

**KORELASI NILAI BIOMARKER INFLAMASI TERHADAP *CYCLE*
THRESHOLD VALUE PASIEN COVID 19**

Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap di Ruang Isolasi
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Fadhil Muslim Zaen
30101900077

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2023

SKRIPSI

KORELASI NILAI BIOMARKER INFLAMASI TERHADAP *CYCLE THRESHOLD VALUE* PASIEN COVID 19

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Fadhil Muslim Zaen

30101900077

Telah dipertahankan di depan dewan penguji

Pada tanggal 27 Febuari 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



dr. Masfiah, M.Si. Med, Sp.Mk

Penguji I



dr. Rahayu, Sp.MK., M. Biomed

Pembimbing II



Dr. dr. H. Imam Djamaluddin M. M. Kes
(Epid)

Penguji II



dr. Mochammad Soffan MH

Semarang, 10 Febuari 2023

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. Setyo Trisnadi, SH., Sp.KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini saya:

Nama : Fadhil Muslim Zaen

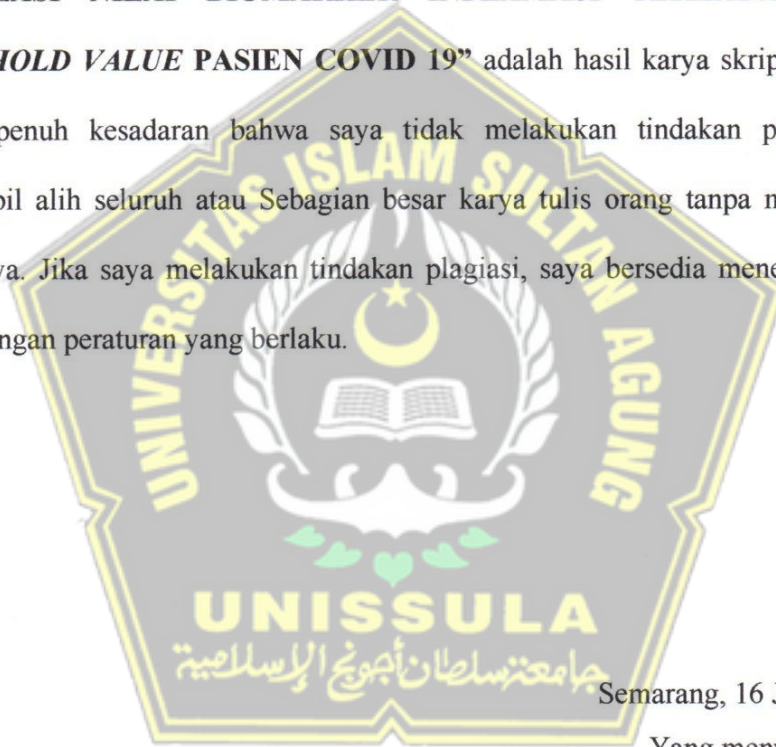
NIM 30101900077

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

“KORELASI NILAI BIOMARKER INFLAMASI TERHADAP *CYCLE*

***THRESHOLD VALUE* PASIEN COVID 19”** adalah hasil karya skripsi Saya dan

dengan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau Sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.



Semarang, 16 Januari 2023

Yang menyatakan,



Fadhil Muslim Zaen

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul **“KORELASI NILAI BIOMARKER INFLAMASI TERHADAP CYCLE THRESHOLD VALUE PASIEN COVID 19”**. Karya tulis ilmiah ini merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari beberapa pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian izin data.
2. dr. Masfiah, M.Si, Med, Sp.Mk dan Dr. dr. H. Imam Djamaluddin M, M.Kes (Epid) selaku dosen pembimbing I dan II yang telah sabar meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

3. dr. Rahayu, Sp.MK., M. Biomed dan dr. Mochammad Soffan MH, selaku dosen penguji I dan II yang telah sabar memberikan masukan, ilmu, arahan, dan saran sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.
4. dr. Menik Sahariyani, M.Sc selaku kepala program studi PSPK yang telah memberikan izin kepada penulis untuk melakukan penelitian di PSPK
5. Keluarga tercinta saya, dari ayah dr. Zaenuri, ibu Drg. Sjarifa, Kakak Irkham Rafi Zaen, dan Adik Nada Raihan Firda Zaen, yang selalu memberikan doa, semangat, dukungan baik moral & material, serta motivasi untuk menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman penelitian saya Faisal Ananda Surya dan Widad Athoillah yang selalu memberikan dukungan, motivasi, dan bantuan untuk menyelesaikan skripsi ini.
7. Bagian Rekam Medik RSISA khususnya yang sudah bersedia Membantu saya mengambil sampel dalam penelitian ini.
8. Teman-teman dan sahabat saya, Maria Maharani Jaya Pertiwi, Vika Octaviana Putri, Centha previcreta, Silvy fitriyanti, Chyiril Diaz, Yu'la Muhammad, Dinar Khaliq, Dwi Yulianto, Ach Izzat, Gede Ridho, Achmad Burhansyah, Jusuf Alwi, Amin Wahyu, Alif Sirajuddin. Adia Dati, Ifcian Sabeta, Dan Natasya Eleshanti yang selalu memberikan dukungan, motivasi, dan bantuan untuk menyelesaikan skripsian ini.
9. Pihak-pihak lain yang tidak saya sebutkan satu persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. COVID-19	5
2.1.1. Definisi.....	5
2.1.2. Epidemiologi.....	6
2.1.3. Patofisiologi	7
2.1.4. Etiologi.....	8
2.1.5. Patogenesis.....	9
2.1.6. Diagnosis.....	12
2.2. Cycle Threshold Value	14

2.2.1.	Definisi.....	14
2.2.2.	Prinsip Kerja.....	14
2.2.3.	Interpretasi.....	15
2.3.	Faktor-Faktor mempengaruhi <i>CT-value</i>	16
2.4.	Nilai Biomarker Inflamasi.....	17
2.5.	Hubungan biomarker COVID-19 terhadap <i>CT-value</i>	18
2.6.	Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang	19
2.7.	Kerangka Teori.....	20
2.8.	Kerangka konsep	21
2.9.	Hipotesis.....	21
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		22
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	22
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional	22
3.1.1.	Variabel.....	22
3.2.2.	Definisi Operasional.....	22
3.3.	Populasi dan Sample.....	23
3.3.1.	Populasi Target.....	23
3.3.2.	Populasi Terjangkau.....	23
3.3.3.	Sample Penelitian.....	23
3.3.4.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	23
3.3.5.	Aturan Pengambilan Sample.....	26
3.4.	Instrumen Penelitian.....	26
3.5.	Cara Penelitian.....	26
3.6.	Tempat dan Waktu Penelitian	27
3.6.1.	Tempat Penelitian.....	27
3.6.2.	Waktu penelitian	27
3.7.	Alur Penelitian.....	28
3.8.	Analisis Data	29
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		30
4.1.	Hasil Penelitian.....	30
4.2.	Pembahasan	32

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	38
5.1. Kesimpulan.....	38
5.2. Saran.....	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	45



DAFTAR SINGKATAN



ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ALC	: <i>absolute limfosit count</i>
APD	: <i>alat perlindungan diri</i>
ARDS	: <i>acute respiratory distress syndrome</i>
CCL2	: <i>chemokine ligand 2</i>
CCL3	: <i>chemokine ligand 3</i>
CCL5	: <i>chemokine ligand 5</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CT-VALUE	: <i>Cycle threshold value</i>
CXCL10	: <i>chemokine ligand 10</i>
CXCL8	: <i>chemokine ligand 8</i>
CXCL9	: <i>chemokine ligand 9</i>
IFN- α	: <i>interferon alfa</i>
IFN- γ	: <i>interferon gamma</i>
IL-12	: <i>interleukin 12</i>
IL-18	: <i>interleukin 18</i>
IL-1 β	: <i>interleukin 1 beta</i>
IL-33	: <i>interleukin 33</i>
IL-6	: <i>interleukin 6</i>
KEMENKES	: <i>Kementerian kesehatan</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>
NLR	: <i>Neutrophil-Limfosit Ratio</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
TGF	: <i>Tumor Growth Factor</i>

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor-alpha*

WHO : *World Health Organization*



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 struktur coronavirus.....	6
Gambar 2. 2 penyebaran kasus COVID-19.....	7
Gambar 2. 3 replikasi coronavirus	10
Gambar 2. 4 Patogenesis dan patofisiologi dari COVID-19.....	11
Gambar 2. 5 Kerangka Teori.....	20
Gambar 2. 6 Kerangka Konsep	21
Gambar 3. 1 Alur Penelitian.....	28



DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1 Gambaran karakteristik pasien COVID-19.....	30
Tabel 4. 2 Uji normalitas sebaran data NLR, ALC, CRP, dan <i>CT-value</i>	31
Tabel 4. 3 Hubungan biomarker inflamasi terhadap <i>CT-value</i>	32



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil uji normalitas sebaran data umur, lama rawat, parameter laboratorium, biomarker inflamasi dan <i>CT-value</i>	45
Lampiran 2 Hasil uji deskriptif umur, lama rawat, parameter laboratorium, biomarker inflamasi dan <i>CT-value</i>	45
Lampiran 3 Hasil Uji Bivariat (Korelasi Rank Spearman) Hubungan Umur, Lama Rawat, Parameter Laboratorium dan Biomarker Inflamasi terhadap <i>CT-value</i>	46
Lampiran 4 Hasil Analisis Normalitas Sebaran dan Homogenitas Varian Data <i>CT-value</i> menurut Jenis Kelamin.....	47
Lampiran 5 Hasil Analisis Normalitas Sebaran dan Homogenitas Varian Data <i>CT-value</i> menurut Outcome Pasien	49
Lampiran 6 Hasil Analisis Deskripsi <i>CT-value</i> menurut Jenis Kelamin dan Outcome Pasien	49
Lampiran 7 Hasil Analisis Perbedaan <i>CT-value</i> menurut Jenis Kelamin dan Outcome Pasien	50
Lampiran 8 Hasil Analisis Regresi Linier Multivariat Faktor-faktor yang Berkorelasi terhadap <i>CT-value</i>	51
Lampiran 9 Surat Ethical Clearance	56
Lampiran 10 Surat Ijin Penelitian	57
Lampiran 11 Surat Selesai Penelitian	59
Lampiran 12 Surat Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi	60

INTISARI

Salah satu upaya untuk mendiagnosis terinfeksi virus SARS-CoV-2 adalah menggunakan RT-PCR test (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*). RT-PCR test SARS-CoV-2 melaporkan sebagai negatif atau positif secara klinis. Biomarker seperti *Neutrofil-Limfosit ratio (NLR)*, *absolute limfosit count (ALC)*, dan *C-reactive protein (CRP)* menandakan adanya respon imun tubuh. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui korelasi biomarker inflamasi terhadap *CT-value* pasien COVID-19.

penelitian observasional analitik dan *cross sectional*. Sample penelitian adalah pasien rawat inap di ruang isolasi COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang dari Januari 2021 hingga Maret 2022. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan gejala sedang hingga berat dan pasien terkonfirmasi positif pada tes RT-PCR dengan menggunakan *RdRp* sebagai gene target. Uji statistik pada penelitian ini menggunakan analisis regresi linier multivariat.

Didapatkan 87 data rekam medis pasien COVID-19 rawat inap RSISA. rerata *CT-value* adalah 22,36 dan median dari nilai NLR (4,49); nilai ALC (1.300,00 sel/mm³); dan kadar CRP (20,78 mg/L). uji normalitas didapatkan *CT-value* ($p=0,088$) dan nilai NLR ($p=0,000$); nilai ALC ($p=0,000$); dan kadar CRP ($p=0,000$). Uji korelasi rank spearman didapatkan nilai NLR ($p=0,642$); nilai ALC ($p=0,516$); dan kadar CRP ($p=0,165$) yang berarti terbukti tidak berhubungan terhadap *CT-value*.

Tidak terdapat korelasi biomarker inflamasi terhadap *CT-value* pada pasien COVID-19 rawat inap di RS Islam Sultan Agung Semarang.

Kata Kunci: COVID-19, Biomarker inflamasi, *CT-value*.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Coronavirus adalah jenis kelompok virus berkapsul berisi *genome* RNA yang tidak tersegmentasi, berantai tunggal, dan *positive-sense*. enam virus corona diketahui menginfeksi inang manusia dan menyebabkan penyakit pernapasan. Di antaranya, *severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)* dan *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)* bersifat *zoonosis* dan merupakan jenis *coronavirus* yang sangat *pathogenic* hingga mengakibatkan wabah regional dan global (Liu, 2019). Salah satu upaya untuk mendiagnosis terinfeksi virus SARS-CoV-2 adalah menggunakan *RT-PCR test (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction test)*. *RT-PCR test SARS-CoV-2* melaporkan sebagai negatif atau positif secara klinis, menggunakan ambang batas khusus untuk *CT-value*. *Cut-off* ini dihitung oleh algoritma yang secara otomatis mengartikan berbagai parameter dari *RT-PCR test*. Gejala COVID-19 bervariasi dari asimtomatik hingga simptomatik parah. Kemampuan untuk memprediksi *outcome* dari penyakit COVID-19, selain dilihat dari *CT-value*, bisa dibantu dengan mendeteksi perubahan biomarker tubuh yang ada. biomarker tubuh yang biasanya dipakai adalah *Neutrofil-Limfosit ratio (NLR)*, *absolute limfosit count (ALC)*, dan *C-reactive protein (CRP)*. (Rao Davide Manissero Victoria R Steele Josep Pareja, n.d.; Samprathi & Jayashree, 2021).

Kasus COVID-19 di Indonesia meningkat dengan pesat dan menjadi penyakit pandemic sejak munculnya pertama kali pada tanggal 2 maret 2020 di Depok. Data yang tercatat pada tanggal 26 november 2021 terdapat 4.255.268 individu kasus terkonfirmasi COVID-19 di Indonesia. (Komite Penanganan COVID-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional, 2021)

Biomarker seperti *Neutrofil-Limfosit ratio (NLR)*, *absolute limfosit count (ALC)*, dan *C-reactive protein (CRP)* dapat menandakan adanya respon imun tubuh, baik yang innate maupun adaptif. Apabila biomarker tersebut menunjukkan angka yang abnormal, bisa menandakan adanya respon berlebihan tubuh terhadap infeksi SARS-CoV-2 yang berakhir pada kerusakan jaringan tubuh. Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Akdogan et al., 2021), ada hubungan erat dengan kadar CRP dan keparahan pada pasien penderita COVID-19. *Limfositopenia* merupakan tanda utama dari infeksi SARS-CoV-2 yang disebabkan karena beberapa mekanisme, seperti infeksi virus secara langsung dan menyebabkan matinya sel limfosit, bisa juga dipicu oleh *interleukin* atau oleh kerusakan organ limfoid akibat badai sitokin. Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Eslamijouybari et al., 2020), kadar NLR pada pasien yang meninggal karena COVID-19 dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang sembuh dari COVID-19. Belum ada penelitian yang meneliti hubungan biomarker inflamasi terhadap angka *CT-value*.

Kemampuan untuk meningkatkan prediksi *outcome* korelasi biomarker inflamasi terhadap *CT-value* akan mempermudah melakukan tindakan sehingga penting dilakukannya penelitian tentang “Korelasi Biomarker Inflamasi terhadap

Cycle Threshold Value Pasien COVID-19” – Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap di Ruang Isolasi RS Islam Sultan Agung Semarang karena merupakan rumah sakit rujukan bagi perawatan COVID-19.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimanakah korelasi biomarker inflamasi terhadap *CT-value* pada pasien rawat inap di ruang isolasi RS Islam Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui korelasi biomarker inflamasi terhadap *CT-value* pada pasien rawat inap di RS Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui rerata *CT-value* pada pasien rawat inap di RS Islam Sultan Agung Semarang

1.3.2.2. Mengetahui rerata nilai CRP pada pasien rawat inap di RS Islam Sultan Agung Semarang

1.3.2.3. Mengetahui rerata nilai NLR pada pasien rawat inap di RS Islam Sultan Agung Semarang

1.3.2.4. Mengetahui rerata ALC pada pasien rawat inap di RS Islam Sultan Agung Semarang

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat digunakan untuk acuan penelitian ilmu pengetahuan lebih lanjut mengenai kejadian infeksi COVID-19 dan sebagai wawasan bagi mahasiswa serta masyarakat.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai pengetahuan bagi klinisi yang dapat memanfaatkan hasil dari penelitian.



BAB II

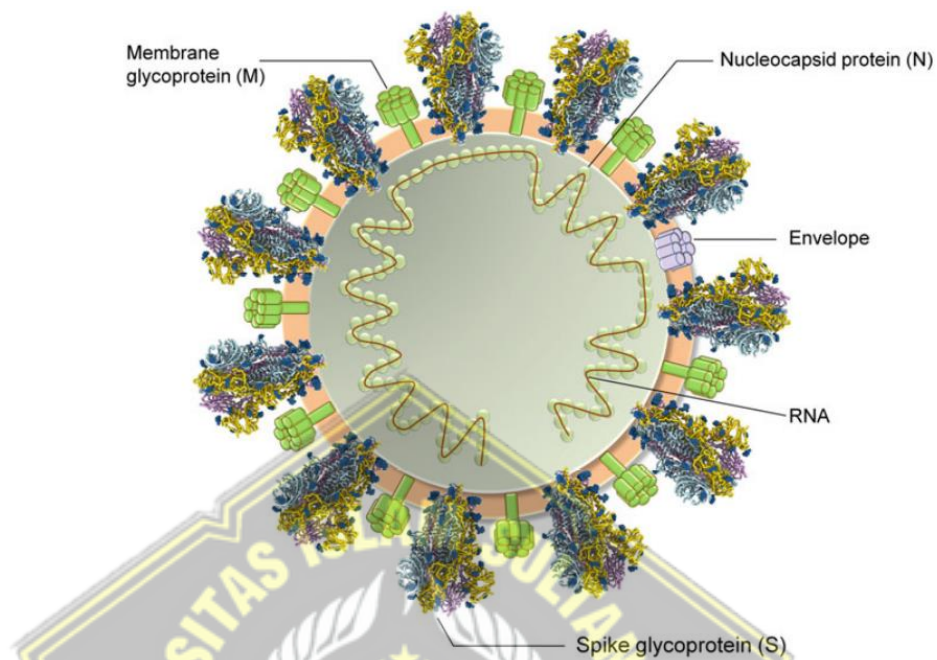
TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

2.1.1. Definisi

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. *SARS-CoV-2* merupakan coronavirus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Coronavirus itu sendiri merupakan virus RNA yang menginfeksi mamalia dan burung. Namanya berasal dari ujung pinggirannya yang berbentuk seperti tongkat pemukul kasti jika dilihat dari mikroskop elektron yang memberikan penampilan virus seperti *solar corona* (Kemenkes RI, 2019).

Virus corona terdiri dari genom RNA sense positif dan empat protein struktural utama yang disebut *spike protein (S)*, *membrane protein (M)*, *enveloped protein (E)* dan *nucleocapsid protein (N)* dan protein-protein ini diperlukan untuk menghasilkan virus. Protein S adalah glikoprotein membran tipe I yang memfasilitasi penempelan virus corona ke reseptor sel dan selanjutnya masuk ke sel inang (Gul et al., 2021).



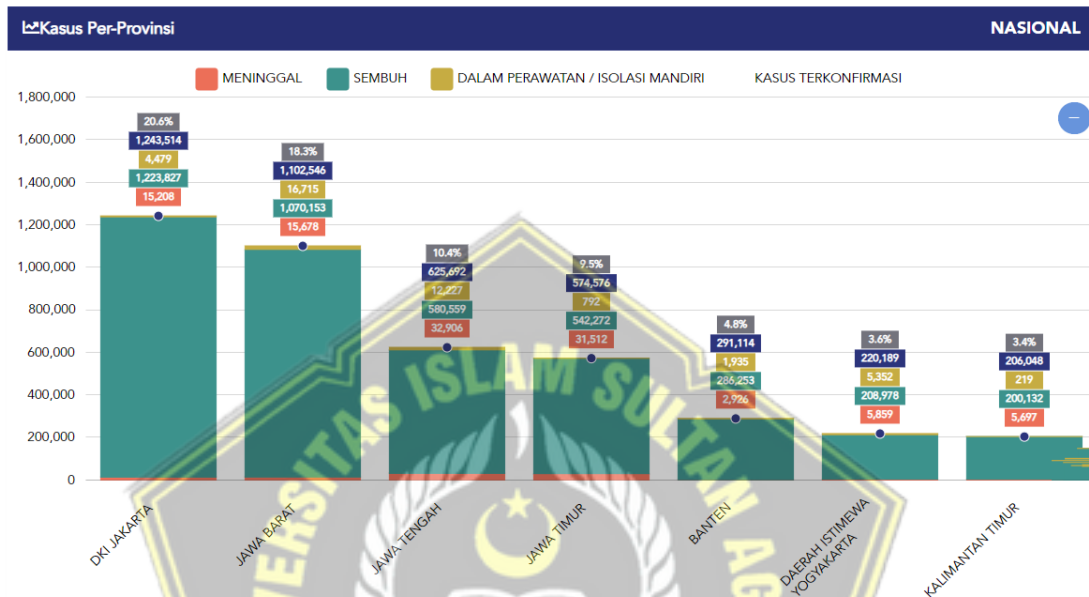
Gambar 2. 1 struktur coronavirus

Sumber: (Kumar et al., 2020)

2.1.2. Epidemiologi

Kasus COVID-19 di Indonesia menurut data Kemenkes pada bulan April 2022, ada 6,032,707 kasus terkonfirmasi positif COVID-19, 72,679 kasus aktif, dari kasus terkonfirmasi tersebut sebanyak 5,804,402 kasus telah dinyatakan sembuh dan 155,626 kasus dinyatakan meninggal. Distribusi kasus COVID-19 per-provinsi dengan provinsi DKI Jakarta berada di nomor satu dengan kasus terkonfirmasi positif COVID-19 sebanyak 1,243,514 kasus (20,6%), selanjutnya Jawa Barat dengan

1,102,546 kasus (18,3%), dan Jawa Tengah menempati posisi ketiga dengan 625,692 kasus (10,2%).



Gambar 2. 2 penyebaran kasus COVID-19

Sumber: (Komite Penanganan COVID-19 Dan Pemulihan Ekonomi Nasional, 2022)

2.1.3. Patofisiologi

SARS-CoV-2 dapat menyebar baik melalui cara langsung (tetesan dan penularan dari manusia ke manusia) atau melalui kontak tidak langsung (benda yang terkontaminasi dan penularan melalui udara). Sementara itu, alat pelindung diri (APD) juga bisa menjadi sumber penularan melalui udara. Penyebaran SARS-CoV-2 dari orang ke orang terjadi melalui tetesan pernapasan, baik ketika pasien batuk, bersin, berbicara atau bernyanyi. Tetesan memiliki radius kurang dari dua meter dan tetap di udara untuk

waktu yang terbatas. Virus SARS-CoV-2 dapat menularkan dalam tetesan (berdiameter kurang dari lima mikron) dan dapat melayang di udara hingga tiga jam (Lotfi et al., 2020).

2.1.4. Etiologi

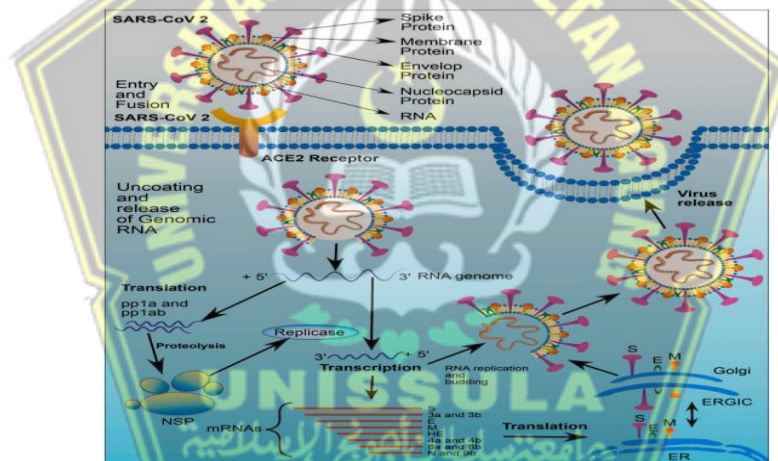
Analisis *complete viral genome* mengungkapkan bahwa sekuensi virus 88% mirip dengan dua coronavirus yang menyebabkan *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)* yang ditularkan oleh kelelawar. Oleh karena itu, virus ini disebut *Coronavirus novel 2019 (SARS-CoV-2)*. Coronavirus berbentuk selubung berisi asam ribonukleat berantai tunggal yang menyerupai korona matahari karena *spikes* permukaan berukuran 9-12 nm. Ada empat protein struktural utama yang dikodekan oleh genom coronaviral pada selubung, salah satunya adalah protein *spike (S)* yang mengikat reseptor *angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)* dan memediasi fusi antara selubung dan membran sel inang untuk membantu masuknya virus ke dalam sel inang. Pada 11 Februari 2020, *Coronavirus Study Group (CSG)* dari *International Committee on Taxonomy of Viruses* akhirnya menetapkan sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* berdasarkan filogeni, taksonomi dan penelitian klinis. WHO menamai penyakit yang disebabkan oleh coronavirus ini sebagai *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Berdasarkan data penelitian, kelelawar merupakan *host* COVID-19, yang

dapat menularkan ke manusia melalui hewan lainnya yang dijual di pasar makanan laut Huanan, dengan penyebaran selanjutnya melalui penularan dari manusia ke manusia (*human-to-human transmission*) (Rauf et al., 2020).

2.1.5. Patogenesis

SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel inang dengan mengikat reseptor permukaan sel tertentu seperti *human angiotensin-converting enzyme (hACE)*. Subunit S1 dan S2 dari *spike* glikoprotein memfasilitasi proses masuk dan fusi antara inang dan membran sel virus. Diikuti dengan *uncoating*, mRNA genomik virus dimasukkan ke dalam sitoplasma sel inang. Dua pertiga bagian RNA genomik mengandung dua ORF terutama ORF1a dan ORF1b yang diterjemahkan menjadi dua polipeptida yaitu pp1a dan pp1ab yang selanjutnya memunculkan 16 no NSP melalui proses proteolisis. Semua protein NSP ini terlibat dalam proses replikasi dan transkripsi. Sepertiga dari genom virus yang tersisa ditranskripsi menjadi antisense RNA (3' hingga 5'), yang selanjutnya akan bereplikasi dan dibentuk menjadi genom untai positif RNA dengan bantuan aktivitas replikasi RNA polimerase yang bergantung pada RNA virus. Di sisi lain, RNA antisense juga mampu mensintesis beberapa mRNA (*subgenomic*) ukuran kecil yang berbeda melalui transkripsi terputus dan selanjutnya diterjemahkan ke dalam protein struktural seperti *envelope protein (E)*,

membrane protein (M), *nucleocapsid (N)* dan *spike protein (S)*. Protein struktural ini dirakit menjadi *nucleocapsid* dan *envelope* virus di ER atau ERGIC, diikuti oleh pelepasan virus dengan eksositosis atau bersatu dengan membran plasma. RNA antisense juga mampu mensintesis mRNA ukuran kecil yang berbeda (subgenomic) melalui transkripsi terputus-putus dan selanjutnya diterjemahkan ke dalam protein struktural seperti *envelope protein (E)*, *membrane protein (M)*, *nucleocapsid (N)* dan *spike protein (S)* (Samudrala et al., 2020).



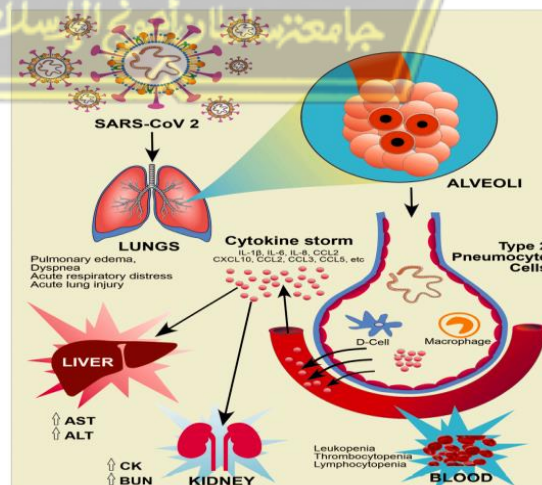
Gambar 2. 3 replikasi coronavirus

Sumber: (Samudrala et al., 2020)

Literatur terbaru menunjukkan bahwa residu RBD yang dimodifikasi dari S1 subunit, kehadiran RRAR dan keadaan trimer 'S' yang terbuka sebagian mungkin menjadi alasan tingginya patogenisitas dan kemampuan transmisi COVID 19. RBD subunit S1 pada protein Spike ini berikatan dengan reseptor hACE2 yang terutama terdapat di paru-paru, terutama

tipe-2 pneumosit. Ini mengarah pada *downregulation* dari reseptor hACE2. *Downregulation* dari Reseptor ACE2 dapat menyebabkan peningkatan produksi angiotensin-2 (AT2) oleh enzim terkait ACE1. Peningkatan produksi AT2 berpotensi meningkatkan permeabilitas pembuluh darah paru-paru dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan paru-paru (Samudrala et al., 2020).

SARS-CoV-2 mengandung *antigen-presenting cells* yang menempel pada sel dendritik dan mengaktifkan makrofag sehingga menyebabkan reaksi imunologis yang parah, mengakibatkan pelepasan berlebihan sitokin pro-inflamasi (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF, dll.) dan kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, dll.) yang disebut *cytokines storm* (badai sitokin). Badai sitokin dapat merusak lapisan sel epitel dan menyebabkan kerusakan pada organ lain (Samudrala et al., 2020).



Gambar 2. 4 Patogenesis dan patofisiologi dari COVID-19

Sumber: (Samudrala et al., 2020)

2.1.6. Diagnosis

Kriteria diagnosis COVID-19 di Indonesia menggunakan acuan dari Keputusan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang dibuat berdasarkan dari WHO. Diagnosa COVID-19 di Indonesia diklasifikasikan menjadi kasus suspek, kasus probable, dan kasus konfirmasi berdasarkan kriteria klinik, kriteria epidemiologi, dan kriteria pemeriksaan penunjang. WHO menyarankan pemeriksaan molekuler untuk mendiagnosis dari COVID-19, pemeriksaan deteksi molekuler NAAT salah satunya adalah *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)* dengan sample swab nasofaring atau orofaring (Kemenkes RI, 2021b). Kriteria COVID-19 kasus suspek yang dimaksud adalah orang yang memenuhi salah satu kriteria berikut:

a. Orang yang memiliki salah satu kriteria klinis:

- 1) Demam akut dan batuk
- 2) Minimal 3 gejala berikut; demam, batuk, lemas, sakit kepala, nyeri otot, nyeri tenggorokan, pilek / hidung tersumbat, sesak napas, anoreksia / mual / muntah, diare, atau penurunan kesadaran

- 3) Pasien dengan Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) berat dengan riwayat demam dan batuk yang terjadi 10 hari terakhir, serta membutuhkan perawatan rumah sakit
 - 4) Anosmia (kehilangan penciuman) akut tanpa penyebab lain yang teridentifikasi
 - 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 sesuai dengan ketentuan berlaku.

Kriteria kasus probable adalah kasus suspek yang meninggal dunia dengan gambaran klinis meyakinkan COVID-19 dan memiliki satu dari beberapa kriteria sebagai berikut:

- a. Tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium RT-PCR atau RDT-Ag
- b. Hasil pemeriksaan laboratorium RT-PCR / RDT-Ag tidak memenuhi kriteria kasus konfirmasi maupun bukan COVID-19

Kriteria kasus terkonfirmasi adalah seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi COVID-19 setelah melakukan RT-PCR.

2.2. Cycle Threshold Value

2.2.1. Definisi

Cycle Threshold value (CT-value) bisa didefinisikan sebagai seberapa banyak *thermal cycle* disaat *fluorescent signal* melebihi dari ambang batas dan diartikan sebagai positif. RT-PCR normalnya memiliki *thermal cycle* maksimum sebanyak 40 *thermal cycle*. Semakin rendah nilai *CT-value*, maka kuantitas materi genetik virusnya semakin banyak. Kenaikan 3 angka di *CT-value* setara dengan 10 kali lipat penurunan kuantitas materi genetik virus (Public Health England, 2020)

2.2.2. Prinsip Kerja

Ketika *fluorescent signal* melebihi *fluorescence* latar belakang, *thermal cycle* didefinisikan sebagai ambang siklus. Ini adalah ukuran semi-kuantitatif yang membantu dalam kategorisasi luas materi genetik virus dalam sampel pasien setelah pengujian oleh RT-PCR. Ini dapat bervariasi dan diklasifikasikan sebagai rendah, sedang, atau tinggi. Sebuah uji RT-PCR standar menjalankan maksimal 40 *thermal cycle*. *CT-value* yang rendah menunjukkan peningkatan konsentrasi materi genetik, biasanya berkorelasi dengan risiko infeksi yang tinggi. Nilai *CT-value* yang tinggi menunjukkan risiko infektivitas yang lebih rendah karena menggambarkan konsentrasi virus yang rendah materi genetik. Namun, *viral load* yang

rendah juga dapat disebabkan oleh masa inkubasi atau tahap pemulihan, atau replikasi utama virus di tempat lain dalam tubuh (*Lower Respiration Tract*). Peningkatan nilai *CT-value* sebanyak tiga poin menunjukkan pengurangan 10 kali lipat dalam kuantitas materi genetik virus (Rabaan et al., 2021)

2.2.3. Interpretasi

Nilai *CT-value* berbanding terbalik dengan jumlah materi genetik virus yang ada di dalam sampel, semakin tinggi kuantitas materi genetik virus dalam sampel, maka semakin rendah nilai *CT-value* yang muncul. Umumnya Batasan *CT-value* adalah 40, dengan interpretasi (PAMKI, 2020; Rabaan et al., 2021):

- <29 : positif kuat
- 30-37 : positif
- 38-40 : positif lemah

2.3. Faktor-Faktor mempengaruhi *CT-value*

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa dalam beberapa kasus, tes diagnostik mungkin gagal mendeteksi kasus positif, terutama 3-4 hari setelah infeksi, dan setelah 10-12 hari infeksi. Selain itu, *CT-value* umumnya dipengaruhi oleh variabel pra-analitik, analitik, dan pasca-analitik. Variabel pra-analitik meliputi teknik pengumpulan, jenis spesimen, waktu pengambilan sampel dan kinetika virus, perbedaan antara sampel *Upper Respiration Tract (URT)* dan *Lower Respiration Tract (LRT)*, kondisi pengangkutan dan penyimpanan sebelum pengujian, dan usia spesimen. Variabel analitik meliputi efikasi ekstraksi asam nukleat, *viral load* RNA dalam sampel yang dikumpulkan, sifat RNA target, dan metode penentuan *CT-value*. Variabel pasca-analitik meliputi interpretasi dan pelaporan hasil. Selain faktor-faktor ini, *thermal inactivation* telah diidentifikasi sebagai faktor penting yang mempengaruhi hasil RT-PCR. Sebuah penelitian melaporkan peningkatan *CT-value* dalam tes RT-PCR dari COVID-19 pasien setelah *thermal incubation*. Sekitar 50% dari sampel *weak-positive* memberi hasil *negative* dan sisanya memberikan hasil *positive* setelah *thermal inactivation*. Oleh karena itu, didirikan bahwa *thermal inactivation* mengurangi kinerja RT-PCR untuk deteksi virus secara signifikan (Rabaan et al., 2021).

2.4. Nilai Biomarker Inflamasi

Biomarker didefinisikan sebagai karakteristik yang bisa diukur dan evaluasi secara objektif sebagai indikasi dari proses biologi dan patologi normal, atau sebagai respon farmakologi terhadap intervensi terapi. Biomarker pada COVID-19 berguna salah satunya untuk memprediksi *outcome* dari penyakit tersebut. Beberapa biomarker yang sering digunakan adalah *Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR)*, *Absolute Lymphocyte Count (ALC)*, dan *C-reactive Protein (CRP)* (Samprathi & Jayashree, 2021).

Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) yang dihitung dari rasio jumlah neutrofil/jumlah limfosit, merupakan penanda inflamasi tubuh. Normalnya nilai NLR berkisar diantara 1-3. Untuk pasien COVID-19, NLR telah terbukti menjadi faktor risiko independen untuk penyakit parah, yang mungkin mengindikasikan tingkat keparahan infeksi COVID-19. Peningkatan NLR mungkin disebabkan oleh ekspresi sitokin inflamasi yang tidak teratur, peningkatan abnormal neutrofil densitas rendah patologis dan peningkatan regulasi gen yang terlibat dalam jalur kematian sel limfosit, yang disebabkan oleh mekanisme infeksi SARS-CoV-2 (Ponti et al., 2020).

C-reactive Protein (CRP) merupakan biomarker yang diasosiasikan dengan perkembangan penyakit dan sebagai prediktor awal untuk keparahan dari COVID-19. Nilai normal CRP berkisar dari 0,8-1,0 mg/L. Peningkatan CRP terjadi secara signifikan pada fase awal dari infeksi pada pasien dengan kasus *severe* COVID-19.

Peningkatan drastis kadar CRP pada infeksi COVID-19, mungkin disebabkan oleh badai sitokin yang memproduksi Interleukin-6 (IL-6) bersamaan dengan *macrophage activation syndrome* (Paces et al., 2020).

Absolute Lymphocyte Count (ALC) merupakan hitung jenis sel limfosit pada darah. Jumlah hitung jenis normal pada ALC sekitar 20-40%. Pada penderita COVID-19, terjadi limfopenia yang memiliki hubungan dengan keparahan infeksi dan angka mortalitas. Mekanisme patogenesis limfopenia dalam infeksi COVID-19 masih belum diketahui, namun hipotesis menyatakan ada hubungannya dengan *apoptosis* dan *vascular sequestration*, atau suseptibilitas limfosit terhadap infeksi virus karena ekspresi ACE2 receptor (Topp et al., 2021).

2.5. Hubungan biomarker COVID-19 terhadap CT-value

Penggunaan *CT-value* sebagai alat untuk memprediksi keparahan gejala COVID-19 masih digunakan hingga sekarang. Penggunaan biomarker inflamasi seperti CRP, ALC, dan NLR dapat membantu tenaga medis untuk mendukung dalam menegakkan diagnosis COVID-19.

Infeksi dari virus *SARS CoV-2* diawali dengan virus yang berikatan dengan ACE2 yang menyebabkan penurunan ACE2 pada permukaan sel tubuh dan berakibat peningkatan aktivitas angiotensin II dan penurunan dari angiotensin I-VI. Peningkatan aktivitas angiotensin II mengakibatkan induksi dari pro-inflamasi sitokin, *oxidative stress*, fibrosis, vasokonstriksi yang mengakibatkan peningkatan biomarker-biomarker inflamasi seperti CRP. Terjadi penurunan jumlah sel limfosit

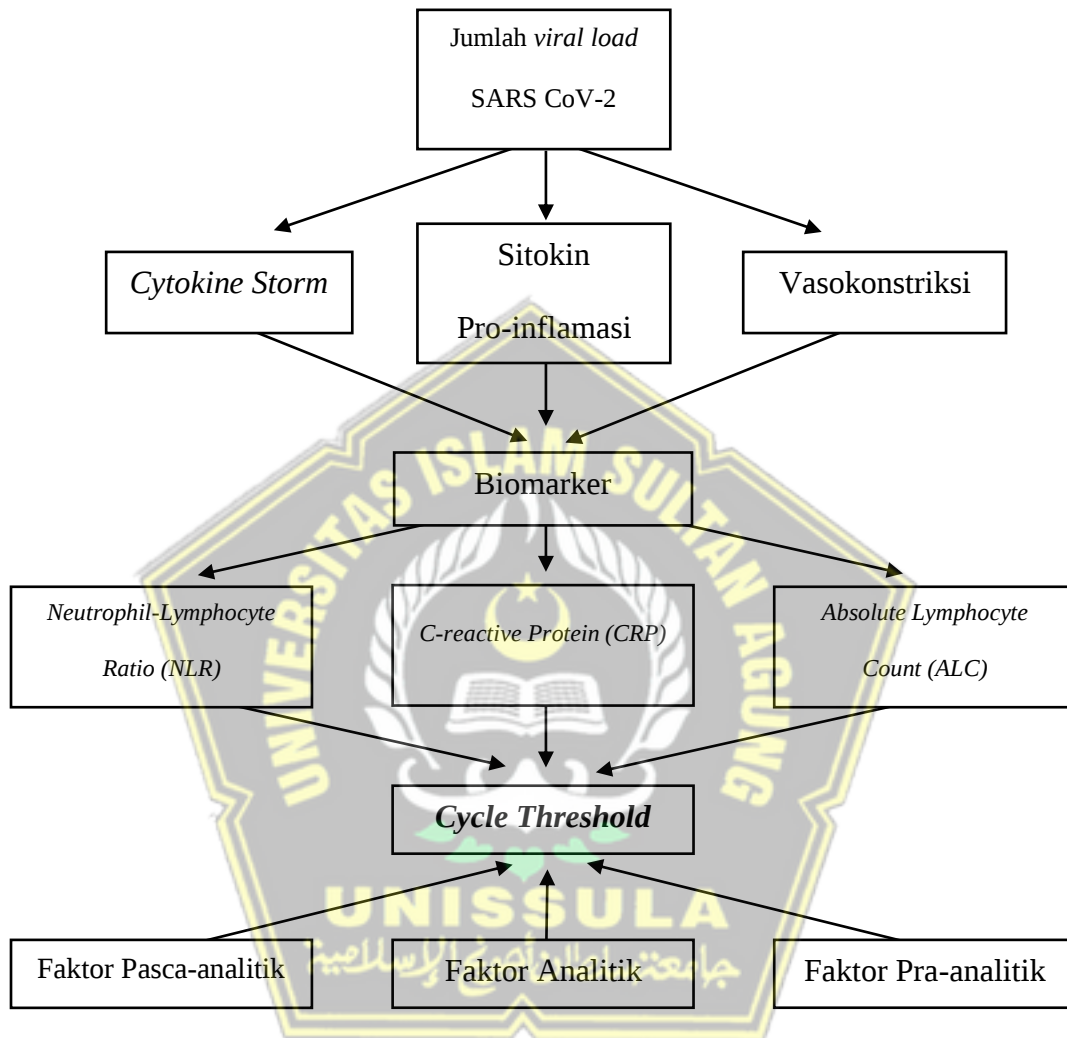
(*lymphocytopenia*) yang disebabkan oleh infeksi virus SARS CoV-2 melalui beberapa mekanisme, pertama, karena adanya invasi virus langsung dan terjadi lisis sel limfosit dikarenakan sel limfosit mengekspresikan ACE2 receptor di membran selnya. Kedua, penurunan jumlah limfosit disebabkan karena efek dari badai sitokin yang menyebabkan *atrofi* dari organ limfoid. Ketiga, *apoptosis* limfosit dipicu oleh interleukin. Keempat, penurunan proliferasi limfosit karena kondisi *lactic acidosis* (Samprathi & Jayashree, 2021).

pengaruh infeksi dari virus SARS CoV-2 menyebabkan reaksi dalam tubuh dan memunculkan biomarker yang karakteristiknya bisa diukur dan evaluasi secara objektif sebagai indikasi dari proses biologi dan patologi serta dapat mendukung dari hasil *CT-value*.

2.6. Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

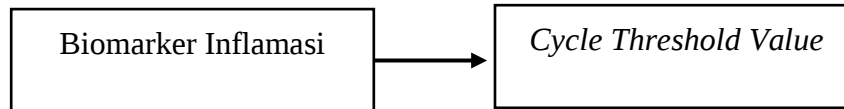
Rumah Sakit yang beramat di Jl. Kaligawe Raya No.KM. 4, Terboyo Kulon, Kec. Genuk, Kota Semarang, Jawa Tengah, bermula dari Health Centre lalu Medical Centre, berawal dari lingkup layanan kecil poliklinik umum, poliklinik Kesehatan Ibu dan Anak dan Keluarga Berencana di tanggal 17 Agustus 1971 kemudian diresmikan sebagai Rumah Sakit Madya pada tanggal 23 Oktober 1975, dan pada tanggal 8 Januari 1992 pergantian nama dari Rumah Sakit Sultan Agung (RSSA) menjadi RSI Sultan Agung. RSI Sultan Agung Semarang menjadi salah satu rumah sakit rujukan COVID-19 yang berada di Semarang (RISA,2022).

2.7. Kerangka Teori



Gambar 2. 5 Kerangka Teori

2.8. Kerangka konsep



Gambar 2. 6 Kerangka Konsep

2.9. Hipotesis

1. Semakin tinggi nilai NLR, maka semakin meningkat *CT-value* pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Semakin tinggi nilai ALC, maka semakin menurun *CT-value* pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
3. Semakin tinggi nilai CRP, maka semakin menurun *CT-value* pada pasien rawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan rancangan cross sectional

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.1.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Biomarker Inflamasi

3.2.1.2. Variabel Terikat

Cycle Threshold Value

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Biomarker Inflamasi

Biomarker inflamasi pada pasien COVID-19 yang didapatkan dari data rekam medis di RS Islam Sultan Agung, biomarker

inflamasi yang diambil adalah:

- NLR dengan satuan hasil perbandingan antara jumlah neutrophil dengan limfosit.
- ALC dengan satuan sel/mm².
- CRP kuantitatif dengan satuan mg/L.

Skala: Rasio

3.2.2.2. Cycle Threshold Value

Pasien yang terdiagnosis positif COVID-19 dengan menggunakan RT-PCR dengan deteksi *RdRp* sebagai *gene target* dengan nilai *CT-value* <40.

Skala: Rasio

3.3. Populasi dan Sample

3.3.1. Populasi Target

Populasi target adalah pasien rawat inap di ruang isolasi COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang.

3.3.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau adalah pasien rawat inap di ruang isolasi COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang dari Januari 2021 hingga Maret 2022.

3.3.3. Sample Penelitian

Sample penelitian ini adalah pasien rawat inap di ruang isolasi COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang dari Januari 2021 hingga Maret 2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

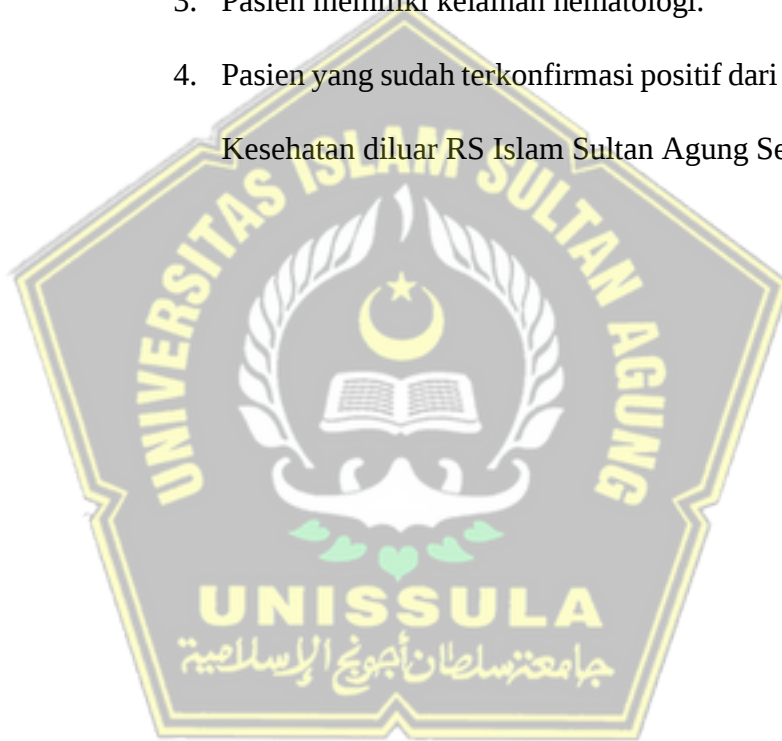
3.3.4.1. Kriteria Inklusi

1. pasien COVID-19 dengan gejala sedang hingga berat.

2. pasien terkonfirmasi positif pada tes RT-PCR dengan menggunakan *RdRp* sebagai *gene target*.

3.3.4.2. Kriteria Eksklusi

1. Data rekam medis tidak lengkap.
2. Pasien memiliki kelainan imunologi.
3. Pasien memiliki kelainan hematologi.
4. Pasien yang sudah terkonfirmasi positif dari rujukan fasilitas Kesehatan diluar RS Islam Sultan Agung Semarang.



3.3.4.3. Besar Sample

Rumus besar sample dihitung menggunakan rumus korelasi analitik numerik-numerik dari Dahlan (2013).

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

$$n = \left(\frac{1,960 + 1,280}{0,5 \ln \frac{1+0,45}{1-0,45}} \right)^2 + 3$$

$$n = 48$$

Keterangan:

n = Jumlah total sample yang dibutuhkan

$Z\alpha$ = Deviat baku dari alpha (1,960)

α = kesalahan tipe I (0,05 = 5%)

$Z\beta$ = Deviat baku beta (1,280)

β = kesalahan tipe II (0,1 = 10%)

In = Eksponensial atau log dari bilangan natural

r = koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna (0,45)

3.3.5. Aturan Pengambilan Sample

Teknik pengambilan sample yang digunakan adalah Teknik *purposive sampling*.

3.4. Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan menggunakan data rekam medis pasien COVID-19 yang di isolasi di RS Islam Sultan Agung Semarang dan data laboratorium Mikrobiologi RS Islam Sultan Agung Semarang.

3.5. Cara Penelitian

Penelitian dilakukan melalui beberapa Langkah, berikut Langkah-langkahnya:

1. Persiapan Penelitian

Persiapan diawali dengan pengajuan judul penelitian, lalu penyusunan proposal penelitian hingga seminal proposal penelitian.

2. Pelaksanaan Penelitian

Mengurus surat izin penelitian di RS Islam Sultan Agung Semarang sebelum pelaksanaan penelitian.

3. Pengambilan Data

Mengambil sample dari data rekam medis pasien COVID-19 yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi di RS Islam Sultan Agung Semarang.

4. Pengolahan Data

Penyusunan hasil laporan dari pengambilan data.

5. Analisis Data

Menganalisis data yang telah diolah dari pengolahan data.

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1. Tempat Penelitian

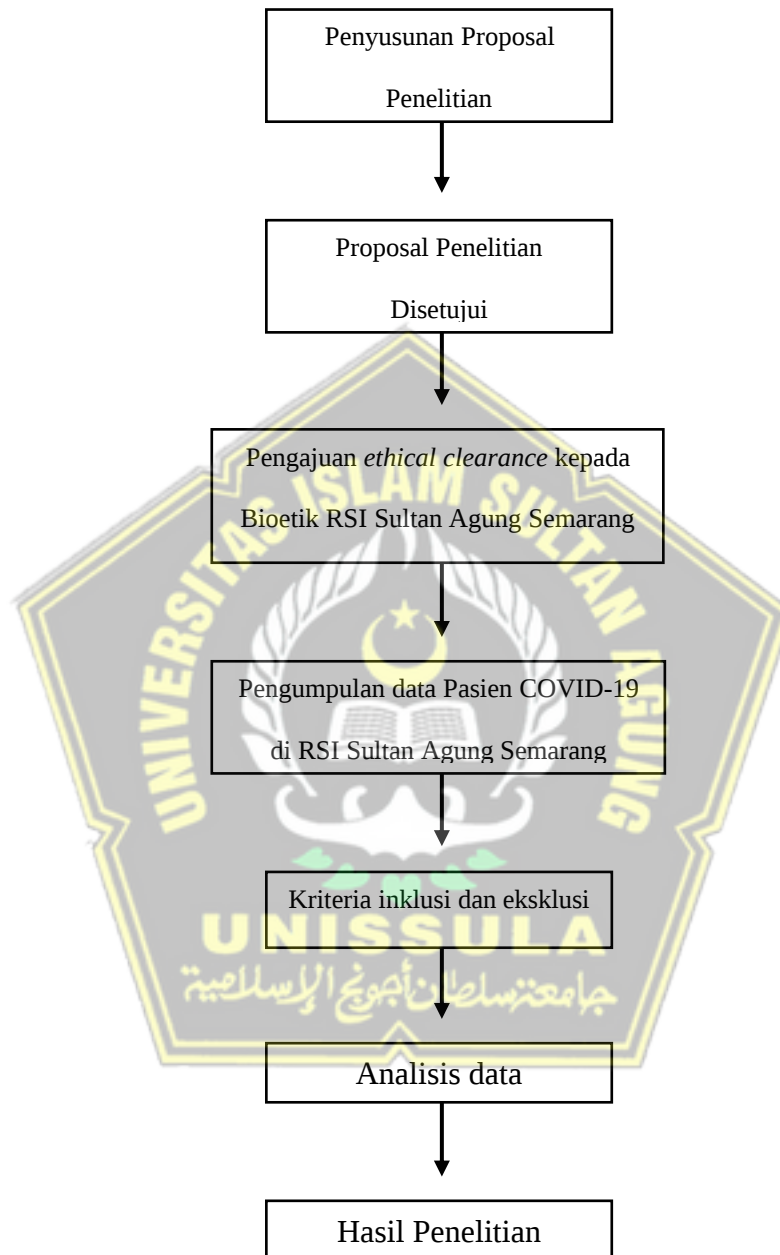
Penelitian ini dilakukan di RS Islam Sultan Agung Semarang.

3.6.2. Waktu penelitian

Penelitian ini dimulai pada bulan Agustus 2022 dengan rekam medis pasien periode Januari 2021 hingga Maret 2022.



3.7. Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Alur Penelitian

3.8. Analisis Data

Variabel penelitian akan di uji normalitas dan homogenitas data. Selanjutnya variabel penelitian di uji analisis bivariat antara variabel bebas dan variabel terikat. Apabila hasil analisis bivariat $p < 0,25$, variabel bebas dimasukkan dalam analisis regresi linier multivariat. Pengolahan data menggunakan perangkat lunak SPSS versi 26.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian tentang korelasi nilai biomarker inflamasi terhadap *cycle threshold* (CT) *value* ini dilakukan pada 87 orang pasien Covid-19 di RSI Sultan Agung Semarang untuk periode Januari 2021 hingga Maret 2022. Biomarker inflamasi yang diteliti meliputi nilai neutrophil lymphocyte ratio (NLR), absolute lymphocyte count (ALC) dan kadar C-reactive protein (CRP). Data-data tersebut diperoleh dari catatan medis pasien, dan selain data-data tersebut juga disertakan data karakteristik pasien Covid-19 yang meliputi umur, jenis kelamin, hasil pemeriksaan laboratorium, outcome pasien dan lama rawat inap. Gambaran dari data-data tersebut disajikan pada Tabel 4.1.

Tabel 4. 1 Gambaran karakteristik pasien COVID-19

Karakteristik	n (%)	Mean (SD)	Median (min – maks)
Umur (tahun)			49,00 (20,00 – 68,00)
Jenis kelamin			
Laki-laki	45 (51,72)		
Perempuan	42 (48,28)		
Lama rawat (hari)			10,00 (1,00 – 25,00)
Kadar leukosit (ribu/ μ L)			7,70 (1,60 – 33,27)
Kadar neutrofil (%)			72,30 (0,50 – 90,10)
Kadar limfosit (%)			16,40 (1,70 – 60,60)
Kadar D-dimer (mg/L)			1,15 (0,01 – 142,08)
Nilai NLR			4,49 (0,01– 34,15)
Nilai ALC (sel/ mm^3)			1.330,00 (1,70 – 22.000,00)
Kadar CRP (mg/L)			20,78 (0,84 – 331,00)
CT-value		22,36 (6,51)	

Tabel 4.1. menunjukkan bahwa umur pasien Covid-19 pada penelitian ini adalah 49 tahun dengan kisaran umur 20-68 tahun. Proporsi pasien laki-laki (51,72%) sedikit lebih banyak daripada perempuan (48,28%). Lama rawat pasien sekitar 10 hari dengan kisaran 1-25 hari. Nilai-nilai hasil pemeriksaan laboratorium serta biomarker inflamasi semuanya disajikan dalam nilai median dan minimum-maksimum karena memiliki sebaran data tidak normal, sedangkan untuk *CT-value* disajikan dalam rata-rata dan standar deviasi karena memiliki sebaran data normal (Tabel 4.2). Kadar leukosit sekitar 7,70 ribu/ μ L dengan kisaran 1,60-33,27 ribu/ μ L. Kadar neutrofil 72,30% dengan kisaran 0,50 – 90,10%. Kadar limfosit 16,40% dengan kisaran 1,70 – 60,60%. Kadar D-dimer 1,15 mg/L dengan kisaran 0,01 – 142,08 mg/L. Nilai NLR sebesar 4,49 dengan kisaran 0,01– 34,15. Nilai ALC sebesar 1.330,00 sel/ mm^3 dengan kisaran 1,70 – 22.000,00 sel/ mm^3 . Kadar CRP sebesar 20,78 mg/L dengan kisaran 0,84 – 331,00 mg/L, dan rata-rata *CT-value* sebesar 22,36 dengan standar deviasi 6,51.

Tabel 4. 2 Uji normalitas sebaran data NLR, ALC, CRP, dan *CT-value*

Variabel	<i>p-value</i>
Nilai NLR	0,000
Nilai ALC (sel/ mm^3)	0,000
Kadar CRP (mg/L)	0,000
<i>CT-value</i>	0,088*

Keterangan: * = normal ($p > 0,05$)

Berdasarkan Tabel 4.2 menunjukkan bahwa hasil uji Kolmogorov Smirnov didapatkan hanya data *CT-value* yang memiliki sebaran data normal ($p > 0,05$),

sedangkan data NLR, ALC, dan CRP memiliki sebaran data tidak normal ($p < 0,05$), sehingga untuk mengetahui hubungan biomarker inflamasi pada pasien COVID-19 terhadap *CT-value* dianalisis dengan uji korelasi Rank Spearman.

Hasil uji korelasi Rank Spearman ditunjukkan pada Tabel 4.3 sebagai berikut:

Tabel 4. 3 Hubungan biomarker inflamasi terhadap *CT-value*

Variabel	<i>p-value</i>	<i>r</i>
Nilai NLR	0,642	-0,051
Nilai ALC (sel/mm ³)	0,516	0,071
Kadar CRP (mg/L)	0,165	-0,150

Berdasarkan uji korelasi Rank Spearman didapatkan bahwa tiga biomarker inflamasi yang meliputi NLR, ALC, dan kadar CRP yang merupakan variabel utama yang diteliti semuanya tidak terbukti berhubungan terhadap *CT-value* dan memiliki nilai $p > 0,25$ maka tidak bisa dimasukkan kedalam variabel regresi multivariat.

4.2.Pembahasan

Berdasarkan perhitungan nilai NLR didapatkan median 4,49 dengan kisaran 0,01-34,15. Nilai NLR tersebut tergolong tinggi karena lebih tinggi dari kisaran

nilai normal (0,78 – 3,53) menurut Forget et al. (2017), atau lebih tinggi dari kisaran normal 1-3 menurut Ponti et al. (2020) atau ≥ 3.17 menurut Selanno et al. (2021). Nilai NLR yang tinggi pada Covid-19 dapat memprediksi tingkat keparahan penyakit dan tingkat mortalitas (Pimentel et al., 2020). NLR yang tinggi disebabkan karena peningkatan kadar neutrofil dan penurunan kadar limfosit oleh tingginya kadar IL-6 pada fenomena badai sitokin (Anggraini and Sulistyowati, 2020; Gelzo et al., 2021). NLR yang tinggi juga menunjukkan tingkat keparahan dan menjadi salah satu biomarker prognostik yang berpengaruh terhadap tingkat keparahan kerusakan paru pada pasien Covid-19 (Yang et al., 2020). Penurunan limfosit terkait dengan *immune-escape mechanism* dari virus yang berhubungan dengan infeksi langsung pada limfosit oleh virus. Proliferasi virus mengakibatkan efek toksik pada limfosit dan penurunan limfosit yang melemahkan respon imun terhadap virus sehingga terbentuk lingkaran setan. Respons imun yang tidak terkontrol dan bereaksi berlebihan salah satunya akan menyebabkan kerusakan alveolar difus, disamping menyebabkan badai sitokin, kerusakan multiorgan, dan berakhir pada kematian (Fraga-Silva et al., 2021).

Hasil nilai ALC didapatkan median sebesar 1.330 sel/mm^3 dengan kisaran 1,70-22.000 sel/mm^3 , menandakan bahwa pasien tidak mengalami limfopenia/limfositopenia karena nilai ALC yang didapat $> 1000 \text{ sel/mm}^3$. Limfositopenia merupakan manifestasi sistemik yang umum pada penyakit infeksi dan juga berkaitan dengan keparahan penyakit (Wagner et al., 2020).

Limfositopenia terjadi karena limfosit mengekspresikan reseptor ACE2 yang menjadi tempat terikatnya SARS-Cov-2, selain itu SARS-Cov-2 juga dapat berinfiltrasi dan menyebabkan sekuestrasi limfosit di berbagai organ seperti paru-paru, saluran pencernaan, dan atau jaringan limfoid sehingga menyebabkan penurunan limfosit T perifer baik CD4+ maupun CD8+. Penurunan limfosit juga dapat disebabkan karena tingginya IL-6 (Huang and Pranata, 2020).

Berdasarkan temuan kadar CRP didapatkan bahwa pasien memiliki median kadar CRP 20,78 mg/L dengan rentang 0,84-331,00 mg/L. Kadar CRP tersebut termasuk dalam kategori tinggi karena > 10 mg/L (Ahnach et al., 2020). Kadar CRP pada Covid-19 meningkat akibat peningkatan TNF- α dan IL-6 pada fenomena badai sitokin yang merangsang hepatosit untuk memproduksi CRP (Luan et al., 2021).

Temuan *CT-value* didapatkan rata-rata sebesar 22,36 (<29) yang menunjukkan positif kuat terdapat virus SARS-Cov-2 (PAMKI, 2020; Rabaan et al., 2021). Penelitian di RSUD Pesawaran Lampung juga melaporkan bahwa hasil pemeriksaan RT-PCR paling banyak pada pasien Covid-19 adalah *CT-value* <29 (51,7%) diikuti dengan *CT-value* 30-37 sebanyak 48,3% (Tamara et al., 2022). Penelitian pada pasien Covid-19 di salah satu rumah sakit swasta di Jakarta Pusat juga melaporkan rata-rata *CT-value* yang hampir serupa dengan penelitian ini yaitu sebesar 23,19 (Wijayanti et al., 2022).

Temuan *CT-value* yang didapat tidak terbukti berhubungan dengan biomarker inflamasi yang terdiri atas NLR, ALC dan CRP ($p>0,05$). Hubungan NLR dengan *CT-value* yang tidak terbukti dapat juga disebabkan karena neutrofil dan limfosit diperiksa hanya dalam sampel darah, sedangkan peningkatan neutrofil tidak hanya terjadi di dalam darah, tetapi juga ditemukan pada jaringan paru-paru (Blanch-Ruiz et al., 2022) karena infeksi SARS-Cov-2 juga dapat menyebabkan neutrofil bermigrasi ke lokasi infeksi dan berinfiltrasi ke paru-paru (Fraga-Silva et al., 2021).

Nilai NLR, ALC dan CRP yang tidak terbukti berhubungan dengan *CT-value*, disebabkan karena pada awal penyakit nilai ALC cenderung normal namun seiring dengan berkembangnya penyakit nilainya akan menurun, sedangkan untuk NLR dan CRP cenderung meningkat (Qu et al., 2020; Javed et al., 2021). Penelitian terdahulu menggunakan data pemeriksaan darah rutin dan biokimia secara serial setiap 2-7 hari berhasil menunjukkan hubungan positif antara ALC dengan *CT-value* ($p=0,044$), dan hubungan negatif antara neutrofil ($p=0,044$) dan CRP ($p=0,034$) dengan *CT-value* (Chen et al., 2021).

Biomarker inflamasi tidak terbukti berkorelasi terhadap *CT-value* karena proses inflamasi tidak terjadi bersamaan dengan tingginya jumlah virus. Periode inkubasi dari SARS-Cov-2 adalah sekitar 4-5 hari sebelum onset gejala, dimana pada sebagian besar pasien yang simptomatik mengembangkan gejala sekitar 11,5 hari. Umumnya pasien mencari layanan kesehatan ketika merasakan gejala demam dan batuk kering, dan sedikit yang mengeluhkan sesak napas, nyeri otot dan/atau nyeri

sendi, sakit kepala/pusing, diare, mual atau batuk berdarah. Jumlah virus mencapai puncak pada hari ke-5 sampai ke-6 onset gejala, sedangkan keparahan COVID-19 yang terkait erat dengan peristiwa hiperinflamasi atau badai sitokin biasanya terjadi rata-rata sekitar 8-9 setelah onset gejala (Tay et al., 2020).

Penelitian lain menunjukkan bahwa faktor yang berhubungan signifikan dengan *CT-value* adalah *alanine transaminase* (ALT), *aspartate aminotransferase* (AST), *alkaline phosphatase* (ALP), CRP dan bilirubin (Javed et al., 2021). *CT-value* juga terkait dengan cara pengumpulan sampel, dan waktu pengambilan sampel. Sampel yang diambil di awal sakit akan menunjukkan *CT-value* lebih rendah daripada yang diambil selama sakit (Shah et al., 2021; Saglik et al., 2022). Gen target yang diperiksa oleh RT-PCR juga berpengaruh pada *CT-value*. Gen target pada penelitian ini yaitu RdRp. Penelitian terdahulu dengan gen target N2 dan E menghasilkan temuan bahwa *CT-value* terkait dengan ALC, hitung sel darah putih, CRP, dan D-dimer (Seeni et al., 2021).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa biomarker inflamasi tidak berhubungan dengan *CT-value*. Penyebab tidak terbuktinya hubungan biomarker inflamasi dengan *CT-value* dapat disebabkan karena keterbatasan penelitian, diantaranya yaitu: tidak menggunakan data profil hematologi secara serial dari mulai awal admisi hingga pasien selesai menjalani rawat inap, sehingga perubahan dinamis respon tubuh terhadap infeksi SARS-Cov-2 tidak dapat dievaluasi. Menurut penelitian sebelumnya, *CT-value* berubah secara dinamis pada tahap infeksi, nilai

terendah ditunjukkan pada hari ketiga hingga hari kelima yang disertai dengan onset gejala dan mulai meningkat signifikan pada hari keenam setelah onset gejala dan lebih tinggi lagi pada hari ke-7 (Saglik *et al.*, 2022).

Keterbatasan lain pada penelitian ini yaitu pengambilan data rekam medis berupa NLR, CRP, dan ALC tidak pada saat pasien masuk perawatan sehingga tidak berhubungan.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Tidak terdapat korelasi biomarker inflamasi terhadap *CT-value* pada pasien Covid-19 rawat inap di RS Islam Sultan Agung Semarang.
2. Rerata *CT-value* pada pasien Covid-19 rawat inap di RS Islam Sultan Agung Semarang adalah sebesar $22,36 \pm 6,51$.
3. Median nilai CRP pada pasien Covid-19 rawat inap di RS Islam Sultan Agung Semarang adalah 20,78 dengan kisaran 0,84 – 331,00 mg/L.
4. Median nilai NLR pada pasien Covid-19 rawat inap di RS Islam Sultan Agung Semarang adalah 4,49 dengan kisaran 0,01 – 34,15.
5. Median nilai ALC pada pasien Covid-19 rawat inap di RS Islam Sultan Agung Semarang adalah 1.330,00 sel/mm³ dengan kisaran 1,70 – 22.000,00 sel/mm³.

5.2. Saran

1. Pada penelitian mendatang dapat menggunakan *CT-value* hasil pemeriksaan RT-PCR dan data biomarker inflamasi pada rekam medis diwaktu yang bersamaan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. 2020. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *Journal of Medical Biochemistry*, 39(4): 500–507. <https://doi.org/10.5937/jomb0-27554>.
- Anggraini NWP, Sulistyowati S. 2020. Low neutrophil-to-lymphocyte ratio decreases risk of coronavirus disease in pregnant women. *Universa Medicina*, 39(2): 88. <https://doi.org/10.18051/univmed.2020.v39.88-96>.
- Ariza D, Ferdhyanti AU. 2021. Description of Hematological Routine in Patients Infected Covid-19 Before and After Convalescence Plasma Therapy. *Medicra*, 4(2): 93–98. <https://doi.org/10.21070/medicra.v4i2.1613>.
- Baihaqi FA, Rumaropen H. 2022. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Lama Rawat Inap Pasien COVID-19 di RSUD Serui Provinsi Papua: Studi Potong Lintang. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 8(4): 187. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v8i4.627>.
- Birhanu A, Merga BT, Ayana GM, Alemu A, Negash B, Dessie Y. 2022. Factors associated with prolonged length of hospital stay among COVID-19 cases admitted to the largest treatment center in Eastern Ethiopia. *SAGE Open Med*, 10: 20503121211070370. <https://doi.org/10.1177/20503121211070366>.
- Blanch-Ruiz MA, Ortega-Luna R, Gómez-García G, Martínez-Cuesta MÁ, Álvarez Á. 2022. Role of neutrophil extracellular traps in covid-19 progression: An insight for effective treatment. *Biomedicines*, 10(1): 1–18. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010031>.
- Bwire GM. 2020. Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women? *SN Comprehensive Clinical Medicine*. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(7): 874–876. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00341-w>.
- Chen W, Xiao Q, Fang Z, Lv X, Yao M, Deng M. 2021. Correlation Analysis between the Viral Load and the Progression of COVID-19. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2021: 1–7. <https://doi.org/10.1155/2021/9926249>.
- Dasgupta S, Talukdar M, Osta M, Banerjee U. 2021. Absolute eosinophil count in coronavirus disease 2019 patients: A cross-sectional study in a tertiary care institution of India. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 11(10): 1. <https://doi.org/10.5455/njppp.2021.11.05147202117052021>.
- Djakpo DK, Wang Z, Zhang R, Chen X, Chen P, Antoine MMLK. 2020. Blood routine test in mild and common 2019 coronavirus (COVID-19) patients. *Biosci Rep*, 40(8): BSR20200817. <https://doi.org/10.1042/BSR20200817>.
- Djangang NN, Peluso L, Talamonti M, Izzi A, Gevenois PA, Garufi A, Goffard JC, Henrard S, Severgnini P, Vincent JL, Creteur J, Taccone FS. 2020. Eosinopenia in COVID-19 patients: A retrospective analysis. *Microorganisms*, 8(12): 1–12. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121929>.
- Elviani R, Anwar C, Januar Sitorus R. 2021. Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19.

- Jambi Medical Journal, 9(1): 204–209. <https://doi.org/10.22437/jmj.v9i1.11263>.
- Ercan H, Schrottmaier WC, Pirabe A, Schmuckenschlager A, Pereyra D, Santol J, Pawelka E, Traugott MT, Schörghofer C, Seitz T, Karolyi M, Yang J-W, Jilma B, Zoufaly A, Assinger A, Zellner M. 2021. Platelet Phenotype Analysis of COVID-19 Patients Reveals Progressive Changes in the Activation of Integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$, F13A1, the SARS-CoV-2 Target EIF4A1 and Annexin A5. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8: 779073. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.779073>.
- Ernawati A. 2021. Tinjauan Kasus COVID-19 Berdasarkan Jenis Kelamin, Golongan Usia, dan Kepadatan Penduduk di Kabupaten Pati. *Jurnal Litbang: Media Informasi Penelitian, Pengembangan dan IPTEK*, 17(2): 131–146. <https://doi.org/10.33658/jl.v17i2.280>.
- Fahmia R, Nursari AY. 2022. Lama Rawat Inap Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Indonesia dan Faktor yang Mempengaruhinya. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*, 6(1): 1–12.
- Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. 2017. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes. BioMed Central*, 10(1): 1–4. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>.
- Fraga-Silva TF de C, Maruyama SR, Sorgi CA, Russo EM de S, Fernandes APM, de Barros Cardoso CR, Faccioli LH, Dias-Baruffi M, Bonato VLD. 2021. COVID-19: Integrating the Complexity of Systemic and Pulmonary Immunopathology to Identify Biomarkers for Different Outcomes. *Frontiers in Immunology*, 11(March 2020): 1–18. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599736>.
- Gelzo M, Cacciapuoti S, Pinchera B, De Rosa A, Cernera G, Scialò F, Mormile M, Fabbrocini G, Parrella R, Gentile I, Castaldo G. 2021. Prognostic Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in COVID-19 Patients: Still Valid in Patients That Had Started Therapy? *Frontiers in Public Health*, 9(June): 1–5. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.664108>.
- Girón-Pérez DA, Benítez-Trinidad AB, Ruiz-Manzano RA, Toledo-Ibarra GA, Ventura-Ramón GH, Covantes-Rosales CE, Ojeda-Durán AJ, Díaz-Reséndiz KJG, Mercado-Salgado U, Girón-Pérez MI. 2021. Correlation of hematological parameters and cycle threshold in ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Laboratory Hematology*, 43(4): 873–880. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13606>.
- Hirosawa T, Harada Y, Morinaga K, Takase H, Nin M, Shimizu T. 2020. Eosinopenia as a diagnostic marker of bloodstream infection in a general internal medicine setting: A cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4814-5>.
- Huang I, Pranata R. 2020. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care*.
- Ichsan MN, Kusadhiani I. 2022. Hubungan Komorbid dengan Durasi Perawatan Pasien COVID-19 pada RS Bhayangkara dan RS Tk. II Prof. Dr. J.A Latumepen di Kota Ambon Tahun 2020. *Molucca Medica*, 15(1): 29–40.
- Jamini T. 2021. 45 Gambaran Lama Hari Rawat Inap Pasien Covid-19 Berdasarkan

- Karakteristik Demografi, Klinis dan Hasil Laboratorium Pasien di Ru. Jurnal Penelitian UPR: Kaharati, 1(2): 45–53.
- Javed R, Atique M, Ghafoor A, Yousaf A, Fatima N, Zahra S. 2021. Correlation of Viral Load With the Clinical and Biochemical Profiles of COVID-19 Patients. *Cureus*, 13(7): e16655. <https://doi.org/10.7759/cureus.16655>.
- Kemendes RI. 2022. Profil Kesehatan Indonesia 2021. Pusat Data dan Informasi: Jakarta, 194.
- Kronstein-Wiedemann R, Stadtmüller M, Traikov S, Georgi M, Teichert M, Yosef H, Wallenborn J, Karl A, Schütze K, Wagner M, El-Armouche A, Tonn T. 2022. SARS-CoV-2 Infects Red Blood Cell Progenitors and Dysregulates Hemoglobin and Iron Metabolism. *Stem Cell Reviews and Reports*, 18(5): 1809–1821. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10322-8>.
- Lehmann A, Prosch H, Zehetmayer S, Gysan MR, Idzko M, Gompelmann D. 2021. Impact of persistent D-Dimer elevation following recovery from COVID-19. *PLoS ONE*, 16(10): e0258351. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.oa90>.
- Luan YY, Yin CH, Yao YM. 2021. Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720363>.
- Martini M, Mendrofa HK. 2021. Hubungan Usia dan Jenis Kelamin Dengan Penderita Covid-19 Di Rumah Sakit Aminah Kota Tangerang. *MAHESA : Malahayati Health Student Journal*, 1(4): 411–416. <https://doi.org/10.33024/mahesa.v1i4.5188>.
- Pimentel GD, Dela Vega MCM, Laviano A. 2020. High neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19 patients. *Clinical Nutrition ESPEN*, 40: 101–102. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.08.004>.
- Pranayoga K, Putra P, Fathana PB, Lestari R. 2022. Factors Related to Outcome and Length of Hospital Stay for Elderly Patients with COVID-19 at Mataram University Hospital in 2020–2021. *Jurnal Biologi Tropis*, 22: 1115–1121.
- Putri NA, Putra A, Mariko R. 2021. Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 di Sumatera barat. *Majalah Kedokteran Andalas*, 44(2): 104–111.
- Qu R, Ling Y, Zhang Y hui zhi, Wei L ya, Chen X, Li X mian, Liu X yong, Liu H mian, Guo Z, Ren H, Wang Q. 2020. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of Medical Virology*, 92(9): 1533–1541. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>.
- Saglik I, Ener B, Akalin H, Ozdemir B, Ocaoglu G, Yalcin B, Onal U, Guçlu OA, Ozturk NAA, Tuzemen U, Demirdogen E, Dilektasli AG, Agca H, Kazak E, Coskun F, Heper Y, Payaslioglu M, Ediger D, Ursavas A, Yilmaz E, Ozakin C, Uzaslan E, Karadag M. 2022. Association of SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) values with clinical course and serum biomarkers in COVID-19 patients. *Journal of Infection in Developing Countries*, 16(3): 445–452. <https://doi.org/10.3855/jidc.15818>.

- Seeni R, Firzli T, Riddle MS, Krasner C, Ashraf S, Siddiqui F. 2021. Using COVID-19 cycle threshold and other lab values as predictors of hospitalization need. *Journal of Medical Virology*, 93(5): 3007–3014. <https://doi.org/10.1002/jmv.26835>.
- Selanno Y, Widaningsih Y, Esa T, Arif M. 2021. Analysis of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Absolute Lymphocyte Count as Predictors of Severity of COVID-19 Patients. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 27(2): 184–189. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v27i2.1738>.
- Setio F, Muhadi D, Nurulita A, Arif M, Djaharuddin I, Seweng A. 2022. Hematology profile analysis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, 0(0): 383–389. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0053>.
- Shah S, Singhal T, Davar N, Thakkar P. 2021. No correlation between *CT-values* and severity of disease or mortality in patients with COVID 19 disease. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 116–117.
- Shiddiq A, Fauzar F, Kurniati R, Kam A. 2022. Hubungan Lama Rawat Inap dengan Usia dan Komorbiditas Pasien COVID-19 di Semen Padang Hospital dari Maret hingga Juli 2020. *Health and Medical Journal*, 4(1): 35–39.
- Supandi TP, Kandou GD, Langi FLFG, Kesehatan F, Universitas M, Ratulangi S. 2021. Karakteristik Penderita Coronavirus Disease 2019 Di Kota Kotamobagu. *Jurnal kesmas*, 10(8): 41–49.
- Tamara D, Esfandiari F, Triwahyuni T. 2022. Hubungan Nilai Cycle Treshold Value (*CT-value*) dengan Tingkat Kematian Pasien COVID 19 di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Pesawaran Lampung. *Prosiding Universitas Malahayati*, 1(1): 1–10.
- Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX, Rashidian M. 2020. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunology Letters*, 225: 31–32. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.013>.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. 2020. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, 20(6): 363–374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>.
- Wagner J, DuPont A, Larson S, Cash B, Farooq A. 2020. Absolute lymphocyte count is a prognostic marker in Covid-19: A retrospective cohort review. *International Journal of Laboratory Hematology*, 761–765.
- Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, Ahern S, Carty PG, O'Brien KK, O'Murchu E, O'Neill M, Smith SM, Ryan M, Harrington P. 2020. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *Journal of Infection*, 81(3): 357–371. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.067>.
- Wardani EM, Bistara DN, Septianingrum Y. 2022. Karakteristik klinis dan lama rawat inap pasien covid-19 dengan kormobid dan tanpa kormobid. *Holistik Jurnal Kesehatan*, 15(4): 666–673.
- Warsi M, Widyastuti A, Rizky APK, Listyorini PI, Aryanti FD. 2022. Analisis Karakteristik Pada Pasien Rawat Inap Kasus Covid-19. *Infokes: Jurnal Ilmiah*

- Rekam Medis dan Informatika Kesehatan, 12(1): 20–25.
- WHO. 2020a. Transmisi SARS-CoV-2: implikasi terhadap kewaspadaan pencegahan infeksi. , 1–10.
- WHO. 2020b. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. interim guidance. Who, 1–11.
- Wijayanti LE, Aryani D, Wahyu S. 2022. Hubungan Nilai CT Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 3(1): 96–103.
- Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H. 2020. The Diagnostic and Predictive Role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 Patients. *Int Immunopharmacol*, 84(Jul): 106504.
- Akdogan, D., Guzel, M., Tosun, D., & Akpinar, O. (2021). Diagnostic and early prognostic value of serum CRP and LDH levels in patients with possible COVID-19 at the first admission. *Journal of Infection in Developing Countries*, 15(6), 766–772. <https://doi.org/10.3855/jidc.14072>
- Eslamijouybari, M., Heydari, K., Maleki, I., Moosazadeh, M., Hedayatizadeh-Omran, A., Vahedi, L., Ghasemian, R., Sharifpour, A., & Alizadeh-Navaei, R. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19 patients and control group and relationship with disease prognosis. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 11, S531–S535. <https://doi.org/10.22088/cjim.11.0.531>
- Gul, R., Kim, U. H., & Alfadda, A. A. (2021). Renin-angiotensin system at the interface of COVID-19 infection. In *European Journal of Pharmacology* (Vol. 890). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173656>
- Kemenkes RI. (2021a). *Komite Penanganan COVID-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional*.
- Kemenkes RI. (2021b). PANDUAN PELAKSANAAN PEMERIKSAAN, PELACAKAN, KARANTINA, DAN ISOLASI DALAM RANGKA PERCEPATAN PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19). KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA , NOMOR HK.01.07/MENKES/4641/2021. *KMK_No._HK.01.07-MENKES-413-2020_ttg_Pedoman_Pencegahan_dan_Pengendalian_COVID-19*. (n.d.).
- Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V. K., & Saxena, S. K. (2020). Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (pp. 23–31). https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_3
- Liu, D. X. (2019). *Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction*. 23(1). <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-020518>
- Lotfi, M., Hamblin, M. R., & Rezaei, N. (2020). COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. In *Clinica Chimica Acta* (Vol. 508, pp. 254–266). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>
- Paces, J., Strizova, Z., Smrz, D., & Cerny, J. (2020). COVID-19 and the immune system. *Physiological Research*, 69, 379–388. <https://doi.org/10.33549/PHYSIOLRES.934492>

PAMKI. (2020). *PAMKI*.

Ponti, G., Maccaferri, M., Ruini, C., Tomasi, A., & Ozben, T. (2020). Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. In *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* (pp. 389–399). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1770685>

Public Health England. (n.d.). *Understanding cycle threshold (Ct) in SARS-CoV-2 RT-PCR A guide for health protection teams Understanding cycle threshold (Ct) in SARS-CoV-2 RT-PCR 2*.

Rabaan, A. A., Tirupathi, R., Sule, A. A., Aldali, J., Mutair, A. al, Alhumaid, S., Muzaheed, Gupta, N., Koritala, T., Adhikari, R., Bilal, M., Dhawan, M., Tiwari, R., Mitra, S., Emran, T. bin, & Dhama, K. (2021). Viral dynamics and real-time rt-pcr CT-values correlation with disease severity in covid-19. In *Diagnostics* (Vol. 11, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061091>

Rao Davide Manissero Victoria R Steele Josep Pareja, S. N. (n.d.). *A Narrative Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19*. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12668408>

Rauf, A., Abu-Izneid, T., Olatunde, A., Khalil, A. A., Alhumaydhi, F. A., Tufail, T., Shariati, M. A., Rebezov, M., Almarhoon, Z. M., Mabkhot, Y. N., Alsayari, A., & Rengasamy, K. R. R. (2020). COVID-19 pandemic: Epidemiology, etiology, conventional and non-conventional therapies. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 17, Issue 21, pp. 1–32). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218155>

Samprathi, M., & Jayashree, M. (2021). Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. In *Frontiers in Pediatrics* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.607647>

Samudrala, P. K., Kumar, P., Choudhary, K., Thakur, N., Wadekar, G. S., Dayaramani, R., Agrawal, M., & Alexander, A. (2020). Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology*, 883. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173375>

Topp, G., Bouyea, M., Cochran-Caggiano, N., Ata, A., Torres, P., Jacob, J., & Wales, D. (2021). Biomarkers Predictive of Extubation and Survival of COVID-19 Patients. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.15462>