasien-pasien AKI paska pembedahan jantung adalah setelah jam ke-

24 dan mencapai puncak pada jam ke-48. Hal ini bisa disebabkan oleh karena pada penelitian kami terdapat kasus-kasus traumatologi yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan muskuloskeletal yang akan dapat mempercepat peningkatan kadar SC. Akibat peningkatan kadar SC yang agak terlambat ini maka perhatian kita dapat menjadi berkurang terhadap risiko gangguan fungsi ginjal lebih lanjut. *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) melakukan revisi klausul-klausul dari kriteria RIFLE dengan menambahkan bahwa kenaikan absolut kadar SC 0,3 mg/dl saja sudah sebaiknya dimasukkan sebagai AKI sehingga perhatian lebih dini bisa dilakukan untuk mencegah risiko kerusakan fungsi ginjal yang lebih berat.¹¹

Menurut ADQI, produksi urin merupakan penanda yang cukup sensitif dalam menilai penurunan fungsi ginjal dan pada penderita dengan kondisi kritis penurunan produksi urin seringkali mendahului peningkatan SC.^{12,13} Pada penelitian ini kami mendapatkan volume produksi urin pasien-pasien dengan AKI tampak jelas sudah berkurang (oliguria) sampai periode 6 jam paska pembedahan. Dalam pengamatan selanjutnya, pasien tetap mengalami keadaan oligouria sampai pengamatan 24 jam paska pembedahan. Sedangkan pada kelompok non AKI meskipun rerata volume produksi urin sampai jam ke-6 paska pembedahan juga relatif oligouria namun dengan penanganan yang diberikan tampak produksi urinnnya makin baik dan mencapai pola normal. Jadi dapat dikatakan parameter volume produksi urin adalah baik sebagai alat diagnosis AKI. Selain kurang invasif, monitoring volume produksi urin juga tidak memerlukan biaya seperti pemeriksaan kadar SC. Oleh karena itu pencatatan produksi volume urin sangat disarankan sebagai cara yang efisien dan efektif dalam mendeteksi ada tidaknya gangguan fungsi ginjal.¹

Sejumlah laporan dari berbagai penelitian telah secara konsisten menemukan baik sensitifitas

maupun spesifisitas NGAL pada AKI. Mishra, dkk.¹⁴ secara prospektif meneliti sampel urin dan serum serial dari 71 anak-anak yang menjalani pembedahan *bypass* kardiopulmonal (CPB) dan NGAL urin yang diperiksa 2 jam setelah CPB hampir secara sempurna dapat memprediksi pasien yang mana akan mengalami AKI (AUC-ROC 0,998). Parikh, dkk.⁴ meneliti NGAL urin pada 53 pasien yang menjalani cangkok ginjal mendapatkan level NGAL secara bermakna lebih tinggi pada resipien dari donor yang telah meninggal dengan *Delayed Graft Function/DGF* (n = 10, median 3.306 ng/mg creatinin) dibandingkan dengan *prompt graft function* (n = 20, median 756 ng/mg creatinin). Wagener, dkk.⁵ mendapatkan level NGAL urin post operatif hampir mencapai 20 kali lipat lebih tinggi pada pasien-pasien yang mendapat aprotinin dibandingkan dengan mereka yang mendapatkan epsilon amino-caproic acid. NGAL urin juga didapatkan dengan level lebih tinggi setelah tindakan angiografi koroner pada 13 pasien dengan AKI dibandingkan dengan 27 kontrol tanpa AKI.

Devarajan menelaah sejumlah studi NGAL pada AKI. Pada suatu studi *cross-sectional* subyek di ruang intensif yang terdiagnosis AKI menunjukkan adanya suatu peningkatan konsentrasi NGAL plasma lebih dari 10 kali lipat dan bahkan sampai 100 kali pada NGAL urin dengan metode Western blotting dibandingkan dengan kontrol. Baik konsentrasi NGAL plasma maupun urin berkorelasi kuat dengan konsentrasi SC.⁷⁻⁹ Pada penelitian ini kami mendapatkan kadar NGAL urin telah meningkat ($809,4 \text{ ng/l} \pm 379,0$) pada jam ke-nol paska pembedahan dibandingkan dengan nilai standar pada orang normal (non AKI) yang berkisar $0,5 - 7,0 \text{ ng/l}$. Peningkatan ini hampir setara dengan 100 kali lipat dari nilai rentang standar sehingga sesuai dengan apa yang didapatkan Devarajan dalam sejumlah telaahnya. Sedangkan peningkatan kadar NGAL urin yang terjadi lebih cepat pada penelitian ini dibandingkan dengan berbagai penelitian dalam

referensi bisa disebabkan oleh karena pada penelitian ini terdapat sejumlah kasus pembedahan di bidang traumatologi. Kasus-kasus di bidang traumatologi dapat menyebabkan antara lain perdarahan, trauma multipel yang berat, kerusakan organ vital sehingga dapat menimbulkan instabilitas hemodinamik yang dapat berperan sebagai faktor pre renal gangguan fungsi ginjal.

Hal-hal ini dapat menyebabkan proses cedera ginjal tersebut telah terjadi sebelum pembedahan dikerjakan meskipun di bidang traumatologi tindakan pembedahan sebagai upaya kuratif umumnya dikerjakan secara gawat darurat. Oleh karena itu kadar NGAL urin dapat telah meningkat lebih awal pada keadaan-keadaan ini mengingat dari berbagai kepustakaan NGAL urin memang diketahui sangat sensitif pada keadaan cedera ginjal. Sementara pada penelitian-penelitian tentang NGAL pada AKI di kepustakaan umumnya menggunakan sampel homogen pembedahan pada jantung sehingga onset cedera iskemik pre renal dapat diperkirakan secara lebih pasti dan tidak dipengaruhi oleh faktor trauma. Meskipun pada AKI penelitian ini peningkatan kadar NGAL urin terjadi begitu cepat namun sebaliknya pada kelompok non AKI peningkatan ini tidak terjadi, hal ini mengindikasikan NGAL urin juga spesifik dalam mendiagnosis AKI.

KESIMPULAN

Pada kasus-kasus AKI dalam penelitian ini peningkatan kadar NGAL urin terjadi mendahului peningkatan kadar SC maupun penurunan volume produksi urin. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk dapat menilai sensitivitas dan spesifisitas NGAL urin sebagai sarana diagnosis AKI. Mengingat insiden AKI masih cukup tinggi dan memberikan risiko mortalitas yang cukup besar maka risiko akan terjadinya AKI perlu lebih diperhatikan secara lebih dini sehingga nantinya dapat memberikan penanganan yang lebih dini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). NIH Public Access 2008;241:89-94.
2. Thakar CV, Annette C, Freyberg R, Almenof P, Render M. Incidence and outcomes of AKI in intensive care unit: a veteran administration study. *Critical Care Medicine* 2009;37(9):2552-8.
3. Murray P. Who is at increased risk for AKI following non-cardiac surgery. *Crit Care* 2009;13(4):171-3.
4. Waikar SS, Bonventre JV. Biomarkers for the diagnosis acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008;109:192-97.
5. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of AKI. *Clin J Am Soc Nephro* 2008;13:844-61.
6. Ronco C. N-GAL: Diagnosing AKI as soon as possible. *Critical Care* 2007;11:173-7.
7. Deravajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new path for an old shuttle. *Cancer Therapy* 2007;5:463-70.
8. Devarajan P. Update on mechanism of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1503-20.
9. Devarajan P. Emerging biomarkers for acute kidney injury. *CLI Renal Disease* 2009;23:234-42.
10. Bennet M, Catherine L, Qing M, Sudha D, Granier F, Workman R, et al. Urin NGAL predicts severity of AKI after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:665-73.
11. Lattanzio M, Kopyt N. Acute kidney injury: new concept in definition, diagnosis, pathophysiology and treatment. *J Am Osteopath Assoc* 2009;109:13-9.
12. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation critical care. *Neprol Dial Transplant* 2008;23:2126-8.
13. Bagshaw SM. Short- and long-term survival after acute kidney injury. *Neprol Dial Transplant* 2008;23:2126-8.
14. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsfenes M, Mang Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-8.