

**PLATELET, MEAN PLATELET VOLUME (MPV), DAN MEAN
PLATELET VOLUME TO PLATELET RATIO (MPR) SEBAGAI
PREDIKTOR MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19 DI
RSSA MALANG**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Dea Sabrina Mahirasani

NIM: 185070107111004

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2021**

**HALAMAN PENGESAHAN
TUGAS AKHIR**

**PLATELET, MEAN PLATELET VOLUME (MPV), DAN MEAN PLATELET
VOLUME TO PLATELET RATIO (MPR) SEBAGAI PREDIKTOR MORTALITAS
PADA PASIEN COVID-19 DI RSSA MALANG**

Oleh:

Dea Sabrina Mahirasani

NIM 185070107111004

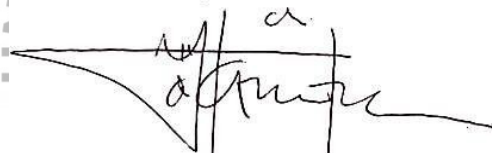
Telah diuji pada

Hari: Jumat

Tanggal 26 November 2021

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I



dr. Dian Sukma Hanggara, M.Biomed, Sp.PK

NIP. 198504092009121003

Pembimbing-I/Penguji-II

Pembimbing-II/Penguji-III



dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK(K)

NIP. 197308171999032001



Dr. Nuning Winaris, S.Si., M.Sc.

NIK. 2014058711062001

Mengetahui,
Ketua Program Studi Kedokteran,



dr. Triwahju Astuti, M.Kes, Sp.P(K)

NIP. 196310221996012001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dea Sabrina Mahirasani

NIM : 185070107111004


Program Studi : Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis benar-benar karya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini hasil plagiat karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 16 November 2021

Yang membuat pernyataan,



Dea Sabrina Mahirasani

NIM. 185070107111004

KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala rahmat-Nya selama berproses di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tugas akhir dengan judul *Platelet*, *Mean Platelet Volume* (MPV), dan *Mean Platelet Volume to Platelet Ratio* (MPR) sebagai prediktor mortalitas pada pasien COVID-19 di RSSA Malang dengan lancar.

Penulisan tugas akhir ini ditujukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran dan membantu perkembangan ilmu kedokteran, terutama dalam penanganan COVID-19.

Dalam penyusunan dan penulisan tugas akhir ini, tidak terlepas dari bimbingan dan dukungan dari berbagai pihak, sehingga dalam kesempatan ini penulis menyampaikan terimakasih kepada yang terhormat:

1. Dr. dr. Wisnu Barlianto, Sp.A, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. dr. Triwahju Astuti, M.Kes, Sp.P(K), selaku Ketua Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK(K) selaku dosen pembimbing pertama, yang telah bersedia meluangkan waktunya dalam membimbing dan mengarahkan saya selama proses pengerjaan tugas akhir ini.
4. Dr. Nuning Winaris, S.Si., M.Sc. selaku dosen pembimbing kedua, yang telah bersedia meluangkan waktunya dalam membimbing dan mengarahkan saya selama proses pengerjaan tugas akhir ini.
5. dr. Dian Sukma Hanggara, M.Biomed, Sp.PK selaku penguji saat seminar hasil, atas dedikasi, arahan, serta saran-sarannya.

6. Kedua orang tua saya, Amiril Mu'minin dan Erna Juniarti yang senantiasa tulus mendoakan saya, mengajari saya, dan menemani saya dengan penuh kasih sayang semenjak saya kecil hingga dapat melangkah sejauh ini.
 7. Adik saya Diandra Yasmin Nurfaiza yang selalu menjadi motivasi saya untuk tidak pernah menyerah dalam menuntut ilmu.
 8. Sahabat-sahabat saya Abdiel Azra Azzumar Zalfa, Darin Dinda Raihana, Adianne Rosalie, Nabila Anisa, Adrian Desmar Pardomuan Ringo Ringo, Chitra Octaviani Hadi Putri, Chaerani Bahar, Aura Madarina, Kadiota Rasika Dyarma, Maya Farichah Melenia, Anisah Syahri, Rr. Veta Aulia Nareswari, dan Annisya Adinda yang senantiasa memberi motivasi saya, memberi kebahagiaan kepada saya, dan selalu mendukung saya dalam keadaan apapun.
 9. Teman-teman Pendidikan Dokter angkatan 2018 atas dukungannya.
- Akhir kata, penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari kesempurnaan, karena kesempurnaan hanya milik Allah SWT.

Malang, 16 November 2021

Penulis

ABSTRAK

Mahirasani, Dea Sabrina. 2021. **Platelet, Mean Platelet Volume (MPV), dan Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR) sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien COVID-19 di RSSA Malang.** Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK(K) (2) Dr. Nuning Winaris, S.Si., M.Sc.

Latar Belakang: *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Virus SARS-CoV-2 akan menyerang manusia melalui reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2). Akibat terjadinya penularan COVID-19 yang sangat cepat dan meluas hingga ke seluruh dunia, maka *World Health Organization* (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi. Morbiditas dan mortalitas utama pasien COVID-19 dikaitkan dengan pneumonitis virus akut yang menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Tingkat fatalitas kasus COVID-19 di dunia telah mencapai angka 2,1%. Oleh karena angka kematian COVID-19 yang kian meningkat, maka diperlukan penanganan dan pencegahan prognosis buruk pada pasien. Adanya urgensi tersebut dan pertimbangan terhadap keunggulan platelet, MPV, dan MPR sebagai biomarker mortalitas pasien COVID-19, maka perlu dilakukan penelitian mengenai platelet, MPV, dan MPR sebagai prediktor mortalitas pasien COVID-19. **Tujuan:** Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui performa platelet, MPV, dan MPR sebagai biomarker prediktor mortalitas pada pasien COVID-19. **Metode:** Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cohort prospective* mengenai platelet, MPV, dan MPR sebagai prediktor mortalitas pada pasien COVID-19 di RSSA Malang. **Hasil:** Didapatkan 53 pasien terkonfirmasi COVID-19. Hasil uji beda ditemukan adanya perbedaan nilai platelet, MPV, dan MPR pada pasien *survivor* dan *non-survivor* COVID-19 (p platelet = 0,017; p MPV = 0,001; p MPR = 0,008). Hasil uji korelasi menunjukkan adanya hubungan antara nilai platelet, MPV, dan MPR dengan mortalitas pasien COVID-19 (r platelet = 0,327; p platelet = 0,017; r MPV = 0,478; p MPV = 0,000; r MPR = 0,367; p MPR = 0,007). Berdasarkan analisis *relative risk*, platelet, MPV, dan MPR dapat menjadi prediktor mortalitas pasien COVID-19. Dengan *cut-off* platelet 170,8 (RR 10,769; IK 95% 1,099 – 105,488; p = 0,032), *cut-off* MPV 9,85 (RR 22,400; IK 95% 2,672 – 187,771; p = 0,000), dan *cut-off* MPR 0,04 (RR 4,286; IK 95% 1,258 – 14,598; p = 0,017). **Kesimpulan:** Platelet, MPV, dan MPR dapat menjadi prediktor mortalitas pasien COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, SARS-CoV-2, Pemeriksaan Hematologi, Platelet, MPV, MPR, Mortalitas

ABSTRACT

Mahirasani, Dea Sabrina. 2021. **Platelet, Mean Platelet Volume (MPV), and Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR) as Predictors of Mortality in COVID-19 patients at RSSA Malang.** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Supervisors: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK(K) (2) Dr. Nuning Winaris, S.Si., M.Sc.

Background: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The SARS-CoV-2 virus will attack humans through the Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) receptor. Due to the high-speed and widespread transmission of COVID-19 throughout the world, the World Health Organization (WHO) has designated COVID-19 as a pandemic. The major morbidity and mortality of COVID-19 patients are associated with acute viral pneumonitis that causes Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). The fatality rate of COVID-19 cases in the world has reached 2.1%. Due to the increasing number of COVID-19 deaths, it is necessary to treat and prevent poor prognosis in patients. Given this urgency and considering the superiority of platelet, MPV, and MPR as biomarkers of mortality in COVID-19 patients, it is necessary to conduct research on platelet, MPV, and MPR as predictors of mortality in COVID-19 patients. **Objectives:** The purpose of this study was to determine the performance of platelet, MPV, and MPR as biomarkers of mortality predictors in COVID-19 patients. **Methods:** This study is an observational analytic study with a prospective cohort approach regarding platelet, MPV, and MPR as predictors of mortality in COVID-19 patients at RSSA Malang. **Results:** There were 53 confirmed COVID-19 patients. The results of different tests showed that there were differences in platelet, MPV, and MPR values in COVID-19 survivors and non-survivors (p platelet = 0.017; p MPV = 0.001; p MPR = 0.008). The results of the correlation test showed that there was a relationship between platelet, MPV, and MPR values with mortality in COVID-19 patients (r platelet = 0.327; p platelet = 0.017; r MPV = 0.478; p MPV = 0.000; r MPR = 0.367; p MPR = 0.007). Based on the relative risk analysis, platelets, MPV, and MPR can be predictors of mortality in COVID-19 patients. With a platelet cut-off of 170.8 (RR 10.769; 95% CI 1.099 – 105.488; p = 0.032), MPV cut-off 9.85 (RR 22.400; 95% CI 2.672 – 187.771; p = 0.000), and a cut-off of MPR 0.04 (RR 4.286; 95% CI 1.258 – 14.598; p = 0.017). **Conclusions:** Platelet, MPV, and MPR can be predictors of mortality in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Hematology Examination, Platelet, Mean Platelet Volume, Mean Platelet Volume to Platelet Ratio, Predictors of Mortality

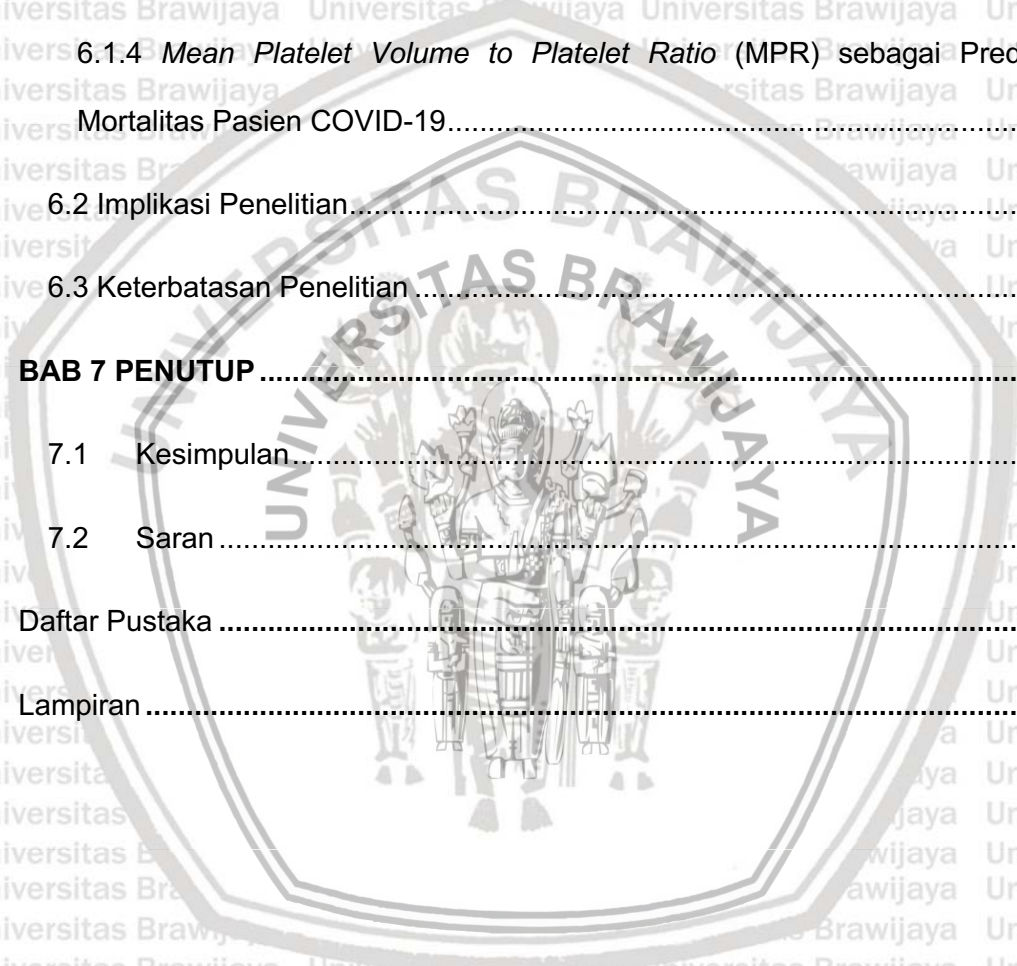
DAFTAR ISI

Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Lampiran	xv
Daftar Singkatan	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	19
1.1 Latar Belakang	19
1.1.1 Rumusan Masalah	24
1.2 Tujuan Penelitian	24
1.2.1 Tujuan Umum	24
1.2.2 Tujuan Khusus	24
1.3 Manfaat Penelitian	24
1.3.1 Manfaat Teoritis	24
1.3.2 Manfaat Praktis	25

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	26
2.1. <i>Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)</i>	26
2.1.1. Definisi dan Etiologi.....	26
2.1.2. Varian SARS-CoV-2.....	27
2.1.3. Epidemiologi di Indonesia.....	29
2.1.4. Patogenesis dan Patofisiologi.....	32
2.1.5. Patofisiologi <i>Consumptive Coagulopathy</i>	35
2.1.6. Definisi Kasus COVID-19.....	38
2.1.7. Manifestasi Klinis.....	39
2.1.8. Diagnosis.....	42
2.1.9. Komplikasi.....	45
2.2. Platelet, <i>Mean Platelet Volume (MPV)</i> , dan <i>Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR)</i>	48
2.2.1. Definisi dan Peran.....	48
2.2.2. Hubungan Platelet, <i>Mean Platelet Volume (MPV)</i> , dan <i>Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR)</i> dengan Mortalitas COVID-19.....	50
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	53
3.1 Kerangka Konsep.....	53
3.2 Hipotesis Penelitian.....	57
BAB 4 METODE PENELITIAN	58
4.1. Rancangan Penelitian.....	58
4.2. Populasi dan Sampel Penelitian.....	58
4.2.1. Populasi Penelitian.....	58
4.2.2. Sampel Penelitian.....	58

4.2.3.	Kriteria Inklusi.....	59
4.2.4.	Kriteria Eksklusi.....	59
4.2.5.	Prosedur dan Teknik Pengambilan Sampel.....	59
4.3.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	59
4.4.	Variabel Penelitian.....	59
4.5.	Definisi Operasional.....	60
4.6.	Instrumen Penelitian.....	61
4.7.	Prosedur Penelitian.....	61
4.7.1.	Prosedur Pemeriksaan Platelet dan MPV.....	61
4.7.2.	Perhitungan MPR.....	61
4.8.	Alur Penelitian.....	62
4.9.	Analisis Data.....	62
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....		64
5.1	Hasil Penelitian.....	64
5.1.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	64
5.2	Analisis Data.....	70
5.2.1	Uji Normalitas.....	70
5.2.2	Uji Komparasi.....	71
5.2.2.1	Uji T Tidak Berpasangan.....	71
5.2.3	Uji Korelasi.....	71
5.2.4	Analisis ROC.....	72
BAB 6 PEMBAHASAN.....		76
6.1	Pembahasan.....	76

6.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian	76
6.1.2 Platelet sebagai Prediktor Mortalitas Pasien COVID-19.....	80
6.1.3 <i>Mean Platelet Volume</i> (MPV) sebagai Prediktor Mortalitas Pasien COVID-19	82
6.1.4 <i>Mean Platelet Volume to Platelet Ratio</i> (MPR) sebagai Prediktor Mortalitas Pasien COVID-19.....	84
6.2 Implikasi Penelitian.....	85
6.3 Keterbatasan Penelitian.....	86
BAB 7 PENUTUP	87
7.1 Kesimpulan.....	87
7.2 Saran.....	88
Daftar Pustaka	89
Lampiran.....	95



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 <i>Variant of Interest</i> (VOI) SARS-CoV-2.....	28
Tabel 2.2 <i>Variant of Concern</i> (VOC) SARS-CoV-2.....	29
Tabel 2.3 Manifestasi Klinis COVID-19.....	40
Tabel 4.1 Definisi Operasional.....	60
Tabel 5.1 Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin	66
Tabel 5.2 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Nilai Platelet, MPV, dan MPR Pasien COVID-19	68
Tabel 5.3 Nilai <i>Area Under Curve</i> (AUC), <i>Cut-off</i> Statistik, dan <i>Relative Risk</i> (RR) Berdasarkan Kurva <i>Receiver Operating Characteristics</i> (ROC).....	73
Tabel 5.4 Nilai <i>Cut-off</i> Klinis dan <i>Relative Risk</i> (RR) Berdasarkan Kurva <i>Receiver Operating Characteristics</i> (ROC).....	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Coronavirus	27
Gambar 2.2 Tren Penambahan Kasus Konfirmasi dan Meninggal COVID-19 di Indonesia	30
Gambar 2.3 Tren Penambahan Kasus Konfirmasi, Meninggal, dan Aktif.....	31
Gambar 2.4 Siklus Hidup SARS-CoV-2.....	33
Gambar 2.5 Patofisiologi COVID-19.....	34
Gambar 2.6 Skema Perjalanan Penyakit COVID-19.....	35
Gambar 2.7 CT Scan Toraks Pasien Pneumonia COVID-19	44
Gambar 2.8 Komplikasi Klinis COVID-19	46
Gambar 3.1 Kerangka Konsep	53
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	62
Gambar 5.1 Grafik Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia	64
Gambar 5.2 Grafik Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia dan Luaran.....	65
Gambar 5.3 Grafik Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin	65
Gambar 5.4 Grafik Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Gejala Klinis	66
Gambar 5.5 Grafik Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Komorbid.....	67
Gambar 5.6 Grafik Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Komorbid.....	67

Gambar 5.7 Grafik Nilai Median Platelet pada *Survivor* dan *Non-survivor* COVID-19

.....69

Gambar 5.8 Grafik Nilai Median MPV pada *Survivor* dan *Non-survivor* COVID-19

.....69

Gambar 5.9 Grafik Nilai Median MPR pada *Survivor* dan *Non-survivor* COVID-19

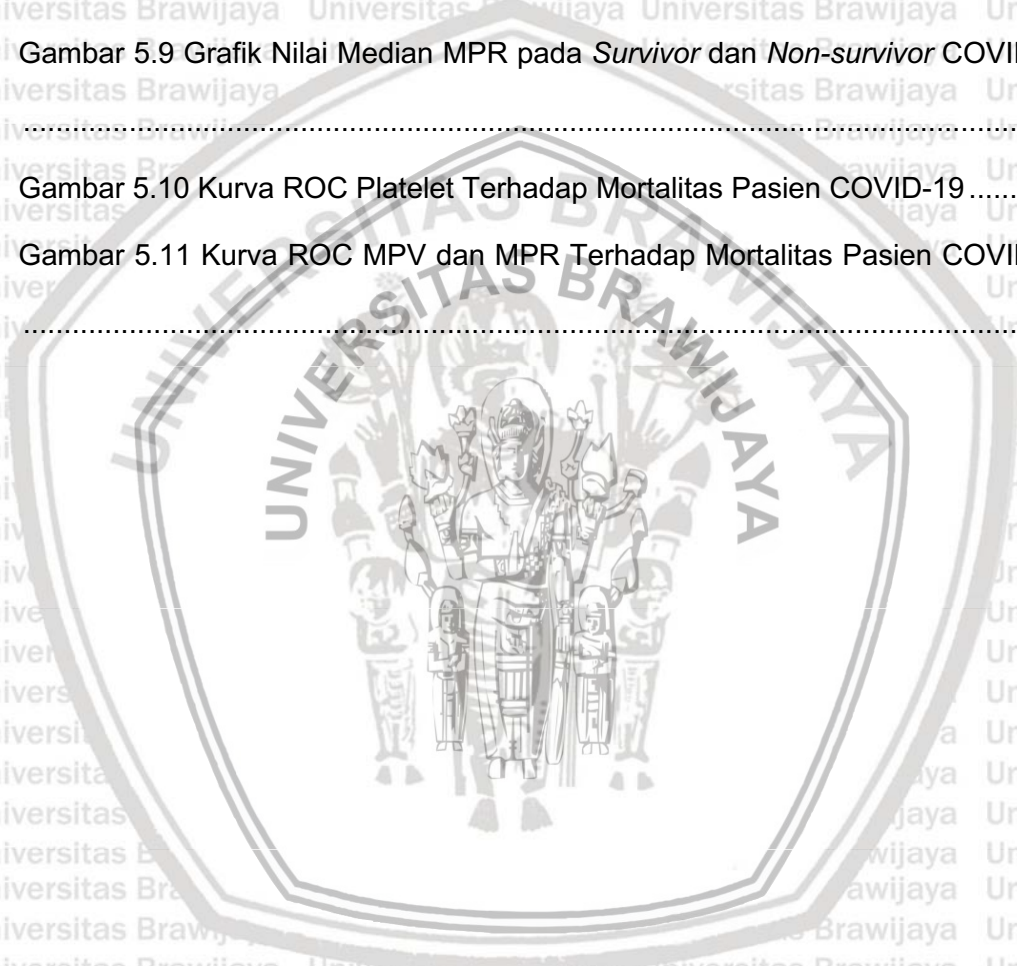
.....70

Gambar 5.10 Kurva ROC Platelet Terhadap Mortalitas Pasien COVID-19

.....72

Gambar 5.11 Kurva ROC MPV dan MPR Terhadap Mortalitas Pasien COVID-19

.....72



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Keterangan Layak Etik.....	95
Lampiran 2 Uji Normalitas.....	96
Lampiran 3 Uji Komparasi T Tidak Berpasangan.....	96
Lampiran 4 Uji Komparasi <i>Mann Whitney</i>	96
Lampiran 5 Uji Korelasi <i>Pearson</i>	97
Lampiran 6 Uji Korelasi <i>Spearman</i>	97
Lampiran 7 Kurva <i>Receiver Operating Characteristics</i> (ROC) Platelet.....	98
Lampiran 8 Kurva <i>Receiver Operating Characteristics</i> (ROC) <i>Mean Platelet Volume</i> (MPV) dan <i>Mean Platelet Volume to Platelet Ratio</i> (MPR).....	99
Lampiran 9 Uji <i>Chi Square</i> – Analisis <i>Relative Risk</i> (RR) Platelet.....	100
Lampiran 10 Uji <i>Chi Square</i> – Analisis <i>Relative Risk</i> (RR) MPV.....	102
Lampiran 11 Uji <i>Chi Square</i> – Analisis <i>Relative Risk</i> (RR) MPR.....	104

DAFTAR SINGKATAN

- ACE2 : *Angiotensin-Converting Enzyme 2*
- ARB : *Angiotensin II type 1 Receptor Blocker*
- ARDS : *Acute Respiratory Distress Syndrome*
- AML : *Acute Myeloid Leukemia*
- ALL : *Acute Lymphoblastic Leukemia*
- AT2 : *Alveolar Epithelial Type II*
- AUC : *Area Under Curve*
- BAL : *Bronchoalveolar lavage*
- CAC : *COVID-19-associated coagulopathy*
- CFR : *Case Fatality Rate*
- CKD : *Chronic Kidney Disease*
- COVID-19 : *Coronavirus Disease 2019*
- CRP : *C-Reactive Protein*
- DAMPs : *Damage-Associated Molecular Patterns*
- DIC : *Disseminated Intravascular Coagulation*
- DVT : *Deep Vein Thrombosis*
- GM-CSF : *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*
- ICU : *Intensive Care Unit*
- IL-1 : *Interleukin-1*
- IL-6 : *Interleukin-6*
- IL-8 : *Interleukin-8*
- ISPA : *Infeksi Saluran Nafas Atas*
- ITP : *Immune Thrombocytopenia*

LED	: Laju Endap Darah
MAP	: <i>Mean Arterial Pressure</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MPV	: <i>Mean Platelet Volume</i>
MPR	: <i>Mean Platelet Volume to Platelet Ratio</i>
mRNA	: <i>messenger Rubonucleic Acid</i>
NAAT	: <i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
NETs	: <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
OI	: <i>Oxygenation Index</i>
PCT	: <i>Plateletcrit</i>
PEEP	: <i>Positive End-Expiratory Pressure</i>
PT	: <i>Prothrombine Time</i>
RDT-Ag	: <i>Rapid Diagnostic Test Antigen</i>
RNA	: <i>Rubonucleic Acid</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristics</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
SIRS	: <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane Protease Serine 2</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TPO	: <i>Trombopoietin</i>
TXA ₂	: <i>thromboxane A₂</i>
VOC	: <i>Variant of Concern</i>
VOHC	: <i>Variant of High Consequence</i>

VOI

: Variant of Interest

vWF

: von Willebrand Factor



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (Kementerian Kesehatan RI, 2021). COVID-19 pertama kali muncul di Wuhan, China pada akhir Desember 2019 dan diduga berhubungan dengan pasar makanan laut grosir di Wuhan yang menjual makanan laut, hewan liar, dan hewan ternak (WHO, 2020). Akibat terjadinya penularan COVID-19 yang sangat cepat dan meluas hingga ke seluruh dunia, maka *World Health Organization* (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020 (WHO, 2020). Kasus COVID-19 di Indonesia pertama kali dilaporkan pada tanggal 2 Maret 2020 atau empat bulan setelah kasus pertama COVID-19 di China (Burhan *et al.*, 2020).

Sekitar akhir bulan Juni 2021, terjadi *second wave* atau lonjakan kedua kasus COVID-19, dimana didapatkan tren kenaikan kasus konfirmasi yang kembali memuncak setelah mengalami kurva penambahan kasus yang melandai. Lonjakan kedua ini terjadi di beberapa negara, salah satunya di Indonesia. Hanya dalam 6 minggu saja, kenaikan kasus konfirmasi di Indonesia mencapai hampir 5 kali lipat atau 381% pada 21 Juni 2021 dari kurva kasus sebelumnya yang melandai di bulan Mei 2021. Pada awalnya, peningkatan kasus tampak normal dan jumlahnya tidak terlalu signifikan, namun setelah minggu ke-4 masa liburan Idul Fitri didapatkan peningkatan kasus yang sangat tajam dan berlangsung selama 3 minggu hingga mencapai puncak keduanya. Terjadinya lonjakan kedua

ini kemungkinan karena tingginya mobilitas masyarakat Indonesia saat mudik Idul

Fitri dan masuknya varian baru COVID-19 ke tanah air yang jauh lebih menular (Satgas Penanganan COVID-19, 2021).

Hingga saat ini, COVID-19 masih menjadi fokus perhatian utama baik secara global maupun nasional. Situasi terkini COVID-19 di tingkat global menurut data *Worldometer* per tanggal 8 September 2021, didapatkan total kasus konfirmasi sebesar 223.060.727 kasus dengan 18.877.951 kasus diantaranya merupakan kasus aktif, serta didapatkan total kasus kematian sebanyak 4.604.806 kasus (*Case Fatality Rate/CFR* 2,1%). Indonesia berada pada urutan ke-13 berdasarkan kasus konfirmasi terbanyak di dunia dengan total kasus konfirmasi sebesar 4.147.365 kasus, serta berada pada urutan ke-7 berdasarkan kasus kematian terbanyak di dunia dengan total kasus kematian sebesar 137.782 kasus (*CFR* 3,3%) (*Worldometers*, 2021). Sementara itu, per tanggal 8 September 2021 didapatkan total kasus konfirmasi di Provinsi Jawa Timur sebesar 388.087 kasus dengan total kasus kematian sebesar 28.798 kasus (*CFR* 7,4%). Provinsi Jawa Timur menempati peringkat ke-4 berdasarkan total kasus konfirmasi terbanyak di Indonesia dan menempati peringkat ke-2 berdasarkan total kasus kematian terbanyak di Indonesia. Situasi terkini COVID-19 di Kota Malang didapatkan total kasus konfirmasi sebesar 15.139 kasus dan kasus kematian sebesar 1.101 kasus (*CFR* 7,27%) (Satgas Penanganan COVID-19, 2021).

Morbiditas dan mortalitas utama pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dikaitkan dengan pneumonitis virus akut yang menyebabkan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Hasan *et al.*, 2020). Berdasarkan sebuah penelitian, didapatkan bahwa ARDS merupakan komplikasi dan penyebab kematian utama pada pasien COVID-19 (81,8%) (Zhang *et al.*, 2021). Faktor risiko

yang berkaitan dengan progresi ARDS hingga kematian diantaranya usia tua, neutrofilia, disfungsi organ, dan gangguan koagulasi (Wu *et al.*, 2020). Perlu diketahui bahwa virus SARS-CoV-2 menyerang organ dan sel yang mengekspresikan *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) (Handayani *et al.*, 2020). Infeksi virus tersebut menyebabkan inflamasi paru-paru yang dimana bila inflamasi semakin tidak terkontrol, maka akan berprogres menjadi badai sitokin pada sebagian besar kasus yang berat (Susilo *et al.*, 2020; Wool dan Miller, 2021). Adanya badai sitokin menyebabkan respon inflamasi sistemik berlebihan sehingga terjadi jejas endotel (endotelopati) sistemik dan keadaan hiperkoagulasi. Keadaan hiperkoagulasi pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan risiko terjadinya komplikasi makrotrombosis dan mikrotrombosis. Manifestasi makrotrombosis dapat berupa tromboemboli vena [*Deep Vein Thrombosis* (DVT) dan emboli paru] atau tromboemboli arteri (stroke), sedangkan mikrotrombosis berperan dalam terjadinya ARDS dan kegagalan multiorgan (Willim *et al.*, 2020). Pada pasien COVID-19 yang parah, terjadi peningkatan risiko terkena trombosis. Hal ini dipicu karena imobilitas, inflamasi, trombosis yang diinduksi hipoksia, dan invasi virus ke dalam sel endotel (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

Guna dapat menangani pasien COVID-19 dengan cepat dan tepat serta menurunkan angka kematian COVID-19, maka dibutuhkan biomarker untuk memprediksi mortalitas pasien. Terdapat berbagai macam biomarker yang dapat digunakan dalam memprediksi mortalitas pasien COVID-19. Belakangan ini mulai banyak dilakukan penelitian tentang platelet, *Mean Platelet Volume* (MPV), dan *Mean Platelet Volume to Platelet Ratio* (MPR) karena keunggulan yang dimiliki, yaitu murah, cepat, mudah untuk diketahui nilainya melalui pemeriksaan hematologi rutin sederhana, dan dapat dilakukan hampir pada semua laboratorium

(Gumus *et al.*, 2021; Lippi *et al.*, 2020). Platelet memiliki peran penting dalam hemostasis dan trombosis (Portier dan Campbell, 2021). Aktivasi patologis platelet akibat invasi patogen yang berlebihan, kerusakan dinding pembuluh darah, atau pemicu inflamasi dapat menyebabkan tromboinflamasi (Guo dan Rondina, 2019). Sedangkan, MPV merupakan ukuran rata-rata platelet yang beredar di sirkulasi dan berhubungan dengan sintesis platelet di sumsum tulang serta aktivitas platelet (Budak *et al.*, 2016; Schmoeller *et al.*, 2017). MPR merupakan rasio platelet dan MPV yang merupakan marker penting dalam inflamasi dan penyakit infeksi (Zhong dan Peng, 2021).

Kombinasi jumlah platelet dan MPV lebih signifikan secara klinis sebagai indikator prognosis pasien dibandingkan MPV sendiri atau platelet sendiri (Zhong dan Peng, 2021). MPR termasuk dalam salah satu pemeriksaan darah lengkap yang berguna untuk menilai tingkat keparahan COVID-19. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pada pasien berat dan *non-survivor* COVID-19 didapatkan penurunan MPR (Fors dan Fernández-moreira, 2021). Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa tingginya nilai MPR merupakan faktor risiko *independent* terjadinya pneumonia berat pada pasien COVID-19 (Zhong dan Peng, 2021). Namun, sejauh ini masih sedikit sekali studi yang mempelajari tentang hubungan antara MPR dengan mortalitas COVID-19.

Terdapat beberapa bukti bahwa trombositopenia berhubungan dengan tingkat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19. Berdasarkan sebuah penelitian meta-analisis 9 studi, didapatkan bahwa pasien dengan trombositopenia memiliki risiko 5 kali lipat menderita COVID-19 yang parah. Namun, heterogenitas pada studi ini cukup tinggi. Pada penelitian lain yang dilakukan di China dengan luaran utamanya adalah mortalitas, ditemukan bahwa

terdapat perbedaan jumlah platelet pada *survivor* dan *non-survivor* COVID-19.

Selain itu, pada studi *cohort* di China didapatkan jumlah platelet yang secara signifikan lebih rendah pada *non-survivor* COVID-19 dibandingkan dengan *survivor* COVID-19. Hal tersebut juga dikonfirmasi pada studi *prospective* lainnya,

dimana trombositopenia berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas 3 kali lipat dibandingkan pasien yang tidak mengalami trombositopenia. Akan tetapi, pada beberapa penelitian lain tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara pasien *Intensive Care Unit* (ICU) dan non-ICU, pasien yang membutuhkan suplementasi oksigen dan yang tidak membutuhkan, serta antara *survivor* dan *non-survivor* COVID-19 yang memiliki komplikasi ARDS (Amgalan dan Othman, 2020). Kondisi trombositopenia pada pasien COVID-19 secara signifikan berhubungan dengan peningkatan MPV (Y. Liu *et al.*, 2020). Berdasarkan sebuah penelitian *systematic review* dan meta-analisis, peningkatan MPV berhubungan dengan keparahan penyakit pasien dan mortalitas pasien. Namun, terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian tersebut, yaitu ada beberapa variabel yang mempengaruhi hasil namun tidak dicatat dan proses lengkap pengambilan serta analisis darah tidak dijelaskan (Daniels *et al.*, 2021).

Oleh karena angka kematian COVID-19 yang kian meningkat, maka diperlukan penanganan dan pencegahan prognosis buruk pada pasien. Adanya urgensi tersebut dan pertimbangan terhadap keunggulan platelet, MPV, dan MPR sebagai biomarker mortalitas pasien COVID-19 khususnya di Indonesia, maka peneliti perlu melakukan uji penelitian mengenai platelet, MPV, dan MPR sebagai prediktor mortalitas pada pasien COVID-19.

1.1. Rumusan Masalah

Apakah platelet, MPV, dan MPR dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien COVID-19 di RSSA Malang?

1.2. Tujuan Penelitian

1.2.1. Tujuan Umum

Mengetahui performa platelet, MPV, dan MPR sebagai biomarker prediktor mortalitas pada pasien COVID-19.

1.2.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata platelet, MPV, dan MPR pada *survivor* dan *non-survivor* COVID-19.
2. Mengetahui perbedaan jumlah platelet, MPV, dan MPR pada *survivor* dan *non-survivor* COVID-19.
3. Menganalisa hubungan platelet, MPV, dan MPR dengan mortalitas pasien COVID-19.
4. Mengetahui *Area Under Curve* (AUC) platelet, MPV, dan MPR dari analisis kurva *Receiver Operating Characteristics* (ROC).
5. Menganalisa *relative risk* platelet, MPV, dan MPR pada pasien COVID-19.

1.3. Manfaat Penelitian

Berdasarkan ruang lingkup dan permasalahan yang diteliti, penelitian ini diharapkan mempunyai manfaat sebagai berikut:

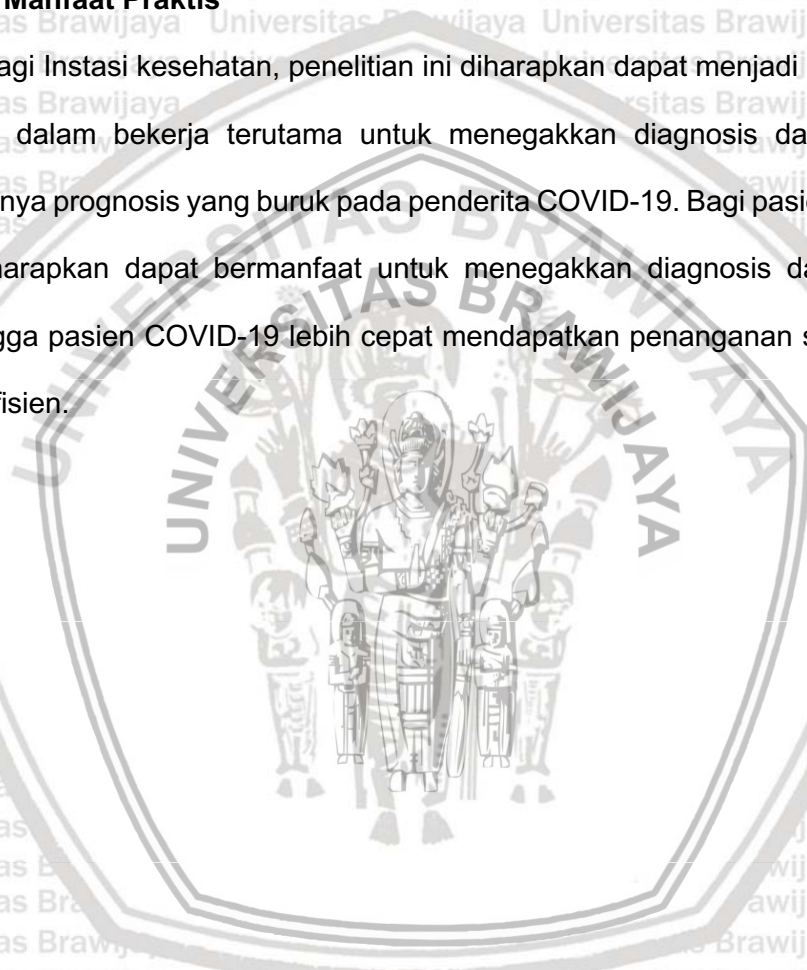
1.3.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pengalaman baru bagi peneliti khususnya tentang platelet, MPV, dan MPR sebagai biomarker prediktor mortalitas pasien COVID-19, serta mengaplikasikan ilmu yang telah dipelajari. Bagi peneliti lain, hasil penelitian ini diharapkan mampu menjadi sumber

data untuk pelaksanaan penelitian yang lebih baik di waktu yang akan datang dan juga sebagai panduan dalam melakukan penelitian tentang platelet, MPV, dan MPR sebagai prediktor mortalitas pada penderita COVID-19.

1.3.2. Manfaat Praktis

Bagi Instansi kesehatan, penelitian ini diharapkan dapat menjadi panduan dan acuan dalam bekerja terutama untuk menegakkan diagnosis dan mencegah terjadinya prognosis yang buruk pada penderita COVID-19. Bagi pasien, penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk menegakkan diagnosis dan prognosis sehingga pasien COVID-19 lebih cepat mendapatkan penanganan secara efektif dan efisien.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*

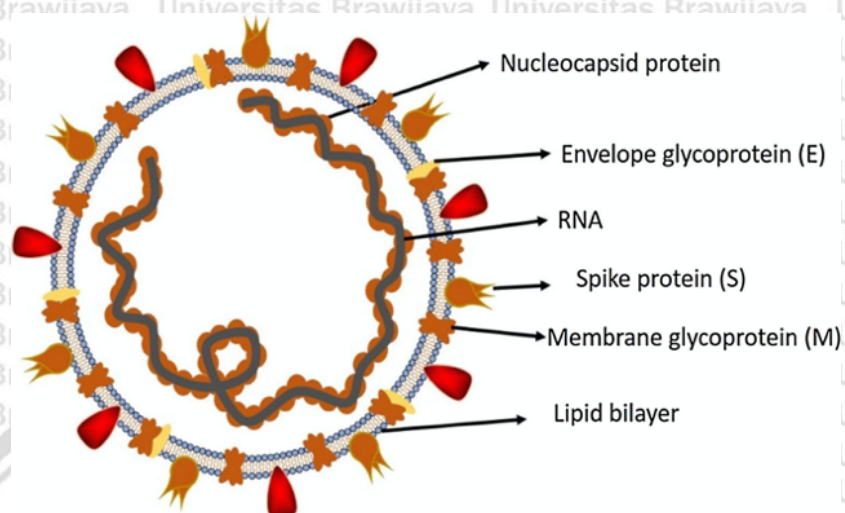
2.1.1. Definisi dan Etiologi

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah infeksi virus yang sangat menular dan merupakan penyakit zoonotik, yaitu jenis penyakit yang dapat ditransmisikan dari hewan ke manusia. Utamanya, COVID-19 menyerang sistem pernafasan, tetapi juga dapat melibatkan sistem organ lainnya (Yuki *et al.*, 2020).

COVID-19 dapat menyerang segala usia dengan gejala klinis yang bervariasi, mulai dari gejala ringan seperti *common cold* hingga gejala berat seperti *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)* dan *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)* serta beberapa strain yang menyebabkan diare (Burhan *et al.*, 2020).

COVID-19 disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*. Virus ini merupakan virus RNA strain tunggal positif. Morfologi virus ini terdiri dari *spikes* glikoprotein (S) pada *envelope* dengan bentuk menonjol dan menyerupai mahkota jika dilihat melalui mikroskop elektron, serta memiliki peran dalam masuknya partikel virion infeksius ke sel inang. Selain itu, terdapat pula struktur protein membran (M) yang merupakan protein virus paling berlimpah, protein *envelope* (E) yang merupakan struktur terkecil diantara protein lainnya dan berperan dalam proses perakitan dan rilisnya virus, serta protein nukleokapsid (N) yang mengandung genom virus (Jha *et al.*, 2021).

Berdasarkan penamaan *International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*, SARS-CoV-2 termasuk dalam ordo *Nidovirales*, famili *Coronaviridae*, subfamili *Orthocoronaviridae*, genus *betacoronavirus* (Cascella *et al.*, 2020).



Gambar 2.1 Struktur Coronavirus

Keterangan: *Coronavirus* berukuran sangat kecil dengan diameter 65-125 nm dan memiliki materi nukleat yaitu RNA strain tunggal positif (Shereen *et al.*, 2020).

2.1.2. Varian SARS-CoV-2

Varian SARS-CoV-2 diklasifikasikan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dan *SARS-CoV-2 Interagency Group* (SIG) menjadi tiga kelompok, yaitu *variant of interest* (VOI), *variant of concern* (VOC), dan *variant of high consequence* (VOHC). VOI adalah varian dengan penanda genetik spesifik yang dikaitkan dengan adanya perubahan pada pengikatan reseptor, penurunan netralisasi oleh antibodi tubuh yang dihasilkan akibat adanya infeksi atau vaksinasi, penurunan efikasi pengobatan, atau diprediksi dapat terjadi peningkatan penularan atau keparahan penyakit. Varian yang termasuk dalam kelompok ini diantaranya adalah Eta (B.1.525), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1), dan Lambda (C.37). Pada 30 Agustus 2021, terdapat varian baru SARS-CoV-2 di Kolombia yang termasuk dalam kelompok tersebut, yaitu Mu (B.1.621). VOC adalah varian dengan adanya bukti peningkatan penularan infeksi, penyakit yang lebih berat (peningkatan hospitalisasi atau kematian), signifikan menurunkan netralisasi antibodi tubuh, menurunkan efektivitas pengobatan atau vaksin, atau

kegagalan deteksi diagnostik. Varian yang termasuk dalam kelompok ini adalah Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351, B.1.351.2, B.1.351.3), dan Gamma (P.1, P.1.1, P.1.2). Pada tanggal 11 Mei 2021, varian Delta (B.1.617.2, AY.1 – AY.12) berubah menjadi VOC setelah sebelumnya masuk dalam kelompok VOI. Sedangkan VOHC adalah varian dengan konsekuensi tinggi yang memiliki bukti jelas dalam menurunkan efektivitas tindakan pencegahan atau tindakan medis. Sejauh ini, belum ada varian SARS-CoV-2 yang masuk dalam kelompok ini (CDC, 2021; WHO, 2021).

Tabel 2.1 Variant of Interest (VOI) SARS-CoV-2

WHO label	Pango lineage*	GISAID clade	Nextstrain clade	Earliest documented samples	Date of designation
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Multiple countries, Dec-2020	17-Mar-2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	United States of America, Nov-2020	24-Mar-2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	India, Oct-2020	4-Apr-2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	Peru, Dec-2020	14-Jun-2021
Mu	B.1.621	GH	21H	Colombia, Jan-2021	30-Aug-2021

Tabel 2.2 Variant of Concern (VOC) SARS-CoV-2

WHO label	Pango lineage*	GISAID clade	Nextstrain clade	Additional amino acid changes monitored ^o	Earliest documented samples	Date of designation
Alpha	B.1.1.7 #	GRY	20I (V1)	+S:484K +S:452R	United Kingdom, Sep-2020	18-Dec-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	South Africa, May-2020	18-Dec-2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Brazil, Nov-2020	11-Jan-2021
Delta	B.1.617.2 ^s	G/478K.V1	21A	+S:417N	India, Oct-2020	VOI: 4-Apr-2021 VOC: 11-May-2021

2.1.3. Epidemiologi di Indonesia

Menurut data *Worldometer* per tanggal 8 September 2021, Indonesia menempati peringkat ke-13 kasus konfirmasi terbanyak (4.147.365 kasus) dan menduduki peringkat ke-7 kasus kematian terbanyak (137.782 kasus dengan *Case Fatality Rate/CFR* 3,3%). Adapun posisi Indonesia di Asia berdasarkan kasus konfirmasi berada pada peringkat ke-4 terbanyak, serta berdasarkan total kematian berada pada peringkat ke-2 terbanyak setelah India (*Worldometers*, 2021). Data *positivity rate* COVID-19 hingga 7 September 2021 sebesar 4,5%, dimana angka tersebut telah sesuai dengan standard WHO yaitu dibawah 5% (Kemenkes RI, 2021).

Sekitar akhir bulan Juni 2021, terjadi *second wave* atau lonjakan kedua kasus COVID-19, dimana didapatkan tren kenaikan kasus konfirmasi yang kembali memuncak setelah sebelumnya sempat melandai. Lonjakan kedua ini terjadi di beberapa negara, salah satunya di Indonesia. Hanya dalam 6 minggu saja, kenaikan kasus konfirmasi di Indonesia mencapai hampir 5 kali lipat atau 381%

pada 21 Juni 2021 dari kurva kasus sebelumnya yang melandai di bulan Mei 2021.

Pada awalnya, peningkatan kasus tampak normal dan jumlahnya tidak terlalu signifikan, namun setelah minggu ke-4 masa liburan Idul Fitri didapatkan peningkatan kasus yang sangat tajam dan berlangsung hingga memasuki bulan Juli 2021. Terjadinya lonjakan kedua ini kemungkinan karena tingginya mobilitas masyarakat Indonesia saat mudik Idul Fitri dan masuknya varian baru COVID-19 ke tanah air yang jauh lebih menular (Satgas Penanganan COVID-19, 2021).



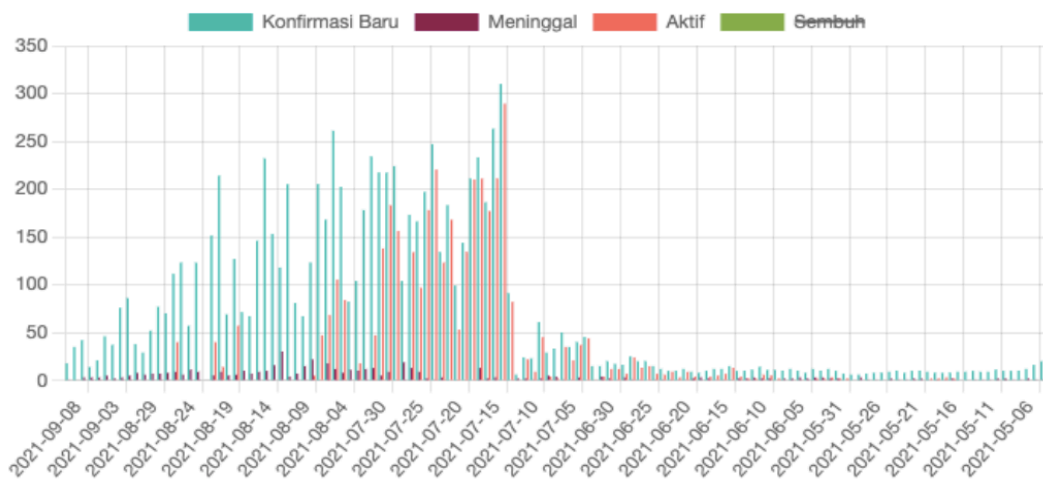
Gambar 2.2 Tren Penambahan Kasus Konfirmasi dan Meninggal COVID-19 di Indonesia

Keterangan: Terjadi gelombang kedua COVID-19 di Indonesia dimulai dari bulan Juni 2021 hingga Juli 2021 (Satgas Penanganan COVID-19, 2021).

Hingga 8 September 2021, Provinsi DKI Jakarta menempati peringkat pertama kasus terbanyak di Indonesia dengan total kasus sebesar 853.171 kasus (20,6%), sedangkan kasus kematian tertinggi di Indonesia ditempati oleh Provinsi Jawa Tengah dengan total kasus sebesar 29.058 kasus. Kedudukan Provinsi Jawa Timur di Indonesia menempati peringkat ke-4 kasus konfirmasi terbanyak dengan total kasus sebesar 388.087 kasus (9,4%), serta menempati peringkat ke-2 kasus kematian terbanyak dengan total kasus sebesar 28.798 kasus (CFR 7,4%) (Satgas Penanganan COVID-19, 2021). Berdasarkan asesmen Kementerian

Kesehatan Republik Indonesia, nilai *positivity rate* mingguan Provinsi Jawa Timur per tanggal 4 September telah mencapai 4,68%. Nilai tersebut telah mencapai standar WHO yakni *positivity rate* di bawah 5% (Kemenkes RI, 2021).

Situasi COVID-19 di Kota Malang per tanggal 8 September 2021, didapatkan bahwa Malang berstatus zona risiko sedang dengan total kasus konfirmasi sebesar 15.139 kasus, kasus aktif sebesar 265 kasus, kasus suspek sebesar 135 kasus, dan total kasus kematian sebesar 1.101 kasus (CFR 7,27%). CFR di Kota Malang terbilang masih cukup tinggi jika dibandingkan dengan nilai CFR nasional. Dapat dilihat pada **Gambar 2.3**, bahwa di Malang terjadi tren peningkatan kasus konfirmasi dan kematian pada awal bulan Juli 2021. Hal tersebut sejalan dengan adanya lonjakan kedua kasus COVID-19 di Indonesia (Satgas Penanganan COVID-19 Jatim, 2021).



Gambar 2.3 Tren Penambahan Kasus Konfirmasi, Meninggal, dan Aktif

Keterangan: Terjadi lonjakan kasus konfirmasi, meninggal, dan aktif di Malang pada bulan Juli 2021 (Satgas Penanganan COVID-19 Jatim, 2021).

Berdasarkan analisis data oleh Satuan Tugas Penanganan COVID-19, kasus konfirmasi terbanyak di Indonesia berdasarkan jenis kelamin ditempati oleh wanita (51,3%) dan berdasarkan usia ditempati oleh usia 31-45 tahun (28,7%).

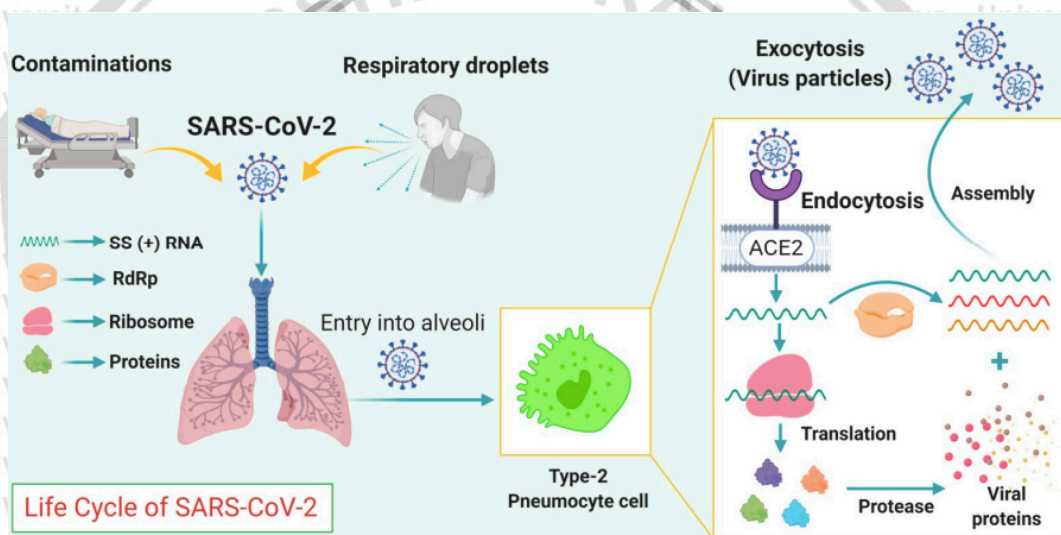
Sedangkan kasus kematian terbanyak di Indonesia berdasarkan jenis kelamin ditempati oleh Pria (52,4%) dan berdasarkan usia ditempati oleh usia ≥ 60 tahun (46,6%). Pasien dengan komorbid diabetes mellitus (9,9%) dan hipertensi (9,5%) menyumbang angka kematian terbanyak COVID-19 di Indonesia (50,1%) (Satgas Penanganan COVID-19, 2021).

2.1.4. Patogenesis dan Patofisiologi

Virus SARS-CoV-2 dapat ditularkan dari hewan ke manusia atau manusia ke manusia. Transmisi antarmanusia dapat melalui kontak, droplet respiratorius, rute oral, dan rute fekal (Burhan *et al.*, 2020). Siklus hidup virus SARS-CoV-2 terdiri dari 5 tahapan, yaitu penempelan, penetrasi, biosintesis, maturasi, dan rilis atau pelepasan virus (Jha *et al.*, 2021). Setelah terjadinya transmisi, virus akan masuk melalui saluran nafas atas dan melakukan penempelan serta fusi antara membran virus dengan plasma membran sel inang. Proses terjadinya penempelan dan fusi diperankan oleh protein S yang terdapat pada permukaan virus (Susilo *et al.*, 2020) diawali dengan menempelnya protein S pada reseptornya yang berada di sel inang, yaitu *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) (Burhan *et al.*, 2020).

Selain itu, SARS-CoV-2 juga menggunakan *Transmembrane Protease Serine 2* (TMPRSS2) untuk *priming* S protein (Handayani *et al.*, 2020). ACE2 dapat ditemukan pada mukosa oral dan nasal, nasofaring, lambung, kulit, timus, sumsum tulang, limpa, hepar, ginjal, otak, sel miokard, sel epitel alveolar paru tipe 2 (AT2), sel enterosit usus halus, sel endotel arteri dan vena, sel urothelial kandung kemih, serta otot polos (Burhan *et al.*, 2020; Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020). Sel endotel dan sel AT2 merupakan target potensial SARS-CoV-2 karena sangat banyak mengekspresikan ACE2 (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020). Setelah masuk ke dalam sel inang, virus akan mengeluarkan genom RNA ke sitoplasma dan RNA

akan masuk ke nukleus untuk replikasi. Kemudian mRNA akan ditranslasikan membentuk dua protein struktural yang nantinya dibutuhkan dalam proses perakitan. Protein yang telah terbentuk tersebut masuk ke retikulum endoplasma dan membentuk formasi kompleks nukleoprotein bersama dengan protein N dan genom RNA. Setelah terbentuk partikel virus yang lengkap, virion akan dilepaskan keluar sel inang dengan cara eksositosis (Jha *et al.*, 2021; Levani *et al.*, 2021).

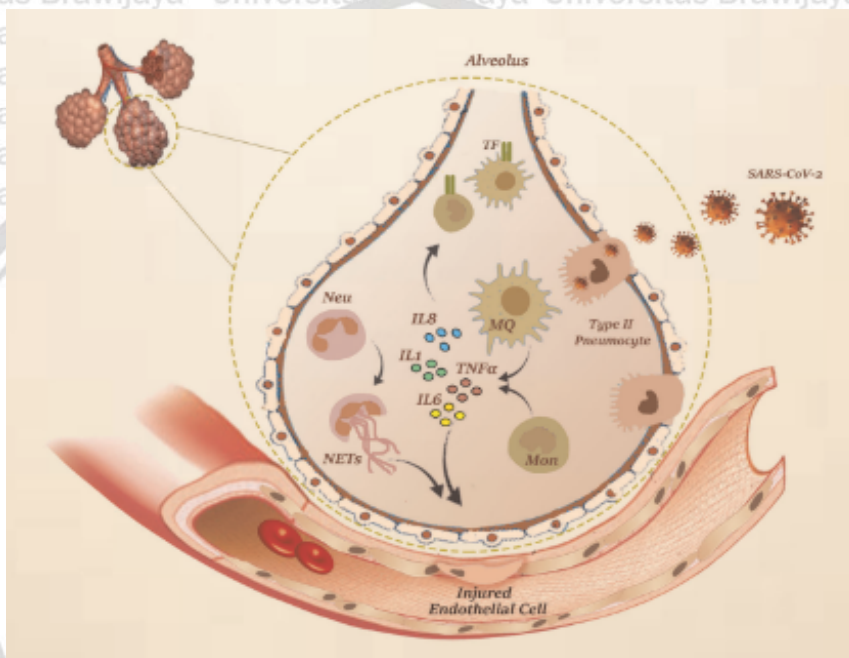


Gambar 2.4 Siklus Hidup SARS-CoV-2

Keterangan: Siklus hidup SARS-CoV-2 terdiri dari beberapa tahapan. Diawali dengan penempelan protein S virus pada ACE2, penetrasi virus kedalam sel inang, replikasi virus, translasi virus, terbentuk partikel virus yang lengkap, dan rilis virion keluar sel inang dengan cara eksositosis (Jha *et al.*, 2021).

Proliferasi dan penyebaran virus SARS-CoV-2 dalam jaringan paru-paru menyebabkan cedera pada sel endotel. Terjadinya disfungsi endotel ini memicu respon inflamasi tubuh dan aktivasi platelet untuk menutup endotelium yang rusak (Liu *et al.*, 2021). Adanya sitokin proinflamasi seperti interleukin 1 (IL-1), IL-6, IL-8, dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) meningkatkan sekresi von Willebrand Factor (vWF) dari endotelium yang cedera kemudian menyebabkan agregasi platelet (Kohansal Vajari *et al.*, 2021). Endotel mempunyai peran dalam

meregulasi fibrinolisis. Oleh karena itu, bila terjadi disfungsi endotel maka akan memicu immunotrombosis yang menyebabkan hiperkoagulopati pada pasien COVID-19 (Varga *et al.*, 2020).

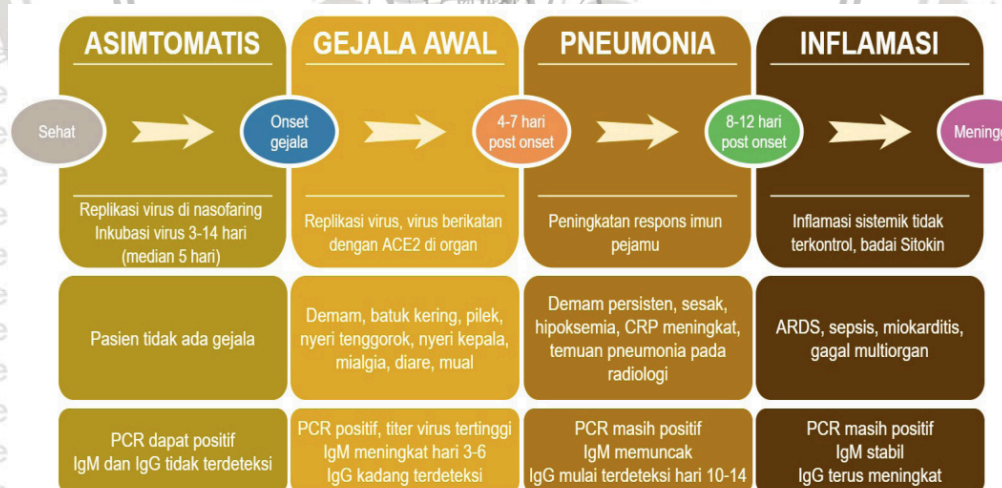


Gambar 2.5 Patofisiologi COVID-19

Keterangan: Sel imun (monosit dan leukosit lain) diaktivasi oleh *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs). Adanya stimulasi tersebut, menyebabkan infiltrasi sel imun ke paru-paru dan organ lain dan kemudian memicu produksi sitokin proinflamasi (Kohansal Vajari *et al.*, 2021).

Pada kasus COVID-19 yang berat, dapat terjadi peningkatan pelepasan sitokin dan kemokin proinflamasi (Susilo *et al.*, 2020) sehingga menyebabkan efek sitopatik dan imunopatologi yang diinduksi oleh adanya hipersitokinemia atau badai sitokin (Tursina *et al.*, 2020). Respon inflamasi sistemik yang berlebihan dapat menyebabkan jejas pada endotel (endotelopati) sistemik dan keadaan hiperkoagulasi yang meningkatkan risiko terjadinya makrotrombosis (trombosis vena dalam dan emboli paru) serta mikrotrombosis [kegagalan multi organ dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)] (Willim *et al.*, 2020).

Masa inkubasi COVID-19 adalah 3-14 hari, dimana pada masa tersebut jumlah leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak mengalami gejala. Pada fase selanjutnya, virus mulai menyebar melalui aliran darah dan menuju jaringan yang mengekspresikan ACE2. Umumnya, gejala yang timbul ada fase ini ringan. Empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala, timbul serangan kedua yang dimana pasien akan merasakan demam, mulai sesak, lesi di paru memburuk, dan limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan terjadi hiperkoagulasi. Jika fase ini tidak tertangani dengan baik, inflamasi semakin tidak terkontrol dan terjadilah badai sitokin yang menyebabkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lain (Susilo *et al.*, 2020). ARDS merupakan salah satu penyebab kematian kasus COVID-19 (Levani *et al.*, 2021).



Gambar 2.6 Skema Perjalanan Penyakit COVID-19

Keterangan: Dimulai dengan fase asimtomatis hingga fase infamasi. Tidak semua penderita COVID-19 mengalami semua fase tersebut (Susilo *et al.*, 2020).

2.1.5. Patofisiologi *Consumptive Coagulopathy*

Infeksi COVID-19 dapat menyebabkan manifestasi klinis yang beragam.

Infeksi yang berat tidak hanya menyerang usia tua dan pasien dengan komorbid saja, melainkan usia muda tanpa komorbid juga dapat terkena. Kegagalan

pernafasan merupakan penyebab kematian utama COVID-19, tetapi aktivasi koagulasi disertai reaksi imun atau inflamasi yang berlebih (badai sitokin), trombosis, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), dan kegagalan multiorgan juga dapat menjadi penyebab kematian. Utamanya, trombosis dan DIC dapat menyebabkan penurunan kondisi yang cepat. Berdasarkan sebuah penelitian, tingkat komplikasi COVID-19 akibat DIC sebesar 0,6% pada *survivor* dan 71,4% pada *non-survivor* (Asakura dan Ogawa, 2021). *Consumptive coagulopathy* merupakan ciri khas *Sepsis-Induced Coagulopathy* dan DIC. Namun, jenis koagulopati tersebut biasanya tidak terlihat pada fase awal COVID-19. DIC ditandai dengan terjadinya trombosis mikrovaskular yang luas sehingga dapat mengganggu suplai darah ke berbagai organ yang kemudian hal tersebut menyebabkan kegagalan organ (Iba *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 menimbulkan sifat trombotik dengan merusak sel endotel vaskular sehingga memicu aktivasi koagulasi pada mikrosirkulasi paru-paru. Bila aktivasi koagulasi tersebut terjadi secara sistemik, maka disebut dengan COVID-19-associated *coagulopathy* (CAC). Kondisi CAC dapat berprogresi menjadi DIC seiring dengan memberatnya penyakit (Iba *et al.*, 2021).

Infeksi langsung SARS-CoV-2 pada sel endotel vaskular berhubungan dengan tingginya insiden komplikasi trombotik pada pasien COVID-19. Adanya cedera endotel memicu rilisnya *von Willebrand factor* (vWF) dan angiopoietin 2 dari *Weibel-Palade body* yang berada di sel endotel menuju sirkulasi. Hal tersebut menyebabkan aktivasi platelet dan interaksi antara platelet dengan dinding pembuluh darah, sehingga terbentuklah agregasi platelet. Angiopoietin 2 terbukti meningkat pada COVID-19 dan memiliki peran dalam menginduksi reaksi prokoagulan dan proinflamasi. Disamping itu, SARS-CoV-2 diketahui menempel

pada reseptornya yaitu *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) untuk dapat masuk ke sel inang (Iba *et al.*, 2021). Adanya penempelan pada ACE2 tersebut menyebabkan tidak terjadinya aktivitas enzimatik dalam mengkonversi angiotensin II menjadi angiotensin, sehingga tidak dihasilkan *nitric oxide* (NO) yang memiliki peran dalam menekan agregasi platelet dan vasodilatasi. Hal tersebut berkontribusi terhadap proses vasokonstriksi, penurunan aliran darah, dan formasi klot (Iba *et al.*, 2021, 2020). Pada CAC, formasi klot awalnya terlokalisir di dalam paru-paru, tetapi pada fase lanjut terjadi aktivasi koagulasi secara sistemik dan terjadi mikrotrombosis diseminata pada berbagai organ (Iba *et al.*, 2021).

Proses inflamasi dan koagulasi merupakan respon terhadap infeksi. Kedua respon tersebut akan meningkat bila penyakit berprogres menjadi lebih parah dan hal itu dapat melukai inang. Mekanisme pertahanan inang meliputi sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan protein komplemen dapat menginduksi koagulopati dan disregulasi inflamasi pada eksaserbasi infeksi COVID-19. Selain itu, neutrofil juga memiliki peran sebagai sistem kekebalan bawaan dalam mengaktifkan koagulasi pada infeksi akut.

Neutrofil yang aktif menginduksi koagulopati melalui pelepasan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) dan *neutrophil extracellular traps* (NETs).

Selanjutnya, neutrofil yang teraktivasi akan menempel dan merusak sel endotel serta mempercepat pembentukan trombus pada sepsis. Menurut sebuah penelitian, NET menimbulkan gambaran trombotik pada pasien COVID-19 dengan memicu imunotrombosis (Iba *et al.*, 2020).

2.1.6. Definisi Kasus COVID-19

Kasus COVID-19 diklasifikasikan menjadi kasus suspek, kasus *probable*, dan kasus konfirmasi. Klasifikasi tersebut berdasarkan penilaian kriteria klinis, kriteria epidemiologis, dan kriteria pemeriksaan penunjang. Berikut adalah rincian klasifikasi kasus COVID-19 (Kementerian Kesehatan RI, 2021):

1. Kasus Suspek

Kasus suspek adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:

a. Orang yang memenuhi salah satu kriteria klinis:

- 1) Demam akut dan batuk; atau
- 2) Minimal 3 gejala berikut: demam, batuk, lemas, sakit kepala, nyeri otot, nyeri tenggorokan, pilek/hidung tersumbat, sesak nafas, anoreksia/mual/muntah, diare, atau penurunan kesadaran; atau
- 3) Pasien dengan infeksi saluran nafas (ISPA) berat dengan riwayat demam/demam ($> 38^{\circ}\text{C}$) dan batuk yang terjadi dalam 10 hari terakhir, serta membutuhkan perawatan rumah sakit; atau
- 4) Anosmia (kehilangan penciuman) akut tanpa penyebab lain yang teridentifikasi; atau
- 5) Ageusia (kehilangan pengecap) akut tanpa penyebab lain yang teridentifikasi.

b. Seseorang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus *probable*/konfirmasi COVID-19/kluster COVID-19 dan memenuhi kriteria klinis pada huruf a.

c. Seseorang dengan hasil pemeriksaan *Rapid Diagnostic Test Antigen* (RDT-Ag) positif sesuai dengan penggunaan RDT-Ag pada kriteria

wilayah A dan B, tidak memiliki gejala, dan bukan merupakan kontak erat (penggunaan RDT-Ag mengikuti ketentuan yang berlaku).

2. Kasus *Probable*

Kasus *probable* adalah kasus suspek yang meninggal dengan gambaran klinis meyakinkan COVID-19 dan memiliki salah satu kriteria berikut:

- a. Tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium NAAT atau RDT-Ag; atau
- b. Hasil pemeriksaan laboratorium NAAT/RDT-Ag tidak memenuhi kriteria kasus konfirmasi maupun bukan COVID-19 (*discarded*).

3. Kasus Terkonfirmasi

Kasus terkonfirmasi adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:

- a. Seseorang dengan pemeriksaan laboratorium NAAT positif.
- b. Memenuhi kriteria kasus suspek atau kontak erat dan hasil pemeriksaan RDT-Ag positif di wilayah sesuai penggunaan RDTAg pada kriteria wilayah B dan C.
- c. Seseorang dengan hasil pemeriksaan RDT-Ag positif sesuai dengan penggunaan RDT-Ag pada kriteria wilayah C.

2.1.7. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis COVID-19 bervariasi mulai dari gejala infeksi saluran nafas atas (ISPA) ringan hingga berat, bahkan dapat juga menyebabkan ARDS, sepsis, dan syok sepsis. Berikut manifestasi klinis yang berhubungan dengan infeksi COVID-19 (Kementerian Kesehatan RI, 2020):

Tabel 2.3 Manifestasi Klinis COVID-19

<p><i>Uncomplicated illness</i></p>	<p>Pasien dengan gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, nyeri otot. Perlu diwaspadai pada usia lanjut dan <i>immunocompromised</i> karena gejala dan tanda tidak khas.</p>
<p>Pneumonia ringan</p>	<p>Pasien dengan pneumonia dan tidak ada tanda pneumonia berat. Anak dengan pneumonia ringan mengalami batuk atau kesulitan bernafas disertai nafas cepat (takipnea) tanpa adanya tanda pneumonia berat. Berikut frekuensi nafas yang dikategorikan dalam takipnea sesuai usia: Usia < 2 bulan = $\geq 60x$/menit Usia 2-11 bulan = $\geq 50x$/menit Usia 1-5 tahun = $\geq 40x$/menit</p>
<p>Pneumonia berat atau ISPA berat</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pasien remaja atau dewasa dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran nafas, ditambah satu dari: frekuensi nafas > 30x/menit, <i>distress</i> pernafasan berat, atau saturasi oksigen (SpO₂) < 90% pada udara kamar. - Pasien anak dengan batuk atau kesulitan bernafas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini: <ol style="list-style-type: none"> 1. Sianosis sentral atau SpO₂ < 90%; 2. <i>Distress</i> pernafasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat); 3. Tanda pneumonia berat: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang. <p>Tanda lain dari pneumonia, yaitu tarikan dinding dada; takipnea: usia < 2 bulan = $\geq 60x$/menit, usia 2-11 bulan = $\geq 50x$/menit; usia 1-5 tahun = $\geq 40x$/menit; usia > 5 tahun = $\geq 30x$/menit. Diagnosis ini berdasarkan klinis; pencitraan dada yang dapat menyingkirkan komplikasi.</p>
<p><i>Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu. - Pencitraan dada (CT scan toraks, atau ultrasonografi paru): opasitas bilateral, efusi pluera yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul. - Penyebab edema: gagal nafas yang bukan akibat gagal jantung atau kelebihan cairan. Perlu pemeriksaan objektif (seperti ekokardiografi) untuk menyingkirkan bahwa penyebab edema bukan akibat hidrostatis jika tidak ditemukan faktor risiko. - Kriteria ARDS pada dewasa:

	<ol style="list-style-type: none"> 1. ARDS ringan: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (dengan PEEP atau <i>continuous positive airway pressure</i> (CPAP) $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) 2. ARDS sedang: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) 3. ARDS berat: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ dengan PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, atau yang tidak diventilasi) 4. Ketika PaO_2 tidak tersedia, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ mengindikasikan ARDS (termasuk pasien yang tidak diventilasi) <p>- Kriteria ARDS pada anak berdasarkan <i>Oxygenation Index</i> (OI) dan <i>Oxygenation Index</i> (OI) menggunakan SpO_2:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ atau $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$: <i>Bilevel noninvasive ventilation</i> (NIV) atau CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ dengan menggunakan <i>full face mask</i> 2. ARDS ringan (ventilasi invasif): $4 \leq \text{Oxygenation Index (OI)} < 8$ atau $5 \leq \text{OSI} < 7,5$ 3. ARDS sedang (ventilasi invasif): $8 \leq \text{OI} < 16$ atau $7,5 \leq \text{OSI} < 12,3$ 4. ARDS berat (ventilasi invasif): $\text{OI} \geq 16$ atau $\text{OSI} \geq 12,3$
<p>Sepsis</p>	<p>- Pasien dewasa: Disfungsi organ yang mengancam nyawa disebabkan oleh disregulasi respon tubuh terhadap dugaan atau terbukti infeksi*. Tanda disfungsi organ meliputi: perubahan status mental/kesadaran, sesak napas, saturasi oksigen rendah, urin output menurun, denyut jantung cepat, nadi lemah, ekstremitas dingin atau tekanan darah rendah, ptekie atau purpura atau <i>mottled skin</i>, atau hasil laboratorium menunjukkan koagulopati, trombositopenia, asidosis, laktat yang tinggi, hiperbilirubinemia.</p> <p>- Pasien anak: terhadap dugaan atau terbukti infeksi dan kriteria <i>systemic inflammatory response syndrome</i> (SIRS) ≥ 2, dan disertai salah satu dari: suhu tubuh abnormal atau jumlah sel darah putih abnormal.</p>
<p>Syok Sepsis</p>	<p>- Pasien dewasa: hipotensi yang menetap meskipun sudah dilakukan resusitasi cairan dan membutuhkan vasopresor untuk mempertahankan <i>mean arterial pressure</i> (MAP) $\geq 65 \text{ mmHg}$ dan kadar laktat serum $> 2 \text{ mmol/L}$.</p> <p>- Pasien anak: hipotensi (Tekanan darah sistolik $<$ persentil 5 atau $> 2 \text{ SD}$ di bawah normal usia) atau terdapat 2-3 gejala dan tanda berikut: perubahan</p>

	status mental atau kesadaran; takikardia atau bradikardia (HR < 90 x/menit atau >160x/menit pada bayi dan HR < 70x/menit atau >150 x/menit pada anak); waktu pengisian kembali kapiler yang memanjang (> 2 detik) atau vasodilatasi hangat dengan <i>bounding pulse</i> ; takipnea; <i>mottled skin</i> atau ruam ptekie atau purpura; peningkatan laktat; oliguria; hipertermia atau hipotermia.
--	---

2.1.8. Diagnosis

Diagnosis COVID-19 dapat ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Dalam anamnesis, gejala yang dapat ditemukan bervariasi sesuai tingkat keparahan penyakit. Gejala utama yang dapat ditemukan yaitu, demam, batuk kering (sebagian kecil batuk berdahak), dan sulit bernafas atau sesak. Namun, demam tidak selalu ditemukan pada setiap kasus. Gejala tambahan lainnya yang dapat ditemukan yaitu, nyeri kepala, mialgia, *fatigue*, diare, dan batuk darah (Burhan *et al.*, 2020).

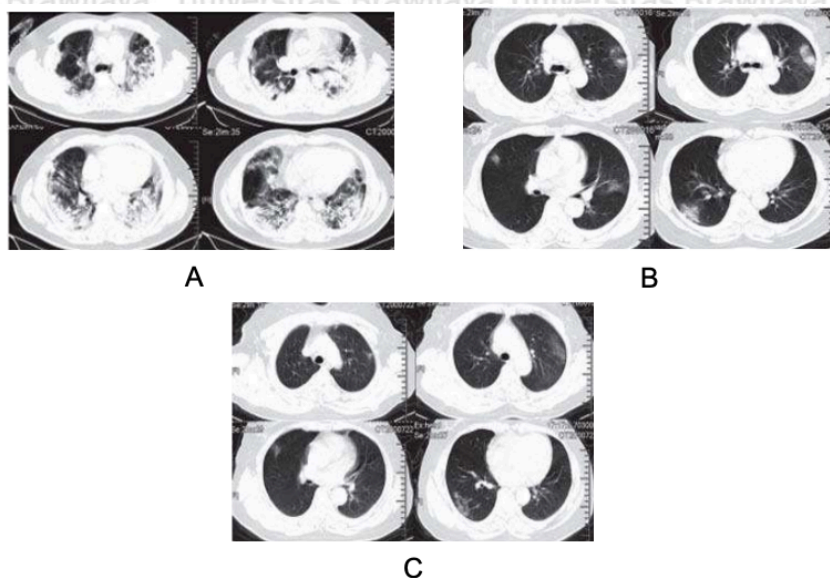
Dalam anamnesis juga didapatkan riwayat perjalanan pasien ke wilayah dengan transmisi lokal COVID-19 dalam 14 hari terakhir sebelum muncul gejala. Selain itu, juga dapat dilakukan *tracing contact* dengan menanyakan kepada pasien riwayat kontak dengan kasus konfirmasi atau *probable* COVID-19 dalam 14 hari terakhir sebelum timbul gejala (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2020).

Pada pemeriksaan fisik paru ditemukan tanda klinis yang bervariasi tergantung dari ringan dan beratnya manifestasi klinis. Tingkat kesadaran pasien bervariasi mulai dari *compos mentis* hingga penurunan kesadaran. Pada pemeriksaan inspeksi dinding dada dapat tampak simetris atau tidak simetris.

Pada pemeriksaan palpasi dapat ditemukan fremitus raba mengeras atau redup pada bagian konsolidasi. Sedangkan, pada pemeriksaan auskultasi dapat

ditemukan suara nafas bronkovesikuler atau bronkial dan ronki kasar. Tanda-tanda vital yang ditemukan berupa frekuensi nadi meningkat, frekuensi nafas meningkat, tekanan darah normal atau menurun, dan suhu tubuh normal atau meningkat. Pasien dapat disertai rektraksi otot pernafasan (Burhan *et al.*, 2020).

Pemeriksaan penunjang yang rutin dilakukan diantaranya adalah pemeriksaan radiologi, pemeriksaan *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR), pemeriksaan darah perifer, serta pemeriksaan kimia darah lainnya. Pada tahap awal penyakit, dalam foto radiologi (foto toraks dan CT scan) dapat terlihat bayangan multipel plak kecil dengan perubahan intersisial yang jelas di perifer paru yang kemudian berkembang menjadi bayangan multipel *ground-glass* dan infiltrat di kedua paru. Pada kasus yang berat, dapat ditemukan konsolidasi paru bahkan "*white lung*" serta efusi pleura (jarang terjadi) (Burhan *et al.*, 2020). Pemeriksaan foto toraks kurang sensitif dibandingkan dengan CT scan, karena sekitar 40% kasus tidak ditemukan kelainan pada foto toraks (Susilo *et al.*, 2020).



Gambar 2.7 CT Scan Toraks Pasien Pneumonia COVID-19

Keterangan: (A) gambaran *multiple lobular bilateral* dan area subsegmental konsolidasi pada hari ke-15 setelah onset gejala. (B) gambaran opasitas *ground-glass bilateral* dan area subsegmental konsolidasi pada hari ke-8 setelah onset gejala. (C) gambaran *ground-glass opacity bilateral* pada hari ke-12 setelah onset gejala (Burhan *et al.*, 2020).

Pemeriksaan RT-PCR merupakan *gold standard* dalam menegakkan diagnosis pasti COVID-19 (Handayani *et al.*, 2020). Sampel dapat diambil dari saluran nafas atas dengan cara swab tenggorok (nasofaring dan orofaring) atau dari saluran nafas bawah dengan mengambil sputum, *bronchoalveolar lavage* (BAL), dan aspirat endotrakeal bila menggunakan *endotracheal tube*.

Direkomendasikan mengambil spesimen dari saluran nafas atas dan bawah sekaligus untuk eksklusi diagnosis. Jika sampel akan digunakan untuk keperluan pencegahan transmisi dan infeksi, spesimen dapat diambil sesering mungkin (harian) (Burhan *et al.*, 2020).

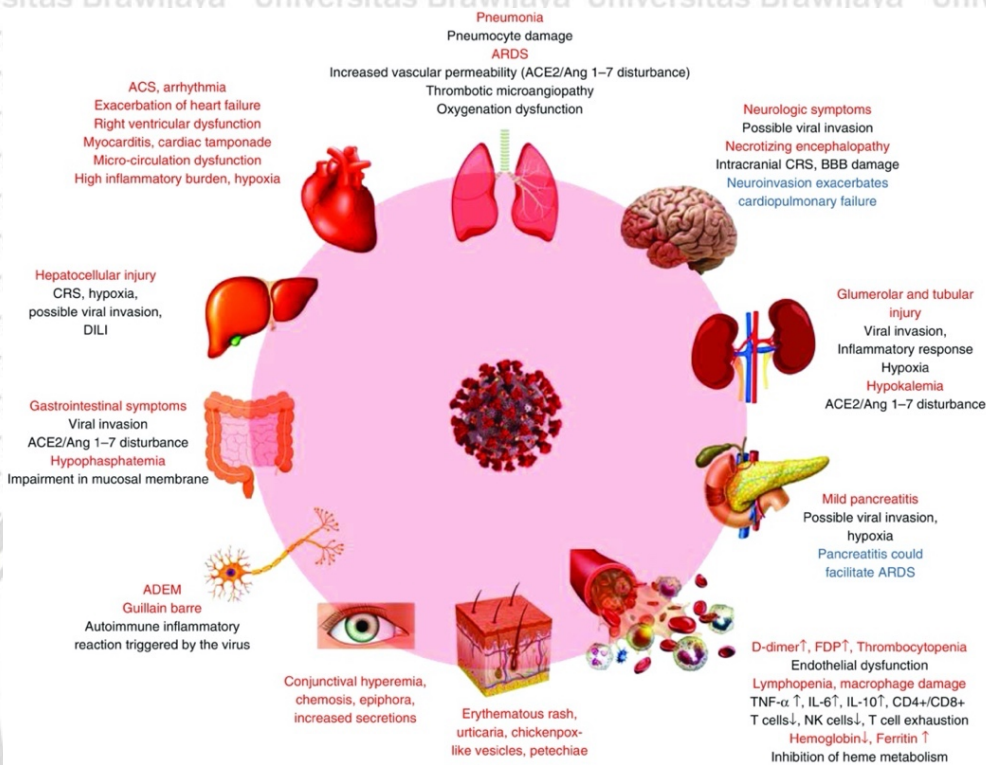
Hasil pemeriksaan darah perifer lengkap pada pasien COVID-19 dapat berupa leukopenia atau normal, serta limfositopenia. Pada kebanyakan pasien, Laju Endap Darah (LED) dan *C-Reactive Protein* (CRP) meningkat. Pada pasien pneumonia berat hingga sepsis, hasil pemeriksaan kimia darah lainnya dapat

menunjukkan gangguan fungsi hepar, gangguan fungsi ginjal, peningkatan

Prothrombine Time (PT), peningkatan D-dimer, dan peningkatan laktat (Burhan *et al.*, 2020; Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2020).

2.1.9. Komplikasi

Komplikasi dan penyebab kematian utama pada pasien COVID-19 adalah ARDS, tetapi berdasarkan studi observasional (Willim *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020), dari 52 pasien COVID-19 mengalami komplikasi lain selain ARDS, seperti gangguan ginjal akut (29%), jejas kardiak (23%), disfungsi hepar (29%), dan pneumothorax (2%). Komplikasi COVID-19 dapat melibatkan berbagai sistem dan organ manusia, seperti sistem respirasi, sistem kardiovaskular, sistem saraf pusat, sistem saraf tepi, sistem imun, sistem endokrin, obstetrik dan ginekologi, neuromuskular, organ ginjal, saluran pencernaan, organ hepar, ketidakseimbangan elektrolit, hematologi, koagulopati, organ mata, kulit, dan kegagalan multiorgan (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).



Gambar 2.8 Komplikasi Klinis COVID-19

Keterangan: Ilustrasi tersebut menunjukkan sistem dan organ yang terdampak oleh keparahan penyakit COVID-19 (Kordzadeh-Kermani *et al.*, 2020).

Meskipun manifestasi COVID-19 didominasi oleh manifestasi respiratorik, belakangan ini menunjukkan bahwa pasien COVID-19 derajat berat seringkali mengalami gangguan koagulasi (koagulopati). Hal ini berhubungan dengan peningkatan mortalitas yang signifikan pada pasien COVID-19. Selain itu, adanya badai sitokin pada pasien COVID-19 derajat berat menyebabkan respon inflamasi sistemik berlebihan sehingga terjadi jejas endotel (endoteliopati) sistemik dan keadaan hiperkoagulasi. Keadaan hiperkoagulasi pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan risiko terjadinya komplikasi makrotrombosis dan mikrotrombosis. Manifestasi makrotrombosis dapat berupa tromboemboli vena [*Deep Vein Thrombosis* (DVT) dan emboli paru] atau arteri (stroke), sedangkan mikrotrombosis berperan dalam terjadinya ARDS dan kegagalan multiorgan.

Berdasarkan penelitian Willim, *et al.*, insiden kumulatif komplikasi trombosis adalah sebesar 31%, dengan kejadian tromboemboli vena (terutama emboli paru) merupakan komplikasi trombosis terbanyak (27%) (Willim *et al.*, 2020).

Jenis kelamin dan usia terbukti berperan dalam memengaruhi tingkat keparahan komplikasi COVID-19 seorang individu. Tingkat rawat inap dan kematian pada anak-anak < 0,1%, sedangkan pada pasien yang lebih tua meningkat > 10%. Hal ini dikarenakan seluruh proses fisiologis dan seluler akan menurun seiring bertambahnya usia, termasuk penurunan respon imun dan inflamasi, yang dimana ini mendukung terjadinya badai sitokin. Selain itu, kondisi komorbid cenderung terus meningkat seiring bertambahnya usia (Promislow dan Anderson, 2020).

Berdasarkan jenis kelamin, pria lebih rentan mengalami komplikasi yang parah dibandingkan dengan wanita dikarenakan faktor biologis, psikososial, dan kebiasaan (Griffith *et al.*, 2020). Dari segi faktor biologis wanita memiliki dua buah kromosom X, yang dimana kromosom X mengandung *high-density* gen yang berhubungan dengan imunitas. Selain itu, hormon estrogen pada wanita juga turut memproteksi kesehatan kardiovaskular dan memodulasi sistem imun adaptif (Pirhadi *et al.*, 2020). Sedangkan dari segi psikososial dan kebiasaan, pria cenderung lebih sering memiliki aktivitas di luar, kebiasaan merokok dan minum alkohol, kurangnya perhatian terhadap kebersihan, dan lain sebagainya (Griffith *et al.*, 2020).

2.2. Platelet, Mean Platelet Volume (MPV), dan Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR)

2.2.1. Definisi dan Peran

Platelet atau trombosit, dapat disebut juga keping darah, merupakan fragmen sitoplasma megakariosit (Lestari, 2019) dan merupakan komponen darah paling berlimpah kedua setelah eritrosit (Stegner *et al.*, 2017). Produksi platelet berlangsung di sumsum tulang dan akan dirilis ke sirkulasi (Stegner *et al.*, 2017). Proses proliferasi dan diferensiasi megakariosit diperankan oleh faktor pertumbuhan hematopoietik trombopoietin (TPO) (Korniluk *et al.*, 2019). Platelet memiliki bentuk cakram bikonveks dengan diameter 0,75-2,25 μm , tidak berinti, dan memiliki berat jenis kecil. Pemeriksaan hitung darah terutama platelet, merupakan pemeriksaan yang rutin dilakukan di laboratorium klinik. Rentang normal platelet adalah 150 - 400 ($10^3/\mu\text{L}$) atau 150.000 – 400.000 ($10^9/\text{L}$) (Lestari, 2019).

Platelet memiliki peran penting dalam hemostasis dan trombotik. Dalam beberapa tahun belakangan ini, platelet diketahui turut berperan dalam fungsi inflamasi untuk memodulasi respon imun saat terjadi penyakit infeksi. Platelet mengandung berbagai immunoreseptor yang memungkinkan mereka untuk mengenali patogen intravaskular (Portier dan Campbell, 2021). Meskipun begitu, aktivasi patologis platelet akibat invasi patogen yang berlebihan, kerusakan dinding pembuluh darah, atau pemicu inflamasi noninfeksius seringkali dapat menyebabkan tromboinflamasi yang dapat merugikan sel inang dan berkontribusi terhadap patofisiologi penyakit (Guo dan Rondina, 2019). Kondisi trombositopenia sering terjadi pada infeksi akut dan berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit (Claushuis *et al.*, 2016). Peningkatan permeabilitas vaskular juga umum

terjadi selama tromboinflamasi dan infeksi. Kedua proses tersebut erat kaitannya dengan vaskulopati inflamasi dan trombosis (Middleton *et al.*, 2016).

Mean Platelet Volume (MPV) adalah ukuran platelet rata-rata yang beredar dalam sirkulasi. Hal itu menunjukkan bahwa MPV memiliki hubungan antara sintesis platelet di sumsum tulang dengan kerusakan sel (Schmoeller *et al.*, 2017).

Selain itu, MPV juga berkorelasi dengan aktivitas platelet. MPV merupakan salah satu parameter platelet dan nilainya didapatkan dari perhitungan mesin analisis hematologi pada pemeriksaan darah lengkap. Perhitungan nilai MPV didapatkan dengan cara membagi nilai *plateletcrit* (PCT) dengan jumlah platelet (Budak *et al.*, 2016). Rentang nilai normal MPV adalah 7,5-12 fL. Dalam kondisi fisiologis, nilai MPV berbanding terbalik dengan jumlah platelet. Peningkatan nilai MPV mengindikasikan adanya peningkatan platelet imatur dalam sirkulasi, peningkatan sintesis platelet sebagai respon tubuh terhadap trombositopenia, peningkatan agregasi platelet, dan pelepasan *thromboxane A2* (TXA2) (Korniluk *et al.*, 2019). MPV diketahui bermanfaat sebagai indikator prognosis pasien kritis. Kombinasi jumlah platelet dan MPV lebih signifikan secara klinis dibandingkan jumlah platelet atau MPV saja (Zhong dan Peng, 2021).

Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR) merupakan rasio antara *Mean Platelet Volume* (MPV) dengan jumlah platelet. Peran MPR diduga sebagai marker penting dalam inflamasi dan penyakit infeksi. Pada beberapa penyakit, peningkatan MPR berhubungan dengan prognosis yang buruk, seperti pneumonia setelah stroke iskemik, sepsis, penyakit kritis, penyakit kardiovaskular, *febrile epilepsy* pada anak, dan tumor ganas (Zhong dan Peng, 2021). Adanya peningkatan MPR dapat memprediksi mortalitas 30 hari pada pasien stroke iskemik yang menderita pneumonia (Nageeb *et al.*, 2018) dan merupakan faktor

risiko *independent* terjadinya pneumonia berat pada pasien COVID-19 (Zhong dan Peng, 2021). Selain itu, MPR diketahui dapat dijadikan sebagai biomarker laboratorium yang signifikan untuk memprediksi kematian pada pasien *Community-Acquired Pneumonia* (CAP) (Cho *et al.*, 2020).

2.2.2. Hubungan Platelet, Mean Platelet Volume (MPV), dan Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR) dengan Mortalitas COVID-19

Berdasarkan analisa sampel darah pasien derajat berat dan kritis di Wuhan, didapatkan aktivitas sel T yang berlebihan dalam memproduksi *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) dan IL-6. GM-CSF menstimulasi beragam faktor inflamasi sehingga terjadi badai sitokin dan kerusakan organ oleh imunitas. Badai sitokin akan menghancurkan sel progenitor hematopoietik di sumsum tulang sehingga produksi primer platelet menurun. Virus SARS-CoV-2 dapat menginvasi sel sumsum tulang sehingga menyebabkan penurunan formasi platelet dan mengarah pada trombositopenia. Selain itu, COVID-19 juga dapat meningkatkan kadar autoantibodi dan kompleks imun sehingga mengakibatkan penghancuran spesifik platelet oleh sistem kekebalan. Adanya infeksi virus dan inflamasi menyebabkan kerusakan jaringan paru-paru dan sel endotel. Hal ini memicu aktivasi platelet di paru-paru, agregasi platelet, dan pembentukan mikrotrombus, yang dimana akan meningkatkan konsumsi platelet. Hal itu semua memicu trombositopenia pasien COVID-19, khususnya pasien derajat berat (Xu *et al.*, 2020).

Beberapa studi menunjukkan bahwa trombositopenia lebih sering terjadi pada pasien COVID-19 derajat berat dibandingkan derajat ringan. Trombositopenia merupakan faktor risiko independen dalam progresi penyakit COVID-19 dan kematian di rumah sakit (Amgalan dan Othman, 2020). Selain itu, kondisi

trombositopenia meningkatkan risiko kematian tiga kali lipat dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalaminya (Liu *et al.*, 2020).

Berdasarkan studi Liu *et al.*, pasien COVID-19 dengan trombositopenia secara signifikan memiliki MPV yang tinggi dibandingkan pasien dengan jumlah platelet normal (Liu *et al.*, 2020). Hal tersebut dikarenakan COVID-19 berhubungan dengan peningkatan produksi platelet ukuran besar dan platelet imatur sebagai respon trombositopenia (Daniels *et al.*, 2021). Ukuran platelet yang lebih besar meningkatkan potensi hemostatik, mengikat lebih banyak fibrinogen, dan memiliki tingkat fosforilasi yang lebih besar setelah stimulasi thrombin dibandingkan dengan platelet yang lebih kecil (Wool dan Miller, 2021). Selain itu, ukuran platelet yang besar dan platelet imatur di sirkulasi mencerminkan aktivitas platelet. Peningkatan MPV secara signifikan berhubungan dengan tingkat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19 (Daniels *et al.*, 2021) serta dapat menjadi prediktor dan biomarker prognostik yang berguna pada kejadian trombotik (Daniels *et al.*, 2021).

Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR) merupakan salah satu pemeriksaan hematologi yang berguna dalam menilai tingkat keparahan COVID-19. Sebuah penelitian oleh Fois *et al* menunjukkan adanya peningkatan nilai MPR pada pasien *non-survivor* COVID-19 (Fois *et al.*, 2020). Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa tingginya nilai MPR merupakan faktor risiko *independent* terjadinya pneumonia berat pada pasien COVID-19. Mekanisme patofisiologi MPR dalam memprediksi prognosis buruk pada pasien COVID-19 masih belum jelas.

Tetapi mungkin berhubungan dengan mekanisme berikut. Pertama, saat kondisi inflamasi, produksi platelet akan meningkat karena terjadi peningkatan sintesis trombopoietin yang dimediasi oleh berbagai sitokin inflamasi seperti interleukin-1

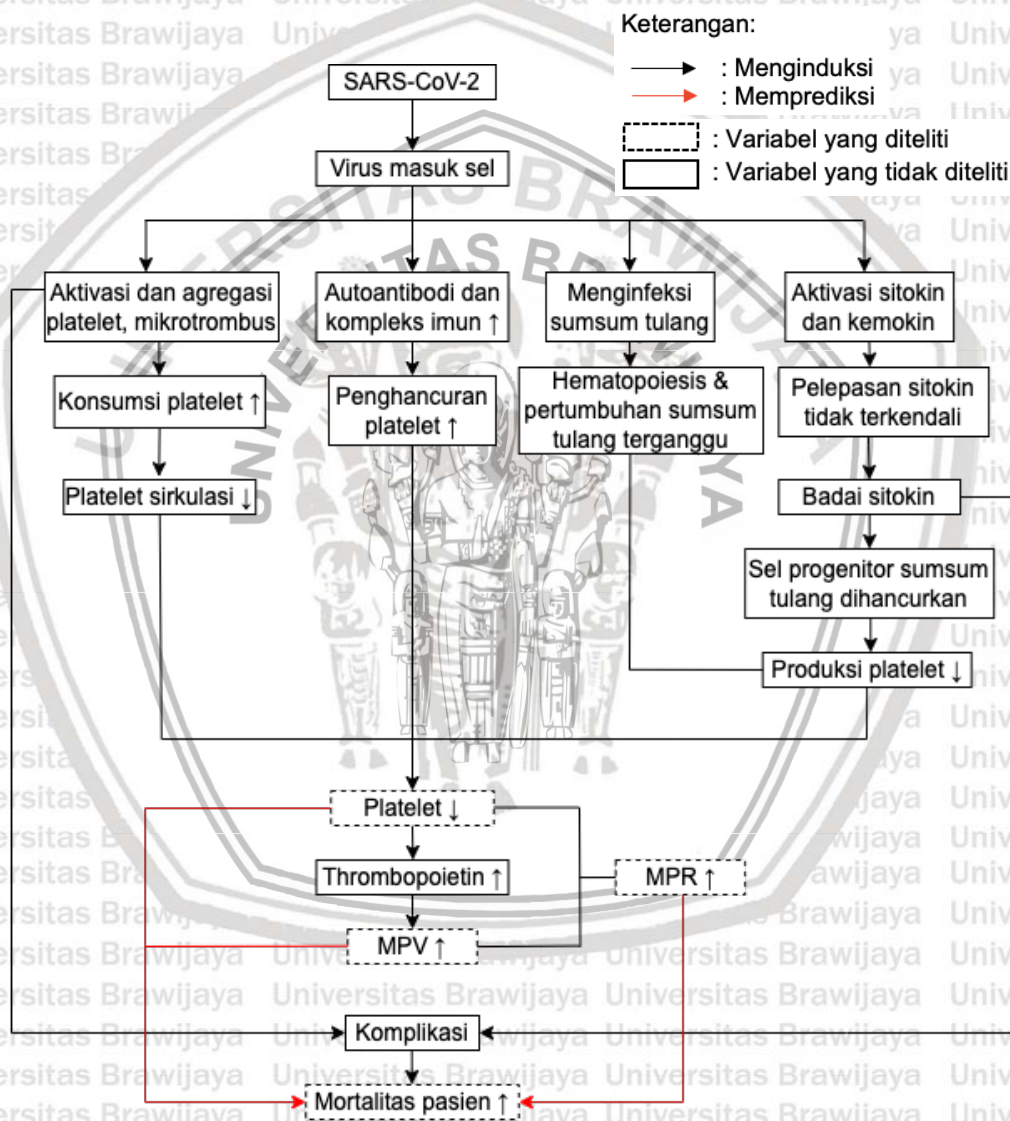
(IL-1), IL-3, IL-6, dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α). Sitokin tersebut juga menyebabkan peningkatan ekspresi platelet imatur dalam aliran darah sehingga menyebabkan peningkatan *Mean Platelet Volume* (MPV). Kedua, MPV mencerminkan metabolisme dan proliferasi megakariosit dan produksi platelet di sumsum tulang. Ketiga, prognosis buruk pada pasien dengan penurunan jumlah platelet dan peningkatan MPV kemungkinan terkait dengan peningkatan risiko stres oksidatif, trombosis, dan apoptosis pada platelet yang aktif (Zhong dan Peng, 2021).



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Virus SARS-CoV-2 dapat ditransmisikan dari hewan ke manusia atau dari

manusia ke manusia (Burhan *et al.*, 2020). Setelah terjadinya transmisi, virus akan masuk melalui saluran nafas atas dan melakukan penempelan serta fusi antara membran virus dengan plasma membran sel inang. Proses penempelan dan fusi diperankan oleh protein S dengan diawali *priming* protein S oleh Transmembran Protease Serin 2 (TMPRSS2) (Handayani *et al.*, 2020). Protein S akan menempel dengan reseptornya yang berada di permukaan sel inang, yaitu *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2), dan menginfeksi sel yang mengekspresikan ACE2 (Handayani *et al.*, 2020). Proliferasi dan penyebaran virus SARS-CoV-2 dalam jaringan menyebabkan cedera pada sel endotel. Terjadinya disfungsi endotel ini memicu respon inflamasi tubuh dan aktivasi platelet untuk menutup endotelium yang rusak (Liu *et al.*, 2021).

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pada pasien berat dan *non-survivor* COVID-19 didapatkan penurunan *Mean Platelet Volume to Platelet Ratio* (MPR) (Fors dan Fernández-moreira, 2021). MPR merupakan rasio antara *Mean Platelet Volume* (MPV) dengan jumlah platelet. Pada pasien COVID-19 derajat berat, seringkali hasil pemeriksaan laboratoriumnya menunjukkan penurunan jumlah platelet (trombositopenia) (Amgalan dan Othman, 2020). Secara garis besar terdapat tiga mekanisme terjadinya trombositopenia pada pasien COVID-19, yaitu peningkatan penghancuran platelet, penurunan platelet dalam sirkulasi darah, dan penurunan produksi primer platelet. Peningkatan penghancuran platelet terjadi akibat SARS-CoV-2 memicu peningkatan autoantibodi dan kompleks imun, sehingga platelet akan dianggap sebagai patogen oleh imunitas tubuh. Cedera pada jaringan paru-paru dan sel endotel paru yang diakibatkan oleh infeksi virus akan memicu aktivasi platelet sehingga menyebabkan agregasi dan formasi mikrotrombus, yang dimana hal tersebut akan meningkatkan konsumsi platelet

oleh tubuh. Adanya reaksi inflamasi akibat invasi virus ke dalam sel akan memicu pengeluaran sitokin dan kemokin proinflamasi seperti interleukin 1 (IL-1), IL-6, IL-8, dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) (Kohansal Vajari *et al.*, 2021). Pada kasus COVID-19 yang berat, inflamasi semakin tidak terkontrol dan terjadi pelepasan sitokin yang tidak terkendali atau dapat disebut dengan badai sitokin (Susilo *et al.*, 2020). Badai sitokin menyebabkan kerusakan sel progenitor hematopoietik di sumsum tulang sehingga produksi platelet menurun. Di lain sisi, virus SARS-CoV-2 dapat menginvasi sel sumsum tulang dan platelet melalui reseptor CD13. Hal tersebut menyebabkan apoptosis dan hambatan pertumbuhan pada sumsum tulang, sehingga mengarah pada gangguan hematopoiesis dan trombositopenia (Xu *et al.*, 2020). Kondisi trombositopenia meningkatkan risiko kematian tiga kali lipat dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalaminya (Y. Liu *et al.*, 2020).

Kondisi trombositopenia pada pasien COVID-19 secara signifikan berhubungan dengan peningkatan *Mean Platelet Volume* (MPV) (Y. Liu *et al.*, 2020). MPV berhubungan dengan sintesis platelet di sumsum tulang dan berkorelasi dengan aktivitas platelet (Budak *et al.*, 2016; Schmoeller *et al.*, 2017). Sitokin proinflamasi yang dirilis saat terjadinya inflamasi dan kondisi trombositopenia memicu peningkatan trombopoietin (TPO) dan ekspresi platelet imatur yang berukuran besar dalam sirkulasi darah. Kedua kondisi tersebut menyebabkan peningkatan MPV pada pasien COVID-19 (Zhong dan Peng, 2021). Peningkatan MPV secara signifikan berhubungan dengan tingkat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19 (Daniels *et al.*, 2021).

Terjadinya badai sitokin pada pasien COVID-19 derajat berat menyebabkan respon inflamasi sistemik berlebihan sehingga terjadi jejas endotel (endotelopati)

sistemik dan keadaan hiperkoagulasi. Keadaan hiperkoagulasi pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan risiko terjadinya komplikasi makrotrombosis dan mikrotrombosis. Manifestasi makrotrombosis dapat berupa tromboemboli vena [*Deep Vein Thrombosis* (DVT) dan emboli paru] atau arteri (stroke), sedangkan mikrotrombosis berperan dalam terjadinya *Acute respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan kegagalan multiorgan (Willim *et al.*, 2020). Perlu diketahui bahwa komplikasi dan penyebab kematian utama pada pasien COVID-19 adalah ARDS (Willim *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020).

Meskipun ARDS merupakan penyebab kematian utama COVID-19, tetapi aktivasi koagulasi disertai badai sitokin, trombosis, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), dan kegagalan multiorgan juga dapat menjadi penyebab kematian pasien COVID-19. DIC ditandai dengan terjadinya trombosis mikrovaskular yang luas sehingga dapat mengganggu suplai darah ke berbagai organ yang kemudian hal tersebut menyebabkan kegagalan organ (Iba *et al.*, 2020). Infeksi langsung SARS-CoV-2 pada sel endotel vaskular berhubungan dengan tingginya insiden komplikasi trombotik pada pasien COVID-19. Adanya cedera endotel memicu rilisnya *von Willebrand factor* (vWF) dan angiopoietin 2 dari *Weibel-Palade body* yang berada di sel endotel menuju sirkulasi. Hal tersebut menyebabkan aktivasi platelet dan interaksi antara platelet dengan dinding pembuluh darah, sehingga terbentuklah agregasi platelet. Angiopoeitin 2 terbukti meningkat pada COVID-19 dan memiliki peran dalam menginduksi reaksi prokoagulan dan proinflamasi. Disamping itu, SARS-CoV-2 diketahui menempel pada reseptornya yaitu *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) untuk dapat masuk ke sel inang (Iba *et al.*, 2021). Adanya penempelan pada ACE2 tersebut menyebabkan tidak terjadinya aktivitas enzimatik dalam mengkonversi

angiotensin II menjadi angiotensin, sehingga tidak dihasilkan *nitric oxide* (NO) yang memiliki peran dalam menekan agregasi platelet dan vasodilatasi. Hal tersebut berkontribusi terhadap proses vasokonstriksi, penurunan aliran darah, dan formasi klot (Iba *et al.*, 2021, 2020). Pada COVID-19-associated coagulopathy (CAC) formasi klot awalnya terlokalisir di paru-paru, tetapi pada fase lanjut terjadi aktivasi koagulasi secara sistemik dan terjadi mikrotrombosis diseminata pada berbagai organ (Iba *et al.*, 2021).

Berdasarkan kerangka konsep diatas, maka platelet, MPV, dan MPR memiliki hubungan dengan mortalitas pasien COVID-19 (Daniels *et al.*, 2021; Y. Liu *et al.*, 2020).

3.2 Hipotesis Penelitian

Platelet, MPV, dan MPR dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien COVID-19 di RSSA Malang.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cohort prospective* mengenai platelet, *Mean Platelet Volume* (MPV), dan *Mean Platelet Volume to Platelet Ratio* (MPR) sebagai prediktor mortalitas pada pasien COVID-19 di RSSA Malang. Data sampel merupakan data sekunder yang diambil dari rekam medis pasien COVID-19 di RSSA Malang. Penelitian ini telah lolos uji etik dengan bukti nomor surat 274 / EC / KEPK - S1 - PD / 10 / 2021.

4.2. Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien konfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSSA Malang pada bulan November 2020 hingga bulan Februari 2021.

4.2.2. Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah seluruh pasien konfirmasi COVID-19 di RSSA Malang yang memenuhi kriteria inklusi.

Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan diperoleh dari perhitungan uji korelasi menggunakan rumus berikut:

$$n = \left\{ \frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln[(1+r)/(1-r)]} \right\}^2 + 3$$

Keterangan:

n : Jumlah sampel minimal

$Z\alpha$: nilai Z untuk tingkat kepercayaan = 1,96

$Z\beta$: nilai Z untuk *power test* = 0,842

r : Perkiraan koefisien korelasi = 0,4

$$n = \left\{ \frac{1,96 + 0,842}{0,5 \ln[(1 + 0,4)/(1 - 0,4)]} \right\}^2 + 3 = 46,68 \approx 47$$

Untuk keperluan analisis statistik, maka jumlah sampel minimal yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 47 sampel.

4.2.3. Kriteria Inklusi

1. Individu dengan gejala klinis COVID-19 yang dinyatakan positif terinfeksi virus SARS-CoV-2 dibuktikan dengan pemeriksaan swab nasoorofaring melalui *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) dengan metode *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR).

2. Terdapat hasil uji laboratorium darah lengkap pada rekam medis pasien.

4.2.4. Kriteria Eksklusi

Pasien dengan kondisi trombositopenia berat seperti pada *Immune Thrombocytopenia* (ITP), *Acute Myeloid Leukemia* (AML), dan *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL).

4.2.5. Prosedur dan Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel pada penelitian ini adalah dengan metode "*Random Sampling*". Pada *random sampling*, semua individu dalam populasi memiliki kesempatan yang sama untuk dipilih sebagai anggota sampel.

4.3. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSSA Malang pada bulan September hingga bulan November 2021.

4.4. Variabel Penelitian

4.4.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah jumlah platelet, MPV, dan MPR pada pasien COVID-19.

4.4.2. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah mortalitas pasien COVID-19.

4.5. Definisi Operasional

Tabel 4.1 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Jenis Variabel
1.	Platelet	Platelet atau trombosit, dapat disebut juga keping darah, merupakan fragmen sitoplasma megakariosit. Nilainya didapatkan dari sampel darah vena pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan dihitung dengan mesin analisis hematologi menggunakan metode flowsitometri pada pemeriksaan darah lengkap dalam ($10^3/\mu\text{L}$ atau $10^9/\text{L}$).	Skala: Numerik
2.	Mean Platelet Volume (MPV)	Mean Platelet Volume (MPV) adalah rerata ukuran platelet di sirkulasi dan merupakan salah satu parameter platelet. Nilainya didapatkan dari sampel darah vena pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan dihitung dengan mesin analisis hematologi menggunakan metode flowsitometri pada pemeriksaan darah lengkap dalam (fL).	Skala: Numerik
3.	Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR)	Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR) dalam penelitian ini didapatkan dari perbandingan Mean Platelet Volume (MPV) dalam (fL) dengan jumlah platelet dalam ($10^3/\mu\text{L}$ atau $10^9/\text{L}$).	Skala: Numerik
4.	Pasien terkonfirmasi COVID-19	Individu dengan gejala klinis COVID-19 yang dinyatakan positif terinfeksi virus SARS-CoV-2 dibuktikan dengan pemeriksaan swab nasoorofaring melalui Nucleic Acid Amplification Test (NAAT) dengan metode Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR).	Skala: Kategorik

5.	Luaran	Luaran pasien COVID-19 adalah kondisi saat pasien keluar dari rumah sakit yang dilihat dari data rekam medis. Luaran pasien terdiri dari <i>survive</i> dan <i>non-survive</i> (mortalitas).	Skala: Kategorik
6.	Prediktor	Prediktor dalam penelitian ini dilihat dari nilai <i>relative risk</i> berdasarkan nilai <i>cut-off</i> menggunakan tabel <i>risk estimate</i> .	Skala: Kategorik

4.6. Instrumen Penelitian

1. Rekam medis pasien COVID-19 di RSSA Malang.
2. Program operasi SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) untuk Windows versi 25.

4.7. Prosedur Penelitian

Secara umum, penelitian ini terdiri dari prosedur pemeriksaan platelet dan MPV, serta perhitungan nilai MPR pada pasien COVID-19 di RSSA Malang.

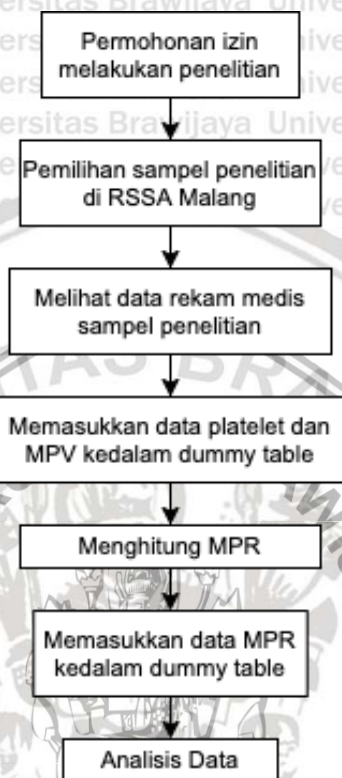
4.7.1. Prosedur Pemeriksaan Platelet dan MPV

Nilai platelet dan MPV didapatkan dari pemeriksaan darah lengkap menggunakan alat analisis hematologi *Sysmex XN-series* dengan metode impedansi hamburan cahaya.

4.7.2. Perhitungan MPR

Platelet dan *Mean Platelet Volume* (MPV) didapatkan dari hasil pemeriksaan darah lengkap dalam ($10^3/\mu\text{L}$ dan fL). Sedangkan, *Mean Platelet Volume to Platelet Ratio* (MPR) didapatkan dari pembagian MPV dalam (fL) dengan jumlah platelet dalam ($10^3/\mu\text{L}$).

4.8. Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

4.9. Analisis Data

Seluruh hasil penelitian dan pengolahan data menggunakan aplikasi SPSS (*Statistical Product and Service Solution*) dengan menggunakan uji hipotesis komparasi dan korelasi. Sebelum dilakukan uji komparasi dan korelasi, ditentukan terlebih dahulu uji yang akan digunakan apakah uji parametrik atau uji non parametrik. Syarat uji parametrik adalah distribusi data harus normal dan sampel diperoleh secara acak. Untuk menentukan distribusi data, maka dilakukan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* karena jumlah sampel penelitian ini lebih dari sama dengan 50 (Tyastirin and Hidayati, 2017).

4.9.1. Uji Komparasi

Tujuan dilakukan uji komparasi adalah untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan jumlah platelet, MPV, dan MPR pada kelompok *survivor* dan *non-survivor* COVID-19. Bila distribusi data normal maka digunakan uji *independent T-Test*. Sebaliknya, bila distribusi data tidak normal maka digunakan uji *Mann Whitney* (Gio *et al.*, 2018).

4.9.2. Uji Korelasi

Uji korelasi dilakukan untuk mengetahui hubungan antara platelet, MPV, dan MPR dengan mortalitas pasien COVID-19. Uji korelasi yang digunakan bila distribusi data normal adalah uji *Pearson*. Namun bila distribusi data tidak normal, maka uji korelasi yang digunakan adalah uji *Spearman*.

4.9.3. Analisis ROC

Analisis *Receiver Operating Characteristics* (ROC) dilakukan untuk mengetahui nilai *Area Under Curve* (AUC) dan menentukan nilai *cut-off*.

Selanjutnya, berdasarkan nilai *cut-off* dilakukan perhitungan *relative risk* menggunakan tabel *risk estimate*.

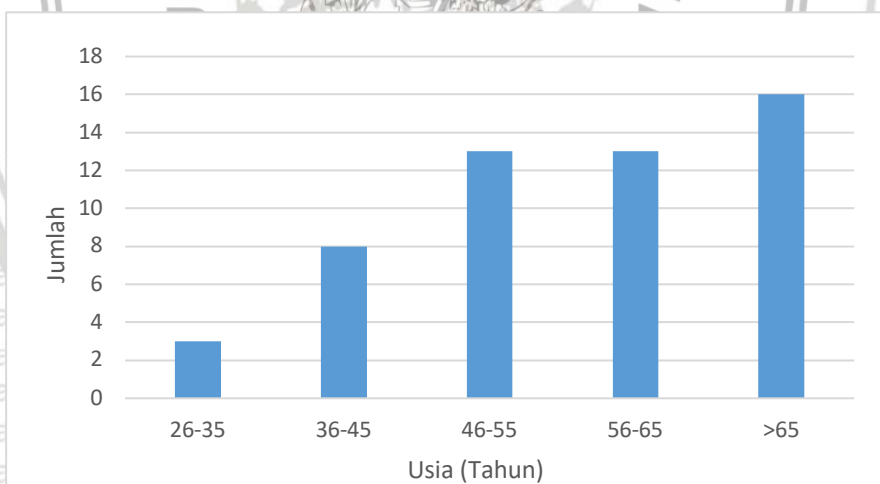
BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

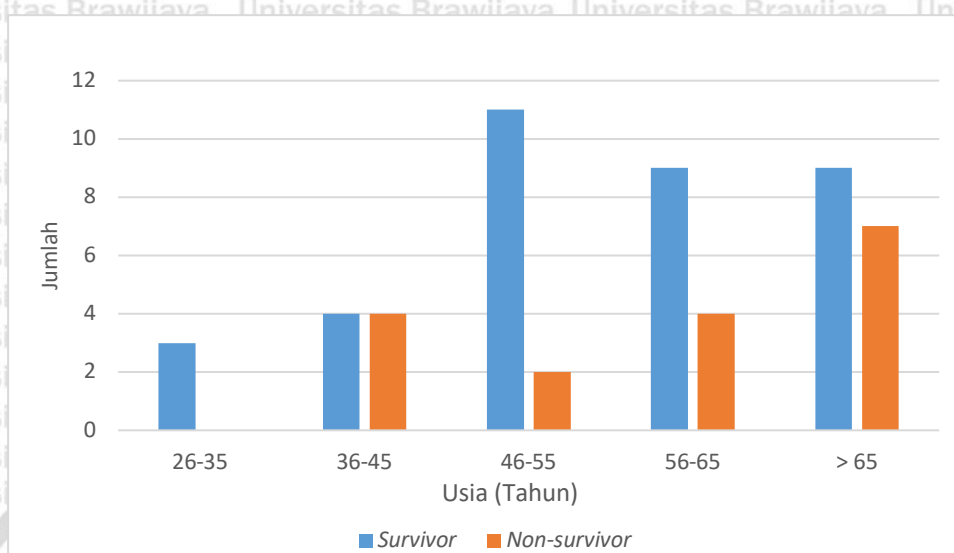
5.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional untuk mengetahui hubungan platelet, *Mean Platelet Volume* (MPV), dan *Mean Platelet Volume to Platelet Ratio* (MPR) dengan luaran pasien COVID-19 di RSSA Kota Malang pada bulan November 2020 hingga bulan April 2021. Berdasarkan hasil *random sampling*, didapatkan 53 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.



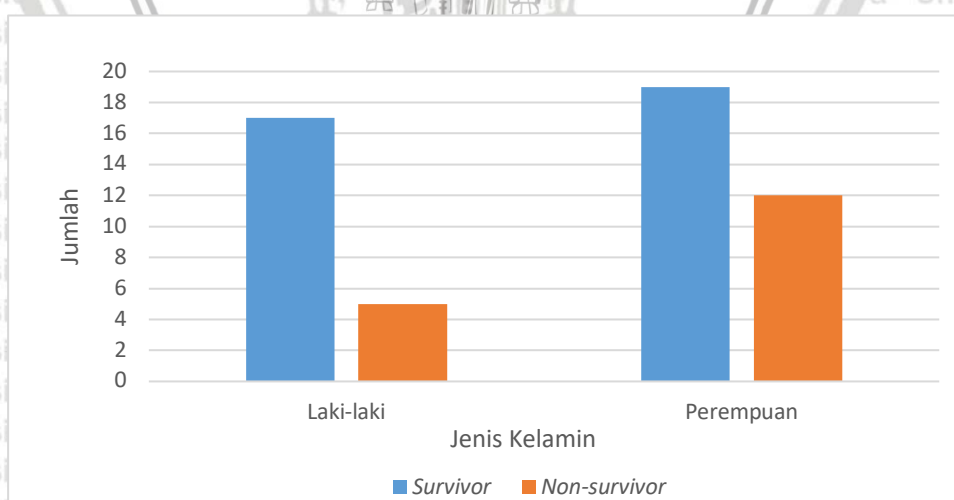
Gambar 5.1 Grafik Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia

Berdasarkan Gambar 5.1 didapatkan bahwa distribusi karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia didominasi oleh pasien usia diatas 65 tahun. Sedangkan, rentang usia dengan jumlah terendah ditempati oleh usia 26 hingga 35 tahun. Selain itu, didapatkan 8 pasien dengan usia 36 – 45 tahun, 13 pasien dengan usia 46 – 55 tahun, dan 13 pasien pada 56 – 65 tahun.



Gambar 5.2 Grafik Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia dan Luaran

Gambar 5.2 menunjukkan distribusi karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia. Kelompok pasien *survivor* didominasi oleh rentang usia 46 – 55 tahun dan kelompok pasien *non-survivor* didominasi oleh usia diatas 65 tahun.

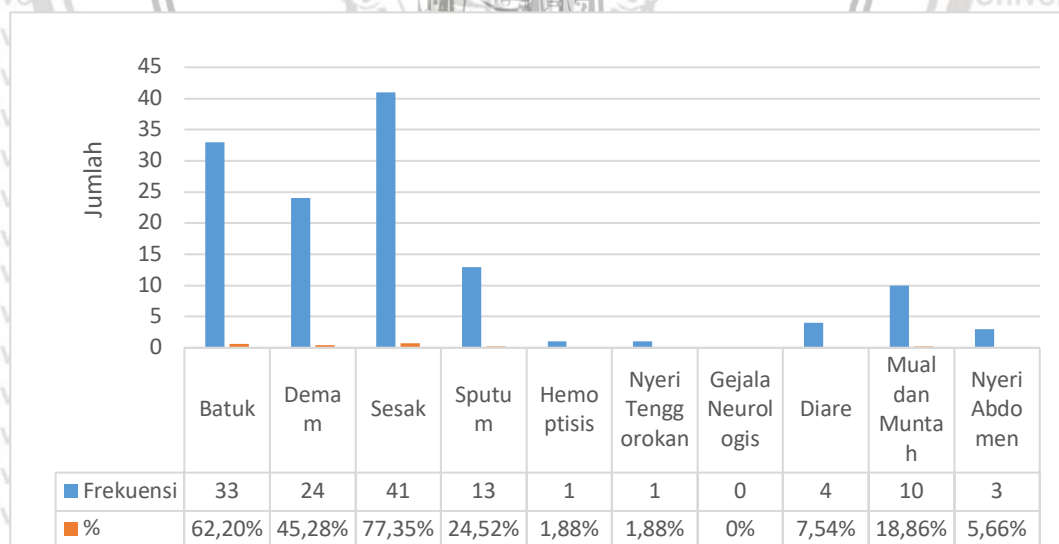


Gambar 5.3 Grafik Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 5.1 Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin

Variabel	Luaran (n = 53)		P-Value
	Survivor (n = 36)	Non-survivor (n = 17)	
Jenis Kelamin (n (%))			
Laki – Laki	17 (47,22)	5 (31,30)	0,219
Perempuan	19 (52,73)	12 (68,80)	

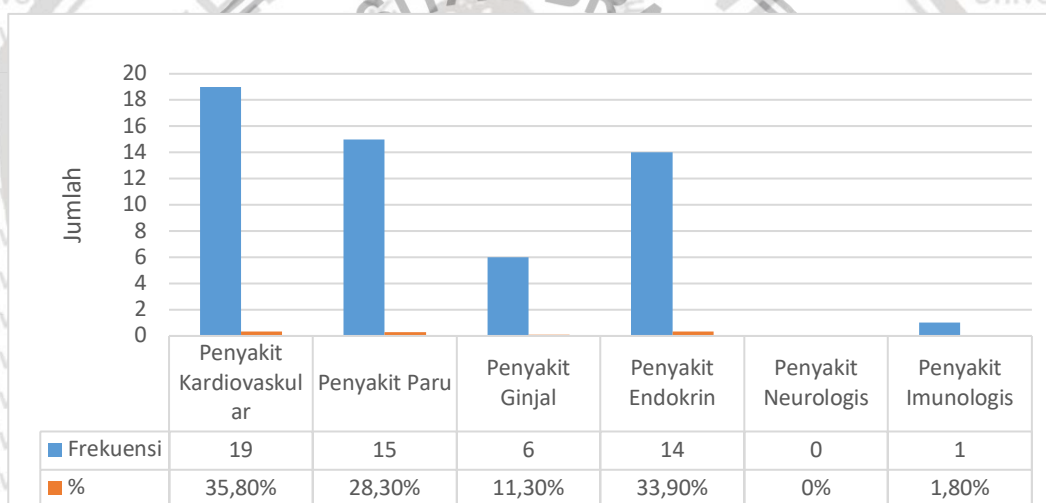
Gambar 5.3 dan Tabel 5.1 menunjukkan distribusi karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin didominasi oleh perempuan pada kelompok survivor COVID-19 maupun kelompok non-survivor COVID-19. Dengan rincian 19 pasien perempuan (52,73%) yang survive dan 12 pasien perempuan (68,8%) yang non-survive. Sedangkan pada pasien laki-laki didapatkan 17 pasien survivor (47,22%) dan 5 pasien non-survivor (31,3%).



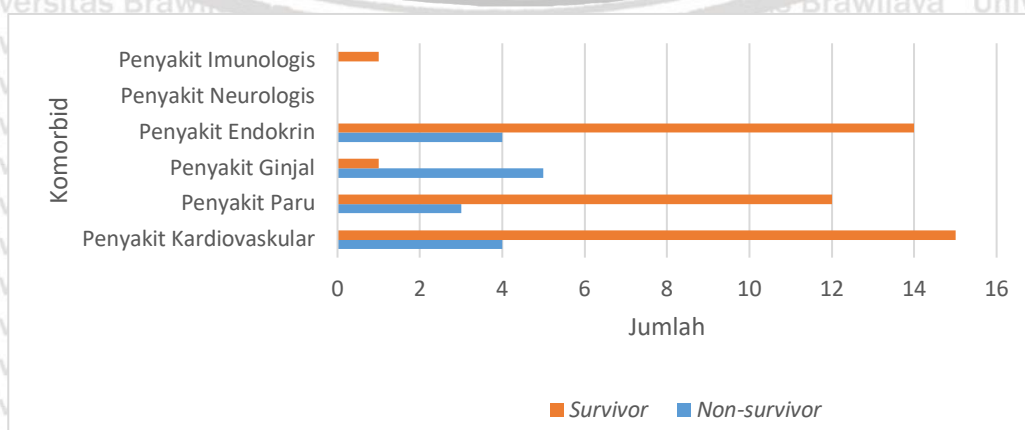
Gambar 5.4 Grafik Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Gejala Klinis

Gambar 5.4 menunjukkan distribusi karakteristik subjek penelitian berdasarkan gejala klinis didominasi oleh sesak nafas dengan jumlah pasien

sebanyak 41 (77,35%). Sedangkan distribusi gejala klinis yang paling sedikit adalah gejala neurologis yang dimana tidak ada pasien yang mengalami gejala tersebut (0%). Adapula beberapa gejala klinis lain yang dialami pasien COVID-19, diantaranya yaitu batuk pada 33 pasien (62,2%), demam pada 24 pasien (45,28%), adanya sputum pada 13 pasien (24,52%), mual dan muntah pada 10 pasien (18,86%), hemoptisis pada 1 pasien (1,88%), dan nyeri tenggorokan pada 1 pasien (1,88%).



Gambar 5.5 Grafik Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Komorbid

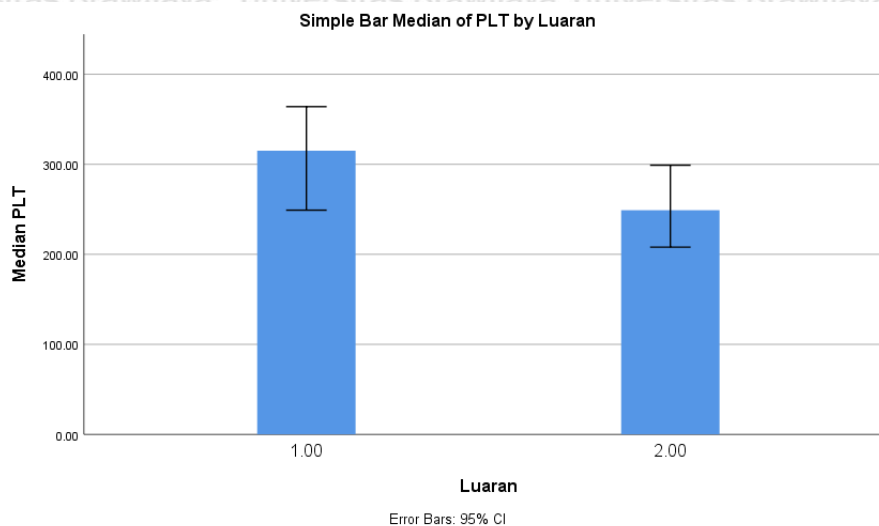


Gambar 5.6 Grafik Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Komorbid dan Luaran

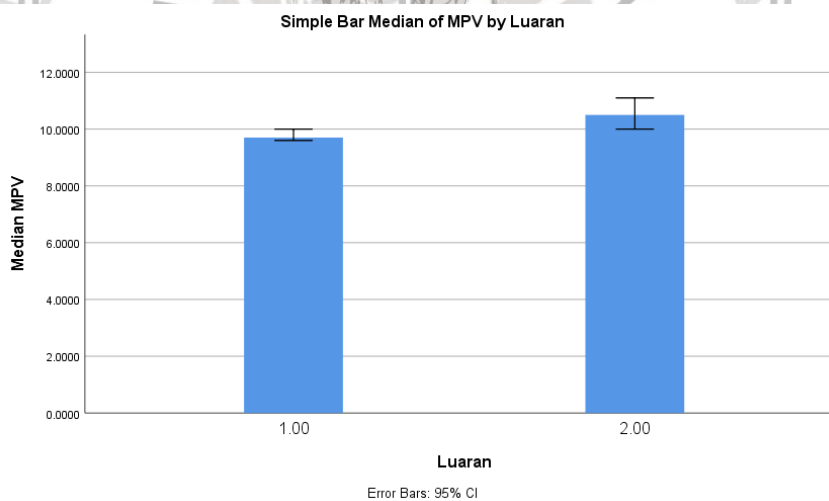
Gambar 5.5 menunjukkan bahwa distribusi karakteristik subjek penelitian berdasarkan komorbid didominasi oleh penyakit kardiovaskular dengan jumlah pasien sebanyak 19 (35,8%). Sedangkan, komorbid paling sedikit pada subjek penelitian ini adalah penyakit neurologis yang dimana tidak ada sama sekali pasien yang memiliki komorbid tersebut (0%). Sedangkan, pada **Gambar 5.6** menunjukkan distribusi komorbid berdasarkan aspek luaran. Didapatkan bahwa penyakit ginjal merupakan komorbid yang menyumbang angka kematian terbanyak diantara pasien COVID-19 yang memiliki komorbid. Selain itu, dari 6 pasien yang memiliki komorbid penyakit ginjal, 5 pasien diantaranya tidak dapat *survive* dan hanya 1 pasien lainnya yang dapat *survive*.

Tabel 5.2 Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Nilai Platelet, MPV, dan MPR Pasien COVID-19

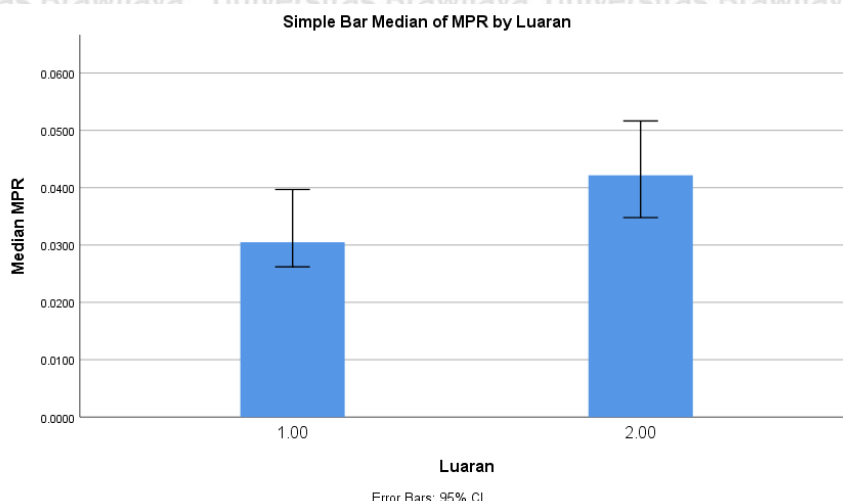
Karakteristik	Survivor (n = 36)	Non-survivor (n = 17)
	Median (Min-Maks)	Median (Min-Maks)
Platelet	315 (54 - 556)	249 (51 - 391)
MPV	9,7 (8 - 12,2)	10,5 (9,6 - 12,8)
MPR	0,03 (0,016 - 0,213)	0,042 (0,025 - 0,213)



Gambar 5.7 Grafik Nilai Median Platelet pada Survivor dan Non-survivor COVID-19



Gambar 5.8 Grafik Nilai Median MPV pada Survivor dan Non-survivor COVID-19



Gambar 5.9 Grafik Nilai Median MPR pada *Survivor* dan *Non-survivor* COVID-19

Tabel 5.2, Gambar 5.7, Gambar 5.8, dan Gambar 5.9 menunjukkan nilai median platelet pada kelompok pasien *non-survivor* COVID-19 [249 (51 – 391)] lebih rendah dibandingkan kelompok pasien *survivor* COVID-19 [315 (54 – 556)]. Nilai median MPV pada kelompok pasien *non-survivor* COVID-19 [10,5 (9,6 – 12,8)] lebih tinggi dibandingkan kelompok pasien *survivor* COVID-19 [9,7 (8 – 12,2)]. Sedangkan, nilai median MPR pada kelompok pasien *non-survivor* COVID-19 [0,042 (0,025 – 0,213)] lebih tinggi dibandingkan kelompok pasien *survivor* COVID-19 [0,03 (0,016 – 0,213)].

5.2 Analisis Data

5.2.1 Uji Normalitas

Uji normalitas yang dilakukan adalah uji *Kolmogorov-Smirnov*, karena jumlah subjek dalam penelitian ini sebanyak 53. Dari hasil uji *Kolmogorov-Smirnov*, didapatkan distribusi data platelet normal ($p = 0,200$; $\alpha > 0,05$), distribusi data MPV tidak normal ($p = 0,045$; $\alpha > 0,05$), dan distribusi data MPR tidak normal ($p = 0,000$; $\alpha > 0,05$).

5.2.2 Uji Komparasi

5.2.2.1 Uji T Tidak Berpasangan

Uji T tidak berpasangan dilakukan pada data yang berdistribusi normal.

Berdasarkan uji ini, didapatkan adanya beda yang bermakna pada nilai platelet antara pasien *survivor* dan *non-survivor* COVID-19 ($p = 0,017$; $\alpha < 0,05$).

5.2.2.2 Uji Mann Whitney

Uji *Mann Whitney* dilakukan pada data yang berdistribusi tidak normal.

Berdasarkan uji ini, didapatkan adanya beda yang bermakna pada nilai MPV antara pasien *survivor* dan *non-survivor* COVID-19 ($p = 0,001$; $\alpha < 0,05$) dan didapatkan pula adanya beda yang bermakna pada nilai MPR antara pasien *survivor* dan *non-survivor* COVID-19 ($p = 0,008$; $\alpha < 0,05$).

5.2.3 Uji Korelasi

5.2.3.1 Uji Pearson

Uji *Pearson* dilakukan pada data yang berdistribusi normal. Dari hasil uji *Pearson* didapatkan nilai platelet memiliki hubungan yang bermakna dengan mortalitas pasien COVID-19 ($p = 0,017$; $\alpha < 0,05$) dengan kekuatan korelasi lemah ($r = 0,327$) dan arah korelasi negatif.

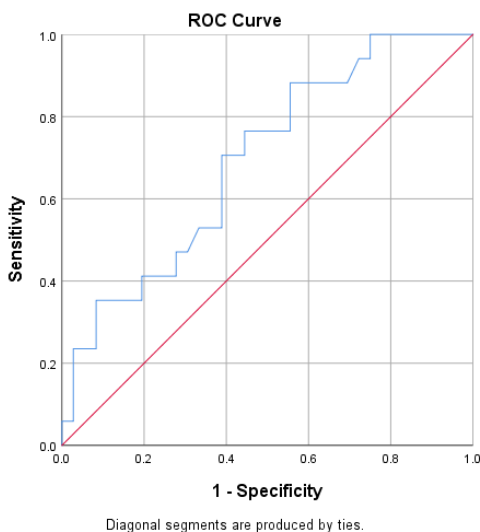
5.2.3.2 Uji Spearman

Uji *Spearman* dilakukan pada data yang berdistribusi tidak normal. Dari hasil uji *Spearman* didapatkan nilai MPV memiliki hubungan yang bermakna dengan mortalitas pasien COVID-19 ($p = 0,000$; $\alpha < 0,05$) dengan kekuatan korelasi sedang ($r = 0,478$) dan arah korelasi positif. Sedangkan, didapatkan juga adanya hubungan yang bermakna antara nilai MPR dengan mortalitas pasien COVID-19 ($p = 0,007$; $\alpha < 0,05$) dengan kekuatan korelasi lemah ($r = 0,367$) dan arah korelasi positif.

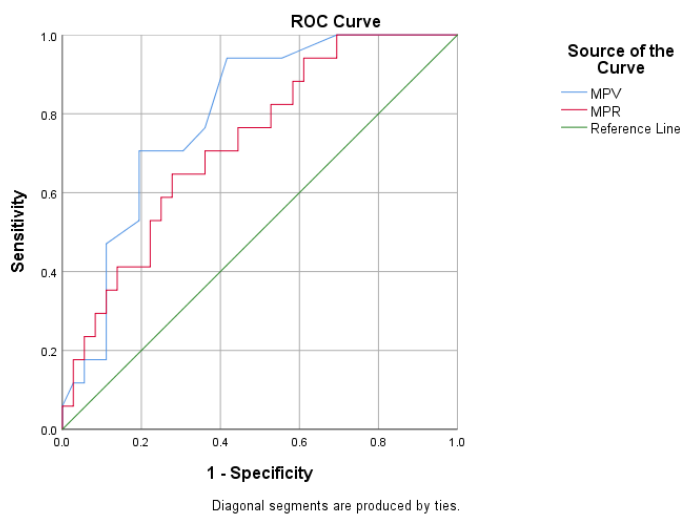
5.2.4 Analisis ROC

Selanjutnya, dilakukan analisis *Receiver Operating Characteristics* (ROC) untuk mengetahui performa platelet, MPV, dan MPR dalam memprediksi mortalitas pasien COVID-19. Kurva ROC dapat dilihat pada **Gambar 5.10** dan

Gambar 5.11.



Gambar 5.10 Kurva ROC Platelet Terhadap Mortalitas Pasien COVID-19



Gambar 5.11 Kurva ROC MPV dan MPR Terhadap Mortalitas Pasien COVID-19

Berdasarkan kurva ROC pada **Gambar 5.10** dan **Gambar 5.11** didapatkan *Area Under Curve* (AUC) platelet = 0,693; MPV = 0,795; dan MPR = 0,727. Dari hasil AUC tersebut, maka selanjutnya dilakukan penentuan nilai *cut-off* pada platelet, MPV, dan MPR.

Tabel 5.3 Nilai Area Under Curve (AUC), Cut-off Statistik, dan Relative Risk (RR) Berdasarkan Kurva Receiver Operating Characteristics (ROC)

Parameter	Area Under Curve	Cut-off Statistik	Sensitivitas	Spesifisitas	Relative Risk
					Mortalitas
Platelet	0,693	305	76,5%	55,6%	4,063
MPV	0,795	9,85	94,1%	58,3%	22,400
MPR	0,727	0,04	58,8%	75%	4,286

Tabel 5.4 Nilai Cut-off Klinis dan Relative Risk (RR) Berdasarkan Kurva Receiver Operating Characteristics (ROC)

Parameter	Area Under Curve	Cut-off Klinis	Sensitivitas	Spesifisitas	Relative Risk
					Mortalitas
Platelet	0,760	170,8	66,6%	80%	10,769
MPV	0,723	10,5	73,02%	73,08%	7,111
MPR	0,664	0,0363	60%	73%	3,771

Nilai *cut-off* statistik, sensitivitas, spesifisitas, dan *relative risk* platelet, MPV, dan MPR berdasarkan kurva ROC dapat dilihat pada **Tabel 5.3**. Didapatkan juga nilai *cut-off* statistik platelet sebesar 305 berdasarkan sensitivitas dan spesifisitas terbaik (sensitivitas = 76,5%; spesifisitas = 55,6%). Didapatkan nilai *cut-off* statistik MPV sebesar 9,85 berdasarkan sensitivitas dan spesifisitas terbaik (sensitivitas = 94,1%; spesifisitas = 58,3%). Sedangkan, nilai *cut-off* statistik MPR didapatkan sebesar 0,04 berdasarkan sensitivitas dan spesifisitas terbaik (sensitivitas = 58,8%; spesifisitas = 75%).

Selain itu, dalam penelitian ini juga ditentukan nilai *cut-off* klinis platelet, MPV, dan MPR berdasarkan penelitian yang telah ada sebelumnya dapat dilihat pada **Tabel 5.4**. Didapatkan *cut-off* klinis platelet sebesar 170,8 (sensitivitas = 66,6%; spesifisitas = 80%), *cut-off* klinis MPV sebesar 10,5 (sensitivitas = 73,02%; spesifisitas = 73,08%), dan *cut-off* klinis MPR sebesar 0,0363 (sensitivitas = 60%; spesifisitas = 73%) (Chen *et al.*, 2020; Han *et al.*, 2013; Soraya dan Ulhaq, 2020).

Untuk mengetahui performa platelet, MPV, dan MPR dalam memprediksi mortalitas pasien COVID-19, maka perlu dilihat nilai *relative risk* berdasarkan *cut-off* statistik. Berdasarkan analisis *relative risk*, didapatkan bahwa pasien COVID-19 dengan nilai platelet di bawah nilai *cut-off* (305) memiliki risiko mengalami mortalitas sebesar 4,063 kali (IK 95% 1,108 – 14,895; p = 0,029). Didapatkan pula bahwa pasien COVID-19 dengan nilai MPV di atas nilai *cut-off* (9,85) memiliki risiko mengalami mortalitas sebesar 22,4 kali (IK 95% 2,672 – 187,771; p = 0,000).

Selain itu, pasien COVID-19 dengan nilai MPR diatas nilai *cut-off* (0,04) memiliki risiko mengalami mortalitas sebesar 4,286 kali (IK 95% 1,258 – 14,598; p = 0,017).

Sedangkan nilai *relative risk* platelet, MPV, dan MPR berdasarkan *cut-off* klinis didapatkan bahwa pasien COVID-19 dengan nilai platelet di bawah nilai *cut-off* (170,8) memiliki risiko mengalami mortalitas sebesar 10,769 kali lebih besar (IK 95% 1,099 – 105,488; p = 0,032). Didapatkan pula bahwa pasien COVID-19 dengan nilai MPV di atas nilai *cut-off* (10,5) memiliki risiko mengalami mortalitas sebesar 7,111 kali lebih besar (IK 95% 1,737 – 29,120; p = 0,011). Selain itu, pasien COVID-19 dengan nilai MPR diatas nilai *cut-off* (0,0363) memiliki risiko mengalami mortalitas sebesar 3,771 kali lebih besar (IK 95% 1,091 – 13,032; p = 0,031).

Oleh karena nilai 1,00 tidak ada dalam rentang interval kepercayaan *cut-off* statistik dan klinis platelet, MPV, dan MPR maka dapat disimpulkan bahwa ketiga *marker* tersebut memiliki signifikansi secara statistik terhadap mortalitas pasien COVID-19 (Sauerbrei dan Blettner, 2009).



BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah platelet, *Mean Platelet Volume* (MPV), dan *Mean Platelet Volume to Platelet Ratio* (MPR) dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cohort prospective*. Subjek penelitian ini adalah 53 pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat di RSSA Malang. Diagnosis COVID-19 ditegakkan menggunakan pemeriksaan *swab* nasoorofaring melalui *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) dengan metode RT-PCR. Dari 53 pasien terkonfirmasi COVID-19, didapatkan 36 pasien diantaranya merupakan *survivor* COVID-19 dan 17 pasien lainnya merupakan *non-survivor* COVID-19.

6.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik subjek penelitian ini berdasarkan usia didominasi oleh pasien dengan usia diatas 65 tahun, yaitu sebesar 16 pasien. Karakteristik tersebut sesuai dengan penelitian di China oleh Li *et al* dan sebuah penelitian meta-analisis oleh Biswas *et al*, dimana didapatkan insiden tertinggi COVID-19 pada usia diatas 50 tahun (Biswas *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2020). Namun, karakteristik tersebut kurang sesuai jika dibandingkan dengan data dari Satuan Tugas Penanganan COVID-19 Indonesia per tanggal 18 Oktober 2021, yang menyatakan bahwa pasien terkonfirmasi COVID-19 di Indonesia didominasi oleh rentang usia 31 – 45 tahun (28,7%) (Satgas Penanganan COVID-19, 2021). Menurut sebuah penelitian meta-analisis COVID-19 menggunakan 20 studi oleh Biswas *et al*, meningkatnya usia

berhubungan dengan semakin melemahnya kekebalan alami tubuh sehingga pada usia lanjut lebih berisiko terkena penyakit (Biswas *et al.*, 2021; Elviani *et al.*, 2021). Selain itu, pada usia lanjut cenderung memiliki penyakit penyerta atau komorbid yang juga dapat menyebabkan menurunnya fungsi kekebalan tubuh (Biswas *et al.*, 2021).

Kelompok pasien *survivor* dalam penelitian ini didominasi oleh rentang usia 46 – 55 tahun dan kelompok pasien *non-survivor* dalam penelitian ini didominasi oleh usia diatas 65 tahun. Karakteristik tersebut sesuai dengan data dari Satuan Tugas Penanganan COVID-19 Indonesia per tanggal 18 Oktober 2021, yang menyatakan bahwa pasien COVID-19 di Indonesia yang sembuh didominasi oleh rentang usia 31 – 45 tahun (29,3%) dan pasien COVID-19 yang meninggal didominasi oleh rentang usia diatas 60 tahun (46,8%) (Satgas Penanganan COVID-19, 2021). Pada penelitian lain di Jakarta oleh Surendra *et al* tentang demografi, karakteristik klinis, dan luaran pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit juga didapatkan kematian tertinggi didominasi oleh usia diatas 50 tahun (78%) (Surendra *et al.*, 2021). Hal tersebut mengindikasikan bahwa usia lanjut memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi dikarenakan semakin meningkatnya usia maka kekebalan tubuh akan menurun, adanya komorbid, dan polifarmasi (Biswas *et al.*, 2021).

Berdasarkan jenis kelamin, pasien COVID-19 pada penelitian ini baik *survivor* maupun *non-survivor* didominasi oleh jenis kelamin perempuan, dimana 36 pasien perempuan merupakan *survivor* COVID-19 dan 17 pasien perempuan lainnya merupakan *non-survivor* COVID-19. Hal itu kurang sesuai dengan data dari Satuan Tugas Penanganan COVID-19 Indonesia per tanggal 18 Oktober 2021, yang menyatakan bahwa pasien COVID-19 di Indonesia yang sembuh

didominasi oleh perempuan (51,4%) dan pasien meninggal didominasi oleh laki-laki (52,3%) (Satgas Penanganan COVID-19, 2021). Menurut sebuah penelitian, laki-laki memiliki tingkat kematian yang lebih rendah karena secara psikologis mereka cenderung logis dan berpikir bahwa COVID-19 dapat disembuhkan, sehingga mereka memiliki semangat untuk sembuh yang lebih tinggi dibandingkan perempuan. Sedangkan perempuan cenderung lebih mudah khawatir sehingga secara psikis akan mengganggu kesembuhannya (Styawan, 2021). Selain itu, perempuan juga cenderung khawatir terhadap segala hal termasuk kesehatannya, sehingga perempuan lebih perhatian terhadap tubuhnya bila mengalami perubahan atau ada keluhan kesehatan. Maka dari itu perempuan akan segera ke fasilitas kesehatan untuk mendapatkan penanganan sehingga tingkat *survive* perempuan lebih tinggi (Alsharawy *et al.*, 2021). Sementara itu, tingginya angka *survivor* dan *non-survivor* pasien perempuan dalam penelitian ini juga kemungkinan karena data penelitian didominasi oleh jenis kelamin perempuan (58,5%).

Gejala klinis yang paling sering dialami oleh pasien COVID-19 dalam penelitian ini adalah sesak nafas, dimana didapatkan 41 pasien (77,35%) mengalami gejala tersebut. Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mahendra *et al*, bahwa gejala yang paling banyak ditemukan pada pasien COVID-19 adalah sesak nafas (69,46%) (Mahendra *et al.*, 2021). Namun, hal tersebut kurang sesuai dengan data dari Satuan Tugas Penanganan COVID-19 Indonesia per tanggal 18 Oktober 2021, yang menyatakan bahwa gejala yang paling sering dialami pasien adalah batuk (64,7%) (Satgas Penanganan COVID-19, 2021). Gejala sesak nafas sangat bervariasi pada pasien COVID-19 (18,6 – 59%). Hal itu karena sesak merupakan gejala yang sangat subjektif dan

tergantung dari persepsi tiap individu. Sesak dipengaruhi oleh adanya pengalaman terdahulu, emosi, dan kepercayaan suatu individu yang terlepas dari status pernafasan mereka secara objektif (Hentsch *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini, komorbid yang mendominasi adalah penyakit kardiovaskular dengan jumlah pasien yang sebesar 19 pasien (35,8%). Adapula komorbid lain yang dialami pasien COVID-19, diantaranya adalah penyakit endokrin pada 14 pasien (33,9%), penyakit paru pada 15 pasien (28,3%), penyakit ginjal pada 6 pasien (11,3%), dan penyakit imunologis pada 1 pasien (1,8%). Tidak didapatkan komorbid penyakit neurologis dalam subjek penelitian ini. Hal ini cukup sesuai dengan penelitian di China tentang komorbiditas pasien COVID-19, dimana didapatkan bahwa komorbid terbanyak adalah hipertensi (16,9%) dan kondisi komorbid pada peringkat kedua terbanyak ditempati oleh penyakit kardiovaskular (3,7%) (Guan *et al.*, 2020). Hal itu ditunjang dengan penelitian Guan *et al* bahwa individu yang menerima terapi *Angiotensin II type 1 Receptor Blocker* (ARB) cenderung mengalami peningkatan aktivitas reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) sehingga *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dapat lebih mudah masuk ke tubuh manusia. Individu dengan komorbid penyakit kardiovaskular cenderung mengonsumsi ARB sehingga rentan mengalami infeksi COVID-19 yang berat dan mortalitas (Ssentongo *et al.*, 2020).

Distribusi komorbid berdasarkan aspek luaran dalam penelitian ini menunjukkan bahwa penyakit ginjal merupakan komorbid yang menyumbang angka kematian terbanyak diantara pasien COVID-19 yang memiliki komorbid.

Dari 6 pasien yang memiliki komorbid penyakit ginjal, 5 pasien diantaranya tidak dapat *survive* dan hanya 1 pasien lainnya yang dapat *survive*. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Gansevoort *et al*, dimana didapatkan

bahwa pasien yang menderita *Chronic Kidney Disease* (CKD) yang berat memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap mortalitas COVID-19, bahkan risikonya lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok risiko tinggi lainnya, seperti pasien dengan komorbid hipertensi, obesitas, *Chronic Heart Disease*, dan penyakit paru (Gansevoort dan Hilbrands, 2020). Hal tersebut juga didukung oleh penelitian Podesta *et al* yang menunjukkan bahwa pada pasien CKD terjadi peningkatan gangguan respon inflamasi, hormonal, dan metabolisme yang dimana ketiga hal tersebut dapat memperparah kondisi klinis pasien (Podestà *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini didapatkan nilai median platelet pada pasien *non-survivor* COVID-19 lebih rendah dibandingkan dengan pasien *survivor* COVID-19. Sebaliknya, nilai median MPV dan MPR pada pasien *non-survivor* COVID-19 lebih tinggi dibandingkan dengan pasien *survivor* COVID-19. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Fois *et al*, dimana didapatkan bahwa terjadi penurunan nilai platelet pada pasien *non-survivor* COVID-19 dengan nilai median 184 (159 – 259) dan pada pasien *survivor* COVID-19 didapatkan nilai median 211 (166 – 265). Didapatkan pula peningkatan nilai MPV pada pasien *non-survivor* COVID-19 dengan nilai median 8,6 (8,18 – 9,32) dan pada pasien *survivor* COVID-19 didapatkan nilai median 8,4 (8,08 – 8,92). Selain itu, didapatkan pula peningkatan nilai MPR pada pasien *non-survivor* COVID-19 dengan nilai median 0,047 (0,031 – 0,057) dan pada pasien *survivor* COVID-19 didapatkan nilai median 0,040 (0,030 – 0,056) (Fois *et al.*, 2020).

6.1.2 Platelet sebagai Prediktor Mortalitas Pasien COVID-19

Berdasarkan hasil analisis statistik, didapatkan nilai *relative risk* (RR) platelet terhadap mortalitas pasien COVID-19. Pada pasien COVID-19 dengan nilai platelet di bawah nilai *cut-off* (305) memiliki risiko mengalami mortalitas

sebesar 4,063 kali (IK 95% 1,108 – 14,895; $p = 0,029$). Selain itu, didapatkan pula nilai RR platelet terhadap mortalitas pasien COVID-10 berdasarkan *cut-off* klinis. Pada pasien COVID-19 dengan nilai platelet di atas nilai *cut-off* (170,8) memiliki risiko mengalami mortalitas sebesar 10,769 kali (IK 95% 1,099 – 105,488; $p = 0,032$). Hal ini menunjukkan bahwa *cut-off* 170,8 merupakan *cut-off* optimal pada penelitian ini. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Pranata *et al* bahwa trombositopenia berhubungan dengan mortalitas pasien COVID-19 (RR 2,34; IK 95% 1,23 – 4,45) (Pranata *et al.*, 2021).

Platelet memiliki peran penting dalam hemostasis dan trombosis (Portier dan Campbell, 2021). *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dapat menginvasi sel sumsum tulang sehingga menyebabkan penurunan formasi platelet dan mengarah pada trombositopenia. Selain itu, COVID-19 juga dapat meningkatkan kadar autoantibodi dan kompleks imun sehingga mengakibatkan penghancuran spesifik platelet oleh sistem kekebalan. Adanya infeksi virus dan inflamasi menyebabkan kerusakan jaringan paru-paru dan sel endotel. Hal ini memicu aktivasi platelet di paru-paru, agregasi platelet, dan pembentukan mikrotrombus, yang dimana akan meningkatkan konsumsi platelet. Hal itu semua memicu trombositopenia pasien COVID-19, khususnya pasien derajat berat (Xu *et al.*, 2020).

Infeksi virus SARS-CoV-2 menyebabkan inflamasi paru-paru yang dimana bila inflamasi semakin tidak terkontrol, maka akan berprogres menjadi badai sitokin pada sebagian besar kasus yang berat (Susilo *et al.*, 2020; Wool dan Miller, 2021). Adanya badai sitokin memicu penghancuran sel progenitor hematopoietik di sumsum tulang sehingga produksi primer platelet menurun dan terjadi trombositopenia (Xu *et al.*, 2020). Selain itu, badai sitokin menyebabkan jejas

endotel (endotelopati) sistemik dan keadaan hiperkoagulasi. Keadaan hiperkoagulasi pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan risiko terjadinya komplikasi makrotrombosis dan mikrotrombosis (Willim *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 dapat menginfeksi langsung sel endotel vaskular dan berhubungan dengan tingginya insiden komplikasi trombotik pada pasien COVID-19. Adanya cedera endotel memicu rilisnya *von Willebrand factor* (vWF) dan angiopoietin 2 sehingga terbentuklah agregasi platelet. Angiopoietin 2 memiliki peran dalam menginduksi reaksi prokoagulan dan proinflamasi. Disamping itu, SARS-CoV-2 diketahui menempel pada reseptornya yaitu *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) untuk dapat masuk ke sel inang (Iba *et al.*, 2021). Adanya penempelan pada ACE2 tersebut menyebabkan tidak terjadinya aktivitas enzimatis dalam mengkonversi angiotensin II menjadi angiotensin, sehingga tidak dihasilkan *nitric oxide* (NO) yang memiliki peran dalam menekan agregasi platelet dan vasodilatasi. Hal tersebut berkontribusi terhadap proses vasokonstriksi, penurunan aliran darah, dan formasi klot (Iba *et al.*, 2021, 2020). Pada COVID-19-associated coagulopathy (CAC) formasi klot awalnya terlokalisir di paru-paru, tetapi pada fase lanjut terjadi aktivasi koagulasi secara sistemik dan terjadi mikrotrombosis diseminata pada berbagai organ (Iba *et al.*, 2021).

6.1.3 Mean Platelet Volume (MPV) sebagai Prediktor Mortalitas Pasien COVID-19

Berdasarkan hasil analisis statistik, didapatkan nilai *relative risk* (RR) Mean Platelet Volume (MPV) terhadap mortalitas pasien COVID-19 berdasarkan *cut-off* statistik. Pada pasien COVID-19 dengan nilai MPV di atas nilai *cut-off* (9,85) memiliki risiko mengalami mortalitas sebesar 22,4 kali (IK 95% 2,672 – 187,771; $p = 0,000$). Selain itu, didapatkan pula nilai RR MPV terhadap mortalitas pasien

COVID-19 berdasarkan *cut-off* klinis. Pada pasien COVID-19 dengan nilai MPV di atas nilai *cut-off* (10,5) memiliki risiko mengalami mortalitas sebesar 7,111 kali (IK 95% 1,737 – 29,120; $p = 0,011$). Hal ini menunjukkan bahwa *cut-off* 9,85 merupakan *cut-off* optimal pada penelitian ini. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sertbas *et al.*, bahwa pasien dengan peningkatan MPV sebesar 2,18% memiliki risiko kematian 4,62 kali (OR = 4,62; IK 95% 3,455 – 6,203) (Sertbas *et al.*, 2021).

MPV adalah ukuran platelet rata-rata yang beredar dalam sirkulasi (Schmoeller *et al.*, 2017) dan berkorelasi dengan aktivitas platelet (Budak *et al.*, 2016). Dalam kondisi fisiologis, nilai MPV berbanding terbalik dengan jumlah platelet. Peningkatan nilai MPV mengindikasikan adanya peningkatan platelet imatur dalam sirkulasi, peningkatan sintesis platelet sebagai respon tubuh terhadap trombositopenia, peningkatan agregasi platelet, dan pelepasan *thromboxane A2* (TXA2) (Korniluk *et al.*, 2019). Aktivasi platelet merupakan penanda penting untuk mengevaluasi faktor risiko trombotik (Daniels *et al.*, 2021).

Berdasarkan studi Liu *et al.*, pasien COVID-19 dengan trombositopenia secara signifikan memiliki MPV yang tinggi dibandingkan pasien dengan jumlah platelet normal (Liu *et al.*, 2020). Hal tersebut dikarenakan COVID-19 berhubungan dengan peningkatan produksi platelet ukuran besar dan platelet imatur sebagai respon trombositopenia (Daniels *et al.*, 2021). Selain itu, trombopoiesis juga dapat distimulasi oleh sitokin inflamasi sehingga terbentuk platelet berukuran besar dan aktif yang dapat menginduksi terjadinya tromboemboli (Sertbas *et al.*, 2021).

Peningkatan MPV berhubungan dengan tingkat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19 serta dapat menjadi prediktor dan biomarker prognostik yang berguna pada kejadian trombotik (Daniels *et al.*, 2021).

6.1.4 Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR) sebagai Prediktor

Mortalitas Pasien COVID-19

Berdasarkan hasil analisis statistik, didapatkan nilai *relative risk* (RR) *Mean Platelet Volume to Platelet Ratio* (MPR) terhadap mortalitas pasien COVID-19.

Pada pasien COVID-19 dengan nilai MPR di atas nilai *cut-off* (0,04) memiliki risiko mengalami mortalitas sebesar 4,286 kali (IK 95% 1,258 – 14,598; $p = 0,017$).

Selain itu, didapatkan pula nilai RR MPR terhadap mortalitas pasien COVID-19 berdasarkan *cut-off* klinis. Pada pasien COVID-19 dengan nilai MPR di atas nilai *cut-off* (0,0363) memiliki risiko mengalami mortalitas sebesar 3,771 kali (IK 95% 1,091 – 13,032; $p = 0,031$). Hal ini menunjukkan bahwa *cut-off* 0,04 merupakan *cut-off* optimal pada penelitian ini. Peneliti belum menemukan literatur yang sesuai dengan hasil tersebut. Akan tetapi, menurut penelitian Zhong *et al* didapatkan nilai *Hazard Ratio* (HR) MPR terhadap pneumonia berat pada pasien COVID-19 sebesar 5,841 (IK 95% 1,566 – 21,791; $p = 0,009$). Hal ini menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 dengan nilai MPR yang tinggi memiliki risiko mengalami pneumonia berat sebesar 5,841 kali. Prognosis pasien pneumonia berat COVID-19 lebih buruk jika dibandingkan dengan pneumonia ringan COVID-19 (Zhong dan Peng, 2021). Menurut penelitian oleh Mahendra *et al*, didapatkan bahwa tingkat mortalitas pada pasien pneumonia berat COVID-19 sebesar 54,64% (Mahendra *et al.*, 2021).

MPR merupakan rasio antara MPV dengan jumlah platelet. Peran MPR diduga sebagai marker penting dalam inflamasi dan penyakit infeksi (Zhong dan Peng, 2021). Sebuah penelitian oleh Fois *et al* menunjukkan adanya peningkatan nilai MPR pada pasien *non-survivor* COVID-19 (Fois *et al.*, 2020). Mekanisme patofisiologi MPR dalam memprediksi prognosis buruk pada pasien COVID-19

masih belum jelas. Tetapi mungkin berhubungan dengan mekanisme berikut.

Pertama, saat kondisi inflamasi, produksi platelet akan meningkat karena terjadi peningkatan sintesis trombopoietin yang dimediasi oleh berbagai sitokin inflamasi.

Sitokin tersebut juga menyebabkan peningkatan ekspresi platelet imatur dalam aliran darah sehingga menyebabkan peningkatan *Mean Platelet Volume* (MPV).

Kedua, MPV mencerminkan metabolisme dan proliferasi megakariosit dan produksi platelet di sumsum tulang. Ketiga, prognosis buruk pada pasien dengan penurunan jumlah platelet dan peningkatan MPV kemungkinan terkait dengan peningkatan risiko stres oksidatif, trombosis, dan apoptosis pada platelet yang aktif (Zhong dan Peng, 2021).

6.2 Implikasi Penelitian

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa platelet, MPV, dan MPR memiliki potensi sebagai *early risk stratification* mortalitas pasien COVID-19. Nilai *cut-off* klinis platelet lebih baik dibandingkan dengan *cut-off* statistik. Sebaliknya, *cut-off* statistik MPV dan MPR lebih baik dibandingkan dengan *cut-off* klinis. MPV merupakan biomarker prediktor mortalitas COVID-19 yang paling optimal jika dibandingkan dengan platelet dan MPR, sehingga dapat digunakan untuk membantu penatalaksanaan COVID-19. Meskipun platelet, MPV, dan MPR dapat digunakan sebagai biomarker prediktor mortalitas pasien COVID-19, parameter lain harus tetap diperhatikan. Disamping itu, terdapat faktor lain yang juga turut berkontribusi terhadap mortalitas pasien COVID-19, diantaranya yaitu usia, jenis kelamin, dan komorbid.

6.3 Keterbatasan Penelitian

1. Pencatatan data komorbiditas pasien COVID-19 dalam penelitian ini tidak spesifik, sehingga tidak dapat mengetahui komorbid sebenarnya yang dialami oleh pasien.
2. Jumlah pasien yang terlibat dalam penelitian ini masih belum mewakili kondisi pasien COVID-19 di setiap daerah secara nasional maupun internasional, sehingga memiliki kemungkinan untuk mengalami perubahan sebaran karakteristik secara statistik.
3. Penelitian ini hanya melihat dan menganalisis nilai awal hasil laboratorium platelet, *Mean Platelet Volume* (MPV), dan *Mean Platelet Volume to Platelet Ratio* (MPR), sehingga tidak dapat mengetahui tren ketiga *biomarker* tersebut pada tiap pasien COVID-19.

BAB 7

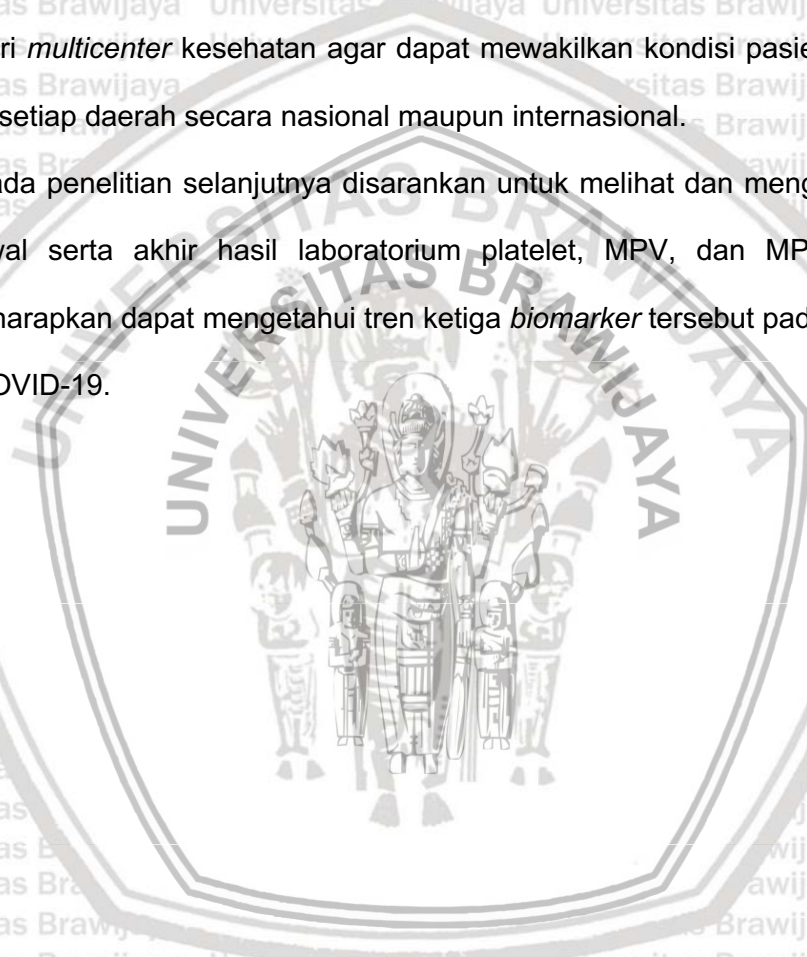
PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Platelet, *Mean Platelet Volume* (MPV), dan *Mean Platelet Volume to Platelet Ratio* (MPR) dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien COVID-19.
2. Nilai platelet pada pasien *non-survivor* COVID-19 lebih rendah dibandingkan pasien *survivor* COVID-19. Sebaliknya, nilai MPV dan MPR pada pasien *non-survivor* COVID-19 lebih tinggi dibandingkan pasien *survivor* COVID-19.
3. Terdapat hubungan yang bermakna antara platelet, MPV, dan MPR dengan mortalitas pasien COVID-19. Didapatkan arah korelasi platelet negatif, serta arah korelasi MPV dan MPR positif. Selain itu, didapatkan pula kekuatan korelasi platelet dan MPR lemah, serta kekuatan korelasi MPV sedang.
4. Didapatkan *Area Under Curve* (AUC) platelet = 0,693; MPV = 0,795; dan MPR = 0,727.
5. Didapatkan nilai *cut-off* statistik platelet sebesar 305 (sensitivitas = 76,5% dan spesifisitas = 55,6%) dengan nilai RR = 4,063 (IK 95% 1,108 – 14,895; p = 0,029). Didapatkan pula nilai *cut-off* statistik MPV sebesar 9,85 (sensitivitas = 94,1% dan spesifisitas = 58,3%) dengan nilai RR = 22,4 (IK 95% 2,672 – 187,771; p = 0,000). Selain itu, didapatkan nilai *cut-off* statistik MPR sebesar 0,04 (sensitivitas = 58,8% dan spesifisitas = 75%) dengan nilai RR = 4,286 (IK 95% 1,258 – 14,598; p = 0,017).

7.2 Saran

1. Pada penelitian selanjutnya perlu dilakukan pengambilan data klinis pasien secara lengkap terkait data yang diperlukan.
2. Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan pengambilan data dari *multicenter* kesehatan agar dapat mewakili kondisi pasien COVID-19 di setiap daerah secara nasional maupun internasional.
3. Pada penelitian selanjutnya disarankan untuk melihat dan menganalisis nilai awal serta akhir hasil laboratorium platelet, MPV, dan MPR, sehingga diharapkan dapat mengetahui tren ketiga *biomarker* tersebut pada tiap pasien COVID-19.



DAFTAR PUSTAKA

- Aksungkar, F.B., Arslan, F.D., Avci, E., Aykal, G., Coskun, C., Eker, P., Fatma Taneli, C.Y., 2020. Guideline for Complete Blood Count in Medical Laboratories : Effects of Preanalytical Parameters.
- Alsharawy, A., Spoon, R., Smith, A., Ball, S., 2021. Gender Differences in Fear and Risk Perception During the COVID-19 Pandemic. *Front. Psychol.* 12, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.689467>
- Amgalan, A., Othman, M., 2020. Hemostatic Laboratory Derangements in COVID-19 With a Focus on Platelet Count. *Platelets* 31, 740–745. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1768523>
- Asakura, H., Ogawa, H., 2021. COVID-19-Associated Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Int. J. Hematol.* 113, 45–57. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y>
- Biswas, M., Rahaman, S., Biswas, T.K., Haque, Z., Ibrahim, B., 2021. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirolgy* 64, 36–47. <https://doi.org/10.1159/000512592>
- Budak, Y.U., Polat, M., Huysal, K., 2016. The Use of Platelet Indices, Plateletcrit, Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in Emergency Non-Traumatic Abdominal Surgery: A Systematic Review 178–193.
- Burhan, E., Isbaniah, F., Susanto, A.D., Yoga, T., Aditama, Soedarsono, Sartono, T.R., Sugiri, Y.J., Tantular, R., Sinaga, B.Y., Handayani, R., D., Agustin, H., 2020a. Pneumonia COVID-19 Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia, Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Jakarta. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2015.14093>
- Burhan, E., Susanto, A.D., Nasution, S.A., Ginanjar, E., Pitoyo, C.W., et al, 2020b. Pedomannya Tatalaksana COVID-19, 3rd ed, Pedomannya Tatalaksana COVID-19.
- Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S.C., Di Napoli, R., 2020. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. *StatPearls*.
- CDC, 2021. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. *CDC* 1–12.
- Chen, J., Li, Y., Zeng, Y., Tian, Y., Wen, Y., Wang, Z., 2020. High Mean Platelet Volume Associates with In-Hospital Mortality in Severe Pneumonia Patients. *Mediators Inflamm.* 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8720535>
- Cho, J., Lee, S., Uh, Y., Lee, J.H., 2020. Usefulness of Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio for Predicting The Risk of Mortality in Community-Acquired Pneumonia. *Arch. Med. Sci.* 16, 1327–13335. <https://doi.org/10.5114/AOMS.2020.92404>
- Claushuis, T.A.M., Van Vught, L.A., Scicluna, B.P., Wiewel, M.A., Klein Klouwenberg, P.M.C., Hoogendijk, A.J., Ong, D.S.Y., Cremer, O.L., Horn, J., Franitza, M., Toliat, M.R., Nürnberg, P., Zwinderman, A.H., Bonten, M.J., Schultz, M.J., Van Der Poll, T., 2016. Thrombocytopenia is Associated with a Dysregulated Host Response in Critically Ill Sepsis Patients. *Blood* 127, 3062–3072. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-680744>
- Daniels, S.A., Wei, H., Denning, D.W., 2021. Platelet Size as a Predictor for Severity and Mortality in COVID-19 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv* 2021.07.15.21260576.
- Elviani, R., Anwar, C., Sitorus, R.J., 2021. Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19. *Jambi Med. J.* 9, 204–209.

- Fois, A.G., Paliogiannis, P., Scano, V., Cau, S., Babudieri, S., Perra, R., Ruzzittu, G., Zinellu, E., Pirina, P., Carru, C., Arru, L.B., Fancellu, A., Mondoni, M., Mangoni, A.A., Zinellu, A., 2020. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts in-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Molecules* 25, 1–13. <https://doi.org/10.3390/molecules25235725>
- Fors, M., Fernández-moreira, E., 2021. Sex-Dependent Performance of the Neutrophil-to-Lymphocyte and Mean Platelet Volume-to-Platelet Ratios in Predicting Covid-19 Severity 1–15.
- Gansevoort, R.T., Hilbrands, L.B., 2020. CKD is a Key Risk Factor for COVID-19 Mortality. *Nat. Rev. Nephrol.* 16, 705–706. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00349-4>
- Gio, P.U., Caraka, R.E., Kurniawan, R., Sutiksno, D.U., 2018. Repeated-Measures ANOVA dan Uji Friedman dengan STATCAL, SPSS & Minitab 5, 6.
- Griffith, D.M., Sharma, G., Holliday, C.S., Enyia, O.K., Valliere, M., Semlow, A.R., Stewart, E.C., Blumenthal, R.S., 2020. Men and COVID-19: A Biopsychosocial Approach to Understanding Sex Differences in Mortality and Recommendations for Practice and Policy Interventions. *Prev. Chronic Dis.* 17. <https://doi.org/10.5888/PCD17.200247>
- Guan, W., Liang, W., Zhao, Y., Liang, H., Chen, Z., 2020. Comorbidity and Its Impact on 1590 Patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur. Respir. J.* 55. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Gumus, H., Demir, A., Yükkaldıran, A., 2021. Is Mean Platelet Volume a Predictive Marker for the Diagnosis of COVID-19 in Children? *Int. J. Clin. Pract.* 75, 1–5. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13892>
- Guo, L., Rondina, M.T., 2019. The Era of Thromboinflammation: Platelets Are Dynamic Sensors and Effector Cells During Infectious Diseases. *Front. Immunol.* 10, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02204>
- Han, J.S., Park, T.S., Cho, S.Y., Joh, J.H., Ahn, H.J., 2013. Increased Mean Platelet Volume and Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio in Korean Patients with Deep Vein Thrombosis. *Platelets* 24, 590–593. <https://doi.org/10.3109/09537104.2012.748187>
- Handayani, D., Hadi, D.R., Isbaniah, F., Burhan, E., Agustin, H., 2020. Penyakit Virus Corona 2019. *J. Respirologi Indones.*
- Hasan, S.S., Capstick, T., Ahmed, R., Kow, C.S., Mazhar, F., Merchant, H. a., Zaidi, S.T.R., 2020. Mortality in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and Corticosteroids Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev. Respir. Med.* 14, 1149–1163. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1804365>
- Hentsch, L., Cocetta, S., Allali, G., Santana, I., Eason, R., Adam, E., Janssens, J.P., 2021. Breathlessness and COVID-19: A Call for Research. *Respiration* 1016–1026. <https://doi.org/10.1159/000517400>
- Iba, T., Levy, J.H., Connors, J.M., Warkentin, T.E., Thachil, J., Levi, M., 2020. The Unique Characteristics of COVID-19 Coagulopathy. *Crit. Care* 24, 4–11. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>
- Iba, T., Warkentin, T.E., Thachil, J., Levi, M., Levy, J.H., 2021. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. *J. Clin. Med.* 10, 191. <https://doi.org/10.3390/jcm10020191>
- Jha, N., Jeyaraman, M., Rachamalla, M., Ojha, S., Dua, K., Chellappan, D., Muthu, S., Sharma, A., Jha, S., Jain, R., Jeyaraman, N., GS, P., Satyam, R., Khan, F., Pandey, P., Verma, N., Singh, S., Roychoudhury, S., Dholpuria, S.,

- Ruokolainen, J., Kesari, K., 2021. Current Understanding of Novel Coronavirus: Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Approaches. *Immuno* 1, 30–66. <https://doi.org/10.3390/immuno1010004>
- Kemendes RI, 2021. Kesiapsiagaan Menghadapi Infeksi COVID-19 [WWW Document]. URL <https://www.kemkes.go.id/article/view/20012900002/Kesiapsiagaan-menghadapi-Infeksi-Novel-Coronavirus.html>
- Kementerian Kesehatan RI, 2021. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/4641/2021 Panduan Pelaksanaan Pemeriksaan, Pelacakan, Karantina, dan Isolasi Dalam Rangka Percepatan Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). KMK/ Nomor HK ,01,07/MENKES/4641/2021 169, 308–311.
- Kementerian Kesehatan RI, 2020. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19), Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kohansal Vajari, M., Shirin, M., Pourbagheri-Sigaroodi, A., Akbari, M.E., Abolghasemi, H., Bashash, D., 2021. COVID-19-related Coagulopathy: A review of Pathophysiology and Pharmaceutical Management. *Cell Biol. Int.* 45, 1832–1850. <https://doi.org/10.1002/cbin.11623>
- Kordzadeh-Kermani, E., Khalili, H., Karimzadeh, I., 2020. Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Complications of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Future Microbiol.* 15, 1287–1305. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0110>
- Korniluk, A., Koper-Lenkiewicz, O.M., Kamińska, J., Kemon, H., Dymicka-Piekarska, V., 2019. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in The Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm.* 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9213074>
- Lestari, A.I., 2019. Different Amount of Thrombocytes on Blood Storage for 24 Hours in Room and Refrigerator. *J. Vocat. Heal. Stud.* 3, 59. <https://doi.org/10.20473/jvhs.v3.i2.2019.59-62>
- Levani, Prastya, Mawaddatunnadila, 2021. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi. *J. Kedokt. dan Kesehat.* 17, 44–57.
- Li, H., Wang, S., Zhong, F., Bao, W., Li, Y., Liu, L., Wang, H., He, Y., 2020. Age-Dependent Risks of Incidence and Mortality of COVID-19 in Hubei Province and Bra Other Parts of China. *Front. Med.* 7, 1–6. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00190>
- Lippi, G., Plebani, M., Michael, B., 2020. Thrombocytopenia is Associated with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infections: A Meta-Analysis. *Clin. Chim. acta.*
- Liu, H., Wang, Z., Sun, H., Teng, T., Li, Y., Zhou, X., Yang, Q., 2021. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19: Current Understanding and Implications for Antithrombotic Treatment in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *Front. Cardiovasc. Med.* 7, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.599334>
- Liu, K., Fang, Y.Y., Deng, Y., Liu, W., Wang, M.F., Ma, J.P., Xiao, W., Wang, Y.N., Zhong, M.H., Li, C.H., Li, G.C., Liu, H.G., 2020. Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Cases in Tertiary Hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J. (Engl.)* 133, 1025–1031. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>
- Liu, Y., Sun, W., Guo, Y., Chen, L., Zhang, L., Zhao, S., Long, D., Yu, L., 2020. Association Between Platelet Parameters and Mortality in Coronavirus

- Disease 2019: Retrospective Cohort Study. *Platelets* 31, 490–496. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1754383>
- Mahendra, M., Nuchin, A., Kumar, R., Shreedhar, S., Mahesh, P.A., 2021. Predictors of Mortality in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia - A Retrospective Study. *Adv. Respir. Med.* 89, 135–144. <https://doi.org/10.5603/ARM.a2021.0036>
- Middleton, E.A., Weyrich, A.S., Zimmerman, G.A., 2016. Platelets in Pulmonary Immune Responses and Inflammatory Lung Diseases. *Physiol. Rev.* 96, 1211–1259. <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2015>
- Nageeb, R.S., Abozaid, M.M.N., Nageeb, G.S., Omran, A.A., 2018. Mean Platelet Volume to Platelet Count Ratio as a Laboratory Indicator of Mortality in Pneumonia Following Ischemic Stroke. *Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg.* 54. <https://doi.org/10.1186/s41983-018-0028-9>
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2020. Panduan Praktik Klinis: Pneumonia COVID-19. J. Am. Pharm. Assoc.
- Pirhadi, R., Sinai Talaulikar, V., Onwude, J., Manyonda, I., 2020. Could Estrogen Protect Women From COVID-19? *J. Clin. Med. Res.* 12, 634–639. <https://doi.org/10.14740/jocmr4303>
- Podestà, M.A., Valli, F., Galassi, A., Cassia, M.A., Ciceri, P., Barbieri, L., Carugo, S., Cozzolino, M., 2021. COVID-19 in Chronic Kidney Disease: The Impact of Old and Novel Cardiovascular Risk Factors. *Blood Purif.* 50, 740–749. <https://doi.org/10.1159/000514467>
- Portier, I., Campbell, R.A., 2021. Role of Platelets in Detection and Regulation of Infection. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 41, 70–78. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314645>
- Pranata, R., Lim, M.A., Yonas, E., Huang, I., Nasution, S.A., Setiati, S., Alwi, I., Kuswardhani, R.A.T., 2021. Thrombocytopenia as a Prognostic Marker in COVID-19 Patients: Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *Epidemiol. Infect.* <https://doi.org/10.1017/S0950268821000236>
- Promislow, D.E.L., Anderson, R., 2020. A Geroscience Perspective on COVID-19 Mortality. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 75, e30–e33. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa094>
- Satgas Penanganan COVID-19, 2021a. Indonesia Fights Back the COVID-19 Second Wave [WWW Document]. Covid19.Go.Id. URL <https://covid19.go.id/p/berita/indonesia-fights-back-covid-19-second-wave>
- Satgas Penanganan COVID-19, 2021b. Peta Sebaran COVID-19 [WWW Document]. URL <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
- Satgas Penanganan COVID-19, 2021c. Peta Sebaran COVID-19 [WWW Document]. URL <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
- Satgas Penanganan COVID-19 Jatim, 2021. Peta Sebaran COVID-19 Jatim [WWW Document]. URL <https://infocovid19.jatimprov.go.id/>
- Sauerbrei, W., Blettner, M., 2009. Interpreting Results in 2 × 2 Tables. *Dtsch. Arztebl.* 106, 795–800. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0795>
- Schmoeller, D., Picarelli, M.M., Munhoz, T.P., de Figueiredo, C.E.P., Staub, H.L., 2017. Mean Platelet Volume and Immature Platelet Fraction in Autoimmune Disorders. *Front. Med.* 4, 1–5. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00146>
- Sertbas, Y., Dağcı, S., Kızılay, V., Yazıcı, Z., Elç, E., 2021. Mean Platelet Volume as an Early Predictor for The Complication of COVID-19. *Haydarpasa Numune Train. Res. Hosp. Med. J.* <https://doi.org/10.14744/hnhj.2020.90582>
- Shereen, M.A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., Siddique, R., 2020. COVID-19

- infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J. Adv. Res.* 24, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- Soraya, G.V., Ulhaq, Z.S., 2020. Crucial Laboratory Parameters in COVID-19 Diagnosis and Prognosis: An Updated Meta-Analysis. *Med. Clin. (Barc)*. 155, 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.017>
- Ssentongo, P., Ssentongo, A.E., Heilbrunn, E.S., Ba, D.M., Chinchilli, V.M., 2020. Association of Cardiovascular Disease and 10 Other Pre-Existing Comorbidities with COVID-19 Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 15, 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238215>
- Stegner, D., Vaneeuwijk, J.M.M., Angay, O., Gorelashvili, M.G., Semeniak, D., Pinnecker, J., Schmithausen, P., Meyer, I., Friedrich, M., Dütting, S., Brede, C., Beilhack, A., Schulze, H., Nieswandt, B., Heinze, K.G., 2017. Thrombopoiesis is Spatially Regulated by The Bone Marrow Vasculature. *Nat. Commun.* 8. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00201-7>
- Styawan, D.A., 2021. Pandemi COVID-19 Dalam Perspektif Demografi. *Semin. Nas. Off. Stat.* 2020, 182–189. <https://doi.org/10.34123/semnasoffstat.v2020i1.716>
- Surendra, H., Elyazar, I.R., Djaafara, B.A., Ekawati, L.L., Saraswati, K., Adrian, V., Widyastuti, Oktavia, D., Salama, N., Lina, R.N., Andrianto, A., Lestari, K.D., Burhan, E., Shankar, A.H., Thwaites, G., Baird, J.K., Hamers, R.L., 2021. Clinical Characteristics and Mortality Associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study. *Lancet Reg. Heal. - West. Pacific* 9, 100108. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100108>
- Susilo, A., Rumende, C.M., Pitoyo, C.W., Santoso, W.D., Yulianti, M., Herikurniawan, H., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Nelwan, E.J., Chen, L.K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C.O.M., Yuniastuti, E., 2020. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J. Penyakit Dalam Indones.* 7, 45. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i1.415>
- Tursina, A., Budiman, Tresnasari, C., Rosady, D.S., Al, E., 2020. Penyakit Virus Korona (COVID-19). *Kopidpedia* 203–215.
- Tyastirin, E., Hidayati, I., 2017. *Statistik Parametrik Untuk Penelitian Kesehatan. Program Studi Arsitektur UIN Sunan Ampel.*
- Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A.S., Mehra, M.R., Schuepbach, R.A., Ruschitzka, F., Moch, H., 2020. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- WHO, 2021. Tracking SARS-CoV-2 Variants [WWW Document]. WHO. URL <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- WHO, 2020a. Origin of SARS-CoV-2. *World Heal. Organ.* [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30641-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30641-1)
- WHO, 2020b. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 - 11 March 2020. *WHO Dir. Gen. speeches* 4.
- Willim, H.A., Hardigaloh, A.T., Supit, A.I., 2020. Koagulopati pada Coronavirus Disease -2019 (COVID-19): Tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis* 11, 749–756. <https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.766>
- Wool, G.D., Miller, J.L., 2021. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology* 88, 15–27. <https://doi.org/10.1159/000512007>
- Worldometers, 2021. COVID-19 Coronavirus Pandemic [WWW Document]. URL

https://www.worldometers.info/coronavirus/#main_table

Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, Xing, Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, Xia, Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, Xin, Chen, D., Xiong, W., Xu, L., Zhou, F., Jiang, J., Bai, C., Zheng, J., Song, Y., 2020. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 180, 934–943.

<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>

Xu, P., Zhou, Q., Xu, J., 2020. Mechanism of Thrombocytopenia in COVID-19 Patients. *Ann. Hematol.* 99, 1205–1208. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>

Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., Shang, Y., 2020. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: a Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir. Med.* 8, 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

Yuki, K., Fujiogi, M., Koutsogiannaki, S., 2020. COVID-19 Pathophysiology: A Review. *Clin. Immunol.* 215, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>

Zhang, X. Bin, Hu, L., Ming, Q., Wei, X.J., Zhang, Z.Y., Chen, L. Da, Wang, M.H., Yao, W.Z., Huang, Q.F., Ye, Z.Q., Cai, Y.Q., Zeng, H.Q., 2021. Risk Factors for Mortality of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) Patients in Two Centers of Hubei Province, China: A Retrospective Analysis. *PLoS One* 16, 4–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246030>

Zhong, Q., Peng, J., 2021. Mean Platelet Volume/Platelet Count Ratio Predicts Severe Pneumonia of COVID-19. *J. Clin. Lab. Anal.* 35, 1–9. <https://doi.org/10.1002/jcla.23607>

LAMPIRAN

Lampiran 1 Keterangan Layak Etik



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Veteran Malang – 65145, Jawa Timur - Indonesia
Telp. (0341) 551611 Pes. 213.214; 569117, 567192 – Fax. (62) (0341) 564755

Keterangan Pembebasan Etik
Ethical Exemption Letter

No. 274 / EC / KEPK – S1 – PD / 10 / 2021

Komisi etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya menyatakan bahwa protokol penelitian berikut ini:
Health Research Ethics Committee Faculty of Medicine Universitas Brawijaya declares that the following research protocol:

- JUDUL** : *Platelet, Mean Platelet Volume (MPV), dan Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR) sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang.*
- PENELITI UTAMA** : *Dea Sabrina Mahirasani*
Principle Investigator
- PEMBIMBING** : *dr. Agustin Iskandar, M.Kes, Sp.PK(K)*
Dr. Nuning Winaris, S.Si, M.Sc
Supervisor
- INSTITUSI** : *S1 Pendidikan Dokter - Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya Malang.*
Institution
- TEMPAT PENELITIAN** : *Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang.*
Place of research

Dengan ini dinyatakan dapat dibebaskan dari Kaji Etik sesuai pedoman yang berlaku.
Keterangan ini berlaku sejak 01 Oktober 2021 hingga 01 Oktober 2022
Has been determined qualify for exemption from review. This exempted letter is valid from 01 October 2021 until 01 October 2022

Malang, 01 OCT 2021
Chairman

Prof. Dr. dr. Moch Istiadid ES, SpS, SpBS(K), SH, M.Hum, Dr(Hk)
NIPK. 2018024605161001

Keterangan/ notes:
Laporan perkembangan dan hasil penelitian harus diserahkan ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan
The progress and final report of the study should be submitted to the Health Research Ethics Committee
Jika ada perubahan atau penyimpangan protokol dan/ atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian
If there be any protocol modification or deviation and/or extension of the study, the Principal Investigator is required to resubmit the protocol for approval.

Lampiran 2 Uji Normalitas

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Platelet	.081	53	.200*	.985	53	.743
MPV	.123	53	.045	.962	53	.094
MPR	.296	53	.000	.514	53	.000

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Lampiran 3 Uji Komparasi T Tidak Berpasangan

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
PLT	Equal variances assumed	.790	.378	2.474	51	.017	74.48529	30.11155	14.03384	134.93674
	Equal variances not assumed			2.612	36.186	.013	74.48529	28.51455	16.66542	132.30517

Lampiran 4 Uji Komparasi Mann Whitney

Test Statistics^a

	MPV	MPR
Mann-Whitney U	125.500	167.000
Wilcoxon W	791.500	833.000
Z	-3.445	-2.649
Asymp. Sig. (2-tailed)	.001	.008

a. Grouping Variable: Luaran

Lampiran 5 Uji Korelasi *Pearson*

Correlations

		Luaran	Platelet
Luaran	Pearson Correlation	1	-.327*
	Sig. (2-tailed)		.017
	N	53	53
Platelet	Pearson Correlation	-.327*	1
	Sig. (2-tailed)	.017	
	N	53	53

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

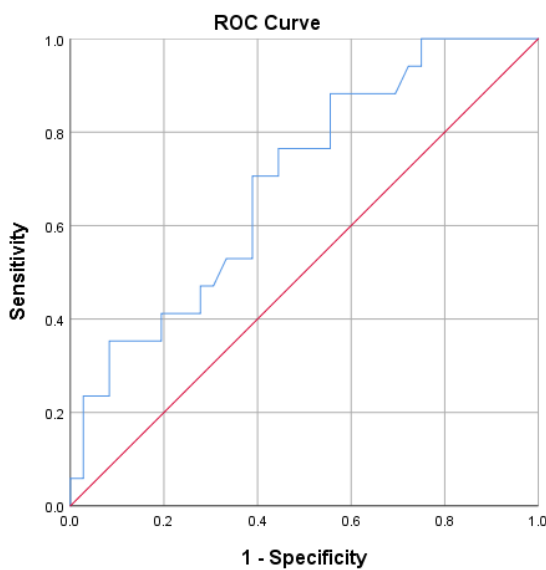
Lampiran 6 Uji Korelasi *Spearman*

Correlations

		Luaran	MPV	MPR	
Spearman's rho	Luaran	Correlation Coefficient	1.000	.478**	.367**
		Sig. (2-tailed)	.	.000	.007
		N	53	53	53
	MPV	Correlation Coefficient	.478**	1.000	.611**
		Sig. (2-tailed)	.000	.	.000
		N	53	53	53
	MPR	Correlation Coefficient	.367**	.611**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.007	.000	.
		N	53	53	53

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Lampiran 7 Kurva Receiver Operating Characteristics (ROC) Platelet



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Platelet

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.693	.075	.025	.546	.840

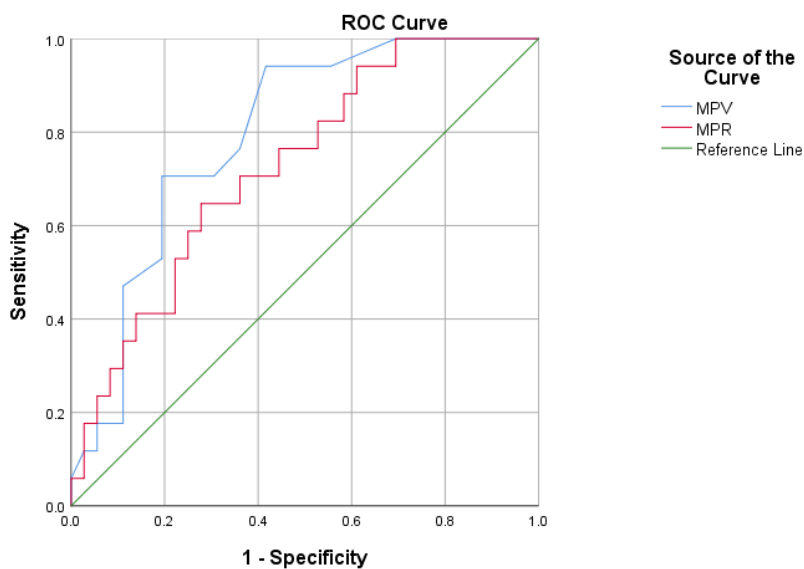
The test result variable(s): Platelet has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Lampiran 8 Kurva Receiver Operating Characteristics (ROC) Mean Platelet

Volume (MPV) dan Mean Platelet Volume to Platelet Ratio (MPR)



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
MPV	.795	.061	.001	.675	.915
MPR	.727	.071	.008	.588	.866

The test result variable(s): MPV has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Lampiran 9 Uji Chi Square – Analisis Relative Risk (RR) Platelet

Platelet Cut-off 305 * Luaran Crosstabulation

		Luaran		Total	
		Survivor	Non-survivor		
Platelet Cut-off 305	> 305	Count	20	4	24
		Expected Count	16.3	7.7	24.0
		% within Luaran	55.6%	23.5%	45.3%
	≤ 305	Count	16	13	29
		Expected Count	19.7	9.3	29.0
		% within Luaran	44.4%	76.5%	54.7%
Total	Count	36	17	53	
	Expected Count	36.0	17.0	53.0	
	% within Luaran	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.780 ^a	1	.029		
Continuity Correction ^b	3.575	1	.059		
Likelihood Ratio	4.990	1	.025		
Fisher's Exact Test				.040	.028
Linear-by-Linear Association	4.690	1	.030		
N of Valid Cases	53				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.70.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Platelet Cut-off 305 (> 305 / ≤ 305)	4.063	1.108	14.895
For cohort Luaran = Survivor	1.510	1.039	2.195
For cohort Luaran = Non-survivor	.372	.139	.992
N of Valid Cases	53		

Platelet *Cut-off* 170,8 * Luaran Crosstabulation

		Luaran		
		<i>Survivor</i>	<i>Non-survivor</i>	Total
Platelet <i>Cut-off</i> 170,8 > 170,8	Count	35	13	48
	Expected Count	32.6	15.4	48.0
	% within Luaran	97.2%	76.5%	90.6%
≤ 170,8	Count	1	4	5
	Expected Count	3.4	1.6	5.0
	% within Luaran	2.8%	23.5%	9.4%
Total	Count	36	17	53
	Expected Count	36.0	17.0	53.0
	% within Luaran	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	5.820 ^a	1	.016		
Continuity Correction ^b	3.645	1	.056		
Likelihood Ratio	5.432	1	.020		
Fisher's Exact Test				.032	.032
Linear-by-Linear Association	5.710	1	.017		
N of Valid Cases	53				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.60.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Platelet <i>Cut-off</i> 170,8 (> 170,8 / ≤ 170,8)	10.769	1.099	105.488
For cohort Luaran = <i>Survivor</i>	3.646	.626	21.223
For cohort Luaran = <i>Non-survivor</i>	.339	.179	.641
N of Valid Cases	53		

Lampiran 10 Uji *Chi Square* – Analisis *Relative Risk* (RR) MPV

MPV *Cut-off* 9,85 * Luaran Crosstabulation

		Luaran		Total	
		<i>Survivor</i>	<i>Non-survivor</i>		
MPV <i>Cut-off</i> 9,85	< 9,85	Count	21	1	22
		Expected Count	14.9	7.1	22.0
		% within Luaran	58.3%	5.9%	41.5%
	≥ 9,85	Count	15	16	31
		Expected Count	21.1	9.9	31.0
		% within Luaran	41.7%	94.1%	58.5%
Total		Count	36	17	53
		Expected Count	36.0	17.0	53.0
		% within Luaran	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	13.084 ^a	1	.000		
Continuity Correction ^b	11.013	1	.001		
Likelihood Ratio	15.430	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	12.837	1	.000		
N of Valid Cases	53				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7.06.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for MPV <i>Cut-off</i> 9,85 (< 9,85 / ≥ 9,85)	22.400	2.672	187.771
For cohort Luaran = <i>Survivor</i>	1.973	1.356	2.870
For cohort Luaran = <i>Non-survivor</i>	.088	.013	.616
N of Valid Cases	53		

MPV Cut-off 10,5 * Luaran Crosstabulation

			Luaran		
			Survivor	Non-survivor	Total
MPV Cut-off 10,5	< 10,5	Count	32	9	41
		Expected Count	27.8	13.2	41.0
		% within Luaran	88.9%	52.9%	77.4%
	≥ 10,5	Count	4	8	12
		Expected Count	8.2	3.8	12.0
		% within Luaran	11.1%	47.1%	22.6%
Total	Count	36	17	53	
	Expected Count	36.0	17.0	53.0	
	% within Luaran	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8.519 ^a	1	.004		
Continuity Correction ^b	6.591	1	.010		
Likelihood Ratio	8.076	1	.004		
Fisher's Exact Test				.011	.006
Linear-by-Linear Association	8.359	1	.004		
N of Valid Cases	53				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.85.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for MPV Cut-off 10,5 (< 10,5 / ≥ 10,5)	7.111	1.737	29.120
For cohort Luaran = Survivor	2.341	1.035	5.297
For cohort Luaran = Non-survivor	.329	.163	.665
N of Valid Cases	53		

Lampiran 11 Uji Chi Square – Analisis Relative Risk (RR) MPR

MPR Cut-off 0,04 * Luaran Crosstabulation

		Luaran			
		Survivor	Non-survivor	Total	
MPR Cut-off 0,04	< 0,04	Count	27	7	34
		Expected Count	23.1	10.9	34.0
		% within Luaran	75.0%	41.2%	64.2%
	≥ 0,04	Count	9	10	19
		Expected Count	12.9	6.1	19.0
		% within Luaran	25.0%	58.8%	35.8%
Total	Count	36	17	53	
	Expected Count	36.0	17.0	53.0	
	% within Luaran	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.744 ^a	1	.017		
Continuity Correction ^b	4.368	1	.037		
Likelihood Ratio	5.647	1	.017		
Fisher's Exact Test				.030	.019
Linear-by-Linear Association	5.636	1	.018		
N of Valid Cases	53				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.09.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for MPR Cut-off 0,04 (< 0,04 / ≥ 0,04)	4.286	1.258	14.598
For cohort Luaran = Survivor	1.676	1.013	2.775
For cohort Luaran = Non-survivor	.391	.178	.858
N of Valid Cases	53		

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.643 ^a	1	.031		
Continuity Correction ^b	3.461	1	.063		
Likelihood Ratio	4.744	1	.029		
Fisher's Exact Test				.042	.031
Linear-by-Linear Association	4.555	1	.033		
N of Valid Cases	53				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.34.

b. Computed only for a 2x2 table

MPR Cut-off 0,0363 * Luaran Crosstabulation

		Luaran		Total	
		Survivor	Non-survivor		
MPR Cut-off 0,0363	< 0,0363	Count	22	5	27
		Expected Count	18.3	8.7	27.0
		% within Luaran	61.1%	29.4%	50.9%
≥ 0,0363		Count	14	12	26
		Expected Count	17.7	8.3	26.0
		% within Luaran	38.9%	70.6%	49.1%
Total		Count	36	17	53
		Expected Count	36.0	17.0	53.0
		% within Luaran	100.0%	100.0%	100.0%

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for MPR Cut-off 0,0363 (< 0,0363 / ≥ 0,0363)	3.771	1.091	13.032
For cohort Luaran = Survivor	1.513	1.016	2.255
For cohort Luaran = Non-survivor	.401	.164	.981
N of Valid Cases	53		