



Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) pada Acute Kidney Injury (AKI): Jebakan Biomarka Serbaguna

Marilaeta Cindryani

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif RSUP Prof IGNG Ngoerah -
Denpasar, Indonesia

DOI: 10.55497/majanestcricar.v41i3.379

Pada masa sekarang ini di mana kebutuhan akan terapi yang menyesuaikan dengan individu yang semakin presisi, keberadaan marka atau suatu penanda akan gejala penyakit sedini mungkin akan sangat membantu untuk mendeteksi penyakit dan ketepatan terapi. Unit rawat kritis (*Intensive Care Unit/ICU*) menjadi salah satu unit yang memerlukan kecepatan dan ketepatan usulan terapi yang didasarkan pada diagnosis sedini mungkin. Unit ini menjadi lokasi di mana terdapat penggunaan banyak biomarka demi pemantauan dan diagnostik berkelanjutan. Kendala dari pemakaian biomarka adalah variabilitas biomarka yang berlimpah, kurangnya familiaritas terhadap pemakaian dan keterbatasan sediaan di seluruh tempat yang dirasakan memerlukan. Sebab semakin sederhana dan efisien suatu biomarka akan sangat membantu demi efektivitas layanan dan terapi, sehingga pencarian akan biomarka yang bersifat serbaguna dan multipotensial masih menjadi tantangan dunia kedokteran sampai saat ini.¹

Adapun *Acute Kidney Injury/AKI* merupakan salah satu penyakit yang menjadi faktor risiko independen kematian di ICU. Angka kematian AKI yang membutuhkan terapi sulih ginjal (*Renal Replacement Therapy/RRT*) berkisar antara 40% hingga 55%, lebih tinggi dibandingkan infark miokard, sepsis tanpa AKI, dan sindroma distress pernapasan akut. Selain itu pasien AKI cenderung mengalami morbiditas di kemudian hari berupa gagal ginjal maupun gangguan fungsional setelah keluar dari ICU.²

Para ahli sepakat bahwa penentuan stratifikasi risiko terjadinya AKI sangat diperlukan untuk mencegah jatuhnya pasien ke dalam kelompok pasien yang memerlukan RRT. Oleh sebab itu banyak biomarka yang ditelusuri untuk mempermudah dalam kategorisasi stratifikasi risiko ini, dan salah satunya adalah NLR.

Di negara berkembang, gangguan ginjal akibat glomerulonefritis dan penyakit interstisial merupakan penyebab utama yang paling banyak ditemukan. Penyebab dasar infeksi mulai dari jenis AKI, glomerulonefritis akut dan kronik, nefritis interstisial, pyelonefritis dan uropati obstruktif menjadi titik tolak konsep di mana infeksi yang terus-menerus adalah dasar dari progresivitas AKI.¹

Studi biomolekuler dari Aranda-Rivera dan rekannya tahun 2022 menjelaskan terlebih dahulu bahwa *inflammasomes* merupakan kompleks multiprotein yang berperan penting dalam respon imun. Aktivasi terus-menerus dari *inflammasomes* akan menghasilkan aktivasi *caspase-1* dan maturasi sitokin interleukin-1 β dan-18. Studi pada hewan dengan penyakit ginjal memperlihatkan adanya keterlibatan *inflammasome* dalam inflamasi, piroptosis, dan fibrosis. Salah satu komponen *nucleotide-binding domain-like receptor* dari famili pirin yang disebut NLRP3 ternyata diduga terlibat penting dalam hal ini. Namun ditemukan pula bahwa komponen *inflammasome* lainnya dalam kisaran yang sangat banyak dan saling berinteraksi juga mempengaruhi dalam penyakit ginjal.³

Bu *et al.* dari Wuhan University tahun 2019 juga berupaya meneliti lewat studi retrospektif mereka dari total 222 pasien dewasa dengan sepsis dan syok septik yang dirawat di ICU selama Januari 2015 sampai Desember 2017. Luaran utama yang dicari adalah kejadian sepsis AKI, dan luaran sekundernya adalah angka mortalitas intra-rumah-sakit dari pasien sepsis AKI. Ternyata didapatkan bahwa NLR pada grup AKI secara signifikan lebih tinggi daripada grup non-AKI ($P < 0,001$). Regresi logistik yang dilakukan juga memperlihatkan bahwa NLR menjadi prediktor independen dari sepsis AKI ($OR = 1,047$, 95% CI: 1,005–1,091, $P = 0,026$). Area Under Curve dari NLR untuk prediksi sepsis AKI adalah 0,656 (95% CI 0,584–0,728, $P < 0,001$) dengan ambang nilai 17,11 (sensitivitas 62,1%; spesifisitas 68,9%). Namun, tidak ditemukan adanya korelasi antara NLR dengan angka mortalitas intra-rumah-sakit dari pasien sepsis AKI. Sehingga NLR sebagai suatu marka sederhana memiliki masa depan yang potensial untuk stratifikasi risiko AKI.²

Chen *et al.* di tahun yang sama juga menjalankan studi meta analisis terhadap penelitian-penelitian di PubMed, EMBASE, Web of Science dan Cochrane Library, menemukan 9 penelitian homogen yang masuk dalam kriteria inklusi yang mengikutsertakan 9766 pasien. Analisis bivariatnya menyatakan terdapat sensitivitas dari NLR sebesar 0,736 (95% CI 0,675–0,790) dan spesifisitasnya 0,686 (95% CI 0,601–0,759) dengan SROC 0,77 (95% CI 0,74–0,81). Temuan ini menandakan bahwa NLR dapat menjadi biomarka yang cukup terpercaya untuk deteksi dini AKI.⁴

Zu *et al.* pada tahun 2020 yang melakukan penelitian pada semua pasien dewasa yang dirawat sejak Januari-Juni 2016 menemukan bahwa insiden dari AKI adalah sebesar 1,8% (1.188/65.329). Kemudian ditemukan pula bahwa penggunaan komponen *Red Blood Cell Distribution Width*/RDW dikombinasikan dengan NLR dalam stratifikasi pasien AKI memiliki kekuatan prediksi yang serupa dengan pemeriksaan serum kreatinin. Pada analisis subgrup juga ditemukan bahwa RDW yang tinggi dan NLR secara independen dapat memperkirakan kebutuhan RRT pada pasien AKI.

Hasil penelitian ini turut mendukung potensi kegunaan RDW bersama NLR dalam stratifikasi risiko pasien AKI untuk tujuan tambahan informasi penunjang untuk terapi lanjutan.⁵

Melihat potensi dari penggunaan NLR tersebut, salah satu penelitian yang dilakukan oleh Jaelani dan rekannya dari Makassar pada periode Januari 2019 – Desember 2021 yang dibagi dalam 40 sampel kelompok AKI dan 40 sampel non-AKI, ternyata menemukan adanya perbedaan yang signifikan dari nilai NLR dan kadar kreatinin hari pertama dan ketiga pada kelompok AKI dibandingkan non-AKI ($p < 0,001$). Selain itu ditemukan korelasi antara nilai NLR dan kejadian AKI dengan hubungan linier sedang ($r = 0,577$ dan $r = 0,534$, berurutan) pada hari pertama dan ketiga pengamatan pada pasien sepsis yang dirawat di ICU. Sehingga peneliti berkesimpulan bahwa NLR dapat digunakan sebagai prediktor terjadinya AKI sepsis pada nilai NLR yang diukur pada 24 jam saat masuk ICU.⁶

Potensi penggunaan NLR yang luas harus pula diperhatikan secara seksama dan dengan kehati-hatian dalam interpretasi. Kemungkinan terjadi bias dan pemahaman yang keliru sangat mungkin terjadi. Berdasarkan hal tersebut, Lang dan Schiffli pada tahun 2021 tergerak untuk mengomentari tentang penggunaan NLR sebagai biomarka ini. Yang pertama ditekankan adalah belum adanya suatu uji prospektif terandomisasi yang menguji kemampuan prediksi dari NLR pada pasien AKI. Studi kohort yang beredar sebelumnya kurang mampu mengendalikan variabel perancu seperti merokok, obesitas, dan penyakit komorbid lainnya. Data-data dokumentasi sekunder juga dianggap banyak yang kurang dan sering tidak tercatat. Di samping itu, beberapa studi retrospektif juga dianggap tidak mampu membedakan antara penyebab dengan kejadian secara jelas.⁷

Ada beberapa penelitian NLR pada AKI yang memakai rancangan *cross-sectional*, namun sayangnya tidak mampu menangkap secara tepat waktu mulai/onset dan perjalanan penyakit dari berbagai penyakit dasar yang dicurigai menyebabkan AKI misalnya AKI pasca bedah jantung, *contrast media-induced nephropathy*,

atau penyakit yang sifatnya kombinasi. Sebagian besar biomarka untuk AKI memiliki pola seluler yang dinamis dan muncul pada waktu yang berbeda seiring dengan perjalanan tahapan AKI. Sehingga perlu metode pengukuran multipel yang dilakukan pada beberapa satuan waktu dibanding dilakukan pada satu waktu saja supaya dapat memperkirakan lebih tepat akan perlunya dimulai terapi sulih ginjal.⁷

Lebih lanjut lagi, terdapat variasi nilai ambang dari NLR yang diperiksa dengan berbagai metode pada populasi AKI yang berbeda pula. Belum ada nilai acuan yang dipakai untuk mendefinisikan pasien yang berisiko AKI, dalam tahap AKI yang mana, maupun mortalitas dari AKI. Harus disadari bahwa NLR bukan merupakan biomarka yang spesifik untuk kerusakan ginjal, hanya merupakan penanda adanya penyakit yang terkait inflamasi sistemik. Variabilitas tinggi ini ditambah stratifikasi risiko yang dilakukan secara sembrono dapat berujung pada adanya suatu bias seleksi.⁷

Belum ada nilai ambang NLR sebagai acuan yang diambil pada pasien AKI yang berasal dari pasien sehat. Tentu diperlukan suatu nilai referensi yang dipatok berbeda tergantung dari usia, ras, karakteristik pasien lainnya serta penyakit komorbid dasar yang ada. Diperlukan analisis subgrup yang mendetail misalnya analisis bertingkat terhadap subgrup-subgrup antara yang usia lebih tua dengan lebih muda, ras/etnis, riwayat merokok, obesitas, riwayat pasca bedah jantung, dan masih banyak lainnya.⁷

Hasil berbagai studi terhadap NLR untuk AKI juga masih tidak konsisten, Di satu sisi, NLR dapat berpotensi untuk menjadi parameter prediktor setara dengan serum kreatinin, namun ternyata di penelitian lain NLR justru dianggap dapat menjadi marka untuk deteksi lebih dini. Sayangnya penelitian-penelitian tersebut tidak mengujikan NLR bersama dengan biomarka AKI lain yang lebih canggih.⁷

Belum ada pula penelitian terkini yang membandingkan antara NLR dengan marka inflamasi lain yang lebih canggih atau mumpuni. Sehingga belum bisa dipastikan apakah NLR

secara tunggal atau dikombinasikan dengan yang lain dapat memberikan kegunaan klinis yang lebih baik. Terlalu banyak penelitian berbasis penyakit yang menggunakan NLR sebagai parameter atau indikator spesifik, mulai dari kanker, penyakit genetik, kardiovaskuler, inflamasi kronis, dan masih banyak lagi. Saking banyaknya, tentu tidak relevan apabila satu biomarka dianggap dapat menjadi penanda untuk segalanya.⁷

Di sisi lain, sampai saat ini ternyata belum ada hasil penelitian yang memperlihatkan bahwa deteksi dini maupun terapi terhadap AKI yang lebih dini dapat menjamin mortalitas yang lebih rendah. Oleh karena itu, penelitian-penelitian bermutu dengan level berbasis bukti yang lebih tinggi, disertai analisis subgrup detail terhadap NLR, ditambah pula dengan kewaspadaan dan ketelitian peneliti dalam menginterpretasi hasil akan sangat membantu dalam menjamin hasil studi yang tidak saja efektif namun lebih penting terpercaya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zhang J, Tian J, Sun H, Digvijay K, Neri M, Bhargava V, et al. How Does Continuous Renal Replacement Therapy Affect Septic Acute Kidney Injury?. *Blood Purif.* 2018;46(4):326–31.
2. 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.
3. Aranda-Rivera AK, Srivastava A, Cruz-Gregorio A, Pedraza-Chaverri J, Mulay SR, Scholze A. Involvement of Inflammasome Components in Kidney Disease. *Antioxidants.* 2022;11(2):246.
4. Chen D, Xiao D, Guo J, Chahan B, Wang Z. Neutrophil–lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol.* 2020;24(2):126–35.
5. Zhu J, Zeng C, Zhang L, Shu S, Liu Y, Chen G, et al. Red Blood Cell Distribution Width and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Adverse Outcomes of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Kidney Diseases.* 2020;6(5):371–81.

6. Abd Qadir Jaelani, Syafri Kamsul Arif, Faisal Muchtar, Haizah Nurdin, Syamsul Hilal Salam, Andi Husni Tanra. Hubungan Neutrophil-Lymphocyte Ratio dengan Kejadian Acute Kidney Injury pada Pasien Sepsis yang Dirawat di Perawatan Intensive Care Unit . *Majalah Anestesia & Critical Care*.
7. Lang SM, Schiffl H. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Ideal Marker for Early Diagnosis and Short-Term Prognosis of Acute Kidney Injury? *Kidney Diseases*. 2021;7(3):241–3.