

**KORELASI NILAI CT (CYCLE THRESHOLD)
DENGAN TINGKAT KEPARAHAN COVID-19**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Tiara Laras Sita

30102000185

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2024

SKRIPSI

**KORELASI NILAI CT (CYCLE THRESHOLD) DENGAN TINGKAT
KEPARAHAN COVID-19 DI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG
KOTA SEMARANG**

**Studi Observasional Analitik pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Tiara Laras Sita

30102000185

Telah dipertahankan di depan Dewan

Penguji pada tanggal 12 Januari 2024


Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

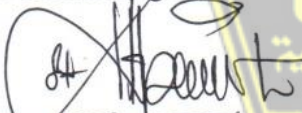
Pembimbing I,

Anggota Tim Penguji


dr. Mohamad Arif, Sp.PD


dr. Retno Widvastuti, Sp. PD

Pembimbing II,


Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah,
SKM., M.Kes.


dr. Masyhudi AM, M.Kes

Semarang, 29 Januari 2024

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Tiara Laras Sita

NIM : 30102000185

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi berjudul :

**“KORELASI NILAI CT (CYCLE THRESHOLD) DENGAN TINGKAT
KEPARAHAN COVID-19 DI RSISA SEMARANG (Studi Observasional
Analitik pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan
Agung Semarang)”**

Adalah benar hasil karya saya dan dengan penuh kesadaran saya tidak melakukan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain. Jika saya terbukti melakukan kekurangan, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang ada.

Semarang, 5 Februari 2024

Yang menyatakan,



Tiara Laras Sita

PRAKATA

Assalamualaikum warrahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillahirobbil alamin, puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya. Tiada kata lain selain mengucapkan puji syukur sehingga saya selaku penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul **”KORELASI NILAI CT (CYCLE THRESHOLD) DENGAN TINGKAT KEPARAHAN COVID-19 DI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG SEMARANG (Studi Observasional Analitik pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung)”**

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada Kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Mohamad Arif, Sp.PD dan Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM., M.Kes selaku dosen pembimbing I dan dosen pembimbing II yang telah dengan sabar meluangkan waktu, memberikan bimbingan, ilmu, motivasi, saran dan dukungan selama penulis menyelesaikan skripsi ini.
3. dr. Retno Widyastuti, Sp. PD dan dr. Masyhudi AM, M.Kes selaku dosen penguji I dan dosen penguji II yang telah memberikan masukan, saran, dan dukungan sehingga peneliti dapat menyelesaikan skripsi ini.

4. Kepada bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung yang sudah memberikan kesempatan sehingga penulis dapat melakukan penelitian dan pengambilan data.
5. Keluarga tercinta Bapak Riali Santoso, Ibu Susyanti, kakak Dana Laras Rega yang telah memberikan doa, kasih sayang, fasilitas, dan dukungan yang tiada henti untuk penulis hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
6. Teman-teman semasa perkuliahan saya Fanindy Ghanif, Nadila Yuniar, Devita Rosi, Amanda Ayu, Ghefira Tsuraya, Galuh Putri, Sedaynanda Mey Rachella, Naura Filza, Neysa Regina, dan juga teman-teman Astrocytes 2020 yang telah memberikan banyak dukungan, bantuan dan doanya.
7. Teman-teman paguyuban tersayang Kurnia Putri, Septy Rosa, Nadila Yuniar, Najwa Aulia, dan Nawa Aina yang telah memberikan banyak dukungan, bantuan dan doanya.

Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Besar harapan penulis semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Semarang, Desember 2023

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN.....	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. Perumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. <i>Cycle Threshold</i> (Nilai CT).....	6
2.1.1. Definisi Nilai CT	6
2.1.2. Peran Pemeriksaan Nilai CT	6
2.1.3. Klasifikasi <i>Cycle Threshold</i>	7
2.1.4. Faktor Eksternal yang Dapat Mempengaruhi Nilai CT.....	8
2.2. Faktor Internal yang Dapat Mempengaruhi Nilai CT pada Pasien COVID-19.....	12
2.2.1. Peningkatan Ekspresi ACE2 dan TMPRSS2	13
2.2.2. Penurunan Sistem Kekebalan Tubuh	14

2.3.	<i>Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)</i>	16
2.3.1.	Definisi	16
2.3.2.	Epidemiologi	16
2.3.3.	Etiologi	17
2.3.4.	Transmisi Penularan COVID-19	18
2.3.5.	Patogenesis	19
2.3.6.	Diagnosis	21
2.3.7.	Manifestasi Klinis.....	23
2.4.	Faktor-Faktor yang Dapat Mempengaruhi Keparahan COVID-19....	26
2.4.1.	Usia.....	26
2.4.2.	Jenis Kelamin	27
2.4.3.	Riwayat Merokok	28
2.4.4.	Penyakit Penyerta	29
2.4.5.	Kualiti Kontrol Rumah Sakit Islam Sultan Agung.....	34
2.5.	Korelasi Nilai CT (<i>Cycle Threshold</i>) dengan Tingkat Keparahan COVID-19	34
2.6.	Kerangka Teori.....	36
2.7.	Kerangka Konsep	36
2.8.	Hipotesis.....	36
BAB III METODE PENELITIAN		37
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	37
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional	37
3.2.1.	Variabel Penelitian	37
3.2.2.	Definisi Operasional.....	38
3.3.	Populasi dan Sampel	40
3.3.1.	Populasi	40
3.3.2.	Sampel	40
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	42
3.5.	Cara Penelitian	42
3.6.	Alur Penelitian.....	44
3.7.	Tempat dan Waktu Penelitian	45

3.7.1. Tempat Penelitian.....	45
3.7.2. Waktu Penelitian	45
3.8. Analisis Hasil	45
3.8.1. Analisis Univariat.....	45
3.8.2. Analisis Bivariat	45
3.8.3. Analisis Multivariat.....	46
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	47
4.1. Hasil Penelitian	47
4.1.1. Analisis Univariat.....	47
4.1.2. Analisis Bivariat.....	50
4.2. Pembahasan.....	52
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	63
5.1. Simpulan.....	63
5.2. Saran.....	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN.....	73



DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
AGD	: Analisis Gas Darah
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar Lavage</i>
CD4+	: <i>Cluster Differentiation 4+</i>
CD8+	: <i>Cluster Differentiation 8+</i>
CRP	: <i>C-Reaktif Protein</i>
CT	: <i>Cycle Threshold</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease -19</i>
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DPJP	: Dokter Penanggung Jawab Pelayanan
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
JAK	: <i>Janus Kinase</i>
LRT	: <i>Lower Respiratory Tractus</i>
MBL	: <i>Mannose Binding Lectin</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NF κ β	: <i>Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
Nsp13	: <i>Nonstructrual protein-13</i>
Nsp8	: <i>Nonstructrual protein-13</i>
ORFs	: <i>Opening Reading Frames</i>

PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronis
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
Protein S	: Protein <i>Spike</i>
Protein M	: Protein Membran
Protein E	: Protein <i>Envelope</i>
RT-PCR	: <i>Real time polymerase chain reaction</i>
RNA	: <i>Ribonucleat Acid</i>
RSISA	: Rumah Sakit Islam Sultan Agung
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SRA	: Sistem Renin Angiotensin
SpO2	: Saturasi Oksigen
S1	: <i>Subunit 1</i>
S2	: <i>Subunit 2</i>
SOFA Score	: <i>Sequential Organ Failure Assesment Score</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane Protease Serine 2</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
Th	: <i>T-helper</i>
URT	: <i>Upper Respiratory Tractus</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VOC	: <i>Variant Of Concern</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Representasi Siklus Virus Corona	14
Gambar 2.2.	Struktur Coronavirus	18
Gambar 2.3.	Transmisi Penularan Virus SARS-CoV-2	19
Gambar 2.4.	Reseptor Androgen dan Gen ACE2 Berlokasi di Kromosom X. ...	28
Gambar 2.5.	Korelasi antara Diabetes Melitus dengan COVID-19.	30
Gambar 2.6.	Korelasi Hipertensi dengan COVID-19.	31
Gambar 2.7.	Kerangka Teori	36
Gambar 2.8.	Kerangka Konsep	36
Gambar 3.1.	Alur Penelitian.....	44



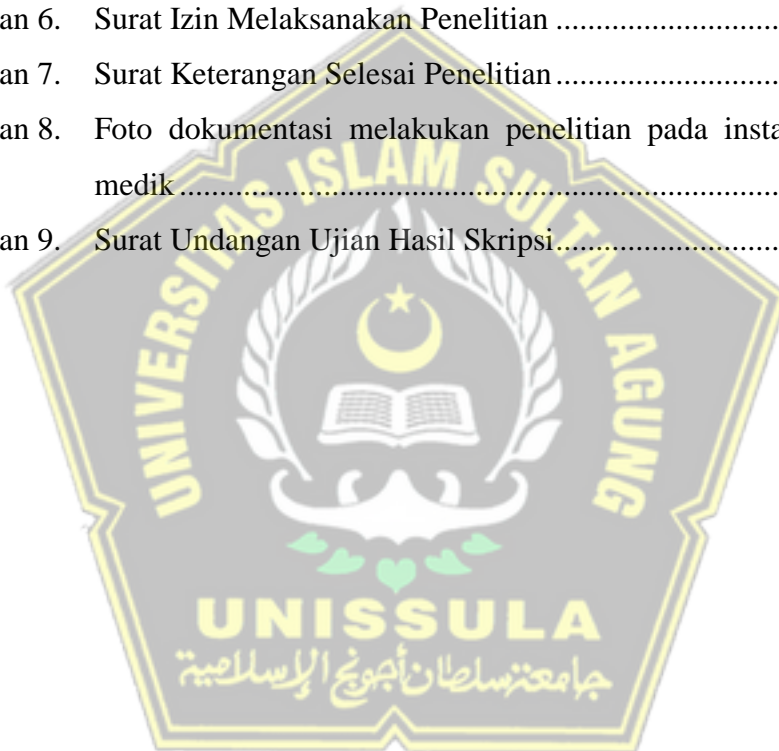
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Interpretasi Nilai CT terhadap <i>Viral Load</i>	8
Tabel 2.2.	Gejala utama COVID-19 (Gennaro et al., 2020).....	23
Tabel 4.1.	Distribusi Gejala	47
Tabel 4.2.	Distribusi Tanda – Tanda Vital dan SpO2.....	48
Tabel 4.3.	Karakteristik Subjek Penelitian	49
Tabel 4.4.	Distribusi Derajat Nilai CT.....	49
Tabel 4.5.	Distribusi Tingkat Keparahan COVID-19.....	49
Tabel 4.6.	Analisis <i>Uji Spearman's rho</i> Nilai CT dengan Tingkat Keparahan COVID-19.....	50
Tabel 4.7.	Analisis <i>Uji Spearman's rho</i> Karakteristik Responden dengan Tingkat Keparahan COVID-19.....	51



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data usia, jenis kelamin, nilai CT, kategori nilai CT, dan derajat tingkat keparahan COVID-19.....	73
Lampiran 2.	Data gejala, tanda – tanda vital, dan SpO2.....	75
Lampiran 3.	Analisis Data mentah SPSS.....	78
Lampiran 4.	Surat Izin Melakukan Penelitian	84
Lampiran 5.	Surat Izin Melaksanakan Penelitian	85
Lampiran 6.	Surat Izin Melaksanakan Penelitian	86
Lampiran 7.	Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	87
Lampiran 8.	Foto dokumentasi melakukan penelitian pada instalasi rekam medik.....	88
Lampiran 9.	Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi.....	89



INTISARI

Latar Belakang: Pada tahun 2019 akhir, dunia digemparkan dengan adanya suatu pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 menginfeksi saluran nafas manusia dan hewan yang dapat ditularkan ketika berkontak langsung dengan partikel cairan saluran pernafasan penderita COVID-19. Pemeriksaan swab RT-PCR saat ini menjadi baku emas untuk mendeteksi keberadaan SARS-CoV-2. Pemeriksaan tersebut menggunakan sampel saluran nafas atas, hasilnya dapat dinyatakan secara kualitatif positif dan negative yang berdasarkan nilai CT yang dihasilkannya. Nilai CT secara tidak langsung dapat menggambarkan jumlah materi genetik virus (*viral load*) sampel, semakin rendah nilai CT artinya semakin sedikit siklus yang diperlukan untuk menghasilkan nilai positif, berarti semakin banyak *viral load* pada sampel. Bukti sebelumnya menunjukkan semakin rendah nilai CT (*viral load* tinggi) semakin tinggi tingkat keparahan COVID-19. Pada artikel ini, penelitian ingin mengetahui korelasi antara nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross-sectional* menggunakan data sekunder pasien COVID-19 rawat inap RSISA Semarang periode Januari-Juli 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling* dan didapatkan 47 sampel. Data penelitian berskala ordinal dianalisis dengan uji *spearman* menggunakan SPSS versi 27.

Hasil: Pada penelitian ini uji bivariat nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19 didapatkan nilai $p = 0.308$ (nilai $p > 0.05$) yang artinya tidak terdapat korelasi yang bermakna antara nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19.

Simpulan: Tidak didapatkan korelasi antara nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSISA Semarang.

Kata kunci: COVID-19, nilai CT, tingkat keparahan.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

COVID-19 (*Corona Virus Disease-19*) merupakan suatu penyakit infeksi saluran nafas bersifat akut pada manusia dan hewan, penyakit tersebut disebabkan oleh patogen virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), virus tersebut dapat menular ketika berkontak langsung dengan partikel cairan (*droplet*) saluran pernafasan manusia atau hewan yang terinfeksi, pada saat orang tersebut bersin, berbicara, batuk, bernyanyi, atau bernapas, dapat juga melalui kontak langsung dengan permukaan benda mati ditempat tinggal pasien yang telah terkontaminasi virus SARS-CoV-2 (Ciotti *et al.*, 2020).

Gejala yang dapat ditimbulkan virus ini bervariasi, berdasarkan derajat keparahannya, mulai dari derajat ringan, sedang, hingga berat. Pada derajat ringan, menunjukkan gejala seperti batuk, bersin, demam, nyeri tenggorokan, pilek, fatigue dan beberapa gejala gangguan pencernaan, seperti mual dan diare. Kemudian, pada derajat sedang muncul tanda gejala klinis pneumonia, yaitu seperti batuk, sesak napas, demam, dan kadang disertai bunyi nafas mengi pada pemeriksaan fisik paru.

Pada derajat berat, gejala dan tanda klinis pneumonia berat disertai tanda gejala bahaya lain, seperti penurunan kesadaran dan penurunan kejang bahkan bisa mengakibatkan kematian individu tersebut. Tetapi terdapat sebagian populasi yang tidak menunjukkan gejala (asimtomatik), namun

jika diuji RT-PCR memberikan hasil positif atau ditemukannya virus tersebut pada sampel saluran pernafasan atas (Alhaidari *et al.*, 2021).

Cara mendeteksi keberadaan virus corona dilakukannya pemeriksaan swab RT-PCR yang menggunakan sampel saluran pernafasan atas, uji RT-PCR saat ini menjadi baku emas untuk mendiagnosis infeksi SARS-CoV-2 (Singanayagam *et al.*, 2020). Tes uji RT-PCR pada swab saluran napas atas pada pasien COVID-19 dipercaya mempunyai derajat sensitifitas dan spesifisitas tinggi, hal tersebut dipengaruhi oleh beberapa hal, yaitu, jumlah materi genetik, metode isolasi atau ekstraksi RNA yang digunakan, dan waktu pengambilan swab dilakukan, dan tergantung pada fase penyakit yang sedang dialami pasien COVID-19 saat itu (Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia, 2020).

Pemeriksaan menggunakan tes RT-PCR, asam nukleat virus (RNA) yang sebelumnya telah dikonversi dalam bentuk DNA, kemudian diamplifikasi secara eksponensial. Hasil deteksi virus corona menggunakan uji RT-PCR biasanya dinyatakan secara kualitatif sebagai hasil positif atau negatif berdasarkan *cutt-off* yang telah ditentukan, berdasarkan nilai *cycle threshold* (nilai CT) (Alhaidari *et al.*, 2021).

Nilai CT dapat diartikan sebagai banyaknya jumlah siklus termal yang terjadi saat sinyal fluoresen melebihi dari ambang batas terdeteksinya materi genetik virus, jika terdapat akumulasi sinyal fluoresens pada pemeriksaan RT-PCR, maka pemeriksaan tersebut dapat dinyatakan positif (Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia, 2020). Tinggi atau

rendahnya nilai CT dipengaruhi pada teknis pengerjaan, jumlah RNA didalam sampel, metode pengambilan sampel, metode ekstraksi RNA yang digunakan dalam reaksi pemeriksaan PCR, sehingga perlu kehati-hatian dalam pengerjaannya agar dapat meminimalisir bias (Osler, 2020).

Jumlah materi genetik virus (*viral load*) dalam sampel yang diuji berbanding terbalik dengan nilai CT yang dihasilkan, artinya semakin rendah nilai CT, semakin sedikit siklus yang diperlukan untuk menghasilkan hasil positif yang artinya semakin banyak ditemukannya asam nukleat virus (*viral load*) dari sampel yang diuji. Maka dari itu, nilai CT secara tidak langsung dapat memberikan hasil konsentrasi asam nukleat virus yang terdapat pada sampel pasien positif COVID-19 (Alhaidari *et al.*, 2021) yang diperlukan untuk menetapkan hasil pemeriksaan PCR positif atau negatif dengan nilai ambang tertentu (Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia, 2020).

Bukti sebelumnya menunjukkan bahwa semakin tinggi *viral load* awal, semakin buruk evolusi klinisnya, diikuti dengan banyak hasil penelitian yang diterbitkan menyarankan bahwa *viral load* SARS-CoV-2 dapat memprediksi infektivitas yang tinggi dan tingkat keparahan penyakit (Singhal, 2020). *Viral load* yang lebih tinggi berkaitan dengan peningkatan kebutuhan perawatan darurat, perawatan intensif, dan prognosis buruk secara keseluruhan (Trunfio *et al.*, 2021).

Saat pandemi, banyak informasi yang diedarkan melalui media sosial yang menyatakan nilai *Cycle Threshold* (CT *value*) dapat menentukan

kesembuhan maupun keparahan pasien COVID-19. Dalam pesan informasi tersebut, nilai CT diklasifikasikan dalam beberapa kategori untuk menentukan kesembuhan maupun keparahan pasien COVID-19, sehingga memicu kekhawatiran pasien terkait hasil nilai CT yang dimilikinya.

Sehingga, pada penelitian ini penulis ingin meneliti terkait korelasi nilai CT dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dari data rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSISA Semarang, agar mengetahui kebenaran ada atau tidak korelasi antar keduanya supaya tidak memicu kekhawatiran masyarakat terkait nilai CT RT-PCR yang dihasilkannya dengan tingkat keparahan dan penularan yang berakhir pada lamanya masa isolasi.

1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan diatas, peneliti merumuskan masalah penelitian sebagai berikut, apakah terdapat korelasi antara nilai CT (*Cycle Threshold*) dengan tingkat keparahan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi nilai CT (*Cycle Threshold*) dengan tingkat keparahan COVID-19.

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui nilai CT (*Cycle Threshold*) pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
- b. Mengetahui tingkat keparahan COVID-19 pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
- c. Mengetahui variabel yang paling dominan berkorelasi dengan tingkat keparahan COVID-19 setelah dianalisis bersama variabel perancu.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

- a. Penelitian ini mampu menambah wawasan ilmu pengetahuan pada kajian ilmu kesehatan khususnya dibidang ilmu penyakit dalam.
- b. Dengan adanya penelitian ini, dapat dijadikan sebagai data dan bahan referensi penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Dapat memberikan informasi tentang korelasi nilai CT (*Cycle Threshold*) dengan tingkat keparahan pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Cycle Threshold* (Nilai CT)

2.1.1. Definisi Nilai CT

Nilai *Cycle Threshold* atau biasa disebut dengan nilai CT ialah jumlah siklus yang dihasilkan sinyal fluoresens pada alat uji RT-PCR melalui batas ambang (*threshold*) (Rao *et al.*, 2020). Pasien dapat dinyatakan terkonfirmasi positif COVID-19 apabila pada pemeriksaan RT-PCR mendapatkan hasil nilai CT dibawah nilai ambang. Nilai CT memiliki hasil berbanding terbalik dengan jumlah target asam nukleat (*viral load*) dalam sampel, yang berarti semakin rendah nilai CT maka semakin banyak jumlah asam nukleat yang terdeteksi (Rhee *et al.*, 2021).

2.1.2. Peran Pemeriksaan Nilai CT

Pada kasus COVID-19, nilai CT (*Cycle Threshold*) adalah nilai yang muncul dalam pemeriksaan RT-PCR untuk membantu menentukan apakah seorang positif atau negatif COVID-19. Pasien COVID-19 dapat memiliki derajat tingkat keparahan infeksi yang berbeda, mulai dari yang tidak ada indikasi gejala dan tanda klinisnya sampai yang membutuhkan perawatan intensif bahkan dapat merenggut nyawa pasien.

Data mengenai nilai CT yang berbanding terbalik dengan jumlah asam nukleat (RNA) salinan virus, telah digunakan sebagai kesimpulan dari *viral load*. Sehingga, secara tidak langsung nilai CT dapat menunjukkan kemampuan replikasi virus yang kemudian mempresentasikan hasil dari jumlah asam nukleat virus (*viral load*) yang terdapat dalam sampel, hal tersebut berpengaruh pada infektivitas SARS-CoV-2 dan keparahan penyakit pada pasien COVID-19. Oleh karena itu, dapat disimpulkan terkait penjelasan diatas bahwa peran nilai CT yang bagian dari pemeriksaan RT-PCR pada pasien COVID-19 dilaporkan berguna dalam mendiagnosis pasien positif COVID-19, infektivitas virus pada pasien, mengetahui tingkat keparahan penyakitnya, dan prediksi prognosis COVID-19 pada pasien (Rhee *et al.*, 2021).

2.1.3. Klasifikasi *Cycle Threshold*

Hasil nilai CT bervariasi dan dapat dikategorikan sebagai rendah, sedang, dan tinggi. Pengujian RT-PCR standar menjalankan maksimal 40 siklus termal. CT yang rendah akan menunjukkan *viral load* yang tinggi, biasanya berkorelasi dengan infektivitas virus dan keparahan penyakit yang tinggi. Sebaliknya, nilai CT yang tinggi menentukan infektivitas virus dan keparahan penyakit yang lebih rendah karena menggambarkan *viral load* yang rendah. Namun, *viral load* yang rendah juga dapat disebabkan oleh masa inkubasi atau tahap pemulihan, atau juga replikasi primer virus pada saluran napas

bawah pasien (Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia, 2020).

Tabel 2.1. Interpretasi Nilai CT terhadap Viral Load

No	Nilai CT	Viral load
1.	<20	Jumlah materi genetik tinggi
2.	20-30	Jumlah materi genetik sedang
3.	≥ 31	Jumlah materi genetik rendah

Sumber : (Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia, 2020)

2.1.4. Faktor Eksternal yang Dapat Mempengaruhi Nilai CT

Nilai CT dapat dipengaruhi oleh variabel pra-analitik, analitik, dan pasca-analitik. Beberapa faktor tersebut berpengaruh penting untuk mendapatkan interpretasi nilai CT yang tepat. Beberapa faktor tersebut dijelaskan sebagai berikut :

2.1.4.1. Variabel Pra-Analitik yang Mempengaruhi Nilai CT

1. Teknik Pengumpulan

Teknik pengumpulan memainkan peran penting pada hasil nilai CT yang benar. Metode pengumpulan yang salah yang melanggar tindakan pencegahan aseptik dapat menyebabkan kontaminasi sampel. Dari segi waktu pengambilan sampel yang terlalu cepat atau terlalu lambat dapat mempengaruhi jumlah materi genetik virus dalam tubuh. Waktu pengambilan dan pengumpulan sampel mempengaruhi akurasi pemeriksaan (*Punchoo et al.*, 2022).

2. Jenis Spesimen

Nilai CT pada swab PCR dipengaruhi oleh lokasi pengambilan sampel, lokasi yang sebaiknya dibuat untuk sampel adalah usap bagian nasofaring, karena yang paling spesifik dan akurat untuk diagnosis COVID-19, diikuti oleh usap tenggorok karena di kedua lokasi tersebut cukup aman dan nyaman untuk pengumpulan spesimen. Selain menggunakan swab nasofaring dan tenggorok, sputum dari *Bronchoalveolar Lavage* (BAL) dari kasus COVID-19 menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi dengan adanya *viral load* yang lebih besar pada spesimen ini, akan tetapi prosedur ini invasif dan menyakitkan bagi pasien, serta membutuhkan keahlian dalam pengambilan sampel (Punchoo *et al.*, 2022).

3. Waktu Sampling dan Viral Kinetik

Sampel URT lebih sensitif untuk deteksi virus pada tahap awal penyakit pada kasus *COVID-19* dibandingkan sampel LRT sulit didapatkan pada awal penyakit. Tetapi, terjadi peningkatan *viral load* pada hari kelima pada sampel LRT, kemudian pada hari ketujuh *viral load* menurun baik pada sampel URT maupun LRT. Variasi antara kedua sampel tersebut

menunjukkan adanya variasi *viral load* kinetika, dan waktu pengumpulan sampel dan perkembangan perjalanan penyakit memainkan peran penting dalam hasil RT-PCR (Liu *et al.*, 2020).

2.1.4.2. Variabel Analitik yang Mempengaruhi Nilai CT

1. Kontrol internal

Hasil nilai CT dari pemeriksaan RT-PCR bisa tidak akurat jika adanya pemilihan gen referensi yang tidak tepat, dan juga adanya kontaminasi sampel. Mengidentifikasi kontaminan yang dapat mempengaruhi proses ekstraksi dan amplifikasi asam nukleat (materi genetik) sangat penting dan dapat dikontrol dengan Tindakan pengendalian internal yang ketat. Hal tersebut dapat dicapai dengan mengikuti pedoman standar untuk pelaporan dan pengujian konfirmasi RT-PCR, kemudian pemilihan gen referensi yang tepat untuk menormalkan hasil merupakan langkah penting dalam metode RT-PCR. Jika gen referensi tidak dipilih dengan benar dan kontrol internal yang tidak terkendali dalam memprediksi *viral load* SARS-CoV-2 sehingga dapat menyebabkan hasil yang salah (Vandenberg *et al.*, 2021).

2. Jenis RT-PCR

Jenis RT-PCR dapat diidentifikasi menjadi RT-PCR kualitatif dan kuantitatif, RT-PCR kualitatif biasanya digunakan untuk mengidentifikasi virus SARS-CoV-2, sedangkan RT-PCR kuantitatif mengukur *viral load*, pendekatan dua langkah tersebut direkomendasikan, dimana tes kualitatif dan kuantitatif dilakukan karena bertujuan meningkatkan akurasi tes. Hasil tes tersebut memiliki implikasi penting, karena hasil negatif palsu dapat menyebabkan risiko penularan orang yang terinfeksi.

3. Kemurnian Reagen

Reagen yang digunakan pada pemeriksaan RT-PCR dapat terkontaminasi. Hal tersebut dapat menimbulkan kesalahan dalam proses deteksi virus. Oleh karena itu, pentingnya dilakukan pemeriksaan kualitas secara teratur untuk memastikan kemurnian reagen.

4. Cacat Pipet

Kesalahan dapat terjadi pada manusia atau cacat pada mesin otomatis, dapat juga terdapat kesalahan pada pipet yang digunakan atau cacat pipet, hal tersebut dapat menimbulkan hasil RT-PCR positif palsu. Kesalahan

tersebut, dapat dikontrol dengan kontrol positif dan negatif pada setiap pengujian dan dengan peninjauan kontrol sebelum dapat menentukan hasil.

2.1.4.3. Variabel *Pasca*-Analitik yang Mempengaruhi Nilai CT

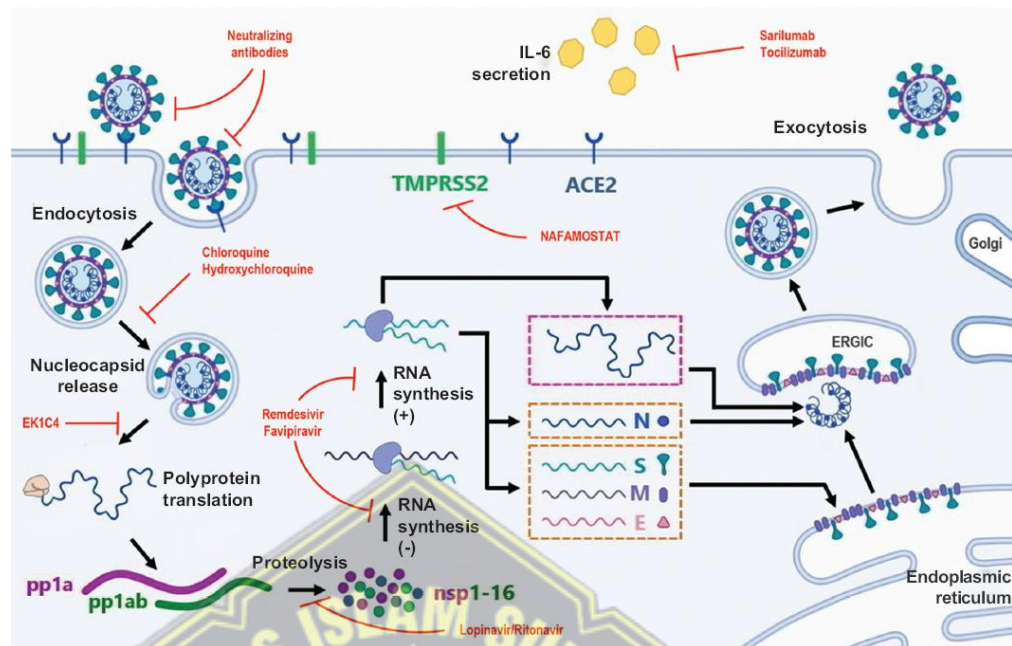
Pada variabel pasca analitik hal yang dapat mempengaruhi hasil nilai CT adalah dalam proses penafsiran laporan. Melaporkan dan menafsirkan hasil berperan penting dalam mendeteksi *viral load* pada RT-PCR. Hasil positif palsu dapat disebabkan oleh kesalahan dalam interpretasi kurva amplifikasi atau kesalahan dalam transkripsi. Kesalahan tersebut dapat dikendalikan dengan meninjau dan memeriksa kembali hasil dan interpretasi sebelum pelaporan (Punchoo et al., 2022).

2.2. Faktor Internal yang Dapat Mempengaruhi Nilai CT pada Pasien COVID-19

Terdapat faktor internal yang mampu berpengaruh terhadap tinggi rendahnya nilai CT yang dihasilkan swab uji RT-PCR pasien COVID-19, diantaranya yaitu terdapat usia, jenis kelamin, riwayat merokok, penyakit penyerta (hipertensi, obesitas, penyakit jantung koroner, penyakit paru obstruktif kronis), yang mana pada keadaan-keadaan tersebut mengalami peningkatan ekspresi ACE2 dan TMPRSS2 maupun penurunan dari sistem kekebalan tubuh, hal tersebut dapat dijelaskan pada dibawah ini.

2.2.1. Peningkatan Ekspresi ACE2 dan TMPRSS2

Tropisme seluler infeksi SARS-CoV-2 ditentukan oleh ekspresi reseptor virus, termasuk ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*). ACE2 merupakan enzim dalam SRAA (*Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron*) yang diekspresikan pada permukaan sel sel epitel alveolar tipe 2 utamanya di organ saluran pernafasan, dapat pula pada sel dibagian organ saluran pencernaan yaitu enterosit pada ileum dan kolon, maupun di jaringan atau organ lainnya. ACE2 berperan sebagai jalan masuknya SARS-CoV-2 ke sel inang dan dibantu oleh Protease serin transmembran (TMPRSS2) yang memediasi sel SARS-CoV-2 masuk melalui ACE2. Protein *spike* (berbentuk seperti paku) virus SARS-CoV-2 berikatan kuat dengan ACE2 sel inang dengan bantuan TMPRSS2, sehingga mampu menjadi fasilitator untuk masuknya virus ke dalam sel, kemudian virus bereplikasi dan terjadi transmisi antar sel inangnya kemudian dapat terjadi peningkatan *viral load* (Singh *et al.*, 2022).



Gambar 2.1. Representasi Siklus Virus Corona
Sumber : Santos-Lopez *et al.*, 2021

2.2.2. Penurunan Sistem Kekebalan Tubuh

Data terbaru menunjukkan bahwa disregulasi sistem imun terlibat dalam fase immunosupresi yang berperan terjadinya fase proinflamasi (badai sitokin). Ketidakseimbangan dalam sistem imun bawaan dapat menjadi salah satu faktor pemicu proliferasi virus dan disregulasi imun pengamatan ini lebih lanjut mendukung hipotesis bahwa kekebalan bawaan adalah kunci dalam tanggapan awal terhadap infeksi virus, yang mendahului respons didapat spesifik yang bergantung pada sel B dan antibodinya serta sel T dan sitokinnya (Sette & Crotty, 2021).

Kegagalan sistem imun bawaan akan membuka jalan bagi replikasi virus yang tidak terkendali di saluran udara dan munculnya kekebalan adaptif, yang berpotensi diperkuat oleh respons inflamasi.

Sistem imun adaptif pada COVID-19 yang parah, menunjukkan peran potensial untuk imunopatologi yang dimediasi sel Th17, termasuk pelepasan sitokin kunci seperti IL-17 dan GM-CSF. Sel T berespon mempromosikan Th17 dan penekanan Th1 pada pasien COVID-19, berkontribusi pada disregulasi respons imun terhadap SARS-CoV-2, ditandai dengan Th17 yang meningkat juga dapat dikaitkan dengan peningkatan IL-6, sitokin penting dalam perkembangan sel Th17 yang akan memproduksi banyak IL-17, kemudian IL-17 memediasi aktivasi sel NK, makrofag, neutrofil, dan sel dendritik serta meningkatkan produksi sitokin (IL-6, IL-21, IL-1, IL-8, TNF) yang berkontribusi terjadinya badai sitokin. Produksi sitokin yang berlebihan oleh beberapa virus, termasuk SARS-CoV, bersifat sitopatik, yaitu menyebabkan kerusakan sel dan kematian pada jaringan yang terinfeksi. Hal tersebut dapat menurunkan dari system imun dan juga memperparah dari kondisi klinisnya, sehingga dapat memungkinkan terjadinya peningkatan *viral load* (Boechat *et al.*, 2021).

Diatas telah dijelaskan bahwa beberapa faktor mampu mempengaruhi tingkat keparahan COVID-19 dan juga faktor-faktor yang mampu berpengaruh terhadap nilai CT pasien COVID-19, dari kedua faktor tersebut saling berkaitan, yang mana pada faktor yang mempengaruhi variabel terikat juga terjadi keadaan peningkatan ekspresi ACE2 dan TMPRSS2 serta adanya sistem imun tubuh yang

menurun, hal tersebut akan mempengaruhi dari nilai CT dan juga tingkat keparahan COVID-19, atau dengan kata lain dapat mempengaruhi dari variabel terikat dan juga variabel bebas secara bersamaan, maka dari itu, penelitian ini dari faktor-faktor diatas tidak kami eksklusikan.

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

2.3.1. Definisi

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang sasaran utamanya menginfeksi saluran pernapasan manusia yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2, tanda dan gejala klinis yang dapat timbul bervariasi mulai dari flu sampai dengan kondisi yang serius, seperti sindrom pernafasan akut berat/ *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)* (Kementrian Kesehatan, 2020). Virus ini dengan cepat dapat menyebar dan menyebabkan wabah pneumonia secara global, yang akhirnya disebut *Coronavirus Disease (COVID-19)* (Marzuki, 2021).

2.3.2. Epidemiologi

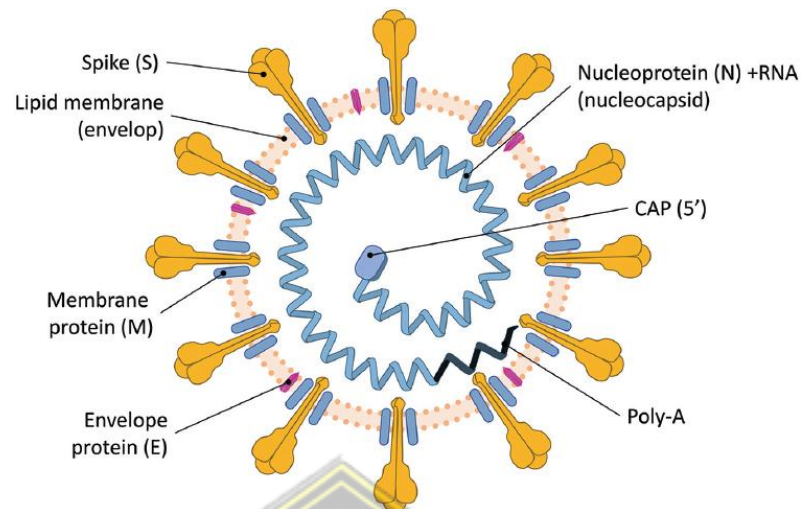
Kasus terinfeksi virus SARS-CoV-2 dimulai dengan ditemukannya kasus pneumonia di Wuhan, China pada akhir Desember 2019, pemerintah China menginformasikan penyebab kasus tersebut adalah Coronavirus jenis baru yang pada akhirnya diberi nama SARS-CoV-2 (*Severe Avute Respiratory Syndrome*

Coronavirus 2), keberadaan virus ini menjadi isu yang menghebohkan seluruh dunia termasuk Indonesia (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Kemudian pada bulan Maret 2020, penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 tersebut mulai menyebar sampai ke Indonesia dengan ditemukannya pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 di Jakarta, penyebaran secara global SARS-CoV-2 serta menyebabkan ribuan kematian hingga akhirnya pada Maret 2020, WHO (*World Health Organization*) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi (Ciotti *et al.*, 2020).

2.3.3. Etiologi

Agen penyebab COVID-19 adalah virus SARS-CoV-2 yang biasa disebut virus corona, virus tersebut memiliki materi genetik RNA rantai tunggal positif termasuk dalam *family Coronaviridae* yang dibagi menjadi *subfamily* menurut serotip dan genotip karakteristik yang meliputi α , β , γ dan δ yang mampu menginfeksi saluran pernapasan dengan tingkat keparahan berbeda, mulai dari ringan hingga mematikan pada manusia. (Surtaryo *et al.*, 2020).



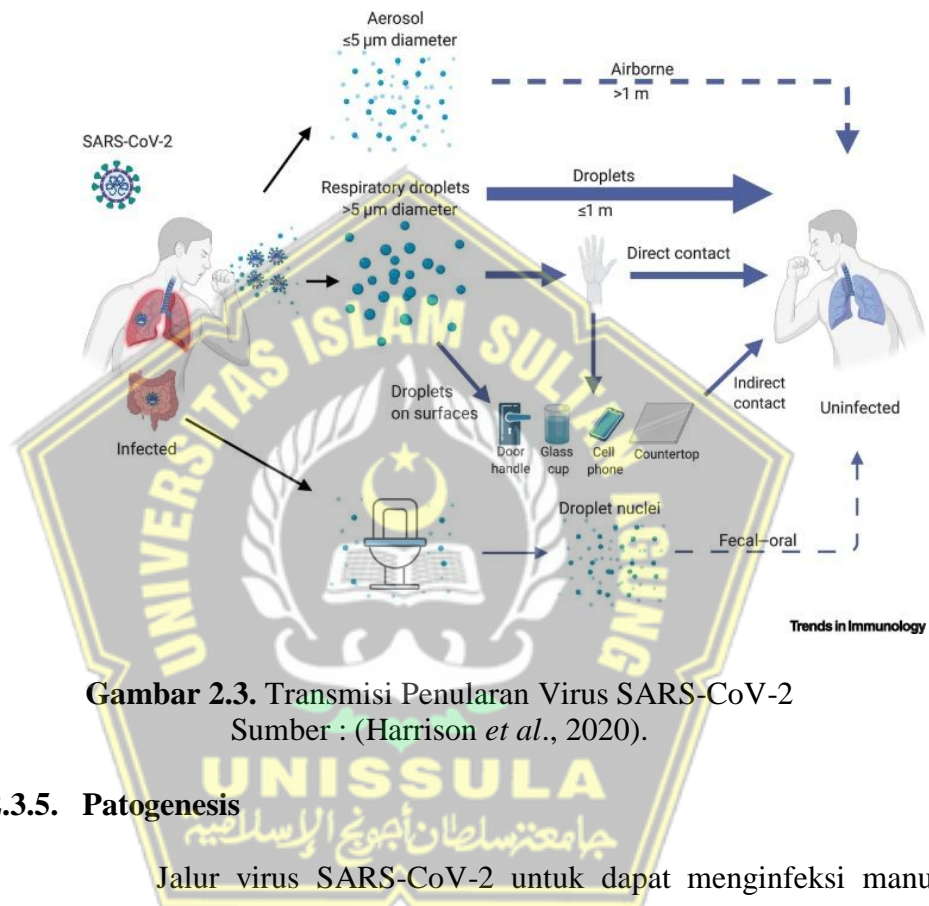
Gambar 2.2. Struktur Coronavirus
Sumber : (Santos-López *et al.*, 2021)

Struktur coronavirus berbentuk bulat dengan rata-rata diameter kisaran 125 nm, panjang spike mencapai 20 nm, dan diameter amplop 85 nm. Selubung virus corona terdiri dari lapisan lemak (lipid) dan protein struktural membran (M), spike (S), dan *envelop* (E). Protein E dan M berperan membentuk selubung virus dan mempertahankan bentuk strukturalnya (Bruns *et al.*, 2020).

2.3.4. Transmisi Penularan COVID-19

Seperti halnya virus pernapasan lainnya, virus SARS-CoV-2 ditularkan terutama melalui jalur pernapasan dengan efikasi dan infektivitas yang tinggi biasanya dalam bentuk *droplet* ketika penderita batuk, berbicara, bersin, hingga bernyanyi dapat ditularkan secara langsung selama kontak dengan penderita COVID-19, perkiraan waktu dari paparan hingga munculnya gejala berkisar kurang lebih lima hari (Ciotti *et al.*, 2020). Rute lain virus tersebut

dapat ditularkan yaitu dapat melalui rute *oral-fecal*, kontak langsung dengan permukaan benda disekitar tempat tinggal pasien yang terinfeksi covid jika menyentuh mata, mulut atau hidung mereka (Osler, 2020).



Gambar 2.3. Transmisi Penularan Virus SARS-CoV-2
Sumber : (Harrison *et al.*, 2020).

2.3.5. Patogenesis

Jalur virus SARS-CoV-2 untuk dapat menginfeksi manusia dapat melalui *droplet* penderita ketika batuk, bersin, berbicara sampai bernyanyi kemudian masuk ke membrane mukosa saluran napas (Liu *et al.*, 2020). Kemudian, virus akan menginfeksi organ target yang mengekspresikan suatu enzim, yaitu ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*), seperti organ paru-paru, jantung, ginjal dan sistem organ pencernaan dengan cara virus tersebut mengikat

reseptor seluler ACE2 pada sistem organ tersebut (Gennaro *et al.*, 2020).

Transmembran ACE2 berperan sebagai *entry receptor* dibantu oleh TMPRSS2 yang mampu mengaktifkan protein S agar terjadinya ikatan dengan ACE2, meningkatkan invasi virus (Lim *et al.*, 2020) kemudian masuk ke sitoplasma dengan mengeluarkan genom RNA yang kemudian ditranslasikan membentuk dua lipoprotein dan protein struktural agar dapat bereplikasi, setelah terjadi pengkodean, *protease* memecah poliprotein dan mengaktifkan *chymotripsin*. Kompleks yang dihasilkan mendorong produksi RNA melalui replikasi dan transkripsi. Di dalam sel, virus ini akan menduplikasi materi genetik dan protein yang dibutuhkan dan akan membentuk virion baru di permukaan sel yang terinfeksi melalui eksositosis (Sukmana dan Yuniarti, 2020).

Sistem imun memiliki peran yang cukup besar dalam merespon infeksi virus yang masuk ke dalam tubuh, sistem imun tubuh yang lemah merespon infeksi atau bahkan sebaliknya sistem imun tubuh yang berlebihan dalam merespon infeksi mampu menentukan tingkat keparahan bahkan sampai terjadinya kerusakan jaringan organ. Saat patogen masuk ke dalam sel inang selanjutnya antigen virus akan diperkenalkan oleh *Antigen Presenting Cell* (APC) atau makrofag alveolar, kemudian memicu teraktifkannya respon imun humoral dan seluler yang dimediasi oleh sel T dan sel

B kemudian dapat terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi (mediator proinflamasi) (Nile *et al.*, 2020).

Jika terjadi respon imun yang berlebihan berupa reaksi inflamasi yang berlebih dengan produk sitokin yang dihasilkan sangat banyak dan cepat disebut “badai sitokin” sebagai respon dari suatu infeksi. Peristiwa badai sitokin tersebut disebabkan dengan adanya peningkatan secara masif produk sitokin proinflamasi yang dihasilkan seperti TNF- α , IL-1, IL-6, dan IL-8, hal tersebut mampu memicu terjadinya infiltrasi inflamasi kemudian membentuk fibrosis di jaringan paru sehingga dapat terjadinya kegagalan fungsi organ. Kerusakan organ tersebut dapat mengakibatkan terjadinya ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) dan MOF (*Multi Organ Failure*) atau kegagalan banyak organ yang dapat menyebabkan kematian dalam waktu cepat (Gennaro *et al.*, 2020).

2.3.6. **Diagnosis**

Seseorang dapat dinyatakan terkonfirmasi positif COVID-19 berdasarkan hasil anamnesis dokter, adanya riwayat kontak dengan penderita COVID-19 atau riwayat perjalanan dari daerah terjangkit, dibuktikan oleh tanda gejala klinis yang muncul, dan diperkuat oleh pemeriksaan laboratorium. Terdapat berbagai macam cara untuk dapat mendeteksi infeksi virus SARS-CoV-2, antarlain dengan pemeriksaan RT-PCR, CT scan, rapid antigen SARS-CoV-2, dan gen nose (Rabaan *et al.*, 2021).

Metode yang menjadi pilihan utama untuk menguji keberadaan virus SARS-CoV-2 pada pasien COVID-19 adalah metode molekuler, dengan menggunakan swab RT-PCR menggunakan metode molekuler (Damo *et al.*, 2021). Pemeriksaan ini direkomendasikan dan dijadikan sebagai baku emas dalam mendiagnostik COVID-19 karena dapat digunakan dengan mudah juga memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi (Y. Tang *et al.*, 2020).

Pemeriksaan swab PCR dengan sekret dari nasofaring maupun orofaring yang dijadikan sampelnya (Xu *et al.*, 2020). Pada pemeriksaan RT-PCR proses awalnya dilakukannya konversi RNA yang terdapat pada sampel menjadi bentuk DNA dengan menggunakan enzim *reverse-transcriptase*, kemudian dilakukan amplifikasi sehingga dapat terdeteksi keberadaan materi genetik SARS-CoV-2 yang menunjukkan hasil positif atau negatif (Weissleder *et al.*, 2020).

Teknik pencitraan seperti *rontgen* thoraks atau CT thoraks dapat pula digunakan untuk diagnosis pasien, temuan umum dari CT scan thoraks adanya *ground-glass* pada kedua lapang parenkim paru dan kekeruhan paru konsolidasi, dengan morfologi bulat dan terdistribusi di perifer paru yang dapat menjadi bukti objektif terinfeksi COVID-19 (Xu *et al.*, 2020).

Uji diagnostik lain yang mampu mendukung adalah hitung darah lengkap, kultur darah, dan kadar *C-Reactive Protein*. Pada pemeriksaan darah lengkap pasien COVID-19, jumlah sel darah putih bisa bermacam-macam. Jumlah total sel darah putih mungkin normal dengan penurunan atau jumlah limfosit normal. Adanya peningkatan neutrofil (hitung jenis leukosit), prokalsitonin, CRP, dan IL-6 yang lebih banyak dalam serum pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami COVID-19 (Marzuki, 2021).

2.3.7. Manifestasi Klinis

Pada pasien COVID-19 membutuhkan durasi inkubasi dan latensi virus corona berkisar 1 hingga 14 hari setelah terpapar SARS-CoV-2 (Marzuki, 2021). Pada fase awal penyakit, gejala yang dapat dirasakan pasien COVID-19 adalah demam, demam dapat mencapai antara 38,1-39°C, gejala lain yang paling sering dikeluhkan pasien adalah batuk, sesak nafas, *myalgia*, dan gejala pencernaan seperti mual, diare (Sukmana & Yuniarti, 2020).

Tabel 2.2. Gejala utama COVID-19 (Gennaro et al., 2020)

Gejala Utama
Demam
Batuk kering
Sesak napas/ <i>dyspnea</i>
Sakit kepala
Nyeri tenggorokan
Hidung Meler/ <i>rhinorrhea</i>

Sumber : (Gennaro et al., 2020)

Gejala lain yang dirasakan pasien COVID-19 akan berbeda, hal tersebut dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti imunitas tubuh, usia pasien, riwayat merokok, penyakit penyerta, jenis kelamin, dan faktor imunitas tubuh sebelumnya (Marzuki, 2021). Beberapa pasien yang terinfeksi memiliki gejala ringan, sedang, dan berat/kritis bahkan tidak disertai dengan gejala.

2.3.7.1. Tanpa Gejala

Kondisi paling ringan yang dialami pasien terkonfirmasi positif COVID-19, tidak terdapat gejala yang dikeluhkan dan tanda klinis pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2. (Brier & lia dwi jayanti, 2020).

2.3.7.2. Ringan

Pada kondisi ini, pasien mengalami gejala minimal, biasanya tidak ditemukan tanda dan gejala klinis pneumonia. Gejala klinis yang muncul seperti demam, anoreksia, batuk, takipneu, dan *myalgia*. Dapat disertai beberapa gejala tidak spesifik lainnya, seperti sakit kepala, hidung tersumbat, diare, nyeri tenggorokan, anosmia, mual dan muntah (Brier & lia dwi jayanti, 2020).

2.3.7.3. Sedang

Pasien COVID-19 dapat dinyatakan masuk dalam kategori sedang ketika terdapat tanda gejala klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tapi tidak

disertain tanda gejala klinis pneumonia berat, termasuk $SpO_2 >93\%$ dengan udara ruangan (Grace, 2020).

2.3.7.4. Berat

Pasien COVID-19 dapat dinyatakan stadium berat, apabila terdapat tanda gejala klinis pneumonia berat (sesak napas, batuk, demam) diikuti dengan frekuensi pernapasan $>30x/menit$, $SpO_2 <93\%$ (distress pernapasan berat) di udara ruangan, disertai peningkatan peradangan sistemik ekstraparu (Brier & Lia Dwi Jayanti, 2020).

2.3.7.5. Kritis

Pada pasien keadaan kritis, pasien dapat dalam keadaan ARDS, sepsis bahkan syok sepsis, serta memerlukan bantuan alat napas (ventilator) (Brier dan Lia Dwi Jayanti, 2020).

Pada masa pandemi COVID-19, di RSI Sultan Agung oleh karena keterbatasan ICU (*Intensive Care Unit*), jumlah tenaga kesehatan, dan beban tenaga kesehatan yang berat, pemeriksaan AGD (Analisis Gas Darah) pada pasien kritis untuk menilai PaO_2 tidak dapat dilakukan secara rutin, yang pada akhirnya pasien dengan stadium kritis menjadi tidak bisa dibedakan dengan pasien stadium berat.

Sehingga pada penelitian ini pasien stadium berat dan kritis kami jadikan satu menjadi stadium berat. Kemudian,

sesuai dengan keputusan kementerian kesehatan, pasien yang tidak bergejala tidak dirawat inap sehingga kami di rumah sakit tidak bisa mendapatkan sampel penelitian. Maka dengan itu, pada penelitian ini hanya dapat digolongkan menjadi 3 derajat, yaitu derajat ringan, derajat sedang, dan derajat berat/kritis.

2.4. Faktor-Faktor yang Dapat Mempengaruhi Keparahan COVID-19.

2.4.1. Usia

Pada pasien dengan usia tua berisiko terinfeksi SARS-CoV-2, hal tersebut berkaitan dengan penurunan fungsi jaringan, organ, dan kekebalan tubuh pada orang lanjut usia, sehingga mereka lebih mudah terserang penyakit dan sulit untuk dapat melawan infeksi yang masuk ke dalam tubuh yang pada akhirnya dapat mengalami gejala klinis yang lebih berat dibandingkan usia yang lebih muda (Elviani, Anwar dan Januar Sitorus, 2021).

Terdapat beberapa perubahan sistem imun yg semakin berkurang dan melemah hal tersebut secara kolektif disebut dengan *immunosenescence*, yang di dalam nya termasuk respon imun bawaan, respon imun adaptif, dan juga adanya suatu produksi sitokin proinflamasi yang dapat memperburuk respon imun terhadap infeksi SARS-CoV-2 disertai ekspresi ACE2 yang berlebihan sebagai akibat penurunan imunitas, penurunan fungsi organ (Putri *et al.*, 2021).

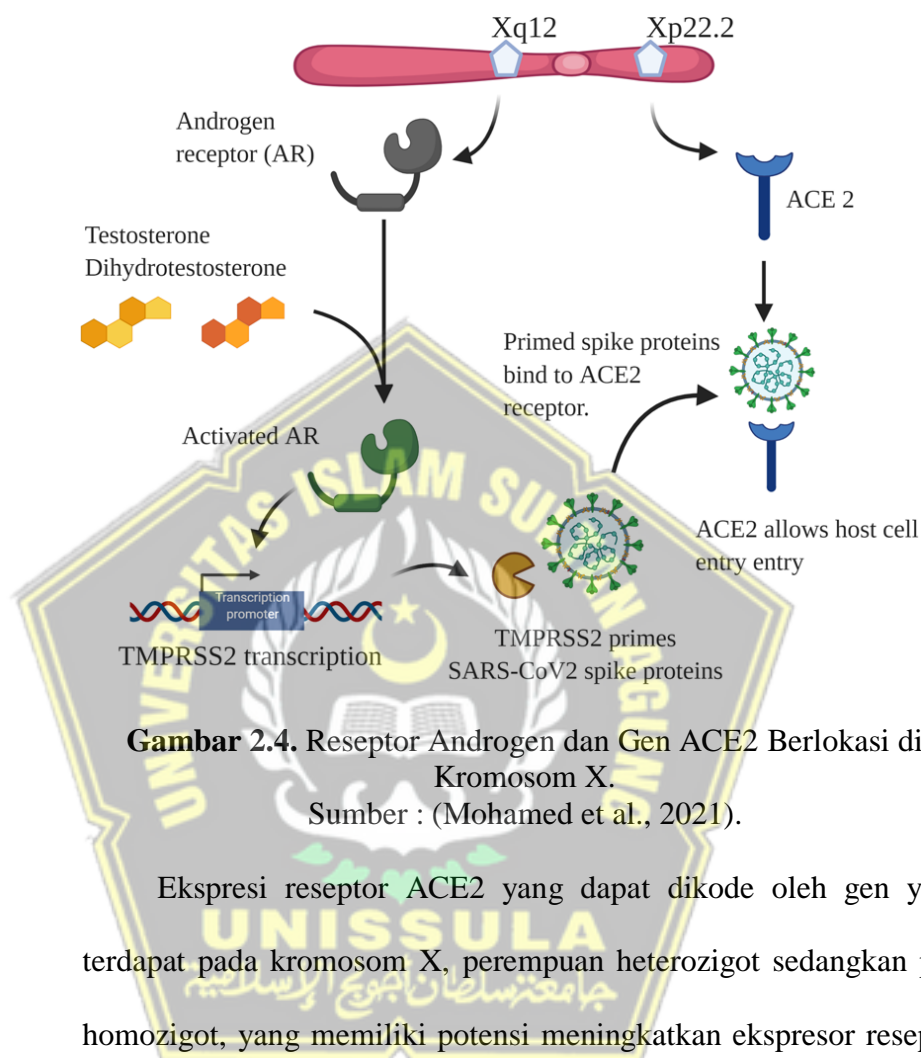
Dengan adanya reseptor ACE2 pada paru-paru akan mengikat virus SARS-CoV-2 untuk masuk kedalam sel inang sehingga akan memudahkan virus bereplikasi, ketika virus masuk terjadinya respon imun bawaan maupun adaptif, sedangkan pada pasien lanjut usia sistem imun tubuh dapat menurun oleh karena penuaan (*immunosenescence*) sehingga dengan dibantu adanya hal tersebut dapat terjadi badai sitokin yang kemudian mendukung tingkat keparahan COVID-19 yang lebih besar pada populasi lanjut usia (Pietrobon *et al.*, 2020).

2.4.2. Jenis Kelamin

Jenis kelamin dapat juga menjadi faktor yang dapat mempengaruhi COVID-19. Laki-laki lebih mudah terpapar COVID-19 dibanding perempuan, hal tersebut dipengaruhi faktor kromosom dan hormon. Tingkat androgen lebih tinggi pada pria daripada wanita dan telah dihipotesiskan berperan dalam penyakit COVID-19 (Ernawati, 2021).

Androgen memfasilitasi masuknya SARS-COV2 melalui jalur yang dimediasi TMPRSS2, baik reseptor androgen dan gen ACE2 terletak pada kromosom X. Androgen yang bersirkulasi berikatan dengan androgen reseptor, mengaktifkannya yang kemudian mendorong transkripsi TMPRSS2. Protein S SARS-CoV2 kemudian disiapkan oleh TMPRSS2, terjadinya interaksi dengan reseptor ACE2 untuk memasuki sel inang yang berisiko lebih tinggi

terinfeksi virus corona parah dengan mempromosikan transkripsi TMPRSS2 (Mohamed *et al.*, 2021).



Gambar 2.4. Reseptor Androgen dan Gen ACE2 Berlokasi di Kromosom X.

Sumber : (Mohamed *et al.*, 2021).

Ekspresi reseptor ACE2 yang dapat dikode oleh gen yang terdapat pada kromosom X, perempuan heterozigot sedangkan pria homozigot, yang memiliki potensi meningkatkan ekspresor reseptor ACE2. (Putri *et al.*, 2021).

2.4.3. Riwayat Merokok

Riwayat merokok atau sebagai perokok aktif dapat meningkatkan seseorang terpapar COVID-19, penderita COVID-19 pada pasien yang memiliki riwayat merokok atau sebagai perokok aktif dapat mengalami gejala COVID-19 yang lebih parah dibanding

dengan penderita COVID-19 yang tidak memiliki riwayat merokok atau sebagai perokok aktif. Hal ini terjadi karena merokok dapat menyebabkan peningkatan reseptor ACE2 yang menyebabkan rentan terinfeksi SARS-Cov-2 (Zhao *et al.*, 2020).

2.4.4. Penyakit Penyerta

Penyakit penyerta dapat berisiko meningkatkan kerentanan terinfeksi SARS-CoV-2. Penyakit penyerta berperan memperparah kondisi klinis pasien COVID-19, dibandingkan dengan orang tanpa penyakit penyerta (Karya *et al.*, 2021).

2.4.4.1. Diabetes Melitus

Orang yang menderita diabetes melitus (DM), hiperglikemia bertanggung jawab atas stres oksidatif dengan meningkatkan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS), spesies nitrogen reaktif, dan produk akhir glikasi lanjutan (AGEs). Peningkatan glukosa darah telah ditemukan dapat meningkatkan fibrosis paru, peradangan kronis, dan pelepasan sitokin inflamasi. Pada DM, penurunan sistem komplemen C4 dan imunitas humoral terkait dengan penurunan jumlah dan respon sel T meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Pasien COVID-19 dengan penyakit penyerta DM berisiko memiliki tingkat keparahan penyakit yang tinggi (Sen *et al.*, 2021).

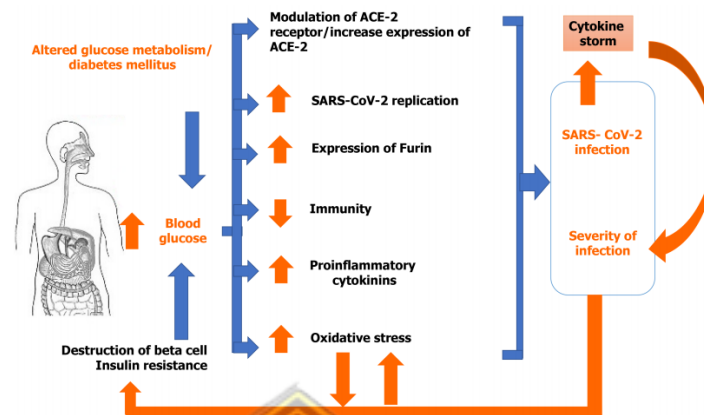


Figure 1 Possible association between diabetes mellitus and coronavirus disease 2019. ACE-2: Angiotensin converting enzyme 2; SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

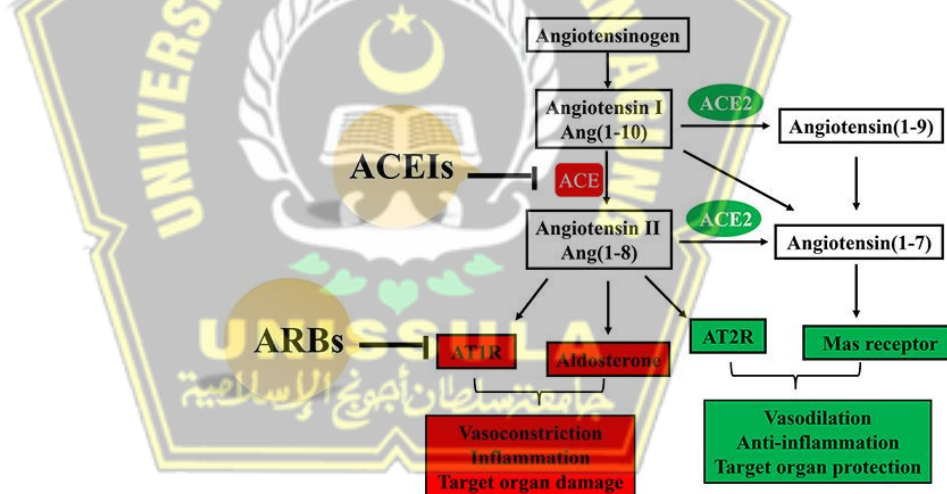
Gambar 2.5. Korelasi antara Diabetes Melitus dengan COVID-19.
Sumber : (Sen *et al.*, 2021)

Peningkatan ekspresi reseptor furin dan ACE2 di lingkungan hiperglikemik dapat mendorong masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel inang, yang kemudian menimbulkan stres oksidatif dan pelepasan sitokin pro-inflamasi lebih banyak pada individu DM dibandingkan pada pasien tanpa DM, hal tersebut dapat menimbulkan perburukan kondisi klinis pada pasien COVID-19 dengan DM (Sen *et al.*, 2021).

2.4.4.2. Hipertensi

Hipertensi merupakan kondisi seseorang yang mengalami tekanan darah melebihi ambang normal. Tekanan darah sistolik lebih dari 130 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg (Aniek Puspitosari & Ninik Nurhidayah, 2022). Pasien COVID-19 dengan

hipertensi dapat meningkatkan keparahan penyakit COVID-19, hal ini berkaitan dengan pengobatan hipertensi yaitu ACEI (*Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor*) dan ARB (*Angiotensin Reseptor Blockers*) yang bekerja sebagai penghambat kerja SRAA pada pasien hipertensi dapat meningkatkan ekspresi ACE2 hal tersebut dapat memfasilitasi SARS-CoV-2 untuk masuk kedalam sel inang serta bereplikasi yang pada akhirnya dapat meningkatkan risiko penyakit yang lebih parah hingga kematian pasien COVID-19 (Kreutz *et al.*, 2020).



Gambar 2.6. Korelasi Hipertensi dengan COVID-19.
Sumber : (Karya *et al.*, 2021)

2.4.4.3. Obesitas

Obesitas ialah kondisi adanya akumulasi lemak (jaringan adiposa) yang berlebih pada tubuh seseorang, obesitas dicirikan sebagai keadaan inflamasi kronis tingkat rendah (Cardone *et al.*, 2020). Pada pasien obesitas,

jaringan adiposa visceral berperan memiliki tingkat konsentrasi ekspresi gen ACE2 yang lebih tinggi, maka dari itu pasien obesitas memiliki peningkatan risiko penyakit berat COVID-19 yang menyebabkan masuk ICU atau kematian dibandingkan dengan individu dengan berat badan normal (Dafallah Albashir, 2020).

Kemudian, pada pasien obesitas mengalami penurunan konsentrasi adiponektin dan peningkatan leptin yang lebih tinggi, yang dapat menyebabkan kondisi peningkatan proinflamasi sehingga dapat mempengaruhi imunitas bawaan, dengan itu obesitas dapat memperburuk penyakit pada penderita COVID-19 dikarenakan pada pasien COVID-19 dengan obesitas cenderung mengalami infeksi progresif sehingga mengakibatkan peningkatan keparahan kondisi (Cardone *et al.*, 2020).

2.4.4.4. Penyakit Jantung Koroner

PJK (Penyakit Jantung Koroner) ialah kondisi keabnormalan organ jantung yang disebabkan adanya penyempitan atau obstruksi pembuluh arteri yang mengalirkan darah ke otot jantung. SRA berperan penting dalam sistem kardiovaskular dan berkontribusi terhadap penyakit kardiovaskular, Komponen SRA terdiri dari angiotensinogen, renin, angiotensin II, reseptor angiotensin

II (AT1 dan AT2), dan ACE. Pada dua dekade terakhir, ditemukan homolog baru ACE, yaitu ACE2 (Willim *et al.*, 2020).

ACE2 juga berperan sebagai reseptor masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel inang, terutama pada sel alveolus tipe II paru-paru sehingga pasien dengan komorbid kardiovaskular berisiko lebih tinggi untuk mengalami manifestasi yang lebih berat jika terinfeksi COVID-19 (Willim *et al.*, 2020).

2.4.4.5. Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)

PPOK ditandai dengan peradangan kronis pada saluran napas sentral, bronkiolus kecil (perifer), dan kerusakan jaringan parenkim paru. Infeksi patogen adalah penyebab umum eksaserbasi akut PPOK, yang dapat mengakibatkan gagal napas pada banyak pasien. Gejala klinis COVID-19 dan eksaserbasi akut PPOK sulit dibedakan yang berpotensi mengakibatkan intervensi medis yang tertunda atau tidak tepat (Zhao *et al.*, 2020). PPOK dikaitkan dengan peningkatan ACE2 paru. Sehingga meningkatkan penyerapan virus SARS-CoV-2 untuk menginfeksi paru-paru (Pinto *et al.*, 2020).

2.4.5. Kualiti Kontrol Rumah Sakit Islam Sultan Agung

Variabel analitik atau perancu yang mempengaruhi nilai CT sudah dapat diabaikan karena telah melalui kualiti kontrol yang dilakukan langsung oleh dokter spesialis mikrobiologi klinik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung, sehingga faktor-faktor yang dapat mempengaruhi nilai CT dapat diabaikan.

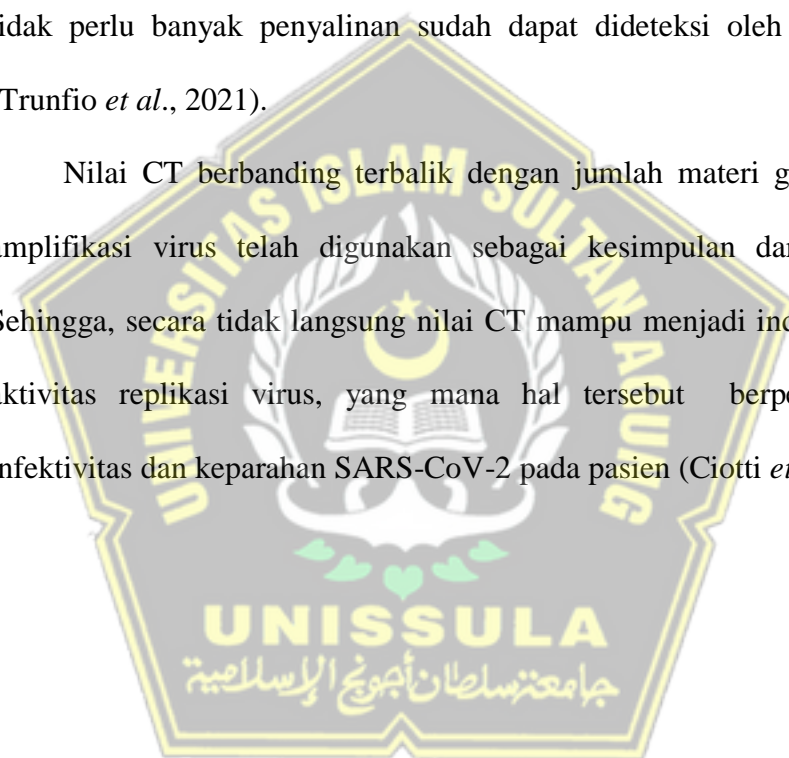
2.5. Korelasi Nilai CT (*Cycle Threshold*) dengan Tingkat Keparahan COVID-19

Virus ini menyerang sistem pernafasan melalui *droplet*. SARS CoV-2 menginfeksi kemudian menyebabkan aktivasi sitokin pro inflamasi seperti IL-1 α , IL-1 β , dan TNF- α yang mengakibatkan badai sitokin. ARDS merupakan komplikasi paling sering dari reaksi hiperinflamasi COVID-19 yang dapat memicu MOF (*Multi Organ Failure*). Berbagai pemeriksaan digunakan untuk penegakan diagnosis dan menilai dari prognosis penyakit, salah satunya adalah pemeriksaan RT-PCR (Karya *et al.*, 2021).

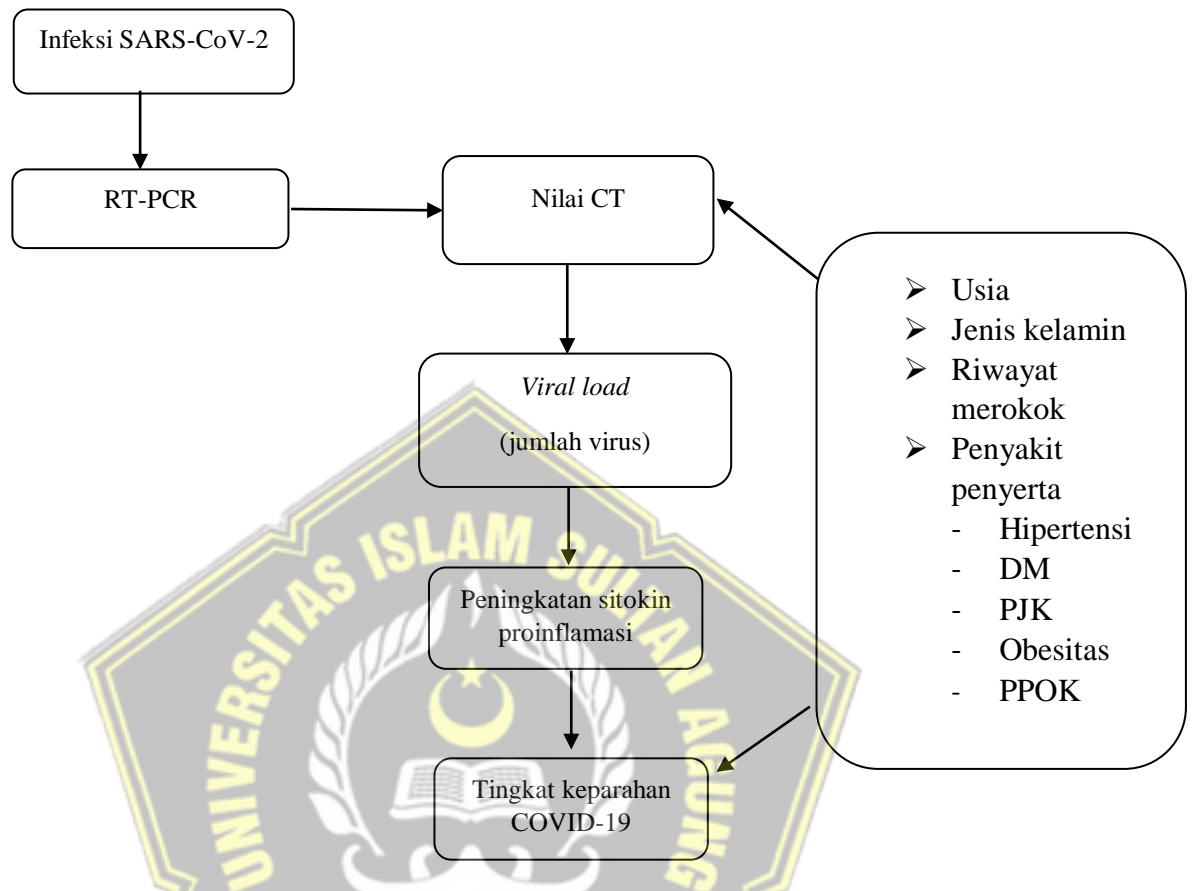
Pada kasus COVID-19, nilai CT merupakan hasil berupa angka yang muncul dalam pemeriksaan RT-PCR untuk membantu menentukan apakah seorang positif atau negatif COVID-19. Pemeriksaan RT-PCR menggunakan sampel dari swab nasofaring yang dikonversi dan diamplifikasi untuk mencapai ambang batas deteksi asam nukleat virus. Amplifikasi tersebut melalui suatu rangkaian siklus, yaitu satu asam nukleat virus disalin secara eksponensial sehingga jumlah materi genetik virus yang ditarget mampu dideteksi oleh alat uji RT-PCR (Ciotti *et al.*, 2020).

Nilai CT tergantung pada banyaknya siklus amplifikasi gen virus dilakukan sampai terdeteksi oleh alat RT-PCR. Jika jumlah siklus yang dihasilkan banyak atau tinggi artinya materi genetik virus yang terdeteksi berjumlah sedikit karena memerlukan penyalinan berkali-kali sampai bisa dideteksi oleh alat uji PCR. Sebaliknya, jika jumlah siklus sedikit atau rendah, artinya jumlah materi genetik virus yang terdeteksi banyak karena tidak perlu banyak penyalinan sudah dapat dideteksi oleh alat uji PCR (Trunfio *et al.*, 2021).

Nilai CT berbanding terbalik dengan jumlah materi genetik (RNA) amplifikasi virus telah digunakan sebagai kesimpulan dari *viral load*. Sehingga, secara tidak langsung nilai CT mampu menjadi indikator tingkat aktivitas replikasi virus, yang mana hal tersebut berpengaruh pada infektivitas dan keparahan SARS-CoV-2 pada pasien (Ciotti *et al.*, 2020).

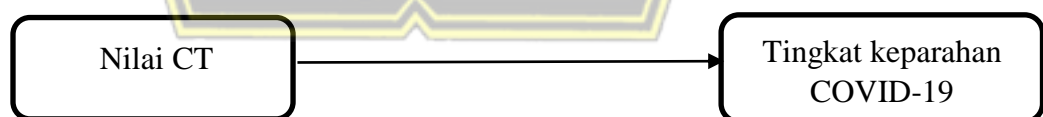


2.6. Kerangka Teori



Gambar 2.7. Kerangka Teori

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.8. Kerangka Konsep

2.8. Hipotesis

Terdapat korelasi antara nilai CT dengan tingkat keparahan pasien COVID-19.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross-sectional*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Nilai CT

3.2.1.2. Variabel Terikat

Tingkat keparahan COVID-19

3.2.1.3. Variabel Perancu

1. Usia
2. Jenis kelamin
3. Riwayat merokok
4. Penyakit komorbid
 - a. Diabetes melitus (DM)
 - b. Hipertensi
 - c. Obesitas
 - d. Penyakit jantung koroner (PJK)
 - e. PPOK

Variabel perancu tersebut dapat mempengaruhi variabel bebas dan variabel terikat, oleh karena itu peneliti akan mengendalikan variabel perancu tersebut dengan analisis multivariat.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Tingkat Keparahan COVID-19

Tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19 berdasarkan gejala klinis dibedakan menjadi :

1. Derajat ringan :

Pada kondisi ini, pasien dengan gejala tidak terdapat tanda gejala klinis pneumonia atau tidak disertai hipoksia. Gejala yang dapat muncul demam, fatigue, anoreksia, batuk, myalgia. Kadang disertai gejala yang tidak spesifik lain, seperti hidung tersumbat, sakit kepala, nyeri tenggorok, diare, hilang penghiduan, mual dan muntah.

2. Derajat sedang :

Pada derajat sedang, yaitu pasien COVID-19 disertai dengan tanda gejala klinis pneumonia (batuk, sesak, demam, takipneu) namun tidak ada tanda klinis pneumonia berat termasuk $SpO_2 > 93\%$ dengan udara ruang.

3. Derajat Berat/ Kritis :

Pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 disertai tanda dan gejala klinis pneumonia (batuk, demam, sesak, takipneu), dan disertai satu dari : distress pernapasan berat atau SpO₂ <93% pada udara ruangan, frekuensi napas >30x/menit, pasien dengan ARDS, sepsis dan syok sepsis.

Skala data : Ordinal

3.2.2.2. Nilai CT

Nilai CT adalah nilai yang mengacu pada jumlah siklus yang dibutuhkan mesin PCR untuk menentukan hasil positif. Nilai inilah yang menunjukkan seberapa banyak virus corona terdapat dalam tubuh seseorang. Hasil pemeriksaan nilai CT yang diambil pada hari pertama saat pasien datang berdasarkan data yang dikeluarkan oleh laboratorium mikrobiologi klinik RSISA Semarang.

Nilai CT yang didapatkan dari pemeriksaan RT-PCR pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang didapat dari catatan rekam medis RSISA Semarang sebagai data sekunder.

Data dikelompokkan menjadi :

1. Nilai CT <20 : rendah, yang menunjukkan adanya materi genetik asam nukleat virus dalam kadar tinggi.

2. Nilai CT 20-30 : sedang, yang menunjukkan adanya materi genetik asam nukleat virus dalam kadar sedang.
3. Nilai CT ≥ 31 : tinggi, yang menunjukkan adanya materi genetik asam nukleat virus dalam kadar rendah.

Skala data : Ordinal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

3.3.1.1. Populasi Target

Pasien terkonfirmasi positif COVID-19.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang pada tahun 2021.

3.3.2. Sampel

Bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

Pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 berusia ≥ 18 tahun didapatkan dari data rekam medis pasien di RSISA.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

Pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 dirawat inap namun tidak memiliki catatan medis lengkap dan tercantum nilai CT di RSISA.

3.3.2.3. Besar Sampel

Untuk menghitung besar sampel, penelitian ini menggunakan rumus tersebut :

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

Keterangan :

n = Jumlah subjek

a = Kesalahan tipe 1. Nilainya ditetapkan oleh peneliti.

β = Kesalahan tipe 2. Nilainya ditetapkan oleh peneliti.

Z_a = Nilai standar alpha. Nilainya diperoleh dari tabel z kurva normal.

Z_b = Nilai standar beta. Nilainya diperoleh dari tabel z kurva normal

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna. Nilainya ditetapkan peneliti.

\ln = Eksponensial atau log in dari bilangan natural

(Dahlan, 2017)

Dengan menggunakan rumus diatas maka didapatkan jumlah sampel :

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

$$n = \left[\frac{(1,960+0,842)}{0,5 \ln \left(\frac{1+0,4}{1-0,4} \right)} \right]^2 + 3$$

$$n = 47$$

Keterangan :

n	= Jumlah subjek
a	= Kesalahan tipe 1 ditetapkan 5%
Z_a	= 1,960
β	= Kesalahan tipe 2 ditetapkan 10%
Z_b	= 0,842
ln	= -
r	= 0,4

Rumus besar sampel dihitung memakai rumus korelasi analitik korelatif ordinal-ordinal.

3.3.2.4. Teknik Pengambilan Sampel

Sampel penelitian diambil dengan teknik *purposive sampling*, dengan pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

Instrumen yang digunakan untuk mendapatkan data penelitian adalah dengan menggunakan hasil catatan medik (data sekunder) di RSISA Semarang. Kemudian, data yang di dapat diolah menggunakan aplikasi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

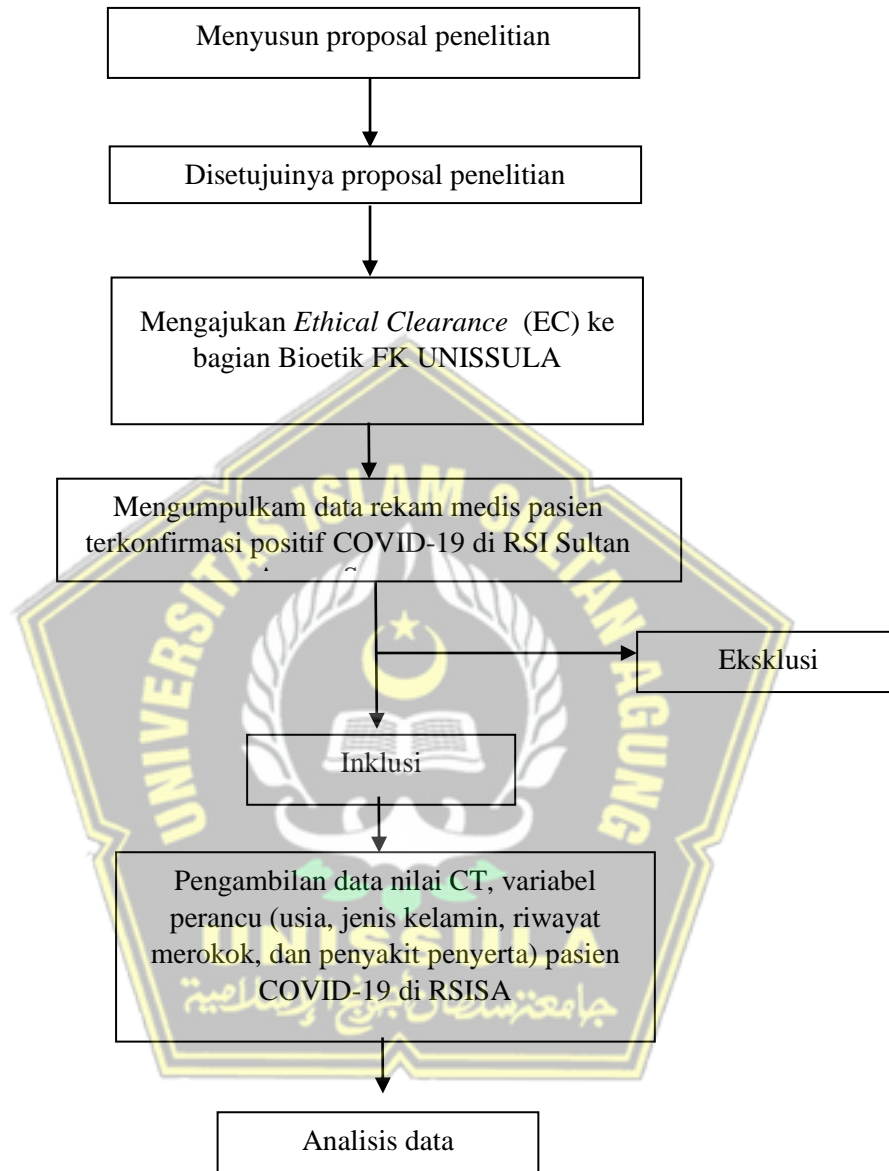
3.5. Cara Penelitian

Perencanaan penelitian dimulai dari merumuskan masalah, menyusun studi pendahuluan, penentuan populasi dan sampel penelitian, serta membuat rancangan penelitian. Pelaksanaan penelitian diawali dengan mengajukan *ethical clearance* ke bagian Bioetika RSISA Semarang. Populasi ditentukan dengan menggunakan teknik *non probability* sampling dengan metode *purposive* sampling dan memenuhi kriteria inklusi dan

eksklusi. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dimasukkan ke dalam sampel penelitian hingga jumlahnya terpenuhi. Kemudian, sampel data yang sudah didapatkan akan diolah menggunakan aplikasi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).



3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu Penelitian

3.7.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang.

3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada tahun 2022-2023.

3.8. Analisis Hasil

3.8.1. Analisis Univariat

Analisis univariat merupakan analisis yang berguna untuk mendeskripsikan karakteristik masing-masing dari variabel yang diteliti. Dengan dilakukannya analisis ini, yang berguna untuk mengetahui distribusi frekuensi dari setiap variabel bebas dan terikat yaitu nilai CT dan tingkat keparahan COVID-19.

3.8.2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat merupakan analisis yang dilakukan terhadap dua variabel yang diduga berhubungan. Analisis bivariat pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19, analisis bivariat yang digunakan adalah uji *spearman* karena skala data pada variabel bebas dan terikat adalah ordinal. Data diolah menggunakan data aplikasi IBM SPSS Statistics 27.

3.8.3. Analisis Multivariat

Analisis multivariat dilakukan dengan tujuan untuk melihat hubungan beberapa variabel (lebih dari satu) bebas dengan satu atau beberapa variabel terikat (umumnya satu variabel terikat). Dalam analisis multivariat akan diketahui variabel bebas mana yang paling dominan berkorelasi terhadap variabel terikat. Apabila hasil *p value* signifikansi uji bivariat $\leq 0,25$, maka variabel tersebut diikutsertakan pada tahap analisis multivariat menggunakan regresi logistik

Pada penelitian ini, analisis multivariat digunakan untuk mengendalikan variabel – variabel perancu (usia, jenis kelamin, riwayat merokok, dan penyakit peyerta) yang dapat mempengaruhi kedua variabel, yaitu variabel bebas (nilai CT) dan terikat (tingkat keparahan COVID-19), yang tidak dapat dikendalikan. Oleh karena itu, variabel bebas dan perancu akan bersamaan diuji dengan variabel terikat untuk mengetahui apakah variabel bebas yang dominan atau bahkan variabel perancu yang paling dominan berkorelasi terhadap variabel terikat.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Analisis Univariat

Pada penelitian ini, dilakukan pengambilan data dari rekam medik pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang pada periode Januari sampai Juni 2021. Sampel pada penelitian diambil menggunakan teknik *purposive sampling*, dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan oleh peneliti sejumlah 47 pasien COVID-19 yang menjadi subjek penelitian ini.

Tabel 4.1. Distribusi Gejala

Gejala	Jumlah (n)	Presentase (%)
Batuk	37	79
Sesak napas	35	74
Demam	34	72
Lemas	23	49
Mual	13	28
Nyeri Kepala	7	15
Muntah	6	13
Myalgia	6	13
Diare	5	10
Pilek	4	8
Nyeri Tenggorokan	4	8
Anosmia	4	8
Anoreksia	1	2

Pada tabel 4.1 di atas menunjukkan distribusi gejala pada pasien COVID-19 yang menjadi subjek penelitian ini. Gejala yang paling banyak dialami adalah batuk pada 37 pasien (79%) dan gejala yang paling sedikit adalah anoreksia yang dialami oleh 1 pasien (2%).

Tabel 4.2. Distribusi Tanda – Tanda Vital dan SpO2

Tanda-Tanda Vital	Jumlah (n)	Presentase (%)
Tekanan darah	47	100
Tinggi	26	52
Rendah	2	4
Normal	19	38
Suhu	47	100
>37 °C	11	22
36-37 °C	36	72
Laju Napas	47	100
>24 x/menit	14	28
16-24 x/menit	33	66
Denyut Jantung	47	100
>100 x/menit	16	32
60-100 x/menit	31	62
SPO2	47	100
<93 %	13	26
93-95 %	29	58
>95 %	5	10

Pada tabel 4.2 di atas menunjukkan distribusi hasil pemeriksaan tanda-tanda vital dan SpO2 pada sampel pasien COVID-19. Untuk pemeriksaan tekanan darah, didapatkan sebanyak 19 pasien (38%) dengan tekanan darah normal, 2 pasien (4%) tekanan darah rendah, dan 26 pasien (52%) dengan tekanan darah tinggi.

Berdasarkan Kemenkes (2019) pasien disebut memiliki tekanan darah tinggi jika tekanan darah sistolik >140 mmHg dan tekanan darah diastolik >90 mmHg atau dapat dikatakan tekanan darah > 140/90 mmHg (P2PTM Kemenkes RI, 2019).

Pemeriksaan suhu badan, terdapat 36 pasien (72%) dengan suhu badan 36-37 °C dan 11 pasien (22%) dengan suhu badan >37 °C. Untuk pemeriksaan laju napas terdapat 33 pasien (66%) dengan laju napas 16-24x/menit dan 14 pasien (28%) dengan laju napas

>24x/menit. Pasien dengan denyut jantung 60-100x/menit terdapat 31 pasien (62%) dan sisanya yaitu 16 pasien (32%) dengan denyut jantung >100x/menit.

Untuk pemeriksaan SpO₂ pasien terbagi menjadi tiga kategori, yaitu >95%, 93-95%, dan <93%. Terdapat 29 pasien (58%) dengan SpO₂ 93-95%, 5 pasien (10%) dengan SpO₂ >95%, dan sisanya 13 pasien (26%) dengan SpO₂ <93%.

Tabel 4.3. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Jumlah (n)	Presentase (%)
Jenis Kelamin	47	100
Laki-laki	25	53
Perempuan	22	47
Usia	47	100
45-59 tahun	28	60
19-44 tahun	19	40
Penyakit penyerta	47	100
Dengan penyakit penyerta	37	79
Tanpa penyakit penyerta	10	21
Riwayat Merokok	47	100
Merokok	24	51
Tidak merokok	23	49

Tabel 4.4. Distribusi Derajat Nilai CT

Variabel	Jumlah (n)	Presentase (%)
Nilai Cycle Threshold	47	100
Rendah	9	19
Sedang	24	51
Tinggi	14	30

Tabel 4.5. Distribusi Tingkat Keparahan COVID-19

Variabel	Jumlah (n)	Presentase (%)
Tingkat Keparahan COVID-19	47	100
Berat/Kritis	16	34
Sedang	20	42
Ringan	11	23

Tabel 4.4 dan 4.5 di atas mendeskripsikan tentang distribusi derajat nilai CT (*Cycle Threshold*) dan tingkat keparahan COVID-19 pada sampel penelitian. Dari 47 subjek penelitian, didapatkan sejumlah 9 pasien COVID-9 (19%) memiliki kadar nilai CT rendah, 24 pasien (51%) dengan kadar nilai CT sedang dan sisanya yaitu 14 pasien COVID-19 (30%) memiliki kadar nilai CT tinggi. Kemudian pada distribusi tingkat keparahannya didapatkan sejumlah 11 pasien COVID-19 (23%) tingkat keparahan ringan, 20 pasien (42%) tingkat keparahan sedang, dan 16 pasien lainnya (34%) dengan tingkat keparahan berat/kritis.

4.1.2. Analisis Bivariat

Analisis ini dilakukan terhadap dua variabel yang dicurigai memiliki hubungan yang bermakna. Pada penelitian ini dilakukannya analisis bivariat memiliki tujuan untuk mengetahui korelasi nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19, pada penelitian ini menggunakan uji *spearman* sebagai analisis bivariat.

Tabel 4.6. Analisis Uji Spearman's rho Nilai CT dengan Tingkat Keparahannya COVID-19.

Nilai CT	Total Sampel (n= 47)	Tingkat Keparahannya COVID-19			P Value	r
		Berat/Kritis (n=16)	Sedang (n=20)	Ringan (n=11)		
Rendah	9 (100%)	3 (34%)	4 (44%)	2 (22%)	0.308	0.152
Sedang	24 (100%)	10 (41%)	10 (41%)	4 (18%)		
Tinggi	14 (100%)	3 (22%)	6 (43%)	5 (35%)		

Tabel 4.7. Analisis Uji Spearman's rho Karakteristik Responden dengan Tingkat Keparahan COVID-19.

Karakteristik Responden	Total Sampel (n=47)	Tingkat Keparahan COVID-19			P Value	r
		Berat/Kritis (n=16)	Sedang (n=20)	Ringan (n=11)		
Jenis Kelamin	25	9	12	4	.486	.105
- Laki-laki	(100%)	(36%)	(48%)	(16%)		
- Perempuan	22	7	8	7		
Penyakit Penyerta	36	14	13	9	.583	.082
- Ada	(100%)	(39%)	(36%)	(25%)		
- Tidak Ada	11	2	7	2		
Riwayat Merokok	24	9	11	4	.367	.134
- Merokok	(100%)	(37%)	(46%)	(17%)		
- Tidak Merokok	23	7	9	7		
Usia	28	8	12	8	.187	.198
- 45-59 tahun	(100%)	(28.5%)	(43%)	(28.5%)		
- 19-44 tahun	19	8	8	3		
	(100%)	(42%)	(42%)	(16%)		

Berdasarkan uji statistik bivariat *spearman* diatas, korelasi nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19 didapatkan nilai $p = 0.308$ ($p > 0.05$), yang menunjukkan tidak terdapat korelasi nilai CT dengan Tingkat keparahan COVID-19. Kemudian pada variabel perancu yaitu jenis kelamin, penyakit penyerta, riwayat merokok, dan usia terhadap tingkat keparahan COVID-19 didapatkan nilai $p = 0.486$; 0.583 ; 0.367 ; 0.187 atau nilai $p > 0.05$ yang artinya tidak terdapat korelasi antara jenis kelamin, penyakit penyerta, riwayat merokok, dan usia dengan tingkat keparahan COVID-19.

Variabel perancu diatas tidak dieksklusikan, namun diuji menggunakan analisis multivariat regresi logistik untuk mengetahui variabel mana yang paling dominan berkorelasi dengan tingkat

keparahan COVID-19, syarat variabel masuk analisis multivariat regresi logistik yaitu nilai $p < 0.25$ (Dahlan, 2017).

Berdasarkan data statistik melalui uji bivariat *spearman* didapatkan dari masing-masing variabel bebas dan perancu memiliki nilai $p = 0.308; 0.486; 0.583; 0.367$ atau dapat dikatakan nilai $p > 0.25$, dan pada variabel perancu usia memiliki nilai $p = 0.187$ (nilai $p < 0.25$) yang dapat masuk syarat analisis multivariat. Namun, hanya variabel usia saja yang dapat memenuhi syarat analisis multivariat regresi logistik, sehingga pada penelitian ini tetap tidak bisa dilakukannya analisis multivariat.

4.2. Pembahasan

Peneliti mengambil 47 data dari catatan rekam medik pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSISA Semarang pada periode Januari sampai dengan Juni 2021. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada bulan Januari 2021 adanya virus corona varian Delta (B1.617.2) di Indonesia dan kasusnya semakin melonjak karena varian delta ialah suatu jenis mutan dari virus COVID-19 yang dapat menular lebih cepat dan berpotensi tinggi menyebabkan keparahan yang lebih berat dibanding varian virus COVID-19 lainnya (Rashedi *et al.*, 2022).

Mayoritas jenis kelamin pada subjek penelitian ini adalah laki-laki sebanyak 25 pasien (53%) sedangkan pasien perempuan terdapat 22 pasien (47%) sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya menekankan bahwa laki-laki lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dibanding dengan

perempuan karena konsentrasi ACE-2 pada laki-laki lebih tinggi dan antibodi yang dihasilkan untuk melawan virus lebih rendah daripada perempuan (Damayanti *et al.*, 2022).

Pasien COVID-19 yang menjadi subjek penelitian ini mayoritas berusia 45-59 tahun, dimana masih tergolong usia produktif, hal tersebut sejalan dengan penelitian Elviani, Anwar dan Januar Sitorus (2021) disebutkan bahwa usia produktif berisiko terinfeksi COVID-19 lebih besar karena memiliki mobilitas, aktivitas, dan interaksi sosial yang tinggi (Elviani *et al.*, 2021).

Kemudian juga disebutkan pada penelitian sebelumnya bahwa usia paruh baya tersebut berkaitan dengan seiringnya penurunan fungsi jaringan, organ, dan kekebalan tubuh, sehingga mereka lebih mudah terserang penyakit dan sulit untuk dapat melawan infeksi yang masuk ke dalam tubuh yang pada akhirnya dapat rentan terinfeksi dibandingkan usia yang lebih muda (N. Tang *et al.*, 2020).

Pada penelitian ini, pasien paling banyak ditemukan dengan penyakit penyerta yaitu terdapat 36 pasien (77%) dan sisanya pasien yang tidak dengan penyakit penyerta yaitu 11 pasien (23%), pernyataan tersebut sejalan dengan penelitian Karya (2020) pada 130 pasien COVID-19 dengan 80 pasien memiliki riwayat penyakit, dan 50 pasien lainnya tidak dengan penyakit penyerta, hal tersebut erat kaitannya dengan tingginya konsentrasi ACE2 dan terjadinya inflamasi pada pasien yang memiliki riwayat penyakit

penyerta (DM, hipertensi, obesitas, PJK, PPOK) dibanding dengan pasien tidak dengan penyakit penyerta (Karya *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini, pasien paling banyak ditemukan dengan riwayat merokok 24 pasien (51%) dan sisanya 23 (49%) pasien tidak memiliki riwayat merokok. Pernyataan tersebut sejalan dengan penelitian Zhao *et al.* (2020) yang menunjukkan mayoritas pasien COVID-19 dengan riwayat merokok 75 pasien, dan sisanya 55 pasien tidak dengan riwayat merokok hal tersebut erat kaitannya pada perokok mengalami peningkatan reseptor ACE2 yang menyebabkan terinfeksi SARS-CoV-2 (Zhao *et al.*, 2020).

Selanjutnya, didapatkan data dari gejala pasien COVID-19 pada penelitian ini mayoritas dengan gejala batuk 37 pasien (79%), diikuti dengan gejala sesak napas 35 pasien (74%) dan demam pada 34 pasien (72%). Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Magdalena *et al.* (2021) pada 103 pasien COVID-19 menunjukkan mayoritas memiliki gejala demam (83,03%), batuk (81,82%), dan sesak napas (80,30%), gejala-gejala tersebut sering ditemukan pada pasien COVID-19 dikarenakan virus SARS-CoV-2 dapat menyerang sistem saluran pernapasan atas dan bawah (Magdalena *et al.*, 2021).

Pada penelitian ini uji bivariat nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19 didapatkan nilai $p = 0.308$ (nilai $p > 0.05$) yang artinya tidak terdapat korelasi yang bermakna antara nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19, hal tersebut sejalan dengan temuan dari studi retrospektif *cross-*

sectional menggunakan data dari total 1.057 kasus COVID-19 yang menunjukkan tidak terdapat korelasi yang bermakna secara statistik dengan tingkat keparahan COVID-19 (Abdulrahman *et al.*, 2021).

Pada penelitian sebelumnya juga dipaparkan nilai CT bukanlah tolak ukur untuk menilai keparahan atau kesembuhan pasien COVID-19 dan juga bukan sebagai patokan untuk menentukan infektivitas pasien COVID-19, selain hal tersebut, nilai CT dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya variabel pra-analitik, analitik, dan pasca analitik seperti teknik pengumpulan, jenis spesimen, waktu pengambilan sampel, kinetika virus, kondisi transportasi dan penyimpanan, ekstraksi asam nukleat RNA virus, hingga kit dan teknik yang berbeda bahkan pada proses yang sama akan tetapi jika kitnya berbeda bisa didapatkan hasil akhir yang berbeda (Long *et al.*, 2020).

Pada hasil uji analisis *spearman* korelasi riwayat merokok dengan Tingkat Keparahan COVID-19 didapatkan nilai $p = 0.367$ (nilai $p > 0.05$) hasil tersebut sejalan dengan hasil penelitian Daniel Puebla yang juga membuktikan tidak terdapat korelasi yang signifikan antara merokok dengan keparahan COVID-19, hal tersebut dibuktikan dengan nilai $p = 0.12$ ($p > 0.05$) (Puebla *et al.*, 2020).

Hasil analisis *spearman* korelasi usia dengan tingkat keparahan COVID-19 didapatkan nilai $p = 0.187$ ($p > 0.05$) tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara usia dengan tingkat keparahan COVID-19, kemudian pada hasil uji analisis bivariat jenis kelamin didapatkan nilai $p = 0.486$

($p > 0.05$) tidak terdapat korelasi yang bermakna antara jenis kelamin dengan tingkat keparahan COVID-19, kedua hasil tersebut sejalan dengan hasil penelitian Liana pada tahun 2022 yang menyatakan tidak adanya korelasi yang nyata antara usia dan jenis kelamin terhadap tingkat keparahan COVID-19 dengan uji statistik usia nilai $p = 1.000$ ($p > 0.05$) dan uji statistik jenis kelamin diperoleh nilai $p = 0.924$ ($p > 0.05$) yang menyatakan tidak ditemukannya korelasi nyata pada usia dan jenis kelamin terhadap tingkat keparahan COVID-19 (Liana Daud M *et al.*, 2022).

Kemudian, pada uji statistik analisis bivariat penyakit penyerta dengan tingkat keparahan COVID-19 didapatkan nilai $p = 0.583$ ($p > 0.05$), hal tersebut sejalan dengan penelitian Pandita *et al.* (2020) bahwa DM, hipertensi, obesitas, dan PJK terhadap tingkat keparahan COVID-19 didapatkan masing-masing nilai $p > 0.05$ (0.483; 0.4163; 0.0686; 0.3871) yang mana hal tersebut menunjukkan bahwa tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara penyakit penyerta DM, hipertensi, obesitas, dan PJK terhadap tingkat keparahan COVID-19 (Pandita *et al.*, 2021).

Kemudian pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Hasni didapatkan hasil analisis uji bivariat dengan nilai $p = 0.07$ ($p > 0.05$) yang menunjukkan bahwa tidak memiliki korelasi yang bermakna antara PPOK dengan tingkat keparahan COVID-19 (Hasni *et al.*, 2022).

Hasil penelitian pasien COVID-19 yang memiliki variabel (pasien dengan usia tua, jenis kelamin laki-laki, memiliki penyakit penyerta dan terdapat riwayat merokok) memiliki peluang terjangkit COVID-19 yang

lebih tinggi (Mahendra et al., 2022). Namun menariknya, tidak semua pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 dengan adanya salah satu variabel diatas mengalami kondisi COVID-19 yang lebih parah karena selain variabel yang disebutkan diatas sistem imun memiliki peran sentral dalam merespon infeksi virus COVID-19 dan sistem imun juga dipengaruhi oleh nutrisi, vitamin, mineral yang dikonsumsi serta hormon, aktivitas fisik, dan psikis yang kesemuanya itu secara kompleks berpengaruh pada imunitas tubuh (Yang et al., 2023).

Peran sistem imun tubuh memegang kunci utama terhadap masuknya kuman penyebab penyakit, termasuk patogen virus SARS-CoV-2 yang menyebabkan COVID-19, sistem imunitas tubuh memainkan peran sentral dalam perkembangan penyakit yang lebih parah. Memang benar, selama infeksi respon imun yang menyimpang dapat muncul, sehingga mengakibatkan pelepasan sitokin dan kemokin secara masif (badai sitokin), yang menyebabkan kerusakan jaringan paru dan sistemik, sehingga menyebabkan manifestasi klinis COVID-19 yang lebih parah (Sutradhar & Sarkar, 2021).

Perubahan genom virus SARS-CoV2 telah terdeteksi yang mengakibatkan munculnya varian baru. Protein S glikosilasi homotrimerik dari SARS-CoV-2 adalah kunci untuk masuk ke dalam sel inang. Protein S memiliki 2 subunit utama, bernama S1 dan S2. Unit S1 berperan sebagai pengenalan dan pengikatan reseptor, sedangkan unit S2 membantu fusi membran sel inang dan masuknya virus. Terbukti, unit S1 berisi NTD, RBD

dan RBM, SD1 dan SD2, sedangkan unit S2 meliputi wilayah FP, HR1, HR2, TM, dan CT (Shang *et al.*, 2020).

Peningkatan penularan varian delta telah dikaitkan dengan peningkatan mutasi kritis seperti D614G, L452R, P681R, K417N, dan T478K pada situs RBD dan NTD dari protein S SARS-CoV-2 varian delta yang akan berdampak meningkatkan transmisi penularan, kemampuan untuk menghindari respons imun dan antibodi penetralisir yang diinduksi vaksin (NABs) karena meningkatnya afinitas protein S dengan ACE2 sehingga menurunkan kemanjuran vaksin dan meningkatkan derajat keparahan secara signifikan (Mccallum *et al.*, 2021).

Mutasi substitusi pada P681R, terletak di lokasi pembelahan furin pada persimpangan S1/S2, secara signifikan meningkatkan kinetika replikasi varian delta melalui aktivitas fusogenik yang lebih tinggi, mutasi D614G mempengaruhi glikosilasi protein virus dan pembelahan protein S oleh serin protease untuk meningkatkan fusi membran, yang dapat meningkatkan infektivitas strain ini, mutasi L452R dan T478K menyebabkan berkurangnya kemampuan pengikatan ACE2 oleh antibodi varian B.1.617.2 pada inang dibandingkan dengan varian B.1.351 dan B.1.1.7. Akibatnya, infektivitas dan penularan varian B.1.617.2 meningkat semakin mengurangi netralisasi antibodi dan meningkatkan keparahan penyakit (Biswas *et al.*, 2022).

Berdasarkan bukti diatas, mutasi yang khas pada SARS-CoV-2 varian *delta* tersebut memiliki peningkatan penularan dan penurunan kemanjuran

vaksin dibandingkan dengan VOC lain seperti alfa dan beta (Dhawan *et al.*, 2022).

Target awal protein S SARS CoV-2 adalah reseptor ACE2, yang ada di permukaan sel inang. Setelah berikatan dengan ACE2, furin membelah protein S pada bentangan R–R–R pada sambungan S1/S2 dan TMPRSS2 pada subunit S2. Pembelahan protease ini membantu virus memasuki sel inang melalui jalur endositik. Selanjutnya, RNA virus dikenali oleh sensor pada aktivasi kinase hilir dari jalur pensinyalan NF κ B (Dhawan *et al.*, 2022).

Jalur tersebut memunculkan produksi berbagai sitokin pro-inflamasi termasuk TNF α , IL-1 β , dan IFN-I/III, tetapi IFN- I ditekan oleh komponen SARS CoV2 seperti Nsp8, protein M, ORF3b, dan Nsp13. Namun, hal tersebut memicu tingginya produksi respon imun yaitu sitokin dan kemokin pro-inflamasi dalam serum yang dihasilkan oleh neutrofil, sel dendritik, sel NK dan makrofag yang diinduksi oleh TNF α , IL-1 β , dan IFN-III yang pada akhirnya meningkatkan kadar sitokin pro-inflamasi IL-12, IL-6, IL-1, TNF- α dan IFN- γ sebagai respon inflamasi untuk melawan patogen penyebab (Shekhawat *et al.*, 2021).

Saat terjadinya infeksi virus SARS-CoV-2, IL-6 memiliki peran utama dalam terjadinya badai sitokin tersebut, dikarenakan sifatnya yang *pleiotropic* (mampu mengontrol dua jalur respons imun skaligus), yakni dari jalur respon imun anti-inflamasi IL-6 berubah menjadi jalur pro-inflamasi sehingga terjadinya ketidakseimbangan dan meningkatnya produksi sitokin

pro-inflamasi kemudian dapat memicu terjadinya badai sitokin (Mccallum *et al.*, 2021).

Peran IL-6 sebagai sitokin pro-inflamasi pada respons imun yaitu bertindak sebagai pendorong imunopatologi yang disebabkan oleh virus dengan menginduksi produksi IL-27 oleh monosit dan makrofag di saluran pernafasan, IL-6 mampu mempengaruhi semua jenis sel respons imun dengan cara mengikat transmembran (*cis-signaling*) atau bentuk larut (*trans-signaling*) dari IL-6R dan membentuk gp130 kompleks kemudian mengaktifkan efektor JAK (*Janus Kinase*) yang merupakan mediator penting dalam terjadinya badai sitokin, selain itu teraktivasi jalur tersebut dapat dengan mudah menyebabkan pematangan sel T naif menjadi sel T efektor, ekspresi VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) pada sel endotel, permeabilitas vaskular meningkat, dan kontraktilitas miokard menurun, hal tersebut berkontribusi terhadap kerusakan organ hingga kematian pada pasien COVID-19 (Gatti *et al.*, 2021).

Disisi lain, IL-6 juga memiliki peran sebagai bagian dari fungsi anti-inflamasi, yaitu terlibat meningkatkan respons Th2 sekaligus menghambat proliferasi sel Th1. Hal ini terjadi melalui dua mekanisme : Pertama, dengan menstimulasi CD4+ Sel T mensekresi IL-4 sehingga mengarahkan respons terhadap Th2 dan kedua, dengan menekan IFN- γ ekspresi dengan CD4+ Sel T yang biasanya mendorong polarisasi Th1 dan penting untuk tanggapan antivirus yang efektif (Grifoni *et al.*, 2020).

Peningkatan kadar IL-6 menempati posisi utama dalam memulai dan mempotensiasi badai sitokin, ini juga membantu dalam memprediksi tingkat keparahan penyakit & kematian pada COVID-19, yang kemudian dikaitkan dengan ARDS, peningkatan kebutuhan ventilasi mekanis, lama rawat inap di rumah sakit, skor SOFA yang lebih buruk, kerusakan beberapa organ, dan masuk ke unit perawatan intensif (Shekhawat *et al.*, 2021).

Kemudian juga didukung dengan adanya penelitian retrospektif sebelumnya yang dilakukan di dua rumah sakit menunjukkan tingkat IL-6 yang lebih tinggi pada kasus yang lebih parah, disertai kebutuhan oksigen aliran tinggi dibanding dengan pasien kadar IL-6 yang lebih rendah (Riveiro-Barciela *et al.*, 2020).

Produksi sitokin yang tidak terkendali ini memicu badai sitokin yang diikuti dengan hiperinflamasi, kerusakan organ dan dengan cepat memperburuk penyakit dalam kondisi parah (Biswas *et al.*, 2022). Sehingga, dapat disimpulkan terkait pembahasan diatas, dari jumlah sitokin yang dihasilkan tersebut, sistem imun sangat mempengaruhi dengan terjadinya keparahan pada pasien COVID-19.

Penelitian ini memiliki beberapa kekurangan. Kekurangan dalam penelitian ini dilakukan hanya mengambil data pada periode Januari-Juni tahun 2021, yang mana pada periode tersebut sedang maraknya COVID-19 varian delta, yaitu salah satu mutan yang sangat ganas dibanding virus varian COVID-19 lainnya.

Kemudian kekurangan lainnya pada penelitian ini adalah pengambilan data oleh DPJP rekam medis hanya berdasarkan anamnesis semata, tanpa dilakukan skrining dan pemeriksaan lanjutan untuk mengetahui komorbid pasien sehingga penilaian terkait komorbid tidak akurat dan penggunaan data sekunder, dimana peneliti hanya melihat data dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang tanpa melakukan pemeriksaan atau berhubungan langsung dengan pasien, hal tersebut dimungkinkan terdapat beberapa data pasien yang terlewat sehingga tidak tercatat dalam rekam medis.



BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian observasional analitik mengenai korelasi nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang, maka dapat disimpulkan sebagai berikut :

- 5.1.1. Tidak didapatkan korelasi antara nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang.
- 5.1.2. Nilai CT (*Cycle Threshold*) pada penelitian ini, berdasarkan *viral load* SARS-CoV-2 diklasifikasikan berdasarkan jumlah materi genetiknya menjadi tiga tingkatan yaitu rendah (<20), sedang (20-30), dan tinggi (≥ 31) pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSISA Semarang.
- 5.1.3. Tingkat Keparahan pada penelitian ini diklasifikasikan berdasarkan tanda dan gejala klinis pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang menjadi tiga tingkatan yaitu ringan, sedang, dan berat/kritis.
- 5.1.4. Penelitian ini tidak terdapat variabel (nilai CT, usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, dan riwayat merokok) yang berkorelasi signifikan terhadap tingkat keparahan COVID-19.

5.2. Saran

Saran untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian selain pada periode Januari-Juni 2021, yang berguna untuk mengetahui tingkat keparahan dan infektivitas dari varian COVID-19 lainnya, yang kemudian dapat dibandingkan dengan varian delta.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdulrahman, A., Mallah, S. I., & Alqahtani, M. (2021). COVID-19 viral load not associated with disease severity: findings from a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06376-1>
- Alhaidari, F., Almuhaideb, A., Alsunaidi, S., Ibrahim, N., Aslam, N., Khan, I. U., Shaikh, F., Alshahrani, M., Alharthi, H., Alsenbel, Y., & Alalharith, D. (2021). E-triage systems for covid-19 outbreak: Review and recommendations. In *Sensors* (Vol. 21, Issue 8). <https://doi.org/10.3390/s21082845>
- Aniek Puspitosari, & Ninik Nurhidayah. (2022). Pengaruh Progressive Muscle Relaxation Terhadap Tingkat Hipertensi Pada Middle Adulthood Di Desa Kemiri Kecamatan Kebakkramat Kabupaten Karanganyar. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 2(2), 1–5. <https://doi.org/10.55606/jikki.v2i2.274>
- Biswas, B., Chattopadhyay, S., Hazra, S., Hansda, A. K., & Goswami, R. (2022). COVID-19 pandemic: the delta variant, T-cell responses, and the efficacy of developing vaccines. *Inflammation Research*, 71(4), 377–396. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01555-5>
- Boechat, J. L., Chora, I., Morais, A., & Delgado, L. (2021). The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – Current perspectives. *Pulmonology*, 27(5), 423–437. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.008>
- Brier, J., & lia dwi jayanti. (2020). *Tinjauan Pustaka*. 21(1), 1–9. <http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JKM/article/view/2203>
- Bruns, D. P., Kraguljac, N. V., & Bruns, T. R. (2020). COVID-19: Facts, Cultural Considerations, and Risk of Stigmatization. *Journal of Transcultural Nursing*, 31(4), 326–332. <https://doi.org/10.1177/1043659620917724>
- Cardone, M., Yano, M., Rosenberg, A. S., & Puig, M. (2020). Lessons Learned to Date on COVID-19 Hyperinflammatory Syndrome: Considerations for Interventions to Mitigate SARS-CoV-2 Viral Infection and Detrimental Hyperinflammation. *Frontiers in Immunology*, 11(May). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01131>
- Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. Bin, & Bernardini, S. (2020). The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(6), 365–388. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>

- Dafallah Albashir, A. A. (2020). The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 20(4), E109–E113. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.2020-0239>
- Dahlan, M. S. (2017). *Metode MSD: Pintu Gerbang Memahami Epidemiologi, Biostatistik, dan Metode Penelitian* (2nd ed.). PT. Epidemiologi Indonesia.
- Damo, N. Y., Porotu'o, J. P., Rambert, G. I., & Rares, F. E. S. (2021). Diagnostik Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) dengan Pemeriksaan Laboratorium Mikrobiologi Klinik. *Jurnal E-Biomedik*, 9(1), 77–86. <https://doi.org/10.35790/ebm.v9i1.31899>
- Dhawan, M., Sharma, A., Priyanka, Thakur, N., Rajkhowa, T. K., & Choudhary, O. P. (2022). Delta variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2: Mutations, impact, challenges and possible solutions. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 18(5). <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2068883>
- Elviani, R., Anwar, C., & Januar Sitorus, R. (2021). Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19. *JAMBI MEDICAL JOURNAL “Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan,”* 9(1), 204–209. <https://doi.org/10.22437/jmj.v9i1.11263>
- 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>
- Gatti, M., Turrini, E., Raschi, E., Sestili, P., & Fimognari, C. (2021). Janus kinase inhibitors and coronavirus disease (Covid)- 19: Rationale, clinical evidence and safety issues. *Pharmaceuticals*, 14(8), 1–22. <https://doi.org/10.3390/ph14080738>
- Gennaro, F. Di, Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racalbuto, V., Veronese, N., & Smith, L. (2020). Fasting as a Way to Boost Your Immune System | Universitas Gadjah Mada. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2690), 1–11. <https://www.ugm.ac.id/en/news/19336-fasting-as-a-way-to-boost-your-immune-system>
- Grace, C. (2020). Manifestasi Klinis dan Perjalanan Penyakit pada Pasien Covid-19. *Majority*, 9, 49–55.
- Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S. I., Mateus, J., Dan, J. M., Moderbacher, C. R., Rawlings, S. A., Sutherland, A., Premkumar, L., Jadi, R. S., Marrama, D., de Silva, A. M., Frazier, A., Carlin, A. F., Greenbaum, J. A., Peters, B., Krammer, F., Smith, D. M., Crotty, S., & Sette, A. (2020).

- Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*, 181(7), 1489-1501.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
- Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*, 41(12), 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
- Hasni, I., Nursal, D. G. A., Markolinda, Y., Masrizal, M., & Yusmayanti, Y. (2022). Faktor Risiko Merokok, Komorbid Dengan Keparahan Covid-19 (Systematic Review & Meta-Analysis). *Jurnal Kesmas (Kesehatan Masyarakat) Khatulistiwa*, 9(2), 81. <https://doi.org/10.29406/jkkm.v9i2.3423>
- Karya, K. W. S., Suwidnya, I. M., & Wijaya, B. S. (2021). Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19. *Intisari Sains Medis*, 12(2), 708–717. <https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.1143>
- Kementerian Kesehatan RI. (2020). Pedoman Pencegahan dan Pengendalian CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) Revisi ke-5. *Jakarta: Kementerian Kesehatan Indonesia*, 5(2), 1–214.
- Kemntrian Kesehatan. (2020). Pedoman COVID REV-4. *Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)*, 1(Revisi ke-4), 1–125.
- Kreutz, R., Algharably, E. A. E. H., Azizi, M., Dobrowolski, P., Guzik, T., Januszewicz, A., Persu, A., Prejbsiz, A., Riemer, T. G., Wang, J. G., & Burnier, M. (2020). Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: Implications for covid-19. *Cardiovascular Research*, 116(10), 1688–1699. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>
- Liana Daud M, Ester Nelwan J, & Tamardy Ratag B. (2022). Hubungan Antara Umur Dan Jenis Kelamin Dengan Kejadian Coronavirus Disease-19 Di Kotan Bitung Tahun 2020. *Jurnal KESMAS*, 11(1), 190–195. <https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/kesmas/article/viewFile/39215/35622>
- Lim, J. H., Jung, H. Y., Choi, J. Y., Park, S. H., Kim, C. D., Kim, Y. L., & Cho, J. H. (2020). Hypertension and electrolyte disorders in patients with COVID-19. *Electrolyte and Blood Pressure*, 18(2), 23–30. <https://doi.org/10.5049/EBP.2020.18.2.23>
- Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li, W., Wang, B., Sutter, K., Trilling, M., Lu, M., Dittmer, U., & Yang, D. (2020). Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic

- coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 491–494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
- Long, Q. X., Tang, X. J., Shi, Q. L., Li, Q., Deng, H. J., Yuan, J., Hu, J. L., Xu, W., Zhang, Y., Lv, F. J., Su, K., Zhang, F., Gong, J., Wu, B., Liu, X. M., Li, J. J., Qiu, J. F., Chen, J., & Huang, A. L. (2020). Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine*, 26(8), 1200–1204. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
- Magdalena, Sugiri, Y. jane, Tantular, R., & Listyoko, A. (2021). Karakteristik Klinis Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang. *Jurnal Respirologi Indonesia*, 41(1), 7–14.
- Mahendra, E., Tosepu, R., & Asriati. (2022). HUBUNGAN KOMORBID DENGAN KEPARAHAN COVID-19 DI RUMAH SAKIT DARURAT COVID-19 WISMA ATLET KEMAYORAN JAKARTA PUSAT TAHUN 2022 1 Prodi Kesehatan Masyarakat , Pasca Sarjana Universitas Halu Oleo , Kendari , Indonesia 2 Fakultas Kesehatan Masyarakat , U. *Ilmiah Olahraga*, 289–300.
- Marzuki, I. (2021). *COVID-19: Seribu Satu Wajah – KITA MENULIS* (Issue February). <https://kitamenulis.id/2021/02/05/covid-19-seribu-satu-wajah/>
- Mccallum, M., Bassi, J., Marco, A. De, Chen, A., Walls, A. C., Iulio, J. Di, Tortorici, M. A., Navarro, M., Silacci-fregni, C., Saliba, C., Sprouse, K. R., Agostini, M., Pinto, D., Culap, K., Bianchi, S., Jaconi, S., Cameroni, E., Bowen, J. E., Tilles, S. W., ... Virgin, H. W. (2021). *Variant of Concern*. 654(August), 648–654.
- Mohamed, M. S., Moulin, T. C., & Schiöth, H. B. (2021). Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*, 71(1), 3–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02536-6>
- Nile, S. H., Nile, A., Qiu, J., Li, L., Jia, X., & Kai, G. (2020). COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 53, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>
- Osler, S. (2020). Coronavirus Outbreak. *American Bar Association and a Committee of Publishers and Associations.*, 1–83.
- P2PTM Kemenkes RI. (2019). Kendalikan Hipertensi dengan PATUH. Apa itu PATUH? *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*. <https://ayosehat.kemkes.go.id/kendalikan-hipertensi-dengan-gerakan-patuh%0Ahttps://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/hipertensi-penyakit-jantung-dan-pembuluh-darah/kendalikan-hipertensi-dengan->

patuh-apa-itu-patuh

- Pandita, A., Gillani, F. S., Shi, Y., Hardesty, A., McCarthy, M., Aridi, J., Farmakiotis, D., Chiang, S. S., & Beckwith, C. G. (2021). Predictors of severity and mortality among patients hospitalized with COVID-19 in Rhode Island. *PLoS ONE*, *16*(6 June), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252411>
- Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia. (2020). *Arti Klinis Nilai CT* (pp. 1–4). <https://pamki.or.id/wp-content/uploads/2020/08/Arti-Klinis-Nilai-Ct.pdf>
- Pietrobon, A. J., Teixeira, F. M. E., & Sato, M. N. (2020). Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Frontiers in Immunology*, *11*(October), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579220>
- Pinto, B. G. G., Oliveira, A. E. R., Singh, Y., Jimenez, L., Gonçalves, A. N. A., Ogawa, R. L. T., Creighton, R., Peron, J. P. S., & Nakaya, H. I. (2020). ACE2 expression is increased in the lungs of patients with comorbidities associated with severe COVID-19. *Journal of Infectious Diseases*, *222*(4), 556–563. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa332>
- Puebla, D., Watts, A., Seashore, J., & Polychronopoulou, E. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. January.*
- Punchoo, R., Bhoora, S., & Bangalee, A. (2022). Laboratory considerations for reporting cycle threshold value in COVID-19. *Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *33*(2), 80–93.
- Putri, Putra, & Mariko. (2021). *Majalah Kedokteran Andalas. Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 Di Sumatera Barat*, *44*(2), 104–111.
- 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. *Diagnostics*, *11*(6). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061091>
- Rao, S. N., Manissero, D., Steele, V. R., & Pareja, J. (2020). A Narrative Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in

the Context of COVID-19. *Infectious Diseases and Therapy*, 9(3), 573–586. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00324-3>

- Rashedi, R., Samieefar, N., Akhlaghdoust, M., & Mashhadi, M. (2022). *Delta Variant : The New Challenge of COVID-19 Pandemic , an Overview of Epidemiological , Clinical , and Immune Characteristics*. 93(4), 1–10. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i1.12210>
- Rhee, C., Kanjilal, S., Baker, M., & Klompas, M. (2021). Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation? *Clinical Infectious Diseases*, 72(8), 1467–1474. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1249>
- Riveiro-Barciela, M., Labrador-Horrillo, M., Camps-Relats, L., Gonzalez-Sans, D., Ventura-Cots, M., Terrones-Peinador, M., Nuñez-Conde, A., Martinez-Gallo, M., Hernandez, M., Anton, A., Gonzalez, A., Pujol-Borrell, R., & Martinez-Valle, F. (2020). Simple predictive models identify patients with COVID-19 pneumonia and poor prognosis. *PLoS ONE*, 15(12) (December), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244627>
- Santos-López, G., Cortés-Hernández, P., Vallejo-Ruiz, V., & Reyes-Leyva, J. (2021). Sars-cov-2: Basic concepts, origin and treatment advances. *Gaceta Medica de Mexico*, 157(1), 84–89. <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000524>
- Sen, S., Chakraborty, R., Kalita, P., & Pathak, M. P. (2021). Diabetes mellitus and COVID-19: Understanding the association in light of current evidence. *World Journal of Clinical Cases*, 9(28), 8327–8339. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i28.8327>
- Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861–880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
- Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye, G., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(21). <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
- Shekhawat, J., Gauba, K., Gupta, S., Purohit, P., Mitra, P., Garg, M., Misra, S., Sharma, P., & Banerjee, M. (2021). Interleukin-6 Perpetrator of the COVID-19 Cytokine Storm. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 36(4), 440–450. <https://doi.org/10.1007/s12291-021-00989-8>
- Singanayagam, A., Patel, M., Charlett, A., Bernal, J. L., Saliba, V., Ellis, J., Zambon, M., & Gopal, R. (2020). *Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19*,

England, January to May 2020. 60(May), 1–5.

- Singh, D., Mathioudakis, A. G., & Higham, A. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 28(2), 76–83. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000834>
- Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian Journal of Pediatrics*, 87(4), 281–286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
- Sukmana, M., & Yuniarti, F. A. (2020). The Pathogenesis Characteristics and Symptom of Covid-19 in the Context of Establishing a Nursing Diagnosis. *Jurnal Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan*, 3(1), 21. <https://doi.org/10.30872/j.kes.pasmi.kal.v3i1.3748>
- Surtaryo, Sabrina, dea sella, Sagoro, L., & Yang, N. (2020). Buku Praktis Penyakit Virus Corona 19 (COVID-19). In *Gadjah Mada University Press* (Vol. 53, Issue 9). https://pustaka-digital.kemdikbud.go.id/slims/index.php?p=show_detail&id=1931
- Sutradhar, J., & Sarkar, B. R. (2021). The Effect on the Immune System in the Human Body Due to COVID-19: An Insight on Traditional to Modern Approach as a Preventive Measure. *Journal of Pharmacopuncture*, 24(4), 165–172. <https://doi.org/10.3831/KPI.2021.24.4.165>
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
- Tang, Y., Schmitz, J. E., Persing, D. H., & Stratton, C. W. (2020). crossm Challenges. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(6), 1–9.
- Trunfio, M., Venuti, F., Alladio, F., Longo, B. M., Burdino, E., Cerutti, F., Ghisetti, V., Bertucci, R., Picco, C., Bonora, S., Perri, G. Di, & Calcagno, A. (2021). COVID-19 Symptomatic Patients. *Viruses*, 13(281), 1–14.
- Vandenberg, O., Martiny, D., Rochas, O., van Belkum, A., & Kozlakidis, Z. (2021). Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(3), 171–183. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00461-z>
- Weissleder, R., Lee, H., Ko, J., & Pittet, M. J. (2020). COVID-19 diagnostics in context. *Science Translational Medicine*, 12(546), 1–6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc1931>

- Willim, H. A., Ketaren, I., & Supit, A. I. (2020). Dampak Coronavirus Disease 2019 terhadap Sistem Kardiovaskular. *E-CliniC*, 8(2), 237–245. <https://doi.org/10.35790/ec1.v8i2.30540>
- Xu, M., Wang, D., Wang, H., Zhang, X., Liang, T., Dai, J., Li, M., Zhang, J., Zhang, K., Xu, D., & Yu, X. (2020). COVID- 19 diagnostic testing: Technology perspective. *Clinical and Translational Medicine*, 10(4), 1–15. <https://doi.org/10.1002/ctm2.158>
- Yang, F., Dengan, B., Epidemiologi, D., Masyarakat, F. K., & Hasanuddin, U. (2023). *Faktor yang berhubungan dengan kadar antibodi covid-19 pada masyarakat di kabupaten gowa tahun 2022*.
- Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R., Wu, Y., Huang, J., Lian, N., Deng, Y., & Lin, S. (2020). The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 1915–1921. <https://doi.org/10.1002/jmv.25889>

