



ARTIKEL RISET

URL artikel: <http://jurnal.fkmumi.ac.id/index.php/woh/article/view/woh5307>

**Perbandingan Nilai NLR dan TLC Wanita Hamil Dan Tidak Hamil
Terkonfirmasi Positif Covid-19**

Martina Kurnia Rohmah¹, Arif Rahman Nurdianto², Farida Anwari³

¹Departemen Farmasi Klinis Program Studi S1 Farmasi, Universitas Anwar Medika

²Puskesmas Trosobo, Sidoarjo, Jawa Timur

³Program Studi DIII Teknologi Laboratorium Medis, Universitas Anwar Medika

Email Penulis Korespondensi (K): martina.kurniarohmah@gmail.com

martina.kurniarohmah@gmail.com¹, didins99@gmail.com², faridamph@gmail.com³
(085859686848)

ABSTRAK

Wanita hamil rentan terhadap penyakit infeksi salah satunya adalah Covid-19. Covid-19 memicu terjadinya hiperinflamasi yang menyebabkan kerusakan jaringan paru dan disfungsi organ. *Total Leukocyte Count* (TLC) dan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) merupakan indikator untuk memprediksi tahap awal dan potensi perkembangan penyakit yang cukup mudah dilakukan utamanya di fasilitas kesehatan yang terbatas. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan nilai TLC dan NLR pada pasien Covid-19 wanita hamil dan tidak hamil. Metode penelitian yang digunakan adalah *Comparative Study* untuk membandingkan nilai NLR dan TLC pada pasien Covid-19 hamil (49 orang) dan tidak hamil (57 orang). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien Covid-19 kelompok hamil dan tidak hamil sama-sama berada pada standar normal walaupun memiliki kecenderungan jumlah neutrofil yang tinggi dan jumlah limfosit yang rendah yang umum terjadi pada pasien Covid-19. Nilai TLC dan NLR pada pasien Covid Wanita hamil dan tidak hamil tidak berbeda signifikan ($p>0,05$). Persentase jumlah pasien dengan nilai NLR pasien Covid-19 hamil dan tidak hamil <5.8 yaitu 70% dan 67%, sedangkan di atas >5.8 yaitu 30% dan 33%. Hal ini selaras dengan hasil bahwa persentase pasien bergejala ringan lebih banyak dibandingkan dengan pasien bergejala sedang dan berat. Kondisi kehamilan yang rentan terhadap penyakit infeksi dengan sistem imunitas yang unik membuktikan kondisi ini mampu menurunkan potensi perkembangan Covid-19 yang lebih serius. Perlu adanya penelitian lebih jauh mengenai kondisi imunitas pasien Covid-19 hamil dan tidak hamil secara biomolekular.

Kata kunci : Covid-19; TLC; NLR; Neutrofil; Limfosit

PUBLISHED BY :

Public Health Faculty
Universitas Muslim Indonesia

Address :

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.

Email :

jurnal.woh@gmail.com, jurnalwoh.fkm@umi.ac.id

Phone :

+62 85397539583

Article history:

Received 30 Mei 2022

Received in revised form 26 Juni 2022

Accepted 7 Juli 2022

Available online 25 Juli 2022

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).



ABSTRACT

Pregnant women are susceptible to infectious diseases, one of which is Covid-19. Covid-19 triggers hyperinflammation that causes lung tissue damage and organ dysfunction. Total Leukocyte Count (TLC) and Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) are indicators for predicting the early stages and potential for disease progression which are quite easy to do, especially in limited health facilities. This study aims to compare the TLC and NLR values in pregnant and non-pregnant female Covid-19 patients. The results showed that pregnant and non-pregnant Covid-19 patients were both at normal standards although they had a tendency for high neutrophil counts and low lymphocyte counts which are common in Covid-19 patients. TLC and NLR values in Covid patients Pregnant and non-pregnant women were not significantly different ($p > 0.05$). The percentages of patients with NLR values of pregnant and non-pregnant Covid-19 patients < 5.8 are 70% and 67%, while those above > 5.8 are 30% and 33%, respectively. This is consistent with the results that the percentage of patients with mild symptoms is higher than patients with moderate and severe symptoms. The condition of pregnancy which is prone to infectious diseases with a unique immune system proves that this condition is able to reduce the potential for the development of a more serious Covid-19.

Keywords : Covid-19; TLC; NLR; Neutrophil; Lymphocyte

PENDAHULUAN

Pandemi *Corona Virus Disease* 2019 (Covid-19) sampai saat ini masih belum usai. Penambahan jumlah kasus baru dan kasus kematian akibat Covid-19 meningkat dari hari ke hari. Data Global maupun Nasional menunjukkan tingginya angka kasus kejadian dan kematian Covid-19 masih sangat tinggi. Data WHO pada April 2022 menunjukkan bahwa kasus pasien terkonfirmasi positif secara global berjumlah 494,6 juta jiwa dengan jumlah kematian tertinggi sejumlah 6,2 juta jiwa.¹ Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, jumlah total kasus Covid-19 pada bulan April 2022 mencapai 6 juta jiwa dengan total angka kematian mencapai 155 ribu jiwa.² Tingginya kemampuan mutasi virus Sars-Cov2 penyebab Covid-19 serta kecepatan transmisinya menyebabkan kasus Covid-19 masih terus ada dan bahkan masih cukup tinggi di beberapa negara dengan varian tertentu.³

Covid-19 merupakan gangguan pernapasan akut yang dapat terjadi pada siapa saja termasuk ibu hamil. Ibu hamil merupakan kelompok rentan mengalami gangguan Kesehatan akibat perubahan fisiologi di dalam tubuhnya. Sejauh ini, karakteristik klinis mengenai kondisi pasien Covid-19 dengan kehamilan masih terbatas. Pengetahuan dan rekomendasi WHO yang spesifik terkait penanganan ibu hamil dengan Covid-19 masih sangat terbatas.⁴ Wanita hamil rentan terhadap berkembangnya gejala klinis setelah infeksi Sars-Cov2 akibat adanya perubahan fisiologi tubuhnya baik berkenaan dengan sistem kekebalan tubuh maupun fisiologi pada kardiopulmonal selama kehamilan.⁵ Gejala umum yang dialami oleh ibu hamil yaitu demam (68%) dan batuk (34%), dengan gejala lain seperti dispnea, diare, dan malaise. Ibu hamil juga mengalami limfopenia (59%), peningkatan *C-reactive protein* (70%), dan mengalami persalinan Caesar (91%).⁶ Sebagian besar kasus Covid-19 pada ibu hamil memiliki gejala klinis seperti Wanita dewasa yang tidak hamil dan sebagian besar ditemukan pada kategori ringan dan tanpa gejala. Data Covid-19 ibu hamil juga menunjukkan bahwa tingkat kematian rendah, hasil PCR negatif pada bayi yang dilahirkan, serta laporan yang menyebutkan adanya gawat janin dan premature dengan presentase kelahiran premature tidak lebih dari 6%.⁷

Hubungan antara infeksi Covid-19 dan komplikasi pada ibu hamil sangat penting diketahui mengingat tidak hanya keselamatan ibu namun juga bayi yang dikandungnya. Menurut dari Perkumpulan Obstetrik dan Ginekologi Indonesia (POGI) menunjukkan bahwa ibu hamil dengan komorbid memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya penyakit berat, morbiditas dan mortalitas dibandingkan dengan populasi umum.⁴ Komplikasi kehamilan sebisa mungkin dapat dicegah melalui pemeriksaan-pemeriksaan yang komprehensif termasuk pemeriksaan laboratorium. Kondisi klinis yang cukup variatif ini memerlukan pemahaman lebih mengenai pengaruh kehamilan pada kondisi pasien Covid-19 dilihat dari status imunitas antara ibu hamil dengan Covid-19 dan ibu tidak hamil dengan Covid-19.

Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) dan *Total Lymphocyte Count* (TLC) merupakan salah parameter yang digunakan sebagai salah satu komponen *Early Warning Score* (EWS) pada penanda inflamasi.⁸ NLR merupakan perbandingan kadar neutrophil dan limfosit, sedangkan TLC merupakan total jumlah limfosit. Kedua data tersebut didapatkan berdasarkan data yang didapatkan dari pemeriksaan darah lengkap. Berdasarkan EWS Covid-19, NLR pasien ditunjukkan dengan nilai ≥ 5.8 .⁹ Peningkatan NLR mencerminkan keseimbangan antara peradangan sistemik dan kekebalan serta berperan sebagai biomarker prognostik pada banyak penyakit. Peningkatan NLR juga dikaitkan dengan kematian sejumlah penyakit seperti penyakit jantung, gangguan sistem pernapasan dan pneumonia, kanker, gagal ginjal serta penyakit serebrovaskular. Peningkatan NLR menunjukkan efek peradangan dan sistem kekebalan yang tidak teratur pada pasien.¹⁰ Pada kasus HIV, TLC yang menunjukkan jumlah total limfosit diajukan sebagai panduan alternatif selain jumlah CD4 pada keadaan sarana kesehatan yang terbatas. Terdapat hubungan positif antara jumlah limfosit dan jumlah CD4 pada pasien HIV yang mana jumlah CD4 pada pasien HIV anak dapat diperkirakan dari jumlah limfosit.¹¹ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan nilai TLC dan NLR antara pada pasien Covid-19 hamil dengan tidak hamil yang dapat menunjukkan ada tidaknya pengaruh kondisi kehamilan pada derajat keparahan Covid-19.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan metode perbandingan (*Comparative Study*) yaitu membandingkan hasil pemeriksaan laboratorium Pasien Covid-19 yaitu nilai NLR dan TLC antara ibu hamil dan tidak hamil. Metode perbandingan ini dipilih untuk membandingkan secara langsung nilai NLR dan TLC antara pasien Covid-19 wanita hamil dan tidak hamil secara statistik. Penelitian ini dilaksanakan di Unit laboratorium RSUD Anwar Medika dengan pengambilan data pasien selama 6 bulan dari bulan April hingga September 2021. Lokasi ini dipilih karena RSUD Anwar Medika merupakan salah satu rumah sakit rujukan Covid-19 di Sidoarjo dengan *Bed Occupancy Rate* (BOR) mencapai 99% pada bulan tersebut.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: wanita berumur 20-40 tahun, tidak memiliki penyakit komorbid Covid-19 dan yang memperberat komplikasi kehamilan seperti hipertensi dan serangan jantung. Subjek terbagi menjadi 2 kelompok yaitu pasien Covid-19 hamil dan pasien Covid-19 tidak

hamil sesuai kriteria inklusi di RSUD Anwar Medika Sidoarjo. Sampel penelitian diambil dengan mekanisme total sampling yaitu pasien Covid-19 hamil dan tidak hamil antara bulan April – September 2021. Metode total sampling dipilih karena pasien setiap kelompok kurang dari 100. Pasien yang telah terkonfirmasi positif dari hasil PCR kemudian dilakukan pengambilan sampel untuk berbagai uji klinis seperti darah lengkap dan hemostasis. Pasien juga dilihat perkembangan gejala klinis dan saturasi oksigennya selama di rawat di Rumah Sakit. Data rekam medis hasil pemeriksaan oleh dokter juga diperhatikan untuk melihat kondisi masing-masing pasien.

Data hasil perhitungan darah lengkap digunakan untuk menghitung nilai NLR dan TLC. Nilai NLR dan TLC kemudian dianalisis statistik menggunakan uji normalitas dan uji beda 2 variabel yaitu *independent t-test*. Metode ini dipilih karena termasuk jenis uji beda pada analisis statistik yang membedakan antara dua kelompok bebas.

HASIL

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan data responden yaitu pasien Covid-19 hamil trimester ketiga sejumlah 49 orang, dan pasien Covid-19 wanita tidak hamil sejumlah 57 orang sesuai kriteria inklusi mulai bulan April – September 2021. Untuk mengetahui nilai NLR dan TLC, perlu diketahui terlebih dahulu hasil pemeriksaan jumlah sel darah putih pada pasien Covid-19 wanita hamil maupun tidak hamil yang tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Jumlah Sel Darah Putih Pasien Covid-19 Wanita Hamil dan Tidak Hamil

Perhitungan Sel Darah Putih (ribu sel/ μ l)	Wanita Hamil (n=49)	Wanita Tidak Hamil (n=57)	p value
Total Lymphocyte Count (TLC)	9,2 (6,6 – 11,8)	6,2 (4,7 – 7,7)	0,12
Neutrofil	6,8 (4,38 – 9,28)	5,18 (2,92 – 7,44)	0,11
Limfosit	1,14 (0,62 – 1,64)	1,41 (0,94 – 1,91)	0,11
Monosit	0,55 (0,43 – 0,67)	0,5 (0,39 – 0,61)	0,35
Eosinofil	0,02 (0,001 – 0,05)	0,01 (0,005 – 0,05)	0,97

Hasil pemeriksaan jumlah sel darah putih meliputi leukosit total, neutrophil, limfosit, monosit, dan eosinofil pada pasien kemudian dibandingkan dengan nilai normal kadar sel leukosit baik sesuai dengan standar kadar sel darah putih Wanita tidak hamil dan Wanita hamil pada trimester ketiga dengan kondisi tanpa Covid-19. Standar Nilai TLC Wanita sehat berkisar antara 4,0 – 10,8 ribu sel/ μ l.¹² Sedangkan hasil pemeriksaan pasien Wanita tidak hamil dengan Covid-19 berkisar antara 4,7 – 7,7 ribu sel/ μ l. Hasil ini menunjukkan bahwa kadar leukosit total masih dalam kisaran normal. Untuk nilai TLC pada Wanita hamil trimester ketiga berkisar antara 5,6 – 16,9 ribu sel/ μ l,¹³ sedangkan hasil pengamatan menunjukkan kisaran TLC sebesar 6,6 -11,8 ribu sel/ μ l. Hasil ini juga menunjukkan bahwa kadar TLC pada Wanita hamil dengan Covid-19 pada trimester ketiga juga masuk dalam kisaran normal. Meskipun hasil pemeriksaan TLC pada kondisi Covid-19 baik pada Wanita hamil dan tidak hamil masih dapat kisaran normal, namun ada kecenderungan jumlah tampak berkurang dibandingkan kondisi normal.

Untuk pengamatan jumlah neutrofil baik pada pasien Covid-19 wanita hamil maupun tidak hamil berada pada kisaran normal meskipun terdapat kecenderungan tingginya kadar neutrofil. Untuk kadar neutrofil Wanita tidak hamil menurut standar adalah 1,8 – 7,7 ribu sel/ μl ,¹² sedangkan hasil pengamatan menunjukkan jumlah neutrofil sebesar 2,92 – 7,44 ribu sel/ μl . Untuk kadar neutrofil Wanita hamil trimester ketiga menunjukkan 3,9 – 13,1 ribu sel/ μl ,¹³ sedangkan hasil pengamatan menunjukkan jumlah neutrofil sebesar 4,38 – 9,28 ribu sel/ μl . Meskipun hasil pemeriksaan neutrofil pada kondisi Covid-19 baik pada Wanita hamil dan tidak hamil masih dapat kisaran normal, namun ada kecenderungan jumlah tampak tinggi pada kisaran jumlah neutrofil.

Untuk pengamatan jumlah limfosit baik pada pasien Covid-19 wanita hamil maupun tidak hamil berada pada kisaran normal meskipun terdapat kecenderungan jumlah limfosit yang rendah. Untuk kadar limfosit Wanita tidak hamil menurut standar adalah 1,0 – 4,8 ribu sel/ μl ,¹² sedangkan hasil pengamatan menunjukkan jumlah limfosit sebesar 0,94 – 1,91 ribu sel/ μl . Untuk kadar limfosit Wanita hamil trimester ketiga menunjukkan 1,0 – 3,6 ribu sel/ μl ,¹³ sedangkan hasil pengamatan menunjukkan jumlah limfosit sebesar 0,62 – 1,64 ribu sel/ μl . Berdasarkan hasil penelitian tersebut diketahui bahwa pasien Covid-19 pada ibu hamil dan tidak hamil sama-sama mengalami limfopenia.

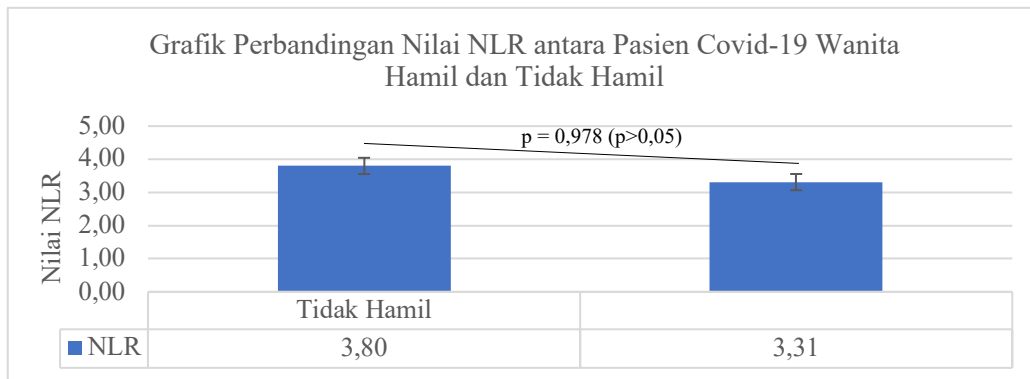
Berdasarkan hasil uji statistik perbandingan antara TLC, jumlah neutrofil dan jumlah limfosit pasien Covid-19 wanita hamil dengan tidak hamil menunjukkan tidak berbeda signifikan ditunjukkan dengan nilai $p > 0,01$. Hal ini menunjukkan bahwa kondisi kehamilan tidak mempengaruhi TLC, jumlah neutrofil dan limfosit secara signifikan dan tidak memperparah kondisi Covid-19 dari aspek sistem imun.

Setelah didapatkan jumlah leukosit, selanjutnya dicari *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) baik Wanita hamil dengan Covid-19 dan Wanita tidak hamil. Nilai NLR didapatkan dari kadar neutrofil dibagi kadar limfosit dikalikan 100%. Adapun hasil perhitungan nilai NLR dari keseluruhan subjek penelitian ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Data Nilai NLR Pasien Covid-19 pada Wanita Hamil dan Tidak Hamil

Kelompok	Rerata NLR	Persentase Jumlah Pasien dengan Limfopenia (%)	Persentase Jumlah pasien dengan nilai NLR >5.8 (%)
Wanita Tidak Hamil (n=57)	3,8	67% (38 orang)	33,3% (19 orang)
Wanita Hamil (n=49)	3.31	70% (34 orang)	30% (15 orang)

Adapun grafik dan hasil statistik perbandingan antara nilai NLR pasien Covid-19 wanita hamil dan tidak hamil ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Grafik Perbandingan Nilai NLR antara Pasien Covid-19 Wanita Hamil dan Tidak Hamil

Berdasarkan data pada tabel 2 diketahui bahwa pasien Covid-19 yang mengalami limfopenia pada kelompok hamil rata-rata sebesar 70%, sedangkan pada kelompok tidak hamil sebesar 67%. Adapun rata-rata Nilai NLR pada Pasien Covid-19 kelompok Wanita hamil sebesar 3,31 sedangkan kelompok tidak hamil sebesar 3,8, sedangkan jumlah pasien yang nilai NLR nya lebih dari 5,8 adalah 30% (15 orang) untuk kelompok Wanita hamil, dan 33,3% (19 orang) untuk kelompok tidak hamil. Berdasarkan analisis statistik menunjukkan bahwa rerata nilai NLR pasien Covid-19 antara ibu hamil dan tidak hamil tidak berbeda signifikan dengan nilai $p=0,978$ ($p>0,05$).

Berdasarkan pengamatan rekam medis diperoleh data berkaitan dengan gejala yang dialami oleh pasien Covid-19 pada Wanita hamil dan tidak hamil sebagai berikut:

Tabel 3. Gambaran Gejala Pasien Covid-19 Hamil dan Tidak Hamil

Kelompok	Persentase Jumlah Pasien dengan dan Tanpa Gejala			Berat
	Tidak Bergejala	Ringan	Sedang	
Wanita Tidak Hamil ($n = 57$)	0	66,7% (38 orang) Demam, batuk, sakit kepala, nyeri tenggorokan, pilek, bersin, kelelahan ringan, anosmia	33,3% (19 orang) Demam, batuk, sakit kepala, nyeri tenggorokan, sesak napas, kelelahan	0
Wanita Hamil ($n=49$)	0	70% (34 orang) Demam, batuk, sakit kepala, nyeri tenggorokan, pilek, bersin, kelelahan ringan, anosmia, nyeri perut	30% (15 orang) Demam, batuk, sakit kepala, nyeri tenggorokan, sesak napas, kelelahan	0

Berdasarkan hasil catatan rekam medis di atas diketahui bahwa gejala yang dialami pasien Covid-19 hamil dan tidak hamil yang teramati menunjukkan gejala ringan dan sedang. Pada pasien Covid-19 wanita tidak hamil menunjukkan dari 57 pasien, 66,7% atau 38 orang mengalami gejala ringan, sedangkan 33,3% atau 19 orang mengalami gejala sedang. Pada pasien Covid-19 wanita hamil menunjukkan bahwa 70% atau 34 orang mengalami gejala ringan, dan 30% atau 15 orang menunjukkan gejala sedang. Sebanyak 33,3% (19 orang) Pasien Covid-19 kelompok Wanita tidak hamil dengan gejala sedang memiliki nilai NLR lebih dari 5,8, sedangkan sebanyak 30% (15 orang) yang memiliki gejala sedang pada pasien Covid-19 kelompok Wanita hamil memiliki NLR juga lebih dari 5,8.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pengamatan *Total Leukocyte Count* (TLC), jumlah neutrofil dan jumlah limfosit menunjukkan bahwa ketiganya masih berada pada rentang normal. Namun demikian jumlah neutrofil cenderung tinggi dan limfosit cenderung rendah. TLC merupakan jumlah total leukosit yang terdiri dari monosit, limfosit, neutrofil, eosinofil, dan monosit. Peningkatan TLC dari hasil penelitian ini dapat disumbangkan dari peningkatan jumlah limfosit yang merupakan jenis leukosit terbanyak di dalam tubuh yang mencapai 50-65%. Tingginya TLC mengindikasikan terjadinya peningkatan respon imunitas dan kondisi adanya inflamasi pada pasien Covid-19.¹⁴ TLC yang menunjukkan jumlah total limfosit diajukan sebagai panduan alternatif selain jumlah CD4 pada keadaan sarana kesehatan yang terbatas. Terdapat hubungan positif antara jumlah limfosit dan jumlah CD4 pada pasien HIV yang mana jumlah CD4 pada pasien HIV anak dapat diperkirakan dari jumlah limfosit.¹¹

Adanya kecenderungan tingginya jumlah neutrofil dan rendahnya jumlah limfosit pada Pasien Covid-19 kelompok Wanita hamil dan tidak hamil berpengaruh pada peningkatan nilai NLR. Berdasarkan penelitian sebelumnya diketahui bahwa pada Pasien Covid-19 gejala sedang menunjukkan adanya peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit sekaligus meningkatkan nilai NLR dan kadar CRP.¹⁵ Baik pada Wanita hamil maupun tidak hamil sama-sama memiliki kondisi yang sama yaitu kadar neutrofil cenderung tinggi dan kadar limfosit cenderung rendah walaupun pada kisaran normal. Hal ini berarti bahwa kondisi hamil dan tidak hamil pada Wanita yang menderita Covid-19 adalah sama.

Kecenderungan jumlah neutrofil yang tinggi pada pasien Covid-19 pada umumnya merupakan respon imun sekaligus awal terjadinya proses inflamasi. Setelah adanya interaksi antara virus Sars-Cov2 dengan sel inang, maka akan terjadi mekanisme aktivasi Pathogen-Associated Molecular Pattern (PAMP) atau Damage Associated Molecular Pattern (DAMP). Adanya aktivasi PAMP/DAMP menyebabkan infiltrasi neutrofil ke dalam jaringan paru dan terjadi peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-1, IL-8, TNF α dan ROS. Masuknya neutrofil ke dalam jaringan paru merupakan respon *innate immunity* melalui proses fagositosis. Karena kebutuhan yang sangat tinggi pada respon tersebut, maka produksi dari neutrofil akan meningkat. Peningkatan sitokin proinflamasi oleh infiltrasi neutrofil menyebabkan terjadinya hiperinflamasi dan kerusakan jaringan sebagai efeknya. Adanya neutrofil pada jaringan paru juga menyebabkan over produksi dari *Neutrophyl Extracellular Traps* (NET). NET terbentuk dari adanya neutrofil bersama dengan trombosit (imunotrombosit) membentuk jarring fibrin untuk menjebak pathogen. NET akan memicu terjadinya NETosis yaitu suatu mekanisme efektor dari neutrofil untuk mengeluarkan serat kromatin kompleks dengan peptida dan enzim antimikroba pada perangkat mikroba. Proses ini juga dapat menyebabkan tromboinflamasi pada paru yang menyebabkan peningkatan pathogenesis dan derajat keparahan pada Covid-19.¹⁶

Berbeda dengan neutrofil, kadar limfosit pada pasien Covid-19 cenderung mengalami penurunan. Kecenderungan rendahnya kadar limfosit (limfopenia) merupakan karakteristik dari Covid-19 dan terbukti berguna dalam membedakan antara pneumonia Covid-19 dan non Covid-19.¹⁷ Badai

sitokin pada Covid-19 merupakan faktor kunci di balik limfopenia. Tingkat serum sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 berkaitan dengan kondisi limfopenia, sementara pasien yang pulih menunjukkan pemulihan kadar sitokin dan limfosit. Peningkatan sitokin pro inflamasi juga dapat menurunkan kemampuan sitotoksik sel limfosit T dan sel NK selama infeksi sehingga dapat menurunkan kemampuan *adaptive immunity*.¹⁸

NLR merupakan salah satu indikator tingkat keparahan pada Covid-19. NLR digunakan untuk prediksi tahap awal pasien yang terinfeksi Covid-19 yang berpotensi atau cenderung berkembang menjadi kritis. Pada pasien Covid-19 berusia 50 tahun dan memiliki NLR $\geq 3,13$ diperkirakan akan berkembang menjadi kritis sehingga membutuhkan perawatan yang intensif. Peningkatan nilai NLR diakibatkan semakin meningkatnya kadar neutrofil yang diiringi dengan penurunan kadar limfosit utamanya limfosit T dan Sel NK yang justru memiliki peran dalam menurunkan infeksi virus. Peningkatan kadar NLR mengindikasikan potensi pasien untuk menjadi kritis akan lebih besar. Peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit mengindikasikan terjadinya hiperinflamasi, tromboinflamasi, penurunan sistem kekebalan *adaptive immunity* serta kerusakan paru dan disfungsi organ.¹⁹ Pada penelitian lain disebutkan bahwa nilai NLR merupakan salah satu komponen *Early Warning Score* (EWS). Nilai NLR $\geq 5,8$ menunjukkan gejala pneumonia Covid-19.⁹ Berdasarkan rekomendasi Perkumpulan Obstetrik Ginokologi Indonesia (POGI) menunjukkan bahwa pemeriksaan nilai NLR $> 5,8$ menunjukkan potensi perkembangan Covid-19.

Berdasarkan hasil pengamatan yang telah dilakukan menunjukkan bahwa nilai NLR Wanita hamil Covid-19 dengan tidak hamil tidak berbeda signifikan dengan rerata nilai NLR yang hampir sama yaitu berkisar antara 3-4 ($< 5,8$). Lebih dari 65% pasien Covid-19 hamil dan tidak hamil ditemukan dengan gejala ringan dan sisanya adalah gejala sedang dengan nilai NLR $> 5,8$. Nilai NLR pada Wanita hamil dengan Covid-19 dibandingkan dengan Wanita tidak hamil ini menepis anggapan bahwa imunitas pasien Covid-19 hamil lebih rendah dibandingkan dengan tidak hamil. Meningkatnya nilai NLR biasanya juga dikaitkan dengan kondisi infeksi lain seperti infeksi nosokomial selama berada di rumah sakit dan kematian pada sepsis berat.²⁰ Tingginya nilai NLR pada Covid-19 kelompok Wanita hamil atau tidak pada gejala sedang juga dapat bersumber dari kondisi penyerta lainnya maupun kondisi infeksi seperti infeksi nosokomial selama berada di rumah sakit.

Wanita hamil merupakan kelompok yang dianggap memiliki kerentanan khusus, utamanya pada penyakit menular, karena itulah sering menjadi pembahasan yang sangat menarik utamanya dalam pengembangan diagnosis maupun terapinya. Sistem imun pada Wanita hamil merupakan hal yang unik karena memiliki kemampuan dan mengubah (*shift*) sitokin pro inflamasi menjadi anti inflamasi dengan tujuan untuk menghindarkan kondisi abortus saat kehamilan.²¹ Pada pasien Covid-19 yang sedang hamil pada trimester ketiga memiliki potensi penekanan badai sitokin lebih besar serta peningkatan aktivitas limfosit T dengan kemampuan sitotoksik yang tinggi (*Cytotoxic T-Lymphocyte*)/ CD⁸⁺ dan Sel NK.²² Sars-CoV2 pada Wanita hamil disebabkan dapat menginduksi aktivitas inflamasi dan antiinflamasi yang

unik dan dapat meninduksi pembentukan IgM dan IgG, yang mana IgM dapat mempertahankan kondisi ibu, sedangkan IgG akan ditransfer kepada janin melalui plasenta sebagai respon kekebalan pasif.²³

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan penelitian ini diketahui bahwa nilai *Total Leukocyte Count* (TLC) dan *Neutrophyl Lymphocyte Ratio* (NLR) tidak berbeda signifikan antara pasien Covid-19 wanita hamil dan tidak hamil. Nilai TLC, neutrofil dan limfosit pada pasien Covid-19 hamil dan tidak hamil sama-sama berada pada kisaran normal meskipun memiliki kecenderungan kadar neutrofil yang tinggi dan limfosit yang tinggi. Jumlah neutrofil yang cenderung tinggi dan limfosit yang cenderung rendah pada keduanya berkaitan dengan pathogenesis dan respon imunitas Covid-19 secara umum. Kondisi kehamilan memiliki sistem imunitas yang unik berupa perubahan respon anti inflamasi yang mencegah patogenesis Covid-19 lebih serius. Dengan kondisi ibu hamil yang rentan terhadap infeksi, mekanisme imunitas tubuh dapat mempertahankan kondisi tubuh dari potensi perkembangan penyakit yang lebih parah dibuktikan dengan hasil penelitian berupa pasien yang memiliki gejala ringan lebih banyak dibandingkan dengan gejala sedang dan tidak ditemukannya gejala berat. Saran bagi penelitian selanjutnya yaitu perlu dilakukan studi lebih jauh terkait dengan kondisi imunitas pasien Covid-19 wanita hamil dan tidak hamil melalui pendekatan seluler dan biomolekular seperti pemeriksaan kadar CD4 dan CD8, kadar sitokin proinflamasi atau antiinflamasi, serta ekspresi protein maupun gen yang berperan pada imunitas dan peradangan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diberikan kepada: 1) Universitas Anwar Medika sebagai institusi pendidikan yang telah mendukung pendanaan dalam penelitian ini, 2) Rumah Sakit Umum Anwar Medika yang telah mengizinkan dilakukannya penelitian ini, 3) Para tenaga medis profesional yang telah membantu secara teknis dalam proses penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. (2021). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. In *World Health Organisation*.
2. Kemenkes (2022). Situasi COVID-19 Kumulatif, tersedia di <https://www.kemkes.go.id/>.
3. Vasireddy, D., Vanaparthi, R., Mohan, G., Malayala, S. V., & Atluri, P. (2021). Review of COVID-19 variants and COVID-19 vaccine efficacy: what the clinician should know?. *Journal of Clinical Medicine Research*, 13(6), 317.
4. Aziz, A., Chalid, M. T., Saroyo, Y. B., Budayasa, R., Irwinda, R., Akbar, M. I. A., & Widyakusuma, L. S. (2020). Rekomendasi Penanganan Virus Corona (Covid-19) Pada Maternal (Hamil, Bersalin, dan Nifas).
5. Jamieson, D. J., Theiler, R. N., & Rasmussen, S. A. (2006). Emerging infections and pregnancy. *Emerging infectious diseases*, 12(11), 1638.

6. Zaigham, M., & Andersson, O. (2020). Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 99(7), 823-829.
7. Rohmah, M. K. (2020). Corona virus disease 2019 (Covid-19) pada wanita hamil dan bayi: Sebuah tinjauan literatur. *Medica Hospitalia Journal of Clinical Medicine RSUP dr. Kariadi*, 7(1A), 1-8.
8. 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.
9. Song, C. Y., Xu, J., He, J. Q., & Lu, Y. Q. (2020). COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. *MedRxiv*.
10. Song, M., Graubard, B. I., Rabkin, C. S., & Engels, E. A. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Scientific Reports*, 11(1), 1-9.
11. Swity, A. F., Setiabudi, D., & Garna, H. (2016). Korelasi total lymphocyte count terhadap CD4 pada anak dengan infeksi human immunodeficiency virus. *Sari pediatri*, 15(2), 81-6.
12. Mohr-Sasson, A., Chayo, J., Bart, Y., Meyer, R., Sivan, E., Mazaki-Tovi, S., & Yinon, Y. (2020). Laboratory characteristics of pregnant compared to non-pregnant women infected with SARS-CoV-2. *Archives of gynecology and obstetrics*, 302(3), 629-634.
13. Abbassi-Ghanavati, M., Greer, L. G., & Cunningham, F. G. (2009). Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstetrics & Gynecology*, 114(6), 1326-1331.
14. Saurabh, A., Dey, B., Raphael, V., Barman, B., Dev, P., Tiewsoh, I., ... & Dutta, K. (2022). Evaluation of Hematological Parameters in Predicting Intensive Care Unit Admission in COVID-19 Patients. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 4(1), 1-5.
15. Sukrisman, L., Sinto, R., & Priantono, D. (2021). Hematologic Profiles and Correlation Between Absolute Lymphocyte Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio with Markers of Inflammation of COVID-19 in an Indonesian National Referral Hospital. *International Journal of General Medicine*, 14, 6919.
16. Borges, L., Pithon-Curi, T. C., Curi, R., & Hatanaka, E. (2020). COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators of inflammation*, 2020.
17. Soraya, G. V., & Ulhaq, Z. S. (2020). Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: an updated meta-analysis. *Medicina clinica*, 155(4), 143-151.
18. Tavakolpour, S., Rakhshandehroo, T., Wei, E. X., & Rashidian, M. (2020). Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology letters*, 225, 31.
19. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., ... & Wang, X. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of translational medicine*, 18(1), 1-12.
20. Guignant C, Lepape A, Huang X, Kherouf H, Denis L, Poitevin F, et al. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. *Crit Care*. (2011) 15:R99. doi: 10.1186/cc10112
21. Mor, G., & Cardenas, I. (2010). The immune system in pregnancy: a unique complexity. *American journal of reproductive immunology*, 63(6), 425-433.

22. Chen, G., Liao, Q., Ai, J., Yang, B., Bai, H., Chen, J., ... & Li, K. (2021). Immune response to COVID-19 during pregnancy. *Frontiers in Immunology*, 12, 1508.
23. Garcia-Flores, V., Romero, R., Xu, Y., Theis, K. R., Arenas-Hernandez, M., Miller, D., ... & Gomez-Lopez, N. (2022). Maternal-fetal immune responses in pregnant women infected with SARS-CoV-2. *Nature Communications*, 13(1), 1-20.