

PERBEDAAN ANTARA RASIO NEUTROFIL/ LIMFOSIT DAN RASIO PLATELET/ LIMFOSIT PADA KEHAMILAN NORMAL, PREEKLAMPSIA RINGAN DAN BERAT

Setianingrum E, Widyastiti N

ABSTRAK

Preeklamsia disebabkan hipoperfusi plasenta, pelepasan sitokin dan disfungsi endotel sebagai respons inflamasi. *Neutrofil/Limfosit Ratio (NLR)* dan *Platelet/ Limfosit Ratio (PLR)* merupakan petanda inflamasi sistemik pada berbagai penyakit inflamasi. Membandingkan NLR dan PLR sebagai petanda inflamasi pada kehamilan normal, Preeklamsia Ringan (PER) dan Preeklamsia Berat (PEB). Penelitian observasional analitik dengan pendekatan belah lintang terhadap 102 pasien kehamilan di RSUP dr. Kariadi yang terbagi menjadi 3 kelompok (normal, PER, PEB). Neutrofil dan limfosit dihitung dengan hitung jenis nilai absolut trombosit berdasarkan *hematology analyzer*. Analisis data menggunakan uji Kruskal Wallis dilanjutkan uji post hoc Mann-Whitney. Median NLR pada kehamilan normal ialah 4,15(1,34;5,86) pada PER 5,56 (1,78;8,5) dan PEB 10,98 (5,57;18,8) terdapat perbedaan NLR kehamilan normal dengan PEB dan PER dengan PEB. Median PLR pada kehamilan normal 151,44 (92,34;381,54) PER 134,72 (30,84;491,38) dan PEB 153,35 (26,34;441,14) tidak terdapat perbedaan PLR pada kehamilan normal dan PER ($p=0,359$) kehamilan normal dan PEB ($p=0,965$) PER dan PEB($p=0,535$). Terdapat perbedaan NLR antara kehamilan normal dengan PEB dan PER dengan PEB, tidak terdapat perbedaan PLR antara ketiganya.

Kata Kunci: Neutrofil Limfosit Ratio, Platelet Limfosit Ratio, Preeklamsia

Preeklamsia merupakan salah satu dari penyakit terpenting yang terjadi selama kehamilan sebagai penyebab morbiditas dan mortalitas yang besar pada ibu dan anak. Preeklamsia merupakan penyebab kematian tiap tahunnya di seluruh dunia, di Indonesia kejadian preeklamsia sekitar 7 - 10% dari seluruh kehamilan, di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tahun 1997 didapatkan angka kejadian preeklamsia 3,7%, tahun 2013 didapatkan 16,2% kasus preeklamsia, terdiri dari 3,5% kasus preeklamsia ringan dan 12,7% preeklamsia berat.¹⁻³

Preeklamsia terjadi karena hipoperfusi plasenta sehingga dilepaskannya sitokin-sitokin sebagai penyebab dari stress oksidatif dan disfungsi endotel sebagai respons terhadap inflamasi. Sebagai respons inflamasi terjadi aktivasi neutrofil dan terjadi peningkatan

konsentrasi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, CRP.^{1,4}

Neutrofil/limfosit ratio (NLR) merupakan petanda inflamasi sistemik pada Diabetes Melitus, Acute Coroner Sindrom (ACS), dan penyakit inflamasi lainnya. NLR berguna sebagai parameter prognostik. *Platelet/Limfosit Ratio (PLR)* merupakan petanda inflamasi sistemik pada penyakit dengan inflamasi.^{5,6}

Seo YJ, dkk (2014) pada penelitian NLR dan PLR sebagai diagnosis dan prognostik terbaru pada *sensorineural hearing loss* menyimpulkan nilai NLR dan PLR signifikan tinggi dan memiliki peran penting pada disfungsi endotel dan gangguan mikrovaskular serta proses inflamasi.⁵ Oylumlu, dkk (2014) pada penelitian PLR sebagai prediktor kematian pasien ACS mendapatkan PLR sebagai

biomarker cepat dan murah yang lebih baik sebagai faktor risiko pasien ACS.⁶

Yavuzcan A, dkk (2014) pada penelitian *Mean Platelet Volume* (MPV), NLR dan PLR pada preeklamsia berat mendapatkan bahwa MPV dan PLR menunjukkan kurang signifikan pada kelompok wanita dengan preeklamsia berat, kehamilan normal dan wanita sehat tidak hamil sedangkan NLR lebih tinggi secara signifikan antara Preeklamsia Berat (PEB) dibandingkan wanita sehat tidak hamil, tidak ada perbedaan signifikan antara PEB dibandingkan wanita hamil.⁷

Berdasarkan latar belakang diatas preeklamsia yang disebabkan oleh invasi trofoblas menyebabkan lesi aterosklerotik pada plasenta. Lesi menyebabkan penyempitan arteriol rahim sehingga terjadi iskemia plasenta yang menyebabkan perubahan ekspresi dari berbagai faktor yang mempengaruhi fungsi endotel dan terjadinya inflamasi sehingga peneliti ingin mengetahui perbedaan *Neutrofil/ Limfosit Ratio* dan *Platelet/ Limfosit Ratio* pada kelompok pasien hamil normal, PER dan PEB sebagai petanda inflamasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan belah lintang yang dilakukan bulan Juli 2013 - Agustus 2014 di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Data penelitian diambil dari rekam medis pasien yang didiagnosis sebagai kehamilan normal, Preeklamsia Ringan (PER) dan PEB, berdasarkan *International Classification of Diseases* (ICD) 10, yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Preeklamsia merupakan kehamilan dengan hipertensi disertai proteinuria dan atau edema pada umur kehamilan lebih dari 20 minggu atau segera setelah persalinan (*The Committee of Terminology of the American Collage of Obstetrians*

and Gynecologists).⁸ Preeklamsia dibagi menjadi preeklamsia ringan dan preeklamsia berat. Preeklamsia ringan adalah kehamilan yang disertai dengan tekanan darah sistolik 140 - <160 mmHg atau tekanan darah diastolik 90 - <110 mmHg. Diagnosis preeklamsia berat ditegakkan bila didapatkan gejala berikut : Tekanan darah sistolik \geq 160 mmHg dan tekanan darah diastolik \geq 110 mmHg, Proteinuria \geq 5 gr/24 jam atau \geq +4, Oligouria yaitu produksi urin, 500 ml/ 24 jam yang disertai dengan peningkatan kadar kreatinin plasma, Gangguan visus dan serebral, nyeri epigastrium atau nyeri kuadran kanan atas abdomen, edema paru-paru dan sianosis, pertumbuhan janin terhambat, adanya sindrom *Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelet (HELLP)*.

Kriteria inklusi wanita hamil usia 18-40 tahun, primigravida dan multigravida, umur kehamilan \geq 20 minggu. Penderita dengan riwayat hipertensi kronik, penyakit ginjal dieksklusi dari penelitian.

Pemeriksaan Leukosit, Trombosit dan diperiksa dengan *hematology analyzer* menggunakan metode *flow cytometry*, sedangkan penghitungan NLR diperoleh dari persentase hitung jenis neutrofil dibagi persentase hitung jenis limfosit. PLR diperoleh dari jumlah trombosit dibagi persentase hitung jenis limfosit dikali jumlah leukosit.

HASIL

Subjek penelitian terdiri dari 102 pasien, terdiri dari ibu hamil normal sebanyak 34 pasien, Preeklamsia Ringan (PER) 34 pasien dan Preeklamsia Berat (PEB) 34 pasien, dengan usia paling muda 18 tahun, tertua 46 tahun. Data mengenai karakteristik subjek penelitian secara keseluruhan dapat dilihat pada tabel 1. Distribusi data tersebut berdistribusi tidak normal ditampilkan dengan median (minimum; maksimum).

Tabel 1. Karakteristik Keseluruhan Pasien Ibu kehamilan

Karakteristik	Median(min; max)
Usia	29,0 (18;46)
Hb	9,8 (6,3;13,5)
Leukosit	13,0 (7,13;24,54)
Trombosit	299,33 (138;38,8)
Neutrofit	76,96 (57,89)
Limfosit	16,4 (10;32)
PLR	145,98 (26,34;91,38)
NLR	5,78 (1,34;18,8)

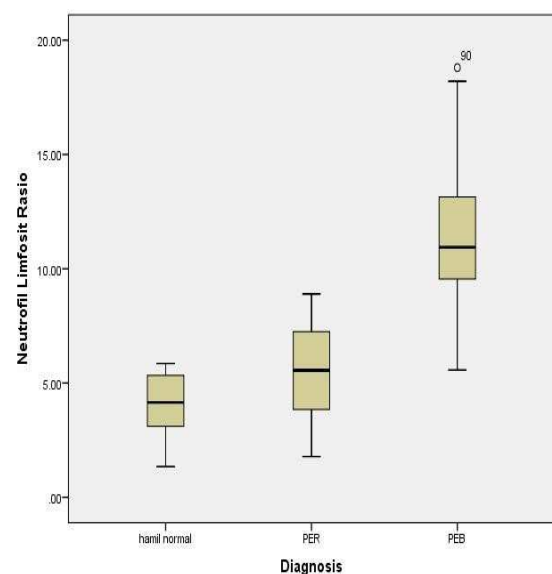
Karakteristik hematologi pada ketiga kelompok penelitian ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik pasien kehamilan normal, Preeklamsia Ringan dan Berat

Karakteris tik	Kehamilan Normal	PER	PEB
	Median (min; max)	Median (min; max)	Median (min; max)
Leukosit	9,45 (4,94; 19,37)	12,97 (4,6 ; 24,54)	16,45 (7,3 ; 39,4)
Trombosit	290,15 (190,9 ; 455,9)	257,65 (112,2 ; 638,8)	209,25 (51,4 ; 388,6)
Neutrofil	73 (47; 83)	77,5 (57; 89)	87,5 (78 ; 94)
Limfosit	17(13;37)	14 (10 ; 32)	8 (5 ; 14)
PLR	151,44 (92,34 ; 381,58)	134,72 (30,84 ; 491,38)	153,35 (26,34 ; 441,14)
NLR	4,14 (1,34 ; 5,86)	5,55 (1,78 ; 8,9)	10,93 (5,57 ; 18,8)

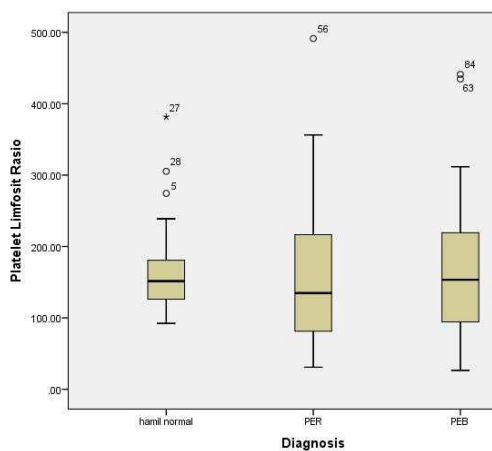
Distribusi data NLR pada ketiga kelompok ditampilkan pada gambar 1.

Gambar 1. Distribusi data NLR Median (min;maks pada kelompok hamil normal, kelompok PER dan kelompok PEB



Distribusi data PLR pada ketiga kelompok ditampilkan pada gambar 2

Gambar 2. Distribusi data PLR Median (min;maks) pada kelompok hamil normal, kelompok PER dan kelompok PEB



Dilakukan uji normalitas data NLR dengan menggunakan uji *Shapiro Wilk*, oleh karena sebaran data tidak berdistribusi normal maka dilakukan uji *Kruskal Wallis* dan diteruskan uji *post hoc Mann-Whitney*. Hasil uji beda NLR ditampilkan pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji beda NLR pada ketiga kelompok pasien

Karakteristik	<i>p</i>
Kehamilan normal – PER	0,014
Kehamilan normal – PEB	0,000*
PER-PEB	0,000*

p uji *Kruskal Wallis* pada 3 kelompok ($p < 0,001$), signifikan.

**post hoc Mann Whitney* signifikan

Berdasarkan uji *Kruskal Wallis* didapatkan perbedaan bermakna pada nilai NLR ($p < 0,001$). Setelah dilakukan uji *post hoc Mann Whitney* didapatkan perbedaan antara kehamilan normal dengan PEB dan juga terdapat perbedaan antara PER dengan PEB akan tetapi tidak terdapat perbedaan antara kelompok kehamilan normal dengan PER. Dilakukan uji normalitas data PLR dengan menggunakan uji *Shapiro Wilk*, oleh karena sebaran data tidak berdistribusi normal maka dilakukan uji *Kruskal Wallis* dan diteruskan uji *post*

hoc Mann-Whitney. Hasil uji beda PLR ditampilkan pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil uji beda PLR pada ketiga kelompok pasien

Karakteristik	<i>p</i>
Kehamilan normal – PER	0,359
Kehamilan normal – PEB	0,965
PER-PEB	0,535

p uji *Kruskal Wallis* pada 3 kelompok ($p = 0,671$), signifikan

Post hoc Mann Whitney tidak signifikan

Berdasarkan uji *Kruskal Wallis* didapatkan perbedaan bermakna pada nilai PLR ($p = 0,671$). Setelah dilakukan uji *post hoc Mann Whitney* tidak terdapat perbedaan antara kehamilan normal dengan PER, kehamilan normal dengan PEB dan PER dengan PEB.

PEMBAHASAN

Subjek penelitian dikategorikan berdasarkan usia, Hb, leukosit, trombosit, persentase neutrofil dan limfosit. Berdasarkan tabel 1 usia pasien median (min; maks) 29,0 (18; 46). Kadar Hemoglobin (Hb) 9,8 (6,3;13,5) leukosit 13,0 (7,13;24,54) dan trombosit 299,33 (138;638,8). Hal ini sesuai dengan penelitian Edelstam dkk (2001) yang dilakukan pada wanita hamil dibandingkan tidak hamil, bahwa kadar Hb dan trombosit menurun pada kehamilan trimester tiga, disertai peningkatan leukosit^{7,10}.

Pada tabel 2 jumlah leukosit PER, lebih tinggi dibandingkan kehamilan normal dan PEB paling tinggi diantara ketiga kelompok sebaliknya jumlah trombosit lebih rendah pada PER, dibandingkan kehamilan normal dan trombosit PEB paling rendah diantara ketiga kelompok, pada penelitian Ceyhan dkk (2006) tidak ditemukan perbedaan jumlah trombosit antara kehamilan normal dan PEB.^{7,11} Berbeda dengan penelitian Conzonery dkk, (2001) pada pasien kehamilan PEB, kadar trombosit rendah dan kadar Hb tinggi.^{7,12}

Penelitian Terrone dkk (2000) mengevaluasi leukositosis pada kehamilan dengan perbedaan tingkat keparahan dari *HELLP syndrome* berdasarkan jumlah trombosit pada PEB yaitu terdapat peningkatan jumlah leukosit pada *HELLP syndrome* dan PEB, dimana peningkatannya sebanding dengan tingkat keparahan preeklamsia.¹³ Menurut Yavuzcan dkk (2014) dalam penelitiannya mendapatkan jumlah leukosit pada wanita hamil normal lebih tinggi daripada jumlah leukosit pada wanita tidak hamil, juga jumlah leukosit pada PEB lebih tinggi daripada wanita hamil normal.⁷ Peningkatan leukosit ini akibat dari peningkatan neutrofil dalam sirkulasi wanita hamil.

Jumlah trombosit menurun pada kehamilan dengan hipertensi seperti preeklamsia, eklamsia termasuk *HELLP syndrome* dengan atau tanpa DIC.¹⁴

Sebaliknya aktivitas trombosit meningkat pada kehamilan disebabkan proses inflamasi karena kerusakan endotel, peningkatan atau penurunan MPV tergantung derajat keparahan inflamasi yang terjadi.^{7,15} Menurut Annam dkk, jumlah trombosit menurun ketika MPV, PDW (*Platelet Distribution Width*) dan sel trombosit besar meningkat pada preeklamsia dan eklamsia, karena trombosit besar yang lebih reaktif dari pada trombosit yang ukurannya lebih kecil.¹⁶

Patofisiologi trombositopenia pada preeklamsia berhubungan dengan proses inflamasi pada endotel, dilepaskannya *thromboxan A2* dilanjutkan dengan peningkatan *thromboxan/prostacyclin ratio*. *Thromboxan A2* memicu vasospasme, menginduksi agregasi trombosit dan kerusakan endotel sebagai penyebab disfungsi trombosit dan menyebabkan aktivasi, agregasi, mikroangiopatik hemolisis trombosit yang semakin memicu vasospasme yang semakin berat sehingga terjadi

trombositopenia sebagai petanda penting pada preeklamsia.¹⁷

Nilai neutrofil dan limfosit diambil dari data pasien dengan persentase hitung jenis. Jumlah neutrofil pasien 76,96(57;89), pada kehamilan normal 73(47;83) PER 77,5(57;89) dan PEB 87,5(78;94) sedangkan jumlah limfosit pasien 16,4(10;32) pada kehamilan normal 17(13;37), PER 14(10;32), PEB 8(5;14) (tabel 1).

Nilai Neutrofil semakin meningkat pada PEB dibandingkan PER dan kehamilan normal, sedangkan limfosit sebaliknya. Hal ini sesuai dengan penelitian Conzonery dkk, (2001) melaporkan jumlah leukosit pasien dengan PEB lebih tinggi dibandingkan pada kehamilan normal, disebabkan karena peningkatan jumlah neutrofil dalam sirkulasi PEB.^{7,11}

Peningkatan aktifitas neutrofil karena peningkatan tekanan darah melepaskan faktor-faktor antiangiogenic pada PEB dimana peningkatan tersebut tidak terjadi pada kehamilan normal. Neutrofil berperan terhadap peningkatan NLR juga sebagai petanda SIR (*Systemic Inflammatory Response*) pada dewasa. Aktifasi neutrofil terjadi karena sitokin, beberapa kemotaktan dilepaskan selama proses inflamasi, ketika aktifasi neutrofil terjadi aktifasi metabolik dan peningkatan aktifitas sel dan pelepasan granula dalam darah serta jaringan menyebabkan peningkatan respon inflamasi juga stress oksidatif. Dua komponen yang dilepaskan saat aktifasi neutrofil dalam tubuh adalah elastase dan laktoferin. Elastase disimpan dalam granula azurofilik neutrofil yang memiliki efek proteolitik dan bakterisidal. Laktoferin merupakan glikoprotein yang tersimpan sebagai granula spesifik atau granula kedua neutrofil yang turut berperan pada respon imun dan berhubungan dengan aktifitas antimikroba hingga efek anti inflamasi seperti TNF- α dan IL-6.^{4,7}

Limfosit sebagai respon fisiologi pertama terhadap stress dan mediator proses inflamasi pada dewasa. Penelitian Canzoneri dkk (2001) mengindikasikan bahwa jumlah limfosit tidak berubah signifikan pada pasien dengan preeklamsia berat.¹¹

Pada penelitian ini Netrofil Limfosit Ratio (NLR) dengan $p < 0,01$ diperoleh pada kehamilan normal 4,15(1,34;5,86), PER 5,56(1,78;8,9) dan PEB 10,93 (5,57;18,8) dimana tidak terdapat perbedaan antara kehamilan normal dengan PER ($p=0,014$), terdapat perbedaan antara kehamilan normal dengan PEB ($p=0,000$) dan juga terdapat perbedaan antara PER dengan PEB ($p=0,000$). Penelitian Yavuzcan dkk (2014) NLR ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan PEB dibandingkan wanita tidak hamil ($p=0.000$), namun tidak terdapat perbedaan nilai NLR pada pasien dengan PEB dibandingkan kehamilan normal ($p=0,721$). Jumlah limfosit lebih tinggi pada pasien dengan PEB dibandingkan kehamilan normal.^{7,11}

Nilai PLR pada ketiga kelompok penelitian ini dengan $p=0,671$ diperoleh pada kehamilan normal 151,44(92,34;381,58), PER 134,72 (30,84;491,38), PEB 153,35 (26,34;441,14) dimana tidak terdapat perbedaan antara kehamilan normal dengan PER ($p=0,359$), kehamilan normal dengan PEB ($p=0,965$) dan juga antara PER dengan PEB ($p=0,535$). Hal ini sesuai dengan penelitian Laskin dkk (2011) bahwa trombosit tidak dapat digunakan sebagai acuan karena sensitivitas yang rendah pada PEB dan kehamilan normal, serta penelitian Yavuzcan dkk (2014) PLR tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara PEB, kehamilan normal dan kontrol.^{7,13} PLR berperan penting dalam respons imun pelepasan sitokin yang diketahui meningkatkan tingkat keparahan iskemia dan kerusakan organ tahap akhir.⁷

PEB dengan *HELLP syndrome* terjadi penurunan jumlah trombosit namun tidak dieksklusi dari penelitian merupakan keterbatasan dalam penelitian ini.

KESIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan *Neutrofil/ Limfosit Ratio* (NLR) antara kehamilan normal dengan PER, antara kehamilan normal dengan PEB serta antara PER dengan PEB. Tidak terdapat perbedaan *Platelet/ Limfosit Ratio* (PLR) antara kehamilan normal dengan PER, antara kehamilan normal dengan PEB dan juga antara PER dengan PEB.

SARAN

PEB. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan membedakan pasien dengan *HELLP syndrome*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rebelo I, Guerra F, Leite P, Quintanilha A. Comparative study of lactoferrin and other markers of inflammatory stress between preeclamptic and normal pregnancies. *European Journal of Obstetric :& Gynecology and Reproductive Biology* 1996:167-73.
2. Widiyanto. kehamilan dengan preeklamsia berat. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang 2005.
3. Indrianto A, Hadisaputro H. Preeklamsia berat di RS Dr Kariadi periode 1 Januari 2004–31 Desember 2004. . Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang 2009.
4. Catarino C, Santos-Silva A, Belo L, et al. Inflammatory Disturbances in Preeklamsia : Relationship between maternal and Umbilical Cord Blood. . *Journal of Pregnancy*

- Hindawi Publishing Corporation 2012.
5. Seo Y, Jeong J, Choi J, Moon I, . Neutrophil to Lymphocyte ratio and Platelet to Lymphocyte ratio : novel markers for diagnosis and prognosis in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Hindawi Publishing Corporation Korea 2014.
 6. Oylumlu M, Yildiz A, Yuksel M, et al. Platelet to lymphocyte ratio is a predictor of in hospital mortality patient with acute coronary syndrome. . Turkiye 2014.
 7. Yavuzcn A, MCaglar, Ustun Y, et al. Mean Platelet Volume, Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio in Severe Preeklamsia. Departemen of Obstetrics and Gynecology, Duzce University School of Medicine Turkey 2014.
 8. Cunningham F, MacDonald P, Gant N, all. e. Hypertensive disorder in pregnancy. Williams Obstetrics.: Connecticut: Appleton & Lange; 2001.
 9. Dahlan MS. Uji Hipotesis Komparatif Variabel Numerik Lebih Dari Dua Kelompok dalam Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan. Jakarta: Salemba Medika; 2011.
 10. Edelstam G, Lowber C, Kral G. New Reference values for routine blood sampel and human neutrophilic lipocalin during trimester pregnancy. Scand J Clin Lab Invest 2001:583-92.
 11. Canzoneri B, Lewis D, Groome L, Wang Y. increase neutrofil numbers account for leukocyte in woman with preeklamsia. Am J Perinatol 2001:729-32.
 12. Ceyhan T, Beyan C, Baser I. The effect preeklamsia on complete blood count, platelet count and mean platelet volume. ann Hematol 2006:320-2.
 13. Terrone D, Reinhart B, May W, Moove A, Magann E. Leucocytosis is proportional to HELLP Syndrome severity : Evidence for on inflammatory form of Preeclampsia. South Med J 2000;93:768-71.
 14. Das K, Mukherjee S, Mandal S. Comparative Study of Platelet Count in Different Trimesters of Pregnancy and in Non-Pregnant Woman of Same Age Group. Indian Medical Gazette 2013:69-73.
 15. Gasparyan A, Ayvazyan L, Mikhailidis D, Kitas G. Mean Platelet Volume: a link between thrombosis and inflamation? Curr Pharm 2011;17 (1):47-58.
 16. Annam V, Kenchaiah S, Yatnatti S, Suresh D. Evaluation of platelet indices and platelet counts and their significance in preeclampsia and eclampsia. Int J Biol Med Res 2011;2(1).
 17. Onisai M, Vladareanu A, Bumbea H, et al. A Study of hematological picture and of platelet function in preeclampsia-report of a series of cases. A Journal of Clinical Medicine 2009;4:326-37.