



Hubungan *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* dengan Kejadian *Acute Kidney Injury* Pada Pasien Sepsis yang Dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU)

Abd Qadir Jaelani^{1*}, Syafri Kamsul Arif¹, Faisal Muchtar¹, Haizah Nurdin¹, Syamsul Hilal Salam¹, Andi Husni Tanra¹

1. Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin - RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestcricar.v41i3.304

ABSTRAK

Latar Belakang: Gagal ginjal akut atau *Acute Kidney Injury* (AKI) adalah salah satu komplikasi yang umum dijumpai pada pasien dengan penyakit kritis di unit perawatan intensif (ICU). AKI merupakan komplikasi utama dari sepsis dan syok sepsis. *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) adalah penanda pengganti untuk respon inflamasi sistemik yang tersedia secara luas dan murah. Studi mengenai nilai diagnostik NLR dalam mendeteksi kejadian AKI masih terbatas dan hanya sedikit diketahui nilai klinis NLR terhadap pasien AKI sepsis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara NLR dengan kejadian AKI sepsis dan NLR sebagai prediktor AKI sepsis pada pasien sepsis yang menjalani perawatan di ICU.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif dengan mengambil data pada 80 pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo (RSWS) Makassar sejak Januari 2019 – Desember 2021 yang dibagi dalam 40 sampel kelompok AKI dan 40 sampel non AKI. Sampel dikumpulkan dari data rekam medik pasien selama bulan Juli – September 2022. Analisis data menggunakan SPSS 25.0 dengan uji statistik *Mann-Whitney*, *Chi-Square* dengan level signifikansi $\alpha=0,05$ dan analisis kurva *Receiver Operating Characteristics* (ROC).

Hasil: Ditemukan perbedaan yang signifikan dari nilai NLR dan kadar kreatinin hari pertama dan ketiga pada kelompok AKI dan non-AKI ($p<0,001$). Terdapat penurunan nilai NLR yang signifikan jika dibandingkan antara hari pertama dan ketiga pada Kelompok AKI dengan nilai $p=0,001$. Pada hari pertama dan ketiga, terdapat korelasi antara nilai NLR dan kejadian AKI dengan hubungan linier sedang ($r=0,577$ dan $r=0,534$, berurutan). Uji kurva ROC dan *Youden Index* menunjukkan nilai *cut off* NLR untuk dapat memprediksi AKI yakni 15,15 dengan sensitivitas 70% dan spesifisitas 90%.

Simpulan: Terdapat hubungan antara NLR dan kejadian AKI sepsis pada pasien sepsis yang dirawat di ICU, sehingga Nilai NLR yang diukur pada 24 jam saat masuk ICU dapat menjadi prediktor terjadinya AKI sepsis.

Kata Kunci: gagal ginjal akut; *neutrophil-lymphocyte ratio*; sepsis; unit perawatan intensif



The Correlation Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Acute Kidney Injury in Sepsis Patients in The Intensive Care Unit

Abd Qadir Jaelani^{1*}, Syafri Kamsul Arif¹, Faisal Muchtar¹, Haizah Nurdin¹,
Syamsul Hilal Salam¹, Andi Husni Tanra¹

1. Department of Anesthesiology, Intensive Care, and Pain Management, Medical Faculty, Hasanuddin University - RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

*corresponding author

DOI: 10.55497/majanestcricar.v4i1i3.304

ABSTRACT

Background: Acute Kidney Injury (AKI) is a complication common to critically ill patients in Intensive Care Units (ICU). The main complication of sepsis and septic shock is AKI. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) is a substitute marker for the systemic inflammatory response that is widely available and inexpensive. Studies on the diagnostic value of NLR in detecting the incidence of AKI are still limited. The clinical value of NLR in septic patients with AKI remains unclear. The aim of this study is to determine the correlation between NLR and the incidence of septic AKI in sepsis patients undergoing treatment in the ICU

Methods: This study using retrospective cohort, was applied in this study to 80 sepsis patients undergoing treatment at the ICU RSWS Makassar from January 2019 - December 2021 into AKI and non-AKI groups. Samples were collected from patient medical record data during July – September 2022. SPSS 25.0 was used to analyze data with Mann-Whitney statistical tests, Chi-Square with a significance grade of $\alpha = 0.05$ and ROC curve analysis.

Results: There were significant differences in NLR values and creatinine levels in the AKI and non-AKI groups ($p < 0.001$). There was a noteworthy diminish in NLR values compared between days 1 and 3 within the AKI group with p -value = 0.001. On days 1 and -3 there was a correlation between the NLR value and the incidence of AKI with a moderate linear relationship ($r = 0.577$ and $r = 0.534$, respectively). ROC Curve and Youden Index test showed the cut off value for NLR to predict AKI was 15.15 with a sensitivity of 70% and a specificity of 90%.

Conclusion: There is a correlation between NLR and the incidence of septic AKI in septic patients in the ICU. NLR values measured at 24 hours upon admission to the ICU can be a predictor of the occurrence of septic AKI.

Keywords: acute kidney injury; intensive care unit; neutrophil-lymphocyte ratio; sepsis

PENDAHULUAN

Gagal ginjal akut atau *Acute Kidney Injury* (AKI) adalah salah satu komplikasi yang umum dijumpai pada pasien dengan penyakit kritis di *Intensive Care Unit* (ICU). Insiden AKI pada pasien kritis sampai saat ini terus meningkat dengan presentasi sekitar 16% sampai 67% dengan kematian mencapai hingga lebih dari 50%.^{1,2} AKI merupakan komplikasi utama dari sepsis dan syok sepsis. Data dari pasien di ICU menunjukkan sepsis ditemukan pada sekitar 40% sampai 50% pasien dengan AKI. Sebuah studi kohort prospektif pada 1,177 pasien dengan sepsis di 198 ICU di 24 negara Eropa melaporkan 51% kejadian AKI dengan angka kematian ICU sebesar 41%.³ Studi retrospektif di seluruh China melibatkan 146,148 pasien didapatkan insiden AKI sebesar 47,1% pada kasus sepsis. Bukti terbaru menunjukkan bahwa disfungsi mikrovaskular, peradangan, dan gangguan metabolik adalah mekanisme mendasar yang berperan dalam perkembangan AKI sepsis.⁴ AKI sepsis memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi, menyebabkan pemanjangan durasi rawat inap di rumah sakit, meningkatnya biaya perawatan serta risiko luaran buruk seperti gagal ginjal stadium akhir dan penyakit ginjal kronis.¹ Hasil luaran jangka panjang pasien dengan AKI sepsis dalam hal kelangsungan hidup telah terbukti ditentukan berdasarkan tingkat keparahan AKI dan status pemulihan saat keluar dari rumah sakit. Individu yang sembuh didapatkan memiliki prognosis yang serupa dengan mereka yang tidak mengalami AKI. Mereka dengan AKI derajat sedang berat memiliki risiko mengalami relaps selama rawat inap setelah perbaikan AKI awal, sedangkan mereka dengan AKI sepsis yang tidak sembuh memiliki prognosis terburuk yaitu 44% kematian.^{4,5} Lebih dari 20% pasien sakit kritis dengan AKI akan membutuhkan *Renal Replacement Therapy* (RRT) dan dalam minggu pertama perawatan di ICU kematian akan meningkat menjadi >50%.⁶ Sepsis didefinisikan sebagai dugaan atau bukti adanya infeksi disertai tanda-tanda klinis dan temuan laboratorium yang menunjukkan disfungsi organ (berdasarkan skor *Sequential Organ Failure Assessment*/SOFA) yang disebabkan oleh terdapatnya respons imun atas suatu infeksi. Sepsis memicu respon sitokin-

kemokin sistemik yang menghasilkan aktivasi ekstensif dan disfungsi sistem kekebalan tubuh, yang dapat bermanifestasi neutrofilia dan limfopenia.⁷

Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) merupakan salah satu respons pasien atas cedera inflamasi, menurut hubungan fisiologis antara neutrofil dan limfosit dengan inflamasi dan stres sistemik seperti pada keadaan sepsis. Neutrofil adalah jenis sel kunci dari sistem kekebalan bawaan, merespons dengan cepat terhadap infeksi mikroba dan secara dramatis meningkatkan jumlah sitokin. Di sisi lain, Limfopenia adalah fitur penting dari imunosupresi yang disebabkan oleh sepsis.⁸ Oleh karena itu, NLR dianggap sebagai prediktor inflamasi yang halus dan sensitif karena perubahan kecil pada pembilang dan penyebutnya.

Hubungan antara NLR dengan kejadian AKI sepsis dikaitkan dengan peran inflamasi dalam patogenesis AKI. Studi oleh Yilmaz *et al.* pada 118 pasien kasus sepsis berat, menunjukkan bahwa NLR yang diukur saat masuk ICU dapat digunakan untuk memprediksi perkembangan AKI. Dalam studinya didapatkan nilai batas NLR 10,15 memiliki sensitivitas 90,2% dan spesifisitas 92,9% dalam memprediksi kejadian AKI.⁹ Sedangkan pada studi Xi Bu *et al.* pada 222 pasien sepsis dan syok sepsis didapatkan nilai cut off NLR 17,11 memiliki sensitivitas 62,1% dan spesifisitas 68,9% dalam mendeteksi kejadian AKI.¹ Prado *et al.* pada studinya untuk mengetahui peran NLR dalam memprediksi kejadian AKI pada 125 pasien sepsis di ICU menunjukkan signifikansi NLR dalam mendeteksi AKI. Didapatkan nilai NLR pada Kelompok AKI yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan Kelompok non AKI (14,14 (IQR 7,30-30,13) vs 8,64 (IQR 3,76-16,8), $p < 0,012$) jika dikaitkan dengan nilai klinis, kelompok dengan nilai NLR tinggi yaitu median 32,6 memiliki *Length of stay* (LOS) yang lebih lama.¹⁰

Serum kreatinin adalah indikator tradisional untuk mendiagnosis AKI, namun kadarnya meningkat pada tahap cedera ginjal yang relatif terlambat. Sedangkan NLR yang dihitung dari hasil darah lengkap, adalah penanda pengganti untuk respon inflamasi sistemik yang tersedia secara luas dan murah. NLR dengan cepat meningkat dalam 6 jam setelah stres fisiologis dan menunjukkan respon lebih awal terhadap

suatu inflamasi dibandingkan dengan total leukosit.¹¹ Peningkatan NLR dipastikan memiliki nilai diagnostik dan prognostik dalam berbagai penyakit, seperti penyakit kardiovaskular, sepsis maupun kanker. Studi mengenai nilai diagnostik NLR dalam mendeteksi kejadian AKI masih terbatas dan hanya sedikit diketahui nilai klinis NLR terhadap pasien AKI sepsis. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi hubungan NLR dengan kejadian AKI pada pasien sepsis yang dirawat di ICU.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif yang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo (RSWS) Makassar. Pelaksanaanya dimulai pada bulan Juli hingga September 2022.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah pasien dengan sepsis yang dirawat di ICU RSWS Makassar dari bulan Januari 2019 – Desember 2022. Sampel sebanyak 80 pasien sepsis dibagi menjadi dua kelompok (40 pasien AKI sepsis dan 40 pasien non AKI) yang memenuhi kriteria inklusi, yakni pasien berusia lebih dari 18 tahun, pasien yang didiagnosis sepsis, durasi rawat inap di ICU minimal 48 jam, dan data rekam medis yang lengkap. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah tidak ada pemeriksaan kadar kreatinin dalam kurun waktu 24 jam pertama di ICU, pasien meninggal atau dikeluarkan dari ICU sebelum 72 jam, pasien yang membutuhkan tindakan operasi emergensi, pasien gagal ginjal kronik, pasien riwayat RRT dan riwayat transplantasi ginjal, pasien wanita hamil dan menyusui, pasien yang terpapar agen nefrotoksik dan radiokontras 1 minggu sebelum perawatan ICU, pasien dengan tumor maligna dan penyakit hematologi yang dapat menyebabkan limfopenia, infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), penyakit autoimun, obat imunosupresif dan agen sitotoksik.

Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik

Ethical clearance (rekomenasi kelayakan etik) penelitian ini didapat dari Komisi Etik Penelitian Biomedis terhadap manusia dengan (Nomor:

451/UN4.6.4.31/PP36/ 2022), dan nomor protokol UH22070361 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Prosedur Penelitian

Pemeriksaan data dilakukan terhadap data sekunder yang diperoleh melalui rekam medis pasien yang didiagnosa sepsis di ruang ICU RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, mencakup data demografi: usia, jenis kelamin, diagnosis masuk, penyakit komorbid seperti diabetes melitus, hipertensi, NLR, kreatinin serum dan eGFR. Data yang diambil adalah NLR dan kreatinin serum pada hari perawatan pertama dan ketiga, lalu dilakukan penilaian AKI sepsis berdasarkan kriteria KDIGO 2012.

Analisis Data

Data yang diperoleh akan diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel dan grafik. Variabel numerik (usia, jenis kelamin, nilai NLR, kadar kreatinin) disajikan berupa rata-rata $\pm$ standar deviasi, jika distribusi data normal, dan median (kisaran interkuartil), jika distribusi data tidak normal. Variabel kategorik (jenis kelamin, penyakit komorbid, kejadian AKI, pasien AKI dan non AKI) disajikan berupa frekuensi (persentase). Hubungan antara kelompok AKI dan non-AKI dengan variabel numerik di analisis dengan uji independen *T-test* jika memenuhi syarat data berdistribusi normal. Jika data tidak memenuhi syarat, maka digunakan uji alternatifnya. Selanjutnya, hubungan antara kelompok AKI dan non-AKI dengan variabel kategorik dianalisis dengan menggunakan uji *Chi-Square* (χ^2). Uji *Spearman* untuk melihat hubungan antara NLR (data numerik) dan kejadian AKI (data kategorik). Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan. Nilai *cut-off point* NLR pasien AKI sepsis dianalisis menggunakan kurva ROC sehingga diperoleh nilai *cut-off point*, nilai sensitivitas dan spesifisitas sebagai prediktor dini AKI sepsis. Data dianalisis dengan menggunakan SPSS 25.0.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik sampel

Tabel 1 memperlihatkan bahwa kelompok umur, jenis kelamin, dan indeks massa tubuh (IMT), ketiganya didapatkan homogen ($p > 0,05$).

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	Kelompok		Nilai p
	AKI	Non-AKI	
Umur (Mean $\pm$ SD)	47,4 $\pm$ 13,5	41,9 $\pm$ 13,6	0,096*
Jenis kelamin			
Laki - laki	26 (65)	19 (47,5)	0,176*
Perempuan	14 (35)	21 (52,5)	
IMT (Mean $\pm$ SD)	24,6 $\pm$ 3,1	23,1 $\pm$ 3,1	0,698*

*Data umur dianalisis dengan uji *Mann Whitney* (tidak signifikan); data jenis kelamin dianalisis dengan uji *Chi Square* (tidak signifikan); data IMT dianalisis dengan uji *Independent T* (tidak signifikan)

Karakteristik nilai NLR dan Kreatinin pada kelompok AKI dan non-AKI

Dari tabel 2 dapat diketahui karakteristik nilai NLR dan kadar kreatinin pada kelompok AKI dan

non AKI pada saat ICU hari pertama. Ditemukan adanya perbedaan yang signifikan dari nilai NLR maupun kadar kreatinin pada kelompok AKI dan non-AKI ($p < 0,05$).

Tabel 2. Karakteristik nilai NLR dan kadar kreatinin di ICU hari ke-1

Nilai NLR ICU hari ke-1	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)	Nilai p
AKI	24,98 $\pm$ 21,2	18,4 (0,2 - 96,0)	<0,001*
Non AKI	9,38 $\pm$ 5,1	9,3 (0,3 - 23,0)	
Kadar kreatinin ICU hari ke-1	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)	Nilai p
AKI	3,83 $\pm$ 3,70	2,21 (1,0 - 17,89)	<0,001*
Non AKI	0,74 $\pm$ 0,81	0,62 (0,2 - 5,6)	

*Data diuji dengan uji *Mann Whitney* (signifikan)

Tabel 3 menunjukkan karakteristik nilai NLR dan kadar kreatinin dalam kelompok AKI dan non AKI pada saat ICU hari ketiga. Ditemukan perbedaan

yang signifikan dari nilai NLR maupun kadar kreatinin dalam Kelompok AKI dan non-AKI pada hari ketiga perawatan ICU ($p < 0,05$).

Tabel 3. Karakteristik nilai NLR dan kadar kreatinin di ICU hari ke-3

Nilai NLR ICU hari ke-3	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)	Nilai p
AKI	15,83 $\pm$ 10,8	12,2 (1,2 - 50,0)	<0,001*
Non AKI	7,4 $\pm$ 3,7	7,4 (2,2 - 20,0)	
Kadar kreatinin ICU hari ke-3	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)	Nilai p
AKI	3,23 $\pm$ 2,9	1,6 (0,4 - 9,8)	<0,001*
Non AKI	0,56 $\pm$ 0,23	0,5 (0,2 - 1,3)	

*Data diuji dengan uji *Mann Whitney* (signifikan)

Analisis Perubahan Nilai NLR pada kelompok AKI
Tabel 4 menunjukkan nilai NLR pada pengukuran di hari pertama dan ketiga. Ditemukan penurunan

nilai NLR yang signifikan jika dibandingkan antara hari pertama dengan hari ketiga pada kelompok AKI dengan nilai $p = 0,001$.

Tabel 4. Perubahan nilai NLR pada hari ke-1 dan hari ke-3 pada kelompok AKI

Nilai NLR	Mean $\pm$ SD	Median (Min-Max)	Nilai p
Hari ke-1	24,98 $\pm$ 21,2	18,4 (0,2 – 96,0)	<0,001*
Hari ke-3	15,83 $\pm$ 10,8	12,2 (1,2 – 50,0)	

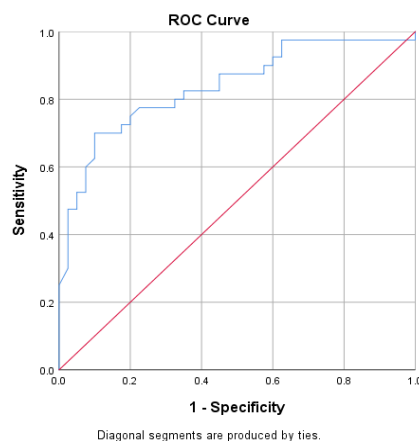
*Data diuji dengan uji *Wilcoxon* (signifikan)

Analisis Perubahan Nilai NLR pada Kelompok AKI
Terdapat korelasi antara nilai NLR dan kejadian AKI pada pasien sepsis (Tabel 5). Pada hari pertama diketahui terdapat korelasi antara nilai NLR dan kejadian AKI dengan nilai $r=0,577$ yang berarti terdapat hubungan linier sedang. Begitupun pada hari ketiga, didapatkan korelasi antara nilai NLR dan kejadian AKI dengan nilai $r=0,534$ yang berarti terdapat hubungan linier

sedang.

Nilai cut-off nilai NLR terhadap kejadian AKI pada pasien sepsis

Dari hasil pengukuran dengan menggunakan kurva ROC dan dengan menggunakan *Youden Index* dapat diketahui bahwa nilai *cut off* NLR untuk dapat memprediksi AKI yakni 15,15 dengan sensitivitas 70% dan spesifisitas 90% (Gambar 1).

**Gambar 1.** Kurva ROC pada nilai NLR dan kejadian AKI

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan nilai NLR pada hari pertama perawatan ICU merupakan prediktor yang baik terhadap kejadian AKI sepsis terhadap pasien sepsis yang dirawat di ICU. Pasien dengan AKI sepsis memiliki nilai NLR yang lebih tinggi dibandingkan pasien non AKI. Nilai *cut off* NLR 15,15 dapat menjadi prediktor terjadinya AKI sepsis dengan nilai sensitivitas 70% dan spesifisitas 90%.

AKI sepsis secara tradisional terjadi akibat iskemia ginjal yang merupakan konsekuensi dari penurunan curah jantung dan hipotensi. Proses ini akan memicu vasokonstriksi ginjal berkelanjutan yang kemudian memperburuk iskemia. Mekanisme utama dari AKI sepsis berupa cedera reperfusi iskemia, inflamasi, perubahan

mikrovaskuler, dan apoptosis. Diketahui bahwa inflamasi berperan penting dan memiliki hubungan yang kuat terhadap perkembangan dan keparahan AKI.^{12,13} Inflamasi sistemik yang berkelanjutan seperti yang ditemukan pada sepsis dikaitkan dengan perkembangan AKI serta kegagalan organ lainnya. Saat ini NLR dapat digunakan untuk mengevaluasi inflamasi sistemik.¹⁴

Selain NLR, studi eksperimental menunjukkan bahwa TNF- α berperan dalam patogenesis awal AKI terkait sepsis. Pada beberapa studi klinis mendapatkan bahwa IL-6, *procalcitonin* (PCT) dapat digunakan sebagai penanda prediktif untuk terjadinya AKI sepsis.^{15,16} Sesuai dengan studi ini, kami menunjukkan bahwa NLR awal dapat menjadi prediktor yang kuat untuk terjadinya AKI sepsis.

NGAL urin, L-FABP (*L-type Fatty Acid-binding Protein*) adalah penanda baru untuk deteksi AKI dini pada orang dewasa yang sakit kritis dengan eGFR >60 mL/menit per 1,73 m², penanda ini cukup mahal untuk digunakan secara rutin. Namun, pemeriksaan NLR lebih murah dan memiliki kemampuan untuk memprediksi AKI terkait sepsis.¹⁰⁻²⁰

Pada penelitian ini, kelompok AKI sepsis memiliki median usia dan IMT yang lebih tinggi daripada kelompok non-AKI. Berdasarkan distribusi sampel, pasien AKI sepsis memiliki rentang umur 47,4±13,5 dengan rentang IMT 24,6±3,1, sedangkan pasien non-AKI memiliki rentang umur 41,9±13,6 dengan IMT 23,1±3,1. Rerata jenis kelamin pada kelompok AKI sepsis terdiri dari 26 (65) laki-laki dan 14 (35) perempuan, sedangkan jenis kelamin pada kelompok non-AKI terdiri dari 19 (47,5) laki-laki dan 21 (52,5) perempuan. Cedera ginjal akut sangat terkait dengan usia lanjut, dan peningkatan insiden AKI sepsis dikaitkan dengan pertumbuhan populasi lansia. Pasien lansia berisiko AKI karena penurunan cadangan ginjal dan gangguan ginjal, kerentanan terhadap toksisitas obat, perubahan fungsi tubulus ginjal terkait usia, dan gangguan pemulihan fungsi ginjal setelah cedera akut.^{21,22} IMT secara signifikan didapatkan lebih tinggi pada pasien AKI dibandingkan dengan bukan AKI.²³ Hal serupa dilaporkan oleh Soto *et al.* yang menunjukkan bahwa prevalensi AKI meningkat secara signifikan dengan meningkatnya berat badan.²⁴ Hal ini disebabkan oleh obesitas menyebabkan perubahan hemodinamik pada glomerulus, meningkatkan beban metabolik tiap glomerulus individual dan adiposit yang menghasilkan sitokin inflamasi dan stres oksidatif. Hal tersebut berkontribusi terhadap kejadian AKI yang lebih tinggi pada pasien dengan BMI yang lebih tinggi.²⁵

Sesuai dengan studi dari Shum *et al.* dibandingkan dengan kelompok non AKI, AKI sepsis lebih cenderung terjadi pada laki-laki, usia lebih tua, memiliki berat badan sedikit lebih tinggi dan memiliki komorbiditas yang lebih signifikan (seperti hipertensi, diabetes, CKD, dan penyakit keganasan). Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan signifikan antara umur, jenis kelamin dan IMT pada kedua kelompok dapat disebabkan oleh faktor predisposisi lain yang mungkin lebih mempengaruhi kejadian AKI pada kelompok AKI

sepsis.²⁶ Pada dua penelitian sebelumnya juga tidak didapatkan adanya perbedaan signifikan pada umur antara kedua kelompok yaitu pasien AKI sepsis dan non AKI (56 ± 17,1 vs 54,3 ± 17,3 tahun, p = 0,59).^{27,28}

Studi ini mendapatkan perbedaan yang signifikan dari nilai NLR maupun kadar kreatinin pada kelompok AKI sepsis dan non-AKI (p<0,001) pada perawatan ICU hari pertama, dengan nilai rerata NLR 24,98±21,2 pada kelompok AKI sepsis dibandingkan 9,38±5,1 pada kelompok non-AKI. Konsisten dengan temuan pada perawatan ICU hari ketiga juga terdapat perbedaan signifikan antara nilai NLR (p<0,001) dan kreatinin (p<0,001) dalam kelompok AKI sepsis dan non-AKI. Nilai rerata NLR pada kelompok AKI sepsis didapatkan 15,83±10,8 dibandingkan dengan kelompok non-AKI 7,4±3,7 pada perawatan ICU hari ketiga. Uji *Spearman* dilakukan untuk mengetahui korelasi antara nilai NLR dengan kejadian AKI sepsis. Terdapat korelasi antara nilai NLR dengan kejadian AKI sepsis (r=0,577) pada hari pertama perawatan ICU yang berarti terdapat hubungan linier sedang. Sedangkan pada hari ketiga perawatan ICU, didapatkan derajat korelasi yang sama antara nilai NLR dan kejadian AKI sepsis (r=0,534). Berdasarkan hal tersebut dapat disimpulkan bahwa nilai NLR sangat berkorelasi dengan kejadian AKI sepsis dan NLR yang di ukur dalam 24 jam pertama di ICU dapat menjadi prediktor kejadian AKI sepsis pada pasien sepsis.

Sejalan dengan studi dari Yilmaz *et al.* didapatkan bahwa NLR dapat memprediksi kejadian AKI pada pasien sepsis berat. Pada studinya kelompok AKI sepsis mempunyai tingkat NLR yang lebih tinggi daripada kelompok non-AKI (13,56 ± 4,39 vs 7,83 ± 2,45; p<0,001). Berdasarkan analisis regresi logistik multivariat perkembangan AKI secara independen berhubungan dengan NLR (OR: 3,25 ; CI: 2,72–4,19 ; p<0,001). Studi dari Yilmaz *et al.* juga ditemukan bahwa NLR lebih superior dalam memprediksi kejadian AKI pada pasien Sepsis berat (p<0,05) dibandingkan CRP dan WBC.⁹

Pada studi dari Lendak *et al.* CRP, PCT dan NLR merupakan prediktor yang baik untuk perkembangan AKI sepsis, sedangkan MAP juga merupakan prediktor yang signifikan, tetapi dengan tingkat signifikansi yang lebih rendah. CRP, PCT dan NLR berkorelasi signifikan dengan kadar kreatinin (p<0,001); PCT menunjukkan

koefisien korelasi tertinggi ($r=0,414$), sedangkan MAP menunjukkan korelasi yang lebih lemah ($r=0,044$).²⁹

Harjana *et al.* melihat perbedaan nilai NLR dan serum *sydenca*-1 pada jam ke-1, 6, dan 24 pada pasien AKI sepsis, didapatkan nilai NLR pada jam tersebut lebih tinggi pada kelompok AKI sepsis dibandingkan dengan pasien non AKI (jam ke-1: $33,0 \pm 11,3$ vs $15,9 \pm 2,6$; jam ke-6: $19,3 \pm 3,8$ vs $14,2 \pm 1,8$; dan jam ke-24: $19,9 \pm 3,8$ vs $11,6 \pm 1,3$) ($p < 0,00$).³¹ Prado *et al.* pada studinya untuk mengetahui peran NLR dalam memprediksi kejadian AKI pada 125 pasien sepsis di ICU menunjukkan signifikansi NLR dalam mendeteksi AKI dan jika dikaitkan dengan nilai klinis, kelompok dengan nilai NLR tinggi yaitu median 32,6 memiliki LOS yang lebih panjang.¹⁰

Beberapa parameter lain ditemukan dapat memprediksi kejadian AKI sepsis seperti skor SOFA, Global score APACHE II, prokalsitonin dan durasi pemakaian ventilasi mekanik di ICU. Skor SOFA dan *global score* APACHE II yang diukur 24 jam admisi, dapat memprediksi kejadian AKI, namun dibandingkan dengan NLR, nilai NLR didapatkan dengan pemeriksaan darah rutin sederhana. NLR bahkan meningkat dengan cepat dalam waktu 6 jam setelah stres fisiologis dan menunjukkan respons lebih awal dari total WBC dan pergeseran kiri pada analisis diferensial WBC.^{9,11,32,33}

Diantara beberapa penelitian mengenai peran NLR terhadap AKI sepsis, konsisten mendapatkan NLR sebagai prediktor terjadinya AKI sepsis, sedangkan parameter inflamasi sederhana lainnya seperti CRP dan WBC pada beberapa studi tidak selalu dapat memprediksi kejadian AKI pada sepsis.

Pada penelitian ini juga kami menganalisa apakah terdapat perbedaan antara nilai NLR dan kadar kreatinin pada hari pertama dengan hari ketiga perawatan ICU dalam kelompok AKI sepsis. Berdasarkan studi ini didapatkan perbedaan signifikan nilai NLR dan kreatinin pada hari pertama dengan hari ketiga dimana terjadi penurunan nilai rerata NLR pada hari ketiga dibandingkan hari pertama ($15,83 \pm 10,8$ vs $24,98 \pm 21,2$, $p < 0,001$). Penurunan NLR ini kami dapatkan sejalan dengan perbaikan kadar kreatinin. Hal ini dapat dikaitkan dengan kemungkinan terjadi perbaikan AKI secara klinis.

Sampai saat ini kreatinin dan jumlah urin masih menjadi tolak ukur fungsi ginjal dan penilaian severitas dari AKI.³⁵ Hubungan NLR dengan fungsi ginjal sendiri dipelajari pada studi Solak *et al.*, dimana dilaporkan NLR meningkat secara signifikan seiring perburukan fungsi ginjal.³⁶ Kocyigit *et al.* juga mendapatkan bahwa NLR dapat memprediksi progresivitas penyakit ginjal kronis stadium 4 menjadi dialisis pada 105 pasien dengan CKD stadium 4.³⁷ Demikian pula, studi oleh Xi bu *et al.* yang menilai perubahan NLR dengan perbaikan klinis AKI dimana didapatkan nilai NLR turun sesuai dengan perbaikan kreatinin serum dan klinis pasien.¹ Harjana *et al.* melihat perbedaan nilai NLR dan serum *sydenca*-1 pada jam ke-1, 6, dan 24 pada pasien AKI sepsis, didapatkan NLR lebih tinggi pada jam ke-1 dan ke-24, namun lebih rendah pada jam ke-6 pada AKI sepsis.³⁹

Neutrofil akan mengalami peningkatan dalam sirkulasi dan jaringan yang inflamasi dalam beberapa jam sesudah mikroba melepaskan endotoksin.⁴⁰ Pada saat pasien terdiagnosis sepsis, terdapat proses inflamasi sistemik yang berat yang pada studi kami ditandai dengan peningkatan NLR pada hari pertama perawatan, dan pada saat pemeriksaan NLR pada hari ketiga, dimana pasien telah mendapatkan terapi standar penanganan sepsis seperti pemberian resusitasi cairan, pemberian vasopresor untuk mempertahankan MAP, maupun pemberian antibiotik spektrum luas dapat menyebabkan penurunan proses inflamasi sistemik, yang berpengaruh pada parameter inflamasi seperti NLR.³⁹ Meskipun demikian, nilai NLR hari ketiga pada studi kami belum mencapai dibawah nilai *cut off* NLR sebagai prediktor AKI, ini menunjukkan proses inflamasi tetap terjadi meskipun mengalami penurunan. Perbaikan AKI ini diketahui terjadi seiring dengan tatalaksana yang telah diberikan pada pasien dan tergantung respon pasien itu sendiri terhadap terapi. Rata-rata perbaikan AKI sendiri terjadi dalam waktu 1-4 hari. Sebagaimana didefinisikan perbaikan AKI ialah penurunan konsentrasi kreatinin serum sejumlah 0,3 mg/dL atau lebih atau 25% atau lebih dari maksimum dalam 72 jam pertama setelah diagnosis AKI.^{41,42} Pada AKI sepsis, perbaikan ginjal penuh dicapai pada 71,6% pasien dan tidak pulihnya fungsi ginjal hanya

terjadi 4,5% pasien.⁴³

Dari hasil pengukuran dengan menggunakan kurva ROC dan *Youden Index* dapat diketahui bahwa nilai *cut off* NLR untuk dapat memprediksi AKI yakni 15,15 dengan sensitivitas 70% dan spesifisitas 90%. Sehingga jika didapatkan nilai NLR >15,15 pada pasien sepsis harus dipikirkan terjadi proses perkembangan AKI sepsis.

NLR adalah indikator dari respon inflamasi sistemik yang memainkan peran kunci dalam diagnosis dan prognosis sepsis. Infeksi oleh patogen merangsang neutrofil untuk mensekresi sitokin proinflamasi, sitokin pengatur, dan kemokin, yang menyebabkan berbagai kerusakan organ. Di sisi lain, limfosit menekan respon inflamasi tubuh dengan mengeluarkan faktor anti-inflamasi seperti *interleukin-10*. Dua yang disebutkan di atas menjaga sistem kekebalan dalam keseimbangan. Studi telah menetapkan bahwa ketika tubuh mengalami respon inflamasi yang luar biasa, seperti sepsis, jumlah limfosit berkurang drastis, menghasilkan keadaan imunosupresif.^{30,44,45} Dalam praktik klinis, NLR adalah indikator serologis yang umum dan mudah diakses yang secara efektif merespons fluktuasi kondisi pasien sepsis. Peningkatan nilai NLR terkait dengan perkembangan AKI sepsis pada pasien sepsis dan dapat dianggap sebagai stratifikasi risiko AKI sepsis.⁹

Xie *et al.* menemukan bahwa NLR adalah prediktor independen AKI sepsis pada pasien sepsis, dengan sensitivitas 75,3% dan spesifisitas 63,1%.⁵³ Sedangkan Yilmaz *et al.* mendapatkan nilai *cut off* 10,15 untuk NLR memiliki validitas tertinggi untuk memprediksi AKI pada pasien dengan sepsis berat. Sensitivitas, spesifisitas, nilai estimasi negatif (NPV), dan nilai estimasi positif (PPV), untuk nilai batas ini masing-masing adalah 90,2%, 92,9%, 90,4%, dan 92,7%.⁹ Hampir sama dengan temuan pada studi kami, Xi Bu *et al.* mendapatkan nilai *cut off* NLR 17,11 dalam mendeteksi kejadian AKI sepsis dengan sensitivitas 62,1% dan spesifisitas 6,9%, lebih rendah dari yang didapatkan pada studi kami.¹ Selain memiliki nilai prediktor, NLR yang diukur pada awal tahap 1 atau tahap 2 AKI memprediksi hasil komposit utama dalam jangka pendek, termasuk kematian di rumah sakit dan progresivitas AKI. Nilai NLR 12 atau >20 dikaitkan dengan risiko progresivitas AKI menjadi derajat 3

(tiga).¹¹ Saat ini, NLR dapat disarankan menjadi pemeriksaan rutin untuk penilaian kejadian AKI. Pemeriksaan indikator insufisiensi ginjal, seperti kreatinin dan nitrogen urea, adalah tes yang paling akurat, tetapi perubahan sering terjadi pada tahap selanjutnya. Beberapa parameter baru memerlukan biaya yang mahal atau sulit untuk diterapkan dalam penggunaan klinis. NLR adalah penanda inflamasi yang mencerminkan perkembangan penyakit terkait infeksi dan merupakan pemeriksaan dengan aksesibilitas yang mudah, objektif dan noninvasif, dapat menjadi prediktor yang lebih baik untuk kejadian AKI pada pasien dengan AKI sepsis.

SIMPULAN

Terdapat hubungan antara NLR dan kejadian AKI sepsis pada pasien sepsis yang dirawat di ICU. Nilai NLR yang diukur pada 24 jam saat masuk ICU dapat menjadi prediktor terjadinya AKI sepsis. NLR merupakan variabel laboratorium yang sederhana, tersedia secara luas, murah, dan noninvasif dapat berpotensi untuk stratifikasi risiko terjadinya AKI sepsis serta penilaian perbaikan dari AKI sepsis, sehingga dapat dimasukkan dalam pemeriksaan rutin untuk deteksi dini terjadinya AKI sepsis pada pasien sepsis yang menjalani perawatan di ICU.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bu X, Zhang L, Chen P, Wu X. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio to acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: A retrospective study. *Int Immunopharmacol*. 2019;70:372-7.
2. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2015;35(1):2-11.
3. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-53.
4. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury

- from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 2019;96(5):1083-99.
5. Fiorentino M, Tohme FA, Wang S, Murugan R, Angus DC, Kellum JA. Long-term survival in patients with septic acute kidney injury is strongly influenced by renal recovery. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198269.
 6. Tubaro M, Franckx P. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care.* 3rd ed. Oxford: Oxford university Press; 2021. p-338.
 7. Heffernan DS, Monaghan SF, Thakkar RK, Machan JT, Cioffi WG, Ayala A. Failure to normalize lymphopenia following trauma is associated with increased mortality, independent of the leukocytosis pattern. *Crit Care.* 2012;16(1):R12.
 8. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock.* 2014;42(5):383-91.
 9. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis?. *Ren Fail.* 2015;37(2):225-9.
 10. Prado V, Wakefield C, Asharaf A, Nasim R, Nathani A, Trujillo C, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio and acute kidney injury in septic patients in the icu. *Chest Journ.* 2020;158:1-2.
 11. Chen JJ, Kuo G, Fan PC, Lee TH, Yen CL, Lee CC, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a marker for acute kidney injury progression and mortality in critically ill populations: a population-based, multi-institutional study. *J Nephrol.* 2022;35(3):911-920.
 12. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, May C, Bellomo R. Pathophysiology of septic acute kidney injury: What do we really know? *Crit Care Med.* 2008;36(Suppl. 4):S198–S203.
 13. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):189–200.
 14. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al, Costantino T. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(1):55-9.
 15. Chawla LS, Seneff MG, Nelson DR, Williams M, Levy H, Kimmel PL, et al. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(1):22-30.
 16. Nie X, Wu B, He Y, Huang X, Dai Z, Miao Q, et al. Serum procalcitonin predicts development of acute kidney injury in patients with suspected infection. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(8):1655-61.
 17. Siew ED, Ware LB, Ikizler TA. Biological markers of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(5):810–20.
 18. Siew ED, Ware LB, Bian A, Shintani A, Eden SK, Wickersham N, et al. Distinct injury markers for the early detection and prognosis of incident acute kidney injury in critically ill adults with preserved kidney function. *Kidney Int.* 2013;84(4):786-94.
 19. Harjana LT, Rahardjo E, Purnomo W, Herawati L, Rehatta NM. The Higher Level of Neutrophil – Lymphocyte Ratio (NLR) and Serum Syndecan-1 Based on Timeline (First, Sixth, and Twenty-Fourth Hour) in Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Indian J. Forensic Med. Toxicol.* 2020;16(1):727–33.
 20. Lendak D, Adamovic S, Becejac D, Boban J, Brkic S. Neutrophil-lymphocyte ratio is a predictor of sepsis-induced acute kidney injury. In: *Prosiding European Congress and Clinical Microbiology and Infectious Disease.* 2018. p. 1-2.
 21. Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(6):860-9.
 22. Himmelfarb J. Acute kidney injury in the elderly: problems and prospects. *Semin Nephrol.* 2009;29(6):658-64.
 23. Ju S, Lee TW, Yoo JW, Lee SJ, Cho YJ, Jeong YY, et al. Body Mass Index as a Predictor of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Retrospective Single-Center Study. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2018;81(4):311-8.
 24. Soto GJ, Frank AJ, Christiani DC, Gong MN. Body mass index and acute kidney injury in

- the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2012;40(9):2601-8.
25. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafter U. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000;278(5):F817-22.
 26. Shum HP, Kong HH, Chan KC, Yan WW, Chan TM. Septic acute kidney injury in critically ill patients - a single-center study on its incidence, clinical characteristics, and outcome predictors. *Ren Fail.* 2016 Jun;38(5):706-16.
 27. de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care.* 2010;14(5):R192.
 28. Nugroho A, Suwarman S, Nawawi AM. Hubungan antara Rasio Neutrofil-Limfosit dan Skor Sequential Organ Failure Assesment pada Pasien yang Dirawat di Ruang Intensive Care Unit. *J. Anestesi Perioperatif.* 2013;3:189-96.
 29. Xie T, Xin Q, Chen R, Zhang X, Zhang F, Ren H, et al. Clinical Value of Prognostic Nutritional Index and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Prediction of the Development of Sepsis-Induced Kidney Injury. *Dis Markers.* 2022;2022:1449758.
 30. Harjana LT, Rahardjo E, Purnomo W, Herawati L, Rehatta NM. The Higher Level of Neutrophil – Lymphocyte Ratio (NLR) and Serum Syndecan-1 Based on Timeline (First, Sixth, and Twenty-Fourth Hour) in Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Indian J. Forensic Med. Toxicol.* 2020;16(1):727–33.
 31. Lendak D, Adamovic S, Becejac D, Boban J, Brkic S. Neutrophil-lymphocyte ratio is a predictor of sepsis-induced acute kidney injury. In: *Prosiding European Congress and Clinical Microbiology and Infectious Disease.* 2018:p1-2.
 32. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-8.
 33. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14.
 34. Benschop RJ, Rodriguez-Feuerhahn M, Schedlowski M. Catecholamine-induced leukocytosis: early observations, current research, and future directions. *Brain Behav Immun.* 1996 Jun;10(2):77-91.
 35. Garabed E. KDIGO 2012: Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements.* 2013;3(1):1-150.
 36. Solak Y, Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Cakir E, Unal HU, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio independently predicts cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(4):532-40.
 37. Kocyigit I, Eroglu E, Unal A, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Oymak O, Utas C. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2013;26(2):358-65.
 38. Tonyali S, Ceylan C, Yahsi S, Karakan MS. Does neutrophil to lymphocyte ratio demonstrate deterioration in renal function? *Ren Fail.* 2018;40(1):209-212.
 39. Arif SK, Rukka ABS, Wahyuni S. Comparison of Neutrophils-lymphocytes Ratio and Procalcitonin Parameters in Sepsis Patient Treated in Intensive Care Unit Dr. Wahidin Hospital, Makassar, Indonesia. *J. Med. Sci.* 2017;17(1): 17-21
 40. Bhatraju PK, Zelnick LR, Chinchilli VM, Moledina DG, Coca SG, Parikh CR et al. Association Between Early Recovery of Kidney Function After Acute Kidney Injury and Long-term Clinical Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e202682.
 41. Mohsenin V. Practical approach to detection and management of acute kidney injury in critically ill patient. *J Intensive Care.* 2017;5:57.
 42. Shum HP, Kong HH, Chan KC, Yan WW, Chan TM. Septic acute kidney injury in critically ill patients - a single-center study on its incidence, clinical characteristics, and outcome predictors. *Ren Fail.* 2016;38(5):706-16.

43. Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD, Chiuțu LC, Tomescu P, Geormăneanu C, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)-A Useful Tool for the Prognosis of Sepsis in the ICU. *Biomedicines*. 2021;10(1):75.
44. Kolaczowska E. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature Reviews. Immunol.* 2013(13);3:159–75.
45. Bi JB, Zhang J, Ren YF, Du ZQ, Wu Z, Lv Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute kidney injury occurrence after gastrointestinal and hepatobiliary surgery. *World J Gastrointest Surg.* 2020;12(7):326-5.