

**NILAI *CYCLE THRESHOLD* POLYMERASE CHAIN REACTION
SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR MORTALITAS PASIEN COVID-19**

**Studi Observasional Analitik pada Pasien Rawat Inap
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Anjani Feby Choirunisa

30101900024

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2023

SKRIPSI
NILAI CYCLE THRESHOLD POLYMERASE CHAIN REACTION
SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR MORTALITAS PASIEN COVID-19
Studi Observasional Analitik pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit Islam
Sultan Agung Semarang

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Anjani Feby Choirunisa


30101900024


telah dipertahankan didepan Dewan Penguji
pada tanggal 20 Januari 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I,

Anggota Tim Penguji I


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


dr. Retno Widyastuti, M.Si.Med.Sp.PD

Pembimbing II,

Anggota Tim Penguji II


dr. Istiqomah, Sp.KF, SH, MH


dr. Hesty Wahyuningsih, M.Si.Med

Semarang, 8 Februari 2023

Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Anjani Feby Choirunisa

NIM : 30101900024

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“NILAI CYCLE THRESHOLD POLYMERASE CHAIN REACTION
SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR MORTALITAS PASIEN COVID-19
(Studi Observasional Analitik pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit Islam
Sultan Agung Semarang)”**

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

Semarang, 24 Januari 2023



SEPULEH RIBU RUPIAH
10000
TEL. 20
METERAI
TEMPEL
85E3EAKX290671528

Anjani Feby Choirunisa

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb

Alhamdulillah *rabbil'alamin*, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul **“NILAI *CYCLE THRESHOLD POLYMERASE CHAIN REACTION* SEBAGAI FAKTOR PREDIKTOR MORTALITAS PASIEN COVID-19 (Studi Observasional Analitik pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”**. 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. Rahayu Sp.MK.,M.Biomed., dan dr. Istiqomah, Sp.KF, SH, MH selaku dosen pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, perhatian serta kesabarannya dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.
3. dr. Retno Widyastuti, M.Si.Med.Sp.PD dan dr. Hesty Wahyuningsih, M.Si.Med, selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan masukan,

ilmu, arahan, waktu dan saran serta kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.

4. Kepala Bagian Rekam Medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan seluruh staf serta jajarannya yang telah membantu penelitian dari awal sampai selesai.
5. Orang tua saya, Bapak Djatmiko, Ibu Kastini, Adek Anjani Johana Ramadhani serta seluruh keluarga yang telah memberikan doa, dukungan, fasilitas, dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. Sahabat dan teman yang selalu menemani dan menyemangati selama masa naik turunnya perkuliahan Mia Alvenia, Salsabila Raihanita Sakina, Aqila Aurora Ali, Avelia Ayu Praniwi dan Vorticosa FK UNISSULA 2019.
7. Asisten Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang Faisal Ananda Surya, Adam Hibatullah, Widad A'thoilah, M. Hanif Wicaksana, Eka August Tiantika, An Nisa Yustisia Rini, Dwi Kumala F, Salsabila Raihanita, Syabila Aldifah yang sudah kuat bersama dan saling menguatkan.
8. Kelompok Penelitian Intan Noor Laily, Dwi Kumala Fajriyah, Zaufar Affinas, Aldo Bernadine, Vito Vivaldi yang telah membantu selama proses penelitian.
9. Sahabat semasa sekolah Mbak Via, Amel, Vina, Kamila, Nandya, Dhira, Asya, Arini, Marsha, dan semua yang tidak dapat saya sebutkan yang telah menemani dan selalu memberi dukungan dan doa dalam penulisan skripsi ini.
10. Seluruh pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan skripsi ini.

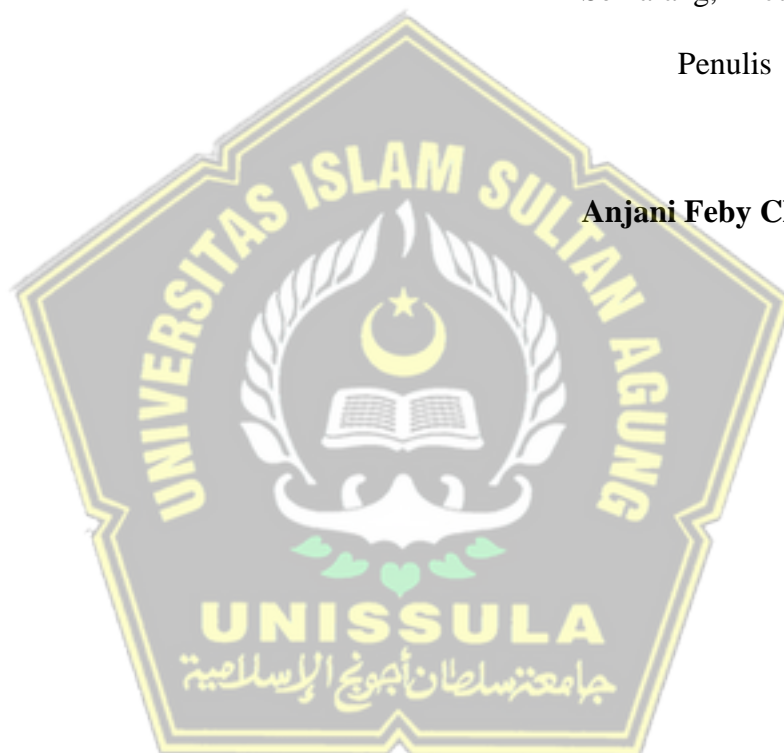
Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca pada umumnya dan khususnya mahasiswa kedokteran.

Wassalamualaikum wr.wb.

Semarang, 24 Januari 2023

Penulis

Anjani Feby Choirunisa



DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| SURAT PERNYATAAN KEASLIAN | iii |
| PRAKATA..... | iv |
| DAFTAR ISI..... | vii |
| DAFTAR SINGKATAN | x |
| DAFTAR TABEL..... | xii |
| DAFTAR GAMBAR | xiii |
| INTISARI..... | xiv |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1. Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2. Orisinalitas Penelitian..... | 3 |
| 1.3. Rumusan Masalah | 5 |
| 1.4. Tujuan Penelitian..... | 5 |
| 1.4.1. Tujuan Umum..... | 5 |
| 1.4.2. Tujuan Khusus | 5 |
| 1.5. Manfaat Penelitian..... | 5 |
| 1.5.1. Manfaat Teoritis..... | 5 |
| 1.5.2. Manfaat Praktis..... | 6 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 7 |
| 2. 1. COVID-19 | 7 |
| 2.1.1. Gambaran Umum | 7 |
| 2.1.2. Virologi..... | 8 |
| 2.1.3. Patogenesis | 9 |
| 2.1.4. Diagnosis | 10 |
| 2.2. <i>Real Time – Polymerase Chain Reaction</i> | 11 |
| 2.2.1. Definisi | 11 |
| 2.2.2. Interpretasi Hasil Nilai Ct..... | 12 |
| 2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Nilai Ct..... | 13 |
| 2.3. Mortalitas Pasien COVID-19 | 13 |

| | |
|--|-----------|
| 2.3.1. Definisi | 13 |
| 2.3.2. Faktor yang Mempengaruhi Mortalitas | 14 |
| 2.4. Hubungan Nilai Ct dengan Mortalitas Pasien COVID-19 | 20 |
| 2.5. Kerangka Teori | 21 |
| 2.6. Kerangka Konsep | 21 |
| 2.7. Hipotesis | 22 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 23 |
| 3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian..... | 23 |
| 3.2. Variabel dan Definisi Operasional | 23 |
| 3.2.1. Variabel Penelitian | 23 |
| 3.2.2. Definisi Operasional..... | 23 |
| 3.3. Populasi dan Sampel..... | 24 |
| 3.3.1. Populasi Penelitian | 24 |
| 3.3.2. Sampel Penelitian | 24 |
| 3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian | 27 |
| 3.4.1. Instrumen Penelitian | 27 |
| 3.4.2. Bahan Penelitian..... | 27 |
| 3.5. Cara Penelitian..... | 27 |
| 3.6. Tempat dan Waktu Penelitian..... | 28 |
| 3.6.1. Tempat | 28 |
| 3.6.2. Waktu | 28 |
| 3.7. Alur Penelitian..... | 28 |
| 3.8. Analisis Hasil..... | 29 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN..... | 30 |
| 4.1. Hasil Penelitian..... | 30 |
| 4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian | 30 |
| 4.1.2. Faktor Prediktor Ct Value terhadap Mortalitas | 33 |
| 4.2. Pembahasan | 33 |
| BAB V KESIMPULAN DAN SARAN | 40 |
| 5.1. Kesimpulan..... | 40 |
| 5.2. Saran | 40 |

| | |
|----------------------|----|
| DAFTAR PUSTAKA | 41 |
| LAMPIRAN..... | 46 |



DAFTAR SINGKATAN

| | |
|------------|---|
| ACE 2 | : <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i> |
| ACEi | : <i>Angiotensin Converting Enzyme inhibitor</i> |
| ARB | : <i>Angiotensin II Receptor Blocker</i> |
| BMI | : <i>Body Mass Index</i> |
| cDNA | : <i>complementary DNA</i> |
| CHF | : <i>Congestive Heart Failure</i> |
| CKD | : <i>Chronic Kidney Disease</i> |
| COVID-19 | : <i>Coronavirus Disease 2019</i> |
| Ct | : <i>Cycle Threshold</i> |
| CXCL-10 | : <i>C-X-C motif chemokine ligand 10</i> |
| DPP4 | : <i>Dipeptidyl Peptidase IV</i> |
| ICU | : <i>Intensive Care Unit</i> |
| MCP-1 | : <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i> |
| MERS | : <i>Middle East Respiratory Syndrome</i> |
| MIP-1alfa | : <i>Macrophage inflammatory protein-1 alpha</i> |
| NAAT | : <i>Nucleic Acid Amplification Test</i> |
| PAMKI | : <i>Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia</i> |
| RAAS | : <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i> |
| RT-PCR | : <i>reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction</i> |
| SARS | : <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i> |
| SARS-CoV-2 | : <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i> |

UTM : *Universal Transport Media*

VTM : *Viral Transport Media*

WHO : *World Health Organization*



DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 1.1 Sumber Penelitian | 3 |
| Tabel 2.1 Derajat Keparahan..... | 15 |
| Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian..... | 30 |
| Tabel 4. 2 Persebaran Nilai Ct pada komorbid Hipertensi..... | 31 |
| Tabel 4. 3 Persebaran Nilai Ct terhadap komorbid Diabetes Melitus..... | 32 |
| Tabel 4.4 Hubungan Nilai Ct terhadap Mortalitas | 33 |



DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 2. 1 Kerangka Teori..... | 21 |
| Gambar 2. 2 Kerangka Konsep | 21 |
| Gambar 3. 1 Alur Penelitian Tabel | 28 |



INTISARI

COVID-19 merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Diagnosis ditegakkan menggunakan metode RT-PCR dengan nilai Ct sebagai hasil. Nilai Ct dihubungkan sebagai gambaran jumlah virus dalam tubuh, *viral load* yang tinggi terlihat dengan nilai Ct yang rendah. *Viral load* tinggi berhubungan dengan mortalitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah nilai Ct dapat dijadikan sebagai faktor prediktor mortalitas pasien COVID-19.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional* pada pasien COVID-19 yang pertama kali masuk Rumah Sakit Islam Sultan Agung dan menjalani rawat inap pada tahun 2021. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang melakukan pemeriksaan pada laboratorium yang sama. Kriteria eksklusi adalah pasien yang memiliki penyakit autoimun, dengan HIV/AIDS, riwayat keganasan atau pasien dalam pengobatan radioterapi dan/atau kemoterapi. Responden penelitian adalah 70 pasien COVID-19, 35 (50%) sembuh dan 35 (50%) meninggal. Uji analisis yang digunakan adalah metode regresi logistik biner dengan menggunakan SPSS versi 24.

Hasil uji analisis dengan menggunakan metode regresi logistik biner diperoleh nilai $p = < 0,001$ dan OR = 13,09. Menunjukkan hasil nilai Ct merupakan faktor prediktor signifikan terhadap mortalitas dengan faktor prediktor nilai Ct rendah sebesar 13,09 terhadap mortalitas.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah nilai Ct dapat dijadikan sebagai faktor prediktor mortalitas pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Kata Kunci: Faktor prediktor, Mortalitas, Nilai Ct, RT-PCR, *Viral Load*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit infeksi saluran pernapasan akut, etiologi penyakit tersebut adalah *Coronavirus* jenis baru yakni *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang terhitung mulai 11 Maret 2020 ditetapkan oleh badan kesehatan dunia, *World Health Organization* (WHO) sebagai pandemi (Tonglolangi *et al.*, 2021). SARS-CoV-2 berada dalam kelompok *famili* yang sama dengan virus penyebab *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), tetapi lebih menular. WHO menetapkan *gold standard* diagnosis penyakit COVID-19 adalah menggunakan metode *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Hasil dari penggunaan metode ini berupa ukuran *viral load* pada sampel yang disebut dengan *Cycle Threshold (Ct) Value* atau nilai Ct. Angka yang ditunjukkan oleh nilai Ct diketahui adalah keterbalikan dari *viral load*, sehingga apabila didapatkan nilai Ct yang rendah menandakan banyak virus yang ada dalam tubuh. Kemampuan menularkan dan tingkat keparahan penyakit adalah hal yang diketahui berkaitan dengan *viral load* tinggi (Aranha *et al.*, 2021). Saat ini nilai Ct hanya digunakan untuk mendiagnosis dan menentukan *viral load*. *Viral load* saat terinfeksi diduga memiliki implikasi mortalitas yang penting.

Menurut data global WHO per tanggal 4 April 2022 tercatat 489.779.062 kasus COVID-19 yang dikonfirmasi, termasuk 6.152.095 yang

meninggal. Di Indonesia, berdasarkan update data situasi COVID-19 didapatkan 6.023.924 kasus positif yang mengalami peningkatan 2.282 daripada hari sebelumnya, 5.783.299 kasus sembuh dengan penambahan 7.241 kasus dari hari sebelumnya dan 155.421 kasus meninggal terhitung meningkat 72 kasus daripada hari sebelumnya. Jawa Barat merupakan provinsi dengan kasus aktif paling banyak dengan angka 21.618, diikuti dengan Jawa Tengah 13.593 lalu Papua 12.076. Untuk angka kumulatif kasus sembuh tertinggi dipegang oleh DKI Jakarta dengan 1.220.241 dan disusul Jawa Barat sebanyak 1.063.645 lalu oleh Jawa Tengah dengan angka 578.450 kasus (WHO, 2020).

Saat seseorang terinfeksi, virus akan bereplikasi didalam sel inang sebelum menunjukkan gejala infeksi. RT-PCR digunakan untuk mengidentifikasi asam nukleat virus dalam sampel yang selanjutnya akan didapatkan nilai Ct yang merupakan perwujudan dari jumlah virus yang ditemukan dalam sampel. Semakin banyak virus yang ditemukan akan menunjukkan hasil nilai Ct yang semakin kecil (Aranha *et al.*, 2021).

Penelitian tentang nilai Ct PCR sebagai faktor prediktor mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19 sudah banyak dilakukan sebelumnya, namun didapatkan banyak perbedaan antara satu penelitian dengan penelitian lain. Penelitian kali ini penulis mencoba untuk mencari tahu apakah nilai Ct juga dapat menjadi faktor prediktor mortalitas pada pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung dengan gejala sedang hingga berat.

1.2. Orisinalitas Penelitian

Tabel 1.1 Sumber Penelitian

| Peneliti | Penelitian |
|------------------------------------|--|
| (Tanner <i>et al.</i> , 2021) | <p>Judul: “<i>SARS-CoV-2 viral load at presentation to hospital is independently associated with the risk of death</i>”</p> <p>Metode: Mengevaluasi hubungan antara nilai Ct saat datang dan hasil akhir masuk ICU dan mortalitas pada pasien yang dirawat di rumah sakit. Penelitian juga menyesuaikan kovariat termasuk usia, durasi sakit dan status sero antibodi, yang diukur dengan uji netralisasi.</p> <p>Hasil: Nilai Ct secara mandiri terhubung dengan risiko mortalitas 0,84 kali. Angka mortalitas secara keseluruhan 22%. Lima puluh persen pasien meninggal pada kelompok nilai Ct rendah, mortalitas 27% pada kelompok nilai Ct sedang dan 8% pada kelompok nilai Ct tinggi.</p> |
| (Faico-Filho <i>et al.</i> , 2020) | <p>Judul: “<i>Is Higher Viral Load in SARS-CoV-2 Associated with Death?</i>”</p> <p>Metode: <i>Viral load</i> SARS-CoV-2 dinilai menggunakan nilai Ct. Keparahan penyakit dan <i>outcome</i> pasien dibandingkan. Keparahan penyakit dan <i>outcome</i> dikelompokkan menjadi; ringan (tanpa perawatan), sedang (perawatan dibangsal untuk observasi dan terapi oksigen), parah (perawatan di ICU) dan sembuh atau</p> |

meninggal.

Hasil: Perbandingan nilai Ct dengan *outcome* (sembuh dan meninggal) menunjukkan penyintas memiliki nilai Ct yang signifikan lebih tinggi daripada bukan penyintas. Tingkat mortalitas adalah 46% diantara pasien dengan *viral load* tinggi ($Ct < 25$) dan 22% pada pasien dengan *viral load* yang rendah. Risiko mortalitas saat perawatan juga lebih tinggi pada pasien dengan *viral load* tinggi sebesar 2,93 kali.

(Choudhuri *et al.*, 2020) Judul: “SARS-CoV-2 PCR cycle threshold at hospital admission associated with patient mortality”

Metode: Menguji hubungan mortalitas pasien dengan nilai Ct sekaligus menyesuaikan faktor risiko yang ada. Nilai Ct dianalisis sebagai variabel kontinu dan dibagi menjadi kuartil, dibagi menjadi kuartil (Q1, Q2, Q3 dan Q4) untuk mengelompokkan sampel dan mempelajari signifikansi *viral load* sebagai *marker* tidak langsung.

Hasil: Nilai Ct saat masuk positif berkorelasi dengan keberlangsungan hidup pasien. Angka mortalitas secara signifikan berbeda berdasarkan kelompok, mortalitas tertinggi ditemukan pada nilai Ct terendah/kelompok Q1 dengan persentase 41,4%, kelompok Q2 31,9%, dan mulai Q3 signifikan turun pada angka 16,5% sampai didapatkan angka mortalitas terendah pada kelompok Q4 dengan 13,2%

Perbedaan pada penelitian ini dengan penelitian terdahulu adalah kriteria pasien yang digunakan difokuskan pada pasien dengan gejala klinis sedang dan berat yang diperiksa di Laboratorium Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dengan menggunakan reagen yang sama.

1.3. Rumusan Masalah

Apakah nilai Ct PCR dapat dijadikan sebagai faktor prediktor mortalitas pada pasien terkonfirmasi COVID-19?

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Mengetahui nilai Ct PCR sebagai faktor prediktor mortalitas pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran nilai Ct pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Mengetahui persentase mortalitas pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil akhir penelitian ini adalah agar penelitian ini dapat digunakan menjadi sumber informasi dan dasar penelitian di masa depan tentang hubungan nilai Ct PCR dengan mortalitas pasien COVID-19.

1.5.2. Manfaat Praktis

1. Memperbarui pengetahuan mengenai kepentingan dari nilai Ct PCR.
2. Memberikan informasi baru mengenai nilai Ct PCR sebagai faktor prediktor mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19.
3. Sebagai sumber rujukan bagi penelitian dimasa depan guna memajukan ilmu pengetahuan.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. COVID-19

2.1.1. Gambaran Umum

Penyakit ini baru diidentifikasi pada bulan Desember di Wuhan, Provinsi Hubei di Tiongkok, dengan temuan gejala pneumonia virus seperti adanya demam, batuk dan kelelahan. Serta, pada kasus berat menyebabkan keluhan dispnea dan infiltrasi paru bilateral. Saat itu virus penyebab belum diketahui. Pada 9 Januari 2020, Tiongkok mengumumkan telah mengidentifikasi *Betacoronavirus* baru sebagai penyebab merebaknya penyakit pneumonia saat itu. Penyebarannya yang sangat cepat menyebabkan pada 30 Januari 2020, WHO menyatakan bahwa kesehatan masyarakat dalam keadaan darurat dan ditetapkan sebagai perhatian internasional. Komite Internasional untuk Taksonomi Virus pada 11 Februari 2020 mengumumkan nama virus tersebut dengan ‘SARS-CoV-2’, dan WHO menamai penyakit tersebut ‘COVID-19’ (Hu *et al.*, 2021).

Penyebaran virus ini adalah melalui transmisi orang ke orang, dimana orang yang terinfeksi menyebarkan droplet respiratori yang keluar saat batuk atau bersin. Paparan droplet selanjutnya masuk melalui permukaan mukosa mata, hidung ataupun mulut. SARS-CoV-2 diketahui dapat menular melalui

mikrodroplet infeksi yang cukup kecil untuk dapat melayang di udara dan menginfeksi individu lain dari jarak lebih dari 2 meter. CDC melaporkan bahwa sebagian besar penularan melalui kontak dekat dengan virus. Masa inkubasi dari masuknya virus sampai muncul gejala terjadi kurang lebih 5 sampai 14 hari. Saat ini pasien sudah dapat menularkan virus tersebut meskipun belum merasakan gejalanya. (*The Lancet Respiratory Medicine*, 2020)

2.1.2. Virologi

Coronavirus termasuk Ordo *Nidovirales* dalam Famili *Coronaviridae*, Subfamili *Coronavirinae*. Selanjutnya *Coronavirinae* dibagi menjadi 4 generasi yaitu *Alfa-*, *Beta-*, *Gamma-* dan *Deltacoronavirus*. SARS-CoV-2 sendiri termasuk dalam *betacoronavirus*. Khas dari *coronavirus* adalah terdapat *spike* pada membran *envelope* dibagian luarnya dan apabila dilihat dibawah mikroskop elektron akan nampak duri-duri tersebut seperti mahkota (*corona of the sun*). Seperti *coronavirus* pada umumnya, genom virus ini tersusun atas RNA untai tunggal positif (+ssRNA) (Mohamadian *et al.*, 2021).

Untuk membentuk suatu partikel virus terdiri dari lima protein struktural penting dan sejumlah protein aksesoris. Protein terluar terdapat Nukleoprotein (N) yang bertugas membungkus RNA virus, penghindaran imun, pembentukan virion dan terlibat dalam replikasi RNA. Matriks (M) adalah protein terbanyak dan

terjaga baik dalam struktur virion, bertugas meningkatkan perakitan dan bakal partikel virus melalui kontak dengan N dan protein aksesoris lain. Protein E/*Envelope* adalah komponen terkecil yang memfasilitasi produksi, pematangan dan pelepasan virion. Spike/ protein S merupakan transmembran yang memfasilitasi pengikatan selubung virus ke reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE 2) yang ada di permukaan sel inang. Terakhir terdapat *RNA dependent RNA polymerase (RdRp)* protein penting untuk replikasi dan transkripsi virus (Mohamadian *et al.*, 2021).

2.1.3. Patogenesis

Virus yang menempel pada mukosa sel epitel nasal selanjutnya berikatan dengan reseptor ACE 2, reseptor utama untuk masuknya virus ke dalam sel. Virus yang sudah masuk mulai mengalami replikasi dan menyebar secara lokal, dimana saat ini sistem imun masih terbatas. Virus terus berpindah dari sel epitel nasal menuju sel epitel saluran pernapasan atas, saat inilah mulai nampak gejala seperti demam, batuk kering dan malaise. Pada saat ini respon imun yang muncul adalah rilisnya C-X-C motif chemokine ligand dan interferon. Mayoritas pada fase ini sistem imun sudah cukup kuat untuk mencegah penyebaran virus lebih lanjut. (Parasher, 2021)

Pada perkembangan virus yang tidak bisa ditangani akan menunjukkan gejala yang lebih parah, karena terjadi infeksi pada sel epitel alveolus paru tipe 2 melalui reseptor ACE 2, pneumosit yang sudah terinfeksi virus akan mulai melepaskan berbagai sitokin dan penanda inflamasi seperti interleukin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 dan IL-12), *Tumor nekrosis factor* (TNF-alfa), Interferon-beta dan gama, CXCL-10, MCP-1, MIP-1alfa. Kejadian ini disebut juga Badai Sitokin yang berkerja sebagai kemoatraktan untuk neutrofil, sel T *helper*/CD4 dan sel T sitotoksik/CD8 untuk menuju ke jaringan paru. Sel inilah yang bertanggung jawab melawan virus. (Parasher, 2021)

2.1.4. Diagnosis

Pada kasus dengan curiga COVID-19 atau gejala infeksi virus COVID-19 dapat dilakukan konfirmasi diagnosis menggunakan metode *Nucleic Acid Amplification Tests* (NAAT), dimana pilihan utamanya adalah RT-PCR. Standar baku pengambilan sampel adalah dengan swab nasofaringeal yang diambil pada saluran pernapasan atas yang selanjutnya disimpan dalam *Universal Transport Media*/UTM atau dapat juga dalam *Viral Transport Media*/VTM. Alternatif pengambilan sampel yang sudah tervalidasi selain melalui nasofaringeal, ada berbagai macam, seperti swab nasal midturbinate, sampel dari nares anterior (Na), swab orofaringeal (OP), atau aspirasi/bilas dari nasofaring,

hidung atau tenggorokan. Spesimen dapat juga dikombinasikan seperti kombinasi swab orofaringeal dengan sampel nares anterior sama saja dengan swab nasofaringeal (NP) untuk mendeteksi SARS-CoV-2. (Safiabadi Tali *et al.*, 2021)

Waktu pengambilan sampel juga harus tepat untuk mendapatkan hasil yang valid, dimana disarankan untuk meminimalisir kejadian negatif palsu sampel dikumpulkan dalam waktu 2-3 hari setelah gejala pertama muncul, gejala sendiri dapat mulai dirasakan kurang lebih 5 hari setelah paparan. Pemeriksaan ulang dapat dilakukan apabila didapatkan hasil negatif pada pasien yang menunjukkan gejala klinis yang jelas. (Safiabadi Tali *et al.*, 2021)

2.2. Real Time – Polymerase Chain Reaction

2.2.1. Definisi

RT-PCR adalah uji molekuler metode NAAT yang bertujuan untuk mendeteksi RNA genom virus dari sampel yang telah dikumpulkan. Sampel yang dibutuhkan adalah sampel nasofaringeal yang selanjutnya disimpan dalam media transport UTM atau VTM. Tabung berisi sampel hanya boleh dibuka di *Biosafety Cabinet* untuk mencegah penularan. RNA virus terlebih dahulu diekstraksi untuk dapat selanjutnya diubah menjadi cDNA yang dapat diproses pada reaksi PCR. Dasar proses PCR adalah

memperbanyak asam nukleat virus, sehingga virus semakin mudah dideteksi (Wahjudi, 2020)

Dari proses tersebut akan didapatkan nilai Ct, nilai ini merupakan jumlah siklus yang dibutuhkan sampai sinyal fluoresensi melewati ambang/*threshold*. Diketahui jika nilai Ct berbanding terbalik dengan *viral load*. Jika didapatkan nilai Ct yang rendah menandakan ada banyak asam nukleat virus yang dideteksi. Menunjukkan siklus yang dibutuhkan hanya sedikit sebelum akhirnya dapat ditemukan virus tersebut (Aranha *et al.*, 2021). Menurut (Ren *et al.*, 2020) penggunaan RT-PCR sebagai alat konfirmasi diagnosis didukung dengan hasil uji sensitifitas dan spesifisitas pada sampel faringeal yakni 78,2% dan 98,8%.

2.2.2. Interpretasi Hasil Nilai Ct

Pembacaan hasil nilai Ct didasarkan atas kategori berikut:

Negatif : tidak didapatkan nilai Ct atau $Ct > 40$

Positif : nilai $Ct < 37$

Apabila didapatkan nilai Ct diantara 37-40 dinyatakan belum dapat ditentukan. Sehingga, dibutuhkan tes ulang untuk meninjau nilai Ct kembali. (Ren *et al.*, 2020)

Selanjutnya, (PAMKI, 2020) dengan *cut off* nilai Ct 40, menjabarkan definisi hasil positif dalam kelompok berikut :

Nilai $Ct < 29$: Positif kuat, dideteksi target RNA dalam jumlah banyak.

Nilai Ct 30 – 37 : Positif, berarti target RNA dalam jumlah moderat.

Nilai Ct 38 – 40 : Positif lemah, terdapat RNA ditemukan sedikit dan boleh jadi merupakan kontaminasi dari lingkungan.

2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Nilai Ct

Nilai Ct dapat menunjukkan hasil yang berbeda-beda dikarenakan oleh beberapa hal pada proses pre-analitik maupun analitik. Pre-analitik meliputi metode pengumpulan sampel, dimana nilai Ct dapat bervariasi bila sampel berasal dari tempat yang berbeda meskipun diambil pada hari yang sama dan di tes dengan kit yang sama. Waktu pengambilan sampel juga mempengaruhi hasil yang berbeda, bila sampel diambil pada awal infeksi akan menunjukkan hasil lebih rendah daripada saat sudah bergejala. Jika pada proses analitik, nilai Ct dapat bervariasi bila menggunakan spesimen yang berbeda, *kit* (gen target, primer dan *cut off*) dan teknik yang berbeda. *Kit* yang digunakan sama, tetapi bila proses yang digunakan berbeda akan menunjukkan nilai Ct yang bervariasi ataupun hasil negatif palsu. (Tonglolangi *et al.*, 2021)

2.3. Mortalitas Pasien COVID-19

2.3.1. Definisi

Mortalitas adalah jumlah mortalitas yang terjadi dalam suatu populasi akibat suatu penyakit atau alasan tertentu. Bisa disebut juga angka mortalitas. WHO mendefinisikan mortalitas sebagai suatu peristiwa menghilangnya semua tanda-tanda kehidupan secara permanen, yang bisa terjadi setiap saat setelah kelahiran hidup. Pada kasus penyakit COVID-19 ada banyak faktor yang mempengaruhi mortalitas pasien seperti, berat ringannya penyakit, komorbid, dan usia (Diah Handayani, 2020)

2.3.2. Faktor yang Mempengaruhi Mortalitas

Derajat keparahan penyakit berhubungan dengan mortalitas penyakit. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa pasien yang berada pada derajat sedang dan berat membutuhkan rawat inap serta terapi intensif (Parasher, 2021). Derajat keparahan inilah yang selanjutnya berdampak pada keterkaitannya dengan mortalitas pasien yang dirawat di ICU (Taylor *et al.*, 2021). Sindrom klinis penyakit COVID-19 dapat berkembang dari Penyakit ringan, Pneumonia ringan, Pneumonia berat, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), Sepsis dan yang paling parah yaitu Syok septik (Diah Handayani, 2020). Untuk memudahkan dalam menentukan derajat keparahan pasien, (PDPI *et al.*, 2022) mengeluarkan pedoman klasifikasi berat ringan COVID-19 yang dijabarkan dalam tabel derajat keparahan.

Hal lain yang juga mempengaruhi adalah ada tidaknya komorbid. Komorbid adalah penyakit penyerta dari penyakit utamanya. Seseorang dengan penyakit komorbid memiliki kemungkinan mengalami

peningkatan keparahan infeksi dan angka mortalitas yang tinggi. Komorbid terbanyak yang ditemukan adalah Hipertensi, Diabetes Melitus dan Obesitas. (Rahayu *et al.*, 2021)

Tabel 2.1 Derajat Keparahannya

| No | Derajat Keparahannya | Definisi |
|----|----------------------|---|
| 1. | Tanpa Gejala | Pasien tidak menunjukkan gejala apapun. |
| 2. | Ringan | Pasien dengan gejala demam, batuk, <i>fatigue</i> , anoreksia, dispnea dan nyeri otot, tanpa ada temuan pneumonia virus atau hipoksia. Termasuk keluhan tidak khas seperti, sakit tenggorokan, hidung tersumbat, sakit kepala, diare, mual dan muntah, anosmia atau ageusia sebelum ada keluhan pada sistem pernapasan. |
| 3. | Sedang | Pasien menunjukkan manifestasi pneumonia (demam, batuk, dispnea, napas cepat) tetapi tidak ada gejala pneumonia berat seperti $SpO_2 \geq 93\%$ pada udara ruangan. |
| 4. | Berat | Pasien yang menunjukkan tanda klinis pneumonia ditambah salah satu dari; frekuensi napas $> 30x$ /menit, distress pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ udara ruangan. |
| 5. | Kritis | Pasien menunjukkan sindrom klinis ARDS, |

sepsis dan syok sepsis, atau membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopresor.

Penyakit hipertensi dapat meningkatkan risiko mortalitas pasien dikarenakan peningkatan ekspresi ACE-2 sebagai efek samping penggunaan obat *angiotensin II receptor blocker* (ARB) dan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEi) (Rahayu *et al.*, 2021). Hasil penelitian didapatkan pasien dengan hipertensi 2 kali lipat berpotensi meninggal daripada pasien tanpa hipertensi. Jika dibandingkan antar pasien hipertensi, pasien non-terapi antihipertensi lebih signifikan berisiko meninggal dibandingkan pasien dengan terapi antihipertensi. Pada penelitian yang sama dilakukan perbandingan untuk mengetahui efek samping dari ARB dan ACEi terhadap mortalitas dibandingkan dengan obat non-RAAS *inhibitor*, didapatkan hasil mortalitas pada pasien ARB dan ACEi termasuk lebih rendah. Hasil mengenai ARB dan ACEi kontradiktif terhadap pernyataan sebelumnya dikarenakan adanya keterbatasan penelitian, sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan (Gao *et al.*, 2020).

Seseorang dengan penyakit diabetes akan mengalami peningkatan purin, protease membran tipe 1 yang pada virus SARS-CoV-2 berperan dalam memfasilitasi proses masuk ke dalam sel dan replikasi virus. Keparahan infeksi COVID-19 pada penderita diabetes dikarenakan

perpanjangan waktu tubuh dalam membersihkan virus. Keadaan ini terjadi karena enzim *Dipeptidyl Peptidase IV* (DPP4) berhenti bekerja sebagai efek samping konsumsi obat antidiabetes. Menurut (Wu *et al.*, 2021), pasien COVID-19 yang menderita diabetes memiliki risiko sebesar 1,75 untuk mengalami mortalitas. Pada penelitian meta analisis ditemukan bahwa diabetes meningkatkan angka risiko absolut mortalitas sebesar 14% (Mahamat-Saleh *et al.*, 2021).

Komorbid obesitas juga menimbulkan respon yang sama dengan hipertensi dan diabetes, dimana terjadi peningkatan ekspresi reseptor ACE-2 dan respon proinflamasi yang selanjutnya memperparah badai sitokin (Rahayu *et al.*, 2021). Penelitian mendapatkan hasil bahwa obesitas dapat meningkatkan risiko mortalitas 1,49 kali daripada orang yang tidak obesitas (Yi Huang *et al.*, 2020). Hasil penelitian (Mahamat-Saleh *et al.*, 2021) menyatakan bahwa obesitas meningkatkan risiko absolut mortalitas hingga 12%.

Komorbid lainnya yang juga perlu diperhatikan adalah kanker. Pasien kanker lebih rentan mengalami infeksi diakibatkan oleh konsumsi immunosupresan yang ada dalam berbagai terapi kanker seperti kemoterapi, radioterapi dan juga terapi setelah operasi. Hal ini dikarenakan, penggunaan kortikosteroid dan agen immunosupresan yang ada mengurangi kemampuan sistem imun untuk melawan infeksi. Pada kemoterapi biasanya digunakan agen yang sangat sitotoksik dimana akan berdampak pada penekanan fungsi sumsum tulang sehingga terjadi

trombositopenia dan neutropenia. Efek yang kurang lebih sama juga terjadi pada radioterapi yaitu terjadi kerusakan limfosit yang berujung pada limfopenia. Pada penderita kanker yang lebih tua, didapatkan peningkatan ekspresi ACE 2 dimana faktor inilah yang meningkatkan kerentanan terhadap infeksi virus SARS-CoV-2 (Han *et al.*, 2021).

Pada komorbid autoimun, terdapat berbagai kesimpulan yang didapatkan pada penelitian sebelumnya, dimana terbagi 2 pendapat yang menyatakan pada pasien autoimun lebih rentan tertular infeksi COVID-19 daripada orang sehat seperti yang dikemukakan pada penelitian di Hubei, China. Penelitian di Milan, Italia penyakit ini tidak menjadi faktor risiko terinfeksi COVID-19. Hal ini juga berlaku pada penentuan mortalitas, terdapat penelitian di Milan yang mengemukakan bila pada pasien autoimun tidak didapatkan mortalitas yang lebih buruk daripada pasien non-autoimun. Berbanding terbalik dengan penelitian tersebut, penelitian di Spanyol mendapati pasien autoimun menunjukkan kondisi keparahan yang lebih sering daripada pasien non-autoimun (Liu *et al.*, 2021). Secara garis besar yang mempengaruhi hubungan antara penyakit autoimun dengan infeksi SARS-CoV-2 yakni, SARS-CoV-2 memiliki kemampuan menginduksi hiperstimulasi sistem imun dan adanya *molecular mimicry* antara SARS-CoV-2 dengan sel manusia yang berimbas pada peningkatan keparahan pada pasien autoimun ataupun berkembangnya penyakit COVID-19 menjadi penyakit autoimun pada pasien yang terinfeksi (Dotan *et al.*, 2021).

Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa usia merupakan satu satunya faktor prognosis bebas dan kofaktor penting yang dapat mempengaruhi nilai Ct PCR. Pada pasien anak-anak (0-19 tahun) didapatkan nilai Ct yang berada pada rentang yang sama dengan usia dewasa (Ade *et al.*, 2021; Shoaib *et al.*, 2022). ACE2 akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia pada kelompok pediatri, namun ekspresi ACE2 tidak berhubungan dengan *viral load*. Hal tersebut berkaitan dengan usia 0 sampai 19 tahun dapat membawa virus dalam jumlah yang banyak terlepas dari keberadaan ACE2. Penelitian tersebut menghasilkan pernyataan bahwa tidak ada hubungan antara *viral load* dengan keparahan penyakit pada anak-anak (Yonker *et al.*, 2020). *Viral load* bermakna terhadap keparahan penyakit dan prognosis pada orang dewasa (Aykac *et al.*, 2021). Penelitian *systematic review* pada anak-anak didapatkan kesimpulan bahwa pada anak-anak gejala yang dialami lebih ringan dan outcome yang lebih baik secara keseluruhan. Angka mortalitas didapatkan hanya sebesar 0,18% yang mewakili 5 mortalitas dari 2843 kasus positif. (Patel, 2020)

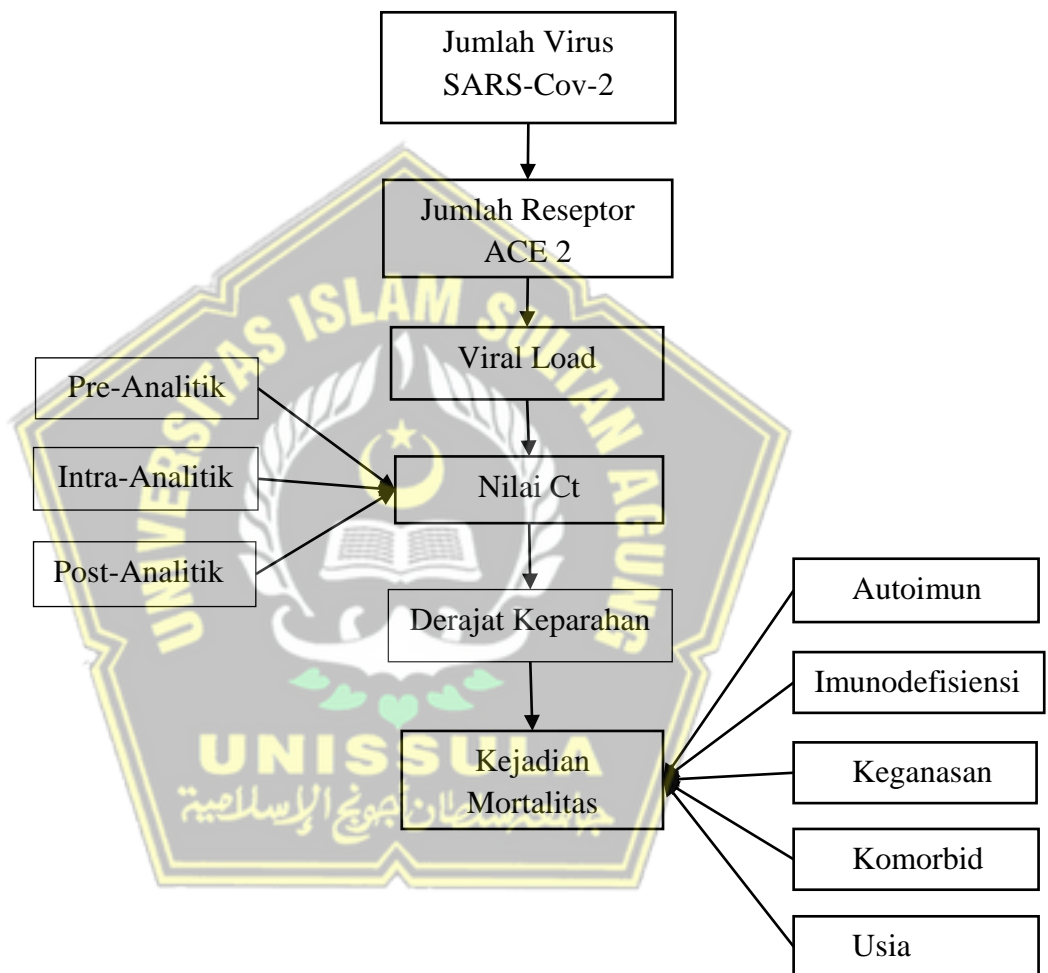
Infeksi COVID-19 lebih bereaksi cepat pada pasien yang berumur 60 tahun keatas. Sekaligus berdampak pada peningkatan mortalitas pada pasien lansia. Penelitian oleh Leung mendapati pasien meninggal pada usia 60 tahun lebih sedikit daripada penelitian T.Chen yaitu usia sekitar 68 tahun dan sekitar 73 tahun pada penelitian Xun Li (Saputra *et al.*, 2021). Pasien lansia lebih dari 80 tahun memiliki nilai Ct yang signifikan lebih

tinggi daripada kelompok umur yang lain (Ade *et al.*, 2021). Faktor lain yang mendukung adalah kejadian Dispnea, Neutrofilia, Penurunan limfosit, Peningkatan ultra-Tnl dan D-dimer. Hal-hal tersebut yang pada akhirnya ikut dipertimbangkan dalam menentukan mortalitas pasien COVID-19 (Saputra *et al.*, 2021).

2.4. Hubungan Nilai Ct dengan Mortalitas Pasien COVID-19

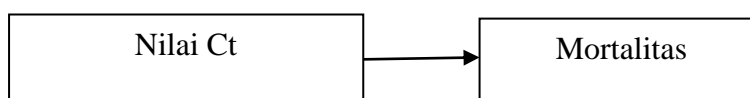
Nilai Ct sangat berperan penting dalam konfirmasi infeksi virus COVID-19 melalui uji RT-PCR, dimana nilai yang muncul akan menentukan seberapa banyak asam nukleat virus yang dapat dideteksi dalam sampel. Nilai Ct yang rendah, berbanding terbalik dengan jumlah virus yang banyak. *Viral load* yang secara tidak langsung tercermin dalam hasil RT-PCR ini dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien, dimana *viral load* yang banyak mungkin mengarah pada mortalitas yang tinggi (Li *et al.*, 2020). Menurut penelitian yang dilakukan (Rajyalakshmi *et al.*, 2021) Nilai Ct yang rendah dikaitkan dengan peningkatan pasien masuk ICU, angka mortalitas yang tinggi, dan peningkatan lama perawatan di ICU. Dalam menentukan mortalitas, terdapat faktor-faktor yang dapat mempengaruhi penentuan mortalitas tersebut, seperti faktor usia, komorbid dan riwayat penyakit dahulu. Dalam penelitian yang akan dilakukan ini fokus ditujukan untuk meninjau hubungan nilai Ct sebagai mortalitas pasien COVID-19.

2.5. Kerangka Teori



Gambar 2. 1 Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2. 2 Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Nilai Ct PCR dapat digunakan sebagai faktor prediktor mortalitas pada pasien terkonfirmasi COVID-19.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian menggunakan penelitian observasional analitik dengan desain studi potong lintang (*cross sectional study*).

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Independen

Variabel independen dalam penelitian ini adalah Nilai Ct PCR.

3.2.1.2. Variabel Dependen

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

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Nilai Ct

Nilai Ct adalah jumlah siklus pada RT-PCR sampai virus melewati nilai ambang untuk dapat dideteksi. Data nilai Ct diambil dari rekam medis pasien COVID-19 yang diperiksa pertama kali saat melakukan uji pemeriksaan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Dikategorikan menjadi Rendah ($Ct < 25$) dan Tinggi ($Ct \geq 25$)

Skala: Nominal

3.2.2.2. Mortalitas

Mortalitas adalah jumlah mortalitas yang terjadi pada pasien COVID-19. Mortalitas dalam penelitian ini dikategorikan dengan Ya atau Tidak.

Ya: Meninggal

Tidak: Tidak meninggal/ Sembuh

Skala: Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

3.3.1.1. Populasi Target

Populasi target penelitian ini adalah seluruh pasien COVID-19 dengan pemeriksaan RT-PCR.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah seluruh pasien COVID-19 dengan pemeriksaan RT-PCR di Rumah Sakit Islam Sultan Agung pada periode Januari – Desember 2021.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel yang diambil dalam penelitian yakni pasien COVID-19 yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan RT-PCR di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang sesuai kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Usia 18 – 60 tahun.
2. Pasien memiliki data rekam medis lengkap meliputi;
 - a) Usia,
 - b) Jenis kelamin,
 - c) Gejala klinis
 - d) Nilai Ct PCR
 - e) Hasil radiologi
 - f) Pemeriksaan laboratorium
 - g) Komorbid
 - h) Lama rawat inap
 - i) *Outcome* (Sembuh atau Meninggal)
3. Pemeriksaan dilakukan pertama kali di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.
4. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium yang sama dan menggunakan Reagen yang sama.
5. Pasien termasuk kedalam kelompok gejala klinis sedang dan berat.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien memiliki penyakit autoimun atau dengan HIV.
2. Pasien memiliki riwayat keganasan.
3. Pasien dalam perawatan radioterapi dan atau kemoterapi.

3.3.2.3. Besar Sampel

Sampel yang dipilih dan dimasukkan dalam penelitian ini telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Populasi diambil melalui metode *non probability sampling* dengan *consecutive sampling*.

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

$$n = \left(\frac{1,960 + 0,842}{0,5 \ln \frac{1+0,33}{1-0,33}} \right)^2 + 3$$

$$n = 70$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel yang diperlukan

Z α = Deviat baku dari alpha (1,960)

A = Kesalahan tipe 1 (0,05 = 5%)

Z β = Deviat baku dari beta (0,842)

B = Kesalahan tipe 2 (0,2 = 20%)

In = Eksponensial atau log dari bilangan natural

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna (0,33)

Berdasarkan kalkulasi tersebut, maka besar sampel penelitian ini dibutuhkan sebanyak 70 sampel, terdiri atas 35 sampel meninggal dan 35 sampel sembuh.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

Instrumen yang diterapkan dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien COVID-19 yang diperiksa di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Januari – Desember 2021.

3.4.2. Bahan Penelitian

Bahan pada penelitian ini adalah rekam medis berupa data hasil pemeriksaan konfirmasi COVID-19 yakni nilai Ct PCR pasien COVID-19 yang diperiksa di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Januari – Desember 2021.

3.5. Cara Penelitian

1. Mengajukan surat permohonan penelitian dan *ethical clearence* ke Rumah Sakit Islam Sultan Agung.
2. Mengumpulkan rekam medis pasien dengan diagnosis COVID-19.
3. Memeriksa kelengkapan data rekam medis.
4. Mendata sampel pasien yang sesuai kriteria.
5. Menganalisis nilai Ct PCR sebagai faktor prediktor mortalitas pasien berupa hidup dan meninggal pada pasien COVID-19 yang diperiksa di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

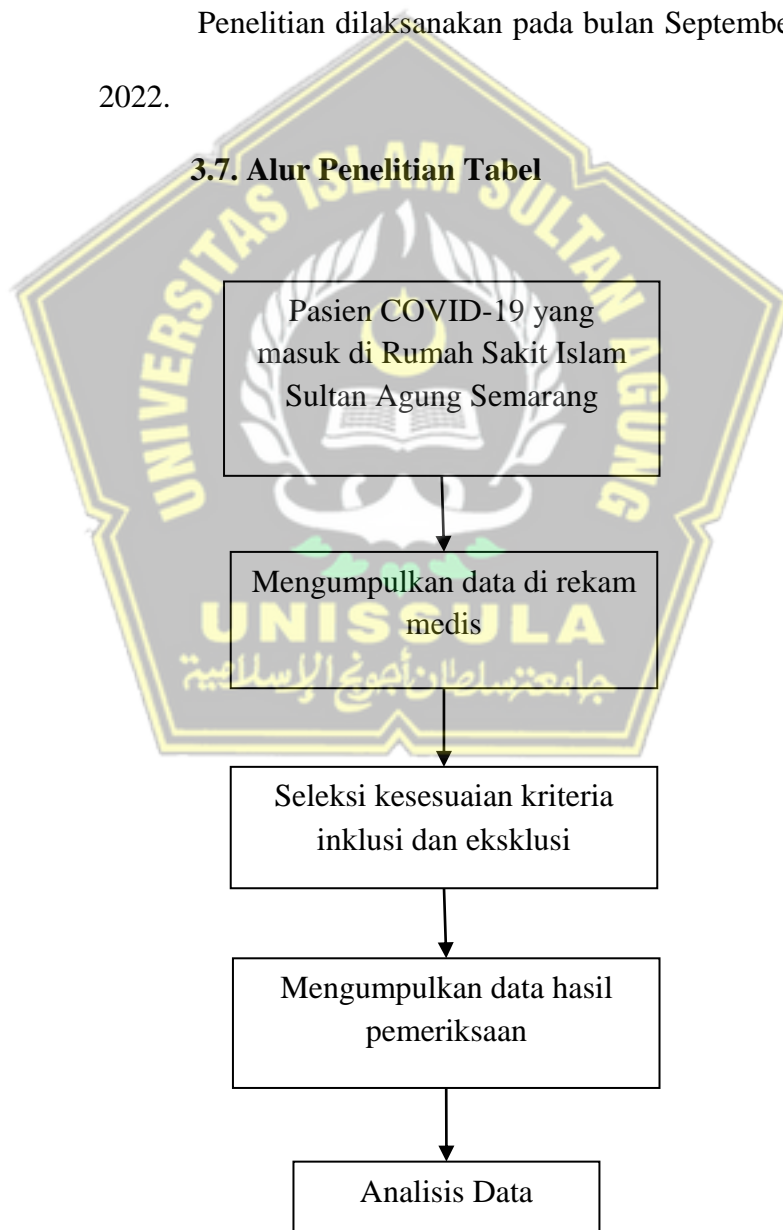
3.6.1. Tempat

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung dan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang merupakan tempat penelitian ini berlangsung.

3.6.2. Waktu

Penelitian dilaksanakan pada bulan September – Desember 2022.

3.7. Alur Penelitian Tabel



3.8. Analisis Hasil

Data yang didapatkan ditabulasi dengan Microsoft Excel dan dikaji menggunakan program komputer *Statistical Product and Service Solutions/SPSS* (24.0/Windows). Data yang tersedia dianalisis menggunakan uji Regresi Logistik Biner untuk mencari hubungan antara variabel respon dengan variabel prediktor.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian

| Variabel | Mortalitas | |
|---------------------------------|------------------|---------------------|
| | Sembuh n = 35 | Meninggal n = 35 |
| Usia (tahun) | 47.11 ± 9.63 | 49.40 ± 7.84 |
| Jenis Kelamin | | |
| Laki-laki | 14 (40) | 17 (48,6) |
| Perempuan | 21 (60) | 18 (51,4) |
| Gejala | | |
| Sesak Napas | 28 (80) | 30 (85,7) |
| Batuk | 29 (82,9) | 29 (82,9) |
| Demam | 25 (71,4) | 25 (71,4) |
| <i>Fatigue</i> | 21 (60) | 18 (51,4) |
| Pusing | 5 (14,3) | 4 (11,4) |
| Pilek | 4 (11,4) | 2 (5,7) |
| Nyeri Tenggorokan | 4 (11,4) | 1 (2,9) |
| Anosmia | 1 (2,9) | 2 (5,7) |
| Onset Gejala (hari) | 4.43 ± 2.1 | 3.77 ± 2.32 |
| Komorbid | | |
| Hipertensi | 15 (42,9) | 9 (25,7) |
| Diabetes Melitus | 14 (40) | 17 (48,6) |
| Obesitas | 1 (2,9) | 3 (8,6) |
| <i>Chronic Kidney Disease</i> | 2 (5,7) | 3 (8,6) |
| <i>Congestive Heart Failure</i> | 1 (2,9) | 4 (11,4) |
| Lama Rawat (hari) | 12.14 ± 4 | 6.94 ± 7.29 |
| Hasil Laboratorium | | |
| Leukosit (ribu) | 8.67 ± 4.48 | 10.61 ± 6.43 |
| CRP | 59.43 ± 86.52 | 101.91 ± 7.93 |
| NLR | 6.31 ± 4.75 | 11.81 ± 19.45 |
| ALC | 1346.57 ± 646.55 | 1066.85 ± 509 |
| Nilai Ct <i>RdRp</i> | | |
| Rendah (Ct < 25) | 5 (14,3) | 24 (68,6) |
| Tinggi (Ct ≥ 25) | 30 (85,7) | 11 (31,4) |

Penelitian ini dilaksanakan di RSI Sultan Agung Semarang pada bulan September – Desember 2022. Data didapatkan dari catatan rekam medis yang ada di Instalasi Rekam Medis RSI Sultan Agung Semarang. Penelitian ini mengumpulkan 70 pasien sebagai subjek penelitian. Karakteristik subjek penelitian dijabarkan pada tabel diatas.

Tabel 4.1 menjelaskan bahwa pasien COVID-19 memiliki rerata usia yang kurang lebih sama, 47 tahun pada kelompok sembuh dan 49 tahun pada kelompok meninggal. Persebaran jumlah berdasarkan jenis kelamin pada kelompok sembuh 14 laki-laki dan 21 perempuan, sedangkan pada kelompok meninggal terdapat 17 laki-laki dan 18 perempuan. Berdasarkan gejala yang ditemukan, gejala didominasi dengan sesak napas, batuk dan demam. Persentase sesak napas didapatkan 80% pada kelompok sembuh dan 85,7% pada kelompok meninggal. Gejala batuk dan demam ditemukan dalam jumlah yang sama besar antara kelompok sembuh dan meninggal yakni 82,9% untuk batuk dan 71,4% untuk gejala demam. Lama onset gejala yang dirasakan antara pasien sembuh kurang lebih 4 hari dan kelompok meninggal dalam 3 hari.

Tabel 4. 2 Persebaran Nilai Ct pada komorbid Hipertensi

| | | Hipertensi | | Total |
|-------------|--------|------------|-------|-------|
| | | Ya | Tidak | |
| Nilai Ct | Rendah | n | 8 | 21 |
| | | % | 11.4 | 30 |
| | Tinggi | n | 16 | 25 |
| | | % | 22.9 | 35.7 |
| Total | | n | 24 | 46 |
| | | % | 34.3 | 65.7 |
| | | | | 70 |
| | | | | 100 |

Tabel 4. 3 Persebaran Nilai Ct terhadap komorbid Diabetes Melitus

| | | Diabetes Melitus | | Total | |
|----------|--------|------------------|-------|-------|------|
| | | Ya | Tidak | | |
| Nilai Ct | Rendah | n | 12 | 17 | 29 |
| | | % | 17.1 | 24.3 | 41.4 |
| | Tinggi | n | 19 | 22 | 41 |
| | | % | 27.1 | 31.4 | 58.6 |
| Total | | n | 31 | 39 | 70 |
| | | % | 44.3 | 55.7 | 100 |

Pada pasien COVID-19 ditemukan komorbid paling banyak adalah hipertensi dan diabetes melitus. Berdasarkan data yang didapatkan, pasien dengan komorbid hipertensi yang berasal dari kelompok nilai Ct rendah sejumlah 8 pasien dan dari nilai Ct tinggi adalah 16 pasien, total pasien dengan komorbid hipertensi adalah 24 pasien. Persebaran nilai Ct pasien terhadap komorbid diabetes melitus didapatkan 12 pasien nilai Ct rendah dan 19 pasien nilai Ct tinggi, sehingga didapatkan total 31 pasien dengan komorbid diabetes melitus.

Rerata lama perawatan lebih lama pada pasien sembuh yakni sekitar 12 hari daripada pasien meninggal hanya 7 hari. Uji laboratorium didapatkan hasil dalam jangkauan normal untuk jumlah leukosit, peningkatan nilai CRP, peningkatan nilai NLR dan penurunan nilai ALC. Pada penelitian ini didapatkan persebaran nilai Ct pada pasien sembuh adalah 5 pasien dengan nilai Ct rendah dan 30 pasien dengan nilai Ct tinggi, sedangkan pada pasien meninggal ditemukan 24 pasien nilai Ct-nya rendah dan 11 pasien nilai Ct tinggi.

4.1.2. Faktor Prediktor Ct Value terhadap Mortalitas

Faktor prediktor pada kasus COVID-19 di penelitian ini menggunakan nilai Ct gen *RdRP* terhadap mortalitas pasien. Uji analisis yang digunakan adalah regresi logistik biner. Metode tersebut diputuskan karena kesesuaiannya dengan tujuan penelitian dan kedua variabel sama-sama merupakan skala kategorik. Aplikasi SPSS versi 24 digunakan untuk menguji hipotesis.

Tabel 4.4 Hubungan Nilai Ct terhadap Mortalitas

| | | Mortalitas | | Total | Nilai <i>p</i> | Exp (B) | |
|--------------|--------|------------|-----------|-------|----------------|---------|-------|
| | | Sembuh | Meninggal | | | | |
| Nilai Ct | Rendah | n | 5 | 24 | 29 | 0,001 | 13,09 |
| | | % | 7.1 | 34.3 | 41.4 | | |
| | Tinggi | n | 30 | 11 | 41 | | |
| | | % | 42.9 | 15.7 | 58.6 | | |
| Total | | n | 35 | 35 | 70 | | |
| | | % | 50 | 50 | 100 | | |

Dari tabel 4.2 dapat dilihat bahwa hasil uji hubungan nilai Ct terhadap mortalitas menggunakan uji Regresi Logistik Biner didapatkan nilai $p = 0,001$ dan $OR = 13,091$. Karena nilai $p < 0,05$ dapat disimpulkan nilai Ct merupakan faktor prediktor signifikan terhadap mortalitas dengan faktor prediktor nilai Ct rendah sebesar 13,09 terhadap mortalitas.

4.2. Pembahasan

Penelitian ini mendapati hasil yang sama dengan penelitian *systematic review* yang dilakukan oleh Mesquita. Penelitian yang dilakukan membahas mengenai manifestasi klinis pada populasi umum pasien COVID-19. Dengan mengumpulkan 152 publikasi yang berasal dari 23 negara berbeda tetapi

Indonesia tidak termasuk, dilaporkan terdapat 26 tanda klinis berbeda. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, tanda klinis spesifik yang paling banyak dilaporkan adalah demam (144 penelitian), batuk (139 penelitian) dan sesak napas (99 penelitian). Manifestasi lain yang juga ditemukan namun tidak dalam jumlah yang banyak seperti *fatigue*, anosmia, nyeri tenggorokan, pilek dan pusing, masing-masing gejala tersebut ditemukan dalam jumlah yang semakin sedikit (Mesquita *et al.*, 2021).

Menurut penelitian retrospektif yang dilakukan oleh Rico-Caballero, mempelajari mengenai nilai Ct saat masuk rumah sakit dengan faktor-faktor yang mempengaruhi mortalitas dalam 60 hari. Salah satu faktornya adalah lama onset gejala. Kesimpulan penelitian tersebut adalah bahwa jumlah hari dari onset gejala juga merupakan variabel terkait dengan mortalitas (Ricinlinedo-Caballero *et al.*, 2022). Penelitian ini menunjukkan hasil onset gejala yang lebih pendek pada pasien yang meninggal daripada pasien sembuh. Sejalan dengan penelitian Machado yang juga mendapati durasi gejala yang lebih pendek pada pasien bukan penyintas daripada penyintas (Machado *et al.*, 2021).

Pada penelitian tersebut terdapat perbedaan dalam segi penggunaan kit RT-PCR yang mendeteksi gen target E, sedangkan penelitian ini menggunakan *RdRp*. *RdRp* adalah protein non struktural yang terdiri dari berbagai enzim yang dibutuhkan untuk siklus hidup sel. Lebih jelasnya, *RdRp* atau yang dikenal juga dengan nsp12 adalah komponen dasar dalam proses replikasi dan transkripsi virus RNA. Gen *E* sendiri adalah protein struktural

yang bertindak sebagai pembungkus/*envelope* virus. Bersama dengan 3 protein struktural lain seperti *spike* (*S*), membran (*M*) dan nukleokapsid (*N*) bertugas untuk menjaga integritas struktur virus (Jiang *et al.*, 2021) .

Mendukung penelitian yang sudah banyak dilakukan sebelumnya, hipertensi dan diabetes adalah komorbid yang sering ditemukan pada pasien COVID-19 dan memiliki pengaruh yang besar terhadap risiko mortalitas, serta obesitas yang dianggap juga dapat meningkatkan risiko mortalitas. Studi meta-analisis yang dilakukan Mahamat-Saleh mengumpulkan 186 penelitian observasional yang mencakup 58 penelitian dari Eropa, 58 penelitian dari Amerika Utara, 60 penelitian dari Asia, 6 penelitian dari Amerika Selatan dan 5 penelitian dari Afrika. Penelitian tersebut membandingkan risiko mortalitas pasien COVID-19 dengan hipertensi dibandingkan dengan tanpa hipertensi, pada pasien dengan diabetes dan tanpa diabetes, dan pada pasien obesitas dan tanpa obesitas. Didapatkan hasil bahwa risiko absolut mortalitas pada pasien dengan komorbid hipertensi sebesar 11%, dengan diabetes sebesar 14%, dan pada pasien obesitas sebesar 12% (Mahamat-Saleh *et al.*, 2021).

Penelitian kami juga menemukan bahwa terdapat komorbid lain yang ditemukan, yakni *Chronic Kidney Disease* (CKD) dan *Congestive Heart Failure* (CHF) yang baru-baru ini dalam pengamatan banyak ditemukan mortalitas pada pasien dengan komorbid tersebut. Kesimpulan tersebut didapatkan dari penelitian *systematic review* dan meta analisis oleh Thakur yang dilakukan dengan tujuan mengetahui prevalensi komorbid dan hubungannya dengan angka keparahan dan mortalitas. Hasil yang didapatkan

selain hipertensi, obesitas dan diabetes sebagai komorbid dengan prevalensi terbanyak justru CKD dan juga lebih mengalami keparahan dan mortalitas (Thakur *et al.*, 2021).

Dalam penelitian *cross-sectional* retrospektif yang dilakukan Alwafi, lama perawatan dirumah sakit dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, komorbid dan hasil laboratorium yang pada dasarnya mewakili kondisi pasien saat itu (Alwafi *et al.*, 2021). Berbanding lurus dengan penelitian milik Karya, penelitian kami menyimpulkan pasien meninggal memiliki durasi rawat inap yang lebih singkat daripada pasien sembuh (Karya *et al.*, 2021).

Hasil laboratorium yang ditemukan pada penelitian ini selaras dengan penelitian yang lebih dahulu dilakukan di RS Islam Sultan Agung oleh Rahayu, dimana penelitian tersebut menganalisis hasil laboratorium saat masuk untuk mengetahui nilai rerata CRP dan prediksi mortalitas pada pasien COVID-19 dengan gejala berat. Hasil penelitian ditemukan jumlah leukosit pada pasien sembuh dan meninggal masih dalam nilai normal. Nilai CRP lebih tinggi daripada nilai rujukan pada kedua kelompok. Penelitian tersebut sayangnya menyatakan bahwa CRP adalah prediktor mortalitas yang lemah bagi pasien COVID-19 dengan gejala berat (Rahayu *et al.*, 2022).

Penelitian observasional analitik terbaru yang dilakukan oleh Pertiwi di rumah sakit yang sama menguatkan hasil penelitian ini, dimana penelitian tersebut berusaha untuk mengetahui hubungan antara NLR dan ALC dengan mortalitas pasien. Nilai NLR didapatkan meningkat melebihi nilai normal dan nilai ALC lebih rendah daripada nilai normal. Pada

akhirnya, penelitian tersebut menyatakan terdapat hubungan yang bermakna antara nilai NLR dan ALC dengan mortalitas. (Pertiwi *et al.*, 2022)

Hasil penelitian ini menunjukkan hasil rerata nilai Ct RdRp pada kelompok sembuh 28,6 dan pada kelompok meninggal adalah 22,62. Pada kelompok sembuh terdiri atas 5 pasien dengan nilai Ct rendah dan 30 pasien dengan Ct tinggi. Kelompok meninggal memiliki 24 pasien dengan Ct rendah dan 11 pasien Ct tinggi. Hasil analisis regresi logistik biner membuktikan bahwa nilai Ct PCR dapat dijadikan sebagai faktor prediktor COVID-19 ($p = 0,001$, $p < 0,05$) dan $OR = 13,091$.

Penelitian ini didukung dengan penelitian milik Rico-Caballero yang mencoba melihat dampak dari *viral load* yang diestimasi melalui nilai Ct pada pasien yang dirawat dengan COVID-19. Dalam penelitian tersebut, peneliti membagi nilai Ct menjadi 3 kelompok, nilai $Ct \leq 20$, $Ct 21-25$ dan $Ct \geq 25$. Pada ketiga kelompok tersebut, angka mortalitas secara berurutan adalah 27,3%, 20,7% dan 9,8%. Hasil penelitian tersebut yakni pasien dengan nilai $Ct \leq 25$ memiliki angka mortalitas lebih tinggi dibandingkan nilai Ct lain ($Ct \geq 25$) secara signifikan (Rico-Caballero *et al.*, 2022).

Penelitian lain yang sejalan adalah penelitian milik Machado sebuah penelitian kohort retrospektif yang berusaha mengetahui dampak *viral load* SARS-CoV-2 terhadap mortalitas pasien rawat inap. Penelitian ini membatasi dalam waktu 30 hari, dimana pasien dianggap penyintas apabila sembuh dan tidak menerima perawatan kembali dalam 30 hari setelah keluar rumah sakit. Hasil didapatkan 36% persen pasien meninggal dalam 30 hari. Antara

penyintas dan bukan penyintas didapatkan nilai Ct saat masuk lebih rendah pada kelompok bukan penyintas ($p < 0,001$). Kesimpulan yang dicapai adalah nilai Ct dapat memprediksi mortalitas pasien rawat inap dengan COVID-19 (Machado *et al.*, 2021).

Pujadas dalam penelitiannya, mendukung hasil yang sama dengan penelitian peneliti. Penelitian dilakukan untuk mengungkap hubungan antara *viral load* dengan mortalitas dalam kohort pasien yang besar. Dalam penelitian ini jumlah *viral load* dinyatakan dalam \log_{10} (*viral copies/mL*). Didapatkan hasil rerata \log_{10} *viral load* signifikan berbeda antara pasien yang hidup dan meninggal (5,2 *copies/mL* vs 6,4 *copies/mL*). Pada akhirnya penelitian tersebut melaporkan, *viral load* SARS-CoV-2 saat diagnosis merupakan prediktor bebas mortalitas dalam kohort rawat inap jumlah besar (Pujadas *et al.*, 2020).

Studi *systematic review* yang dilakukan oleh Shenoy memberikan dukungan terhadap hipotesis penelitian ini, dimana dari 20 penelitian yang dianalisis didapatkan hubungan *viral load* saat masuk dengan mortalitas di rumah sakit. Secara kolektif pada pasien dari penelitian-penelitian kohort yang berbeda menunjukkan *trend* adanya hubungan *viral load* yang tinggi dengan mortalitas pasien rawat inap. *Viral load* saat masuk yang tinggi merupakan faktor risiko independen terhadap mortalitas di rumah sakit ($p < 0,005$) (Shenoy, 2021).

Terdapat beberapa penelitian yang sudah ada yang terlebih dahulu mengevaluasi hubungan antara *viral load* SARS-Cov-2 dengan *outcome*

pasien. Mekanisme yang mendasari hal ini adalah kemampuan virus tersebut yang dapat bertahan hingga 29 hari setelah gejala muncul dan pada penelitian yang dilakukan oleh El Zein didapatkan fakta bahwa virus tersebut dapat dideteksi ada pada plasma yang menandakan terjadi viremia. Dibandingkan pada pasien sembuh dan meninggal, pasien meninggal memiliki level viremia plasma signifikan lebih tinggi. Penelitian tersebut juga merupakan penelitian pertama yang melaporkan *viral load* SARS-CoV-2, khususnya viremia plasma terdeteksi sebagai faktor risiko mortalitas. Level viremia SARS-CoV-2 juga berhubungan dengan penanda inflamasi dan keparahan penyakit, termasuk penurunan jumlah limfosit, dan peningkatan CRP dan IL-6 (El Zein *et al.*, 2021).

Penelitian ini memiliki keterbatasan yakni penelitian tidak dapat mengeksklusikan komorbid dikarenakan banyaknya pasien yang paling tidak memiliki 1 komorbid dan sangat jarang pasien yang tidak memiliki komorbid sama sekali di rawat inap.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

1. Nilai Ct PCR rendah ($Ct < 25$) dapat dijadikan sebagai faktor prediktor mortalitas pasien COVID-19 ($p = 0,001$).
2. Persentase keseluruhan pasien dengan nilai Ct rendah ($Ct < 25$) adalah 41,4% (7,1% pasien sembuh dan 34,3% pasien meninggal) dan persentase nilai Ct tinggi ($Ct \geq 25$) adalah 58,6% (42,9% pasien sembuh dan 15,7% pasien meninggal) yang dirawat di RS Islam Sultan Agung Semarang.
3. Faktor prediktor nilai Ct rendah ($Ct < 25$) sebesar 13,09 kali terhadap mortalitas.

5.2. Saran

Penelitian selanjutnya diharapkan dapat menganalisa pengaruh komorbid terhadap *outcome* pasien COVID-19, sehingga dapat lebih diketahui pengaruhnya terhadap nilai Ct.

DAFTAR PUSTAKA

- Ade, C. *et al.* (2021) 'Analysis of cycle threshold values in SARS-CoV-2-PCR in a long-term study', *Journal of Clinical Virology*, 138(December 2020), pp. 2020–2022. doi: 10.1016/j.jcv.2021.104791.
- Alwafi, H. *et al.* (2021) 'Predictors of length of hospital stay, mortality, and outcomes among hospitalised COVID-19 patients in Saudi Arabia: A cross-sectional study', *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 14, pp. 839–852. doi: 10.2147/JMDH.S304788.
- Aranha, C. *et al.* (2021) 'Cycle threshold values in RT-PCR to determine dynamics of SARS-CoV-2 viral load: An approach to reduce the isolation period for COVID-19 patients', *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc, 93(12), pp. 6794–6797. doi: 10.1002/jmv.27206.
- Aykac, K. *et al.* (2021) 'The association of viral load and disease severity in children with COVID-19', *Journal of Medical Virology*, 93(5), pp. 3077–3083. doi: 10.1002/jmv.26853.
- Choudhuri, J. *et al.* (2020) 'SARS-CoV-2 PCR cycle threshold at hospital admission associated with patient mortality', *PLoS ONE*, 15(12 December), pp. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0244777.
- Diah Handayani, *et al.* (2020) 'Penyakit Virus Corona 2019', *Jurnal Respirologi Indonesia*, 40(2), pp. 119–129. doi: <https://doi.org/10.36497/jri.v40i2.101>.
- Dotan, A. *et al.* (2021) 'The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity', *Autoimmunity Reviews*, 20(4). doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792.
- Faíco-Filho, K. S., Passarelli, V. C. and Bellei, N. (2020) 'Is higher viral load in SARS-CoV-2 associated with death?', *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(5), pp. 2019–2021. doi: 10.4269/ajtmh.20-0954.
- Gao, C. *et al.* (2020) 'Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study', *European Heart Journal*, 41(22), pp. 2058–2066. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa433.
- Han, H. J. *et al.* (2021) 'COVID-19 and cancer: From basic mechanisms to vaccine development using nanotechnology', *International Immunopharmacology*. Elsevier B.V., 90(December 2020), p. 107247. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107247.
- Hu, B. *et al.* (2021) 'Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19', *Nature Reviews Microbiology*. Springer US, 19(3), pp. 141–154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7.

- Jiang, Y., Yin, W. and Xu, H. E. (2021) 'RNA-dependent RNA polymerase: Structure, mechanism, and drug discovery for COVID-19', *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Elsevier Ltd, 538, pp. 47–53. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.08.116.
- Karya, K. W. S., Suwidnya, I. M. and Wijaya, B. S. (2021) 'Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19', *Intisari Sains Medis*, 12(2), p. 708. doi: 10.15562/ism.v12i2.1143.
- Li, X., Li, T. and Wang, H. (2020) 'Treatment and prognosis of COVID-19: Current scenario and prospects (Review)', *Experimental and Therapeutic Medicine*. Spandidos Publications, 20(6), pp. 1–1. doi: 10.3892/etm.2020.9435.
- Liu, Y., Sawalha, A. H. and Lu, Q. (2021) 'COVID-19 and autoimmune diseases', *Current Opinion in Rheumatology*, 33(2), pp. 155–162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776.
- Machado, A. *et al.* (2021) 'The Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on the Mortality of Hospitalized Patients: A Retrospective Analysis', *Cureus*, 2(January 2020). doi: 10.7759/cureus.16540.
- Mahamat-Saleh, Y. *et al.* (2021) 'Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies', *BMJ Open*, 11(10). doi: 10.1136/bmjopen-2021-052777.
- Mesquita, R. *et al.* (2021) 'Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review', pp. 377–382. doi: 10.1007/s00508-020-01760-4.
- Mohamadian, M. *et al.* (2021) 'COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis', *Journal of Gene Medicine*, 23(2), pp. 1–11. doi: 10.1002/jgm.3303.
- PAMKI (2020) 'Arti Klinis Nilai CT', pp. 1–4. Available at: <https://pamki.or.id/wp-content/uploads/2020/08/Arti-Klinis-Nilai-Ct.pdf>.
- Parasher, A. (2021) 'COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment', *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), pp. 312–320. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
- Patel, N. A. (2020) 'Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature', *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. Elsevier, 41(5), p. 102573. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102573.
- PDPI; PERKI; PAPDI; PERDATIN; IDAI (2022) *Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 4*. 4th edn. Jakarta: PDPI; PERKI; PAPDI; PERDATIN; IDAI.

- Pertiwi, D., Aulia, A. P. and Rahayu, R. (2022) 'Hubungan Antara Neutrophil Lymphocyte Ratio dan Absolute Lymphocyte Count dengan Mortalitas Pasien Covid-19 (Studi Observasional Analitik pada Pasien COVID-19 yang Dirawat Inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Mei–Agustus 2021)', *Medica Arteriana (Med-Art)*, 4(1), pp. 32–38. Available at: <https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/MedArt/article/view/9413>.
- Pujadas, E. *et al.* (2020) 'SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality', *The Lancet Respiratory Medicine*. Elsevier Ltd, 8(9), p. e70. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30354-4.
- Rahayu, L. A. *et al.* (2021) 'Hipertensi, Diabetes Melitus Dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19 : Sebuah Studi Literatur Tjauan Pustaka Hypertension , Diabetes Mellitus , and Obesity As the Main Comorbidity Factors of Mortality in Covid-1', *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9, pp. 90–97.
- Rahayu, R., Winarto, W. and Nasihun, T. (2022) 'Interleukin-6 and C-reactive Protein on Admission as Predictor of Mortality in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10, pp. 227–231. doi: 10.3889/oamjms.2022.7968.
- Rajyalakshmi, B. *et al.* (2021) 'Prognostic value of "cycle threshold" in COVID-19-confirmed patients', *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 25(3), pp. 322–326. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23765.
- Ren, X. *et al.* (2020) 'Application and Optimization of RT-PCR in Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection', *SSRN Electronic Journal*. doi: 10.2139/ssrn.3546086.
- Rico-Caballero, V. *et al.* (2022) 'Impact of SARS-CoV-2 viral load and duration of symptoms before hospital admission on the mortality of hospitalized COVID-19 patients', *Infection*, 50(5), pp. 1321–1328. doi: 10.1007/s15010-022-01833-8.
- Safiabadi Tali, S. H. *et al.* (2021) 'Tools and techniques for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 detection', *Clinical Microbiology Reviews*, 34(3), pp. 1–63. doi: 10.1128/CMR.00228-20.
- Saputra, Y. E. *et al.* (2021) 'Gambaran Faktor Risiko Lanjut Usia Terhadap Mortalitas Pasien COVID-19', *Jurnal Pandu Husada*, 2(2), p. 114. doi: 10.30596/jph.v2i2.6402.
- Shenoy, S. (2021) 'SARS-CoV-2 (COVID-19), viral load and clinical outcomes; lessons learned one year into the pandemic: A systematic review', *World*

- Journal of Critical Care Medicine*, 10(4), pp. 132–150. doi: 10.5492/wjccm.v10.i4.132.
- Shoaib, N. *et al.* (2022) ‘Factors associated with cycle threshold values (Ct-values) of SARS-CoV2-rRT-PCR’, *Molecular Biology Reports*. Springer Netherlands, 49(5), pp. 4101–4106. doi: 10.1007/s11033-022-07360-x.
- Tanner, A. R. *et al.* (2021) ‘SARS-CoV-2 viral load at presentation to hospital is independently associated with the risk of death’, *Journal of Infection*. Elsevier Ltd, 83(4), pp. 458–466. doi: 10.1016/j.jinf.2021.08.003.
- Taylor, E. H. *et al.* (2021) ‘Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis’, *Anaesthesia*, 76(9), pp. 1224–1232. doi: 10.1111/anae.15532.
- Thakur, B. *et al.* (2021) ‘A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19’, *Scientific Reports*. Nature Publishing Group UK, 11(1), pp. 1–13. doi: 10.1038/s41598-021-88130-w.
- The Lancet Respiratory Medicine (2020) ‘COVID-19 transmission—up in the air’, *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(12), p. 1159. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30514-2.
- Tonglolangi, O. S., Pratiningrum, M. and Yadi, Y. (2021) *Hubungan Nilai Ct Pada Pemeriksaan Real-Time Rt-Pcr Sars-Cov-2 Dengan Gejala Klinis, Jurnal Kedokteran Mulawarman*. doi: 10.30872/j.ked.mulawarman.v8i3.6559.
- Wahjudi, M. (2020) ‘Kontroversi Metode Deteksi COVID-19 di Indonesia’, *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*, 2(1), pp. 32–42. doi: 10.24123/kesdok.v2i1.2994.
- World Health Organization (WHO) (2020) *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) World Health Situation Report - 1, WHO Indonesia Situation Report*. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/searo/indonesia/covid19/who-indonesia-situation-report-1.pdf?sfvrsn=6be5b359_0.
- Wu, Z. hong, Tang, Y. and Cheng, Q. (2021) ‘Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis’, *Acta Diabetologica*. Springer Milan, 58(2), pp. 139–144. doi: 10.1007/s00592-020-01546-0.
- Yi Huang, Yao Lu, Yan-Mei Huang, Min Wang, Wei Ling,, Yi Sui, H.-L. Z. (2020) ‘Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis’, *Metabolism Clinical and Experimental* 113 (2020) 154378, (January). doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378>.

- Yonker, L. M. *et al.* (2020) 'Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses', *Journal of Pediatrics*, 227, pp. 45-52.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.037.
- El Zein, S. *et al.* (2021) 'SARS-CoV-2 infection: Initial viral load (iVL) predicts severity of illness/outcome, and declining trend of iVL in hospitalized patients corresponds with slowing of the pandemic', *PLoS ONE*, 16(9 September), pp. 1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0255981.

