

**HUBUNGAN *CYCLE THRESHOLD* (CT) *VALUE* RT-PCR DENGAN
ANGKA MORTALITAS PADA PASIEN**

COVID-19

**Penelitian Observasional Terhadap Pasien COVID-19 di Rumah Sakit
Umum Daerah (RSUD) Ratu Zalecha Martapura**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai sarjana kedokteran



Disusun oleh :

Muhammad Hibbie Fayumi

30101900127

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2025

SKRIPSI

HUBUNGAN *CYCLE THRESHOLD (CT) VALUE* RT-PCR DENGAN ANGKA MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19

Penelitian Observasional Terhadap Pasien COVID-19 di Rumah Sakit

Umum Daerah (RSUD) Zalecha Martapura

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Muhammad Hibbie Fayumi

30101900127

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal 23 Januari 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



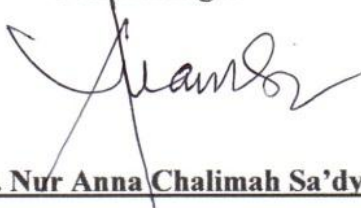
Dr. dr. Chodidjah M.Kes

Anggota Tim Penguji



dr. Rahayu Sp.MK., M.Biomed

Pembimbing II



dr. Nur Anna Chalimah Sa'dyah,

Sp.PD-KEMD, FINASIM



dr. Anita Soraya Soetoko M.Sc



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Muhammad Hibbie Fayumi

NIM : 30101900127

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul :

**“HUBUNGAN *CYCLE THRESHOLD* (CT) *VALUE* RT-PCR DENGAN
ANGKA MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19**

**Penelitian Observasional Terhadap Pasien COVID-19 di Rumah Sakit
Umum Daerah (RSUD) Ratu Zalecha Martapura”**

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

Semarang, 25 Februari 2025



Handwritten signature of Muhammad Hibbie Fayumi.

Muhammad Hibbie Fayumi

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirrabbi lalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas semua anugerah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“HUBUNGAN NILAI *CYCLE THRESHOLD* (CT) *VALUE* RT-PCR DENGAN ANGKA MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19 Penelitian Observasional Terhadap Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Ratu Zalecha Martapura”** ini dapat terselesaikan.

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 banyak terima kasih kepada:

1. DR.dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,S.H., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. dr. Chodidjah M.Kes dan dr. Nur Anna Chalimah Sa'dyah, Sp.PD-KEMD, FINASIM selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya Skripsi ini.
3. dr. Rahayu Sp.MK.,M.Biomed dan dr. Anita Soraya Soetoko M.Sc, selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.

4. Ibunda Siti Noor Rahmah, dan Ayahanda Syihab Fayumi, Figa Rizfa Zazila dan Fatimah Qonita yang telah memberikan kasih sayang, fasilitas, dukungan dan doa yang tiada henti selama penyusunan Skripsi ini.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya bisa berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 25 Februari 2025

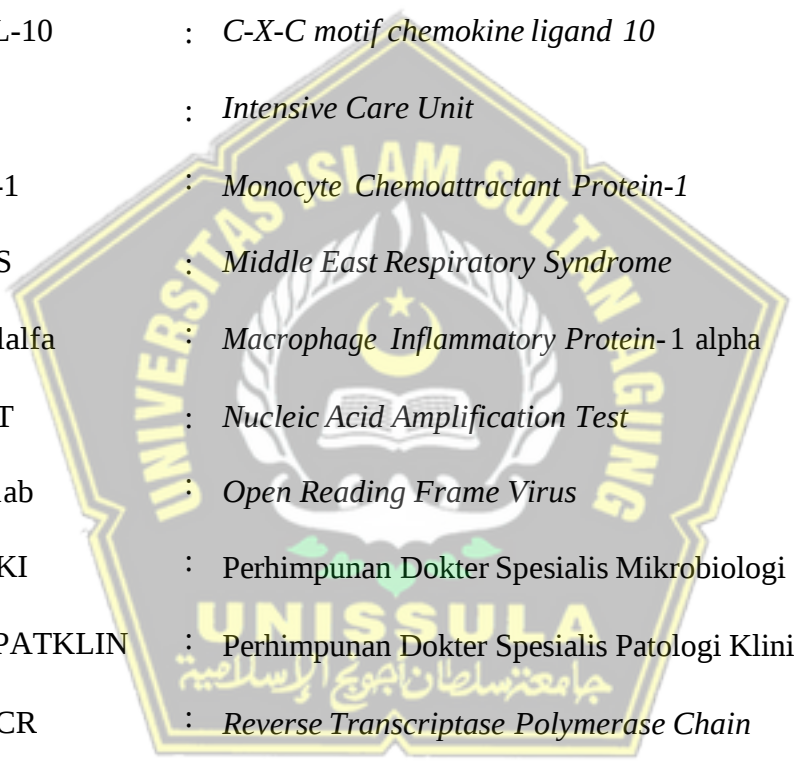
Muhammad Hibbie Fayumi

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	viii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
INTISARI.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.4.1 Manfaat Teoritis	3
1.4.2 Manfaat Praktis	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 COVID-19.....	4
2.1.1 Gambaran Umum.....	4
2.2.2 Etiologi.....	5
2.2.3 Patogenesis.....	6
2.3.4 Diagnosis.....	7
2.2 Mortalitas.....	8
2.3 <i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)</i>	8
2.3.1 Definisi.....	8
2.3.2 Interpretasi CT Value	10
2.3.3 Faktor yang Mempengaruhi CT Value	10

2.4	<i>Cycle Threshold (CT) Value</i>	11
2.5	Hubungan <i>CT Value</i> dengan Angka Mortalitas	12
2.6	Kerangka Teori.....	13
2.7	Kerangka Konsep	13
2.8	Hipotesis Penelitian.....	13
BAB III ETODE PENELITIAN		14
3.1	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	14
3.2	Variabel	14
3.2.1	Variabel Bebas	14
3.2.2	Variabel Terikat	14
3.3	Definisi Operasional.....	14
3.3.1	<i>CT Value</i>	14
3.3.2	Mortalitas	15
3.4	Populasi dan Sampel	15
3.4.1	Populasi Penelitian.....	15
3.4.2	Sampel.....	16
3.5	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	18
3.5.1	Instrumen Penelitian	18
3.5.2	Bahan Penelitian	18
3.6	Cara Penelitian.....	18
3.7	Tempat dan Waktu Penelitian	18
3.8	Alur Penelitian.....	19
3.9	Analisis Hasil	19
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		20
4.1	Hasil Penelitian.....	20
4.2	Pembahasan	22
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		27
5.1	Kesimpulan.....	27
5.2	Saran.....	27
DAFTAR PUSTAKA		28
LAMPIRAN.....		32

DAFTAR SINGKATAN



ACE 2	: <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>
cDNA	: <i>complementary DNA</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CT	: <i>Cycle Threshold</i>
CXCL-10	: <i>C-X-C motif chemokine ligand 10</i>
ICU	: <i>Intensive Care Unit</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
MIP-1 α	: <i>Macrophage Inflammatory Protein-1 α</i>
NAAT	: <i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
ORF1ab	: <i>Open Reading Frame Virus</i>
PAMKI	: <i>Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia</i>
PDS PATKLIN	: <i>Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Karakteristik Sampel Penelitian	20
Tabel 4.2	Distribusi Frekuensi Pasien Berdasarkan CT <i>Value</i> berdasarkan Komorbid	21
Tabel 4.3	Hubungan <i>Cycle Threshold</i> (CT) <i>Value</i> dengan angka mortalitas pada pasien COVID-19 dengan Uji <i>Chi-Square</i>	22



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Kerangka Teori.....	13
Gambar 2.2 Kerangka Konsep	13
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	19



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	32
Lampiran 2. Surat Izin.....	33
Lampiran 3. Hasil Data	34
Lampiran 4. Surat Selesai Penelitian.....	38
Lampiran 5. Data Analisis Statistik.....	39
Lampiran 6. Surat Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi	42



INTISARI

COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. CT Value menggambarkan jumlah virus dalam tubuh, dengan *viral load* tinggi ditandai oleh CT Value yang rendah. *Viral load* yang tinggi dikaitkan dengan tingkat kematian yang tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan CT Value RT-PCR dengan angka mortalitas pada pasien COVID-19 di RSUD Ratu Zalecha Martapura.

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain *cross sectional*. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan metode *consecutive sampling*. Sampel penelitian ini berjumlah 82 pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data CT Value dan mortalitas pasien menggunakan data sekunder yang berasal dari rekam medis. Uji statistik yang digunakan adalah uji *Chi-Square* dengan program SPSS.

Pada penelitian ini menggunakan 82 responden dan didapatkan sebagian besar pasien COVID-19 memiliki hasil CT Value positif kuat yaitu ada 40 pasien (48,8%), positif sedang ada 26 subjek (31,7%), dan positif lemah yaitu sebanyak 16 subjek (19,5%). Pasien hidup dengan jumlah positif kuat ada 23 pasien (57,5%), positif sedang ada 21 pasien (80,8%), dan positif lemah ada 15 pasien (93,8%), adapun pasien meninggal yakni positif kuat ada 17 pasien (42,5%), positif sedang ada 5 pasien (19,2%), dan positif lemah ada 1 pasien (6,3%) Berdasarkan hasil analisis terdapat hubungan yang signifikan antara CT Value dengan angka mortalitas dengan nilai $p\text{ Value} = 0,012$ ($p < 0,05$).

Kesimpulan pada penelitian ini ialah terdapat hubungan CT Value RT-PCR dengan angka mortalitas pasien COVID-19 di RSUD Ratu Zalecha Martapura.

Kata kunci: Mortalitas, CT Value, RT-PCR, COVID-19

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus merupakan keluarga besar virus yang menyebabkan penyakit pada manusia dan hewan. *Coronavirus* jenis baru ditemukan pada manusia sejak kejadian luar biasa muncul di Wuhan Cina, pada Desember 2019, kemudian diberi nama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV2), dan menyebabkan penyakit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) (Kemenkes, 2022). Salah satu metode untuk menentukan seseorang terjangkit COVID-19 adalah menggunakan pemeriksaan *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). CT Value adalah jumlah siklus yang diperlukan untuk mendeteksi virus tersebut dengan berhentinya mesin PCR pada saat virus terdeteksi. Penelitian menyebutkan semakin rendah CT Value maka semakin tinggi pula tingkat kematian pasien COVID-19

Menurut data yang didapat dari WHO dari tanggal 3 Januari 2020 tercatat kasus global sebanyak 761.402.282 termasuk 6.887.000 yang meninggal. Benua Asia tercatat 219.640.000 jiwa dengan yang meninggal 1.550.000 juta orang, di Indonesia sendiri berdasarkan update data situasi COVID-19 didapatkan 6.744.873 termasuk 161.013 yang meninggal. Kalimantan Selatan dengan 89.355 orang dan kematian 2.612 orang (Kemenkes, 2022).

Penelitian Shah *et al.* (2020) melaporkan bahwa tidak terdapat hubungan CT Value dan tingkat keparahan penyakit atau kematian pada pasien dengan penyakit COVID-19 di sisi lain penelitian *systematic review* yang dilakukan oleh Rao *et al.* (2021), dimana terdapat 11 penelitian yang melaporkan adanya korelasi antara CT Value dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien rawat inap. Enam dari penelitian tersebut melaporkan hubungan yang signifikan secara statistik antara CT Value dan keparahan penyakit. Dua lainnya tidak menunjukkan signifikansi statistik, sedangkan tiga penelitian lainnya tidak menunjukkan hubungan CT Value dan keparahan penyakit, dari perbedaan-perbedaan hasil penelitian tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan sebuah penelitian untuk memperkuat hasil penelitian terdahulu bagaimana keterkaitan antara CT Value dengan tingkat kematian (mortalitas) pasien rawat inap COVID-19.

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti mengajukan penelitian yang berjudul “*HUBUNGAN CYCLE THRESHOLD (CT) VALUE RT-PCR DENGAN ANGKA MORTALITAS PADA PASIEN COVID-19 Penelitian Observasional Terhadap Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Ratu Zalecha Martapura*”. RSUD Ratu Zalecha Martapura menjadi rumah sakit rujukan di daerah Kalimantan Selatan dan banyak kasus COVID-19 yang ada di Kalimantan Selatan ditangani di rumah sakit ini.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan CT Value dengan mortalitas pada pasien COVID-19 di RSUD Ratu Zalecha Martapura?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan *CT Value* dengan mortalitas pada pasien COVID-19 di RSUD Ratu Zalecha Martapura.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran *CT Value* pada pasien COVID-19 rawat inap di RSUD Ratu Zalecha Martapura.
2. Menganalisis mortalitas pasien rawat inap RSUD Ratu Zalecha Martapura dari *CT Value*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Secara teoritis, penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pengetahuan tentang bagaimana hubungan *CT Value* dengan mortalitas pada pasien COVID-19.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Sebagai sumber referensi yang dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan ilmu pengetahuan dan pengambilan keputusan dalam penanganan pasien COVID-19, sehingga resiko keparahan dan kematian semakin kecil
2. Meningkatkan pengetahuan tentang pentingnya *CT Value*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19

2.1.1 Gambaran Umum

COVID-19 pertama kali terdeteksi pada bulan Desember di Wuhan, provinsi Hubei, China dengan gejala virus pneumonia seperti demam, batuk, dan kelelahan. Selain itu, pada kasus yang parah, menyebabkan dispnea dan infiltrat paru bilateral. Saat itu, virus penyebabnya masih belum diketahui. Pada 9 Januari 2020, China mengumumkan telah mengidentifikasi betacoronavirus baru sebagai penyebab wabah pneumonia pada saat itu. Penyebarannya begitu cepat sehingga pada 30 Januari 2020, WHO mengeluarkan pernyataan yang menyatakan virus corona baru sebagai darurat kesehatan masyarakat yang menjadi perhatian internasional. Pada 11 Februari, Komite Internasional Taksonomi Virus menamai virus tersebut "SARS-CoV-2" dan WHO menamai penyakit tersebut "COVID-19" (Hu *et al.*, 2021).

Penyebaran virus ini melalui penularan dari orang ke orang, di mana orang yang terinfeksi mengeluarkan tetesan pernapasan saat batuk atau bersin. Kontak dengan tetesan kemudian menembus melalui permukaan mukosa mata, hidung atau mulut. SARS-CoV-2 diketahui ditularkan melalui tetesan mikroskopis menular yang cukup

kecil untuk melayang di udara dan menginfeksi orang lain pada jarak lebih dari 2 meter. CDC melaporkan bahwa sebagian besar penularan disebabkan oleh kontak dekat dengan virus. Masa inkubasi dari masuknya virus hingga timbulnya gejala adalah sekitar 5 hingga 14 hari. Saat ini, pasien dapat menularkan virus meski tidak memiliki gejala. (Lancet Respiratory Medicine, 2020).

2.2.2 Etiologi

Penyebab COVID-19 adalah virus yang tergolong dalam *family coronavirus*. *Coronavirus* merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Terdapat 4 struktur protein utama pada *Coronavirus* yaitu: protein N (*nukleokapsid*), glikoprotein M (*membran*), glikoprotein *spike* S (*spike*), protein E (*selubung*). *Coronavirus* tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae*. *Coronavirus* ini dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Terdapat 4 genus yaitu *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus*, dan *deltacoronavirus*. Sebelum adanya COVID-19, ada 6 jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu HCoV-229E (*alphacoronavirus*), HCoV-OC43 (*betacoronavirus*), HCoV-NL63 (*alphacoronavirus*), HCoV-HKU1 (*betacoronavirus*), SARS-CoV (*betacoronavirus*), dan MERS-CoV (*betacoronavirus*) (Kemenkes, 2020).

Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus *betacoronavirus*, umumnya berbentuk bundar dengan

beberapa pleomorfik, dan berdiameter 60-140 nm. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *coronavirus* yang menyebabkan wabah SARS pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) memberikan nama penyebab COVID-19 sebagai SARS-CoV-2 (Kemenkes, 2020).

2.2.3 Patogenesis

Virus kemudian menempel pada lapisan sel epitel hidung dan berikatan dengan reseptor ACE 2, reseptor utama bagi virus untuk masuk ke dalam sel. Virus yang menyerang mulai berkembang biak dan menyebar secara lokal, di mana sistem kekebalan saat ini terbatas. Virus terus melakukan perjalanan dari sel epitel hidung ke sel epitel saluran pernapasan bagian atas, yaitu saat gejala seperti demam, batuk kering, dan malaise mulai muncul. Pada titik ini, respon imun yang timbul adalah pelepasan ligan kemokin motif C-X-C dan interferon. Selama tahap ini, sebagian besar sistem kekebalan cukup kuat untuk menghentikan penyebaran virus. (Li, 2020).

Dalam perkembangan virus yang tidak dapat diobati, gejala yang lebih parah akan muncul, karena sel epitel alveolar paru tipe 2 terinfeksi melalui reseptor ACE 2, sel paru yang sudah terinfeksi virus akan mulai melepaskan berbagai sitokin dan zat inflamasi. penanda seperti interleukin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 dan IL-12), Tumor Necrosis Factor (TNF-alfa), Interferon-beta dan gamma, CXCL-10,

MCP-1, MIP - α . Peristiwa ini juga dikenal sebagai Badai Sitokin yang bertindak sebagai kemoatraktan yang menarik neutrofil, sel helper/CD4 dan sel T sitotoksik/CD8 untuk bermigrasi ke jaringan paru-paru. Sel-sel ini bertanggung jawab untuk melawan virus. (Li, 2020) .

2.3.4 Diagnosis

Pada kasus suspek COVID-19 atau gejala infeksi virus COVID-19, diagnosis dapat ditegakkan dengan tes amplifikasi asam nukleat (nucleic acid amplification testing/NAAT), di mana pilihan utamanya adalah RT-PCR. Standar pengambilan sampel adalah swab nasofaring yang diambil dari saluran pernapasan bagian atas, kemudian disimpan di NTM Multi-Purpose Transport Vehicle atau mungkin juga di Virus Transport Vehicle. Berbagai alternatif tersedia untuk mengumpulkan spesimen ekstrasal yang dikonfirmasi, seperti nasofaring medial, nasofaring anterior (Na), swab orofaring (OP), atau aspirat/bilas hidung dan tenggorokan, hidung atau tenggorokan. Spesimen juga dapat digabungkan, seperti menggabungkan sampel orofaring dengan sampel dari lubang hidung anterior, mirip dengan spesimen nasofaring (NP) untuk deteksi SARS-CoV-2. (Safiabadi Tali dkk., 2021).

Waktu pengambilan sampel juga harus moderat untuk mendapatkan hasil yang valid. Sampel diambil dalam 2-3 hari setelah timbulnya gejala pertama, gejala dapat mulai dirasakan sekitar 5 hari

setelah paparan. Evaluasi dapat dilakukan jika hasil negatif diperoleh pada pasien yang terbukti secara klinis. (Safiabadi Tali dkk., 2021).

2.2 Mortalitas

Tingkat kematian atau mortalitas adalah jumlah kematian yang terjadi pada suatu populasi karena penyakit atau alasan lain. Ini juga bisa disebut sebagai angka kematian. WHO mendefinisikan kematian sebagai peristiwa hilangnya semua tanda kehidupan secara permanen, yang dapat terjadi setiap saat setelah anak dilahirkan hidup. Dalam kasus penyakit COVID-19, banyak faktor yang mempengaruhi kematian pasien, seperti tingkat keparahan penyakit, penyakit penyerta, dan usia (Diah Handayani, 2020).

2.3 *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)*

2.3.1 Definisi

Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) adalah salah satu metode diagnosis paling sensitif untuk mendeteksi dan menghitung (kuantifikasi) mRNA (Singanayagam *et al.*, 2020). RT-PCR digunakan untuk menggandakan jumlah molekul DNA pada target tertentu dengan menganalisis molekul DNA baru yang berkomplemen dengan molekul DNA target melalui enzim dan oligonukleotida sebagai primer dalam suatu *thermocycle* (Loftis *et al.*, 2014).

Panjang DNA berkisar antara puluhan sampai ribuan nukleotida yang posisinya diapit sepasang primer. Primer yang berada sebelum target disebut primer forward dan yang berada setelah daerah

target disebut primer reverse. Enzim yang digunakan sebagai pencetak rangkaian molekul DNA yang baru dikenal disebut enzim polimerase. Proses RT-PCR didahului dengan reverse transcriptase terhadap molekul mRNA sehingga diperoleh molekul *complementary* DNA (cDNA). Molekul cDNA digunakan dalam proses PCR, yaitu digunakan sebagai pengamplifikasi RNA. Tahap ini dikenal sebagai proses RT-PCR (Loftis *et al.*, 2014).

RT-PCR menggunakan *fluorescent* sehingga setiap terjadi amplifikasi akan terbentuk sinyal *fluorescent* yang akan ditangkap oleh detektor sepanjang proses RT-PCR berlangsung (Corman *et al.*, 2020). Proses amplifikasi tersebut terjadi berulang-ulang, hingga sekitar 40 siklus, dan sinyal *fluorescent* yang dihasilkan akan berbanding lurus atau proporsional terhadap amplifikasi yang terjadi (Singanayagam *et al.*, 2020). Pada suatu titik, jumlah sinyal *fluorescent* pada proses amplifikasi tersebut mencapai nilai minimal untuk dapat diinterpretasikan sebagai hasil positif. Titik ini dinamakan CT Value (Tahamtan & Ardebili, 2020).

Proses RT-PCR dibuka dengan *reverse transcription* dari RNA template menjadi cDNA oleh RNA-dependent DNA polymerase (Yu *et al.*, 2017). Kemudian cDNA didenaturasi pada suhu 93-94°C menyebabkan pemisahan rantai lalu setelah itu tahap annealing 2 oligonukleotida primer dan cDNA template pada suhu 55°C. Tahap selanjutnya adalah pemanjangan dengan dibantu oleh enzim Taq DNA

polymerase dan terbentuk rantai baru (Yu *et al.*, 2017). Siklus dilanjutkan dengan amplifikasi sebanyak 40 siklus dan akan menghasilkan CT Value (Shui *et al.*, 2020).

2.3.2 Interpretasi CT Value

Negatif : Tidak ada CT Value atau CT Value > 40

Positif : CT Value positif 37

Jika CT Value antara 37 dan 40, tidak dapat ditentukan. Oleh karena itu, diperlukan pengujian baru untuk melihat CT Value (Ren *et al.*, 2020).

Selain itu, (PAMKI, 2020) dengan nilai cut-off CT 40, interpretasi hasil positif dapat dibagi sebagai berikut:

CT Value < 29 : Positif kuat, memiliki asam nukleat target dalam jumlah besar.

CT Value 30 – 37 : Asam nukleat target dalam jumlah sedang dan positif.

CT Value 38 – 40 : Positif lemah, memiliki sedikit indikator asam nukleat dan kemungkinan terkontaminasi lingkungan.

2.3.3 Faktor yang Mempengaruhi CT Value

CT Value dapat menunjukkan hasil yang berbeda karena beberapa hal selama pra analitik dan analitik. Pra-analitik meliputi metode pengambilan sampel, dimana CT Value dapat berubah jika sampel berasal dari lokasi yang berbeda, meskipun diambil pada hari yang sama dan diuji dengan alat dan bahan yang sama. Waktu

pengambilan sampel juga mempengaruhi hasil yang berbeda, jika sampel diambil lebih awal saat terinfeksi, hasilnya akan lebih rendah dibandingkan saat ada gejala. Selama fase analitik, *CT Value* dapat berubah ketika sampel yang berbeda, alat, bahan (gen target, primer dan potongan) dan teknik yang berbeda digunakan. Alat dan bahan yang digunakan sama, namun jika prosesnya berbeda akan menunjukkan *CT Value* yang berbeda atau hasil negatif palsu. (Tonglolangi *et al.*, 2021)

2.4 Cycle Threshold (CT) Value

Pemeriksaan RT-PCR sangat direkomendasikan oleh WHO untuk mendeteksi keberadaan virus SARS-CoV-2 dengan menggunakan sampel berupa lendir yang diperoleh dari swab *nasofaring* atau swab *orofaring* (Kemenkes, 2020). Kemudian sampel yang sudah diperoleh akan diestraksi untuk mendapatkan RNA murni dan dilanjutkan dengan deteksi virus SARS-CoV-2 menggunakan RT-PCR (Tahamtan & Ardebili, 2020).

Prinsip pemeriksaan RT-PCR pada pasien COVID-19 sama dengan kasus lainnya, yang membedakan adalah gen target virusnya. Pada Virus SARS-CoV-2 memiliki gen ORF1ab, RdRp, *spike* (S), *envelope* (E), dan *nukleokapsid* (N) (Wu *et al.*, 2020). Penegakan diagnosis COVID-19 tergantung pada hasil dari *CT Value* dari gen ORF1ab, RdRp, E, dan N yang didapat melalui pemeriksaan RT-PCR (Xu *et al.*, 2020).

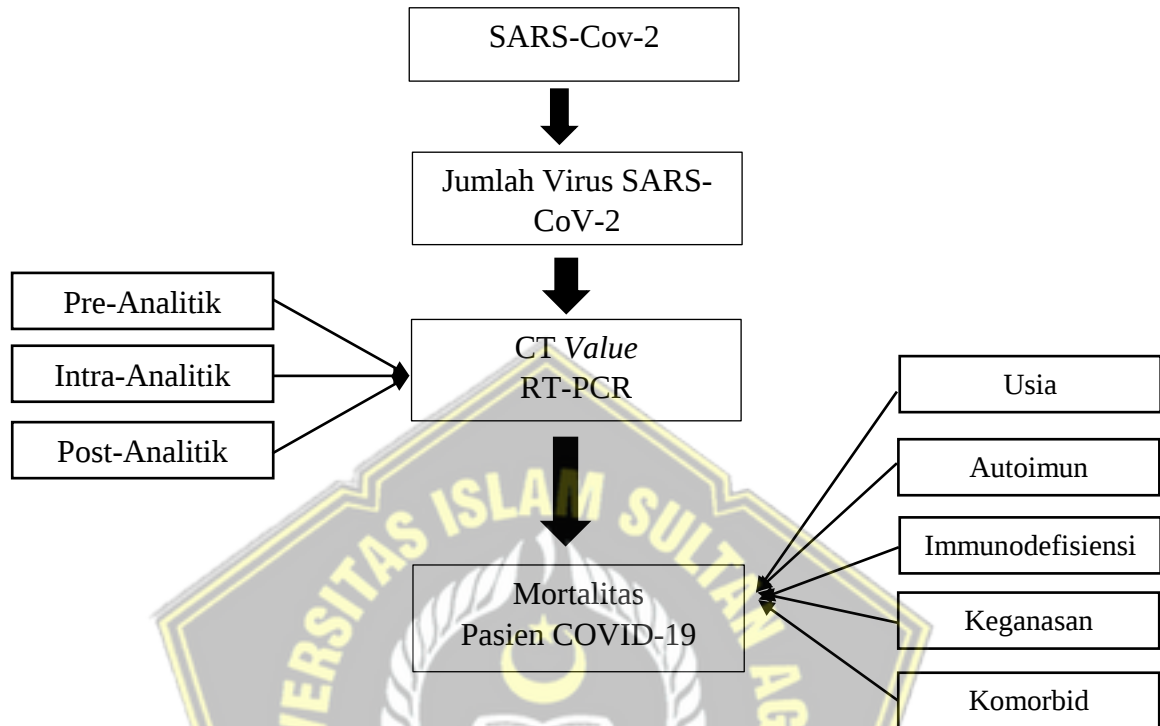
CT Value sendiri merupakan jumlah siklus amplifikasi gen target pada RT-PCR yang diperlukan untuk menghasilkan *fluorescent* yang

melebihi ambang batas (Zhou *et al.*, 2020). Menurut PDS Patklin, gen E pada SARS CoV-2 umumnya digunakan untuk skrining sedangkan gen N dan ORF1ab digunakan untuk konfirmasi. Jadi gen target tersebut yaitu ORF1ab atau gen N akan diamplifikasi sebanyak 40 siklus dan akan menghasilkan CT Value, apabila CT Value kurang dari 37 menandakan positif dan lebih dari 37 menandakan negatif (Shui *et al.*, 2020).

2.5 Hubungan CT Value dengan Angka Mortalitas

CT Value berperan penting dalam konfirmasi infeksi virus COVID-19 melalui pengujian RT-PCR dimana nilai tersebut muncul untuk menentukan jumlah asam nukleat virus yang dapat dideteksi pada sampel. CT Value yang rendah berbanding terbalik dengan viral load yang besar. Viral load, sebagaimana tercermin secara tidak langsung pada hasil RT-PCR, dapat digunakan untuk memprediksi kematian pasien, dimana viral load yang tinggi dapat menyebabkan tingginya kematian (Li *et al.*, 2020). Menurut penelitian yang dilakukan Rajyalakshmi *et al.* (2021), CT Value yang rendah dikaitkan dengan peningkatan jumlah penerimaan ICU, angka kematian yang tinggi, dan peningkatan lama tinggal di ICU. Dalam menentukan mortalitas, beberapa faktor dapat mempengaruhi penentuan mortalitas, seperti usia, penyakit penyerta, dan riwayat kesehatan. Pada penelitian yang akan dilakukan, fokusnya adalah meneliti hubungan CT Value dengan mortalitas pada pasien COVID-19.

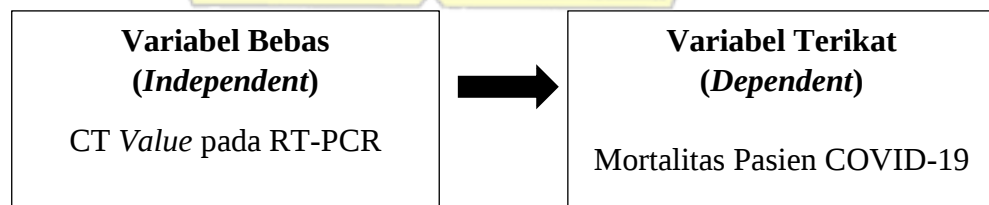
2.6 Kerangka Teori



Gambar 2.1 Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep

Kerangka konsep dalam penelitian ini secara sederhana dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 2.2 Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan CT Value dengan angka mortalitas pasien COVID-19 rawat inap RSUD Ratu Zalecha Martapura.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif analitik observasional dengan desain *cross-sectional* tujuannya yaitu untuk mengetahui ada atau tidaknya hubungan CT Value pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan mortalitas pasien.

3.2 Variabel

3.2.1 Variabel Bebas

CT Value pada RT-PCR.

3.2.2 Variabel Terikat

Mortalitas.

3.3 Definisi Operasional

3.3.1 CT Value

Cycle Threshold (CT) Value adalah jumlah siklus amplifikasi gen target pada *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) yang diperlukan untuk menghasilkan *fluorescent* yang melebihi ambang batas. Gen ORF1ab akan diamplifikasi sebanyak 40 siklus dan akan menghasilkan CT Value. Data CT Value diambil dari rekam medis pasien rawat inap COVID-19 yang diperiksa pertama kali saat melakukan uji pemeriksaan di RSUD Ratu Zalecha Martapura. Hasil yang didapat dikelompokkan sebagai berikut:

- CT Value < 29 : Positif kuat.
- CT Value 30 – 37 : Positif sedang.
- CT Value 38 – 40 : Positif lemah.

Skala data : Ordinal

3.3.2 Mortalitas

Mortalitas didefinisikan sebagai kematian pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19 pada RSUD Ratu Zalecha Martapura. Data ini diambil dari rekam medis di RSUD Ratu Zalecha Martapura. Hasil yang didapat dikelompokkan sebagai berikut:

- Ya : Meninggal
- Tidak : Tidak Meninggal / Sembuh

Skala data : Nominal

3.4 Populasi dan Sampel

3.4.1 Populasi Penelitian

3.4.1.1 Populasi Target

Populasi pada penelitian ini yakni pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap pada RSUD Ratu Zalecha Martapura.

3.4.1.2 Populasi Terjangkau

Pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap pada RSUD Ratu Zalecha Martapura pada periode Januari - Desember 2020 terakhir berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

3.4.2 Sampel

Sampel yang diambil dalam penelitian yakni pasien COVID- 19 yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan RT-PCR di Rumah Sakit Umum Daerah Ratu Zalecha Martapura dan sudah memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

3.4.2.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien yang terkonfirmasi COVID-19
2. Penderita COVID-19 yang dirawat inap dengan hasil pemeriksaan CT *Value* terdokumentasi di rekam medis
3. Penderita COVID-19 yang dirawat inap dengan data mortalitas yang tercantum di rekam medis
4. Pemeriksaan dilakukan pertama kali di RSUD Ratu Zalecha Martapura
5. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium yang sama dan menggunakan reagen yang sama
6. Memiliki catatan rekam medis lengkap

3.4.2.2 Kriteria Eksklusi

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

3.4.2.3 Besar Sampel

Dalam penelitian ini, digunakan metode *non probability sampling* dengan *consecutive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

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

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

$$n = 70$$

Keterangan :

n : Jumlah sampel yang diperlukan

Z α : Deviat baku dari alpha (1,960)

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

Z β : Deviat baku dari beta (0,842)

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

Ln : Eksponensial atau log dari bilangan natural

R : koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna (0,33)

Berdasarkan hasil rumus tersebut, maka besar sampel penelitian ini dibutuhkan minimal sebanyak 70 pasien.

3.5 Instrumen dan Bahan Penelitian

3.5.1 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah catatan yang didesain oleh peneliti berdasarkan data sekunder dari rekam medis di RSUD Ratu Zalecha Martapura.

3.5.2 Bahan Penelitian

Sumber data pada penelitian ini yaitu data sekunder yang diolah dari data rekam medis pasien COVID-19 rawat inap di RSUD Ratu Zalecha Martapura pada periode Januari – Desember 2020.

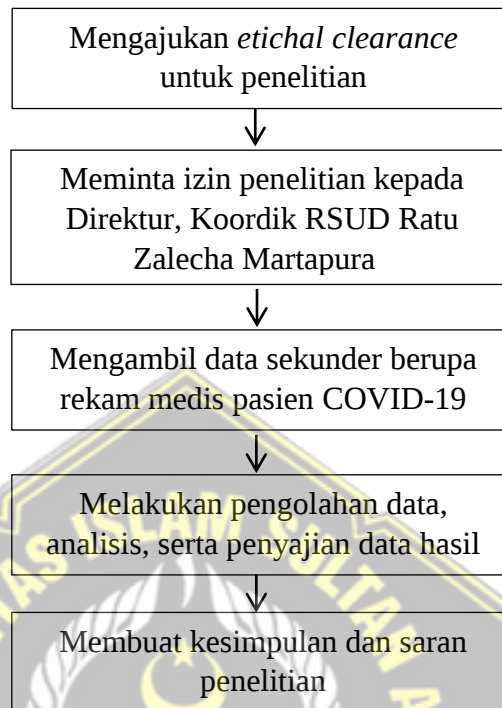
3.6 Cara Penelitian

1. Mengajukan surat permohonan penelitian dan *ethical clearance* di RSUD Ratu Zalecha Martapura.
2. Mengumpulkan rekam medis pasien rawat inap dengan diagnosis COVID-19.
3. Memeriksa kelengkapan data rekam medis.
4. Menganalisis CT *Value* terhadap angka kematian di RSUD Ratu Zalecha Martapura.

3.7 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini bertempat di RSUD Ratu Zalecha Martapura. Penelitian dilaksanakan dalam jangka waktu 2 minggu.

3.8 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.9 Analisis Hasil

Data yang didapatkan dilakukan analisis data menggunakan program SPSS 26 yang kemudian disajikan secara dekstriptif. Data kemudian diuji menggunakan uji *Chi-Square*.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Responden pada penelitian ini merupakan pasien COVID-19 yang di rawat inap di RSUD Ratu Zalecha Martapura dengan jumlah 82 pasien yang sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun deskripsi karakteristik responden sebagai berikut:

Tabel 4.1. Karakteristik Sampel Penelitian

Variabel	Mortalitas	
	Sembuh (n = 59)	Meninggal (n=23)
Usia	35.98±2.89	39.40±4.58
Jenis Kelamin		
Laki-laki	25 (30,5)	14 (17,1)
Perempuan	49 (41,5)	9 (11)
Komorbid		
Ada	10 (12,2)	5 (6,1)
Tidak ada	49 (59,8)	18 (22)
CT Value		
Positif Lemah	15 (18,3)	1 (1,2)
Positif Sedang	21 (25,6)	5 (6,1)
Positif Kuat	23 (28)	17 (20,7)

Berdasarkan Tabel 4.1 pasien COVID-19 memiliki rerata yang kurang lebih sama, 35,98 atau 36 tahun pada kelompok sembuh dan 39 tahun pada kelompok meninggal. Persebaran jumlah berdasarkan jenis kelamin pada kelompok sembuh 25 laki-laki dan 49 perempuan, sedangkan pada kelompok meninggal terdapat 14 laki-laki dan 18 perempuan. Berdasarkan komorbid

didapatkan pada kelompok sembuh terdapat 10 pasien memiliki komorbid dan 49 pasien tidak memiliki komorbid, sedangkan pada kelompok meninggal didapatkan 5 pasien memiliki komorbid dan 18 pasien tidak memiliki komorbid.

Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi Pasien Berdasarkan CT Value berdasarkan Komorbid

CT Value		Komorbid		Total
		Ada	Tidak Ada	
Positif Lemah 38-40	n(%)	1(6,3%)	15 (93,8%)	16 (100%)
Positif Sedang 30-37	n(%)	7 (26,9%)	19 (73,1%)	26 (100%)
Positif Kuat ≤ 29	n(%)	7 (17,5%)	33 (82,6%)	40 (100%)
Total	n(%)	15(18,3%)	67 (81,7%)	82 (100%)

Berdasarkan tabel 4.2 memperlihatkan sebagian besar pasien COVID-19 dengan komorbid memiliki CT Value dengan persentase tertinggi pada positif sedang sejumlah 7 pasien (26,9%), positif kuat sejumlah 7 pasien (17,5%) dan positif lemah 1 pasien (6,3%). Sedangkan pasien COVID-19 yang tidak memiliki komorbid dengan CT Value dengan persentase tertinggi pada positif lemah sejumlah 15 pasien (93,8%).

Hasil analisis terhadap hubungan antara *Cycle Threshold* (CT) Value RT-PCR dengan angka mortalitas pada pasien COVID-19 rawat inap RSUD Ratu Zalecha Martapura didapatkan sebagai berikut:

Tabel 4.3. Hubungan *Cycle Threshold (CT) Value* dengan angka mortalitas pada pasien COVID-19 dengan Uji *Chi-Square*

CT Value	Meninggal n (%)	Hidup n (%)	Chi-Square
Positif Lemah	1(6,3%)	15 (93,9%)	0,012
Positif Sedang	5 (19,2%)	21(80,8%)	
Positif Kuat	17 (42,5%)	23 (57,5%)	
Total	23 (100.0%)	59 (100.0%)	

Keterangan :

Berdasarkan tabel 4.3, dapat diketahui bahwa pasien meninggal sebagian besar dengan CT Value positif kuat yaitu ada 42,5%, pasien yang hidup hampir sama dimana positif kuat ada 57,5%, positif sedang ada 80,8%, dan positif lemah ada 93,8%.

Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai *p Value*= 0,012 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara *Cycle Threshold (CT) Value Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)* dengan angka mortalitas pada pasien COVID-19.

4.2 Pembahasan

CT Value berperan penting dalam konfirmasi infeksi virus COVID-19 melalui pengujian RT-PCR dimana nilai tersebut muncul untuk menentukan jumlah asam nukleat virus yang dapat dideteksi pada sampel. CT Value yang rendah berbanding terbalik dengan viral load yang besar. Viral load, sebagaimana tercermin secara tidak langsung pada hasil RT-PCR, dapat digunakan untuk memprediksi kematian pasien (Zheng *et al.*, 2020)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien meninggal sebagian besar dengan CT Value positif kuat yaitu ada 42,5% hal ini sejalan dengan hasil penelitian Li *et al.* (2020) yang menyatakan *viral load* yang tinggi dapat menyebabkan tingginya kematian. Hasil penelitian ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan Rajyalakshmi *et al.* (2021) dimana CT Value yang rendah dikaitkan dengan peningkatan jumlah penerimaan ICU, angka kematian yang tinggi, dan peningkatan lama rawat di ICU dan peningkatan insidensi syok. Menurut Shah *et al.* (2021), di antara pasien rawat inap, CT Value rendah memiliki risiko tinggi penyakit yang lebih parah dan kematian dibandingkan pasien dengan CT Value tinggi. Penelitian lain, Rabaan *et al.* (2021) menuturkan, kematian individu dengan *viral load* SARS-CoV-2 yang lebih tinggi menunjukkan CT Value yang lebih rendah, berkorelasi dengan kematian yang tinggi pada pasien dengan COVID-19 di Brasil. Berdasarkan penelitian Magleby *et al.* (2021) mengungkapkan bahwa *viral load* yang lebih tinggi terkait dengan peningkatan risiko intubasi dan tingkat kematian yang lebih tinggi

Penelitian oleh Trunfio *et al.* (2021) mengenai pengaruh dari CT Value terhadap derajat keparahan penyakit dan gejala sisa selama 6 bulan. Sampel diambil melalui swab nasofaring melalui metode yang sama. Penelitian ini menyatakan bahwa pada studi terdapat hubungan yang signifikan antara CT Value dengan derajat keparahan penyakit. Lebih dari 100 sampel yang digunakan merupakan pasien COVID-19 dengan gejala ringan sampai berat, baik pasien yang dirawat di rumah sakit maupun tidak. Follow

up terus dilakukan pada sampel sehingga hasil menunjukkan pada pasien dengan CT *Value* lebih rendah memiliki gejala dan tanda yang lebih berat dibandingkan yang tidak. Pemeriksaan RT-PCR dilakukan pada minggu pertama perjalanan penyakit dan hasil menunjukkan pasien dengan CT *Value* rendah akan lebih menunjukkan prognosis yang lebih buruk ke depannya apabila memiliki gejala demam di awal perjalanan penyakit. Demam menunjukkan adanya respon inflamasi yang lebih tinggi daripada yang lain, sehingga akan membuat tubuh merespon lebih banyak gejala yang lebih berat nantinya. Penelitian ini juga menyatakan bahwa deteksi SARS-CoV-2 dengan spesimen nasofaring juga dapat didukung dengan penanda inflamasi, seperti IL-6 dan CRP yang dapat membantu hasil dari CT *Value* sebagai prognosis pasien COVID-19. Sebaliknya, hal ini tidak akan berpengaruh pada pasien tanpa gejala, sehingga CT *Value* yang akan digunakan sebagai prognosis dan perkiraan sisa gejala selama 6 bulan tidak dapat menjadi parameter tersebut.

Dalam penelitian ini didapatkan pasien yang hidup hampir sama dimana sebagian besar positif kuat ada 57,5%, positif sedang ada 80,8%, dan positif lemah ada 93,8%. Hasil uji statistik mendapatkan nilai p *Value* = 0,012 ($p < 0,05$). Jadi terdapat hubungan yang signifikan antara *Cycle Threshold* (CT) *Value Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dengan angka mortalitas pada pasien COVID-19. Berdasarkan penelitian Natarajan *et al.* (2023), dalam penelitian mereka yang mengeksplorasi hubungan CT *Value* dan hasil klinis pada pasien COVID-19. Mereka menemukan bahwa CT *Value* rendah berkaitan dengan risiko kematian yang lebih tinggi. Penelitian serupa

oleh Liu *et al.* (2020) dalam studi yang diterbitkan di *Emerging Infectious Diseases*, menemukan bahwa CT *Value* yang rendah berkaitan dengan perjalanan penyakit yang lebih berat dan tingkat kematian yang lebih tinggi pada pasien SARS-CoV-2. Analisis multivariat mengungkapkan bahwa CT *Value* yang rendah adalah prediktor independen untuk mortalitas, dengan odds ratio (OR) sebesar 2,5 (95% CI, 1,5-4,0). Menurut penelitian oleh Sala *et al.* (2023) melakukan meta-analisis yang mencakup berbagai studi dari berbagai negara untuk mengevaluasi hubungan CT *Value* dan hasil klinis. Hasil meta-analisis ini menunjukkan bahwa CT *Value* rendah secara konsisten berkaitan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi di berbagai kelompok pasien. Analisis subkelompok mengungkapkan bahwa hubungan ini lebih signifikan pada pasien yang lebih tua dan mereka yang memiliki komorbiditas.

Penelitian sebelumnya secara konsisten menunjukkan bahwa CT *Value* yang rendah, yang menunjukkan viral load tinggi, berkorelasi dengan peningkatan mortalitas pada pasien dengan infeksi virus, khususnya SARS-CoV-2. Sejalan pada penelitian ini menunjukan bahwa hasil CT *Value* memiliki hubungan yang signifikan terhadap mortalitas dengan persentase outcome hidup yang lebih rendah pada pasien dengan hasil CT *Value* positif rendah.

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengevaluasi hubungan antara viral load SARS-CoV-2 dan hasil pasien. Penelitian oleh El Zein *et al.* (2021) menunjukkan bahwa virus dapat terdeteksi dalam plasma, menandakan adanya viremia. Dibandingkan dengan pasien yang sembuh dan pasien meninggal,

pasien meninggal menunjukkan tingkat viremia plasma yang secara signifikan lebih tinggi. Penelitian ini merupakan yang pertama yang melaporkan *viral load* SARS-CoV-2, khususnya viremia plasma, sebagai faktor risiko mortalitas. Selain itu, tingkat viremia SARS-CoV-2 yang tinggi berhubungan dengan penanda inflamasi dan keparahan penyakit, termasuk penurunan jumlah limfosit serta peningkatan CRP dan IL-6.

Pada penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu tidak mempertimbangkan hari perawatan dan hari meninggal serta tidak dapat mengeklusikan komorbid dikarenakan banyaknya pasien yang memiliki komorbid lebih dari satu dan tidak melakukan pengkategorian jenis komorbid yang diderita oleh pasien.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, kesimpulan yang dapat ditarik dari penelitian ini:

5.1.1 Pasien COVID-19 sebagian besar dengan *Cycle Threshold* (CT) *Value* positif kuat yaitu sebanyak 40 pasien (48.8%) yang terdiri 17 pasien meninggal. Positif sedang ada 26 subjek (31.7%), dan positif lemah sebanyak 16 subjek (19.5%).

5.1.2 Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai *p Value* = 0,012 ($p < 0,05$) yang berarti terdapat hubungan yang signifikan antara *Cycle Threshold* (CT) *Value* dengan angka mortalitas.

5.2 Saran

Berdasarkan keterbatasan penelitian, saran yang dapat diberikan:

5.2.1 Perlu adanya penelitian mengenai faktor yang mempengaruhi *Cycle Threshold* (CT) *Value* pada seseorang yang menderita COVID-19.

5.2.2 Diperlukan adanya penelitian lebih lanjut mengenai hubungan komorbid berdasarkan jenis komorbidnya terhadap *Cycle Threshold* (CT) *Value* dengan angka mortalitas pada pasien COVID-19

DAFTAR PUSTAKA

- Corman, V. M, et al. (2020). *Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-Ncov) by Real-Time RT-PCR*. Euro Surveill. 25, 1–8 (2020).
- Handayani D, DR Hadi, F Isbaniah, E Burhan, H Agustin 2020 'Penyakit Virus Corona 2019', *Jurnal Respirologi Indonesia*, vol. 40, no. 2, hh. 119-127
- El Zein, S. et al. (2021) '*SARS-CoV-2 infection: Initial viral load (iVL) predicts severity of illness/outcome, and declining trend of iVL in hospitalized patients corresponds with slowing of the pandemic*', PLOS ONE, 16(9), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255981>.
- Kemenkes. (2020). *Pedoman Pencegahan & Pengendalian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Jakarta: Kemenkes RI.
- Kemenkes. (2022). *Pertanyaan & Jawaban Terkait COVID-19*. Diakses 4 April 2022. <https://kemkes.go.id/folder/view/full-content/structure-faq.html>.
- Lancet Respiratory Medicine. *COVID-19 transmission-up in the air*. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1159. doi:10.1016/S2213-2600(20)30514-2
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. (2020). *Molecular Immune Pathogenesis and Diagnosis of COVID-19*. *J Pharm Anal* [Internet]. 2020;10(2):102–8.
- Li, Y. et al. (2020) '*Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study.*', *Stroke and vascular neurology*, 5(3), pp. 279–284. Available at: <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>.
- Liu, Y. et al. (2020) '*Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19*', *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), pp. 656–657. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2).
- Loftis, A. D. et al. (2014). *CHAPTER 1 Principles of Real-Time PCR*. March 2012, pp. 2–17. doi: 10.2174/97816080534831120101
- Magleby, R. et al. (2021) '*ImpaCT of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019.*', *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(11), pp. e4197–e4205. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa851>.

- M. Hu, H. Lin, J. Wang, C. Xu, A.J. Tatem, B. Meng, X. Zhang, Y. Liu, P. Wang, G. Wu, H. Xie, S. Lai *Risk of coronavirus disease 2019 transmission in train passengers: an epidemiological and modeling study Clin. Infect. Dis.*, 72 (4) (2021), pp. 604-610, [10.1093/cid/ciaa1057](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1057)
- Natarajan, S. et al. (2023) 'Comparison of Real-time RT-PCR Cycle Threshold (Ct) Values with clinical features and severity of COVID-19 disease among hospitalized patients in the first and second waves of COVID-19 pandemic in Chennai, India.', *Journal of clinical virology plus*, 3(2), p. 100146. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcvp.2023.100146>.
- PAMKI. 'Apakah Arti Klinis Nilai CT (Cycle Threshold) Pada Pemeriksaan real-time RT-PCR', Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik [Internet]. 2020;1-4. Available <https://pamki.or.id/wp-content/uploads/2020/08/ARTI-KLINIS-NILAI-CT.pdf>
- Rabaan, A.A. et al. (2021) 'Viral Dynamics and Real-Time RT-PCR CT Values Correlation with Disease Severity in COVID-19.', *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(6). Available at: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061091>.
- Rajyalakshmi, B. et al. (2021) 'Prognostic Value of "Cycle Threshold" in Confirmed COVID-19 Patients.', *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(3), pp. 322-326. Available at: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23765>.
- Rao, Y., Hu, D., & Huang, G. (2021). *Dynamical Analysis of COVID-19 Epidemic Model with Individual Mobility*. *Communications in Mathematical Biology and Neuroscience*, 1-18.
- Ren, L. L., Wang, Y. M., Wu, Z. Q., Xiang, Z. C., Guo, L., Xu, T., Jiang, Y. Z., Xiong, Y., Li, Y. J., Li, X. W., Li, H., Fan, G. H., Gu, X. Y., Xiao, Y., Gao, H., Xu, J. Y., Yang, F., Wang, X. M., Wu, C., ... Wang, J. W. (2020). *Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study*. *Chinese Medical Journal*, 133(9), 1015-1024. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722>
- Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, et al. *Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. Clin Microbiol Rev.* 2021;34(3):e00228-20. Published 2021 May 12. doi:10.1128/CMR.00228-20.
- Sala, E. et al. (2023) 'Systematic Review on the Correlation Between SARS-CoV-2 Real-Time PCR Cycle Threshold Values and Epidemiological Trends.',

- Infectious diseases and therapy*, 12(3), pp. 749–775. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00772-7>.
- Shah, V.P. et al. (2021) '*Association Between SARS-CoV-2 Cycle Threshold Values and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis.*', *Open forum infectious diseases*, 8(9), p. ofab453. Available at: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab453>.
- Shui, T. J. et al. (2020) '*Characteristics of recovered COVID-19 patients with recurrent positive RT-PCR findings in Wuhan, China: a retrospective study*', *BMC Infectious Diseases*, 20(1), pp. 1-7. doi: 10.1186/s12879-020-05463-z.
- Singanayagam, A. et al. (2020). *Duration of Infectiousness and Correlation With RT-PCR Cycle Threshold Values in Cases of COVID-19, England, January to May 2020*. *Eurosurveillance*, 25(32), pp. 1–5. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.32.2001483.
- Tahamtan, A. and Ardebili, A. (2020). *Real-Time RT-PCR in COVID-19 Detection: Issues Affecting the Results*. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 20(5), pp. 453–454. doi: 10.1080/14737159.2020.1757437.
- Tonglolangi, O. S., Pratiningrum, M., & Yadi, Y. (2021). '*Hubungan Nilai CT Pada Pemeriksaan Real-Time Rt-Pcr Sars-Cov-2 Dengan Gejala Klinis.*' *Jurnal Kedokteran Mulawarman*, <https://doi.org/10.30872/j.ked.mulawarman.v8i3.6559>
- Trunfio, M. et al. (2021) '*COVID-19 Symptomatic Patients*', *Viruses*, 13(281), pp. 1–14.
- Wu, F. et al. (2020). *A New Coronavirus Associated with Human Respiratory Disease in China*. *Nature*, 579(7798), pp. 265–269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- Xu, T. et al. (2020). *Clinical Features and Dynamics of Viral Load in Imported and Non-Imported Patients with Covid-19*. *International Journal of Infectious Diseases*, 94(300), pp. 68–71. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.022.
- Yu, M., Cao, Y. and Ji, Y. (2017). *The Principle and Application of New PCR Technologies*. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 100(1), pp. 11–15. doi: 10.1088/1755-1315/100/1/012065.
- Zheng, S. et al. (2020) '*Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study.*', *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, p. m1443. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1443>.

Zhou, R. et al. (2020). *Viral Dynamics in Asymptomatic Patients with COVID-19*. International Journal of Infectious Diseases, 96, pp. 288–290. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.030

