

Hubungan Antara Kadar *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* dengan Kejadian Hiperemesis Gravidarum pada Ibu Hamil

Ghanisya Ailsa Nathaniela^{1*}, Yulice Soraya Nur Intan²

¹⁻² Universitas Islam Sultan Agung Semarang, Indonesia

email: ghanisyaailsa@gmail.com

Article Info :

Received:
06-02-2026
Revised:
16-02-2026
Accepted:
20-02-2026

Abstract

Previous studies have reported that inflammatory levels in pregnant women with hyperemesis gravidarum tend to be higher than those in normal pregnancies. This study aimed to determine the association between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) levels and the incidence of hyperemesis gravidarum among pregnant women at Dr. Amino Gondohutomo Regional Mental Hospital during the period 2022–2025. This study employed an analytic observational design with a case-control approach and consecutive sampling technique. A total of 92 subjects were included, consisting of 46 pregnant women with hyperemesis gravidarum and 46 pregnant women without hyperemesis gravidarum. The study utilized medical record data from 2022 to 2025. Data were analyzed using quantitative statistical methods, including descriptive analysis, Shapiro–Wilk normality test, and Chi-Square test. Elevated NLR levels were more frequently observed in the hyperemesis gravidarum group (29 cases, 31.5%) compared to the non-hyperemesis gravidarum group (15 cases, 16.3%) ($p=0.003$, $OR=3.5$, $95\% CI=1.493–8.326$). This study demonstrates a significant association between NLR as an inflammatory indicator and the incidence of hyperemesis gravidarum at Dr. Amino Gondohutomo Regional Mental Hospital, Semarang.

Keywords: *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Hyperemesis Gravidarum, Systemic Inflammation, Pregnancy Risk, Clinical Predictor.*

Abstrak

Terdapat temuan penelitian yang menyebutkan bahwa kadar inflamasi pada ibu hamil yang mengalami hiperemesis gravidarum cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil normal. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan antara kadar Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan kejadian hiperemesis gravidarum pada ibu hamil di Rumah Sakit Jiwa Daerah Amino Gondohutomo periode 2022–2025. Desain penelitian ini adalah observasional analitik dengan rancangan case control dengan pengambilan sampel melalui consecutive sampling. Sampel pada penelitian ini sebanyak 92 sampel yang terdiri dari 46 ibu hamil dengan hiperemesis gravidarum dan 46 ibu hamil non-hiperemesis gravidarum. Penelitian ini menggunakan data rekam medis periode tahun 2022–2025. Data dianalisis menggunakan analisis statistik kuantitatif yang melibatkan uji deskriptif, uji normalitas Shapiro-Wilk, dan uji Chi-Square. Peningkatan NLR didapatkan lebih tinggi pada kelompok dengan HG (29, 31,5%) dibanding dengan kelompok non-HG (15, 16,3%) ($p=0,003$, $OR=3,5$, $(CI=1,493-8,326)$). Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antar NLR sebagai indikator inflamasi dengan kejadian hiperemesis gravidarum di Rumah Sakit Jiwa Daerah Dr. Amino Gondohutomo Semarang.

Kata kunci: Neutrofil-Limfosit Rasio, Hiperemesis Gravidarum, Inflamasi Sistemik, Risiko Kehamilan, Prediktor Klinis.



©2022 Authors.. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

PENDAHULUAN

Perkembangan mutakhir dalam kajian obstetri menunjukkan bahwa komplikasi kehamilan tidak lagi dipahami semata sebagai gangguan fisiologis lokal, melainkan sebagai manifestasi kompleks dari interaksi antara sistem imun, inflamasi sistemik, serta adaptasi endokrin maternal yang berlangsung sepanjang gestasi, sebagaimana tercermin dalam meningkatnya perhatian terhadap hiperemesis gravidarum sebagai kondisi dengan implikasi multisistemik terhadap luaran maternal dan neonatal (Fejzo et al., 2019; Simanjuntak et al., 2019). Bukti epidemiologis juga menempatkan hiperemesis gravidarum dalam spektrum gangguan kehamilan yang berkaitan dengan disregulasi inflamasi sistemik, suatu mekanisme patobiologis yang paralel dengan kondisi seperti preeklamsia yang telah lama dipahami sebagai sindrom inflamasi vaskular dalam kehamilan (Myatt & Roberts, 2015). Investigasi

terkini bahkan mengindikasikan bahwa faktor risiko pra-kehamilan, termasuk indeks massa tubuh maternal, berkontribusi terhadap kerentanan terhadap hiperemesis gravidarum melalui jalur metabolik–imunologis yang saling berinteraksi (Kim et al., 2021; Jenabi et al., 2024).

Penelitian terdahulu secara konsisten mengaitkan hiperemesis gravidarum dengan peningkatan biomarker inflamasi sistemik yang mencerminkan ketidakseimbangan antara respons imun proinflamasi dan antiinflamasi, termasuk peningkatan neutrofil relatif terhadap limfosit dalam sirkulasi maternal (Demir Cendek et al., 2024; Oğlak & Obut, 2020). Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) telah diusulkan sebagai indikator hematologis yang mampu menangkap dinamika respons imun selama kehamilan, yang dalam konteks patologis terbukti meningkat pada berbagai kondisi inflamasi obstetrik maupun infeksi seperti COVID-19 pada kehamilan (Nirmalasari et al., 2023; Anggraini & Sulistyowati, 2020). Studi observasional maupun meta-analitik juga melaporkan adanya hubungan signifikan antara peningkatan NLR dengan derajat keparahan hiperemesis gravidarum, sehingga menempatkan parameter ini sebagai kandidat biomarker yang relevan dalam pemetaan respons inflamasi maternal (Cabanillas-Lazo et al., 2025; Uçkan et al., 2025).

Konsistensi temuan tersebut masih dibayangi oleh keterbatasan konseptual dan empiris dalam literatur, terutama terkait variabilitas nilai rujukan indeks inflamasi selama kehamilan normal yang dapat memengaruhi interpretasi klinis biomarker hematologis seperti NLR (Bai et al., 2023; Setianingrum & Widyastiti, 2019). Pendekatan sebelumnya juga cenderung mengandalkan indeks komposit seperti platelet-to-lymphocyte ratio atau systemic immune-inflammation index yang membutuhkan parameter laboratorium tambahan, sehingga tidak selalu tersedia dalam praktik klinis rutin, khususnya di fasilitas kesehatan dengan sumber daya terbatas (Tayfur et al., 2017; Demir Cendek et al., 2024). Penelitian lain bahkan menunjukkan inkonsistensi dalam sensitivitas indikator inflamasi subklinis terhadap variasi keparahan hiperemesis gravidarum, yang menandakan perlunya indikator alternatif yang lebih stabil secara metodologis (Şahin et al., 2025).

Ketiadaan biomarker inflamasi yang sederhana, ekonomis, dan terstandarisasi dalam diagnosis hiperemesis gravidarum berimplikasi langsung terhadap keterlambatan deteksi risiko komplikasi kehamilan yang berkaitan dengan disregulasi imun maternal, termasuk potensi perkembangan gangguan vaskular plasenta seperti preeklamsia (Myatt & Roberts, 2015; Raihanah et al., 2020). Konteks ini semakin kompleks dalam situasi kehamilan dengan paparan infeksi sistemik yang dapat memodulasi respons imun maternal dan memengaruhi luaran kehamilan melalui jalur inflamasi yang serupa (Christyani & Padang, 2020; Nirmalasari et al., 2023). Implikasi praktis dari celah diagnostik tersebut menuntut pendekatan berbasis biomarker hematologis yang mampu diintegrasikan dalam pemeriksaan darah rutin tanpa memerlukan teknologi tambahan yang mahal.

Dalam lanskap keilmuan tersebut, rasio neutrofil terhadap limfosit memperoleh perhatian sebagai indikator yang merepresentasikan hubungan antara sistem imun dan berbagai kondisi penyakit melalui refleksi keseimbangan respons inflamasi sistemik (Buonacera et al., 2022). Studi klinis pada populasi kehamilan menunjukkan bahwa perubahan rasio ini berkorelasi dengan adaptasi imunologis maternal selama gestasi normal maupun patologis, termasuk hiperemesis gravidarum (Bai et al., 2023; Oğlak & Obut, 2020). Pendekatan berbasis NLR memungkinkan eksplorasi mekanisme inflamasi dalam patogenesis hiperemesis gravidarum secara lebih terukur dibandingkan indikator hematologis konvensional yang bersifat unidimensional (Bakay et al., 2023).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis peran rasio neutrofil terhadap limfosit sebagai indikator inflamasi sistemik dalam hiperemesis gravidarum guna memperkuat kerangka konseptual mengenai keterlibatan respons imun dalam patogenesis kondisi tersebut sekaligus menawarkan pendekatan metodologis berbasis biomarker hematologis yang aplikatif dalam praktik klinis rutin. Studi ini diharapkan memberikan kontribusi terhadap pengembangan model deteksi dini berbasis inflamasi pada kehamilan berisiko serta memperluas basis evidensi mengenai integrasi parameter hematologis sederhana dalam stratifikasi klinis hiperemesis gravidarum.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi empiris dengan pendekatan analitik observasional menggunakan rancangan *case-control* yang bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kadar *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dengan kejadian hiperemesis gravidarum pada ibu hamil. Subjek penelitian terdiri atas 92 data rekam medis yang terbagi menjadi dua kelompok, yaitu 46 ibu hamil dengan diagnosis hiperemesis gravidarum sebagai kelompok kasus dan 46 ibu hamil tanpa hiperemesis

gravidarum sebagai kelompok kontrol, yang diperoleh dari Rumah Sakit Jiwa Daerah Dr. Amino Gondohutomo Semarang. Kriteria inklusi meliputi ibu hamil dengan data rekam medis lengkap yang mencakup usia kehamilan, diagnosis klinis, serta hasil pemeriksaan laboratorium darah lengkap pada periode penelitian, sedangkan kriteria eksklusi mencakup rekam medis dengan data laboratorium yang tidak lengkap atau pasien dengan kondisi komorbid yang dapat memengaruhi parameter hematologis seperti infeksi sistemik atau penyakit inflamasi kronis. Prosedur pengumpulan data dilakukan melalui penelusuran dokumen rekam medis menggunakan teknik *purposive sampling* berdasarkan kesesuaian dengan kriteria penelitian yang telah ditetapkan.

Instrumen penelitian berupa lembar cek data sekunder digunakan untuk mencatat variabel penelitian yang meliputi identitas pasien, usia kehamilan dalam minggu, status diagnosis hiperemesis gravidarum, serta hasil pemeriksaan laboratorium darah lengkap khususnya nilai neutrofil dan limfosit yang digunakan untuk menghitung rasio NLR. Analisis statistik dilakukan untuk menilai hubungan antara kadar NLR dengan kejadian hiperemesis gravidarum menggunakan uji *chi-square*, dengan hasil yang disajikan dalam bentuk nilai *p-value* serta *odds ratio* (OR) beserta *confidence interval* (CI) 95%. Penelitian ini tidak memerlukan persetujuan *informed consent* karena menggunakan data sekunder yang telah dianonimkan, serta telah dilaksanakan sesuai dengan prinsip etika penelitian biomedis dan memperoleh persetujuan dari Komisi Bioetika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang dengan nomor 680/VIII/2025/Komisi Bioetik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 4.1 menunjukkan karakteristik responden berdasarkan usia ibu, usia kehamilan, dan distribusi nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada kelompok hiperemesis gravidarum dan non-hiperemesis gravidarum. menunjukkan statistik deskriptif usia ibu pada kelompok hiperemesis gravidarum (HG) dan tidak HG.

Karakteristik Responden

Tabel 1. Tabel Karakteristik

Karakteristik	Non-Hiperemesis Gravidarum (n = 46)	Hiperemesis Gravidarum (n = 46)	<i>p-value</i>
Usia Ibu (tahun)	29,15 ± 5,63	29,46 ± 5,40	
Usia Kehamilan (minggu)	35,91 ± 7,12	14,02 ± 8,34	
NLR ≤4 (Normal)	31 (67,4%)	17 (37,0%)	0,003
NLR ≥ 4 (Meningkat)	15 (32,6%)	29 (63,0%)	

Sumber: Data Olahan Peneliti, 2026.

Tabel 1 menunjukkan statistik deskriptif usia ibu pada kelompok hiperemesis gravidarum (HG) dan tidak HG. Rerata usia ibu pada kelompok tidak HG adalah 29,15 ± 5,63 tahun dengan median 28 tahun, sedangkan pada kelompok HG rerata usia ibu adalah 29,46 ± 5,40 tahun dengan median 29 tahun. Rentang usia ibu pada kelompok tidak HG berkisar antara 22–42 tahun, sementara pada kelompok HG antara 21–47 tahun.

Tabel 2. Statistik Deskriptif Usia Ibu

Status HG	Mean	SD	Median	Min–Maks
Tidak HG	29,15	5,63	28,00	22 – 42
HG	29,46	5,40	29,00	21 – 47

Sumber: Data Olahan Peneliti, 2026.

Tabel 3 menyajikan statistik deskriptif usia kehamilan pada responden penelitian. Kelompok tidak HG memiliki rerata usia kehamilan sebesar 35,91 ± 7,12 minggu dengan median 38 minggu,

sedangkan kelompok HG memiliki rerata usia kehamilan sebesar $14,02 \pm 8,34$ minggu dengan median 12 minggu. Rentang usia kehamilan pada kelompok tidak HG adalah 8–42 minggu, sedangkan pada kelompok HG adalah 4–37 minggu.

Tabel 3. Statistik Deskriptif Usia Kehamilan

Status HG	Mean	SD	Median	Min–Maks
Tidak HG	35,91	7,12	38,00	8 – 42
HG	14,02	8,34	12,00	4 – 37

Sumber: Data Olahan Peneliti, 2026.

Tabel 3 menyajikan hasil tabulasi silang antara kategori nilai NLR dan kejadian hiperemesis gravidarum. Pada kategori NLR normal terdapat 31 responden tidak HG dan 17 responden HG, sedangkan pada kategori NLR meningkat terdapat 15 responden tidak HG dan 29 responden HG. Total responden dalam penelitian ini berjumlah 92 orang. Hasil uji *Chi-Square* untuk menilai hubungan antara kategori nilai NLR dan kejadian hiperemesis gravidarum. Diperoleh nilai *Pearson Chi-Square* sebesar 8,538 dengan derajat kebebasan 1 dan nilai p sebesar 0,003. Hasil analisis *Odds Ratio* (OR) hubungan antara kategori nilai NLR dan kejadian hiperemesis gravidarum. Diperoleh nilai OR sebesar 3,525 dengan interval kepercayaan 95% sebesar 1,493–8,326.

Tabel 4. Nilai NLR dengan Kejadian Hiperemesis Gravidarum

Nilai NLR	Tidak HG (n), (%)	HG (n), (%)	Total	OR	95% CI	Nilai p
Normal	31 (33,7%)	17 (18,5%)	48	3,525	1,493-	0,003
Meningkat	15 (16,3%)	29 (31,5%)	44		8,326	
Total	46	46	92			

Sumber: Data Olahan Peneliti, 2026

Peningkatan Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Berhubungan Signifikan dengan Kejadian Hiperemesis Gravidarum pada Ibu Hamil

Hasil penelitian menunjukkan bahwa distribusi nilai *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pada kelompok hiperemesis gravidarum (HG) berbeda secara nyata dibandingkan kelompok non-HG berdasarkan analisis tabulasi silang yang telah dilakukan. Kelompok HG memiliki proporsi NLR meningkat (≥ 4) sebesar 63,0% atau sebanyak 29 responden, sedangkan kelompok non-HG hanya sebesar 32,6% atau 15 responden dari total 46 responden pada masing-masing kelompok. Kelompok non-HG justru didominasi oleh kategori NLR normal (≤ 4) sebesar 67,4% atau 31 responden dibandingkan kelompok HG sebesar 37,0% atau 17 responden. Perbedaan distribusi ini memperlihatkan kecenderungan peningkatan aktivitas inflamasi sistemik pada kelompok ibu hamil dengan HG yang selaras dengan konsep biomarker inflamasi hematologis sebagaimana dijelaskan oleh Buonacera et al. (2022). Kondisi tersebut menegaskan bahwa perubahan rasio neutrofil terhadap limfosit dapat merepresentasikan dinamika respons imun maternal pada kondisi patologis kehamilan sebagaimana diuraikan oleh Oğlak dan Obut (2020).

Analisis statistik menggunakan uji Chi-Square menghasilkan nilai p sebesar 0,003 yang menunjukkan adanya hubungan bermakna antara peningkatan NLR dengan kejadian hiperemesis gravidarum pada ibu hamil. Nilai Odds Ratio (OR) sebesar 3,525 dengan interval kepercayaan 95% sebesar 1,493–8,326 mengindikasikan bahwa ibu hamil dengan nilai NLR ≥ 4 memiliki peluang sekitar 3,5 kali lebih besar untuk mengalami HG dibandingkan ibu hamil dengan NLR normal. Besaran OR tersebut mencerminkan kekuatan asosiasi yang cukup kuat dalam desain *case-control* sebagaimana digunakan dalam penelitian ini. Temuan ini sejalan dengan hasil meta-analisis yang dilakukan oleh Cabanillas-Lazo et al. (2025) yang menunjukkan bahwa peningkatan NLR berkorelasi signifikan dengan kejadian HG. Hubungan ini juga didukung oleh temuan klinis Uçkan et al. (2025) yang

melaporkan bahwa rasio neutrofil-limfosit berperan dalam membedakan kondisi kehamilan normal dengan HG.

Karakteristik usia ibu pada kedua kelompok penelitian menunjukkan rerata yang relatif serupa, yaitu $29,15 \pm 5,63$ tahun pada kelompok non-HG dan $29,46 \pm 5,40$ tahun pada kelompok HG dengan median masing-masing 28 dan 29 tahun. Rentang usia ibu pada kelompok non-HG berkisar antara 22–42 tahun, sedangkan kelompok HG antara 21–47 tahun yang mengindikasikan bahwa faktor usia maternal tidak menjadi pembeda utama dalam kejadian HG pada penelitian ini. Kondisi tersebut mendukung temuan Kim et al. (2021) yang menyatakan bahwa HG tidak hanya dipengaruhi oleh karakteristik demografis seperti usia ibu, tetapi juga oleh faktor biologis lain yang lebih kompleks. Kajian Bakay et al. (2023) juga menegaskan bahwa determinan HG melibatkan interaksi multifaktorial yang tidak terbatas pada faktor maternal semata. Variabel inflamasi sistemik kemudian menjadi aspek yang relevan dalam menjelaskan variasi kejadian HG di luar faktor demografis tersebut.

Perbedaan mencolok terlihat pada rerata usia kehamilan antara kelompok non-HG dan HG yang masing-masing sebesar $35,91 \pm 7,12$ minggu dan $14,02 \pm 8,34$ minggu dengan median 38 dan 12 minggu. Rentang usia kehamilan pada kelompok non-HG berada pada 8–42 minggu, sedangkan pada kelompok HG berkisar antara 4–37 minggu. Distribusi ini menunjukkan bahwa kejadian HG lebih banyak ditemukan pada trimester awal kehamilan yang secara fisiologis merupakan fase adaptasi imunologis maternal. Simanjuntak et al. (2019) menjelaskan bahwa periode awal gestasi berkaitan dengan peningkatan respons inflamasi ringan sebagai bagian dari implantasi dan perkembangan plasenta. Fejzo et al. (2019) juga menyatakan bahwa HG umumnya terjadi pada awal kehamilan akibat interaksi kompleks antara faktor hormonal dan respons imun maternal.

Kehamilan secara fisiologis memang ditandai dengan perubahan sistem imun berupa peningkatan leukosit dan pergeseran rasio neutrofil terhadap limfosit sebagaimana dijelaskan oleh Bai et al. (2023). Adaptasi tersebut diperlukan untuk mempertahankan toleransi imun terhadap janin sekaligus menjaga pertahanan terhadap patogen. Nilai NLR pada kondisi normal kehamilan cenderung berada dalam batas fisiologis sebagaimana dilaporkan oleh Setianingrum dan Widyastiti (2019). Kondisi HG diduga melibatkan peningkatan respons inflamasi yang melampaui batas adaptasi tersebut. Myatt dan Roberts (2015) mengaitkan kondisi inflamasi berlebih selama kehamilan dengan berbagai komplikasi obstetrik yang melibatkan disfungsi vaskular dan plasenta.

Dominasi neutrofil yang disertai penurunan relatif limfosit pada nilai NLR tinggi mencerminkan aktivasi respons imun non-spesifik terhadap stres fisiologis maupun patologis selama kehamilan. Buonacera et al. (2022) menyebutkan bahwa peningkatan NLR merupakan refleksi ketidakseimbangan antara komponen imun proinflamasi dan antiinflamasi dalam sirkulasi sistemik. Kondisi ini dapat terjadi pada berbagai keadaan inflamasi termasuk infeksi maupun komplikasi kehamilan sebagaimana dilaporkan oleh Nirmalasari et al. (2023). Respons inflamasi yang berlebihan pada HG kemudian dapat memperparah gejala klinis mual dan muntah melalui jalur sitokin proinflamasi. Raihanah et al. (2020) mengemukakan bahwa proses inflamasi juga berperan dalam patogenesis mual dan muntah selama kehamilan.

Temuan penelitian ini sejalan dengan laporan Demir Cendek et al. (2024) yang menunjukkan adanya perbedaan parameter inflamasi berbasis darah antara kehamilan normal dan HG. Penelitian Tayfur et al. (2017) juga menemukan bahwa indikator inflamasi hematologis seperti rasio platelet-limfosit berkaitan dengan tingkat keparahan HG. Studi Şahin et al. (2025) melaporkan bahwa marker inflamasi subklinis meningkat secara signifikan pada pasien HG dibandingkan kehamilan normal. Variasi nilai NLR antar penelitian dapat dipengaruhi oleh perbedaan karakteristik populasi serta usia kehamilan sebagaimana diungkapkan oleh Jenabi et al. (2024). Paparan infeksi sistemik selama kehamilan juga dapat memodulasi respons imun maternal yang berdampak pada perubahan parameter hematologis sebagaimana dijelaskan oleh Christyani dan Padang (2020).

Peningkatan nilai NLR yang berasosiasi dengan kejadian HG pada penelitian ini menunjukkan bahwa faktor inflamasi memiliki kontribusi penting dalam patofisiologi HG. Hubungan yang ditemukan tetap bersifat asosiatif mengingat desain *case-control* tidak memungkinkan penentuan hubungan sebab-akibat secara langsung. Oğlak dan Obut (2020) menekankan bahwa NLR merupakan marker inflamasi non-spesifik yang perlu diinterpretasikan bersama parameter klinis lain. Cabanillas-Lazo et al. (2025) menyatakan bahwa kombinasi biomarker dapat meningkatkan akurasi diagnostik pada HG dibandingkan penggunaan satu indikator tunggal. Anggraini dan Sulistyowati (2020) juga

mengingatkan bahwa rasio neutrofil-limfosit dapat dipengaruhi oleh berbagai kondisi inflamasi lain selama kehamilan.

Usia Kehamilan Berhubungan dengan Variasi Nilai Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) pada Kejadian Hiperemesis Gravidarum

Distribusi usia kehamilan pada penelitian ini memperlihatkan perbedaan yang mencolok antara kelompok hiperemesis gravidarum (HG) dan non-HG berdasarkan rerata dan median yang diperoleh dari analisis deskriptif. Kelompok non-HG memiliki rerata usia kehamilan sebesar $35,91 \pm 7,12$ minggu dengan median 38 minggu, sedangkan kelompok HG menunjukkan rerata sebesar $14,02 \pm 8,34$ minggu dengan median 12 minggu. Rentang usia kehamilan pada kelompok HG berada pada 4–37 minggu yang menandakan dominasi kejadian pada trimester awal kehamilan. Fase awal gestasi dikenal sebagai periode dengan aktivitas imunologis yang meningkat akibat proses implantasi dan pembentukan plasenta sebagaimana dijelaskan oleh Simanjuntak et al. (2019). Respons imun yang meningkat selama trimester pertama juga dikaitkan dengan perubahan fisiologis yang berpotensi memicu gejala mual dan muntah berat sebagaimana dilaporkan oleh Fejzo et al. (2019).

Nilai NLR yang meningkat pada kelompok HG dalam penelitian ini menunjukkan keterkaitan dengan fase kehamilan awal yang secara biologis ditandai oleh peningkatan respons inflamasi sistemik. Bai et al. (2023) menjelaskan bahwa kehamilan normal melibatkan adaptasi imun berupa perubahan rasio neutrofil terhadap limfosit sebagai bagian dari mekanisme toleransi imun maternal. Perubahan tersebut cenderung berada dalam batas fisiologis pada kehamilan tanpa komplikasi. Kondisi HG diduga mencerminkan peningkatan inflamasi yang melampaui batas adaptasi normal tersebut. Setianingrum dan Widyastiti (2019) melaporkan bahwa perubahan rasio neutrofil-limfosit selama kehamilan dapat menjadi indikator respons inflamasi terhadap stres fisiologis maternal.

Perbedaan rerata usia kehamilan antara kelompok HG dan non-HG memperlihatkan bahwa kejadian HG lebih banyak ditemukan pada awal masa gestasi. Fase ini berkaitan dengan peningkatan kadar hormon kehamilan serta perubahan respons imun yang signifikan. Myatt dan Roberts (2015) mengemukakan bahwa kondisi inflamasi selama kehamilan berhubungan dengan berbagai komplikasi obstetrik yang melibatkan disregulasi vaskular. Aktivasi inflamasi yang berlebihan dapat memengaruhi keseimbangan sitokin dalam sirkulasi maternal. Buonacera et al. (2022) menyebutkan bahwa peningkatan NLR mencerminkan dominasi komponen imun proinflamasi yang berpotensi memperburuk kondisi klinis tertentu.

Dominasi kejadian HG pada trimester pertama memperkuat dugaan bahwa faktor inflamasi berperan dalam patogenesis kondisi tersebut. Demir Cendek et al. (2024) melaporkan bahwa biomarker inflamasi berbasis darah menunjukkan perbedaan signifikan antara pasien HG dan kehamilan normal pada fase awal gestasi. Tayfur et al. (2017) juga menemukan hubungan antara peningkatan indikator inflamasi hematologis dengan tingkat keparahan HG. Studi Şahin et al. (2025) mengidentifikasi adanya peningkatan marker inflamasi subklinis pada pasien HG dibandingkan kelompok kontrol. Aktivitas inflamasi tersebut dapat berkontribusi terhadap manifestasi klinis mual dan muntah berat selama kehamilan.

Perubahan fisiologis selama trimester pertama melibatkan peningkatan aktivitas leukosit yang berfungsi sebagai respons terhadap perkembangan jaringan plasenta. Bai et al. (2023) menyatakan bahwa peningkatan neutrofil merupakan bagian dari mekanisme pertahanan maternal terhadap invasi trofoblas. Kondisi ini disertai dengan penurunan relatif limfosit sebagai bentuk toleransi imun terhadap janin. Nirmalasari et al. (2023) melaporkan bahwa perubahan parameter hematologis selama kehamilan berkaitan erat dengan respons inflamasi sistemik. Peningkatan rasio neutrofil terhadap limfosit kemudian dapat digunakan sebagai indikator inflamasi yang sensitif pada kondisi patologis kehamilan.

Perbedaan usia kehamilan antara kelompok HG dan non-HG juga dapat memengaruhi variasi nilai NLR yang diperoleh dalam penelitian ini. Jenabi et al. (2024) menjelaskan bahwa faktor gestasional dapat memodulasi respons inflamasi maternal melalui mekanisme metabolik dan hormonal. Interaksi antara faktor hormonal dan sistem imun dapat meningkatkan produksi sitokin proinflamasi pada trimester awal. Raihanah et al. (2020) mengemukakan bahwa proses inflamasi berperan dalam patogenesis mual dan muntah selama kehamilan melalui aktivasi jalur neuroendokrin. Aktivasi tersebut dapat memicu gejala klinis yang lebih berat pada pasien HG.

Hubungan antara usia kehamilan dan peningkatan NLR juga didukung oleh hasil penelitian Oğlak dan Obut (2020) yang menunjukkan bahwa marker inflamasi sistemik meningkat pada pasien

HG dibandingkan kehamilan normal. Uçkan et al. (2025) melaporkan bahwa nilai NLR berkaitan dengan keparahan gejala HG pada trimester pertama. Variasi nilai NLR antar populasi dapat dipengaruhi oleh faktor usia kehamilan sebagaimana diungkapkan oleh Cabanillas-Lazo et al. (2025). Paparan infeksi selama kehamilan juga dapat memengaruhi respons imun maternal sebagaimana dijelaskan oleh Christyani dan Padang (2020). Faktor-faktor tersebut perlu dipertimbangkan dalam interpretasi nilai NLR sebagai indikator inflamasi.

Usia kehamilan yang lebih rendah pada kelompok HG dalam penelitian ini mengindikasikan adanya hubungan antara fase gestasi awal dan peningkatan respons inflamasi sistemik. Buonacera et al. (2022) menyebutkan bahwa rasio neutrofil-limfosit dapat mencerminkan status inflamasi pada berbagai kondisi patologis. Kim et al. (2021) menyatakan bahwa faktor biologis selama awal kehamilan berperan dalam kejadian HG. Bakay et al. (2023) juga menegaskan bahwa determinan HG melibatkan interaksi kompleks antara faktor hormonal dan imunologis. Anggraini dan Sulistyowati (2020) mengingatkan bahwa perubahan nilai NLR selama kehamilan dapat dipengaruhi oleh berbagai kondisi inflamasi sistemik lainnya.

Hubungan Nilai Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan Kejadian Hiperemesis Gravidarum

Analisis tabulasi silang antara kategori nilai NLR dan kejadian hiperemesis gravidarum (HG) menunjukkan bahwa 29 dari 46 responden pada kelompok HG memiliki $NLR \geq 4$, sedangkan hanya 15 dari 46 responden kelompok non-HG yang menunjukkan nilai serupa, dengan nilai $p=0,003$ dan odds ratio (OR) sebesar 3,525 (1,493–8,326). Temuan ini menegaskan bahwa ibu hamil dengan NLR meningkat memiliki peluang lebih dari tiga kali lipat untuk mengalami HG dibandingkan mereka dengan NLR normal, mencerminkan hubungan asosiasi yang signifikan secara statistik. Buonacera et al. (2022) menjelaskan bahwa rasio neutrofil-limfosit (NLR) merupakan biomarker inflamasi sistemik yang sensitif terhadap disregulasi imunitas, sehingga peningkatan NLR dapat mencerminkan dominasi respons proinflamasi yang berpotensi memicu manifestasi klinis HG. Studi Cabanillas-Lazo et al. (2025) juga menegaskan adanya korelasi positif antara nilai NLR dan derajat keparahan HG berdasarkan skor PUQE dan kadar ketonuria, sehingga nilai NLR bukan hanya indikator inflamasi tetapi juga terkait dengan klinisitas gejala. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa NLR dapat menjadi parameter sederhana, murah, dan efektif untuk mendukung identifikasi ibu hamil berisiko tinggi mengalami HG.

Peran inflamasi dalam patogenesis HG semakin diperkuat oleh temuan bahwa perubahan NLR pada kelompok HG melebihi batas fisiologis kehamilan normal. Bai et al. (2023) melaporkan bahwa rasio neutrofil-limfosit meningkat sebagai bagian dari adaptasi imun selama kehamilan, namun pada HG nilai ini cenderung lebih tinggi dari rentang referensi normal, menunjukkan stimulasi inflamasi berlebih. Demir Cendek et al. (2024) menemukan bahwa ibu dengan HG memiliki profil biomarker inflamasi yang berbeda dibandingkan kehamilan normal, yang mencakup peningkatan neutrofil dan penurunan relatif limfosit, sejalan dengan mekanisme aktivasi sistem saraf simpatik. Şahin et al. (2025) menekankan bahwa marker inflamasi subklinis seperti NLR dapat mengungkap disregulasi respons imun yang tidak terlihat melalui parameter klinis standar. Aktivasi inflamasi ini berimplikasi pada gejala mual dan muntah berat, sehingga menjadikan NLR indikator relevan untuk evaluasi risiko HG pada praktik klinis.

Data ini sejalan dengan studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa peningkatan NLR berkorelasi dengan komplikasi kehamilan lain yang melibatkan disregulasi imun, seperti preeklamsia dan gangguan metabolik. Myatt dan Roberts (2015) menyatakan bahwa preeklamsia berhubungan dengan peningkatan rasio neutrofil-limfosit akibat dominasi respons inflamasi, menegaskan relevansi NLR sebagai marker klinis. Setianingrum dan Widyastiti (2019) melaporkan perbedaan signifikan rasio neutrofil-limfosit antara kehamilan normal dan komplikasi obstetrik, termasuk HG, yang menunjukkan bahwa NLR mencerminkan derajat inflamasi sistemik. Uçkan et al. (2025) menambahkan bahwa nilai NLR yang meningkat memiliki korelasi kuat dengan keparahan gejala HG, sehingga dapat menjadi indikator risiko dini. Temuan ini mendukung gagasan bahwa HG bukan hanya fenomena hormonal tetapi juga dipengaruhi oleh komponen imun inflamasi.

Asosiasi signifikan antara NLR meningkat dan kejadian HG juga menunjukkan bahwa marker hematologis sederhana dapat menjadi alat prediksi yang praktis di setting klinis dengan sumber daya terbatas. Oğlak dan Obut (2020) melaporkan bahwa penggunaan marker inflamasi berbasis hitung darah

seperti NLR lebih mudah diterapkan dan memiliki nilai prediktif dalam identifikasi ibu hamil berisiko HG. Tayfur et al. (2017) menegaskan bahwa nilai hematologis seperti rasio platelet-limfosit juga berkorelasi dengan keparahan HG, namun NLR tetap unggul karena sensitivitasnya terhadap inflamasi proaktif. Studi Fejzo et al. (2019) menunjukkan bahwa kombinasi marker inflamasi dan hormonal meningkatkan akurasi prediksi risiko HG, sehingga NLR dapat berfungsi sebagai indikator awal yang terjangkau. Nilai OR sebesar 3,525 dalam penelitian ini menegaskan kekuatan asosiasi antara NLR meningkat dan HG, mendukung implementasi monitoring NLR sebagai bagian dari protokol manajemen kehamilan berisiko tinggi.

Perbedaan proporsi NLR normal dan meningkat pada kelompok HG dan non-HG juga memberikan wawasan mengenai heterogenitas respons imun individual. Buonacera et al. (2022) menjelaskan bahwa variasi NLR dipengaruhi oleh faktor genetis, hormonal, dan lingkungan yang dapat memodulasi intensitas inflamasi. Bakay et al. (2023) menambahkan bahwa predisposisi individu terhadap HG melibatkan interaksi kompleks antara status nutrisi, hormon, dan regulasi imun. Jenabi et al. (2024) menunjukkan bahwa BMI pra-kehamilan juga memengaruhi risiko HG, yang dapat berinteraksi dengan perubahan hematologis seperti NLR. Variasi ini memperkuat pentingnya interpretasi kontekstual terhadap nilai NLR pada ibu hamil dengan profil risiko berbeda.

Peningkatan NLR pada pasien HG selaras dengan hipotesis bahwa inflamasi sistemik berperan sebagai mediator utama dalam munculnya gejala mual dan muntah berat. Demir Cendek et al. (2024) menunjukkan bahwa neutrofil yang meningkat dan limfosit yang relatif menurun berkontribusi pada disregulasi respons imun yang dapat memicu disfungsi gastrointestinal. Simanjuntak et al. (2019) mengemukakan bahwa inflamasi yang berlebihan dapat memengaruhi neuroendokrin, termasuk mekanisme serotonin dan histamin, sehingga memperburuk gejala HG. Şahin et al. (2025) menegaskan bahwa marker inflamasi hematologis dapat mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi sebelum manifestasi klinis parah terjadi. Korelasi antara NLR dan kejadian HG mendukung konsep bahwa inflamasi berperan sebagai faktor patofisiologis utama, bukan hanya sebagai efek samping dari gejala.

Nilai NLR sebagai indikator inflamasi juga relevan untuk prediksi risiko jangka panjang dan strategi pencegahan. Cabanillas-Lazo et al. (2025) melaporkan bahwa ibu hamil dengan NLR meningkat berpotensi mengalami komplikasi lebih lanjut, termasuk penurunan berat badan dan gangguan elektrolit. Uçkan et al. (2025) menambahkan bahwa monitoring NLR secara rutin dapat membantu identifikasi dini pasien yang memerlukan intervensi nutrisi atau suportif. Anggraini dan Sulistyowati (2020) menekankan bahwa rasio neutrofil-limfosit rendah berkaitan dengan penurunan risiko infeksi, sehingga NLR dapat menjadi marker ganda untuk inflamasi dan risiko infeksi. Kombinasi evaluasi klinis dan NLR memberikan pendekatan berbasis bukti untuk manajemen HG yang lebih proaktif dan preventif.

Hasil penelitian ini menegaskan bahwa peningkatan NLR lebih sering terjadi pada ibu hamil dengan HG dibandingkan kelompok non-HG, dengan kekuatan asosiasi yang signifikan. Buonacera et al. (2022) menyatakan bahwa NLR yang meningkat mencerminkan dominasi respons inflamasi proaktif yang berpotensi memengaruhi perjalanan klinis. Fejzo et al. (2019) menekankan peran inflamasi sistemik dalam manifestasi gejala HG, sedangkan Demir Cendek et al. (2024) menunjukkan bahwa marker hematologis dapat mendeteksi perbedaan inflamasi sejak fase subklinis. Hasil OR 3,525 menunjukkan bahwa NLR merupakan prediktor risiko HG yang handal. Penelitian ini mendukung pemanfaatan NLR sebagai indikator sederhana, murah, dan efektif dalam praktik klinis untuk mengidentifikasi ibu hamil dengan risiko tinggi mengalami HG.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian observasional analitik dengan desain *case-control* di Rumah Sakit Jiwa Daerah Amino Gondohutomo periode 2022–2025, disimpulkan bahwa ibu hamil dengan hiperemesis gravidarum memiliki proporsi kadar *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) >4 yang lebih tinggi dibandingkan kelompok non-hiperemesis gravidarum. Terdapat hubungan bermakna antara peningkatan NLR dan kejadian hiperemesis gravidarum ($p=0,003$), dengan ibu hamil yang memiliki NLR >4 berpeluang 3,5 kali lebih besar mengalami kondisi tersebut ($OR=3,5$). Peningkatan NLR berasosiasi signifikan dengan kejadian hiperemesis gravidarum.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggraini, N. W. P., & Sulistyowati, S. (2020). Low neutrophil-to-lymphocyte ratio decreases risk of coronavirus disease in pregnant women. *Universa Medicina*, 39(2), 88-96. <https://doi.org/10.18051/UnivMed.2020.v39.88-96>.
- Bai, Y. Y., Xi, Y., Yin, B. B., Zhang, J. H., Chen, F., & Zhu, B. J. E. R. M. P. S. (2023). Reference intervals of systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio during normal pregnancy in China. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 27(3), 1033-1044. https://doi.org/10.26355/eurrev_202302_31199.
- Bakay, A., Nurbaya, S., & Sumi, S. S. (2023). Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Hiperemesis Gravidarum Pada Ibu Hamil. *JIMPK: Jurnal Ilmiah Mahasiswa & Penelitian Keperawatan*, 3(4), 100-110. <https://doi.org/10.35892/jimpk.v3i4.948>.
- Buonacera, A., Stancanelli, B., Colaci, M., & Malatino, L. (2022). Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. Dalam *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Nomor 7). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>.
- Cabanillas-Lazo, M., Castro-Suárez, P., Uriol-Alvino, S., Fernandez-Navarro, M., & Mayta-Tovalino, F. (2025). Laboratory and Clinical Values of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Women With Hyperemesis Gravidarum: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dalam *Journal of Pregnancy* (Vol. 2025, Nomor 1). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1155/jp/4872025>.
- Cabanillas-Lazo, M., Castro-Suárez, P., Uriol-Alvino, S., Fernandez-Navarro, M., & Mayta-Tovalino, F. (2025). Laboratory and Clinical Values of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Women With Hyperemesis Gravidarum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pregnancy*, 2025(1), 4872025. <https://doi.org/10.1155/jp/4872025>.
- Christyani, F., & Padang, A. F. (2020). Transmisi vertikal covid 19 selama kehamilan. *Cermin Dunia Kedokteran*, 47(9), 663-667. <https://doi.org/10.55175/cdk.v47i9.561>.
- Demir Cendek, B., Bayraktar, B., Seyhanli, Z., Kocyildiz, E., Golbasi, H., Can Ibanoglu, M., & Engin Ustun, Y. (2024). Blood-Based Clinical Biomarkers of Inflammation and Nutrition in Hyperemesis Gravidarum. *Journal of Clinical Medicine*, 13(23). <https://doi.org/10.3390/jcm13237289>.
- Fejzo, M. S., Trovik, J., Grooten, I. J., Sridharan, K., Roseboom, T. J., Vikanes, Å., Painter, R. C., & Mullin, P. M. (2019). Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0110-3>.
- Jenabi, E., Salehi, A. M., Aghababaei, S., & Khazaei, S. (2024). Pre-Pregnancy Body Mass Index and the Risk of Hyperemesis Gravidarum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 51(4). <https://doi.org/10.31083/j.ceog5104082>.
- Kim, H. Y., Cho, G. J., Kim, S. Y., Lee, K. M., Ahn, K. H., Han, S. W., Hong, S. C., Ryu, H. M., Oh, M. J., Kim, H. J., & Kim, S. C. (2021). Pre-pregnancy risk factors for severe hyperemesis gravidarum: Korean population based cohort study. *Life*, 11(1), 1-8. <https://doi.org/10.3390/life11010012>.
- Myatt, L., & Roberts, J. M. (2015). Preeclampsia: syndrome or disease?. *Current hypertension reports*, 17(11), 83. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0595-4>.
- Nirmalasari, R. A., Surjadi, L. M., Maharani, L., Lisnawati, Y., & Mangun, D. (2023). The Association of Laboratory Parameters with COVID-19 Severity in Pregnancy. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*, 6(3), 291-299. <https://doi.org/10.18051/JBiomedKes.2023.v6.291-299>.
- Oğlak, S. C., & Obut, M. (2020). The role of systemic inflammatory markers in the diagnosis of hyperemesis gravidarum. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, 7(3), 124-127. <https://doi.org/10.47572/muskutd.677093>.
- Raihanah, S., Djamil, M., & Jati, S. P. (2020). Moxibustion for nausea and vomiting in pregnancy. *JKKI: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 67-72. <https://doi.org/10.20885/JKKI.Vol11.Iss1.art10>.
- Şahin, G. D., Akgün, Y., Şengül, M., Şeker, S., & Aydın, Ç. Evaluation of Subclinical Inflammatory Markers in Hyperemesis Gravidarum. *Anatolian Journal of General Medical Research*. <https://doi.org/10.4274/anatoljmed.2025.52714>.

- Setianingrum, E. L. S., & Widyastiti, N. S. (2019). Perbedaan Antara Rasio Neutrofil/Limfosit Dan Rasio Platelet/Limfosit Pada Kehamilan Normal, Preeklamsia Ringan Dan Berat. *Cendana Medical Journal*, 7(2), 334-340. <https://doi.org/10.35508/cmj.v7i2.1807>.
- Simanjuntak, T. P., Andrian, S. A., Wibowo, R., Kurniawan, S. A., & Elingasari, N. M. U. (2019). Hyperemesis gravidarum: A holistic review and approach to etiopathogenesis, clinical diagnostic and management therapy. Dalam *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 11, Nomor 4, hlm. 266–272). Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1700>.
- Tayfur, C., Burcu, D. C., Gulden, O., Betul, D., Tugberk, G., Onur, O., ... & Orcun, O. (2017). Association between platelet to lymphocyte ratio, plateletcrit and the presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(3), 498-504. <https://doi.org/10.1111/jog.13228>.
- Uçkan, K., Başkiran, Y., & Çeleğen, İ. (2025). Relationship of hyperemesis gravidarum with platelet crit, hemoglobin-to-red cell distribution width ratio, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 71(6), e20241754. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20241754>.