

HASIL PENELITIAN

Hubungan Antara Nilai *Platelet to Lymphocyte Ratio* dengan *The National Institutes of Health Stroke Scales (NIHSS)* Saat Awal Perawatan pada Pasien Stroke Trombotik Akut yang Disertai COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya



Oleh :

Pipit Mei Sari, dr.

(PPDS-1 NEUROLOGI)

Pembimbing 1:

Mohammad Saiful Ardhi, dr., Sp.N (K)

Pembimbing 2:

Devi Ariani Sudibyo, dr., Sp.N (K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD DR. SOETOMO SURABAYA
2022**

Lembar Persetujuan Hasil Penelitian

Hubungan Antara Nilai *Platelet to Lymphocyte Ratio* dengan *The National Institutes of Health Stroke Scales (NIHSS)* Saat Awal Perawatan pada Pasien Stroke Trombotik Akut yang Disertai COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Untuk Memenuhi Persyaratan Program Pendidikan Dokter Spesialis Neurologi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

Oleh:

Pipit Mei Sari, dr

NIM 011818036304

Telah disetujui untuk diajukan oleh:

Koordinator Penelitian Neurologi



Dr. Paulus Sugianto, dr., Sp.N (K), FAAN
NIP. 196401292016016101

Pembimbing Penelitian I



Mohammad Saiful Ardhi, dr., Sp.N (K)

NIP. 198012072008121001

Pembimbing Penelitian II



Devi Ariani Sudibyo, dr., Sp.N (K)

NIP. 198210012008012014

Ketua Program Studi Neurologi



Wardah Rahmatul Islamiyah, dr., Sp.N (K)
NIP.197905192009122003

Susunan Tim Penguji

Ujian Laporan Hasil Penelitian

Hubungan Antara Nilai *Platelet to Lymphocyte Ratio* dengan *The National Institutes of Health Stroke Scales* (NIHSS) Saat Awal Perawatan pada Pasien Stroke Trombotik Akut yang Disertai COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Dilakukan Pada :

Hari : Kamis, 01 September 2022

Pukul : 12.00

Tempat : Ruang Aksona Departemen Neurologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan Online melalui Zoom

Dengan susunan penguji sebagai berikut:

Pembimbing I : Mohammad Saiful Ardhi, dr., Sp.N (K)

Pembimbing II : Devi Ariani Sudibyo, dr., Sp.N (K)

Koordinator Penelitian : Dr. Paulus Sugianto, dr., Sp.N (K), FAAN

Konsultan Statistik : J. Ekowahono, dr., Sp.N., M.Kes

Penguji : Dr. Muhammad Hamdan, dr., Sp.N (K)

Penguji : Achmad Firdaus Sani, dr., Sp.N (K), FINS FINA

Penguji : Fadil, dr., Sp.N (K)

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Pipit Mei Sari
NIM : 011818036304
Program Studi : Neurologi
Angkatan : Juli 2018
Jenjang : PPDS-1

Dengan ini menyatakan bahwa karya akhir ini adalah hasil karya saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan benar di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Surabaya, Agustus 2022

Yang menyatakan,


Pipit Mei Sari

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan karunia-nya sehingga kami dapat menyelesaikan laporan hasil penelitian dengan judul “Hubungan Antara Nilai *Platelet to Lymphocyte Ratio* dengan *The National Institutes of Health Stroke Scales* (NIHSS) Saat Awal Perawatan pada Pasien Stroke Trombotik Akut yang Disertai COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya” untuk memenuhi kewajiban Program Pendidikan Dokter Spesialis I pada Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kami sampaikan kepada yang terhormat:

1. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG (K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
2. **Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS (K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
3. **Dr. Muhammad Hamdan, dr., Sp.N (K)**, selaku Kepala Departemen/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya
4. **Wardah Rahmatul Islamiyah, dr., Sp.N (K)**, selaku Koordinator Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan motivasi kepada kami.
5. **Mohammad Saiful Ardhi, dr., Sp.N (K)** dan **Devi Ariani Sudibyo, dr., Sp.N (K)** selaku pembimbing yang dengan kesabaran memberikan arahan, dorongan, dan semangat selama penyusunan hasil penelitian ini.

6. **Dr. Paulus Sugianto, dr., Sp. N (K) FAAN**, selaku Koordinator Penelitian Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya
7. **J. Ekowahono R., dr., Sp.N., M.Kes**, selaku Konsultan Statistik Program Studi Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya
8. **Seluruh staf pengajar** di Departemen/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya
9. **Seluruh teman sejawat PPDS-1** atas kerjasama dan kebersamaan selama menjalani pendidikan.
10. **Kedua orang tua, Bapak Tugiran dan Ibunda Siti Ningsih** serta seluruh keluarga besar atas doa, semangat, kesabaran, dan dukungan yang penuh dalam segala aspek.

Kami menyadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kami mengharapkan kritik dan saran yang ada relevansinya demi kesempurnaan penulisan ini. Kami berharap semoga penelitian ini dapat diterima dan bermanfaat bagi kita semua.

Surabaya, Agustus 2022

Penulis

ABSTRAK

Hubungan Antara Nilai *Platelet to Lymphocyte Ratio* dengan *The National Institutes of Health Stroke Scales* (NIHSS) Saat Awal Perawatan pada Pasien Stroke Trombotik Akut yang Disertai COVID-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Pipit Mei Sari*, Mohammad Saiful Ardhi, Devi Ariani Sudibyo****

*Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Neurologi

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

**Staf Pengajar Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Latar Belakang dan Tujuan

Stroke merupakan salah satu penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia. Stroke iskemik yang berhubungan dengan *Coronavirus Disease 19* (COVID-19) dilaporkan memiliki klinis yang lebih parah dengan keluaran fungsional yang lebih buruk dan mortalitas yang tinggi dibandingkan dengan stroke iskemik non-COVID-19. *Platelet to Lymphocyte Ratio* (PLR) adalah biomarker baru yang merupakan indikator inflamasi sistemik dan aterosklerosis. Rasio ini telah ditemukan sebagai prediktor prognosis pada pasien dengan beragam kondisi inflamasi, dan iskemik. Namun, signifikansi PLR sebagai prediktor luaran klinis pada pasien stroke, terutama yang disertai COVID-19, masih belum pasti. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan apakah ada hubungan antara PLR dengan derajat keparahan klinis pasien stroke iskemik akut yang disertai COVID-19.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional retrospektif dengan pendekatan studi *cross sectional* pada pasien stroke trombotik akut dengan COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selama periode Maret 2020 hingga Desember 2021 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pengambilan data dilakukan melalui rekam medis, dengan pencatatan nilai PLR dan NIHSS pada saat pasien pertama kali masuk.

Hasil

Didapatkan 31 subjek penelitian yang memenuhi kriteria dengan rerata nilai PLR pada penelitian ini adalah $265,88 \pm 133,78$ dan rentang nilai NIHSS 1-28. Dari analisis bivariat dengan uji *Spearman rank correlation* didapatkan variabel PLR memiliki korelasi positif yang kuat dengan NIHSS ($r=0,504$; $p=0,004$).

Kesimpulan

Terdapat korelasi positif yang kuat antara nilai PLR dengan dengan derajat keparahan klinis saat awal perawatan yang diukur dengan nilai NIHSS pada pasien stroke trombotik akut dengan COVID-19.

Kata Kunci: *Coronavirus Disease-19*, COVID-19, Luaran klinis, NIHSS, Stroke Trombotik Akut, *Platelet to Lymphocyte Ratio*, PLR

ABSTRACT

The Relationship Between Platelet to Lymphocyte Ratio and The National Institutes of Health Stroke Scales (NIHSS) in Acute Thrombotic Stroke Patients with COVID-19 at RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Pipit Mei Sari*, Mohammad Saiful Ardhi, Devi Ariani Sudibyo****

*Neurology Resident of Medical Faculty Airlangga University/ Dr. Soetomo General Hospital Surabaya Indonesia

**Staff at Neurology Department of Medical Faculty Airlangga University/ Dr. Soetomo General Hospital Surabaya Indonesia

Background

Stroke is one of the leading causes of death and death worldwide. Ischemic stroke associated with Coronavirus Disease 19 (COVID-19) is reported to have a more severe clinical course with poorer functional outcome and higher mortality than non-COVID-19 ischemic stroke. Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR) is a new biomarker that is an indicator of systemic inflammation and atherosclerosis. This ratio has been found to be a predictor of prognosis in patients with various inflammatory and ischemic conditions. However, the significance of PLR as a predictor of clinical outcome in stroke patients, especially those with COVID-19, remains uncertain. This study aims to determine whether there is a relationship between PLR and the clinical severity of acute ischemic stroke patients accompanied by COVID-19.

Method

This study is a retrospective observational analytic study with a cross sectional study approach in acute thrombotic stroke patients with COVID-19 who met the inclusion and exclusion criteria during the period of March 2020 to December 2021 at Dr. Soetomo Hospital Surabaya. The Data were collected through medical records, with PLR scale and NIHSS score were obtained at the first day of admission.

Results

There were 31 research subjects who met the criteria with the average PLR value in this study was 265.88 ± 133.78 and the NIHSS value ranged from 1-28. From the bivariate analysis using Spearman's rank correlation test, it was found that the PLR variable had a strong positive correlation with the NIHSS ($r=0.504$; $p=0.004$).

Conclusion

There is a strong positive correlation between PLR values and the degree of clinical severity at the first admission as measured by the NIHSS score in acute thrombotic stroke patients with COVID-19.

Keywords: Acute Thrombotic Stroke, Coronavirus Disease-19, COVID-19, Clinical Outcome, NIHSS, Platelet to Lymphocyte Ratio, PLR

DAFTAR ISI

UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB 1	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Stroke Iskemik.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Patofisiologi Stroke Iskemik.....	7
2.1.4 Pembagian Stroke Iskemik	10
2.2 COVID-19	13
2.2.1 Definisi.....	13
2.2.2 Epidemiologi.....	14
2.2.3 Patofisiologi COVID-19	14
2.2.4 Gejala Klinis	17
2.3 Stroke Iskemik Akut dengan COVID-19	18
2.4 PLR (<i>Platelet to Lymphocyte Ratio</i>)	20
2.4.1 Definisi.....	20
2.4.2 PLR pada Stroke Iskemik Akut	22
2.4.3 PLR pada COVID-19.....	24
2.5 <i>The National Institute of Health Stroke Scale</i> (NIHSS)	26

2.5.1 NIHSS dan PLR.....	28
BAB 3	29
KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	29
3.1 Kerangka Konseptual	29
Keterangan Kerangka Konseptual	30
3.2 Hipotesa Penelitian.....	31
BAB 4	32
METODE PENELITIAN.....	32
4.1 Jenis dan Rancangan penelitian.....	32
4.1.1 Jenis Penelitian.....	32
4.1.2 Rancangan Penelitian.....	32
4.2 Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	32
4.2.1 Populasi Target	32
4.2.2 Populasi Terjangkau.....	32
4.2.3 Subjek Penelitian	32
4.2.4 Kriteria Inklusi	33
4.2.5 Kriteria Eksklusi	33
4.2.6 Besar Sampel Penelitian	33
4.2.7 Teknik Pengambilan Subjek Penelitian	33
4.3 Variabel Penelitian	34
4.3.1 Variabel Bebas	34
4.3.2 Variabel Tergantung	34
4.3.3 Variabel Perancu	34
4.4 Definisi Operasional.....	34
4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	37
4.5.1 Lokasi Penelitian.....	37
4.5.2 Waktu Penelitian	38
4.6 Prosedur Pengumpulan Data	38
4.7 Uji Kelayakan Etik	38
4.8 Alur Penelitian.....	39
BAB 5	40
HASIL DAN ANALISIS PENELITIAN.....	40
5.1 Karakteristik demografi dan klinis subjek penelitian.....	40
5.2 Hubungan antara variabel perancu dengan NIHSS	42
5.2.1. Hubungan antara jenis kelamin dengan nilai NIHSS	42

5.2.2.	Korelasi antara usia dengan nilai NIHSS.....	42
5.2.3.	Hubungan antara hipertensi dengan nilai NIHSS	43
5.2.4.	Hubungan antara diabetes mellitus dengan nilai NIHSS	43
5.2.5.	Hubungan antara dislipidemia dengan nilai NIHSS	44
5.2.6.	Korelasi antara nilai CRP dengan nilai NIHSS	44
5.3	Korelasi antara nilai PLR dengan skala NIHSS	45
5.4	Analisis Tambahan	45
BAB 6		48
PEMBAHASAN		48
BAB 7		55
KESIMPULAN DAN SARAN		55
7.1	Kesimpulan.....	55
7.2	Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA		56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Imunopatogenesis dari COVID-19.....	16
Gambar 2.2 Mekanisme stroke iskemik pada pasien COVID-19.....	19
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	29
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	39
Gambar 5 1 Kurva ROC-PLR terhadap NIHSS	46
Gambar 5 2 Diagram titik potong optimal.....	47

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Derajat Gejala COVID-19	17
Tabel 4. 1 Waktu Penelitian.....	38
Tabel 5. 1 Karakteristik dasar subjek penelitian.....	41
Tabel 5. 2 Hubungan antara jenis kelamin dengan NIHSS	42
Tabel 5. 3 Gambaran data usia.....	42
Tabel 5. 4 Korelasi antara usia dengan nilai NIHSS	43
Tabel 5. 5 Hubungan antara hipertensi dengan NIHSS	43
Tabel 5. 6 Hubungan antara diabetes mellitus dengan NIHSS	44
Tabel 5. 7 Hubungan antara dislipidemia dengan NIHSS	44
Tabel 5. 8 Gambaran nilai CRP	45
Tabel 5. 9 Korelasi antara nilai CRP dengan NIHSS	45
Tabel 5. 10 Gambaran nilai Platelet-to-Lymphocyte Ratio	45
Tabel 5. 11 Hubungan antara nilai PLR dengan NIHSS	45
Tabel 5. 12 Titik Potong Optimal PLR terhadap NIHSS.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Letter of Exemption.....	63
Lampiran 2 Analisa Data SPSS	64
Lampiran 3 Lembar Pengumpul Data.....	71

DAFTAR SINGKATAN

WHO	: <i>World Health Organization</i>
ICH	: <i>Intra Cerebral Hemorrhage</i>
SAH	: <i>Sub Arachnoid Hemorrhage</i>
COVID-19	: <i>Corona virus disease 2019</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
PLR	: <i>Platelet to Lymphocyte Ratio</i>
NIHSS	: <i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
RSUD	: <i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
AHA/ASA	: <i>American Heart Association/American Stroke Association</i>
CBF	: <i>Cerebral blood flow</i>
CMRO ₂	: <i>Cerebral metabolic rate of oxygen</i>
CMR _{glc}	: <i>Cerebral metabolic rate of glucose</i>
ADP	: <i>Adenosine Diphosphate</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
Ca	: <i>Calcium</i>
Na	: <i>Natrium</i>
K ⁺	: <i>Kalium</i>
NMDA	: <i>N-Metil-D-Aspartat</i>
AMPA	: <i>α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isonazolipropionid acid</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
DNA	: <i>Deoxyribose Nucleic Acid</i>
NOS	: <i>nitric oxide synthase</i>
eNOS	: <i>endothelial nitric oxide synthase</i>
iNOS	: <i>inducible nitric oxide synthase</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TOAST	: <i>The Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
LAA	: <i>Large Artery Atherosclerotic Stroke</i>
CE	: <i>Cardioembolic stroke</i>
SAO	: <i>Small Artery Occlusion</i>

LAC	: <i>lacunar stroke</i>
CT	: <i>Computed tomography</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
TIA	: <i>Transient Ischemic Attack</i>
USG	: <i>Ultra Sonography</i>
ISPA	: Infeksi Saluran Pernafasan Akut
RT-PCR	: <i>Real Time – Polymerase Chain Reaction</i>
APD	: Alat Pelindung Diri
ACE2	: <i>Angiotensin-Converting-Enzyme 2</i>
TMPRSS2	: <i>Type2 transmembrane serine protease</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
KMK RI	: Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia
CI	: <i>Confidence Interval</i>
DVT	: <i>Deep Venous Thrombosis</i>
MPV	: <i>Mean Platelet Volume</i>
PDW	: <i>Platelet Distribution Width</i>
IL	: <i>Inter-Leukin</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
WBC	: <i>White Blood Cell</i>
NLR	: <i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
KTP	: Kartu Tanda Penduduk
EKG	: Elektro Kardiografi
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
OR	: <i>Odd Ratio</i>
IK	: Indeks Kepercayaan
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristic</i>