

Perbedaan Rasio Neutrofil per Limfosit, Rasio Platelet per Limfosit dan Volume Platelet Rata-Rata pada Kehamilan dengan Preeklampsia dan Kehamilan Normal di RSUD Sanjiwani Gianyar

Ni Komang Surya Sanistiasih Budaya¹, I Made Pariartha², I Ketut Tangking Widarsa³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa,

²Dosen, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa,

³Dosen, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa

Email :¹suryasanist@gmail.com

Abstrak

Preeklampsia adalah suatu gangguan multisistem yang mempengaruhi 2-8% kehamilan di seluruh dunia yang muncul pada usia kehamilan 20 minggu. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan nilai rerata *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR), *Platelet to Lymphocyte Ratio* (PLR), dan *Mean Platelet Volume* (MPV) pada kehamilan dengan preeklampsia dan kehamilan normal. Penelitian *cross sectional* komparasi dilakukan pada ibu hamil dengan preeklampsia dan ibu dengan kehamilan normal, usia kehamilan trimester II dan III di RSUD Sanjiwani Gianyar. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *purposive sampling*, masing-masing kelompok terdiri dari 60 sampel. Data NLR, PLR, dan MVP serta data lainnya dikumpulkan dari rekam medis. Analisis data dilakukan secara univariat dan bivariat menggunakan SPSS *for windows version 25.0*. Perbedaan nilai rerata NLR, PLR, dan MVP antara kelompok preeklampsia dan kelompok pembandingan dianalisis dengan *independent sampled t-test* pada tingkat kemaknaan 5%. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada nilai rerata NLR, PLR dan MPV pada kedua kelompok. Nilai ketiga variabel ditemukan lebih tinggi pada kelompok preeklampsia dibandingkan kelompok normal. Perbedaan nilai rerata sebesar 0,93 untuk variabel NLR ($p=0,011$), 21,97 untuk variabel PLR ($p=0,011$) dan 0,47 untuk variabel MPV ($p=0,008$). Kekuatan prediksi dilihat dari *effect size (delta Cohen's)* dimana ketiga variabel termasuk dalam kategori sedang.

Kata kunci: Kehamilan, Preeklampsia, Rasio Neutrofil per Limfosit, Rasio Platelet per Limfosit dan Volume Platelet Rata-Rata

Abstract

[Differences in Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Average Platelet Volume in Preeclampsia and Normal Pregnancy at Sanjiwani Hospital, Gianyar]

Preeclampsia is an idiopathic multisystem disorder that affects 2-8% of pregnancies worldwide. It usually occurs after 20 weeks of pregnancy and affects both the mother and fetus. This study aims to determine the difference in the value of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) between women with preeclampsia and normotensive pregnant women. This is a cross-sectional comparison study using patient's medical record conducted in Sanjiwani Gianyar Public Hospital. The sampling technique used in this study is purposive sampling, with 60 samples in each group. The data collected then analyzed using SPSS for Windows by independent sampled-t-test. The result shows that the NLR, PLR and MPV values in women with preeclampsia were significantly different from normotensive pregnant woman. The NLR, PLR, and MPV values were found higher in women with preeclampsia, with mean difference value of 0.93 for the NLR variable ($p=0.011$), 21.97 for the PLR variable ($p=0.011$) and 0.47 for the MPV variable ($p=0.008$). The predictive value is seen from the effect size (Cohen's delta) where the three variables are included in the moderate category.

Keywords: Pregnancy, Preeclampsia, Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR), Mean Platelet Volume (MPV)

PENDAHULUAN

Derajat kesehatan suatu negara dapat dilihat dari berbagai indikator salah satunya adalah angka kematian ibu (AKI). Profil Kesehatan Indonesia tahun 2015 menunjukkan AKI di Indonesia adalah 305 per 100.000 angka ini tidak sesuai dengan target MDGs yang harus dicapai yaitu sebesar 102 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2015.⁽¹⁾

Tingginya AKI disuatu negara salah satunya disebabkan oleh preeklampsia. Preeklampsia adalah suatu gangguan multisistem yang mempengaruhi 2-8% kehamilan di seluruh dunia. Preeklampsia muncul setelah usia kehamilan 20 minggu. Preeklampsia dapat mempengaruhi ibu dan janin dan mengakibatkan meningkatnya angka kematian ibu dan neonatus. Sindroma preeklampsia terdiri dari tekanan darah yang tinggi, proteinuria, dan edema.⁽²⁾ Tahun 2019, 25,3% kasus kematian ibu di Indonesia diakibatkan oleh preeklampsia.⁽¹⁾

Preeklampsia adalah penyakit yang progresif dan dapat dicegah melalui deteksi dini. Hingga saat ini pemeriksaan untuk menilai faktor-faktor penanda yang dapat menunjukkan proses perkembangan plasenta atau plasentasi yang abnormal masih dikembangkan. Pemeriksaan faktor penanda biologis, biokimia dan biofisik yang tersedia saat ini memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang rendah. Sehingga belum dapat digunakan sebagai penanda khusus yang bisa digunakan sebagai prediktor mutlak dari preeklampsia.

Uterine doppler velocimetry, merupakan salah satu metode biofisik *non invasive* yang dipakai untuk menilai sirkulasi uteroplasenter. Sedangkan penanda biokimia yang sudah diteliti yaitu marker angiogenik seperti *placental growth factor* (PlGF), dan marker imunologis seperti *placental protein 13* (PP13), *pregnancy-associated plasma protein-A* (PAPP-A).⁽³⁾

Preeklampsia adalah suatu sindrom yang didasari oleh keadaan inflamasi sehingga preeklampsia dapat dievaluasi dengan menggunakan beberapa biomarker

inflamasi seperti rasio neutrofil per limfosit, rasio platelet per limfosit dan volume platelet rata-rata yang telah dipelajari pada penelitian sebelumnya sebagai petanda prognosis pada penyakit inflamasi lainnya.

Pada penelitian sebelumnya yang di India pada tahun 2017 didapatkan nilai ketiga variabel NLR, PLR, dan MPV lebih tinggi pada kehamilan dengan preeklampsia jika dibandingkan kehamilan normal sehingga berpotensi untuk digunakan untuk deteksi dini preeklampsia.⁽⁴⁾ Ketiga biomarker inflamasi ini dapat diperoleh melalui pemeriksaan darah lengkap yang rutin dilakukan oleh ibu hamil. Penggunaan ketiga biomarker ini sebagai deteksi dini preeklampsia tidak memerlukan pemeriksaan dan biaya tambahan sehingga dapat diterapkan di rumah sakit tingkat kabupaten hingga di pusat kesehatan masyarakat. Namun sampai saat ini belum banyak penelitian untuk mengetahui perbedaan nilai ketiga variabel NLR, PLR dan MPV pada kehamilan dengan preeklampsia dan kehamilan normal di Indonesia khususnya di Bali.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan rancangan penelitian *cross sectional komparasi*. Populasi penelitian adalah ibu hamil trimester II dan III di RSUD Sanjiwani Gianyar pada tahun 2016 sampai 2021. Jumlah sampel pada penelitian ini yaitu 120 sampel, sebanyak 60 sampel dengan diagnosis preeklampsia dan 60 sampel ibu hamil normal. Sampel dipilih secara *purposive sampling*. Kriteria inklusi sampel yaitu ibu berusia 20-40 tahun dengan kehamilan normal dan preeklampsia, usia kehamilan > 20 minggu -aterm, ibu hamil di RSUD Sanjiwani Gianyar yang memiliki data rekam medis yang lengkap (pemeriksaan darah lengkap). Kriteria eksklusi sampel yaitu Ibu hamil dengan penyakit penyerta hipertensi gestasional dan hipertensi kronis, ibu hamil dengan komplikasi pada ibu yang bukan akibat langsung dari penyakit

preeklampsia., kematian janin intrauterine, kelainan kongenital. kehamilan kembar.

Data yang digunakan adalah data sekunder yang diperoleh dari rekam medis sampel. Data yang digunakan berupa data pemeriksaan darah lengkap. Analisis data dilakukan secara univariat dan analisis bivariat dilakukan *independent sampled t-test* dengan kemaknaan 5%

HASIL

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Sanjiwani Gianyar. Data yang digunakan berupa rekam medis periode Januari 2016 – Desember 2021. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, diperoleh sebanyak 120 sampel, 60 sampel dengan diagnosis preeklampsia dan 60 sampel ibu hamil normal. Gambaran karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Gambaran Karakteristik Subyek Penelitian

Karakteristik	Kelompok	
	Preeklampsia (n=60)	Kehamilan Normal (n=60)
Usia Ibu, n(%)		
20 - 35 tahun	40 (66,7%)	50 (83,3%)
>35 tahun	20 (33,3%)	10 (16,7%)
Usia Kehamilan, n(%)		
Trimester Kedua	7 (11,67%)	8 (13,33%)
Trimester Ketiga	53 (88,33%)	52 (86,67%)
Status Persalinan, n(%)		
Inpartu	32 (53,3%)	45 (75%)
Belum inpartu	28 (46,7%)	15 (25%)
Paritas, n(%)		
Primigravida	18 (30%)	15 (25%)
Multigravida	42 (70%)	45 (75%)

Berdasarkan tabel di atas dapat dilihat kedua kelompok didominasi oleh sampel berusia 20-35 tahun, yaitu sebanyak 40 sampel pada kelompok preeklampsia dan 50 sampel pada kelompok normal. Berdasarkan usia kehamilan, kedua kelompok didominasi oleh sampel dengan usia kehamilan trimester ketiga yaitu sebanyak 53 sampel pada kelompok

preeklampsia dan 52 sampel pada kelompok normal. Pada kelompok preeklampsia terdapat 32 sampel ibu dalam persalinan dan pada kelompok normal terdapat 45 sampel ibu dalam persalinan. Sampel juga didominasi oleh kehamilan multigravida yaitu sebanyak 42 sampel pada kelompok preeklampsia dan 45 sampel pada kelompok normal.

Tabel 2. Tekanan Darah dan Karakteristik Hematologis Subyek Penelitian

Karakteristik	Kelompok	
	Preeklampsia ($\bar{x} \pm SD$)	Kehamilan Normal ($\bar{x} \pm SD$)
Tekanan darah sistolik (mmHg)	150,33 ± 12,62	114,33 ± 8,10
Tekanan darah diastolik (mmHg)	95,83 ± 7,66	78,33 ± 8,10
Hemoglobin (g/dL)	12,1 ± 1,63	12,46 ± 1,34
Neutrofil ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10,64 ± 4,42	8,9 ± 4,31
Limfosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2,45 ± 1,26	2,67 ± 1,96
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	258 ± 89,12	222,25 ± 54,44

Berdasarkan informasi pada tabel 2 dapat dilihat tekanan darah sistolik dan diastolik kelompok preeklampsia yaitu sebesar 150,33 dan 114,33 mmHg. Sedangkan pada kelompok kehamilan normal sebesar 95,83 dan 78,33 mmHg. Nilai hemoglobin pada kelompok

preeklampsia yaitu sebesar 12,1 g/dL dan pada kelompok kehamilan normal sebesar 12,46 g/dL. Nilai neutrofil limfosit dan platelet pada kelompok preeklampsia yaitu sebesar 10,64, 2,45, dan 258 sedangkan pada kelompok kehamilan normal sebesar 8,9, 2,67 dan 222,25.

Tabel 3. Hasil Analisis Multivariat

Variabel	Preeklampsia ($\bar{x} \pm SD$)	Normal ($\bar{x} \pm SD$)	Beda Mean (95% CI)	Delta Cohen's	Nilai P
NLR	4,86 ± 2,01	3,93 ± 1,91	0,93 (0,22-1,64)	0,5	0,011
PLR	122,56 ± 53,65	100,59 ± 38,67	21,97 (5,06-38,88)	0,6	0,011
MPV	9,633 ± 0,96	9,16 ± 0,97	0,47 (0,13-0,82)	0,5	0,008

Berdasarkan tabel 3 di atas dapat dilihat perbedaan nilai NLR, PLR, dan MPV pada kelompok preeklampsia dan kelompok kehamilan normal yang secara statistik signifikan. Nilai ketiga variabel ditemukan lebih tinggi pada kelompok preeklampsia dibandingkan kelompok normal. Perbedaan nilai NLR kedua kelompok yaitu sebesar 0,93, PLR sebesar 21,97, dan MPV sebesar 0,47. Perbedaan tersebut secara statistik signifikan karena diperoleh nilai p ketiga variabel tersebut <0,05. Kekuatan prediksi sama dari ke tiga prediktor tersebut dilihat dari effect size (Delta Cohen's) yang diperoleh. Nilai Delta Cohen's pada variabel NLR yaitu sebesar 0,5, pada variabel PLR sebesar 0,6 dan variabel MPV sebesar 0,5.

PEMBAHASAN

Pada kehamilan dengan preeklampsia neutrofil menginfiltrasi jaringan vaskular sistemik menyebabkan inflamasi vaskular. Neutrofil pada kehamilan dengan preeklampsia mengekspresikan *cyclooxygenase-2* lebih banyak dibandingkan pada kehamilan tanpa preeklampsia ataupun pada wanita yang tidak hamil. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang pada tahun 2012-2014 di Turki dimana ditemukan nilai NLR lebih tinggi pada kehamilan dengan

preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal dan lebih tinggi pada kehamilan dengan preeklampsia dengan gejala pemberat dibandingkan preeklampsia tanpa gejala pemberat ($p=0,017$ dan $p=0,032$). Hal ini menunjukkan hubungan antara peningkatan nilai NLR dengan tingkat keparahan preeklampsia.⁽⁵⁾

Pada penelitian oleh Wang di Cina pada tahun 2019 ditemukan hasil yang serupa dimana nilai NLR ditemukan lebih tinggi pada kelompok preeklampsia dibanding kelompok kehamilan normal. Pada penelitian ini juga disebutkan bahwa NLR memiliki akurasi yang baik untuk membedakan kehamilan normal dan preeklampsia, dengan nilai sensitifitas 53,31% dan spesifisitas 83,22%.⁽²⁾

Pada preeklampsia terjadi hipoksia plasenta yang mengakibatkan peningkatan stress oksidatif dan penurunan antioksidan. PLR berperan dalam respon imun bergantung sitokin yang diketahui meningkat pada kejadian iskemia. Menurut penelitian yang dilakukan di India pada tahun 2017 didapatkan hasil PLR secara signifikan lebih tinggi sebesar 4,6 pada penderita preeklampsia ($p=0,012$), dan berpotensi digunakan untuk memprediksi preeklampsia selama pemeriksaan prenatal.⁽⁴⁾ Hasil yang berbeda ditemukan pada

penelitian oleh Yucel tahun 2016 dimana ditemukan nilai median PLR secara signifikan lebih rendah pada kelompok kehamilan normal dibandingkan kelompok preeklampsia tanpa gejala pemberat dan kelompok preeklampsia dengan gejala pemberat.⁽⁶⁾

MPV merupakan indikator penanda aktivasi trombosit. Nilai MPV yang tinggi menunjukkan peningkatan trombosit muda dengan ukuran yang lebih besar yang beredar di sirkulasi yang terjadi akibat aktivasi trombosit. Pada pemeriksaan darah lengkap. MPV menandakan keadaan inflamasi dan kadarnya meningkat pada penyakit inflamasi kronis. Hasil yang serupa ditemukan pada penelitian oleh Yucel pada tahun 2016 dimana nilai MPV pada kelompok preeklampsia dengan gejala pemberat secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kehamilan normal sebesar 1,3 ($p=0,001$). Pada penelitian ini disebutkan bahwa nilai MPV memiliki tingkat sensitivitas 74,39% dan spesifisitas 33,33% dalam memprediksi kejadian preeklampsia dengan gejala pemberat diantara ibu hamil dengan preeklampsia.⁽⁶⁾

SIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa Terdapat perbedaan nilai NLR pada kelompok preeklampsia dan kelompok kehamilan normal. Nilai NLR pada kelompok preeklampsia lebih tinggi disbanding kelompok kehamilan normal dan secara klinis perbedaan tersebut termasuk kategori sedang. Terdapat perbedaan nilai PLR pada kelompok preeklampsia dan kelompok kehamilan normal. Nilai PLR pada kelompok preeklampsia lebih disbanding kelompok kehamilan normal dan secara klinis perbedaan tersebut termasuk kategori sedang. Terdapat perbedaan nilai MPV pada kelompok preeklampsia dan kelompok kehamilan normal. Nilai MPV pada kelompok preeklampsia lebih tinggi disbanding kelompok kehamilan normal dan secara klinis perbedaan tersebut termasuk kategori sedang.

Peneliti berharap untuk peneliti berikutnya disarankan untuk dapat menyempurnakan penelitian ini dengan melakukan *matching* karakteristik sampel pada masing-masing kelompok preeklampsia dan kelompok kehamilan normal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada pihak RSUD Sanjiwani Gianyar, pembimbing serta penguji yang telah membantu pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2019*. Vol. 42, Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2019.
2. Wang J, Zhu QW, Cheng XY, Liu J yue, Zhang L li, Tao YM, et al. *Assessment Efficacy of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Monocyte-Lymphocyte Ratio in Preeclampsia*. J Reprod Immunol [Internet]. 2019;132(December 2018):29–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.02.001>
3. Wantania J. *Perkembangan Terkini Biomarker Pada Preeklampsia (Updates on Biomarkers in Preeclampsia)*. 2017;
4. Gogoi P, Sinha P, Gupta B, Firmal P, Rajaram S. *Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet Indices in Pre-eclampsia*. Int J Gynecol Obstet. 2019;144(1):16–20.
5. Serin S, Avci F Il, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. *Is Neutrophil/Lymphocyte Ratio an Useful Marker to Predict the Severity of Pre-eclampsia?*. Pregnancy Hypertens [Internet]. 2016;6(1):22–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2016.01.005>
6. Yücel B, Ustun B. *Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio, Mean Platelet*

- Volume, Red Cell Distribution Width and Plateletcrit in Preeclampsia. Pregnancy Hypertens [Internet]. 2017;7:29–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2016.12.002>*
7. Prawirohardjo, S. (2016). Ilmu Kebidanan (A. B. Saifuddin (ed.)). PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
 8. Cunningham, F., Lenovo, K., Bloom, S., Spong, C., Dashe, J., & Hoffman, B. (2014). Hypertensive Disorder in Williams Obstetrics (24th ed.). McGraw-Hill Education.
 9. Seng, J. J. B., Kwan, Y. H., Low, L. L., Thumboo, J., & Fong, W. S. W. (2018). Role of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) in assessing disease control in Asian patients with axial spondyloarthritis. *Biomarkers*, 23(4), 335–338. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1425916>
 10. Oylumlu, M., Ozler, A., Yildiz, A., Oylumlu, M., Acet, H., Polat, N., Soydinc, H. E., Yuksel, M., & Ertas, F. (2014). New inflammatory markers in pre-eclampsia: Echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clinical and Experimental Hypertension*, 36(7), 503–507. <https://doi.org/10.3109/10641963.2013.863324>
 11. Mannaerts, D., Heyvaert, S., De Cordt, C., Macken, C., Loos, C., & Jacquemyn, Y. (2019). Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 32(9), 1412–1419. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1410701>