

BIOMARKER TERKINI SEBAGAI ALAT DIAGNOSIS DAN PROGNOSIS GAGAL GINJAL AKUT PADA ANAK: SEBUAH REVIEW

Jermansyah DD Khairi^{1*}, Dirga Asna Ceria²

RSUD dr. Raden Soedjono Selong¹, RSUD Asy-Syifa²

*Corresponding Author : jermansyah.jd@gmail.com

ABSTRAK

Gagal ginjal akut atau *acute kidney injury* (AKI) merupakan sindrom klinis yang mengancam jiwa disebabkan oleh gangguan fungsi ginjal secara mendadak. Pada anak, prevalensi AKI mencapai 10-20% pada pasien anak yang dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU). Sistem skoring yang sering dipakai adalah *Pediatric Risk Injury Failure Loss End Stage* (PRIFLE), *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), dan *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO). Namun, penggunaan kadar kreatinin serum sebagai basis skoring tidak terlalu akurat untuk menggambarkan perubahan laju filtrasi glomerulus pada keadaan fungsi ginjal yang terus berubah, sehingga dibutuhkan biomarker yang lebih presisi untuk mendeteksi dini gagal ginjal akut. Tujuan penelitian untuk mengetahui biomarker terkini untuk mendeteksi dan memprediksi prognosis AKI pada anak. Metode penelitian tinjauan literatur dari tiga *database* PubMed, DOAJ, dan Cochrane yang diterbitkan dalam rentang waktu 5 tahun terakhir yaitu dari 2018-2022. Terdapat 41 literatur melaporkan biomarker yang efektif untuk mendiagnosis AKI pada anak, seperti NGAL, IL-18, Cystatin C urin dan serum, uNAG, IGFBP-7 dan TIMP-2, KIM-1. Kadar uNGAL sangat dapat memprediksi AKI dengan interval kepercayaan 95% [(CI) 0,61-0,92]. Sensitivitas 72,7% dan spesifisitas 89,9%. Kesimpulan yaitu NGAL, IL-18, fosfat, Cystatin C urin dan serum, IGFBP-7 dan TIMP-2, KIM-1 serta uNAG dapat mendeteksi AKI lebih baik pada anak dengan penyakit kritis.

Kata kunci : anak, biomarker terkini, diagnosis, penyakit ginjal akut, prognosis

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a life-threatening clinical syndrome caused by a sudden disturbance of kidney function. In children, the prevalence of AKI reaches 10-20% in pediatric patients treated in the Pediatric Intensive Care Unit (PICU). The scoring systems that are often used are Pediatric Risk Injury Failure Loss End Stage (PRIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN), and Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). However, the use of serum creatinine level as a basis for scoring is not very accurate in describing changes in glomerular filtration rate in changing renal function states, so a more precise biomarker is needed to detect acute kidney failure early. To know the latest biomarkers to detect and predict the prognosis of AKI in children. Methods is Literature review of three PubMed, DOAJ, and Cochrane databases published within the last 5 years, from 2018-2022. There are 41 literatures reporting effective biomarkers for diagnosing AKI in children, such as NGAL, IL-18, urine and serum cystatin C, uNAG, IGFBP-7 and TIMP-2, KIM-1. uNGAL levels were highly predictive of AKI with a 95% confidence interval [(CI) 0.61-0.92]. Sensitivity 72.7% and specificity 89.9%. Conclusion is NGAL, IL-18, urine and serum cystatin C, IGFBP-7 and TIMP-2, KIM-1u, and also uNAG can better detect AKI in children with critical illness.

Keywords : acute kidney injury, pediatric, novel biomarker, diagnostic, prognosis

PENDAHULUAN

Gagal ginjal akut atau *acute kidney injury* (AKI) merupakan sindrom klinis yang mengancam jiwa disebabkan oleh gangguan fungsi ginjal secara mendadak (paling sering *reversibel*) yang ditandai dengan retensi sisa metabolisme nitrogen dalam darah disertai dengan adanya gangguan keseimbangan cairan, elektrolit dan asam-basa dalam darah (Dobilené et al., 2019). Pada pasien *critical illness* yang dirawat di ICU, prevalensi AKI mencapai 60%. Sedangkan pada anak, prevalensi AKI mencapai 10-20% pada pasien anak yang dirawat di

Pediatric Intensive Care Unit (PICU) (Ishak et al., 2022). *Critical illness* merupakan kondisi lanjutan dari suatu penyakit dimana penyakit yang diderita oleh pasien menyebabkan kegagalan fungsi organ atau kematian dan membutuhkan tatalaksana darurat segera, seperti sepsis, syok, atau obstruksi jalan napas (EISadek et al., 2020).

AKI juga merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada pasien anak yang telah dilakukan operasi jantung dengan insidens antara 9,6% - 52%. Sebuah penelitian kohort yang dilakukan selama 10 tahun melibatkan lebih dari 90.000 pasien dan lebih dari 20 ICU, menunjukkan peningkatan kejadian AKI sebesar 2,8% per tahun. Di negara maju, salah satu penyebab gagal ginjal akut tersering pada dewasa dan anak adalah sepsis dengan prevalensi 26-50% dibandingkan dengan gagal ginjal akut akibat penyakit ginjal primer yaitu sebanyak 7-10% (Kairupan & Palar, 2020). AKI merupakan salah satu komplikasi yang sering terjadi pada pasien anak dengan prevalensi mencapai 30% pada pasien anak yang dirawat di PICU dan 5% pada pasien *non-critically ill* (Hanson et al., 2021). AKI juga terjadi sebagai komplikasi pada 51% pasien dengan sepsis (Wang et al., 2020).

Gagal ginjal akut secara garis besar dibagi menjadi 3 jenis berdasarkan etiologinya, yaitu pre-renal, renal, dan post-renal. Penyebab AKI pre-renal terbanyak yaitu hipoperfusi ginjal yang dapat disebabkan oleh hipovolemia atau menurunnya volume sirkulasi yang efektif. Gagal ginjal akut renal dapat disebabkan oleh glomerulonefritis akut, vaskulitis, nefritis interstisial akut dan paling sering disebabkan oleh nekrosis tubular akut (NTA) akibat sepsis. Sedangkan AKI post-renal disebabkan oleh adanya obstruksi intrarenal dan ekstrarenal (Kairupan & Palar, 2020).

Terdapat berbagai macam sistem skoring berdasarkan kadar kreatinin serum dan urine output untuk mengidentifikasi terjadinya gagal ginjal akut. Beberapa sistem skoring yang sering dipakai adalah *Pediatric Risk Injury Failure Loss End Stage (PRIFLE)*, *Acute Kidney Injury Network (AKIN)*, dan *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Namun, penggunaan kadar kreatinin serum sebagai basis skoring tidak terlalu akurat untuk menggambarkan perubahan laju filtrasi glomerulus pada keadaan fungsi ginjal yang terus berubah, sehingga dibutuhkan biomarker yang lebih presisi untuk mendeteksi dini gagal ginjal akut (Burra et al., 2018). Saat ini, peningkatan kreatinin serum sering digunakan untuk mendiagnosis terjadinya AKI, namun seringkali serum kreatinin akan meningkat setelah terjadinya kegagalan fungsi ginjal (Nautiyal et al., 2022). Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai biomarker AKI yang lebih berkorelasi terhadap kerusakan sel pada ginjal dan dapat mendeteksi AKI lebih cepat dan akurat dibandingkan peningkatan kadar kreatinin serum. Biomarker AKI terbaru harus non invasif, mudah dan cepat dalam mendeteksi, spesifik dan sensitif untuk mengidentifikasi kejadian AKI sehingga dapat dilakukan tatalaksana yang tepat dan dapat memprediksi *outcomes* yang akan terjadi dari penyakit tersebut (Dobilené et al., 2019). Tujuan penelitian untuk mengetahui biomarker terkini untuk mendeteksi dan memprediksi prognosis AKI pada anak.

METODE

Penulis melakukan pencarian, seleksi, dan peninjauan literatur-literatur dengan metode tinjauan pustaka terkait biomarker terkini sebagai alat diagnosis dan prognosis gagal ginjal akut pada anak dengan kata kunci biomarker, *pediatric*, dan *acute kidney injury (AKI)*. Sumber literatur yang digunakan yaitu PubMed, DOAJ, dan Cochrane yang diterbitkan dalam rentang waktu 5 tahun terakhir yaitu dari tahun 2018-2022. Dari hasil pencarian tersebut didapatkan total jurnal dari Pubmed sebanyak 220 jurnal, DOAJ sebanyak 43 jurnal, dan Cochrane sebanyak 28 jurnal. Setelah itu, dilakukan seleksi jurnal dengan kriteria akses terbuka dan yang memenuhi kriteria didapatkan 41 jurnal. Penulisan dimulai dengan melakukan peninjauan isi

dari setiap literatur yang memenuhi kriteria penulis, melakukan tukar pikiran, dan pemeriksaan silang dengan sumber-sumber primer lainnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak lebih dari 26 biomarker untuk mendeteksi AKI telah dikembangkan saat ini (Burra et al., 2018). Berikut beberapa biomarker terkini yang dapat digunakan sebagai alat diagnosis gagal ginjal akut pada anak.

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)

Protein spesifik seperti *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) adalah salah satu biomarker terkini yang dipakai untuk mendeteksi kerusakan ginjal. Biomarker ini akan meningkat kadarnya secara spesifik dan sensitif pada saat *early stages* AKI bahkan sebelum terdeteksi oleh kreatinin serum. Peningkatan kadar biomarker ini pada urin, bukan pada serum, dapat memprediksi kerusakan ginjal lebih akurat (Dobilené et al., 2019). NGAL merupakan salah satu protein 25-kDa, termasuk kedalam golongan lipocalin. NGAL disekresikan dengan konsentrasi yang rendah pada ginjal yang normal, dan juga dapat ditemukan pada beberapa organ lain seperti paru-paru, lambung, dan kolon. NGAL dapat dengan mudah dideteksi di darah dan juga urin segera setelah ginjal mengalami kerusakan (Sun et al., 2022). Dalam sebuah studi, diukur kadar NGAL dan juga konsentrasi mikroalbuminuria pada 30 pasien anak di PICU didapatkan bahwa uNGAL secara signifikan meningkat pada pasien gagal ginjal akut anak di PICU ($p=0.022$). (Ishak et al., 2022) Kadar uNGAL sangat dapat memprediksi AKI dengan interval kepercayaan 95% [(CI) 0,61-0,92]. Sensitivitas 72,7% dan spesifisitas 89,9% (Kari et al., 2018).

Biomarker AKI pada Pasien Anak Setelah Dilakukan Operasi Jantung

Gagal ginjal akut juga berhubungan dengan komplikasi sistemik seperti volume overload, dan ketidakseimbangan elektrolit. Hiperfosfatemia adalah salah satu komplikasi yang dapat terjadi pada AKI disebabkan karena menurunnya aktivitas ekskresi pada ginjal. Hiperfosfatemia yang persisten (>12 jam) terjadi pada ginjal yang mengalami gangguan. Kadar normal fosfat pada *infant* yaitu 6-8 mg/dl, pada anak yaitu 4.5-5.5mg/dl, dan dewasa sekitar 2.7-4.5mg/dl. Pada pasien anak dengan AKI setelah dilakukan operasi jantung, kadar fosfat serum sangat *cost-effective* dan dapat dengan mudah memprediksi AKI pada tahap awal yaitu 24 jam lebih awal dibandingkan menggunakan kreatinin serum. Sebuah studi melibatkan 51 pasien anak berumur 3 minggu-12 tahun yang menjalani operasi jantung elektif, menunjukkan bahwa kadar fosfat serum secara signifikan berhubungan dengan kejadian AKI ($P = 0.0001$) (Burra et al., 2018).

Cystatin C (CysC)

Biomarker terkini yang juga bisa digunakan untuk mendeteksi AKI adalah kadar Cystatin C pada urin (uCysC). Cystatin C merupakan sebuah protein 13-kDa yang secara normal difiltrasi dan direabsorpsi secara keseluruhan di tubulus proksimal ginjal, sehingga tidak normal jika protein ini ditemukan pada urin dengan kadar yang signifikan. Peningkatan kadar CysC di urin menunjukkan kerusakan atau gangguan pada tubulus ginjal. Urinary CysC (uCysC) telah terbukti dapat menjadi biomarker untuk mendiagnosis AKI pada pasien di ICU. *Subclinical* AKI dapat terjadi tanpa terdeteksi adanya gangguan pada ginjal. uCysC dapat menjadi biomarker yang sensitif juga untuk mendeteksi *subclinical* AKI. Peningkatan uCysC dapat menggambarkan kerusakan yang terjadi pada tubulus ginjal dan dapat memprediksi AKI 24-48 jam lebih awal sebelum kreatinin serum (Fang et al., 2018).

Sebuah meta-analisis melaporkan bahwa serum Cystatin C memiliki nilai diagnostik yang lebih besar dalam mendeteksi AKI pada anak-anak dan remaja daripada Cystatin C pada urin. Dalam studi akurasi diagnostik Ataei, et al., uji menggunakan serum CysC pada 96 anak usia 27-36 bulan memiliki sensitivitas dan spesifisitas 0.92 (0.62-0.99) dan 0.64 (0.52-0.74) (Ataei et al., 2018). Kadar Cystatin C serum meningkat 48 jam sebelum kreatinin serum, sehingga lebih dapat diandalkan dalam memprediksi AKI pada neonatus dengan penyakit kritis dibandingkan kreatinin serum (ElSadek et al., 2020). Studi lain mengukur kadar serum CysC pada 60 neonatus dengan RDS pada hari kehidupan -1, -3 dan -7. Sebanyak 24 (40%) di antaranya mengalami AKI. Serum CysC adalah penanda awal untuk AKI pada neonatus dengan RDS, memprediksi perkembangan AKI dalam 72 jam ($P = 0,001$) (Mohey El-Gammasy et al., 2018).

Perbandingan Cystatin C-based eGFR dan Cr-Based eGFR

Sebuah studi meneliti kejadian AKI pada pasien anak yang menjalani kemoterapi untuk acute *Lymphoblastic Leukemia* (ALL) /*Lymphoblastic Lymphoma* (LBL) dan membandingkan kegunaan serum Cystatin C (CysC)- dan kreatinin (Cr)-based *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) sebagai tindakan diagnostik. Waktu rata-rata untuk diagnosis AKI secara signifikan lebih pendek pada eGFR berbasis CysC daripada di eGFR berbasis Cr (8 vs. 17 hari, $p < 0,001$). Dalam penelitian ini, semua pasien dengan ALL/LBL pediatrik dapat mengembangkan AKI ringan selama perawatan. eGFR berbasis CysC lebih efektif daripada eGFR berbasis Cr untuk diagnosis dini AKI (Yamazoe et al., 2021).

IGFBP-7 dan TIMP-2

IGFBP-7 dan TIMP-2 adalah molekul pelindung yang terlibat dalam proses apoptosis, inflamasi, dan iskemik sel disebabkan oleh berbagai gangguan. Dalam sebuah penelitian ditemukan bahwa kadar IGFBP-7 dan TIMP-2 dalam urin meningkat secara signifikan pada kelompok *Contrast-Induced Acute Kidney Injury* (CI-AKI) pada 2 jam dan 6 jam setelah injeksi *Contrast Medium* (CM). *Contrast-Induced Acute Kidney Injury* (CI-AKI) adalah sebuah kejadian menurunnya fungsi ginjal setelah pemberian injeksi intravaskular *Contrast Medium* (CM). CI-AKI adalah salah satu kejadian iatrogenic yang sering terjadi sebagai penyebab gagal ginjal akut. Selain IGFBP-7 dan TIMP-2, NGAL juga dapat digunakan sebagai biomarker untuk mendeteksi dini CI-AKI. Studi menunjukkan bahwa urinary NGAL (uNGAL) meningkat 2 jam dan terus mencapai kadar puncaknya pada saat 6 jam pada pasien dengan CI-AKI (Sun et al., 2022).

Produk dari *tissue inhibitor metalloproteinase-1* dan *insulin-like growth factor binding protein-7* konsentrasi/1,000 (TIMP-1) \times (IGFBP-7) menghasilkan stratifikasi risiko cedera ginjal akut pada orang dewasa dengan penyakit kritis. Kemudian telah dilakukan penelitian untuk mengukur (TIMP-1) \times (IGFBP-7) pada bayi dan anak yang mengalami operasi bypass kardiopulmonal. Tetapi hasilnya tidak terkait dengan cedera ginjal akut, dialisis, dan/atau kematian sehingga tidak dapat memprediksi *cardiac surgery-related acute kidney injury* (Bojan et al., 2020). Dalam studi lain, 50 (22%) dari 230 anak dengan *Cardiopulmonary Bypass* (CPB) mengembangkan AKI stadium 2–3 dalam 72 jam setelah inisiasi CPB. Urin [TIMP-2] \times [IGFBP7] mampu memprediksi AKI berat fase akhir (tetapi bukan AKI fase awal) pada 2 jam pertama setelah inisiasi CPB (Tao et al., 2022).

Biomarker Sepsis-Associated AKI

Sepsis adalah suatu kondisi yang mengancam nyawa, terjadi karena disregulasi respon tubuh terhadap infeksi dan dapat menyebabkan kegagalan fungsi organ. Salah satu kegagalan organ yang sering terjadi pada pasien sepsis adalah gagal ginjal akut. Dalam sebuah penelitian, dilakukan uji pada beberapa metabolit urin pada pasien anak dengan menggunakan alat *ultra-*

performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-QTOF/MS) untuk selanjutnya dianalisis metabolit urin yang potensial sebagai biomarker AKI. Dari penelitian tersebut didapatkan bahwa *L-histidine*, *DL-indole-3-lactic acid*, *trimethylamine N-oxide* dan *caprylic acid* berhubungan dengan sepsis AKI pada saat 12 dan 24 jam. *Gentisaldehyde*, *3-ureidopropionate*, *N4-acetylcytidine*, dan *3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol sulfate* juga berhubungan dengan sepsis AKI (Wang et al., 2020).

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1)

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) adalah sebuah protein sel epithelial transmembran tipe-1 yang memegang peran dalam peristiwa kerusakan tubulointersisial. *Urinary KIM-1 (uKIM-1)* berhubungan dengan iskemik akut atau nekrosis pada tubulus ginjal. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa uKIM-1 dan uKIM-1/kreatinin adalah indikator yang baik untuk mendiagnosis dini AKI pada neonatus. Didapatkan juga bahwa rasio uKIM-1/kreatinin lebih sensitif dibandingkan uKIM-1 saja atau kreatinin saja dalam mendeteksi AKI pada *critically ill* neonatus (ElSadek et al., 2020).

N-acetyl- β -D-glucosaminidase (uNAG)

Sebuah studi menunjukkan biomarker urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (uNAG) dapat mendeteksi AKI. Dengan keterbatasan yang diketahui, pengukuran berulang uNAG dapat memberikan bantuan yang signifikan untuk mendeteksi dan menghindari nefrotoksisitas dengan menunjukkan tren perubahan kerusakan tubulus ginjal (Bíró et al., 2022).

Biomarker Sebagai Alat Prognosis Gagal Ginjal Akut Pada Anak

Sebuah studi yang melibatkan 107 pasien *critically ill* anak akibat AKI dengan rentang umur 1 bulan hingga 18 tahun, menunjukkan bahwa NGAL pada urin (uNGAL) secara signifikan berhubungan dengan AKI tidak hanya pada hari ke-1, namun juga pada 48 jam uNGAL dapat menjadi biomarker yang baik untuk memprediksi perkembangan AKI. uNGAL terbukti dapat menjadi alat prognostik yang baik untuk AKI. Dalam kasus pasien di PICU, uNGAL dapat diperiksa selama 3 hari pertama pada pasien dengan risiko AKI. Selain itu, kadar interleukin 18 pada urin (uIL-18) > 69.24 pg/mL yang terdeteksi pada hari pertama berkorelasi dengan perkembangan AKI. Sebuah studi menunjukkan bahwa uIL-18 dapat menjadi alat prognostic yang baik untuk memprediksi perkembangan AKI (Dobilené et al., 2019).

KESIMPULAN

Saat ini, sudah banyak diteliti biomarker yang dapat digunakan sebagai alat diagnostik dan prediksi keparahan gagal ginjal akut (AKI) pada anak. NGAL, IL-18, fosfat, Cystatin C urin dan serum, IGFBP-7 dan TIMP-2, KIM-1, serta uNAG dapat mendeteksi AKI lebih baik pada pasien anak dengan penyakit kritis atau dengan riwayat operasi dan kemoterapi. uNGAL dan serum CysC juga dapat memprediksi prognosis AKI pada pasien.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kami ucapkan pada seluruh pihak yang memberikan kontribusi pada penelitian ini sehingga artikel penelitian ini bisa diterbitkan dan bermanfaat.

DAFTAR PUSTAKA

Ataei, N., Ameli, S., Yousefifard, M., Oraei, A., Ataei, F., Bazargani, B., Abbasi, A., & Hosseini, M. (2018). Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and

- Cystatin C in Early Detection of Pediatric Acute Kidney Injury; a Diagnostic Accuracy Study. *Emergency*.
http://gateway.webofknowledge.com/gateway/Gateway.cgi?GWVersion=2&SrcAuth=ORCID&SrcApp=OrcidOrg&DestLinkType=FullRecord&DestApp=WOS_CPL&KeyUT=WOS:000428131600001&KeyUID=WOS:000428131600001
- Benoit, S. W., Dixon, B. P., Goldstein, S. L., Bennett, M. R., Lane, A., Louder, D. T., Rotz, S. J., Gloude, N. J., Lake, K. E., Litts, B., & Davies, S. M. (2019). A novel strategy for identifying early acute kidney injury in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, *54*(9), 1453–1461. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0428-6>
- Bíró, E., Szegedi, I., Kiss, C., Oláh, A. V., Dockrell, M., Price, R. G., & Szabó, T. (2022). The role of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase in early detection of acute kidney injury among pediatric patients with neoplastic disorders in a retrospective study. *BMC Pediatrics*, *22*(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03416-w>
- Bojan, M., Pieroni, L., Semeraro, M., & Froissart, M. (2020). Cell-Cycle Arrest Biomarkers: Usefulness for Cardiac Surgery-Related Acute Kidney Injury in Neonates and Infants*. *Pediatric Critical Care Medicine*, *21*(6), 563–570. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002270>
- Burra, V., Nagaraja, P. S., Singh, N. G., Prabhakar, V., & Manjunatha, N. (2018). Early prediction of acute kidney injury using serum phosphorus as a biomarker in pediatric cardiac surgical patients. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, *21*(4), 455–459. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_14_18
- Dobilienė, D., Masalskienė, J., Rudaitis, Š., Vitkauskienė, A., Pečiulytė, J., & Kėvalas, R. (2019). Early diagnosis and prognostic value of acute kidney injury in critically ill patients. *Medicina (Lithuania)*, *55*(8). <https://doi.org/10.3390/medicina55080506>
- ElSadek, A. E., El gafar, E. A., Behiry, E. G., Nazem, S. A., & Abdel haie, O. M. (2020). Kidney injury molecule-1/creatinine as a urinary biomarker of acute kidney injury in critically ill neonates. *Journal of Pediatric Urology*, *16*(5), 688.e1-688.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2020.06.030>
- Fang, F., Hu, X., Dai, X., Wang, S., Bai, Z., Chen, J., Pan, J., Li, X., Wang, J., & Li, Y. (2018). Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. *Critical Care*, *22*(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2193-8>
- Hanson, H. R., Carlisle, M. A., Bensman, R. S., Byczkowski, T., Depinet, H., Terrell, T. C., Pitner, H., Knox, R., Goldstein, S. L., & Basu, R. K. (2021). Early prediction of pediatric acute kidney injury from the emergency department: A pilot study. *American Journal of Emergency Medicine*, *40*, 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.01.046>
- Ishak, S. K. I., El Aguizy, F., Elsebaie, E. H., Youssef, M. R. L., Ismail, M. M., Abdelraouf, F. H., Abdel Ghaffar, H. A., & Riad, N. M. (2022). Role of urinary NGAL and microalbuminuria in the detection of subclinical acute kidney injury in pediatric intensive care unit and diabetic children. *Pediatrica Medica e Chirurgica*, *44*(2). <https://doi.org/10.4081/pmc.2022.285>
- Kairupan, J. D., & Palar, S. (2020). Gangguan Ginjal Akut et Kausa Sepsis: Laporan Kasus. *Medical Scope Journal*, *2*(1). <https://doi.org/10.35790/msj.2.1.2020.31670>
- Kari, J. A., Shalaby, M. A., Sofyani, K., Sanad, A. S., Ossra, A. F., Halabi, R. S., Aljuhani, M. H., Toffaha, W. M., Moria, F. A., Sabry, S., Ahmed, H. A. A., Alhasan, K. A., Sharief, S., & Safdar, O. (2018). Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and serum cystatin C measurements for early diagnosis of acute kidney injury in children admitted to PICU. *World Journal of Pediatrics*, *14*(2), 134–142. <https://doi.org/10.1007/s12519-017-0110-x>
- Mohey El-Gammasy, T., Mohamed Shinkar, D., Refaat Mohamed, N., & Rasmy Al-Halag, A.

- (2018). Serum cystatin C as an early predictor of acute kidney injury in preterm neonates with respiratory distress syndrome. *QJM: An International Journal of Medicine*, *111*(suppl_1). <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy200.164>
- Nautiyal, A., Sethi, S. K., Sharma, R., Raina, R., Tibrewal, A., Akole, R., Gupta, A., Bhan, A., & Bansal, S. B. (2022). Perioperative albuminuria and clinical model to predict acute kidney injury in paediatric cardiac surgery. *Pediatric Nephrology*, *37*(4), 881–890. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05219-0>
- Sun, Q., Kang, Z., Li, Z., & Xun, M. (2022). Urinary NGAL, IGFBP-7, and TIMP-2: novel biomarkers to predict contrast medium-induced acute kidney injury in children. *Renal Failure*, *44*(1), 1201–1206. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2075277>
- Tao, Y., Heskia, F., Zhang, M., Qin, R., Kang, B., Chen, L., Wu, F., Huang, J., Brengel-Pesce, K., Chen, H., Mo, X., Liang, J., Wang, W., & Xu, Z. (2022). Evaluation of acute kidney injury by urinary tissue inhibitor metalloproteinases-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 after pediatric cardiac surgery. *Pediatric Nephrology*, *37*(11), 2743–2753. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05477-6>
- Wang, S., Xiao, C., Liu, C., Li, J., Fang, F., Lu, X., Zhang, C., & Xu, F. (2020). Identification of Biomarkers of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Based on UPLC-QTOF/MS. *Inflammation*, *43*(2), 629–640. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01144-5>
- Yamazoe, T., Akagawa, S., Matsuno, R., Akagawa, Y., Yamanouchi, S., Omachi, T., Kimata, T., Tsuji, S., & Kaneko, K. (2021). Superiority of cystatin c over creatinine for early diagnosis of acute kidney injury in pediatric acute lymphoblastic leukemia/ lymphoblastic lymphoma. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, *254*(3), 163–170. <https://doi.org/10.1620/tjem.254.163>