

**UJI DIAGNOSTIK PLATELET LYMPHOCYTE RATIO PADA PASIEN
TERKONFIRMASI POSITIF COVID-19 DI RSUD SOEDIRMAN KEBUMEN**

Karya Tulis Ilmiah

**untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



Oleh:

**Raden Muhammad Bagus Muliawan
19711059**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023**

**DIAGNOSTIC TEST OF PLATELET LYMPHOCYTE RATIO IN CONFIRMED
COVID-19 POSITIVE AT RSUD SOEDIRMAN KEBUMEN**

Scientific Writing

**as A Requirement of the Degree of
Undergraduate Program in Medical**

Undergraduate Program in Medicine



Written by:

**Raden Muhammad Bagus Muliawan
19711059**

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023**

HALAMAN PENGESAHAN

**UJI DIAGNOSTIK PLATELET LYMPHOCYTE RATIO PADA PASIEN
TERKONFIRMASI POSITIF COVID-19 DI RSUD SOEDIRMAN KEBUMEN**

Karya Tulis Ilmiah

Disusun dan diajukan oleh:

**Raden Muhammad Bagus Muliawan
19711059**

**Telah diseminarkan tanggal: 08 Maret 2023
dan telah disetujui oleh:**

Penguji



**dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc
NIK 057110202**

Pembimbing



**dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK (K)
NIK 017110102**

**Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



**dr. Pariawan Luthfi Ghazali, M.Kes
NIK 017110413**

**Sesahkan
Dekan**



**Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes
NIK 017110409**

PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Raden Muhammad Bagus Muliawan

NIM :19711059

Judul KTI :Uji Diagnostik *Platelet Lymphocyte Ratio* pada Pasien Terkonfirmasi Positif Covid-19 di RSUD Soedirman Kebumen

Dosen pembimbing :dr. Linda Rosita, M. Kes, Sp.PK (K)

Dengan ini menyatakan bahwa (pilihan diberi tanda √):

Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).

Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 8 Maret 2023

Dosen Pembimbing

dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK(K)
NIK 017110102

Yang Menyatakan

Raden M. Bagus Muliawan
NIM 1971059

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL (BAHASA INDONESIA)	i
HALAMAN JUDUL (BAHASA INGGRIS)	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN PUBLIKASI	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
HALAMAN PERNYATAAN	ix
KATA PENGANTAR.....	x
INTISARI	xii
ABSTRACT	xiii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Keaslian Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Manfaat bagi Peneliti	5
1.5.2 Manfaat bagi Layanan Kesehatan	5
1.5.3 Manfaat bagi Masyarakat	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Telaah Pustaka.....	6
2.1.1 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2.....	6
2.1.2 Coronavirus Disease 2019.....	8
2.1.3 <i>PLATELET LYMPHOCYTE Ratio</i>	11
2.1.4 <i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i>	13
BAB III. METODE PENELITIAN.....	16
3.1 Jenis dan Desain Penelitian.....	16
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	16
3.2.1 Tempat Penelitian.....	16
3.2.2 Waktu Penelitian.....	16
3.3 Subjek Penelitian	16
3.3.1 Populasi Penelitian	16
3.3.2 Kriteria Inklusi.....	16
3.3.3 Kriteria Eksklusi.....	17
3.3.4 Teknik Pengambilan Sampel	17
3.4 Variabel Penelitian.....	18
3.4.1 Variabel Bebas	18
3.4.2 Variabel Terikat	18
3.5 Definisi Operasional.....	18
3.6 Instrumen Penelitian	19
3.7 Alur Penelitian	19
3.8 Rencana Analisis Data.....	19
3.8.1 Uji Univariat	20
3.8.2 Analisis Uji Diagnostik	20
3.9 Etika Penelitian	21
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	22
4.1.1 Karakteristik Subjek.....	23

4.1.2	Hasil Analisis Uji Diagnostik.....	24
4.1.3	Pembahasan Karakteristik Subjek	28
4.1.4	Pembahasan Hasil Analisis Uji Diagnostik.....	32
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN		35
DAFTAR PUSTAKA.....		36
LAMPIRAN		40

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	3
Tabel 3. Klasifikasi Gejala Covid-19 (Kemenkes RI, 2021)	10
Tabel 4. Definisi Operasional	18
Tabel 5. Tabel Analisis Karakteristik Subjek	20
Tabel 6. Uji Diagnostik Tabel 2x2.....	21
Tabel 7. Hasil Analisis Univariat Karakteristik Subjek Penelitian (n=154)	23
Tabel 8. Tabel Profil Parameter Darah.....	24
Tabel 9. Tabel 2x2 PLR terhadap RT-PCR dengan <i>cut-off</i> optimal 142,5.	25
Tabel 10. Tabel 2x2 PLR terhadap RT-PCR dengan <i>cut-off</i> hipotesis 182,48....	26
Tabel 11. Perbandingan Hasil Analisis Uji Diagnostik	27
Tabel 13. Tabel Perbandingan dengan Penelitian Lain	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Struktur SARS-COV-2 (Florindo <i>et al.</i> , 2020)	6
Gambar 2. Mode Transmisi SARS-COV-2 (Harrison, Lin and Wang, 2020).....	7
Gambar 4. Kerangka Teori	15
Gambar 5. Kerangka Konsep.....	15
Gambar 6 Alur Penelitian	19
Gambar 7 Kurva dummy ROC Analisis Uji Diagnostik	21
Gambar 8. Alur Pengambilan Sampel.....	22
Gambar 9. Grafik <i>cut-off</i> optimal	25
Gambar 10. Kurva ROC.....	28

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 8 Maret 2023



Raden Muhammad Bagus Muliawan
19711059

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh,

Alhamdulillahirabbil'alamin puji syukur kehadiran Allah Swt. karena atas karunia dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah (KTI) dengan judul "Uji Diagnostik Rasio Platelet Lymphocyte pada Pasien Terkonfirmasi Positif Covid-19 di RSUD Soedirman Kebumen" dengan lancar. Shalawat serta salam tak lupa selalu kita curahkan kepada junjungan kita yaitu Rasulullah Muhammad SAW yang telah membawa umatnya dari zaman jahiliyah menuju zaman penuh rahmat seperti saat ini.

Karya Tulis Ilmiah ini dibuat sebagai salah satu syarat kelulusan dalam mengambil gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Penyusunan karya tulis ilmiah ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, dan dorongan dari berbagai pihak. Dengan segala kerendahan hati dan rasa hormat, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang terlibat langsung maupun tidak langsung, khususnya kepada:

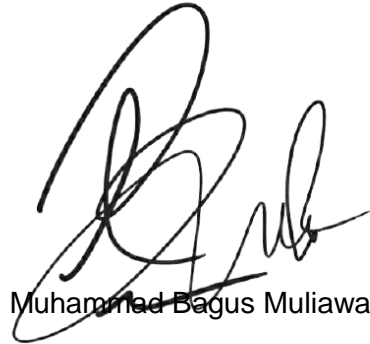
1. Kedua orang tua saya, Ibu Kusmiyanti dan Papa Azwar yang telah memberikan doa, kasih sayang, dorongan, dukungan, bantuan, dan saran kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik. Juga untuk Almarhum Bapak saya Raden Bambang Waseso atas dukungan yang telah diberikan kepada saya hingga akhir hayatnya.
2. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang telah memimpin dengan baik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia sehingga kegiatan pembelajaran dapat saya lakukan dengan baik.
3. dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes. selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia
4. dr. Linda Rosita, M.Kes., Sp. PK(K) selaku dosen pembimbing dan saya merasa terhormat untuk dapat menerima bimbingan, arahan, nasihat, dukungan, dan bantuan yang mendorong penulis hingga karya tulis ilmiah ini tersusun dan diselesaikan dengan baik.
5. dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc selaku dosen penguji yang telah memberi dukungan dan masukan dalam proses penulisan karya tulis ini.
6. Direktur RSUD Soedirman Kebumen, Staf diklat RSUD Soedirman Bapak Sarpon, Staf Bidang Rekam Medis RSUD Soedirman Bapak Wawan, Para Staf BPJS RSUD Soedirman, dan seluruh staf yang terlibat dalam penulisan KTI ini.
7. Seluruh keluarga besar Sumarjiyanto dan Anizar yang selalu memberikan harapan dan dukungan kepada saya.
8. Teman seperjuangan KTI saya, Ariq, Fidela, Riesty, Risma, dan Ghina yang telah memberikan dukungan, do'a, dan bantuan dalam bersama-sama menjalankan penelitian ini.
9. Sahabat-sahabat penulis, Zannuba, Nita, Norica, Fakhri, Asya, Vania, Yayak, Ando, Iin, Falih, Indy, Rahma dan teman-teman yang tidak bisa disebutkan satu per satu yang tak kunjung selalu memberi do'a, dukungan, bantuan, penghiburan dalam suka maupun duka selama pembuatan karya tulis ilmiah ini dan selama menjalani proses perkuliahan di FK UII.

10. Seluruh teman-teman Rahtellza Angkatan 2019, CIMSA FK UII, SMART FK UII, Nada Medika FK UII, dan Staf/Laboran/Asisten Laboratorium Patologi Klinik yang selalu memberi dukungan dan membantu penulis selama proses perkuliahan khususnya dalam bidang non-akademik.

Semua pihak yang telah terlibat dalam penelitian dan membantu dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu. Penulis menyadari bahwa dalam penulisan karya tulis ilmiah ini masih terdapat kekurangan. Oleh karena itu, dengan berbesar hati penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun demi penyempurnaan penelitian berikutnya. Penulis juga memohon maaf atas segala kekurangan, kekhilafan, dan keterbatasan yang ada dalam penelitian ini. Semoga karya tulis ilmiah ini memberikan manfaat bagi kita semua. Aamiin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh

Yogyakarta, 8 Maret 2023



Raden Muhammad Bagus Muliawan

19711059

UJI DIAGNOSTIK PLATELET LYMPHOCYTE RATIO PADA PASIEN TERKONFIRMASI POSITIF COVID-19 DI RSUD SOEDIRMAN KEBUMEN

Raden Muhammad Bagus Muliawan¹, Linda Rosita²

¹Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

²Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

Email: 19711059@students.uii.ac.id

INTISARI

Latar Belakang: *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) adalah penyakit yang dideklarasikan sebagai pandemi global oleh *World Health Organization* (WHO) pada awal tahun 2020. Diagnosis Covid-19 hingga saat ini bertumpu pada *gold standart* yakni RT-PCR yang membutuhkan biaya relatif mahal dan waktu yang cukup lama. PLR adalah salah satu biomarker hematologi yang dapat membantu tenaga kesehatan dalam penentuan diagnosis awal pasien menderita Covid-19.

Tujuan Penelitian: Untuk mengetahui performa PLR sebagai metode diagnosis Covid-19.

Metode Penelitian: Penelitian merupakan studi kuantitatif dengan pendekatan studi *cross-sectional*. Penelitian ini menggunakan data sekunder dengan metode sampling berupa *consecutive sampling* pada data Rekam Medis pasien suspek Covid-19 yang tersimpan di RSUD Soedirman Kebumen. Data kemudian dianalisis univariat dan uji diagnostik.

Hasil: Didapatkan sebanyak 154 data pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis Uji Diagnostik menggunakan kurva ROC dan tabel 2x2 didapatkan *cut-off* optimal PLR sebesar 142,5 dengan sensitivitas 62%, spesifisitas 58%, *Positive Predictive Value* 92%, *Negative Predictive Value* 16%, *Likelihood Ratio+* 1.50, *Likelihood Ratio-* 0.64, dan *Area Under Curve* 0,583.

Kesimpulan: Performa PLR sebagai metode diagnosis Covid-19 kurang memuaskan. Dalam pengaplikasiannya, PLR cukup baik dalam membantu diagnosis awal dan prediktor prognosis awal pada kasus Covid-19.

Kata Kunci: Uji Diagnostik, PLR, Covid-19

**DIAGNOSTIC TEST STUDY OF PLATELET LMPHOCYTE RATIO IN
PATIENTS CONFIRMED POSITIVE TO COVID-19 AT RSUD SOEDIRMAN
KEBUMEN**

Raden Muhammad Bagus Muliawan¹, Linda Rosita²

¹Medical Student, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

²Departement of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Islam
Indonesia

Email: 19711059@students.uii.ac.id

ABSTRACT

Background: Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) is a disease which was declared a global pandemic by the World Health Organization (WHO) in early 2020. Up to this date, the diagnosis of Covid-19 has been relying on the gold standard, namely RT-PCR which requires a fee relatively expensive and time consuming. PLR is a hematology biomarker that can assist health workers in determining the initial diagnosis of a patient suffering from Covid-19.

Purpose: To determine the performance of PLR as a method for diagnosing Covid-19

Methods: This research is a quantitative study with a cross-sectional study approach. This study used secondary data using a sampling method in the form of consecutive sampling on medical record data of suspected Covid-19 patients stored at Soedirman General Hospital, Kebumen. Data were then analyzed using univariate and diagnostic test.

Results: There were 154 patient medical record data that met the inclusion and exclusion criteria. Diagnostic Test Analysis using the ROC curve and 2x2 table obtained an optimal PLR cut-off of 142.5 with a sensitivity of 62%, a specificity of 58%, a Positive Predictive Value of 92%, a Negative Predictive Value of 16%, Likelihood Ratio+ 1.50, Likelihood Ratio- 0.64, and Area Under Curve 0.583.

Conclusion: The performance of PLR as a method for diagnosing Covid-19 is unsatisfactory. In its application, PLR is quite good at helping early diagnosis and predicting early prognosis in Covid-19 cases.

Keywords: Diagnostic Test, PLR, Covid-19

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) adalah penyakit yang dideklarasikan sebagai pandemi global oleh *World Health Organization* (WHO) pada awal tahun 2020. Coronavirus adalah virus RNA *single-strand* positif yang tergolong dalam subfamili Coronavirinae. Pandemi global yang saat ini terjadi disebabkan oleh coronavirus jenis baru yang menyebabkan *pneumonia* dan dinamai sebagai *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-COV-2) (Rauf *et al.*, 2020).

Menurut laman Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, hingga tanggal 31 Desember 2022 di Indonesia telah tercatat sebanyak 6.719.815 kasus positif Covid-19 dengan 488 temuan kasus baru yang telah terkonfirmasi. Di sisi lain, terdapat total 160.612 kasus kematian akibat Covid-19 yang telah terjadi. Kondisi vaksinasi Covid-19 per tanggal 31 Desember 2022 telah diprogramkan hingga adanya vaksinasi ke-4 dengan rincian vaksinasi wajib ke-1 sejumlah 204.026.564 dan ke-2 sejumlah 174.771.880. Covid-19 banyak menimbulkan kondisi yang cukup serius pada penderita dari adanya gangguan pernapasan hingga gangguan sistemik. Penderita dengan penyakit bawaan seperti hipertensi, gangguan kardiovaskular, respirasi, hingga infeksi HIV dapat meningkatkan risiko keparahan pada pasien yang terinfeksi Covid-19 (Sanyaolu *et al.*, 2020).

Menurut *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), Covid-19 dilaporkan bisa menimbulkan gejala pada 2-14 hari pasca paparan dari virus SARS-CoV 2. Gejala yang sering muncul adalah demam, batuk kering, anosmia, dan lain-lain (Qu *et al.*, 2020; Rieg *et al.*, 2020). Selain itu, Covid-19 juga dapat menyebabkan gejala yang cukup jarang ditemui seperti diare dan mual. Ali (2020) mengemukakan bahwa temuan-temuan terkini tentang Covid-19 memiliki bukti yang cukup kuat untuk membuktikan bahwa Covid-19 dapat menyebabkan kerusakan pada organ dan jaringan manusia. Hal tersebut sejalan dengan temuan manifestasi Covid-19 seperti munculnya sindrom distres paru, kelainan jantung, dan infeksi sekunder (Ali *et al.*, 2020)

Kabupaten Kebumen yang terletak di Provinsi Jawa Tengah merupakan salah satu kabupaten dengan tingkat persebaran Covid-19 yang cukup tinggi. Per tanggal 15 Maret 2023, Kabupaten Kebumen telah mencatatkan sebanyak 20.532

kasus terkonfirmasi positif Covid-19 dengan angka kematian sebanyak 1.312 (6,4%) jiwa. Angka tersebut diperkirakan akan terus bertambah seiring dengan pemeriksaan berupa *screening* Covid-19 yang terus dilakukan pada orang dengan kondisi suspek Covid-19 di Kabupaten Kebumen. Seiring dengan bertambahnya dosis vaksin Covid-19 yang telah diberikan oleh pemerintah, pertumbuhan jumlah kejadian Covid-19 di kabupaten Kebumen mengalami penurunan yang cukup signifikan. (Pemerintah Daerah Kebumen, 2021).

Diagnosis dari Covid-19 pada saat ini dapat ditegakkan menggunakan pemeriksaan seperti *real time polymerase chain reaction* (RT-PCR). Seperti yang dicantumkan dalam *guideline* yang diterbitkan oleh WHO pada tahun 2020, RT-PCR hingga saat ini masih direkomendasikan sebagai teknik penegakkan diagnosis Covid-19. Tetapi beberapa penelitian menemukan bahwa sensitivitas dari RT-PCR kurang stabil dikarenakan banyaknya faktor luar seperti prosedur pengambilan sampel yang salah (Goudouris, 2020; Zhai *et al.*, 2020). Diagnosis menggunakan RT-PCR juga tidaklah cukup dalam tatalaksana dari Covid-19 karena RT-PCR tidak dapat menentukan derajat keparahan dari Covid-19.

Menurut Goudouris (2020), diagnosis dari Covid-19 tidaklah cukup hanya ditegakkan menggunakan RT-PCR tetapi haruslah didukung dengan pemeriksaan laboratorium seperti profil darah lengkap (CBC). Profil darah lengkap adalah salah satu media untuk membantu dokter dalam menegakkan diagnosis seorang pasien hingga memeriksa kesehatan seseorang secara keseluruhan. Pemeriksaan darah lengkap dapat memberikan data berupa profil darah seperti kadar eritrosit, hemoglobin, hematokrit, leukosit, laju endap darah, hitung jenis leukosit, kadar trombosit, dan lain-lain (Nah *et al.*, 2018).

Profil darah lengkap juga dapat menunjukkan kadar marker inflamasi seperti *platelet lymphocyte ratio* (PLR), *Neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) dengan cara membandingkan antara hasil pemeriksaan profil darah lengkap satu dengan yang lain. Pemeriksaan marker inflamasi tersebut dapat membantu menegakkan prognosis pada pasien Covid-19 (Qu *et al.*, 2020; Seyit *et al.*, 2021). Biomarker inflamasi berupa PLR telah digunakan pada berbagai macam penyakit seperti penyakit gangguan pencernaan, gangguan respirasi, hingga keganasan (Simadibrata, Adi and Pandhita, 2021). Dalam penelitian *cross-sectional* yang dilakukan oleh Man, *et al.* (2021), PLR dan NLR terbukti dapat digunakan sebagai

marker yang sangat berguna dalam penentuan prognosis dari penyakit inflamasi terutama Covid-19. Selain itu, dalam penelitian *Systematic review* dan meta-analisis yang dilakukan oleh Simadibrata, *et al.* (2020), menunjukkan bahwa PLR dapat digunakan sebagai marker pembantu dalam penentuan tingkat keparahan Covid-19. Qu, *et al.* (2020), menambahkan *cut-off value* Δ PLR sebagai perolehan dari kurva *Receiver Operating Curve* (ROC) adalah sebesar 126,7 dengan sensitivitas sebesar 100% dan spesifisitas 81,5% ($p=0,014$). Setelah melakukan penelitiannya Qu, *et al.* (2020), menyarankan untuk penelusuran lebih lanjut terkait penggunaan PLR sebagai metode penegakan diagnosis dan prognosis dari COVID-19.

Platelet lymphocyte ratio adalah salah satu biomarker hematologi yang dapat membantu tenaga kesehatan dalam penentuan diagnosis dan prognosis awal pada pasien yang menderita Covid-19. Hingga karya tulis ini dibuat belum jelas apakah PLR dapat digunakan sebagai penunjang dalam diagnosis pasien Covid-19. Oleh karena itu, penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui performa PLR sebagai metode diagnosis penunjang dari Covid-19.

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana performa *platelet lymphocyte ratio* sebagai penunjang diagnosis Covid-19?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui performa *platelet lymphocyte ratio* sebagai penunjang diagnosis Covid-19.

1.4 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Judul	Peneliti	Kesimpulan	Perbedaan
Platelet Lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19.	(Qu <i>et al.</i> , 2020).	<ul style="list-style-type: none"> <i>Cut-off value</i> dari ΔPLR pada pasien Covid-19 adalah 126,7 dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 81,5% ($p=0,014$). ΔPLR dari pasien dengan gejala lebih dari berat bernilai 	<ul style="list-style-type: none"> Lokasi penelitian dilakukan di RSUD Soedirman Kebumen

Tabel 1. Lanjutan

Judul	Peneliti	Kesimpulan	Perbedaan
		466,24 ± 471,86. Sedangkan pasien dengan gejala tidak berat memiliki ΔPLR dengan nilai 19,61 ± 130,40.	
Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelets-to-lymphocyte ratio, and eosinophils correlation with high-resolution computed tomography severity score in COVID-19 patients.	(Man <i>et al.</i> , 2021)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cut-off value</i> dari PLR adalah 180 dengan spesifisitas 44% dan sensitivitas 77% • Nilai dari PLR dan NLR dapat digunakan sebagai indikasi adanya keparahan pada CT thoraks. • NLR dan PLR merupakan marker inflamasi yang memiliki peran besar dalam menentukan perkembangan Covid-19. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lokasi penelitian adalah RSUD Soedirman Kebumen • Penelitian hanya akan menggunakan variabel PLR pada pasien Covid-19
Diagnostic Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) in Various Respiratory Diseases: A Retrospective Analysis	(Man <i>et al.</i> , 2022)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cut-off</i> optimal dari PLR antara kelompok pasien terdiagnosis Covid-19 dengan kontrol adalah 182,48 dengan sensitivitas 0,38 dan spesifisitas 0,88. 	<ul style="list-style-type: none"> • Bentuk penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian analitik observasional dengan studi <i>cross-sectional</i>.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat bagi Peneliti

- a. Menambah pengetahuan tentang performa dari *platelet lymphocyte ratio* (PLR) sebagai metode diagnosis awal Covid-19 pada pasien suspek terinfeksi SARS-COV 2 di Rumah Sakit Umum Daerah Soedirman, Kebumen.

1.5.2 Manfaat bagi Layanan Kesehatan

- a. Menambah metode diagnosis awal Covid-19 yang lebih mudah dilakukan, lebih efisien, dan lebih *cost-effective*.

1.5.3 Manfaat bagi Masyarakat

- a. Menambah metode diagnosis awal dari Covid-19 yang lebih efisien dan *cost-effective*.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

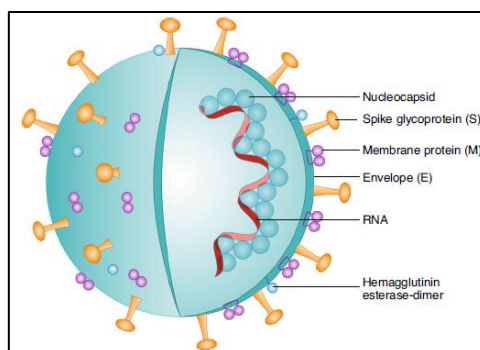
2.1 Telaah Pustaka

2.1.1 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-COV-2) adalah virus yang menyebabkan pandemi global pada awal tahun 2020. SARS-COV-2 adalah virus dengan ordo Nidovirales, famili coronaviridae, subfamili orthocoronaviridae. Mewabahnya SARS-COV-2 menyebabkan adanya ledakan penyakit yang disebut sebagai Covid-19 (Hu, 2019; Malik, 2020).

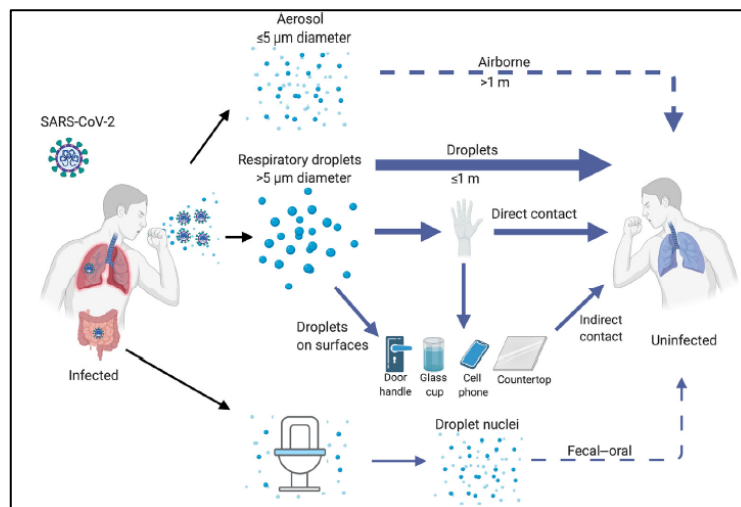
Famili SARS-COV-2 berasal dari famili yang sama dengan virus yang pernah mewabah yakni MERS-COV dan SARS-COV. Tetapi SARS-COV-2 memiliki dampak yang jauh lebih besar jika dibandingkan dengan virus lain dari familinya. Corona virus diklasifikasikan menjadi empat kelompok yakni α -CoV, β -CoV, γ -CoV and δ -CoV. SARS-COV-2 termasuk pada kelompok β -CoV, sama seperti MERS-COV dan SARS-COV (Machhi *et al.*, 2020).

Diameter SARS-COV-2 kurang lebih 100-160 nanometer dan terbungkus oleh lapisan lipid bilayer. Bagian inti dari SARS-COV-2 tersusun dari *single-stranded ribonucleic acid* (SSRNA). SARS COV-2 memiliki protein struktural yang disebut sebagai protein S (*spike*), E (*envelope*), M (*membrane*), N (*nucleocapsid*). Protein struktural yang terdapat pada SARS-COV-2 berasal dari gen terutama pada terminal 3'. Protein S berperan dalam pembentukan selubung dari SARS-COV-2 yang mana berfungsi sebagai *Receptor Binding Domain* (RBD). Protein S dibagi menjadi 2 yakni S1 dan S2 yang secara berturut-turut berfungsi sebagai domain untuk berikatan dengan reseptor dan fusi dengan membran seluler (Fernández-rodríguez, Casas and Culebras, 2020; Florindo *et al.*, 2020).



Gambar 1 Struktur SARS-COV-2 (Florindo *et al.*, 2020)

Pada dasarnya transmisi dari coronavirus adalah melalui droplet saluran respirasi dan aerosol. Transmisi tersebut bisa terjadi baik secara langsung atau tidak langsung melalui kontak benda-benda yang telah terkontaminasi baik droplet maupun aerosol saluran pernapasan pasien Covid-19. Penyebaran paling banyak terjadi melalui droplet saluran pernapasan karena pada beberapa studi ditemukan bahwa virus SARS-COV-2 dapat bereplikasi dan berkolonisasi pada daerah tenggorokan (Eslami and Jalili, 2020; Harrison, Lin and Wang, 2020).



Gambar 2. Mode Transmisi SARS-COV-2 (Harrison, Lin and Wang, 2020)

Infeksi SARS-COV-2 pada inang dimediasi oleh protein S yang terbagi dalam dua domain yakni domain S1 dan N-terminus. Protein S tersebut akan berikatan dengan *angiotensin converting enzyme* (ACE-2) yang akan menginisiasi masuknya virus ke pneumosit tipe 2 pada paru-paru manusia. ACE-2 banyak dihasilkan pada sisi apikal dari epitel paru yang terletak di ruang alveolus sehingga memungkinkan SARS-COV-2 untuk menyerang alveolus dan merusaknya (Shi *et al.*, 2020; Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Virus SARS-COV-2 dapat menyerang berbagai macam organ tubuh manusia seperti organ sistem respirasi, intestinal, liver, hingga sistem nervus (Shi *et al.*, 2020). Covid-19 dapat bermanifestasi dalam beberapa simtom seperti demam, batuk kering, nyeri tenggorokan, sesak napas, nyeri tubuh, mialgia, nausea, diare, hingga pneumonia (Madabhavi, Sarkar and Kadakol, 2020). Hingga saat ini, pemeriksaan dalam penegakkan diagnosis COVID-19 menggunakan rRT-PCR RNA virus sebagai baku emasnya (Goudouris, 2020).

Pendeteksian dari SARS-COV-2 dapat dilakukan melalui beberapa cara salah satunya yang paling lazim digunakan adalah tes amplifikasi asam nukleat (NAAT) seperti *reverse-transcription chain reaction* (rRT-PCR). Pendeteksian keberadaan SARS-COV-2 menggunakan rRT-PCR dapat mendeteksi dari gen E, RdRP, N, dan S dari SARS-COV-2. Sampel yang digunakan untuk mendeteksi SARS-COV-2 menggunakan rRT-PCR bisa mulai diperoleh dari usapan mukosa saluran pernapasan atas pada 1-3 hari sebelum munculnya gejala (WHO, 2020).

2.1.2 Coronavirus Disease 2019

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-COV-2. Kasus pertama Covid-19 ditemukan di sebuah pasar yang terletak di kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada bulan Desember 2019. *World Health Organization* (WHO) mengumumkan bahwa Covid-19 merupakan pandemi karena dampaknya secara menyeluruh di seluruh dunia tidak lama berselang setelah ditemukannya kasus pertama tersebut di kota Wuhan (Shi *et al.*, 2020; Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Perjalanan penyakit Covid-19 ini digambarkan dalam lima langkah siklus hidup virus SARS-COV-2 yakni penempelan, penetrasi, biosintesis, maturasi, dan pelepasan. Masuknya virus SARS-COV-2 dimediasi dengan adanya protein S dan reseptornya berupa ACE2. Ketika SARS-CoV-2 sudah berhasil menginvasi masuk ke dalam inang kemudian inang berupa sistem imun manusia akan terstimulasi untuk menghasilkan respon imun melalui *antigen presenting cells* (APC) seperti sel dendritik dan makrofagi. Sel APC memiliki beberapa reseptor yang dapat mengenali struktur virus seperti bagian dari asam nukleat, karbohidrat, glikoprotein, lipoprotein hingga dsRNA dari virus. Setelah dikenali, APC kemudian akan mengirimkan peptida antigen virus kepada sel T CD8+ dimana sel T tersebut akan mengalami ekspansi dan berubah menjadi efektor spesifik virus dan sel T memori. Dengan bantuan dari granzyme dan perforin, sel T CD8+ akan melisis sel-sel tubuh yang sudah terinfeksi virus dan menstimulasi apoptosis. Hal tersebut akan meningkatkan produksi dari sel *natural killer* (NK) yang juga akan menghasilkan peningkatan penghasilan sitokin pro-inflamasi melalui jalur *factor kappa B* (NF- κ B) dan *interferon regulatory factor 3* (IRF3). SARS-CoV-2 dapat menghambat jalur regulasi imun tersebut yang dapat menyebabkan virus SARS-CoV-2 terhindar dari deteksi sistem imun tubuh. Pada beberapa kasus ditemukan

juga regulasi sel T yang tidak sesuai dimana hal tersebut akan menyebabkan adanya badai sitokin (Samaddar *et al.*, 2020; Trougakos *et al.*, 2021).

Badai sitokin adalah kondisi meningkatnya sekresi dari sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), TNF- α , IFN- γ , *includible protein 10* (IP10), *monocyte chemoattractant protein* (MCP-1), *macrophage inflammatory protein-1 α* , dan sitokin-sitokin pro-inflamasi lainnya. Badai sitokin ini berperan sebagai kemoatraktan untuk neutrofil, sel T helper CD4 dan sel T CD8 sitotoksik yang akan menumpuk pada jaringan di paru-paru. Pada dasarnya sel-sel pro-inflamasi ini akan membantu melawan virus, tetapi dalam prosesnya melawan virus tersebut mereka akan menyebabkan adanya inflamasi berkepanjangan dan kerusakan dari jaringan paru-paru. Apoptosis yang terjadi pada sel inang akan menyebabkan tersebarnya partikel virus yang akan menginfeksi sel epitel alveolar tipe 2. Hal tersebut akan menyebabkan hilangnya pneumosit tipe 1 dan 2 dari paru-paru yang berarti akan merusak alveolus dan kemungkinan berujung pada sindrom distres saluran pernapasan akut. Selain sindrom distres saluran pernapasan akut, terdapat beberapa kondisi yang juga bisa muncul sebagai akibat dari hiperinflamasi dari badai sitokin ini yakni gagal napas, syok, koagulasi intravaskuler, gagal organ, hingga kematian. Proses yang terjadi pada kondisi hiperinflamasi ini juga dapat menstimulasi aktivasi platelet, disfungsi endotel, dan stasis vaskuler (Hojo *et al.*, 2020; Samaddar *et al.*, 2020; Parasher, 2021).

Pada penelitian yang dilakukan Rahmatillah (2022) di Jakarta, menyebutkan bahwa dari 91 pasien Covid-19 yang diteliti sebanyak 13 pasien (14,3%) mengalami badai sitokin dan sebanyak 3 pasien yang meninggal dunia pasca badai sitokin tersebut. Kemunculan badai sitokin ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor yakni usia pasien, durasi pengobatan, komorbid, simtom, dan tingkat keparahan dari Covid-19. Dalam penelitian Rahmatillah (2022) dilaporkan bahwa dari seluruh pasien yang mengalami badai sitokin, seluruhnya memiliki komplikasi berupa hipertensi dan/atau diabetes (Laila *et al.*, 2022).

Penelitian meta-analisis pada tahun 2021 dari 99 artikel oleh Elias, *et al* menunjukkan bahwa waktu inkubasi dari SARS-COV-2 adalah berjarak dari 2-17 hari dengan rata-rata 6 hari. Waktu inkubasi berarti waktu yang dibutuhkan sejak pajanan terhadap SARS-COV-2 hingga menimbulkan gejala Covid-19 (Elias *et al.*, 2021). Pada penyakit Covid-19 terdapat beberapa klasifikasi berdasarkan gejala

yakni seperti pada Tabel 2. Pengklasifikasian Covid-19 berdasarkan gejala ini berguna untuk menentukan tindakan yang perlu dilakukan kepada pasien (Yuki, Fujiogi and Koutsogiannaki, 2020).

Tabel 2. Klasifikasi Gejala Covid-19 (Kemenkes RI, 2021)

Klasifikasi Gejala	Temuan Klinis
Asimtomatik	Asam nukleat SARS-COV-2 (+), Tidak ditemukan simtom klinis, dan CT thoraks normal.
Ringan	Simtom infeksi akut saluran pernapasan atas, atau simtom saluran pencernaan.
Sedang	Pneumonia tanpa hipoksemia, dan lesi pada CT thoraks.
Berat	Pneumonia dengan hipoksemia ($SpO_2 < 92\%$)
Kritis	Sindrom distres saluran pernapasan akut, ranjatan, ensefalopati, kerusakan myocardia, gagal jantung, gangguan ginjal akut, dan disfungsi koagulasi

Tatalaksana dari Covid-19 hingga naskah ini ditulis masih dalam masa pengembangan. Para peneliti sepakat bahwa pengobatan dari Covid-19 yang paling berguna hingga saat ini adalah tatalaksana simtomatik dan suportif pada beberapa kasus. Tetapi dalam penanganannya pasien Covid-19 dibagi menjadi beberapa kelompok dengan penanganan yang berbeda untuk masing-masing kelompoknya. Terapi untuk kelompok dengan gejala ringan berupa terapi oksigen melalui kanula nasal, masker venturi, atau masker dengan kantung reservoir. Pemberian terapi oksigen ini sebaiknya diberikan pada pasien dengan kadar SpO_2 antara 94-97%. Selain terapi oksigen disarankan untuk memberikan terapi medikamentosa berupa antipiretik seperti acetaminofen untuk demam atau nyeri, suplementasi cairan, dan nutrisi yang adekuat. Pada kelompok dengan gejala sedang penanganan dimulai dengan monitoring ketat pada kondisi tanda vital dan saturasi oksigen. Pemeriksaan penunjang juga disarankan seperti pemeriksaan darah lengkap, ECG, hingga pemeriksaan foto thorax. *High-Flow Nasal Oxygen* (HFNO) juga dapat digunakan ketika didapatkan pasien sulit untuk mempertahankan kadar SpO_2 nya di atas 92%. Pada kasus dengan kelompok gejala berat disarankan untuk menggunakan terapi oksigen sebesar 5 L per menit. Jika diperlukan, ventilasi melalui intubasi endotrakeal dapat dilakukan (Parasher, 2021).

Tatalaksana medikamentosa pada kasus Covid-19 memiliki beberapa pilihan yang hingga saat ini pun masih diperdebatkan obat-obatan mana yang memiliki efikasi dan keamanan paling baik dibandingkan obat-obatan lainnya.

Sebagai contoh, pada penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Hassanipour 2021, Favipiravir dilaporkan tidaklah memiliki efek yang bermakna pada pasien Covid-19 dengan gejala kelompok ringan hingga sedang. Tetapi pada penelitian terbaru dilaporkan bahwa terdapat beberapa obat antiviral yang dapat mengurangi rasio mortalitas dan hospitalisasi pada pasien Covid-19. Obat-obatan tersebut adalah molnupiravir, fluvoxamine, dan Paxlovid. Ketiga obat-obatan tersebut dilaporkan oleh Wen, 2022 sebagai obat antivirus untuk pasien Covid-19 yang tidak menimbulkan kemunculan *adverse events* setelah penggunaan obat. Selain obat-obatan antivirus, obat-obatan golongan immunomodulator seperti tocilizumab, chloroquine, dan hidroksikloroquinon juga dapat menjadi pilihan karena dapat meningkatkan efek imunomodulasi yang dapat menekan respon imun pada Covid-19 berupa badai sitokin (Hassanipour *et al.*, 2021; Parasher, 2021; Wen *et al.*, 2022).

2.1.3 Platelet Lymphocyte Ratio

Platelet Lymphocyte Ratio (PLR) adalah biomarker inflamasi yang bisa didapatkan melalui pemeriksaan darah lengkap pada pasien. Nilai PLR merupakan hasil perhitungan antara jumlah platelet dibandingkan dengan limfosit. Biomarker inflamasi seperti PLR dan *Neutrophil-to-Lymphocyte ratio* (NLR) telah banyak digunakan dalam klinis seperti pada kasus keganasan, gangguan saluran pernapasan, gangguan saluran kardiovaskular, dan gangguan sistemik. Nilai PLR dan NLR yang tinggi biasanya dihubungkan dengan buruknya prognosis pada penyakit. Selain itu, terdapat beberapa biomarker inflamasi yang dapat digunakan untuk menilai prognosis dari penyakit seperti Procalcitonin (PCT), kadar besi serum, *erythrocyte sedimentation rate* (ESR), *C-reactive Protein* (CRP), dan Interleukin-6 (IL6) (Man *et al.*, 2021).

Fungsi PLR salah satunya adalah untuk mengetahui kondisi derajat inflamasi dan status protrombik dari pasien. Sandor-keri *et al.*, (2021) menjelaskan dalam artikelnya bahwa peningkatan dari angka PLR berhubungan dengan kejadian-kejadian penyakit lainnya terutama penyakit jantung. Peningkatan angka PLR tersebut secara langsung berhubungan dengan kejadian *no reflow* infark miokard karena adanya trombosis arteri. Oleh karena itu, PLR memiliki hubungan yang erat dengan tingkat keparahan dari Covid-19. (Sandor-keri *et al.*, 2021)

Tingginya kadar PLR pada pasien dengan Covid-19 dapat terjadi karena berbagai macam faktor. Penurunan jumlah platelet atau yang biasa kita sebut sebagai trombositopenia disertai dengan penurunan jumlah *Absolute lymphocyte Count* (ALC) atau limfopenia adalah alasan yang mendasari peningkatan kadar PLR pada pasien dengan Covid-19. Penurunan jumlah platelet didasari karena beberapa faktor salah satunya adalah karena meningkatnya kompleks autoantibodi dan imun yang menyebabkan penghancuran platelet oleh sistem imun manusia. Selain itu ada beberapa mekanisme lain seperti yang dicantumkan oleh Xu *et al*, 2020 pada Gambar 3. Limfopenia karena Covid-19 kemungkinan disebabkan oleh mekanisme rekrutmen dari limfosit perifer yang dikirimkan ke saluran pernapasan atau karena mekanisme adhesi pada endotel saluran yang mengalami inflamasi. Walaupun mekanisme dari limfopenia pada kasus Covid-19 belum jelas, tetapi pada penyakit kronis sering ditemukan limfopenia (Chen and Wherry, 2020; Xu, Zhou and Xu, 2020; Dhinata, 2021).

Mekanisme peningkatan dari PLR terjadi karena adanya aktivasi dari imunitas *innate* dan adaptif dari tubuh. Pada saat SARS-COV-2 menginfeksi tubuh, sistem imunitas tubuh akan bereaksi dengan salah satunya mengaktifasi sel T CD8+ yang bertugas untuk mengontrol infeksi yang terjadi pada tubuh dengan membunuh sel-sel yang terinfeksi virus dan menghasilkan sitokin efektor. Sel T CD8+ menghasilkan sitokin-sitokin seperti IFN- γ dan *tumor necrosis factor* (TFN). Tetapi pada kejadian Covid-19, terdapat kegagalan mekanisme imunitas tubuh yang disebut sebagai CD8+ *exhaustion*. Kejadian tersebut digambarkan dengan adanya kegagalan dari pembentukan sel memori CD8+ sehingga fungsi efektor dari sel T CD8+ tidak dapat berjalan sempurna. Kejadian *exhaustion* ini diamati terjadi pada adanya infeksi viral kronis dan kejadian-kejadian kanker (L. Yang *et al.*, 2020; Rha and Shin, 2021).

Sel T CD8+ dilaporkan bekerja pada hingga 70% kasus sembuh Covid-19. Fungsi dari sel T CD8+ memiliki peran yang besar terhadap kejadian Covid-19 derajat berat. Hal tersebut dikarenakan pada kejadian Covid-19, terjadi mekanisme dimana pasien akan mengalami penurunan dari kapasitas produksi sitokin akibat adanya PMA/ionomycin. Tetapi ada beberapa penelitian yang melaporkan bahwa pada kejadian Covid-19, secara *in vivo* didapatkan bahwa terjadi peningkatan fungsi efektor. Fungsi tersebut termasuk adanya produksi dari IL-2 dan IL-17A. Tetapi hingga laporan ini dibuat, masih belum jelas mekanisme

pasti yang dapat menjelaskan secara komprehensif dan pasti terkait perubahan imunitas yang terjadi pada pasien dengan Covid-19.

Dalam studi yang dilakukan oleh Man *et al*, 2021 dilaporkan bahwa PLR signifikan sebagai pembanding dalam diagnosis antara kelompok pasien Covid-19 dengan kelompok pembanding lainnya. PLR juga dilaporkan cukup baik dalam membedakan kelompok Covid-19 dengan penyakit respirasi kronis. Pada perbandingan PLR antara kelompok terkonfirmasi Covid-19 dan kelompok kontrol, didapatkan *cut-off* optimal sebesar 182,48 dengan sensitivitas 38% dan spesifisitas 88%. Pada studi yang dilakukan oleh Man *et al* juga pada tahun 2021 didapatkan nilai *cut-off* optimal untuk PLR pada pasien Covid-19 didapatkan sensitivitas sebesar 77% dan spesifisitas sebesar 44% (Man *et al.*, 2021, 2022).

Tanda yang menjadi salah satu *hallmark* dari Covid-19 adalah inflamasi sistemik dan hiperkoagulabilitas. Pada pasien Covid-19 juga sering ditemukan adanya trombosis arteri atau vena walaupun belum jelas penyebab pasti dari kondisi-kondisi tersebut. Hal tersebut dikonfirmasi dengan ditemukannya juga peningkatan reaktivitas ekspresi platelet terhadap P-selectin dan CD40 (Barrett *et al.*, 2021). Man (2021) melaporkan pada studi *cross-sectional*nya bahwa pasien Covid-19 memiliki penurunan yang signifikan pada limfosit dan eosinofil total jika dibandingkan dengan subjek sehat. Jumlah neutrofil, NLR, PLR, CRP, dan *Eritrocyte sedimentation rate* (ESR) secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan COVID-19 (Man *et al.*, 2021).

2.1.4 Real Time Polymerase Chain Reaction

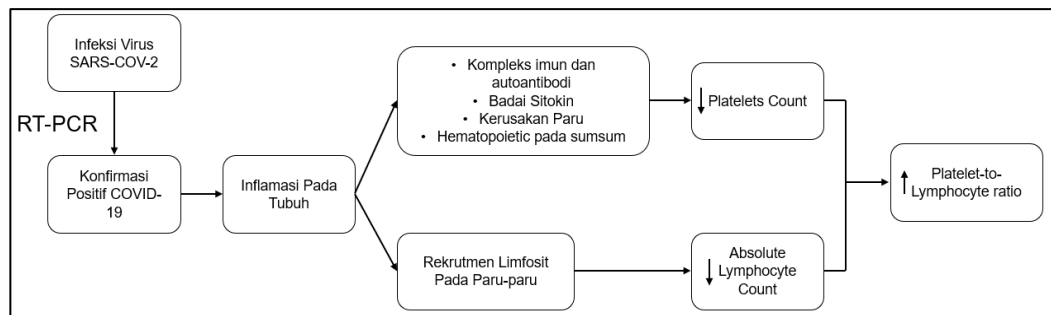
Real Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) pada saat ini adalah baku emas yang digunakan untuk menegakkan diagnosis dari Covid-19. RT-PCR bekerja dengan cara melakukan amplifikasi mRNA virus SARS-COV-2 sebagai template yang kemudian akan diubah menjadi cDNA. Cara kerja tersebut terbilang baru bisa digunakan pada RT-PCR dan tidak digunakan pada PCR terdahulu. RT-PCR digunakan hampir di semua fasilitas kesehatan pada semua orang sebelum pendaftaran menjadi pasien, prosedur invasif, dan operasi minor maupun mayor (Carter and Shieh, 2015; Ghoshal *et al.*, 2021).

Pengambilan sampel spesimen dapat dilakukan melalui prosedur pengambilan swab mukosa pada saluran pernapasan atas yakni pada mukosa nasofaring dan mukosa orofaring. Selain pengambilan spesimen pada saluran pernapasan atas, pengambilan spesimen dari saluran respirasi bagian bawah

yakni melalui sputum tetap direkomendasikan walau tidak banyak dilakukan. Setelah dilakukan pengambilan spesimen dari pasien, spesimen kemudian dikirimkan ke laboratorium untuk dilakukan ekstraksi asam nukleat virus (Hong *et al.*, 2020).

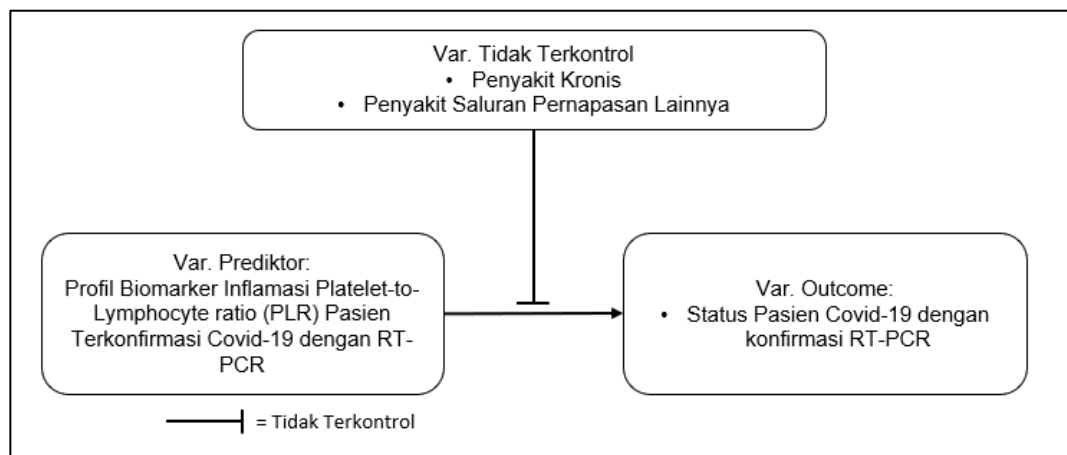
Kelemahan dari RT-PCR meliputi dari beberapa aspek. RT-PCR memerlukan waktu sekitar 6-8 jam untuk menyelesaikan prosedurnya secara lengkap. Dari segi biaya, RT-PCR juga tidaklah tergolong murah terutama pada negara miskin berkembang. Selain itu, RT-PCR juga memerlukan tenaga kesehatan yang berkompeten dalam melakukannya dan dibekali dengan peralatan keselamatan kerja laboratorium minimal level 2. Hal tersebut membuat RT-PCR menjadi tidak efisien dan tidak efektif dalam melakukan penyaringan pada masyarakat secara luas. Walaupun ditetapkan sebagai baku emas dari COVID-19 oleh WHO, RT-PCR tidak luput dari hasil negatif palsu. Hasil negatif palsu yang didapat saat melakukan RT-PCR dimungkinkan oleh beberapa hal meliputi kurangnya spesimen yang adekuat, pengambilan spesimen yang tidak tepat waktu, konsumsi obat antivirus sebelum pengambilan spesimen, dan lain-lain (Hong *et al.*, 2020; Ghoshal *et al.*, 2021).

2.2 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis

Cut-off optimal platelet lymphocyte ratio (PLR) pada pasien RSUD Soedirman Kebumen terkonfirmasi COVID-19 adalah 182,48 dengan sensitivitas 77% dan spesifisitas 88%.

BAB III. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional kuantitatif dengan pendekatan studi potong-lintang yang menggunakan data sekunder. Data sekunder didapatkan dari rekam medis pemeriksaan laboratorium berupa darah lengkap pasien yang terdiagnosis positif dan negatif Covid-19 menggunakan *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Data yang diamati pada penelitian ini adalah kadar *platelet lymphocyte ratio* (PLR) pada pasien terkonfirmasi positif dan negatif Covid-19 menggunakan RT-PCR.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Soedirman Kebumen, Jawa Tengah.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Mei hingga September 2022.

3.3 Subjek Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah pasien RSUD Soedirman Kebumen pada bulan Mei hingga Juni 2021. Populasi target pada penelitian ini adalah pasien dengan gejala klinis Covid-19 seperti pada Tabel 2. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi positif Covid-19 dengan pemeriksaan RT-PCR dengan data rekam medis berupa hasil pemeriksaan PLR atau pemeriksaan nilai trombosit dan nilai limfosit tercatat lengkap.

3.3.2 Kriteria Inklusi

Kriteria Inklusi dari subjek penelitian pada penelitian ini adalah:

1. Pasien dengan usia 18 tahun atau lebih.
2. Terdapat hasil pemeriksaan RT-PCR Covid-19.
3. Terdapat hasil pemeriksaan PLR atau hasil pemeriksaan nilai trombosit dan nilai limfosit.

3.3.3 Kriteria Eksklusi

Kriteria Eksklusi dari subjek penelitian pada penelitian ini adalah:

1. Pasien dengan penyakit bawaan berupa keganasan dan/atau penyakit yang berhubungan dengan penyakit defisiensi imun.
2. Pasien yang sedang mengandung.

3.3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik *consecutive sampling*. Teknik pengambilan sampel melalui metode *consecutive sampling* ini berarti mengambil seluruh subjek yang termasuk kriteria inklusi dan eksklusi pada rentang waktu tertentu.

Penentuan besar sampel minimal yang perlu digunakan dalam penelitian ini menggunakan rumus Buderer *et al* (1996).

$$n = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 PQ}{d^2}$$

$$n = \frac{1,96 \times 0,77 \times 0,88}{0,1^2}$$

$$n = \frac{1,32}{0,01}$$

$$n = 132$$

Keterangan:
 Z = Nilai distribusi normal dengan CI 95% (1,96)
 P = Sensitivitas
 Q = Spesifisitas
 d = Tingkat akurasi penelitian (0,1)

Jadi besar sampel minimal yang diperlukan adalah 132 sampel. Untuk menghindari kesalahan dalam penelitian maka jumlah sampel dibesarkan menjadi 135 sampel.

3.4 Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah profil *platelet lymphocyte ratio* (PLR) pada pasien terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Soedirman Kebumen.

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai *cut-off* dari PLR sebagai metode diagnosis kasus Covid-19.

3.5 Definisi Operasional

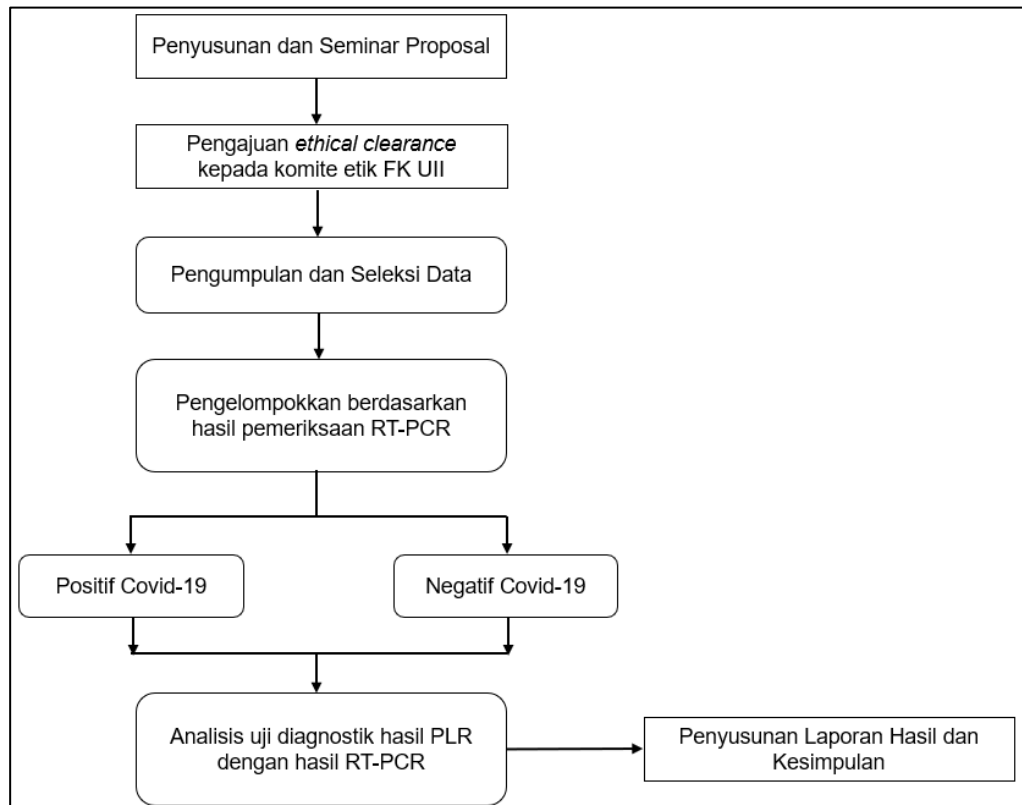
Tabel 3. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Satuan Ukur	Skala
1	Pasien Konfirmasi (+) Covid-19	Pasien terkonfirmasi positif Covid-19 setelah dilakukan pemeriksaan menggunakan RT-PCR dan ditemukan sekurang-kurangnya satu dari gen E, RdRP, N, dan S SARS-COV-2. Pasien merupakan pasien RSUD Soedirman, Kebumen dengan gejala klinis Covid-19.	Ya/Tidak	Nominal
2	Pasien Konfirmasi (-) Covid-19	Pasien terkonfirmasi negatif Covid-19 setelah dilakukan pemeriksaan menggunakan RT-PCR yang mana tidak ditemukan satupun gen E, RdRP, N, dan S SARS-COV-2. Pasien merupakan pasien RSUD Soedirman, Kebumen dengan gejala klinis Covid-19.	Ya/Tidak	Nominal
3	<i>Platelet lymphocyte ratio</i>	<i>Platelet lymphocyte ratio</i> adalah rasio perbandingan antara platelet dengan jumlah limfosit absolut. Nilai PLR didapatkan dari pemeriksaan laboratorium menggunakan alat <i>hematology analyzer Medical System MS</i> .	Nilai PLR	Numerik Kontinyu

3.6 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan adalah formulir terstruktur yang digunakan untuk pengambilan data rekam medis pasien RSUD Soedirman Kebumen.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

3.8 Rencana Analisis Data

Analisis akan dilakukan dengan melakukan analisis univariat terhadap data rekam medis pasien. Analisis univariat akan dilakukan dengan menggunakan analisis uji normalitas *Kolmogorov Smirnov* untuk mengetahui distribusi data. Jika didapatkan data berupa data yang terdistribusi normal, akan digunakan penyajian data menggunakan nilai Mean. Sedangkan jika didapatkan data terdistribusi tidak normal, penyajian data akan menggunakan nilai maksimum, minimum, dan median.

Analisis uji diagnostik akan dilakukan dengan mencari *cut-off* optimal dari mencari perpotongan sensitivitas dan spesifisitas dari data yang didapatkan.

Dengan menggunakan *cut-off* optimal, akan didapatkan sensitivitas dan spesifisitas. Analisis uji diagnostik kemudian dilanjutkan dengan membuat kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) untuk mengetahui nilai *Area Under Curve* (AUC). Data yang didapatkan akan diolah menggunakan aplikasi perangkat lunak berupa *IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Statistics 25*.

3.8.1 Uji Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk mendapatkan deskripsi dari subjek penelitian pada data yang didapatkan. Analisis univariat menganalisis parameter berupa jenis kelamin, usia, outcome, dan profil PLR Covid-19.

Tabel 4. Tabel Analisis Karakteristik Subjek

No.	Variabel	n	Persentase (%)
1	Jenis Kelamin	Laki-laki Perempuan	
2	Usia	10-19 tahun 20-29 tahun 30-39 tahun 40-49 tahun 50-59 tahun 60-69 tahun 70-79 tahun >80 tahun	
3	Outcome	Sembuh Meninggal	

3.8.2 Analisis Uji Diagnostik

Analisis uji diagnostik terhadap variabel akan menggunakan tabel 2x2 uji diagnostik dan kurva *Receiver Operating Curve* (ROC). Analisis uji diagnostik ini akan menghasilkan nilai sensitivitas dan sensitifitas. Hasil analisis data akan diklasifikasikan menjadi beberapa kelompok menurut tabel 2x2 untuk uji diagnostik seperti pada tabel 4. Setelah mendapatkan nilai *True Positive*, *False Positive*, *False Negative*, dan *True Negative* akan didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas dengan memasukkan ke dalam perhitungan sebagai berikut;

$$\text{Sensitivitas} = \text{TP}/(\text{TP}+\text{FN})$$

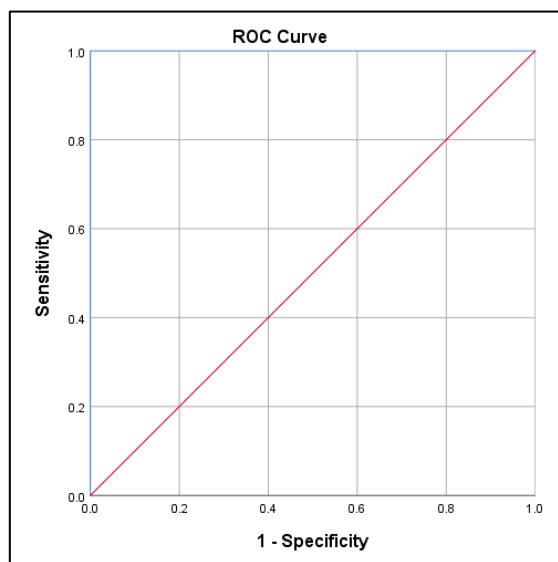
$$\text{Spesifisitas} = \text{FP}/(\text{FP}+\text{TN})$$

Dengan menggunakan perhitungan untuk sensitivitas dan spesifisitas akan didapatkan bilangan yang dapat digunakan sebagai hasil dari uji diagnostik.

Tabel 5. Uji Diagnostik Tabel 2x2

PLR	RT-PCR (baku emas)		Total
	Covid-19	Bukan Covid-19	
Positif (+)	<i>True Positive</i>	<i>False Positive</i>	
Negatif (-)	<i>False Negative</i>	<i>True Negative</i>	
Total			

Kurva ROC merupakan kurva yang menghubungkan antara sensitivitas dan spesifisitas pada berbagai macam titik potong di dalam kurva. Perpotongan ini akan menghasilkan *cut-off* optimal yang membedakan kadar minimal variabel tergolong positif atau negatif.



Gambar 6. Kurva dummy ROC Analisis Uji Diagnostik

Dalam menggunakan kurva ROC kita akan mendapatkan nilai *Area Under Curve* (AUC) yang dapat kita gunakan untuk membandingkan model satu dengan model lainnya. AUC memiliki nilai terbaik mendekati satu dan nilai terburuk mendekati 0.

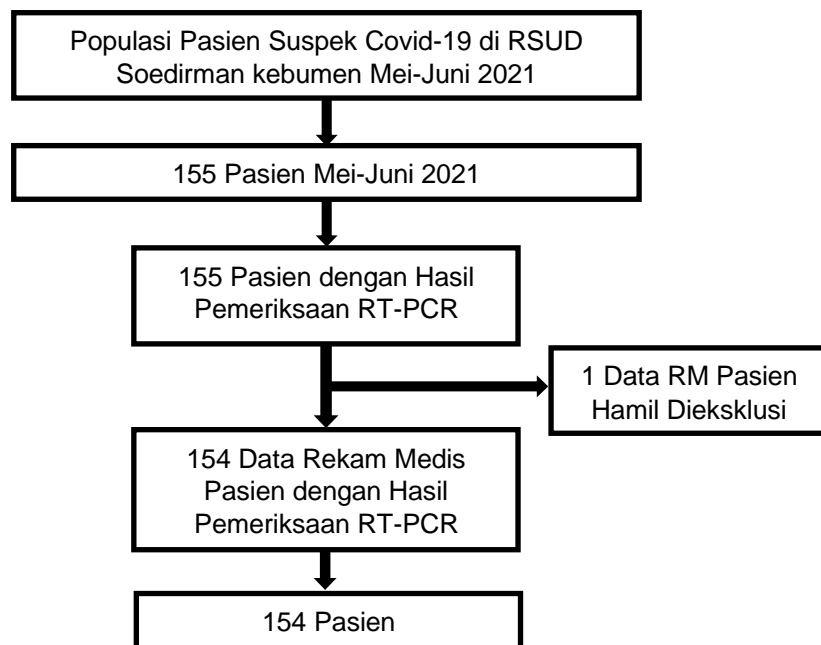
3.9 Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan nomor surat 11/Ka.Kom.Et/70/KE/II/2022. Penelitian ini juga telah mendapatkan izin penelitian dari Kepala Bidang Kepegawaian dan Direktur RSUD Soedirman Kebumen dengan nomor surat 071/03664.

BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUD Soedirman Kebumen pada tanggal 30 Agustus 2022 hingga 15 September 2022. Penelitian dilakukan setelah mendapatkan keterangan layak penelitian dari komite etik FK UII dan izin penelitian dari divisi Diklat RSUD Soedirman Kebumen. Penelitian dilakukan dengan cara melihat rekam medis pasien melalui komputer yang terhubung dengan server RSUD Soedirman Kebumen. Data yang diambil merupakan data rekam medis pasien dengan hasil pemeriksaan COVID-19 positif maupun negatif menggunakan RT-PCR pada bulan Mei hingga Juni 2021. Data diambil menggunakan metode *consecutive sampling* dan didapatkan sebanyak 155 data pasien suspek Covid-19 dan telah dilakukan pemeriksaan menggunakan RT-PCR. Terdapat 154 data rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan 1 data yang dieksklusi karena dalam kondisi hamil. Oleh karena itu, didapatkan total 154 data rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi seperti pada alur Penelitian Gambar 8.



Gambar 7. Alur Pengambilan Sampel

4.1.1 Karakteristik Subjek

Data karakteristik subjek ditampilkan dalam tabel.

Tabel 6. Hasil Analisis Univariat Karakteristik Subjek Penelitian (n=154)

Karakteristik	Pasien Suspek Covid-19	
	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	79	51.3
Perempuan	75	48.7
Total	154	100
Usia (Tahun)		
10-19	0	0
20-29	9	5.8
30-39	21	13.6
40-49	30	19.5
50-59	34	22.1
60-69	33	21.4
70-79	22	14.3
>80	5	3.2
Total	154	100
Kondisi Akhir Pasien		
Sembuh	115	74.7
Meninggal	39	25.3
Total	154	100

Dari hasil analisis univariat terhadap Jenis Kelamin, Usia, dan Kondisi pasien didapatkan data subjek penelitian seperti pada Tabel 5. Data menunjukkan karakteristik subjek terdiri dari 79 (51.3%) pasien laki-laki dan 75 (48.7%) pasien perempuan. Didapatkan rerata usia pasien adalah 54,02 tahun dengan standar deviasi 15,977. Frekuensi terbanyak umur subjek penelitian berada pada rentang usia 50-59 tahun dengan jumlah 34 (22,1%) pasien. Tidak didapatkan pasien dengan rentang usia 10-19 tahun. Terdapat 9 (5,8%) pasien dengan rentang usia 20-29 tahun. Terdapat 21 (13,6%) pasien dengan rentang usia 30-39 tahun. Terdapat 30 (19,5%) pasien dengan rentang usia 40-49 tahun. Terdapat 33 (21,4%) pasien dengan rentang usia 50-59 tahun. Terdapat 22 (14,3%) pasien dengan rentang usia 70-79 tahun. Pada pasien dengan usia lebih dari 80 tahun didapatkan sebanyak 5 (3,2%) pasien. Dari keseluruhan sampel subjek penelitian yang diteliti (n=154), didapatkan data sebanyak 115 (74,7%) orang yang dinyatakan sembuh dan 39 (25,3%) pasien dinyatakan meninggal pada saat perawatan di RSUD Soedirman Kebumen.

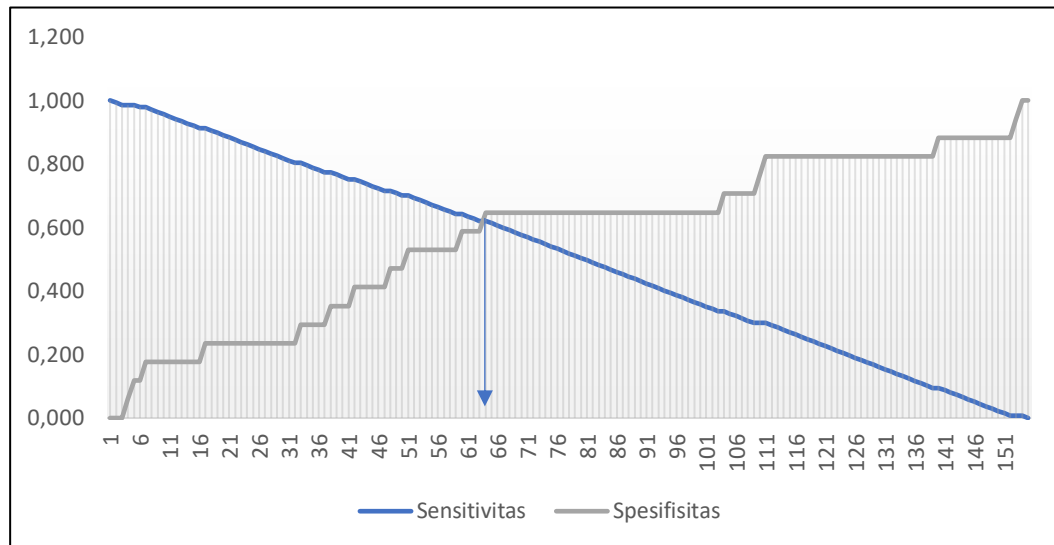
Tabel 7. Tabel Profil Parameter Darah

Parameter ($10^3/uL$)	Median	Minimum	Maksimum	Nilai Rujukan
Jumlah Trombosit	218,00	25	563	150-440
Jumlah Limfosit	17,50	2,20	87,30	22-40
Angka Limfosit Absolut	1,25	0,29	43,12	0,9-5,2
Rasio platelet lymphocyte	167,59	6,96	1648,27	166,67-84,61

Sampel profil hasil pemeriksaan laboratorium darah yang diambil berupa angka Trombosit, jumlah limfosit, angka absolut limfosit, dan PLR. Data yang didapatkan dari rekam medis tersebut kemudian diuji normalitas menggunakan Uji *Kolmogorov-Smirnov* yang menghasilkan distribusi data tidak normal. Kemudian uji statistik profil hasil pemeriksaan laboratorium darah menunjukkan hasil analisis statistik seperti pada Tabel. Dalam analisis statistik secara berturut-turut nilai median; minimum; maksimum; dan rata-rata \pm standar deviasi adalah sebagai berikut: trombosit (218; 25; 563; $239,77 \pm 99,80$) $10^3/uL$, jumlah limfosit (17,5; 2,2; 87,3; $18,83 \pm 10,19$) $10^3/uL$; angka limfosit absolut (1,25; 0,29; 43,12; $1,66 \pm 3,45$) $10^3/uL$, dan PLR (167,59; 6,96; 1648,27; $222,04 \pm 195,86$) $10^3/uL$.

4.1.2 Hasil Analisis Uji Diagnostik

Uji Diagnostik dilakukan dengan terlebih dahulu melakukan analisis terkait *cut-off* terbaik dari PLR pada data yang disajikan dari subjek penelitian yakni data rekam medis pasien suspek Covid-19 pada bulan Mei hingga Juni 2021 di RSUD Soedirman Kebumen. Analisis *cut-off* terbaik didapatkan melalui analisis pembuatan grafik perpotongan antara spesifisitas dan sensitivitas dari PLR sebagai parameter uji terhadap RT-PCR sebagai *gold standart* dari diagnosis Covid-19. Didapatkan *cut-off* terbaik dari penelitian ini untuk PLR terhadap RT-PCR adalah 142,50 dengan rincian sensitivitas sebesar 0,62 dan spesifisitas sebesar 0,58 seperti pada Tabel 8.

Gambar 8. Grafik *cut-off* optimal

Dengan didapatkannya *cut-off* terbaik untuk PLR, data yang telah didapatkan kemudian dapat dimasukkan kedalam tabel 2x2 untuk mengetahui akurasi PLR sebagai parameter baru diagnosis COVID-19 terhadap RT-PCR yang merupakan *gold standart*. Menggunakan *cut-off* PLR sebesar 142,50 (sensitivitas 0,62; spesifisitas 0,58), didapatkan hasil positif sebanyak 92 (59,7%) dan hasil negatif sebanyak 62 (40,3%). Pada hasil pemeriksaan RT-PCR dari rekam medis, didapatkan sebanyak 137 (89,0%) pasien positif dan 17 (11,0%) pasien negatif. Analisis dilakukan menggunakan aplikasi IBM SPSS Statistic Data Editor dengan analisis *cross tabs* sehingga didapatkan hasil pemeriksaan PLR dan RT-PCR seperti pada tabel 9.

Tabel 8. Tabel 2x2 PLR terhadap RT-PCR dengan *cut-off* optimal 142,5.

PLR		Jumlah	RT-PCR		Total
			Positif	Negatif	
Positif	Jumlah	85	7	92	
	%	62,0%	41,2%	59,7%	
Negatif	Jumlah	52	10	62	
	%	38,0%	58,8%	40,3%	
Total	Jumlah	137	17	154	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

$$\begin{aligned} \text{Sensitivitas} &= \frac{TP}{TP + FN} = \\ \text{Sensitivitas} &= \frac{85}{85 + 52} = \\ \text{Sensitivitas} &= 0,62 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Spesifisitas} &= \frac{TN}{FP + TN} = \\ \text{Spesifisitas} &= \frac{10}{7 + 10} = \\ \text{Spesifisitas} &= 0,58 \end{aligned}$$

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} =$$

$$PPV = \frac{85}{85 + 7} =$$

$$PPV = 0,92$$

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN} =$$

$$NPV = \frac{10}{10 + 52} =$$

$$NPV = 0,16$$

$$LR+ = \frac{\text{sensitivitas}}{1 - \text{spesifisitas}}$$

$$LR+ = \frac{0,620}{1 - 0,412}$$

$$LR+ = 1,50$$

$$LR- = \frac{1 - \text{sensitivitas}}{\text{spesifisitas}}$$

$$LR- = \frac{0,380}{0,588}$$

$$LR- = 0,64$$

Dalam analisis menggunakan tabel 2x2 dengan n=154, didapatkan *true positive* pemeriksaan pada penelitian ini sebanyak 85 (62,0%) yang berarti PLR sebagai metode diagnosis memiliki makna positif dan benar-benar positif terhadap hasil *gold standart*. Didapatkan juga *true negative* sebanyak 62 (40,3%) yang berarti PLR sebagai metode diagnosis menurut penelitian ini memaknai subjek penelitian sebagai negatif dan benar-benar terbukti negatif pada pemeriksaan *gold standart*. Di sisi lain, dalam analisis juga didapatkan *false positive* sebanyak 7 (41,2%) dan *false negative* sebanyak 52 (38,0%). *Positive Predictive Value* (PPV) dan *Negative Predictive Value* (NPV) dari penelitian ini secara berturut-turut adalah 0,92 dan 0,16. Dengan didupkannya nilai sensitivitas dan spesifisitas, dapat ditentukan *Likelihood ratio* negatif (LR-) dan *Likelihood ratio* positif (LR+). LR+ dari penelitian ini didapatkan sebesar 1,50 dan LR- sebesar 0,64. Luas di bawah kurva ROC pada tabel 10 adalah 0,583±0,083.

Tabel 9. Tabel 2x2 PLR terhadap RT-PCR dengan *cut-off* optimal hipotesis 182,48.

Outcome PLR hipotesis	Positif	Jumlah	RT-PCR		Total
			Positif	Negatif	
		Jumlah	62	6	68
		%	45,2%	35,2%	44,1%
	Negatif	Jumlah	75	11	86
		%	54,7%	64,7%	55,8%
Total		Jumlah	137	17	154
		%	100,0%	100,0%	100,0%

$$\text{Sensitivitas} = \frac{TP}{TP + FN} =$$

$$\text{Sensitivitas} = \frac{62}{62 + 75} =$$

$$\text{Sensitivitas} = 0,45$$

$$\text{Spesifisitas} = \frac{TN}{FP + TN} =$$

$$\text{Spesifisitas} = \frac{11}{6 + 11} =$$

$$\text{Spesifisitas} = 0,64$$

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} =$$

$$\begin{aligned}
 PPV &= \frac{62}{62 + 6} = \\
 PPV &= 0,91 \\
 NPV &= \frac{TN}{TN + FN} = \\
 NPV &= \frac{11}{11 + 75} = \\
 NPV &= 0,12 \\
 LR+ &= \frac{sensitivitas}{1 - spesifisitas} \\
 LR+ &= \frac{0,45}{1 - 0,64} \\
 LR+ &= 1,25 \\
 LR- &= \frac{1 - sensitivitas}{spesifisitas} \\
 LR- &= \frac{1 - 0,45}{0,64} \\
 LR- &= 0,85
 \end{aligned}$$

Analisis menggunakan tabel 2x2 pada hipotesis yang diajukan yakni menggunakan *cut-off* sebesar 182,48 dan diimplementasikan kepada subjek penelitian yang dilakukan pada penelitian ini didapatkan hasil seperti pada Tabel 10. Dalam analisis tabel 2x2 tersebut didapatkan nilai *true positive* sebanyak 62 (45,2%) dengan *false positive* sebanyak 75 (54,7%). Didapatkan juga hasil *true negative* sebanyak 11 (64,7%) dan *false negative* sebanyak 6 (35,2%). Dilakukan perhitungan untuk mengetahui nilai sensitivitas dan spesifisitas setelah didapatkan nilai TP, TN, FP, dan FN. Dari perhitungan rumus di atas didapatkan nilai sensitivitas untuk *cut-off* hipotesis 182,48 yakni 0,45, sedangkan untuk spesifisitas didapatkan nilai yakni 0,64. Selain itu, didapatkan juga hasil penghitungan untuk PPV dan NPV secara berturut-turut yakni 0,91 dan 0,12. Setelah didapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas, dapat dilakukan penghitungan untuk nilai LR+ dan LR-. Nilai LR+ dan LR- secara berturut-turut adalah 1,25 dan 0,85.

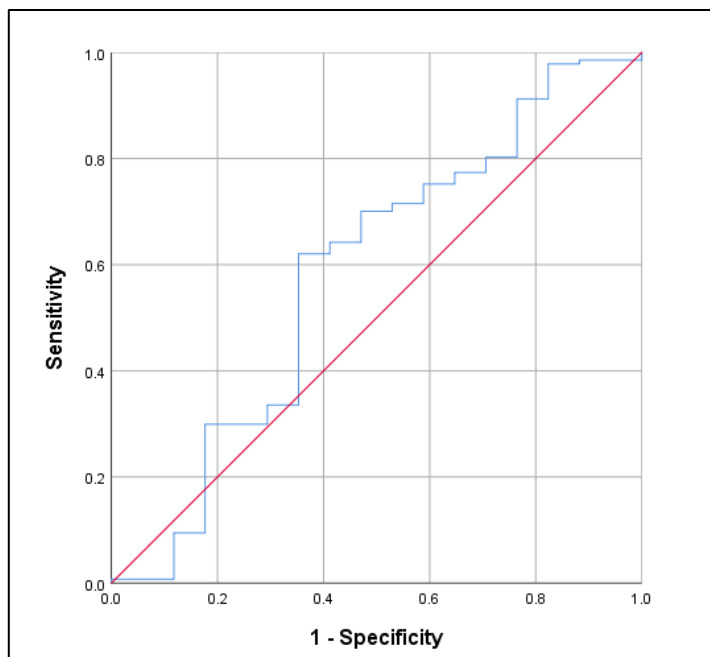
Tabel 10. Perbandingan Hasil Analisis Uji Diagnostik

Cut-off PLR	Hasil Analisis Uji Diagnostik					
	Sens. (%)	Spes. (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
≥ 142,50	62,04	58,82	92,39	16,12	1,50	0,64
≥ 182,48	45,25	64,70	91,17	12,79	1,25	0,85

Interpretasi nilai hasil analisis uji diagnostik PLR adalah sebagai berikut:

1. Sensitivitas PLR untuk diagnosis awal Covid-19 adalah sebesar 62,04%
2. Spesifisitas PLR untuk diagnosis awal Covid-19 adalah sebesar 58,82%
3. Prediktor hasil positif (PPV) untuk diagnosis awal Covid-19 adalah sebesar 92,39%.
4. Prediktor Hasil Negatif (NPV) PLR untuk diagnosis awal Covid-19 adalah sebesar 16,12%.

5. *Likelihood ratio* positif (LR+) dari PLR untuk diagnosis Covid-19 adalah 1,50
6. *Likelihood ratio* negatif (LR-) dari PLR untuk diagnosis Covid-19 adalah 0,64



Gambar 9. Kurva ROC

Hasil analisis statistik uji diagnostik menggunakan kurva ROC tampak seperti pada Gambar 10. Analisis kurva ROC menggunakan IBM SPSS Statistic Data Editor versi 25. Dalam analisis kurva ROC tersebut didapatkan *Area Under Curve* (AUC) sebesar 0,583 dengan *asymptotic significance* sebesar 0,265.

4.2 Pembahasan

4.1.3 Pembahasan Karakteristik Subjek

Analisis univariat untuk menilai karakteristik subjek penelitian menunjukkan bahwa pasien berjenis kelamin laki-laki (51,3%) lebih dominan dibandingkan dengan pasien berjenis kelamin perempuan (48,7%). Hal ini sejalan dengan penelitian review sistematis dan metaanalisis oleh Abate *et al.*, (2020). Pada penelitian tersebut dilakukan analisis pada 57 naskah penelitian yang dilakukan di China, Jepang, dan UK didapatkan data sebesar 55% adalah laki-laki dan 45% perempuan. Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilaporkan oleh Nazmuz, (2022). Dilaporkan dalam penelitian tersebut dilakukan pada 150 pasien dengan

komposisi 77 (51,4%) pasien laki-laki dan 73 (48,6%) pasien perempuan. Tetapi hasil-hasil penelitian tersebut tidak sesuai dengan teori yang disampaikan oleh Kuehn, (2021), dimana dilaporkan bahwa kejadian Covid-19 lebih banyak terjadi pada perempuan sedangkan kematian lebih banyak terjadi pada laki-laki. Hal ini disebabkan akibat adanya respon hormon estrogen yang menunjukkan efek positifnya terhadap penanganan imun Covid-19 oleh tubuh. Teori yang menyebutkan bahwa laki-laki lebih mudah tertular Covid-19 diakibatkan karena pada laki-laki terutama etnis Asia, ditunjukkan memiliki ekspresi ACE 2 yang lebih tinggi dimana ACE 2 akan langsung berhubungan dengan patogenesis dari Covid-19 (Bwire, 2020).

Usia pasien yang dijadikan sampel penelitian memiliki rata-rata $54,02 \pm 15,977$ tahun. Persebaran usia subjek penelitian didominasi pasien dengan rentang usia 50-59 tahun dengan jumlah 34 (22,1%) pasien. Hal ini tidak sejalan dengan yang dilaporkan oleh Soriano, (2020) dimana pada awal kejadian Covid-19 di bulan Januari 2020 hingga Mei 2020 didapatkan prevalensi kejadian Covid-19 sejumlah 4.780 dan rentang paling tinggi pada rentang usia >79 tahun dengan jumlah 1.081 (22,6%) pasien. Pada studi yang sama, didapatkan rentang usia 50-59 tahun menempati peringkat kedua dalam jumlah kejadian dengan angka 937 (19,6%) pasien.

Kondisi pasien yang diamati pada penelitian ini terbagi menjadi pasien sembuh dan pasien meninggal. Pasien sembuh dilaporkan sebanyak 115 (74,7%) dan pasien yang meninggal sebanyak 39 (25,3%). Data tersebut mengindikasikan bahwa pasien dengan Covid-19 memiliki kemungkinan sembuh yang cukup tinggi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Surendra *et al.*, (2022) di DKI Jakarta dengan populasi studi 705.503, didapatkan kejadian kematian sebanyak 10.797 (1,53%) dengan kesembuhan hingga 694.706 (98,47%). Surendra *et al* menambahkan bahwa prevalensi kematian paling banyak terjadi pada rentang usia 50-59 tahun. Perbedaan persentase tersebut didasari oleh perbedaan jumlah populasi sampel penelitian dan lokasi penelitian dilakukan. Usia pada kasus insidensi Covid-19 sangat berpengaruh pada prognosis pasien, hal tersebut disebabkan oleh rentannya pasien usia lanjut terhadap infeksi dan manifestasi klinis buruk yang disebabkan oleh Covid-19. Selain itu, pasien dengan usia >60 tahun dilaporkan memiliki komorbiditas yang meningkat secara signifikan dibanding pasien dengan usia yang lebih muda (Bonanad and García-blas, 2020).

Profil pemeriksaan darah yang didapatkan dari penelitian ini berupa jumlah/angka trombosit (AT), jumlah limfosit, angka limfosit total (ALC), dan *platelet lymphocyte ratio* (PLR). AT dalam penelitian ini memiliki rata-rata sebesar 239,77 dengan SD 99,80. Nilai median, minimum, dan maksimum secara berturut-turut adalah (218, 25, dan 563) $10^3/uL$. Dalam laporan penelitian yang dilaporkan oleh X. Yang *et al.* pada tahun 2020, pada kasus Covid-19 sering ditemukan adanya kasus trombositopenia atau menurunnya AT. Boccatonda *et al* pada tahun 2022 melaporkan hipotesisnya terkait penurunan AT disebabkan adanya kelainan hematopoiesis yang terjadi akibat adanya inflamasi sistemik atau badai sitokin seperti IL-6. SARS-CoV 2 juga dihipotesiskan dapat menginfeksi secara langsung terhadap megakariosit yang merupakan tahapan sebelum platelet terdiferensiasi. Dengan adanya infeksi SARS-CoV 2 pada megakariosit, akan terjadi kelainan dalam maturasi dari megakariosit tersebut. Selain itu, dari penelitian yang dilaporkan juga didapatkan bahwa pada pasien yang meninggal akibat Covid-19 ditemukan adanya mikroangiopati trombotik dan *disseminated intravascular coagulation* yang meningkatkan penggunaan platelet. Pasien dengan usia tua juga dilaporkan memiliki risiko untuk mengalami trombositopenia dan tingkat mortalitas yang lebih tinggi. Pasien dengan nilai AT semakin rendah memiliki kemungkinan untuk menderita gejala yang lebih berat hingga risiko kematian yang meningkat. Dalam penelitian yang dilakukan ini, didapatkan rata-rata AT sebesar 239,77 dengan SD sebesar 99,80. Temuan tersebut tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian yang dilaporkan oleh Barrett pada tahun 2021 dengan metode pengambilan sampel berupa *consecutive sampling* yang sama seperti penelitian ini. Barrett melaporkan bahwa rata-rata AT pada 3.915 pasien yang baru saja masuk ke rumah sakit adalah $205 \times 10^3/uL$ (Barrett, 2021).

Sebagai penunjang diagnosis dari Covid-19, terdapat beberapa metode yang dapat dilakukan. Salah satu metode yang dianggap mudah dilakukan dan memiliki sensitivitas cukup tinggi adalah menggunakan angka *Absolute Lymphocyte Count* (ALC). Hal ini didasari dengan adanya mekanisme limfopenia yang terjadi akibat infeksi dari SARS-CoV 2. Limfopenia dilaporkan paling sering terjadi dan terjadi cukup parah pada pasien dengan gejala berat Covid-19. Mekanisme limfopenia terjadi akibat adanya penurunan dari sel T CD4+, sel T CD 8+, sel *Natural Killer*, dan jumlah Sel B. Persentase dari angka leukosit juga dilaporkan bisa menurun hingga di bawah 20% pada pasien dengan gejala berat

(L. Yang *et al.*, 2020). Pada tahun 2021, ALC digunakan sebagai salah satu prediktor prognosis dari pasien Covid-19. Penggunaan ALC sebagai prediktor prognosis maupun diagnosis Covid-19 dinilai berguna untuk memudahkan kerja tenaga medis karena pada awal pandemi Covid-19 RT-PCR sebagai *gold standart* belum berfungsi secara efisien dan efektif. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Illg *et al* pada tahun 2021, dilaporkan bahwa performa ALC sebagai prediktor prognosis Covid-19 memiliki sensitivitas sebesar 72% dan 94% dengan *cut-off* berturut-turut 1.1 dan 2.0 uL (Illg *et al.*, 2021). Dalam penelitian yang dilakukan, didapatkan bahwa rata-rata ALC sebesar $1,66 \pm 3,45$ dengan hitung rata-rata angka limfosit sebesar $18,83 \pm 10,19$. Nilai ALC tersebut masih dalam nilai ideal sesuai dengan nilai rujukan yang ditetapkan oleh RSUD Soedirman Kebumen, berbanding terbalik dengan nilai rata-rata jumlah limfosit yang berada di bawah nilai rujukan yang ditetapkan oleh RSUD Soedirman Kebumen. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Li *et al* pada tahun 2020 yang melaporkan bahwa adanya penurunan dari nilai ALC dan angka limfosit pada pasien Covid-19. Penurunan kedua nilai tersebut dilaporkan berhubungan dengan keparahan dari kondisi pasien yang mengidap Covid-19. Dalam penelitian Li *et al* dilaporkan bahwa dalam perbandingan angka limfosit pada pasien dengan gejala parah dan tidak parah Covid-19, didapatkan rata-rata 0,81 (0,5-1,1) dan 1,53 (1,28-2,0) dengan $p < 0,001$. Hasil penelitian tersebut mengartikan bahwa terdapat signifikansi hubungan terkait rendahnya angka limfosit terhadap keparahan Covid-19. Terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan dalam menilai ALC maupun angka leukosit pada pasien suspek Covid-19. Penurunan ALC dan AL pada pasien Covid-19 tidak turun secara signifikan pada masa inkubasi, tetapi limfopenia dilaporkan mencapai titik terendahnya pada hari ke 7 (Li *et al.*, 2020; Mus *et al.*, 2020).

Nilai rata-rata PLR yang didapatkan dari penelitian yang dilakukan ini adalah $222,04 \pm 195,86$. Nilai median PLR pada penelitian ini adalah 167,59, nilai minimum dan maksimum berturut-turut adalah 6,96 dan 1648,27. Hingga saat penelitian ini dilakukan belum ditetapkan nilai rujukan yang disepakati untuk kriteria ideal dari nilai PLR. Peningkatan nilai PLR dihubungkan dengan prognosis pasien yang semakin buruk. Dalam *systematic review* yang dilakukan oleh Sarkar *et al* 2022, dilaporkan bahwa tingginya angka PLR pada saat pasien terdiagnosa Covid-19 meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas (Sarkar, 2022).

4.1.4 Pembahasan Hasil Analisis Uji Diagnostik

Berdasarkan Uji Diagnostik yang dilakukan pada Tabel 8, didapatkan *cut-off* optimal PLR pada penelitian ini sebesar 142,50. Dengan didapatkannya *cut-off* optimal PLR, dinyatakan sebanyak 92 (59,7%) pasien positif Covid-19 dan 62 (40,3%) pasien negatif Covid-19. Menggunakan *cut-off* optimal yang didapatkan, dapat ditentukan sensitivitas; spesifisitas PLR sebagai metode diagnostik Covid-19 secara berturut-turut sebesar (0,62; 0,58). Sensitivitas sebesar 0,62 menunjukkan bahwa PLR sebagai metode diagnosis Covid-19 memiliki ketepatan sebesar 62% untuk benar-benar menghasilkan diagnosis positif pada orang yang benar-benar mengidap Covid-19. Hasil penelitian ini berbeda dengan yang dilaporkan oleh Yang., *et al* 2020 dimana dalam penelitiannya didapatkan sensitivitas sebesar hanya 0,44. Sedangkan Sun., *et al* pada tahun 2020 melaporkan bahwa dalam penelitian yang dilakukannya didapatkan sensitivitas sebesar 0,80. Perbedaan yang muncul dari masing-masing penelitian kemungkinan disebabkan oleh adanya perbedaan metode *sampling*. Sun., *et al* dalam laporan penelitiannya menyebutkan bahwa mereka hanya menggunakan pasien dengan konfirmasi positif sehingga hal tersebut memungkinkan tingginya nilai uji diagnostik yang didapatkan.

Spesifisitas dalam penelitian yang dilakukan memiliki nilai sebesar 0,58 dan memiliki arti bahwa PLR sebagai metode diagnosis Covid-19 memiliki ketepatan sebesar 58% untuk benar-benar menghasilkan diagnosis negatif pada orang yang benar-benar tidak mengidap Covid-19. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Yang., *et al* pada tahun 2020 menghasilkan nilai spesifisitas sebesar 0,77. Di sisi lain, Sun *et al.*, melaporkan spesifisitas sebesar 0,59 yang berarti memiliki spesifisitas yang hampir sama dengan penelitian ini.

Sesuai dengan tabel 2x2 yang tercantum pada Tabel 9, didapatkan juga data *true positive* pada pemeriksaan PLR terhadap Covid-19 menggunakan *cut-off* optimal penelitian ini sebanyak 85 (62,0%) dan *true negative* sebanyak 62 (40,3%). Dalam analisis tabel 2x2 ini juga didapatkan *false positive* sebanyak 7 (41,2%) dan *false negative* sebanyak 52 (38,0%). Nilai PPV dan NPV berturut-turut didapatkan 0,92 dan 0,16. Nilai PPV sebesar 0,92 berarti sebanyak 92% pasien yang benar-benar positif Covid-19 terdeteksi positif menggunakan PLR, sedangkan NPV sebesar 0,16 berarti sebesar 16% adalah pasien dengan hasil negatif dan benar-benar tidak terinfeksi Covid-19. Dengan didapatkannya nilai

sensitivitas dan spesifisitas, dapat ditentukan *Likelihood ratio* negatif (LR-) dan *Likelihood ratio* positif (LR+). LR+ dari penelitian ini didapatkan sebesar 1,50 dan LR- sebesar 0,64. *Area Under Curve* (AUC) dari kurva ROC adalah sebesar 0,583 dengan standar deviasi 0,083. Terdapat beberapa studi lain terkait kemampuan diagnostik PLR dengan berbagai macam *cut-off* berbeda. Yang *et al.*, (2020) menggunakan *cut-off* untuk PLR sebesar 180 dan didapatkan spesifisitas dan sensitivitas berturut-turut 0,44 dan 0,77. AUC dari penelitian tersebut untuk PLR sebesar 0,784. Penelitian yang dilakukan oleh Sun *et al.*, (2020), mendapatkan *cut-off* sebesar 226,67 dengan spesifisitas dan sensitivitas sebesar 0,80 dan 0,59. AUC dari studi tersebut sebesar 0,746.

Tabel 11. Tabel Perbandingan dengan Penelitian Lain

	Sensitivitas	Spesifisitas	PPV	NPV	Keterangan
Penelitian ini	0,62	0,58	0,92	0,16	<i>cut-off</i> \geq 142,50 AUC=0,583
Yang, <i>et al</i> (2020)	0,44	0,77	-	-	<i>cut-off</i> \geq 180,00 AUC=0,748
Sun, <i>et al</i> (2020)	0,80	0,59	-	-	<i>cut-off</i> \geq 226,67 AUC=0,746

Pada tabel perbandingan dengan penelitian lain yang ditampilkan pada Tabel 13, didapatkan bahwa sensitivitas yang diperoleh dari penelitian ini sebesar 0,62. Nilai sensitivitas yang didapatkan dari penelitian ini muncul dikarenakan peneliti mengambil seluruh pasien yang dicurigai mengidap Covid-19 terlepas hasil RT-PCR yang diketahui kemudian. Hal tersebut berbeda dengan hasil penelitian yang dilaporkan oleh Yang *et al* (2020) maupun Sun *et al* (2020). Yang *et al*, melaporkan bahwa sensitivitas dari PLR terhadap RT-PCR dalam mendeteksi Covid-19 hanya sebesar 0,44. Pada penelitian yang dilaporkan oleh Yang *et al* tersebut, penelitian dilakukan dengan menjadikan seluruh pasien baik yang terkonfirmasi positif maupun negatif. Hal tersebut kemungkinan menjadi penyebab yang mendasari rendahnya nilai sensitivitas dari penelitian yang dilaporkan. Sedangkan penelitian yang dilaporkan oleh Sun *et al* (2020), melaporkan bahwa sensitivitas dari PLR terhadap RT-PCR pada penelitiannya sebesar 0,80. Tingginya tingkat sensitivitas tersebut kemungkinan didapat karena penelitian yang dilakukan oleh Sun *et al* (2020) tersebut hanya mengklasifikasikan sampel penelitian dari gejala buruk ataupun ringan. Penelitian tersebut hanya menggunakan sampel pasien yang terkonfirmasi Covid-19 sehingga dapat dikatakan wajar jika didapatkan sensitivitas yang cukup tinggi.

Nilai AUC penelitian ini disajikan pada Tabel 13 yakni dengan *cut-off* sebesar 142,5 didapatkan nilai AUC sebesar 0,583. Nilai AUC sebesar 0,583 termasuk golongan *unsatisfactory* atau kurang memuaskan. Di lain sisi, penelitian yang dilakukan oleh Yang *et al* dan Sun *et al* memiliki nilai AUC sebesar 0,748 dan 0,746 yang termasuk golongan *good* atau baik.

4.3 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan dalam penelitian ini terdapat pada ketersediaan data yang kurang lengkap dikarenakan peneliti hanya diperkenankan untuk mengakses rekam medis Covid-19 pasien. Hal tersebut menyebabkan peneliti tidak dapat mengetahui kondisi pasien sebelum menderita Covid-19. Ketersediaan literatur di internet terkait topik dan metode yang diangkat pada penelitian ini juga kurang menunjang untuk peneliti mengembangkan pembahasan terkait topik ini. Selain itu, peneliti hanya dapat mengambil sampel dalam jumlah sedikit yakni pasien yang dinilai suspek Covid-19 pada bulan Mei hingga Juni 2021 sedangkan puncak kejadian Covid-19 tidak terjadi pada rentang waktu tersebut.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Dari hasil penelitian yang didapatkan, dapat ditarik simpulan bahwa PLR memiliki *cut-off* optimal sebesar 142,50 dengan AUC sebesar 0,583. PLR sebagai penunjang diagnosis Covid-19 memiliki sensitivitas 62%, spesifisitas 58%, PPV 92%, NPV 16%, LR+ 1,50, dan LR- 0,64.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang dijalankan, didapatkan saran sebagai berikut:

1. Perlunya data yang lebih komprehensif untuk penelitian lanjutan sehingga didapatkan hasil penelitian yang lebih luas.
2. Perlunya penelitian yang lebih luas terkait performa PLR sebagai uji diagnostik untuk Covid-19 sehingga didapatkan hasil penelitian yang lebih memuaskan.
3. Perlunya pendampingan dalam pengambilan data dari pihak Rumah Sakit Umum Daerah Soedirman Kebumen sehingga tidak ada kekeliruan maupun tindak kecurangan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abate, B. B. *et al.* (2020) 'Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta- - analysis', pp. 1–10. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040129.
- Ali, J. *et al.* (2020) 'Biological and Clinical Sciences Research Journal', pp. 1–22.
- Barrett, T. J. (2021) 'J of Thrombosis Haemost - 2021 - Barrett - Platelets contribute to disease severity in COVID-19.pdf'.
- Barrett, T. J. *et al.* (2021) 'Platelets amplify endotheliopathy in COVID-19'.
- Boccatonda, A. *et al.* (2022) 'Platelet Count in Patients with SARS-CoV-2 Infection : A Prognostic Factor in COVID-19'.
- Bonanad, C. and García-blas, S. (2020) 'The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects', *JAMDA*, (January).
- Bwire, G. M. (2020) 'Coronavirus : Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women ?' *SN Comprehensive Clinical Medicine*, pp. 874–876.
- Carter, M. and Shieh, J. (2015) 'Molecular Cloning and Recombinant DNA Technology', (1), pp. 219–237. doi: 10.1016/B978-0-12-800511-8.00010-1.
- Chen, Z. and Wherry, E. J. (2020) 'T cell responses in patients with COVID-19'. Springer US, 20(September). doi: 10.1038/s41577-020-0402-6.
- Dhinata, K. S. (2021) 'Common Change of Complete Blood Count Parameters in COVID-19 : a Literature Review', 3(2), pp. 198–207.
- Elias, C. *et al.* (2021) 'International Journal of Infectious Diseases The incubation period of COVID-19 : A meta-analysis', *International Journal of Infectious Diseases*. International Society for Infectious Diseases, 104, pp. 708–710. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.069.
- Eslami, H. and Jalili, M. (2020) 'The role of environmental factors to transmission of SARS - CoV - 2 (COVID - 19)', *AMB Express*. Springer Berlin Heidelberg. doi: 10.1186/s13568-020-01028-0.
- Fernández-rodíguez, A., Casas, I. and Culebras, E. (2020) 'Spanish Journal of Legal Medicine', 46(3).
- Florindo, H. F. *et al.* (2020) 'Immune-mediated approaches against COVID-19', *Nature Nanotechnology*. Springer US, 15(August). doi: 10.1038/s41565-020-0732-3.
- Ghoshal, U. *et al.* (2021) 'Assessing a chip based rapid RTPCR test for SARS CoV-2 detection (TrueNat assay): A diagnostic accuracy study', pp. 1–7. doi: 10.1371/journal.pone.0257834.
- Goudouris, E. S. (2020) 'Laboratory diagnosis of COVID-19', (January).
- Harrison, A. G., Lin, T. and Wang, P. (2020) 'Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis', *Trends in Immunology*. Elsevier Ltd, 41(12), pp.

1100–1115. doi: 10.1016/j.it.2020.10.004.

Hassanipour, S. *et al.* (2021) 'The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID - 19 : a systematic review and meta - analysis of clinical trials', *Scientific Reports*. Nature Publishing Group UK, pp. 1–11. doi: 10.1038/s41598-021-90551-6.

Hojyo, S. *et al.* (2020) 'How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality'. *Inflammation and Regeneration*, 3.

Hong, K. H. *et al.* (2020) 'Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea', pp. 351–360.

Hu, B. (2019) 'Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19', *Nature Reviews Microbiology*. Springer US, (December). doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.

Illg, Z. *et al.* (2021) 'Analysis of absolute lymphocyte count in patients with COVID-19', (January).

Kuehn, B. (2021) 'Global Health', 325(15), p. 2023.

Laila, D. *et al.* (2022) 'Impact of cytokine storm on severity of COVID-19 disease in a private hospital in West Jakarta prior to vaccination', pp. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0262438.

Li, S. *et al.* (2020) 'Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19', 5(12).

Machhi, J. *et al.* (2020) 'The Natural History , Pathobiology , and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections'. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, pp. 359–386.

Madabhavi, I., Sarkar, M. and Kadakol, N. (2020) 'COVID-19 : a review on m e r u s e on on m al', 90. doi: 10.4081/monaldi.2020.1298.

Malik, Y. A. (2020) 'Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2', 42(1), pp. 3–11.

Man, M. *et al.* (2022) 'Diagnostic Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and PLATELET LYMPHOCYTE Ratio (PLR) in Various Respiratory Diseases : A Retrospective Analysis'.

Man, M. A. *et al.* (2021) 'with high-resolution computer tomography severity score in COVID-19 patients', pp. 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0252599.

Mus, R. *et al.* (2020) 'Studi Literatur : Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID - 19', 5(4).

Nah, E. *et al.* (2018) 'Complete Blood Count Reference Intervals and Patterns of Changes Across Pediatric , Adult , and Geriatric Ages in Korea', pp. 503–511.

Nazmuz, S. (2022) 'A STUDY ON PREVALENCE OF COVID-19 IN DIFFERENT GENDER AND AGE GROUPS', (December 2019), pp. 1–8.

Parasher, A. (2021) 'COVID-19 : Current understanding of its pathophysiology , clinical presentation and treatment', pp. 312–320. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.

Qu, R. *et al.* (2020) 'Platelet - to - lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease - 19', *WILEY Periodicals, Inc.* doi: 10.1002/jmv.25767.

Rauf, A. *et al.* (2020) 'COVID-19 Pandemic : Epidemiology , Etiology , Conventional and Non-Conventional Therapies'.

Rha, M. and Shin, E. (2021) 'Activation or exhaustion of CD8 + T cells in patients with', *Cellular & Molecular Immunology*. Springer US, (July). doi: 10.1038/s41423-021-00750-4.

Rieg, S. *et al.* (2020) 'Anosmia in COVID-19 patients D.', *CMI*, (January).

Samaddar, A. *et al.* (2020) 'Pathophysiology and Potential Therapeutic Candidates for COVID- 19 : A Poorly Understood Arena', 11(September). doi: 10.3389/fphar.2020.585888.

Sandor-keri, J. *et al.* (2021) 'The Link between SARS-CoV-2 Infection , Inflammation and Hypercoagulability-Impact of Hemorheologic Alterations on Cardiovascular Mortality'.

Sanyaolu, A. *et al.* (2020) 'Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19'. *SN Comprehensive Clinical Medicine*.

Sarkar, S. (2022) 'Role of platelet - to - lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID - 19 : A systematic review and meta - analysis', (June 2021), pp. 211–221. doi: 10.1002/jmv.27297.

Seyit, M. *et al.* (2021) 'American Journal of Emergency Medicine Neutrophil to lymphocyte ratio , lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID- 19', *American Journal of Emergency Medicine*. Elsevier Inc., 40, pp. 110–114. doi: 10.1016/j.ajem.2020.11.058.

Shi, Y. *et al.* (2020) 'An overview of COVID-19', 21(5), pp. 343–360.

Simadibrata, D. M., Adi, B. and Pandhita, W. (2021) 'PLATELET LYMPHOCYTE ratio , a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients : A systematic review and meta-analysis', (January). doi: 10.1177/1751143720969587.

Soriano, J. B. (2020) 'EVIDENCE OF GENDER BIAS IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COVID -19 PATIENTS : A BIG DATA ANALYSIS OF ELECTRONIC HEALTH', pp. 1–23.

Sun, S. *et al.* (2020) 'Clinica Chimica Acta Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in', *Clinica Chimica Acta*. Elsevier, 507(April), pp. 174–180. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.024.

Surendra, H. *et al.* (2022) 'Pandemic inequity in a megacity : a multilevel analysis of individual , community and healthcare vulnerability 19 mortality in risks for COVID- - Jakarta , Indonesia'. doi: 10.1136/bmjgh-2021-008329.

Trougakos, I. P. *et al.* (2021) 'Insights to SARS - CoV - 2 life cycle , pathophysiology , and rationalized treatments that target COVID - 19 clinical complications', *Journal of Biomedical Science*. BioMed Central, pp. 1–18. doi:

10.1186/s12929-020-00703-5.

Wen, W. *et al.* (2022) 'Annals of Medicine Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir , fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis'. doi: 10.1080/07853890.2022.2034936.

WHO (2020) 'Tes Diagnostik untuk SARS-CoV-2', (September).

Xu, P., Zhou, Q. and Xu, J. (2020) 'Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients'. *Annals of Hematology*, pp. 1205–1208.

Yang, A. *et al.* (2020) 'International Immunopharmacology The diagnostic and predictive role of NLR , d-NLR and PLR in COVID-19 patients', *International Immunopharmacology*. Elsevier, 84(February), p. 106504. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504.

Yang, L. *et al.* (2020) 'COVID-19 : immunopathogenesis and Immunotherapeutics', *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer US, (May), pp. 1–8. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.

Yang, X. *et al.* (2020) 'Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19', (January). doi: 10.1111/jth.14848.

Yuki, K., Fujiogi, M. and Koutsogiannaki, S. (2020) 'COVID-19 pathophysiology : A review', 215(April). doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.

Zhai, P. *et al.* (2020) 'International Journal of Antimicrobial Agents The epidemiology , diagnosis and treatment of COVID-19'. Elsevier B.V., 55. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955.

LAMPIRAN**Lampiran 1: Formulir terstruktur****Identitas Pasien**

Nama (Inisial) :

Tempat, Tanggal lahir :

Usia :

Jenis Kelamin :

Status Pasien

Nomor Rekam Medis :

Hasil RT-PCR Covid-19 :

Tanggal Pemeriksaan RT-PCR :

Pemeriksaan Darah Lengkap

Angka Platelet/Trombosit :

Angka Limfosit Absolut :

Lampiran 2: Surat Keterangan Etik



FAKULTAS
KEDOKTERAN

Gedung Dr. Soebiman Wijosanrdjo
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia
J. Kalurahan Km 14,5 Yogyakarta 55584
T. (0274) 898444 ext. 2096, 2097
F. (0274) 898459 ext. 2007
E. fk@uii.ac.id
W. fk.uii.ac.id

Nomor : 11/Ka.Kom.Et/70/KE/VII/2022

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical and health research, has carefully reviewed the research protocol entitled :

"Uji Diagnostik Rasio Platelet-To-Lymphocyte (PLR) pada Pasien Terkonfirmasi Positif Covid-19 di RSUD Soedirman Kebumen"

Peneliti Utama : Raden Muhammad Bagus Muliawan
Principal Investigator

Nama Institusi : Program Studi Pendidikan Dokter FK UII
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
and approved the above-mentioned protocol.

Yogyakarta, 19 Juli 2022
Ketua
Chairman

dr. Rahma Yuantari, M.Sc, Sp.PK

*Ethical Approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan

**Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila :
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*

Lampiran 3: Hasil Analisis Univariat dengan SPSS

		Usia Pasien			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	20-29	9	5.8	5.8	5.8
	30-39	21	13.6	13.6	19.5
	40-49	30	19.5	19.5	39.0
	50-59	34	22.1	22.1	61.0
	60-69	33	21.4	21.4	82.5
	70-79	22	14.3	14.3	96.8
	>80	5	3.2	3.2	100.0
	Total	154	100.0	100.0	

		Jenis Kelamin			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	79	51.3	51.3	51.3
	Perempuan	75	48.7	48.7	100.0
	Total	154	100.0	100.0	

		Outcome Kondisi			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Sembuh	115	74.7	74.7	74.7
	Meninggal	39	25.3	25.3	100.0
	Total	154	100.0	100.0	

		Outcome Pemeriksaan PCR			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Positif	137	89.0	89.0	89.0
	Negatif	17	11.0	11.0	100.0
	Total	154	100.0	100.0	

Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Nilai PLR	154	1641.31	6.96	1648.27	222.0405	195.86378
Nilai Absolute Lymphocyte Count	154	42.83	0.29	43.12	1.6601	3.45664
Nilai Limfosit Total	154	85.10	2.20	87.30	18.8321	10.19574
Nilai Trombosit	154	538	25	563	239.77	99.800
Valid N (listwise)	154					

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Nilai PLR	154	100.0%	0	0.0%	154	100.0%
Nilai Trombosit	154	100.0%	0	0.0%	154	100.0%
Nilai Limfosit Total	154	100.0%	0	0.0%	154	100.0%
Nilai Absolute Lymphocyte Count	154	100.0%	0	0.0%	154	100.0%

Descriptives

		Statistic	Std. Error	
Nilai PLR	Mean	222.0405	15.78315	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	190.8595	
		Upper Bound	253.2216	
	5% Trimmed Mean		196.5898	
	Median		167.5950	
	Variance		38362.622	
	Std. Deviation		195.86378	
	Minimum		6.96	
	Maximum		1648.27	
	Range		1641.31	
	Interquartile Range		139.60	
	Skewness		3.806	0.195
	Kurtosis		21.094	0.389
Nilai Trombosit	Mean	239.77	8.042	

	95% Confidence	Lower Bound	223.88	
	Interval for Mean	Upper Bound	255.65	
	5% Trimmed Mean		233.98	
	Median		218.00	
	Variance		9960.076	
	Std. Deviation		99.800	
	Minimum		25	
	Maximum		563	
	Range		538	
	Interquartile Range		118	
	Skewness		0.907	0.195
	Kurtosis		0.804	0.389
Nilai Limfosit	Mean		18.8321	0.82160
Total	95% Confidence	Lower Bound	17.2089	
	Interval for Mean	Upper Bound	20.4552	
	5% Trimmed Mean		18.3386	
	Median		17.5000	
	Variance		103.953	
	Std. Deviation		10.19574	
	Minimum		2.20	
	Maximum		87.30	
	Range		85.10	
	Interquartile Range		12.53	
	Skewness		2.073	0.195
	Kurtosis		12.020	0.389
Nilai Absolute	Mean		1.6601	0.27854
Lymphocyte	95% Confidence	Lower Bound	1.1098	
Count	Interval for Mean	Upper Bound	2.2104	
	5% Trimmed Mean		1.3128	
	Median		1.2500	
	Variance		11.948	
	Std. Deviation		3.45664	
	Minimum		0.29	
	Maximum		43.12	
	Range		42.83	
	Interquartile Range		0.70	
	Skewness		11.448	0.195

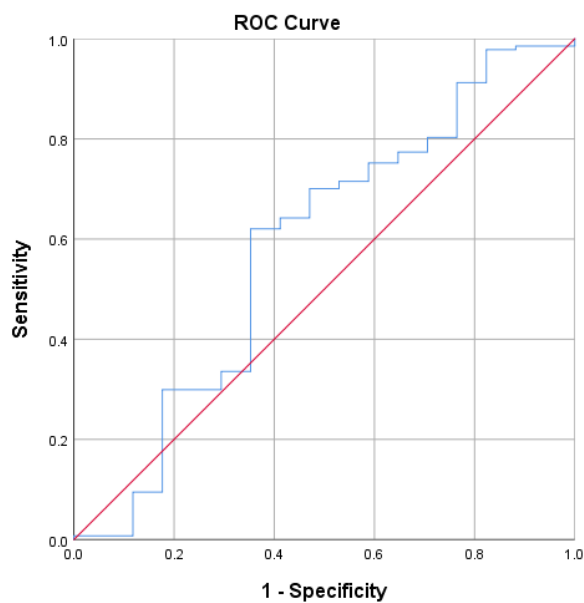
Kurtosis	137.656	0.389
----------	---------	-------

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nilai PLR	0.187	154	0.000	0.660	154	0.000
Nilai Trombosit	0.108	154	0.000	0.946	154	0.000
Nilai Limfosit Total	0.094	154	0.002	0.873	154	0.000
Nilai Absolute Lymphocyte Count	0.347	154	0.000	0.176	154	0.000

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 4: Uji Diagnostik



Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Nilai PLR

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0.583	0.083	0.265	0.420	0.746

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): Nilai PLR

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
5.9600	1.000	1.000
10.1450	0.993	1.000
13.6450	0.985	1.000
17.8350	0.985	0.941
22.1100	0.985	0.882
45.5200	0.978	0.882
68.6950	0.978	0.824
71.7250	0.971	0.824
74.9450	0.964	0.824
75.4650	0.956	0.824
76.3650	0.949	0.824
78.0700	0.942	0.824
80.1300	0.934	0.824
81.5900	0.927	0.824
83.0500	0.920	0.824
85.0150	0.912	0.824
87.4750	0.912	0.765
91.1800	0.905	0.765
94.8250	0.898	0.765
96.4950	0.891	0.765
97.4500	0.883	0.765
100.3850	0.876	0.765
103.9400	0.869	0.765
107.0300	0.861	0.765
108.9050	0.854	0.765
109.1650	0.847	0.765
109.3400	0.839	0.765
109.6350	0.832	0.765
110.3100	0.825	0.765
110.8550	0.818	0.765

110.9300	0.810	0.765
111.1100	0.803	0.765
112.0350	0.803	0.706
113.3600	0.796	0.706
114.0900	0.788	0.706
114.3900	0.781	0.706
114.5200	0.774	0.706
115.7400	0.774	0.647
116.9500	0.766	0.647
117.2100	0.759	0.647
117.6000	0.752	0.647
118.0800	0.752	0.588
118.6650	0.745	0.588
119.1400	0.737	0.588
119.8350	0.730	0.588
122.3100	0.723	0.588
124.5050	0.715	0.588
125.4400	0.715	0.529
126.7300	0.708	0.529
127.4500	0.701	0.529
128.2850	0.701	0.471
130.3650	0.693	0.471
132.0900	0.686	0.471
132.4600	0.679	0.471
132.9300	0.672	0.471
133.8500	0.664	0.471
135.8400	0.657	0.471
138.0200	0.650	0.471
139.3650	0.642	0.471
140.5100	0.642	0.412
141.6350	0.635	0.412
142.3000	0.628	0.412
142.5000	0.620	0.412
143.8450	0.620	0.353
145.6900	0.613	0.353
149.9800	0.606	0.353
153.8300	0.599	0.353

154.5900	0.591	0.353
155.3850	0.584	0.353
155.8000	0.577	0.353
158.2850	0.569	0.353
160.7500	0.562	0.353
162.4500	0.555	0.353
164.8450	0.547	0.353
166.0650	0.540	0.353
166.5500	0.533	0.353
167.0650	0.526	0.353
167.5950	0.518	0.353
167.9500	0.511	0.353
168.3550	0.504	0.353
169.8050	0.496	0.353
171.4450	0.489	0.353
172.8250	0.482	0.353
174.3100	0.474	0.353
175.6250	0.467	0.353
178.3600	0.460	0.353
181.9650	0.453	0.353
183.7850	0.445	0.353
184.2500	0.438	0.353
189.5900	0.431	0.353
196.8750	0.423	0.353
199.5900	0.416	0.353
201.3850	0.409	0.353
202.9300	0.401	0.353
203.4200	0.394	0.353
204.0700	0.387	0.353
204.7850	0.380	0.353
205.7150	0.372	0.353
208.6150	0.365	0.353
211.1350	0.358	0.353
211.8150	0.350	0.353
212.5300	0.343	0.353
213.5000	0.336	0.353
215.9100	0.336	0.294

222.6550	0.328	0.294
228.3850	0.321	0.294
231.1650	0.314	0.294
233.7200	0.307	0.294
236.3500	0.299	0.294
241.4350	0.299	0.235
244.9100	0.299	0.176
246.6200	0.292	0.176
248.1950	0.285	0.176
248.9200	0.277	0.176
250.7200	0.270	0.176
253.5750	0.263	0.176
258.2450	0.255	0.176
262.5650	0.248	0.176
269.4000	0.241	0.176
275.5250	0.234	0.176
278.9750	0.226	0.176
285.9250	0.219	0.176
290.8250	0.212	0.176
294.9000	0.204	0.176
298.2150	0.197	0.176
299.6250	0.190	0.176
300.8650	0.182	0.176
301.8350	0.175	0.176
304.8500	0.168	0.176
313.1250	0.161	0.176
323.3800	0.153	0.176
330.3400	0.146	0.176
333.5150	0.139	0.176
340.6100	0.131	0.176
350.6500	0.124	0.176
354.7400	0.117	0.176
366.5850	0.109	0.176
380.6950	0.102	0.176
395.3800	0.095	0.176
409.1250	0.095	0.118
418.0550	0.088	0.118

429.1650	0.080	0.118
433.8250	0.073	0.118
443.0200	0.066	0.118
490.6300	0.058	0.118
530.2450	0.051	0.118
532.4350	0.044	0.118
559.9400	0.036	0.118
595.7550	0.029	0.118
669.7950	0.022	0.118
740.2050	0.015	0.118
798.9650	0.007	0.118
992.4450	0.007	0.059
1390.8000	0.007	0.000
1649.2700	0.000	0.000

a. The smallest *cut-off* value is the minimum observed test value minus 1, and the largest *cut-off* value is the maximum observed test value plus 1. All the other *cut-off* values are the averages of two consecutive ordered observed test values.

Index Test Result * Outcome Crosstabulation

		Outcome		Total	
		Negatif	Positif		
Index Test Result	Negatif	Count	10	52	62
		% within Outcome	58.8%	38.0%	40.3%
	Positif	Count	7	85	92
		% within Outcome	41.2%	62.0%	59.7%
Total	Count	17	137	154	
	% within Outcome	100.0%	100.0%	100.0%	