

Artikel Penelitian

PERBANDINGAN *NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO* (NLR) PADA WANITA HAMIL DAN TIDAK HAMIL DENGAN DIAGNOSIS COVID 19 DI RS UNIVERSITAS MATARAM

Dwi Puji Lestari^{1*}

¹Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:
dwi.puji884@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang:

COVID-19 merupakan penyakit yang menyerang saluran pernapasan manusia yang disebabkan oleh *coronavirus*. Salah satu pemeriksaan penunjang yang dilakukan yaitu pemeriksaan laboratorium dengan memeriksa *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) dalam rangka identifikasi awal prognosis keadaan klinis pasien. Wanita hamil merupakan salah satu kelompok rentan terpapar COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* pada wanita hamil dan tidak hamil dengan diagnosis COVID-19. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi dan tambahan pustaka untuk penelitian selanjutnya mengenai prognosis suatu penyakit.

Metode:

Penelitian ini merupakan studi deskriptif retrospektif dengan menggunakan *total sampling*. Besar sampel yang digunakan yaitu 142 orang dengan 83 sampel wanita hamil dan 59 sampel wanita tidak hamil. Data yang diambil merupakan data sekunder rekam medis pasien COVID-19 yang melakukan pemeriksaan NLR di RS Universitas Mataram periode Mei-Desember 2020. Pengolahan data menggunakan uji *chi-square*.

Hasil:

Ditemukan sebanyak 11% wanita hamil dengan COVID-19 memiliki NLR normal, 42% NLR ringan, dan 47% NLR berat. Sedangkan pada wanita tidak hamil dengan COVID-19 sebanyak 78% memiliki NLR normal, 15% NLR ringan, dan 7% NLR berat. Rata-rata nilai NLR pada wanita hamil yaitu 9,48 sedangkan wanita tidak hamil yaitu 2,78. Dari hasil uji *chi-square* menunjukkan *p* signifikansi yaitu 0.000.

Kesimpulan:

Terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai NLR pada wanita hamil dan tidak hamil dengan COVID-19 yaitu lebih tinggi nilai NLR pada wanita hamil daripada wanita tidak hamil.

Kata Kunci: COVID-19, NLR, Wanita Hamil

PENDAHULUAN

Singhal (2020) menyatakan bahwa COVID-19 merupakan virus menular yang di temukan pertama kali di Wuhan Cina. Virus ini menyerang bagian pernafasan manusia (1). COVID-19 menimbulkan beberapa manifestasi klinis yaitu simptomatik dan asimtomatik. Gejala yang ditimbulkan bersifat asimptomatik, gejala ringan

(*mild*), gejala sedang (*moderate*), dan gejala berat (*severe*). Pada gejala ringan ditandai terjadinya demam, batuk, kelelahan, anoreksia, dispnea, dan myalgia. Sedangkan gejala sedang dan berat meliputi demam, batuk, dispnea dan nafas yang cepat (2).

Beberapa kelompok rentan yang mudah terinfeksi COVID-19 yaitu orang dengan penyakit komorbid seperti penyakit jantung, diabetes, hipertensi, obesitas dan orang dengan usia lanjut. Selain itu, wanita hamil juga merupakan salah satu kelompok rentan (3). Kehamilan menyebabkan perubahan fisiologis dan imunologis pada tubuh sehingga rentan patogen virus dan komplikasinya karena berbagai faktor seperti peningkatan konsumsi oksigen, peningkatan diafragma, dan edema pada paru-paru (4).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa wanita hamil lebih diutamakan untuk menjalani rawat inap di rumah sakit dikarenakan memerlukan perawatan yang intensif seperti intubasi, ventilasi mekanis dan bahkan dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) dibandingkan ibu hamil. Selain itu ibu hamil juga perlu diberikan konseling khusus mengenai potensi penyakit COVID-19 terhadap kehamilannya (5).

Suatu penelitian juga menyebutkan bahwa jumlah komplikasi dan perawatan *Intensive Care Unit* (ICU) dilaporkan lebih banyak pada wanita hamil dengan infeksi virus seperti influenza, H1N1, virus Zika, dan SARS-CoV daripada populasi umum (6).

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa COVID-19 yang merugikan bagi wanita hamil dapat dibedakan melalui penanda biologis. Menurut literatur, disebutkan bahwa efek yang ditimbulkan dari pneumonia terkait COVID-19 tidak lebih parah dibandingkan efek yang ditimbulkan pada SARS-CoV dan MERS-CoV. Pada wanita hamil tidak terjadi gejala atau terjadi gejala pernapasan yang ringan. Secara umum gejala yang muncul pada wanita hamil adalah Demam (7).

Penentuan diagnosis COVID-19 dapat dilakukan melalui pemeriksaan serologis meliputi tes untuk uji antibodi, tes molecular seperti *reverse polymerase chain reaction* (RT-PCR), *imaging* seperti CT Scan dan rontgen dan uji laboratorium salah satunya dengan pengukuran *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) (8).

Pemeriksaan darah lengkap sangat diperlukan pada pasien COVID-19 untuk mendeteksi dan mengelompokkan pasien termasuk dalam gejala ringan, sedang, atau berat. Kelainan hematologi

pada pasien COVID-19 dapat berfungsi sebagai diagnosis dan prognosis untuk memprediksi keparahan penyakit dan kematian. Salah satunya dengan mengetahui *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) yang merupakan salah satu indikator terdapat inflamasi serta sebagai faktor penentu adanya Prognosis dari pasien Pneumonia yang disebabkan oleh virus (9). Oleh karena itu, penggunaan biomarker *Neutrophil Lymphocyte Ratio* direkomendasikan untuk menentukan derajat penyakit yang didasarkan pada gejala klinis dan menentukan untuk memberikan penanganan yang tepat untuk pasien tersebut (10).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR) pada wanita hamil dan tidak hamil dengan diagnosis COVID 19 di RS Universitas Mataram.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain deskriptif observasional dengan metode *cross sectional*. Penelitian dilakukan di RS Universitas Mataram. Adapun populasi dari penelitian ini yaitu wanita hamil dan wanita tidak hamil dengan COVID 19 yang dirawat inap di RS Universitas Mataram. Penelitian ini dilaksanakan berdasarkan izin yang diberikan oleh Komisi Etik penelitian Kesehatan RS Universitas Mataram dengan No. 288/UN18.F7/ETIK/2021. Pengambilan data penelitian berupa data sekunder yang diambil dari rekam medis dan hasil laboratorium dari pasien wanita hamil dan tidak hamil di RS Universitas Mataram dari periode 01 Mei 2020 - 31 Desember 2020.

Sampel yang digunakan pasien wanita hamil dan tidak hamil dengan diagnosis COVID-19 yang menjalani rawat inap dan melakukan pemeriksaan laboratorium di RS Universitas Mataram sebagai sampel yang mana telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan metode total sampling jumlah sampel 83 wanita hamil dan 59 wanita tidak hamil.

Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah pasien wanita hamil dan tidak hamil usia produktif (15 hingga 45 tahun) berdasarkan kriteria WHO dengan diagnosis COVID 19 yang menjalani pemeriksaan laboratorium dan rawat inap serta rekam medis yang lengkap. Dalam penelitian ini digunakan kriteria eksklusi yakni wanita hamil dan

tidak hamil yang menjalani rawat jalan dan hasil laboratorium serta rekam medis tidak lengkap.

Pada penelitian ini digunakan variabel bebas wanita hamil dan tidak hamil dengan COVID-19. Sedangkan variabel terikatnya ialah hasil laboratorium yang berupa hasil NLR yang dihitung dari neutrofil dan limfosit pasien. Kemudian pengolahan data dilakukan dengan bantuan SPSS versi 25. Analisis data menggunakan *chi-square* yang bertujuan untuk mengetahui komparasi atau perbandingan *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR).

HASIL

Pada penelitian ini terdapat 142 sampel yang terdiri dari 83 wanita hamil dan 59 wanita tidak hamil yang terkonfirmasi positif COVID-19 berdasarkan hasil RT-PCR dan melakukan tes laboratorium.

Berikut karakteristik responden berdasarkan usia:

Rentang Usia	Hamil n (%)	Tidak Hamil n (%)	Total n (%)
15-25	23 (28)	17 (29)	40 (28)
26-35	44 (53)	29 (49)	73 (52)
36-45	16 (19)	13 (22)	29 (20)
Total	83(100)	59 (100)	142 (100)

Hasil dari analisis penelitian ini menunjukkan bahwa pasien wanita hamil dan tidak hamil yang terkonfirmasi positif COVID-19 terbanyak ditemukan pada rentang usia 26 hingga 35 dimana usia tersebut merupakan usia produktif. Hal tersebut menunjukkan bahwa pada usia produktif lebih rentan terinfeksi COVID-19 dikarenakan memiliki aktivitas dan mobilitas yang lebih tinggi.

Hasil tersebut searah dengan penelitian dari Pusat Penelitian Kependudukan di Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia yang memperoleh hasil

bahwa pada usia produktif lebih rentan terpapar COVID-19 dikarenakan sering melakukan aktivitas di luar rumah dengan alasan bekerja dan berinteraksi antar personal (11).

Pada penelitian ini responden dikelompokkan menjadi dua, yaitu wanita hamil dan wanita tidak hamil yang terdiagnosis COVID-19. Wanita hamil dikelompokkan sebagai pihak yang rentan terjangkit virus COVID-19 sedangkan wanita tidak hamil sebagai kelompok pembandingan.

Indikator yang dapat menilai tingkat keparahan suatu penyakit seperti terjadinya COVID-19 pada wanita hamil dapat diketahui melalui uji laboratorium, yaitu dari *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR). Pada suatu penelitian menyebutkan bahwa NLR pada wanita hamil lebih tinggi daripada wanita yang tidak hamil (12). Hal itu terjadi dikarenakan perubahan dari respon fisiologis dari ibu hamil (13).

Nilai NLR	Hamil n (%)	Tidak Hamil n (%)	Total n (%)	Nilai P
Normal	9 (11)	46 (78)	55 (39)	0.000*
Ringan	36 (43)	9 (15)	45 (32)	
Berat	38 (46)	4 (7)	42 (29)	
Total	83 (100)	59 (100)	142 (100)	

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan bahwa nilai NLR pada wanita hamil lebih tinggi daripada wanita tidak hamil dengan COVID-19. Tingginya NLR menunjukkan tingkat keparahan pada pasien dan hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya (12). Berdasarkan hasil analisis uji statistik *chi-square* didapatkan seluruh variabel memiliki nilai *p-value* 0,00 ($p < 0,05$) hal ini berarti terdapat perbedaan yang signifikan wanita hamil dan tidak hamil yang menderita COVID-19.

Dinilai dari nilai NLR pada wanita hamil didapatkan bahwa pada tingkat NLR normal yaitu 1 - 2,99 sebanyak 9 orang (11%) dan wanita tidak hamil sebanyak 46 orang (78%). Pada tingkat NLR ringan yaitu 3-7 pada wanita hamil sebanyak 36 orang (43%) dan wanita tidak hamil sebanyak 9 orang (15%). Sedangkan pada tingkat NLR berat yaitu >7 pada wanita hamil sebanyak 38 orang (46%) dan wanita tidak hamil sebanyak 4 orang (7%). Hal tersebut menunjukkan bahwa tingkat keparahan wanita hamil lebih tinggi daripada wanita tidak hamil.

Hasil data berdasarkan prognosis yang dinilai dari nilai NLR menunjukkan bahwa wanita hamil memiliki prognosis yang lebih buruk daripada wanita tidak hamil. Hal tersebut dikarenakan NLR merupakan salah satu indikator prognosis buruk dimana NLR yang lebih tinggi mempunyai faktor risiko prognosis yang buruk.

PEMBAHASAN

Berdasar atas penelitian yang dilakukan diketahui bahwa nilai NLR wanita hamil lebih tinggi dimana lebih dibutuhkan penanganan khusus daripada wanita tidak hamil. Pada kondisi hamil ditandai banyak perubahan fisiologis termasuk perubahan fisiologis hematologi. Pada kehamilan terjadi pertumbuhan dan perkembangan dari plasenta. Selain itu, perubahan fisiologis juga dipengaruhi oleh kondisi hormonal (14).

Selama kehamilan, sel darah putih meningkat dikarenakan stress fisiologis. Hal tersebut terjadi dikarenakan adanya peningkatan respon inflamasi selama kehamilan normal yang dapat menjadi konsekuensi dari toleransi imun selektif, imunosupresi dan imunomodulasi karena pertumbuhan janin. Pada wanita hamil terjadi peningkatan pada bulan kedua kehamilan dan terus meningkat selama hamil dengan nilai normal 6.000-15.000 sel/ μ L (15).

Neutrophil merupakan jenis leukosit utama dengan jumlah yang paling besar yaitu sekitar 50-75%. Neutrophil bekerja secara aktif dan melakukan migrasi menuju sistem atau organ imunitas. Pada wanita hamil neutrophil mengalami peningkatan sebagai respon inflamasi yang disebabkan oleh apoptosis. Pada kehamilan tidak

didapatkan perubahan jumlah hitung limfosit absolut (14).

Limfosit merupakan salah satu sel imun yang utama dan aktif di tubuh manusia. Jumlah limfosit yang menurun merupakan penanda awal stress fisiologis dan terdapat peradangan secara sistemik. Limfosit juga berperan dalam proses memelihara homeostasis dan respon inflamasi pada tubuh.

Mekanisme terjadinya limfopenia pada infeksi SARS-CoV-2 disebabkan oleh beberapa mekanisme yaitu virus yang secara langsung menyerang limfosit sehingga terjadi kematian limfosit dan diekspresikan reseptor ACE2 yang merupakan target dari virus; virus yang masuk dan merusak organ limfatik; sitokin inflamasi menjadi tidak teratur sehingga menyebabkan apoptosis limfosit; dan limfosit dihambat oleh asam laktat dikarenakan pada pasien COVID-19 yang berat didapatkan peningkatan asam laktat yang dapat menekan proliferasi limfosit (16).

Inflamasi yang disebabkan oleh virus mengakibatkan terjadinya peningkatan NLR dan mengakibatkan gejala COVID-19 semakin parah. Selain itu, penurunan hitung limfosit pada pasien COVID-19 dijadikan predictor untuk menentukan manajemen dan penatalaksanaan selanjutnya. Sehingga NLR digunakan secara luas sebagai penanda untuk penatalaksanaan keparahan penyakit infeksi dan prognostic pasien dengan pneumonia dan tumor. Peningkatan NLR dapat menjadi indikasi prognosis klinis yang buruk (17).

KESIMPULAN

Penelitian ini memiliki nilai $p < 0,00$ sehingga dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang cukup signifikan antara wanita hamil dan wanita tidak hamil dengan COVID-19. Penelitian ini memperkuat hasil dari penelitian sebelumnya yaitu NLR dari wanita hamil memiliki hasil yang lebih tinggi dari wanita yang tidak hamil dengan COVID-19. Adapun penatalaksanaannya juga diperlukan penanganan yang intensif seperti isolasi di RS. Adapun derajat keparahan dan prognosis wanita hamil dengan COVID-19 juga lebih buruk daripada wanita tidak hamil dengan COVID-19 yang dinilai dari jumlah NLR. Sehingga NLR sangat cocok dijadikan parameter untuk

menilai status prognosis pada pasien dengan COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* [Internet]. 2020;87(April):281-6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090728/pdf/12098_2020_Article_3263.pdf
2. WHO. Transmisi SARS-CoV-2: implikasi terhadap kewaspadaan pencegahan infeksi. *Pernyataan keilmuan*. 2020;1-10.
3. Anung Ahadi Pradana, Casman N. Pengaruh Kebijakan Social Distancing pada Wabah COVID-19 terhadap Kelompok Rentan di Indonesia. *J Kebijakan Kesehat Indones JKKI*. 2020;9(2):61-7.
4. Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of covid-19 on pregnancy. *Int J Med Sci*. 2021;18(3):763-7.
5. Brandt JS, Hill J, Reddy A, Schuster M, Patrick HS, Rosen T, et al. Epidemiology of coronavirus disease 2019 in pregnancy: risk factors and associations with adverse maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;1-9.
6. Schwartz KL, Achonu C, Buchan SA, Brown KA, Lee B, Whelan M, et al. Epidemiology, clinical characteristics, household transmission, and lethality of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection among healthcare workers in Ontario, Canada. *PLoS One*. 2020;15(12 December):1-12.
7. Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol*. 2020;92(11):2573-81.
8. Salem D, Katranji F, Bakdash T. COVID-19 infection in pregnant women: Review of maternal and fetal outcomes. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;(December):1-8.
9. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84(April):106504.
10. Amanda DA. Rasio Neutrofil-Limfosit pada Covid-19; Sebuah tinjauan literatur. *Wellness Heal Mag*. 2020;2(2):219-23.
11. Hidayati D. Profil Penduduk Terkonfirmasi Positif Covid-19 Dan Meninggal: Kasus Indonesia Dan Dki Jakarta. *J Kependud Indones*. 2020;2902:93.
12. Wisdayanti S, Sulistyowati S. Profil Laboratorium Ibu Hamil dengan COVID-19 di Rumah Sakit UNS. 2021;4(2):83-7.
13. Klement AH, Hadi E, Asali A, Shavit T, Wiser A, Haikin E, et al. Neutrophils to lymphocytes ratio and platelets to lymphocytes ratio in pregnancy: A population study. *PLoS One*. 2018;13(5):1-11.
14. Kaur S, Khan S, Nigam A. Hematological profile and pregnancy: a review. *Int J Adv Med*. 2014;1(2):1.
15. Chandra S, Tripathi AK, Mishra S, Amzarul M, Vaish AK. Physiological changes in hematological parameters during pregnancy. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012;28(3):144-6.
16. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):16-8.
17. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1):1-12.

