

Nilai CT RdRp Polymerase Chain Reaction Sebagai Faktor Prediktor Mortalitas Pasien COVID-19

Anjani Feby Choirunisa

Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Indonesia; anjanifeby1@std.unissula.ac.id

Rahayu Rahayu

Bagian Mikrobiologi, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Indonesia; rahayu@unissula.ac.id
(koresponden)

Istiqomah Istiqomah

Bagian Ilmu Forensik dan Medikolegal, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Indonesia;
dr.istiqomah@gmail.com

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. The Ct (cycle threshold) value correlates with the amount of virus in the body. A high viral load is proportional to a low Ct value. An increase in viral load has an impact on increasing mortality. This study aimed to determine the Ct value as a predictor of mortality in COVID-19 patients. This study was an analytical observational study with a cross-sectional design on inpatients diagnosed with COVID-19 in 2021. The inclusion criteria in this study were patients aged 18-60 years, with moderate or severe clinical symptoms. Exclusion criteria were patients with autoimmune diseases, HIV/AIDS, history of malignancy, history of radiotherapy and/or chemotherapy. The patient's Ct RdRp value and mortality status were checked, and then a binary logistic regression test was carried out. The research results showed that of the 70 COVID-19 patients, 35 (50%) recovered and 35 (50%) died. The percentage of mortality in patients with low and high Ct values was 68.6% and 31.4%, respectively. The results of the binary logistic regression test on the effect of Ct value on mortality showed a p value of less than 0.001 and the Odds ratio was 13.09. The conclusion of this study was that low Ct values can be determined as a predictor of mortality in COVID-19 patients.

Keywords: predictor factors; mortality; Ct value; RT-PCR; viral load

ABSTRAK

COVID-19 merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Nilai Ct (*cycle threshold*) berkorelasi dengan jumlah virus dalam tubuh. *Viral load* tinggi sebanding dengan nilai Ct yang rendah. Peningkatan *Viral load* memberikan dampak terhadap peningkatan mortalitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai Ct sebagai faktor prediktor mortalitas pasien COVID-19. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional* pada pasien rawat inap dengan diagnosis COVID-19 pada tahun 2021. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien usia 18-60 tahun, dengan gejala klinis sedang atau berat. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan penyakit autoimun, HIV/AIDS, riwayat keganasan, riwayat radioterapi dan/atau kemoterapi. Pada pasien dicek nilai Ct RdRp dan status mortalitas, dan selanjutnya dilakukan uji regresi logistik biner. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 70 pasien COVID-19, sebanyak 35 (50%) sembuh dan 35 (50%) meninggal. Persentase mortalitas pada pasien dengan nilai Ct rendah dan tinggi masing-masing sebanyak 68,6% dan 31,4%. Hasil uji regresi logistik biner tentang pengaruh nilai Ct terhadap mortalitas menunjukkan nilai p kurang dari 0,001 dan *Odds ratio* adalah 13,09. Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa nilai Ct yang rendah dapat ditentukan sebagai faktor prediktor mortalitas pasien COVID-19.

Kata kunci: faktor prediktor; mortalitas; nilai Ct; RT-PCR; viral load

PENDAHULUAN

Penyakit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) merupakan penyakit infeksi saluran pernapasan akut, yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2).⁽¹⁾ Menurut data global WHO per tanggal 4 April 2022 tercatat 489.779.062 kasus COVID-19 yang dikonfirmasi, termasuk 6.152.095 yang meninggal. Di Indonesia, berdasarkan *update* data situasi COVID-19 didapatkan 6.023.924 kasus positif yang mengalami peningkatan 2.282 daripada hari sebelumnya, 5.783.299 kasus sembuh dengan penambahan 7.241 kasus dari hari sebelumnya dan 155.421 kasus meninggal terhitung meningkat 72 kasus daripada hari sebelumnya. Jawa Barat merupakan provinsi dengan kasus aktif paling banyak dengan 21.618 kasus, diikuti dengan Jawa Tengah dengan 13.593 kasus, lalu Papua dengan 12.076 kasus. Untuk angka kumulatif kasus sembuh tertinggi dipegang oleh DKI Jakarta dengan 1.220.241 kasus dan disusul Jawa Barat sebanyak 1.063.645 kasus, lalu oleh Jawa Tengah dengan angka 578.450 kasus.⁽⁴⁾

WHO menetapkan *gold standard* diagnosis COVID-19 dengan menggunakan pemeriksaan *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). RdRp adalah protein non struktural yang terdiri dari berbagai enzim yang merupakan komponen dasar dalam proses replikasi dan transkripsi virus RNA⁽²⁾, sehingga nilai Ct RdRp menjadi pemeriksaan yang penting untuk diagnosis COVID-19. Nilai Ct berbanding terbalik dengan *viral load*, sehingga apabila didapatkan nilai Ct yang rendah menandakan banyak virus yang ada dalam tubuh.⁽³⁾

Beberapa penelitian tentang nilai Ct sebagai faktor prediktor mortalitas pasien terkonfirmasi COVID-19 didapatkan banyak perbedaan antara satu penelitian dengan penelitian lain. Dengan demikian, dipandang perlu untuk dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui nilai Ct sebagai faktor prediktor mortalitas pada pasien rawat inap COVID-19.

METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain *cross-sectional*. Studi ini dilakukan pada bulan Januari sampai dengan Desember 2021 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, Indonesia.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Nomor 114/KEPK-RSISA/IX/2022.

Sampel penelitian ini adalah data rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat di RS Islam Sultan Agung Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah pasien COVID-19 dengan usia 18 sampai 60 tahun, gejala sedang atau berat, memiliki data nilai Ct *RdRp* hari pertama rawat inap rumah sakit. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien memiliki penyakit autoimun, atau dengan HIV, memiliki riwayat keganasan dan dalam perawatan radioterapi dan/atau kemoterapi.

Kepada para pasien dikumpulkan data tentang nilai Ct *RdRp* dari rekam medik, selanjutnya dikumpulkan juga data tentang status mortalitas pasien. Setelah data terkumpul dan dipastikan akurasi, selanjutnya dilakukan analisis menggunakan regresi logistik biner untuk mengetahui status nilai Ct sebagai faktor prediktor mortalitas pasien COVID-19.

HASIL

Dari 70 pasien dengan diagnosis COVID-19 didapatkan rata rata usia pada kelompok sembuh dan meninggal adalah $47,11 \pm 9,63$ dan $49,40 \pm 7,84$ tahun. Prevalensi pasien COVID-19 baik kelompok sembuh dan meninggal adalah Perempuan. Manifestasi gejala yang sering muncul adalah sesak nafas, batuk dan demam.

Komorbid pada pasien COVID-19 yang paling banyak ditemukan adalah hipertensi dan diabetes melitus. Peningkatan CRP pada kelompok meninggal lebih tinggi di dibandingkan kelompok yang sembuh. Pasien dengan nilai Ct rendah, sebanyak 68,6% meninggal; sedangkan pasien dengan nilai Ct tinggi, sebanyak 85,7% sembuh.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Status mortalitas	
	Sembuh (n = 35)	Meninggal (n = 35)
Usia (tahun)	$47,11 \pm 9,63$	$49,40 \pm 7,84$
Jenis Kelamin		
Laki-laki	14 (40%)	17 (48,6%)
Perempuan	21 (60%)	18 (51,4%)
Gejala		
Sesak napas	28 (80%)	30 (85,7%)
Batuk	29 (82,9%)	29 (82,9%)
Demam	25 (71,4%)	25 (71,4%)
<i>Fatigue</i>	21 (60%)	18 (51,4%)
Pusing	5 (14,3%)	4 (11,4%)
Pilek	4 (11,4%)	2 (5,7%)
Nyeri tenggorokan	4 (11,4%)	1 (2,9%)
Anosmia	1 (2,9%)	2 (5,7%)
Onset gejala (hari)	$4,43 \pm 2,1$	$3,77 \pm 2,32$
Komorbid		
Hipertensi	15 (42,9%)	9 (25,7%)
Diabetes melitus	14 (40%)	17 (48,6%)
Obesitas	1 (2,9%)	3 (8,6%)
<i>Chronic kidney disease</i>	2 (5,7%)	3 (8,6%)
<i>Congestive heart failure</i>	1 (2,9%)	4 (11,4%)
Lama rawat (hari)	$12,14 \pm 4$	$6,94 \pm 7,29$
Hasil laboratorium		
Leukosit (ribu)	$8,67 \pm 4,48$	$10,61 \pm 6,43$
CRP	$59,43 \pm 86,52$	$101,91 \pm 78,93$
NLR	$6,31 \pm 4,75$	$11,81 \pm 19,45$
ALC	$1346,57 \pm 646,55$	$1066,85 \pm 509$
Nilai Ct <i>RdRp</i>		
Rendah (Ct < 25)	5 (14,3%)	24 (68,6%)
Tinggi (Ct ≥ 25)	30 (85,7%)	11 (31,4%)

Tabel 2. Hubungan nilai Ct dengan status mortalitas

			Mortalitas		Nilai p	Exp (B)
			Sembuh	Meninggal		
Nilai Ct	Rendah	Frekuensi	5	24	0,001	13,09
		Persentase	7,1	34,3		
	Tinggi	Frekuensi	30	11		
		Persentase	42,9	15,7		

Dari Tabel 2 dapat dilihat bahwa hasil uji hubungan nilai Ct terhadap mortalitas menggunakan uji regresi logistik biner menunjukkan nilai p = 0,001 dan OR = 13,09, yang berarti bahwa nilai Ct berkontribusi secara signifikan terhadap status mortalitas penderita COVID-19.

PEMBAHASAN

Gejala klinis yang ditemukan pada penelitian ini sesuai penelitian sebelumnya, bahwa gejala yang paling banyak muncul adalah demam, batuk dan sesak napas. Manifestasi lain yang juga ditemukan seperti *fatigue*, anosmia, nyeri tenggorokan, pilek dan pusing, masing-masing gejala tersebut ditemukan dalam jumlah yang sedikit.⁽⁵⁾ Penelitian retrospektif, menyatakan bahwa lama onset gejala merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi mortalitas.⁽⁶⁾ Penelitian menunjukkan hasil onset gejala yang lebih pendek pada pasien yang meninggal daripada pasien sembuh.⁽⁷⁾

Hipertensi, diabetes mellitus, serta obesitas merupakan komorbid yang sering ditemukan pada pasien COVID-19 dan memiliki pengaruh yang besar terhadap risiko mortalitas.⁽⁸⁾ Penelitian ini menemukan bahwa selain hipertensi dan diabetes mellitus yang merupakan komorbid yang paling banyak ditemukan, terdapat komorbid lain yang ditemukan, yakni *Chronic Kidney Disease* (CKD) dan *Congestive Heart Failure* (CHF) yang baru-baru ini dalam pengamatan banyak ditemukan kematian pada pasien dengan komorbid tersebut.⁽⁹⁾ Dalam penelitian *cross-sectional* retrospektif yang dilakukan oleh Alwafi *et al.*, lama perawatan di rumah sakit dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, komorbid dan hasil laboratorium yang pada dasarnya mewakili kondisi pasien saat itu.⁽¹⁰⁾ Penelitian ini sesuai dengan penelitian yang lain, bahwa pasien meninggal memiliki durasi rawat inap yang lebih singkat daripada pasien sembuh.⁽¹¹⁾

Hasil pemeriksaan laboratorium yang ditemukan pada penelitian ini selaras dengan penelitian yang lebih dahulu dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung oleh Rahayu & Pertiwi, bahwa hasil pemeriksaan laboratorium saat masuk dianalisis untuk mengetahui hubungannya dengan mortalitas pada pasien COVID-19.^(12,13) Hasil penelitian menunjukkan jumlah leukosit pada pasien sembuh dan meninggal masih dalam nilai normal. Nilai CRP lebih tinggi daripada nilai rujukan pada kedua kelompok.⁽¹²⁾ Hasil pemeriksaan laboratorium lainnya menunjukkan nilai NLR meningkat melebihi nilai normal dan nilai ALC lebih rendah daripada nilai normal.⁽¹³⁾ Tanda yang ditunjukkan pada hasil laboratorium tersebut merupakan respon normal terhadap infeksi virus, namun memiliki hubungan yang bermakna dengan mortalitas.

Hasil analisis membuktikan bahwa nilai Ct PCR dapat dijadikan sebagai faktor prediktor COVID-19 ($p = 0,001$, dengan nilai Ct rendah ($Ct < 25$) berisiko sebesar 13 kali terhadap mortalitas ($OR = 13,091$). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian terdahulu bahwa pasien dengan nilai Ct < 25 memiliki angka mortalitas lebih tinggi secara signifikan.⁽⁶⁾ Hasil penelitian ini menunjukkan hasil bahwa rerata nilai Ct *RdRp* pada kelompok sembuh 28,6 dan pada kelompok meninggal adalah 22,62. Hasil tersebut sesuai dengan pendapat yang sudah ada yaitu antara pasien yang sembuh dan yang meninggal didapatkan nilai Ct saat masuk lebih rendah pada kelompok pasien yang meninggal.⁽⁷⁾

Sejalan adanya penelitian mengenai nilai Ct, terdapat beberapa penelitian yang mengevaluasi hubungan antara *viral load* SARS-CoV-2 dengan *outcome* pasien. Mekanisme yang mendasari hal ini adalah kemampuan virus tersebut yang dapat bertahan hingga 29 hari setelah gejala muncul dan pada penelitian yang dilakukan oleh El Zein didapatkan fakta bahwa virus tersebut dapat dideteksi ada pada plasma yang menandakan terjadi viremia. Dibandingkan pada pasien sembuh dan meninggal, pasien meninggal memiliki level viremia plasma signifikan lebih tinggi. Penelitian tersebut juga merupakan penelitian pertama yang melaporkan *viral load* SARS-CoV-2, khususnya viremia plasma terdeteksi sebagai faktor risiko kematian. Level viremia SARS-CoV-2 juga berhubungan dengan penanda inflamasi dan keparahan penyakit, termasuk penurunan jumlah limfosit, dan peningkatan CRP dan IL-6.⁽¹⁴⁾ Penelitian terdahulu yang dilakukan untuk mengungkap hubungan antara *viral load* dengan mortalitas mendapatkan hasil rerata $\log_{10}$ (*viral copies/mL*) *viral load* signifikan berbeda antara pasien yang hidup dan meninggal (5,2 copies/mL vs 6,4 copies/mL). Pada akhirnya penelitian tersebut menguatkan, *viral load* SARS-CoV-2 saat diagnosis merupakan prediktor mortalitas.⁽¹⁵⁻²¹⁾

KESIMPULAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa pasien dengan nilai Ct yang rendah (< 25) memiliki risiko 13,09 lebih besar untuk meninggal di bandingkan dengan nilai Ct yang tinggi (≥ 25).

DAFTAR PUSTAKA

1. Tonglolangi OS, Pratiningrum M, Yadi Y. Hubungan nilai Ct pada pemeriksaan real-time Rt-Pcr Sars-Cov-2 dengan gejala klinis. Jurnal Kedokteran Mulawarman. 2021;5(8).
2. Jiang Y, Yin W, Xu HE. RNA-dependent RNA polymerase: Structure, mechanism, and drug discovery for COVID-19. Biochem Biophys Res Commun. 2021;538:47–53.
3. Aranha C, Patel V, Bhor V, Gogoi D. Cycle threshold values in RT-PCR to determine dynamics of SARS-CoV-2 viral load: An approach to reduce the isolation period for COVID-19 patients. J Med Virol. 2021;93(12):6794–7.
4. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO; 2019.
5. Mesquita R, Carlos L, Silva F, Fernanda J, Santos M, Farias T, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. Report. 2021;377–82.
6. Rico-Caballero V, Fernández M, Hurtado JC, Marcos MA, Cardozo C, Albiach L. Impact of SARS-CoV-2 viral load and duration of symptoms before hospital admission on the mortality of hospitalized COVID-19 patients. Infection. 2022;50(5):1321–8.
7. Machado A, Salvador P, Oliveira P, Teixeira T, Figueiredo C, Nunes S. The impact of SARS-CoV-2 viral load on the mortality of hospitalized patients: A retrospective analysis. Cureus. 2021;2(January 2020).
8. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ Open. 2021;11(10).
9. Thakur B, Dubey P, Benitez J, Torres JP, Reddy S, Shokar N. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. Sci Rep. 2021;11(1):1–13.
10. Alwafi H, Naser AY, Qanash S, Brinji AS, Ghazawi MA, Alotaibi B, et al. Predictors of length of hospital stay, mortality, and outcomes among hospitalized COVID-19 patients in Saudi Arabia: A cross-sectional study. J Multidiscip Healthc. 2021;14:839–52.
11. Karya KWS, Suwidnya IM, Wijaya BS. Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19. Intisari Sains Medis. 2021;12(2):708.
12. Rahayu R, Winarto W, Nasihun T. Interleukin-6 and C-reactive protein on admission as predictor of

- mortality in severe COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10:227–31.
13. Pertiwi D, Aulia AP, Rahayu R. Hubungan antara neutrophil lymphocyte ratio dan absolute lymphocyte count dengan mortalitas pasien Covid-19 (Studi observasional analitik pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Mei–Agustus 2021). *Medica Arter*. 2022;4(1):32–8.
 14. El Zein S, Chehab O, Kanj A, Akrawe S, Alkassis S, Mishra T, et al. 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*. 2021;16(9 September):1–13.
 15. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):e70.
 16. Shenoy S. SARS-CoV-2 (COVID-19), viral load and clinical outcomes; lessons learned one year into the pandemic: A systematic review. *World J Crit Care Med*. 2021;10(4):132–50.
 17. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, Worrall D, Giguel F, Piechocka-Trocha A, Atyeo C, Fischinger S, Chan A, Flaherty KT, Hall K, Dougan M, Ryan ET, Gillespie E, Chishti R, Li Y, Jilg N, Hanidziar D, Baron RM, Baden L, Tsibris AM, Armstrong KA, Kuritzkes DR, Alter G, Walker BD, Yu X, Li JZ. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun*. 2020 Oct 30;11(1):5493.
 18. Knudtzen FC, Jensen TG, Lindvig SO, Rasmussen LD, Madsen LW, Hoegh SV, Bek-Thomsen M, Laursen CB, Nielsen SL, Johansen IS. SARS-CoV-2 viral load as a predictor for disease severity in outpatients and hospitalised patients with COVID-19: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2021 Oct 12;16(10):e0258421.
 19. Dogan L, Allahverdiyeva A, Onel M, Meşe S, Saka Ersin E, Anaklı İ, Sarıkaya ZT, Zengin R, Gucyetmez B, Yurtturan Uyar N, Özcan PE, Kocagöz AS, Uysal HK, Akinci İO, Ağaçfidan A. Is SARS-CoV-2 viral load a predictor of mortality in COVID-19 acute respiratory distress syndrome patients? *J Int Med Res*. 2022 Nov;50(11):3000605221137443.
 20. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, Soni D, Das S, Hasan M, Patel M, Senan AM, Gorantla S, McMillan J, Edagwa B, Eisenberg R, Gurumurthy CB, Reid SPM, Punyadeera C, Chang L, Gendelman HE. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nat Mater*. 2021 May;20(5):593-605.
 21. Puhach O, Meyer B, Eckerle I. SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):147-161.