

GAMBARAN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR) PADA EARLY ONSET PREECLAMPSIA (EOP) DAN LATE ONSET PREECLAMPSIA (LOP)

Rina Nofrienis¹, Nyimas Natasha Ayu Shafira², Herlambang³, Elfiani⁴, Anggelia Puspasari⁵,
Amelia Dwi Fitri⁶, Erny Kusdiyah⁷, Asro Hayani⁸

¹⁻⁹ Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

e-mail: rinanofrienis@unja.ac.id

ABSTRACT

Background: Preeclampsia is a syndrome characterized by hypertension at gestational age above 20 weeks. Based on the onset, preeclampsia is divided into EOP and LOP with a different time limit is 34 weeks gestation.

Method: This study is a retrospective analytic using secondary data from medical record, the sampling method is purposive sampling.

Result: The results of the study, there were 175 cases of preeclampsia was obtained at Raden Mattaheer Jambi Hospital from the period 2014 - 2019. There were 31 patients with EOP and 146 patients with LOP, with the mean age of the study subjects 32.29 years for EOP and 31.68 years for LOP. The mean gestational age was 31 weeks for EOP and the mean gestational age was 37 weeks for LOP. There were more multiparas for EOP and in LOP found more nulliparas and p value of 0.035. The median value of neutrophils was higher at EOP (10.20), while the value of lymphocytes was higher at LOP (2.00) but not statistically significant. The higher NLR frequency was found in the LOP group, which was 79.5% compared to the EOP group, which was 77.4% and not statistically significant.

Conclusion: Descriptively, it was found that higher NLR values and higher NLR frequencies than the cut off point were found in LOP, but they did not show statistically significant differences.

Keywords: Preeclampsia, NLR, early onset, late onset

ABSTRAK

Pendahuluan: Preeklampsia merupakan sindroma yang ditandai dengan hipertensi pada usia kehamilan diatas 20 minggu. Berdasarkan onset, preeklampsia dibagi menjadi EOP dan LOP dengan batas waktu yang membedakan adalah 34 minggu gestasi.

Metode: Penelitian ini merupakan analitik retrospektif dengan menggunakan data sekunder dari data rekam medis, metode pengambilan sampel adalah *purposive sampling*.

Hasil: Dari hasil penelitian didapatkan sampel 175 kasus preeklampsia di RSUD Raden Mattaheer Jambi dari periode tahun 2014 - tahun 2019. Terdapat 31 pasien dengan EOP dan 146 pasien dengan LOP dengan rerata usia subjek penelitian 32.29 tahun untuk EOP dan 31.68 tahun untuk LOP. Untuk usia gestasi didapatkan rata-rata 31 minggu untuk EOP dan rata-rata usia gestasi adalah 37 minggu untuk LOP. Dari status paritas, didapat lebih banyak multipara untuk EOP dan pada LOP lebih banyak ditemukan nullipara dan nilai p 0,035. Nilai median neutrofil lebih tinggi pada EOP yaitu 10.20 sedangkan nilai limfosit lebih tinggi pada LOP yaitu 2.00 akan tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik.

Kesimpulan: Frekuensi NLR yang lebih tinggi dijumpai pada kelompok LOP yaitu sebanyak 79.5% dibandingkan EOP yaitu 77.4% dan tidak bermakna secara statistik. Secara deskriptif didapatkan bahwa nilai NLR yang lebih tinggi dan frekuensi NLR yang lebih tinggi dari *cut off point* dijumpai pada LOP, akan tetapi tidak menunjukkan berbeda bermakna secara statistik.

Kata Kunci: *Preeklampsia, NLR, early onset, late onset*

PENDAHULUAN

Preeklampsia merupakan sindroma spesifik kehamilan yang ditandai dengan hipertensi yang terjadi pada usia kehamilan diatas 20 minggu disertai tanda klinis disfungsi endotel. Berdasarkan onset kejadian preeklampsia dibagi menjadi *early onset preeclampsia (EOP)* dan *late onset preeclampsia (LOP)* dengan batas waktu yang membedakan adalah usia gestasi 34 minggu (*cut off poin*). Prevalensi kejadian LOP lebih tinggi dibandingkan dengan EOP dari keseluruhan kasus preeklampsia. Kedua kondisi tersebut menyebabkan mortalitas dan morbiditas neonatal dan maternal yang lebih tinggi dibandingkan kehamilan normotensive.^{1,2} Kondisi pasien dengan EOP menjadi perhatian karena mengakibatkan pertumbuhan janin terhambat lebih sering dibandingkan dengan LOP. Hal itu dikarenakan terdapat perbedaan patofisiologi dari kedua kondisi tersebut hingga perbedaan luaran maternal maupun fetal.¹⁻³

Cedera hipoksia reperfusi pada awal kehamilan yang disebabkan oleh abnormalitas *remodelling* arteri spiralis saat menginvasi trophoblast dikaitkan dengan terjadinya EOP. Cedera tersebut menyebabkan aktivasi berbagai komponen imunologi dan inflamasi fetal yang kemudian meluas ke maternal, sehingga tampak tampilan klinis disfungsi endotel maternal. Cedera hipoksia reperfusi pada plasenta tidak

dominan ditemukan pada LOP akan tetapi disfungsi endotel maternal lebih jelas tampak. Berbagai penelitian membuktikan bahwa pada preeklampsia terjadi inflamasi kronik derajat rendah sebagaimana penyakit kardiovaskuler lainnya.^{1,4}

Neutrofil merupakan sel yang teraktivasi pada preeklampsia terkait dengan cedera hipoksia reperfusi plasenta, disfungsi endotel maternal maupun inflamasi kronik derajat rendah. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa rasio neutrofil dan limfosit (NLR) pada preeklampsia lebih tinggi dibandingkan kehamilan tanpa preeklampsia maupun hipertensi kehamilan dengan perbedaan *cut off point* antar populasi.⁵⁻⁸ Lebih lanjut penelitian mengenai neutrofil dan NLR pada EOP dan LOP masih terbatas. Sejauh studi kepustakaan yang telah dilakukan peneliti terdapat satu penelitian pada populasi Turki yang melaporkan bahwa neutrofil lebih tinggi pada EOP dibandingkan LOP.⁹ Hal tersebut dimungkinkan karena cedera yang menyebabkan aktivasi sistem imun terjadi lebih lama pada EOP.⁴ Memperkuat bukti tersebut berdasarkan basis data populasi yang berbeda, penelitian ini akan membandingkan neutrofill dan NLR antara *early onset* dan *late onset* preeklampsia di Provinsi Jambi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik retrospektif dengan menggunakan data rekam medis pasien preeklampsia di RSUD Raden Mattaher Provinsi Jambi pada periode 2014 hingga 2019. Pengambilan sampel menggunakan metode *purposive sampling*. Sebanyak 175 kasus preeklampsia digunakan sebagai sampel. Usia ibu, usia gestasi, paritas, jumlah leukosit dan neutrophil saat pertamakali masuk RS digunakan sebagai data pada penelitian ini.

Diagnosis preeklampsia berdasarkan diagnosis rekam medis yang ditulis oleh dokter spesialis terkait. Kriteria *early onset* dan *late onset* menggunakan *cut off point* 34 minggu usia gestasi. Rasio neutrofil-leukosit (NLR) didapatkan dari perhitungan jumlah neutrofil absolut dibagi jumlah limfosit absolut yang tercatat di hasil pemeriksaan laboratorium saat

pertama kali pasien masuk rumah sakit. Nilai *cut off point* NLR didasar pada beberapa penelitian sebelumnya.

Data numerik disajikan dalam bentuk rerata \pm simpangan deviasi bila data terdistribusi normal dan diuji beda menggunakan *independent sample t-test*. Data numerik yang tidak terdistribusi normal ditampilkan dalam bentuk median (minimal-maksimal) dan diuji dengan uji nonparametrik. Untuk data kategorik diuji menggunakan uji *chi-square*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Penelitian ini melibatkan data sekunder dari 175 pasien preeklampsia di RSUD raden mattaher dari periode tahun 2014 hingga tahun 2019. Terdapat 31 pasien dengan *EOP* dan 146 pasien dengan *LOP*. Karakteristik subjek dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Data karakteristik responden

<i>Karakteristik</i>	<i>Early Onset Preeclampsia (n=31)</i>	<i>Late Onset Preeclampsia (n=146)</i>	<i>Nilai p</i>
<i>Usia, tahun</i>	32.29 \pm 5.466	31.68 \pm 6.64	0.583
<i>Usia Gestasi, minggu</i>	31 (22-33)	37 (34-41)	<0.001
<i>Multipara, n (%)</i>	26 (21.7)	94 (78.3)	0.035
<i>Nullipara</i>	5 (8.8)	52 (91.2)	
<i>Neutrofil, n x 10³/mm³</i>	10.20 (0.40-20.52)	10.00 (0.60-31.00)	0.438
<i>Limfosit, n x 10³/mm³</i>	1.70 (0.66-3.20)	2.00 (0.30-9.10)	0.196

Berdasarkan tabel 1 didapatkan rerata usia subjek penelitian 32.29 tahun untuk *EOP* dan 31.68 tahun untuk *LOP*, nilai rerata ini tidak berbeda bermakna secara statistik. Untuk usia gestasi didapatkan pada sampel *EOP* usia gestasi lebih muda yaitu rata-rata 31 minggu dibandingkan dengan *LOP* dengan rata-rata usia gestasi adalah 37 minggu. Presentase pasien *EOP* lebih banyak dijumpai status paritasnya

adalah multipara, sebaliknya subjek dengan status paritas nullipara lebih banyak ditemukan pada *LOP* dan nilai ini berbeda bermakna secara statistik dengan nilai p 0.035. Nilai median neutrofil lebih tinggi pada *EOP* yaitu 10.20 sedangkan nilai limfosit lebih tinggi pada *LOP* yaitu 2.00 akan tetapi tidak berbeda bermakna secara statistik.

Tabel 2. Nilai NLR pada EOP dan LOP

NLR	Early Onset Preeclampsia (n=31)	Late Onset Preeclampsia (n=146)	Nilai p
Nilai NLR	4.93 (0.29-31.09)	5.32 (0.24-32.29)	0.800
NLR > 8.1, n (%)	8 (25.8)	34 (23.3)	0.756
NLR > 4.1, n (%)	20 (64.5)	97 (66.4)	0.837
NLR > 3.08, n (%)	24 (77.4)	116 (79.5)	0.800

Nilai median NLR lebih tinggi pada LOP yaitu 5.32, namun tidak berbeda bermakna dibandingkan EOP. Berbagai penelitian terdahulu terkait NLR menggunakan berbagai nilai *cut off point* sebagai dasar diagnosis preeklampsia. Tabel 2 menunjukkan frekuensi nilai *cut off point* tersebut, nilai terendah NLR yang digunakan untuk diagnosis preeklampsia adalah 3.08 dan tertinggi 8.1. Nilai ini tidak selalu dijumpai pada pasien preeklampsia dan tidak beda frekuensinya pada sampel EOP dan LOP. Frekuensi NLR yang lebih tinggi dijumpai pada kelompok *late onset* preeklampsia yaitu sebanyak 79.5% dibandingkan *early onset* preeklampsia yaitu 77.4% dan tidak bermakna secara statistik.

PEMBAHASAN

Penelitian potong lintang ini menunjukkan frekuensi subjek dengan LOP lebih tinggi dibandingkan EOP selama periode tahun 2014-2019, hal ini juga sesuai dengan hasil penelitian nila krisna (2019) yang menyatakan frekuensi pasien LOP lebih banyak dari pada EOP.¹⁰ Karakteristik demografis menunjukkan usia subjek kedua grup tidak berbeda bermakna. Presentase subjek dengan LOP lebih tinggi pada wanita denga nullipara, hal yang sebaliknya terjadi pada EOP, hal ini berbeda dengan hasil penelitian Bernandes *et al* (2020) yang menyatakan pada kondisi EOP didapatkan lebih banyak pada kehamilan pertama.³ Hasil analisis

karakteristik demografi pada penelitian ini berbeda dengan studi epidemiologi di Amerika serikat dan Taiwan, pada studi tersebut didapatkan usia ibu yang lebih tua dan nullipara dikaitkan dengan risiko EOP. Terdapat faktor lain yang cukup dominan dikaitkan dengan risiko EOP seperti riwayat gangguan kardiovaskuler, gangguan metabolik dan indeks massa tubuh yang lebih tinggi.^{10,11}

Preeklampsia merupakan salah satu sindroma yang dikaitkan dengan inflamasi kronik derajat rendah jangka panjang. Awitan EOP yang lebih dini dikaitkan dengan terjadinya hipo perfusi plasenta sehingga menimbulkan peningkatan stress oksidatif. Kondisi ini memicu terjadinya inflamasi yang lebih hebat dan mengakibatkan dihasilkan sitokin-sitokin pro-inflamasi serta kenaikan neutrofil sebagai respon inflamasi, tetapi tidak demikian halnya dengan limfosit.^{4,12} Pada penelitian ini didapatkan nilai median neutrofil lebih tinggi dan nilai median limfosit yang lebih rendah pada EOP dibandingkan LOP, akan tetapi perbedaan tersebut tidak berbeda bermakna sehingga nilai NLR antara EOP dan LOP juga tidak berbeda bermakna. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa terdapat peningkatan leukosit dan neutrofil yang berbeda bermakna pada EOP dan LOP, penelitian ini juga menyebutkan NLR yang meningkat ditemukan lebih banyak pada pasien preeklampsia dibandingkan pasien dengan kehamilan normal.^{9,13} Nilai neutrofil, limfosit maupun NLR

yang tidak berbeda bermakna secara statistik pada penelitian ini dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti perbedaan kriteria subjek dan waktu pengambilan sampel.

Studi meta-analisis menyatakan bahwa NLR merupakan indikator yang sensitif untuk diagnosis NLR akan tetapi spesifisitasnya rendah. Pada kondisi preeklampsia didapatkan kadar neutrophil yang meningkat karena neutrophil dianggap sebagai lini pertama pertahanan tubuh terhadap infeksi. Neutrofil juga merupakan bagian dari leukosit yang dapat menginvasi vaskular sistemik dan mengakibatkan inflamasi vaskular.¹⁴ Berdasarkan berbagai nilai *cut off point* yang

ditetapkan juga dianalisis pada penelitian ini. Nilai *cut off point* terendah untuk diagnosis NLR 3.08 dan tertinggi 8.1.⁶⁻⁸ Semakin tinggi nilai *cut off point* NLR semakin rendah presentase pasien baik pada EOP maupun LOP yang memiliki nilai NLR tersebut. Analisis berdasarkan nilai *cut off point* tersebut juga tidak berbeda bermakna antara EOP dan LOP.

KESIMPULAN

Secara deskriptif didapatkan bahwa nilai NLR yang lebih tinggi dan frekuensi NLR yang lebih tinggi dari *cut off point* dijumpai pada *late onset preeclampsia*, akan tetapi tidak menunjukkan berbeda bermakna secara statistik.

REFERENSI

1. Raymond D, Peterson E. A Critical Review Of Early-Onset And Late-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011 Aug; 66(8):497-506. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182331028
2. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and Late Preeclampsia Two Different Maternal Hemodynamic States in the Latent Phase of the Disease. *Hypertension.* 2008; 52.5: 873-880. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117358>
3. Bernardes, Thomas P., et al. Early and late onset pre-eclampsia and small for gestational age risk in subsequent pregnancies. *PloS one.* 2020;15.3: e0230483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230483>
4. Aneman, I., Pienaar, D., Suvakov, S., Simic, T. P., Garovic, V. D., & McClements, L. Mechanisms of Key Innate Immune Cells in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Frontiers in immunology.* 2020; 11: 1864. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01864>
5. Özten G, Fadiloğlu E, Tanacan A. First trimester complete blood cell indices in early and late onset preeclampsia. *Turkish journal of obstetrics and gynecology,* 2019; 16(2), 112. <https://dx.doi.org/10.4274%2Ftjod.galenos.2019.93708>
6. Zheng W, Zhan J, Chen A, Yang H, Maharjan R. Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in preeclampsia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2019 Nov; 98(51). <https://dx.doi.org/10.1097%2FMD.00000000000018496>
7. Kang Q, Li W, Yu N, Fan L, Zhang Y, Sha M, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in preeclampsia : A meta-analysis including 3982 patients. *Pregnancy Hypertens.* 2020 Feb; 20:111–8. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.03.009>
8. Prasetyo, A., Bororing, S. R., & Sukadarma, Y. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Preeclampsia. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2021; 9(2):115–8. <https://doi.org/10.32771/inajog.v9i2.1502>
9. 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 An Int J Women's Cardiovasc Heal.* 2017;

- 7: 29-32. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.12.002>
10. *Obstetri, Pertemuan Ilmiah Tahunan XXIV Perkumpulan, and Ginekologi Indonesia. "Oral Presentation." Majalah Obstetri & Ginekologi* 27 (2019): 20.
 11. Lisonkova S, Joseph KS. *Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. Am J Obstet Gynecol.* 2013;1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.019>
 12. You, SH., Cheng, PJ., Chung, TT. et al. *Population-based trends and risk factors of early- and late-onset preeclampsia in Taiwan 2001–2014. BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18: 199. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1845-7>
 13. Serin S, Avcı F, Ercan O, Köstü B, Bakacak M, Kiran H. *Is neutrophil/lymphocyte ratio a useful marker to predict the severity of pre-eclampsia? Pregnancy Hypertens.* 2016 Jan;6(1):22-5. doi: 10.1016/j.preghy.2016.01.005
 14. Sachan, Rekha, et al. *"Diagnostic accuracy of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of nonsevere preeclampsia and severe preeclampsia." Journal of Current Research in Scientific Medicine.* 2017; 3.2: 79. <https://www.jcrsmed.org/text.asp?2017/3/2/79/222411>