

Kemampuan Klinis *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) Pada Kehamilan Sebagai Prediktor Preeklamsia

RENDY SINGGIH¹, YOHANES FIRMANSYAH², ANDRIANA KUMALA DEWI³

¹Departemen Obstetri dan Ginekologi, RSUD Cimacan
Jl. Raya Cimacan No.17A Palasari Cianjur, Indonesia. 43253
Email: singgihrendy23@gmail.com

²Departemen Bedah Anak, RSUD Tarakan
Jl. Kyai Caringin No.7 Cideng Jakarta Pusat, Indonesia. 10150
Email: yohanesfirmansyah28@gmail.com

³Departemen Obstetri dan Ginekologi, Universitas Tarumanagara
Jl. Letjen S. Parman No.1 Grogol Petamburan Jakarta Barat, Indonesia. 11440
Email: andriana@fk.untar.ac.id

ABSTRACT

Preeklamsia is part of the hypertension spectrum that occurs during the pregnancy period, especially when the gestational age is 20 weeks or more. Preeklamsia has a broad impact not only on pregnant women but also on the fetus they contain. It said that in preeklamsia, there is an increase in inflammatory stimulation and an abnormal immune response so that routine blood values increase. NLR values reported in several studies have risen notably in the incidence of preeklamsia. A cross-sectional observational analysis study conducted to 924 pregnancies respondents from the January-December 2019 period at Cimacan District Hospital, Cianjur. Statistical analysis of the test of the average difference between the two groups and the prediction test of NLR values between the healthy pregnant women group was 838 compared to the 86% group of pregnant women with preeklamsia. From the results of statistical tests regarding the differences in the mean of the two groups, a significant NLR value obtained ($p: 0.004$). Then the NLR value was tested again by the ROC Curve method, the results of the AUC on the variable values obtained in the form (AUC: 0.595/ p -value: 0.035). Despite the differences in the mean NLR in the two groups, however, the NLR women in predicting the incidence of pregnancy with preeklamsia are very low.

Keywords: neutrophil lymphocytes ratio; pregnancy; preeklamsia

INTISARI

Preeklamsia adalah bagian dari spektrum hipertensi yang terjadi selama dalam periode kehamilan terutama ketika usia kehamilan 20 minggu atau lebih. Preeklamsia memiliki dampak yang luas tidak hanya bagi wanita hamil, namun juga kepada janin yang dikandungnya. Dikatakan bahwa pada preeklamsia terjadi peningkatan stimulasi inflamasi dan respon imun abnormal sehingga nilai darah rutin meningkat. Nilai NLR dilaporkan pada beberapa penelitian meningkat terutama pada kejadian preeklamsia. Dilakukan studi analisis observasional potong lintang yang melibatkan 924 responden wanita hamil dari periode Januari-Desember 2019 di RSUD Cimacan, Cianjur. Analisis uji statistik perbedaan rerata antara dua kelompok dan uji prediksi nilai NLR antara kelompok wanita hamil normal sebanyak 838 orang dibandingkan dengan kelompok wanita hamil dengan preeklamsia sebanyak 86 orang. Dari hasil uji statistik mengenai perbedaan rerata 2 kelompok, didapatkan nilai NLR bermakna ($p: 0,004$). Kemudian nilai NLR diuji kembali dengan metode ROC Cuve, hasil AUC pada nilai variabel tersebut didapatkah hasil berupa (AUC: 0,595/nilai $p: 0,035$). Meskipun terdapat perbedaan rerata NLR pada kedua kelompok, namun kemampuan NLR dalam memprediksi kejadian kehamilan dengan preeklamsia sangatlah rendah.

Kata kunci: kehamilan; preeklamsia; rasio neutrofil limfosit

PENDAHULUAN

Preeklamsia merupakan bagian dari spektrum gejala hipertensi di mana tekanan darah berada atau lebih dari 140/90mm Hg pada dua kali pemeriksaan dalam jarak 4 jam pada kehamilan di atas 20 minggu disertai adanya proteinuria dan onset baru dari tromositopenia, insufisiensi renal, gangguan fungsi hepar,

edema paru, gangguan visual dan otak (ALARM International, 1994; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013; Umesawa & Kobashi, 2017; ACOG, 2019; Gogoi *et al.*, 2019). Preeklamsia tetap menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas fetomaternal (Kholief *et al.*, 2019; Widayastiti & Setianingrum, 2019).

Di seluruh dunia, 10% dari seluruh kehamilan terjadi komplikasi hipertensi disertai preeklamsia dan eklamsia yang menjadi penyebab terbesar morbiditas dan mortalitas maternal maupun prenatal (Muti *et al.*, 2015) Kemudian data yang lain menyebutkan sekitar 2-8% seluruh kehamilan di dunia terjadi preeklamsia serta bertanggung jawab atas kematian maternal global sebanyak 12% (Gezer *et al.*, 2016; Yücel & Ustun, 2017) Preeklamsia dan eklamsia sendiri diperkirakan menjadi penyebab kematian maternal hingga 50.000 pertahun, dengan variasi frekuensi berdasarkan region geografisnya. Pada negara industri, tingkat penyakit hipertensi pada kehamilan berkaitan dengan kematian lebih tinggi pada wanita Afrika-Amerika dibandingkan ras Hispanik, Amerika-Indian, Asia dan wanita Kepulauan Pasifik (Phipps *et al.*, 2019). Di Indonesia sendiri kejadian kematian akibat preeklamsia diperkirakan sekitar 7-10% dari seluruh kehamilan (Widyastiti & Setianingrum, 2019).

Preeklamsia dibagi menjadi 2 kategori yaitu preeklamsia ringan dan berat yang dapat menyebabkan efek buruk selama kehamilan baik maternal maupun kandungan seperti proteinuria, edema, persalinan seksio sesaria, gagal ginjal, gagal hati, koagulopati, stroke, sindrom distres nafas, henti jantung, restriksi pertumbuhan janin hingga kematian ibu ataupun janin. (Mannaerts *et al.*, 2019; Zheng *et al.*, 2019) Gejala yang timbul pada kejadian preeklamsia seperti nyeri kepala hebat, gangguan penglihatan seperti pandangan kabur atau silau, nyeri hebat di bawah tulang rusuk, muntah, bengkak di wajah, tangan atau kaki (NICE, 2010). Beberapa faktor penyebab menjelaskan perubahan patologis pada preeklamsia seperti mekanisme karena iskemia kronis, uteroplasenta, maladaptasi imun, toksisitas *very low-density lipoprotein* (VLDL), genetik, peningkatan apoptosis atau nekrosis trofoblas (ACOG, 2019). Salah satu yang paling dikenal adalah stimulasi inflamasi dari respon imun yang abnormal dan disfungsi dari endotel yang menyebabkan hipertensi (Zheng *et al.*, 2019). Berdasarkan hasil publikasi yang sebelumnya pernah dilakukan, defisiensi dari invasi trofoblas pada trimester pertama

menyebabkan preeklamsia di kemudian hari pada kehamilan (Gezer *et al.*, 2016). Keadaan lainnya dari inflamasi sistemik pada preeklamsia adalah keterlibatan respon inflamasi dari sel T-helper 1 (Th1) dan T-helper 2 (Th2) (Yavuzcan *et al.*, 2014; Kholief *et al.*, 2019). Kemudian pada pasien dengan preeklamsia, juga didapatkan bahwa limfosit desidia dan sel darah mononukleus perifer mensintesis sitokin Th1 dalam jumlah yang cukup tinggi (Kholief *et al.*, 2019). Keterlibatan maupun reaktivasi berlebih dari sel inflamasi dan respon imun yang melepas sitokin inflamasi dan antibodi menyebabkan gangguan endotel seperti peningkatan permeabilitas kapiler, trombosis mikrovaskular dan peningkatan tonus vaskular juga diperkirakan menjadi faktor penyebab preeklamsia (Kurtoglu *et al.*, 2015; Gezer *et al.*, 2016; Yücel & Ustun, 2017).

Beberapa penanda inflamasi yang diakui dapat menjadi penanda kejadian preeklamsia seperti *C-reactive protein* (CRP) dan *mean platelet volume* (MPV) (Toptas *et al.*, 2016) Belakangan ini penggunaan *neutrofil/limfosit ratio* (NLR) dan *platelet/limfosit ratio* (PLR) yang didapat dari pemeriksaan darah lengkap rutin banyak digunakan sebagai penanda respon inflamasi sistemik (SIR) terutama preeklamsia (Yavuzcan *et al.*, 2014; Gezer *et al.*, 2016; Toptas *et al.*, 2016; Yücel & Ustun, 2017; Klement *et al.*, 2018; Gogoi *et al.*, 2019) Pada bidang obstetrik, dilaporkan bahwa nilai NLR meningkat pada pasien dengan hiperemis gravidarum, diabetes gestasional, preeklamsia, kolestasis intrahepatik pada kehamilan, sindrom HELLP, kehamilan ektopik, persalinan prematur dan penyakit lainnya (Klement *et al.*, 2018; Hai & Hu, 2020). Penafsiran nilai-nilai laboratorium seperti dari hasil pemeriksaan darah putih yang meningkat menarik untuk diketahui lebih lanjut. Kehamilan melibatkan berbagai macam perubahan fisiologis, menghasilkan nilai preferensi khusus untuk pemeriksaan laboratorium. Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti ingin mengetahui perbedaan NLR pada kelompok pasien hamil normal dibandingkan dengan preeklamsia dan juga menguji seberapa kuat variabel NLR tersebut

dalam memprediksi kehamilan dengan preeklamsia.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini berupa *cross sectional* atau potong lintang untuk melihat perbedaan rerata usia, gravida, dan NLR pada kelompok kehamilan normal dan kehamilan dengan preeklamsia. Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Cimacan, Palasari, Kecamatan Cipanas, Kabupaten Cianjur, Jawa Barat pada periode waktu Juni-Juli 2020. Sampel penelitian ini meliputi seluruh wanita hamil trimester 3 di RSUD Cimacan pada periode Januari 2019 hingga Desember 2019. Kriteria inklusi pasien ini adalah seluruh pasien hamil yang menjalani persalinan maupun operasi di RSUD Cimacan. Sampel minimum yang digunakan pada penelitian ini adalah 700 sampel dengan metode pengambilan sampel berupa total sampling. Prosedur penelitian ini yaitu dimulai dari mengurus kaji etik penelitian dengan “Komisi Etik Penelitian Universitas Tarumanagara”, mengurus perizinan dengan pihak rumah sakit dan rekam medis. Selanjutnya data sekunder berupa rekam medis dilihat secara berturut-turut untuk melihat data berupa anamnesis keluhan, riwayat obstetri, pemeriksaan fisik dan darah lengkap. Variabel bebas dalam penelitian ini meliputi usia, gravida, dan parameter laboratorium darah lengkap berupa hemoglobin, hematokrit, RDW, trombosit, netrofil, limfosit, leukosit, MPV, NLR, PLR, dan ALC. Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kehamilan tanpa preeklamsia dan dengan preeklamsia. Sebelum dilakukan pengujian statistik, terlebih dahulu data diuji normalitasnya dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov dan Shapiro Wilk serta pengujian *varians* antar kelompok dengan uji Levene Test. Analisa data atau uji statistik yang dilakukan pada penelitian ini adalah berupa uji Independent T-Test untuk menghitung perbedaan dua rerata pada sebaran data normal dan uji alternatif berupa Mann-Whitney pada sebaran data yang tidak normal, bilamana hubungan antara dua variabel didapatkan adanya perbedaan rerata yang signifikan atau nilai *p-value* < 0,05 antara dua kelompok, maka variabel tersebut akan diuji

kembali kemampuan prediktornya dengan uji ROC dalam memprediksi kejadian preeklamsia dalam kehamilan. Nilai ROC atau AUC dikatakan memiliki kemampuan prediktor yang baik jika penyimpangan sudut diatas 45 derajat dan nilai *p-value* < 0,05. Nilai akurasi tes selanjutnya dibagi menjadi 5 kelompok bilamana nilai AUC 0,90-1,00 dianggap sangat baik (*excellent*), 0,80-0,90 dianggap baik (*good*), 0,70-0,80 dianggap cukup (*fair*), 0,60-0,70 dianggap buruk (*poor*), dan 0,50-0,60 dianggap gagal (*fail*). Bilamana hasil AUC berada di bawah angka 0,50, penilaian konversi AUC menggunakan metode konversi dengan rumus (1-AUC dasar) dan dilihat kemampuan akurasi variabel tersebut sebagai parameter prediktor.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini mengikutsertakan 924 responden yang memenuhi kriteria inklusi dengan rerata usia adalah 29,624(7,33) tahun dan rerata gravida adalah 2,57 (1,57). Banyaknya responden tanpa hipertensi sebanyak 677 (73,3%) responden, hipertensi kronis sebanyak 27 (2,9%) responden, hipertensi gestasional sebanyak 134 (14,5%) responden, preeklamsia ringan sebanyak 16 (1,7%) responden, preeklamsia berat sebanyak 60 (6,5%) responden, impending eklamsia sebanyak 5 (0,5%), dan superimposed sebanyak 4 (0,4%) responden. (Tabel 1).

Hasil uji normalitas data untuk variabel bebas terhadap variabel tergantung menggunakan uji Kolmogorov Smirnov didapatkan sebaran data yang tidak normal pada seluruh variabel (*p-value* < 0,05). Oleh karena itu, uji statistik menggunakan uji alternatif berupa uji Mann Whitney. Hasil uji statistik Mann Whitney didapatkan terdapat perbedaan rerata yang bermakna antara kelompok kehamilan tanpa preeklamsia dan kehamilan dengan preeklamsia pada variabel usia (*p-value*: < 0,001), gravida (*p-value*: 0,003), trombosit (*p-value*: 0,001), limfosit (*p-value*: 0,003), MPV (*p-value*: 0,002), NLR (*p-value*: 0,004), dan ALC (*p-value*: 0,006), serta tidak didapatkan perbedaan rerata yang bermakna antara kelompok kehamilan tanpa preeklamsia dan kehamilan dengan preeklamsia pada

variabel hemoglobin (*p-value*: 0,141), hematokrit (*p-value*: 0,104), RDW (*p-value*: 0,081), neutrofil (*p-value*: 0,077), leukosit (*p-*

value: 0,172), dan PLR (*p-value*: 0,878) (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik dasar responden

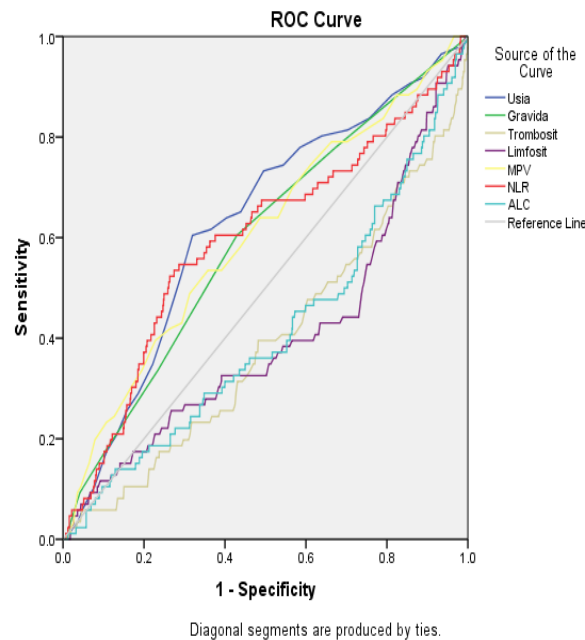
Variabel	N (%)	Mean (SD)	Med (Min-Max)
Usia	924 (100%)	29,6212 (7,33)	29 (13-49)
Gravida		2,57 (1,57)	2 (1-11)
• 1	293 (31,7%)		
• 2	219 (23,7%)		
• 3-5	369 (39,9%)		
• Lebih dari 5	43 (4,7%)		
Partus		1,38 (1,41)	1(0-8)
• 0	319 (34,5%)		
• 1	237 (25,6%)		
• 2	184 (19,9%)		
• 3-5	172 (18,6%)		
• Lebih dari 5	12 (1,2%)		
Abortus		0,2 (0,49)	0 (0-4)
• 0	766 (82,9%)		
• 1	135 (14,6%)		
• 2	17(1,8%)		
• Lebih dari 3	1 (0,1%)		
Hipertensi			
• Normal	838 (90,7)		
• Preeklamsia	86 (9,3)		
Hemoglobin		11,64 (1,53)	11,9 (4,30-16,60)
Hematokrit		33,94 (4,33)	34,2 (10,20-46,80)
RDW		14,32 (2,20)	13,85 (10,60-42,70)
Trombosit		257,57 (67,70)	251 (38-499)
Netrofil		76,99 (8,36)	76,7 (50-96,2)
Limfosit		17,33 (7,94)	17,3 (2-74,70)
Leukosit		11,97 (4,38)	10,80 (4,60-38,20)
MPV		8,41 (0,93)	8,40 (5,90-11,60)
NLR		6,21 (4,99)	4,46 (1-47,800)
PLR		161,04 (104,41)	138,52 (21,16-2111,76)
ALC		1879,02 (735,40)	1819,5 (170-7021,8)

Tabel 2. Perbedaan rerata parameter laboratorium darah lengkap antara kelompok dengan dan tanpa preeklamsia

Parameter	Penyakit										p-value
	Tanpa Preeklamsia					Preeklamsia					
	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max	
Usia	29,24	7,25	28,00	13,00	49,00	32,40	7,10	34,00	17,00	46,00	0,000
Gravida	2,52	1,56	2,00	1,00	11,00	3,02	1,63	3,00	1,00	7,00	0,003
Hemoglobin	11,63	1,49	11,80	4,30	16,60	11,80	1,82	12,10	6,20	15,50	0,141
Hematokrit	33,89	4,29	34,15	10,20	46,80	34,45	4,71	35,05	20,20	43,80	0,104
RDW	14,29	2,21	13,80	10,60	42,70	14,59	2,12	14,15	11,30	25,50	0,081
Trombosit	260,22	66,30	252,50	63,00	499,00	231,74	75,78	231,50	38,00	428,00	0,001
Netrofil	76,84	8,26	76,50	50,00	96,20	78,46	9,21	79,60	56,30	94,20	0,077
Limfosit	17,55	7,86	17,60	2,00	74,70	15,17	8,42	11,55	3,30	36,20	0,003
MPV	8,38	0,92	8,30	5,90	11,60	8,72	0,98	8,70	6,90	10,80	0,002
Leukosit	11,91	4,39	10,70	4,60	38,20	12,51	4,32	11,75	6,10	25,70	0,172
NLR	6,07	4,93	4,34	1,00	47,80	7,55	5,44	6,91	1,68	28,55	0,004
ALC	1898,87	733,43	1839,25	170,00	7021,80	1685,55	730,74	1493,80	498,40	3764,80	0,006
PLR	160,99	106,43	138,43	21,16	2111,76	161,58	82,64	139,39	31,71	397,27	0,878

Dari hasil uji statistik mengenai perbedaan rerata antara 2 kelompok, didapatkan 7 variabel yang mungkin dapat dijadikan acuan untuk memprediksi kejadian kehamilan dengan preeklamsia berupa variabel usia, gravida, trombosit, limfosit, MPV, NLR, dan ALC. Ketujuh variabel tersebut diuji kembali dengan menggunakan metode ROC Curve. Uji ini digunakan untuk menguji seberapa kuat model masing-masing variabel tersebut dalam memprediksi kehamilan dengan preeklamsia. Hasil AUC pada ketujuh variabel tersebut didapatkan hasil berupa usia (AUC:

0,627 /p-value: 0,032), gravida (AUC: 0,594/p-value: 0,032), trombosit (AUC: 0,390/p-value: 0,034), limfosit (AUC: 0,402/p-value: 0,035), MPV (AUC: 0,603/p-value: 0,033), NLR (AUC: 0,595/p-value: 0,035) dan ALC (AUC: 0,410/p-value: 0,034) (Gambar 1 dan Tabel 3). Dari ketujuh variabel tersebut terlihat bahwa walaupun terdapat perbedaan rerata usia, gravida, trombosit, limfosit, MPV, NLR, dan ALC pada kedua kelompok, tetapi kemampuan mereka dalam memprediksi kejadian kehamilan dengan preeklamsia sangatlah rendah.



Gambar 1. Kurva ROC parameter prediktor preeklamsia

Tabel 3. Area Under Curve (AUC) parameter prediktor kejadian kehamilan dengan preeklamsia

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Usia	0,627	0,032	0,000	0,565	0,689
Gravida	0,594	0,032	0,004	0,531	0,658
Trombosit	0,390	0,034	0,001	0,324	0,456
Limfosit	0,402	0,035	0,003	0,333	0,471
MPV	0,603	0,033	0,002	0,538	0,669
NLR	0,595	0,035	0,004	0,526	0,664
ALC	0,410	0,034	0,006	0,342	0,477

The test result variable(s): Usia, Gravida, Trombosit, Limfosit, MPV, NLR, ALC has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Preeklamsia sifatnya progresif, kejadian tidak dapat diprediksi, tidak dapat diobati dan hingga saat ini penyembuhannya hanya dengan terminasi kehamilan. Identifikasi awal preeklamsia penting dilakukan untuk monitoring kondisi klinis pasien dan kehamilan, sehingga ketika melakukan persalinan bagi ibu maupun anak yang dikandung (Wang *et al.*, 2019) Penanda serologis pada kejadian preeklamsia masih terbatas di fasilitas kesehatan dan tidak rutin untuk dilakukan. Pemeriksaan sel darah lengkap merupakan pemeriksaan darah rutin yang dapat dilakukan serta ditanggung oleh badan asuransi negara “Jaminan Kesehatan Nasional” (Prasmusinto, 2017). Peningkatan NLR dikaitkan dengan peningkatan dari risiko kejadian kardiovaskular, diabetes melitus (DM) dan mortalitas pada beberapa keadaan keganasan. NLR juga sebelumnya digunakan sebagai prediktor komplikasi pada kehamilan namun hasilnya inkonsisten. Sebagai contoh, NLR tidak ditemukan hasil yang cukup memuaskan untuk memprediksi hipertensi pada kehamilan (Yücel & Ustun, 2017) Namun pada penelitian serupa lainnya ditemukan bahwa NLR meningkat pada pasien dengan preeklamsia (Serin *et al.*, 2016) Meskipun demikian perlu penelitian lebih lanjut mengenai nilai prediksi kejadian preeklamsia dari penggunaan penanda inflamasi NLR. (Gezer *et al.*, 2016).

Hasil nilai NLR menggambarkan mediator inflamasi nonspesifik sebagai pertahanan lini pertama dan komponen proteksi pada inflamasi. NLR diyakini dapat memberikan nilai diagnostik maupun prognostic (Kholief *et al.*, 2019) Sebanyak 924 responden telah dilibatkan dalam penelitian ini. Dari hasil tersebut diperoleh hasil yang menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata yang bermakna pada variabel NLR (nilai $p < 0,005$) antara kelompok kehamilan normal dan kehamilan dengan preeklamsia (Tabel 2). Dari penelitian yang dilakukan oleh Abd-Alazim *et al.* (2018) menyatakan bahwa nilai NLR lebih tinggi pada pasien preeklamsia dibandingkan pasien hamil normal dan meningkat secara signifikan pada kelompok PEB ($p = 0,042$) (Abd-Alazim *et al.*, 2018).

Hasil yang sama didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Kurtoglu *et al.* (2015) yang menunjukkan hasil NLR bermakna pada kelompok wanita dengan preeklamsia dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p = 0,023$), namun apabila membandingkan antara keparahan, kadar proteinuria, gejala subjektif dan onset penyakit preeklamsia terhadap nilai NLR didapatkan tidak ada perbedaan (Kurtoglu *et al.*, 2015).

Beberapa studi menunjukkan bahwa nilai NLR meningkat secara signifikan hanya pada kasus preeklamsia terutama kasus yang berat (Kurtoglu *et al.*, 2015; Serin *et al.*, 2016). Penelitian Yücel *et al.* (2017) melakukan penelitian yang membagi penelitian menjadi 3 kelompok antara kelompok kontrol, kelompok preeklamsia ringan dan kelompok preeklamsia berat. Antara kelompok tersebut tidak ditemukan adanya hasil bermakna pada setiap perbandingan (Yücel & Ustun, 2017). Hasil penelitian yang dilakukan Serin *et al.* (2016) yang didapatkan nilai NLR lebih tinggi pada kelompok preeklamsia berat (PEB) dibandingkan dengan preeklamsia ringan (PER) ($p = 0,032$) serta korelasi positif antara nilai NLR dengan proteinuria ($p = 0,013$, $r = 0,319$) (Serin *et al.*, 2016). Hasil tersebut didukung oleh hasil metaanalisis yang dilakukan oleh Kang *et al.* (2020) yang melibatkan 3.982 pasien menyatakan bahwa NLR memiliki nilai yang lebih tinggi pada pasien preeklamsia terutama PEB (Kang *et al.*, 2020). Kemudian Widyastiti *et al.* (2019) melakukan penelitian yang membandingkan nilai NLR, didapatkan perbedaan antara kehamilan normal dengan PEB ($p = 0,000$) dan juga terdapat perbedaan antara PER dengan PEB ($p = 0,000$) (Widyastiti & Setianingrum, 2019).

Penelitian di India yang dilakukan oleh Gogoi *et al.* (2019) yang membandingkan nilai NLR antara wanita hamil dengan preeklamsia dan kelompok kontrol yaitu wanita hamil dengan tensi normal yang melibatkan sebanyak 67 responden. Hasil yang mereka dapatkan bahwa nilai NLR lebih tinggi pada wanita dengan preeklamsia dibandingkan kelompok kontrol ($p = 0,001$) (Gogoi *et al.*, 2019). Di negara yang sama yaitu India, Sachan *et al.*

(2018) menunjukkan wanita dengan preeklamsia ditemukan bahwa nilai NLR mereka lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok wanita hamil normal bahkan pada minggu-minggu awal kehamilan. Kurva (*Receiver Operating Characteristic*) ROC yang dibuat menunjukkan hasil signifikan akurasi NLR sebagai nilai diagnostik antara kelompok sehat dengan preeklamsia ringan (*area under the curve* [AUC] = 0,75, $p = 0,01$) dengan nilai titik potong $> 3,35\%$, sensitivitas 52,9% dan spesifisitas 64,5% (Sachan *et al.*, 2018). Penelitian serupa untuk membandingkan nilai NLR juga dilakukan di Indonesia oleh Prasmusinto *et al.* (2017), dengan melibatkan 134 wanita hamil dengan preeklamsia dan 118 wanita hamil normal. Dari penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa wanita hamil dengan preeklamsia menunjukkan nilai NLR yang lebih tinggi dengan nilai rerata 4,41 (95% CI 1,41-32,54, $p < 0,001$), namun onset dari preeklamsia tidak memengaruhi nilai NLR. Pada kurva analisis ROC, NLR menjadi penanda penting preeklamsia dengan nilai sensitivitas mencapai 80,1% dan spesifisitas 87,3% (95% CI 0,85-0,93, nilai titik potong 3,295) (Prasmusinto, 2017). Penelitian yang mengambil hasil NLR pada trimester pertama kehamilan sebagai indikator untuk memprediksi preeklamsia pernah dilakukan oleh Gezer *et al.* (2016) berdasarkan hasil analisis regresi multivariat menunjukkan nilai NLR meningkat pada pasien preeklamsia dibandingkan kelompok pasien wanita hamil normal (OR 1,43; 95% CI 1,21-1,76; $p < 0,005$). Hasil AUC dari kurva ROC 0,716 dengan titik potong $\geq 3,08$ dengan sensitivitas 74,6 dan spesifisitas 70,1% (Gezer *et al.*, 2016).

Hasil berbeda didapatkan pada penelitian yang dilakukan Yavuzan *et al.* (2014) yang menunjukkan bahwa NLR tidak signifikan meningkat pada kasus preeklamsia berat jika dibandingkan dengan pasien wanita hamil biasa yang normal (Yavuzcan *et al.*, 2014). Hasil serupa juga didapatkan dari studi populasi melalui analisis retrospektif yang dilakukan oleh Klement *et al.* (2018) dengan cakupan responden penelitian hingga sebanyak 11.415 pasien. Mereka membagi 2 kelompok antara kelompok populasi normal dengan populasi

wanita hamil berisiko tinggi dan dari hasil tersebut mereka membagi kembali berdasarkan trimester kehamilan. Hasil perbedaan nilai NLR berdasarkan waktu trimester kehamilan didapatkan nilai ($p = 0,3$; 0,5; dan 0,4) pada masing-masing trimester (Klement *et al.*, 2018). Pada tahun 2019 dilakukan studi metaanalisis yang dilakukan oleh Zheng *et al.* (2019) untuk menilai gambaran diagnostik preeklamsia dengan menggunakan nilai NLR, menunjukkan keakuratan diagnostik dari NLR spesifisitasnya kurang memuaskan namun untuk sensitivitasnya dapat diterima sebagai alat bantu diagnostik dari preeklamsia (Zheng *et al.*, 2019).

Pada penelitian yang telah dilakukan uji variabel untuk memprediksi kehamilan dengan preeklamsia dengan metode kurva analisis ROC. Hasil AUC pada variabel NLR yaitu (AUC: 0,595/nilai p : 0,035). Meskipun pada variabel NLR terdapat perbedaan rerata, namun kemampuan dalam memprediksi kejadian kehamilan dengan preeklamsia sangatlah rendah (Tabel 3). Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa dengan menggunakan nilai NLR, kejadian preeklamsia dapat diprediksi. NLR merupakan pemeriksaan yang mudah, murah dan cepat untuk dikerjakan. Penelitian ini bukan tanpa keterbatasan, efek dari faktor perancu yang mungkin dapat mengaburkan hasil dari penelitian ini bisa saja terlibat seperti indeks massa tubuh maupun penyakit sistemik. Dengan hasil penelitian ini, klinisi dapat mendeteksi wanita yang memiliki risiko preeklamsia tanpa timbul gejala.

KESIMPULAN

Data dari penelitian ini menunjukkan bahwa nilai NLR dapat digunakan untuk memprediksi kejadian preeklamsia di kemudian hari pada wanita hamil. Namun perlu diketahui banyak faktor-faktor lain juga yang turut memengaruhi nilai NLR tersebut, tidak hanya dari keadaan preeklamsia sendiri. Oleh karena nilai NLR mudah, murah dan cepat diaplikasikan sehingga meskipun demikian nilai NLR sebagai prediktor dapat diterapkan. Penelitian berikutnya dengan sampel yang lebih besar diharapkan dapat dilakukan untuk

mengkaji lebih dalam potensi dari nilai NLR untuk memprediksi kejadian preeklamsia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada seluruh dokter dan pengurus manajemen RSUD Cimacan yang telah mendukung kami dalam melakukan penelitian ini hingga selesai. Kami secara khusus juga berterima kasih kepada dr.Yanto Hansitongan Sinaga, Sp.OG dan dr.Andrina Kumala Dewi, Sp.OG yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing kami. Tidak lupa kami juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh dokter IGD RSUD Cimacan yang telah membagikan ilmu dan pengalaman di rumah sakit. Kami juga ucapkan terima kasih kepada seluruh bidan dan perawat RSUD Cimacan serta seluruh staf yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas bantuannya sehingga penelitian ini bisa diselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abd-Alazim, M., Mohammad, AH., Radwan, MS., and Shokr, AA. 2018. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. vol 73(5): 6621-6625.
- ACOG. 2019. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. *Obstetrics & Gynecology*. vol 133(76): 168-186.
- ALARM International. 1994. Chapter 11: Fetal Health Surveillance in Labour. (Diakses dari <https://www.glowm.com/>).
- Gezer, C., Ekin, A., Ertas, IE., Ozeren, M., Solmaz, U., Mat, E., and Taner, CE. 2016. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia. *Ginekologia Polska*. vol 87(6): 431-435. doi: <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0021>.
- Gogoi, P., Sinha, P., Gupta, B., Firmal, P., and Rajaram, S. 2019. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet indices in pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. vol 144(1): 16-20. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12701>.
- Hai, L and Hu, Z.-D. 2020. The clinical utility of neutrophil to lymphocyte ratio in pregnancy related complications: a mini-review. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. 5(1): 1-9. doi: <https://doi.org/10.21037/jlpm.2019.10.03>.
- Kang, Q., Li, W., Yu, N., Fan, L., Zhang, Y., Sha, M., Xiao, J., Wu, J., Kang, Q., and Chen, S. 2020. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia: A meta-analysis including 3982 patients. *Pregnancy Hypertension*. vol 20(July): 111-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.03.009>.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Pelayanan Kesehatan Ibu di Fasilitas Kesehatan Dasar dan Rujukan. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kholief, A., Swelem, RS, Elhabashy, A., and Elsherief, R. 2019. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and c-reactive protein as markers for severity of pre-eclampsia. *Research and Opinion in Anesthesia and Intensive Care*. vol 6(1): 64–71. doi: https://doi.org/10.4103/roaic.roaic_101_17.
- Klement, AH., Hadi, E., Asali, A., Shavit, T., Wiser, A., Haikin, E., Barkan, Y., Biron-shental, T., Zer, A., and Gadot, Y. 2018. *Neutrophils to lymphocytes ratio and platelets to lymphocytes ratio in pregnancy: A population study*. PLoS ONE. vol 13(5): 1-11. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196706>.
- Kurtoglu, E., Kokcu, A., Celik, H., Tosun, M., and Malatyalioglu, E. 2015. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. vol 28(1): 97-99. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.905910>.
- Mannaerts, D., Heyvaert, S., De Cordt, C., Macken, C., Loos, C., and 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*. vol 32(9): 1412–1419. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1410701>.
- Muti, M., Tshimanga, M., Notion, GT., Bangure, D., and Chonzi, P. 2015. Prevalence of pregnancy induced hypertension and pregnancy outcomes among women seeking maternity services in Harare, Zimbabwe. *BMC Cardiovascular Disorders*. vol 15(1): 1-8. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0110-5>.
- NICE: National Institute for Health and Care Excellence. 2010. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. vol 77(1): S1-S22. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2009.01003.x>.
- Phipps, EA., Thadhani, R., Benzing, T., and Karumanchi, SA. 2019. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology*. vol 15(5): 275–289. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>.
- Prasmusinto, D., Jono, JC, and Lisawati, Y. 2017. Neutrophil lymphocyte ratio and red cell distribution width as a marker of neutrophil lymphocyte ratio and red cell distribution width as a marker of preeclampsia : a retrospective study. *Journal of Pregnancy and Child Health*. vol 4:

307. doi: <https://doi.org/10.4172/2376-127X.1000307>.
- Sachan, R., Patel, ML., Sachan, P., and Shyam, R. 2018. Diagnostic accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of nonsevere preeclampsia and severe preeclampsia. *Journal of Current Research in Scientific Medicine*. vol 3(2): 79–83. doi: <https://doi.org/10.4103/jcrsm.jcrsm>.
- Serin, S., Avci, F., Ercan, O., Köstü, B., Bakacak, M., and Kiran, H. 2016. Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of preeclampsia? *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. vol 6(1): 22–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.01.005>.
- Toptas, M., Asik, H., Kalyoncuoglu, M., Can, E., and Can, MM. 2016. Are neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio predictors for severity of preeclampsia? *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*. vol 5(1): 27-31. doi: <https://doi.org/10.14740/jcgo389w>.
- Umesawa, M and Kobashi, G. 2017. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: Prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertension Research*. vol 40(3): 213–220. doi: <https://doi.org/10.1038/hr.2016.126>.
- Wang, J., Zhu, QW., Cheng, XY., Liu, J., Zhang, L., Tao, YM., Cui, YB., and Wei, Y. 2019. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*. vol 132(December): 29–34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2019.02.001>.
- Widyastiti, N dan Setianingrum, E. 2019. Perbedaan antara rasio neutrofil / limfosit dan rasio platelet / limfosit pada kehamilan normal, preeklampsia ringan dan berat. *Cendana Medical Journal*. vol 17. 334-340.
- Yavuzcan, A., Çağlar, M., Üstün, Y., Dilbaz, S., Özdemir, I., Yildiz, E., Özbilgeç, S., and Kumru, S. 2014. Mean platelet volume, neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in severe preeclampsia. *Ginekologia Polska*. vol 85(3): 197–203. doi: <https://doi.org/10.17772/gp/1713>.
- Yücel, B and Ustun, B. 2017. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume, red cell distribution width and plateletcrit in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*. vol 7: 29–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.12.002>.
- Zheng, WF., Zhan, J., Chen, A., Ma, H., Yang, H., and Maharjan, R. 2019. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. vol 98(51): 1-9. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018496>.