

PENGARUH NILAI *CYCLE THRESHOLD* (CT) DAN *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTES RATIO* (NLR) TERHADAP KEBUTUHAN PERAWATAN INTENSIF PASIEN COVID-19 DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2021

Skripsi

Oleh
Muhammad Chaidar Ali
1958011042



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

PENGARUH NILAI *CYCLE THRESHOLD* (CT) DAN *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTES RATIO* (NLR) TERHADAP KEBUTUHAN PERAWATAN INTENSIF PASIEN COVID-19 DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2021

Oleh

**Muhammad Chaidar Ali
1958011042**

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar
SARJANA KEDOKTERAN
Pada

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2023**

ABSTRACT

THE EFFECT OF CYCLE THRESHOLD VALUE (CT VALUE) AND NEUTROPHIL-LYMPHOCYTES RATIO (NLR) ON COVID-19 PATIENT INTENSIVE CARE NEEDS AT RUMAH SAKIT UMUM DAERAH. DR. H. ABDUL MOELOEK 2021

By

Muhammad Chaidar Ali

Background: SARS CoV-2 is a new virus that found for the first time in the end of December 2019 in China and was set as pandemic on March 2020 by WHO. RT-PCR is a diagnostic method to detect SARS CoV-2 with CT value as the result or interpretation. NLR is a laboratory blood test to evaluate the inflammatory response. ICU is a customized medical activity area to overcome a life threatening or critical patient with intensive care method. The aim of this research is to understand the effect of CT value and NLR on COVID-19 patient intensive care needs.

Methods: This research is an observational analytic research with secondary data cross sectional method using COVID-19 patient medical records on 2021. This research was done in three months on October 2022 until January 2023, including data collection and analyzing with 106 samples. Data was analyzed with statistical software to see the distribution and frequency then proceed to bivariate analysis with chi-square $\alpha = 0,05$.

Results: The result shows 15 samples (14,2%) need the intensive care and 91 samples (85,8%) do not need the intensive care. CT value shows 59 samples (55,7%) have low CT value and 47 samples (44,3%) have high CT value. In NLR, 41 samples (38,7%) do not show any increased value and 65 samples (61,3%) show the increased value.

Conclusion: There is no effect of the CT value with intensive care needs but the effect is found on NLR value with the intensive care needs.

Keywords: CT Value, NLR, ICU, COVID-19

ABSTRAK

PENGARUH NILAI *CYCLE THRESHOLD* (CT) DAN *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTES RATIO* (NLR) TERHADAP KEBUTUHAN PERAWATAN INTENSIF PASIEN COVID-19 DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2021

Oleh

Muhammad Chaidar Ali

Latar Belakang: SARS CoV-2 merupakan virus jenis baru yang pertama kali ditemukan di Cina pada akhir Desember 2019 dan ditetapkan sebagai pandemi oleh WHO pada Maret 2020. RT-PCR merupakan pemeriksaan utama untuk mendeteksi SARS CoV-2 yang diinterpretasikan melalui nilai *cycle threshold* (CT). NLR merupakan pemeriksaan darah untuk menilai respon inflamasi. ICU merupakan area kegiatan medis yang disesuaikan untuk mengatasi kondisi yang mengancam nyawa atau kritis dengan metode perawatan intensif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh nilai CT dan NLR terhadap kebutuhan perawatan intensif pada pasien COVID-19.

Metode: Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan metode *cross sectional* menggunakan data sekunder rekam medis pasien konfirmasi COVID-19 pada tahun 2021. Penelitian dilakukan pada Oktober 2022 sampai Januari 2023 meliputi pengumpulan dan analisis data dengan jumlah sampel 106. Data dianalisis dengan perangkat lunak statistik untuk melihat distribusi dan frekuensi data dan dilanjutkan analisis bivariat dengan metode *chi-square* dengan derajat kepercayaan $\alpha = 0,05$.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan sebesar 15 sampel (14,2%) membutuhkan perawatan intensif dan 91 sampel (85,8%) tidak membutuhkan perawatan intensif. Nilai CT menunjukkan sebanyak 59 sampel (55,7%) memiliki nilai CT rendah dan 47 sampel (44,3%) memiliki nilai CT tinggi. Pada NLR, ssebanyak 41 sampel (38,7%) tidak menunjukkan peningkatan dan 65 sampel (61,3%) menunjukkan adanya peningkatan nilai.

Kesimpulan: Tidak terdapat pengaruh antara nilai CT dengan kebutuhan perawatan intensif tetapi terdapat pengaruh antara nilai NLR dengan kebutuhan perawatan intensif pada pasien COVID-19.

Kata Kunci: Nilai CT, NLR, ICU, COVID-19

Judul Skripsi : **PENGARUH NILAI *CYCLE THRESHOLD* (CT) DAN *NEUTROPHIL-LYMPHOCYTES RATIO* (NLR) TERHADAP KEBUTUHAN PERAWATAN INTENSIF PASIEN COVID-19 DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2021**

Nama Mahasiswa : **Muhammad Chaidar Ali**

No. Pokok Mahasiswa : 1958011042

Program Studi : **PENDIDIKAN DOKTER**

Fakultas : **KEDOKTERAN**



Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Tri Umiana Soleha, M.Kes.
NIP 19760903 200501 2 001

dr. Ari Wahyuni, Sp.An.
NIP 19840610 200912 2 004

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M.Kes.
NIP. 19720628 199702 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **dr. Tri Umiana Soleha, M.Kes.**

Sekretaris : **dr. Ari Wahyuni, Sp.An.**

Penguji
Bukan Pembimbing : **dr. Intanri Kurniati, Sp.PK.**

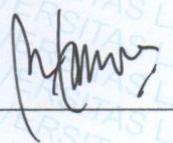
2. Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.K.M., M.Kes
NIP. 197206281997022001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **3 Februari 2023**










LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul “Pengaruh Nilai *Cycle Threshold* (CT) dan *Neutrophil-Lymphocytes Ratio* (NLR) terhadap Kebutuhan Perawatan Intensif Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2021” adalah hasil karya penulis dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan dengan cara tidak sesuai etika ilmiah yang berlaku atau disebut plagiarisme dalam masyarakat akademik,
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diberikan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ada hal yang melanggar dari ketentuan akademik universitas, maka saya bersedia bertanggung jawab dan dikenakan sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, atas perhatiannya saya ucapkan terima kasih.

Bandar Lampung, 17 Februari 2023



Muhammad Chaidar Ali
NPM 1958011042

PERSEMBAHAN

Alhamdulillah syukur kepada Allah SWT, Yang Maha Pengasih dan
Maha Penyayang,
atas segala nikmat akan keyakinan yang selalu tertuju kepadamu,
atas segala ilmu yang selalu mengalir tak terhingga,
atas segala kasih sayang yang selalu hadir dalam kehidupan.

selesaikan apa yang kau mulai
perbaiki apa yang kau rusak
kenali apa yang tak kau ketahui
sayangi apa yang kau benci

Kupersembahkan karya ini kepada
Alm. Aba yang aku sayangi,
Umi, Latifah, dan Sakinah yang aku cintai.

PRAKATA

Alhamdulillahirabbi'lalamin Penulis ucapkan kehadiran Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang, karena atas ridho, rahmat, dan hidayah-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Sholawat serta salam selalu senantiasa tercurahkan kepada baginda Nabi Muhammad SAW yang Insya Allah syafa'atnya selalu dinantikan di yaumul akhir kelak.

Skripsi dengan judul “Pengaruh Nilai *Cycle Threshold* (CT) dan *Neutrophil-Lymphocytes Ratio* (NLR) terhadap Kebutuhan Perawatan Intensif Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2021” adalah salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam proses ini, Penulis mendapatkan banyak bantuan, bimbingan, dukungan, serta inspirasi dari berbagai pihak. Sehingga, dalam kesempatan ini Penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.KM., M.Kes., selaku Dekan beserta jajaran Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung,
2. dr. Tri Umiana Soleha, M.Kes., selaku pembimbing I yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing, memberikan kritik, saran, dan dukungannya dalam proses penyelesaian skripsi ini,
3. dr. Ari Wahyuni, Sp.An., selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing, memberikan kritik, saran, dan dukungannya dalam proses penyelesaian skripsi ini,
4. dr. Intanri Kurniati, Sp.PK., selaku pembahas yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing, memberikan kritik, saran, dan dukungannya dalam proses penyelesaian skripsi ini,

5. Dr. dr. Jhons Fatriyadi Suwandi, M.kes., Sp.ParK., selaku pembimbing akademik yang telah memberikan motivasi, inspirasi, saran, kritik, dan dukungannya selama proses pembelajaran akademik di FK Unila ini,
6. Aba tersayang Alm. Achmad Assegaf, yang selalu memberikan semangat, ilmu, teguran, dukungan, kesedihan, kebahagiaan, dan segala pembelajaran dalam hidup yang tidak akan pernah cukup untuk ditulis dalam kata-kata dan akan selalu tertanam walau tanpa kehadiranmu di sini,
7. Umi tercinta Khodijah, dengan segala kasih sayang dan doa yang senantiasa mengiringi perjalanan hidup sampai saat ini,
8. Kakak terbaik dalam hidup, Latifah dan Sakinah, atas segala kekesalan, canda, dan tawa yang akan selalu ada ketika penat,
9. Reizki Arsyad, sobat seperjuangan, teman berpikir, berlatih mental dan fisik, teman sejak semester dua sampai saat ini yang tetap bersama,
10. Ibu Ika, Pak Rusli, Mba Antika, serta jajaran karyawan Instalasi Rekam Medis yang membantu dalam pencarian dan pengumpulan data untuk penelitian ini,
11. Keluarga *Sadboy*, Fathur, Fragil, Hisbul, Reizki, Ekipirm, Dhipayasa, Arifin, Edo, Haikal, Hasbi, Morsa, Rafi, Reynhard, Adi, Sulthan, Atha, Kiyay Ferdian, Ferdika, Alm. Ananta, atas kehadirannya setiap saat, selalu ada saat senang maupun susah, candaan, motivasi, serta segala bentuk kebersamaan kita yang akan berkembang setiap saat,
12. Keluarga PMPATD Pakis Rescue Team, kakak SC12, SC13, teman-teman SC14, dan SC15, dengan segala lika-liku organisasi dan perjuangan yang membentuk cerita selama beberapa tahun ini,
13. Teman-teman seperjuangan skripsi, Saphira, Farhan, Sekar, yang telah menghadapi segala tantangan dan kesulitan bersama selama berjalannya proses ini,
14. Keluarga Gg. Kikim No. 21A, Aldi, Mahardika, Zhalif, Farhan, Machmud, Nando, Aldiesa, Fadila, Hany, Herina, Ona, Tasya, atas setiap perjuangan bersama menghadapi ujian, perkumpulan penuh dengan obrolan serius, menyenangkan, sampai melantur,

15. Seluruh tenaga pendidik, dosen FK Unila, dengan segala ilmu akademis dan non akademis yang telah diberikan untuk menambah wawasan, pengalaman, serta prinsip untuk menjadi seorang dokter,
16. Seluruh tenaga kependidikan, staf kemahasiswaan, akademik, umum, dekanat, serta staf lainnya yang telah membantu dalam proses penelitian ini,
17. Kiyay Husein dan jajaran satpam lainnya, Mas Oji, Mas Sukris, atas segala bantuan yang diberikan, cerita dan nasihat yang disampaikan, serta doa yang dituturkan,
18. Kiyay Awi, Bang Wawan, Bang Nay, Bang Galih, serta seluruh anggota Pecinta Alam dan perkumpulan Watala, dengan pengalaman, perjuangan, dan ilmu yang diajarkan dan ditempuh bersama,
19. Teman-teman angkatan 2019, Ligamentum-Ligand, yang namanya tidak dapat disebutkan satu per satu, terima kasih atas perjuangan dan kebersamaan yang sudah dilewati selama lebih dari 3 tahun ini dan akan terus berlanjut.

Akhir kata, Penulis memahami bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Untuk itu, diharapkan kritik dan saran akan selalu ada untuk membangun perbaikan ke depannya. Sedikit harapan, semoga skripsi yang sederhana ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Bandar Lampung, 8 Januari 2023
Penulis,

Muhammad Chaidar Ali
NPM 1958011042

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 SARS CoV-2	5
2.1.1 Deskripsi Umum	5
2.1.2 Taksonomi.....	6
2.1.3 Morfologi	6
2.1.4 Genom.....	8
2.1.5 Patogenesis.....	9
2.1.6 Penyebaran dan Manifestasi Klinis.....	12
2.2 Diagnostik.....	17
2.2.1 Tes Pencitraan Medis	17
2.2.2 Tes Molekuler dengan Amplifikasi Asam Nukleat (NAAT).....	18
2.2.3 Tes Diagnostik Cepat Deteksi Antigen	23

2.2.4 Tes Serologis untuk Deteksi Antibodi	24
2.2.5 Pemeriksaan Lain untuk COVID-19 (NLR)	24
2.3 ICU	26
2.3.1 Deskripsi Umum	26
2.3.2 Indikasi Perawatan di ICU pada COVID-19.....	26
2.4 Hubungan Nilai CT dengan Derajat Penyakit COVID-19	27
2.5 Kerangka Teori	28
2.6 Kerangka Konsep	31
2.7 Hipotesis	31
BAB III METODE PENELITIAN	32
3.1 Jenis Penelitian	32
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	32
3.2.1 Tempat Penelitian.....	32
3.2.2 Waktu Penelitian	32
3.3 Populasi dan Sampel.....	32
3.3.1 Populasi Target.....	32
3.3.2 Populasi Terjangkau.....	33
3.3.3 Sampel.....	33
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	34
3.4.1 Kriteria Inklusi	34
3.4.2 Kriteria Eksklusi.....	34
3.5 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel	34
3.5.1 Identifikasi Variabel.....	34
3.5.2 Definisi Operasional Variabel.....	35
3.6 Alur Penelitian	35
3.7 <i>Ethical Clearance</i>	37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1 Gambaran Umum	38
4.2 Hasil Penelitian.....	39
4.2.1 Hasil Analisis Univariat	39
4.2.2 Hasil Analisis Bivariat	44
4.3 Pembahasan	47

4.3.1 Analisis Univariat.....	47
4.3.2 Analisis Bivariat.....	53
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	57
5.1 Kesimpulan.....	57
5.2 Saran.....	58
DAFTAR PUSTAKA.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
Tabel 1. Manifestasi Klinis SARS CoV-2	14
Tabel 2. Rentang Nilai CT dan Hubungannya dengan <i>Viral Load</i>	22
Tabel 3. Definisi Operasional Penelitian	35
Tabel 4. Sebaran Data Sampel	39
Tabel 5. Distribusi Frekuensi Karakteristik	40
Tabel 6. Gen Spesifik Nilai CT.....	43
Tabel 7. Dua Gen Spesifik Nilai CT	43
Tabel 8. Analisis Bivariat Nilai CT RT-PCR SARS CoV-2 dan Kebutuhan Perawatan Intensif	44
Tabel 9. Analisis Bivariat Nilai NLR dan Kebutuhan Perawatan Intensif	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 1. Struktur SARS CoV-2.....	8
Gambar 2. Susunan Genom dengan Berbagai Jenis Protein SARS CoV-2.....	9
Gambar 3. Tahapan infeksi dan kemungkinan untuk melakukan tes diagnostik...18	
Gambar 4. Metode dan Proses RT-PCR	20
Gambar 5. Kerangka Teori Penelitian.....	30
Gambar 6. Kerangka Konsep Penelitian	31
Gambar 7. Alur Penelitian.....	35
Gambar 8. Frekuensi Usia dengan Kebutuhan Perawatan Intensif.....	41
Gambar 9. Frekuensi Jenis Kelamin dengan Kebutuhan Perawatan Intensif	41
Gambar 10. Frekuensi Komorbid dengan Kebutuhan Perawatan Intensif.....	42
Gambar 11. Frekuensi Nilai CT RT-PCR SARS CoV-2 dengan Kebutuhan Perawatan Intensif	44
Gambar 12. Frekuensi Nilai NLR dengan Kebutuhan Perawatan Intensif	46

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Novel Corona Virus pertama kali ditemukan di Wuhan-China pada akhir Desember 2019, virus ini diketahui dapat menginfeksi manusia dan menyebabkan peradangan akut pada sistem pernapasan. Penyebaran virus ini sangat cepat dan dalam waktu empat bulan dapat menjangkau hingga 175 negara. *World Health Organization* (selanjutnya disebut WHO), pada akhir Januari 2020, menetapkan bahwa virus jenis baru ini adalah *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (selanjutnya disebut SARS CoV-2) yang menimbulkan penyakit COVID-19. Karena jangkauan penyebaran penyakit ini luas, wabah COVID-19 pada Maret 2020 telah ditetapkan oleh WHO sebagai Pandemi (Mangimbulude *et.al.*, 2021).

Menurut data pada situs resmi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (kemkes.go.id), bahwa kasus COVID-19 pertama kali di Indonesia berasal dari Warga Negara Indonesia yang kontak dengan Warga Negara Jepang pada Februari 2020 yang sedang berkunjung ke Jakarta. Sejak kasus tersebut, penyebaran ke seluruh wilayah di Jakarta hingga ke luar daerah terjadi dalam waktu yang singkat (Mangimbulude *et.al.*, 2021).

Berdasarkan Chen *et.al.* (2021), gejala COVID-19 yang umum terjadi sangat beragam. Beberapa diantaranya, yaitu demam, sakit kepala, batuk, kelelahan, myalgia, pneumonia, dispnea, diare, hemoptisis, dan lain-lain. Selain itu, diagnosis pasien COVID-19 tanpa gejala juga ada dan menjadi kasus yang sulit,

termasuk di dalamnya Kasus Dicurigai. Menurut Manurung & Sukohar (2021), pasien yang terkontaminasi SARS CoV-2 memiliki tingkat keparahan atau infeksi yang berbeda. Mulai dari yang tidak ada indikasi, membutuhkan perawatan yang serius, hingga dapat menimbulkan kematian. Karena keragaman gejala yang dimiliki tiap pasien, kemampuan memprediksi kemungkinan prognosis dan penularan pasien saat diagnosis akan sangat membantu keputusan pengobatan dan manajemen pasien.

Deteksi SARS CoV-2 dengan RT-PCR dengan spesimen usap nasofaring menjadi metode diagnostik utama COVID-19. Pada pengaturan klinis, hasil uji diagnostik SARS CoV-2 dengan RT-PCR biasanya dilaporkan secara kualitatif sebagai hasil positif atau negatif menggunakan *Cut-Off* yang ditentukan berdasarkan nilai *Cycle Threshold* (selanjutnya disebut nilai CT) atau terintegrasi dengan algoritma otomatis yang menafsirkan parameter berbeda dari amplifikasi potensial. Data nilai CT yang berbanding terbalik dengan jumlah *Ribonucleic Acid* (selanjutnya disebut RNA) salinan virus telah digunakan sebagai kesimpulan dari *viral load*, namun nilai CT sampai saat ini masih belum jelas apakah dapat dimanfaatkan untuk menentukan tingkat keparahan serta keputusan manajemen pasien (Manurung & Sukohar, 2021). Pada penelitian lain, Chen *et.al.* (2021), menyebutkan juga bahwa saat ini hubungan antara *viral load* dan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19 belum sepenuhnya dipahami, namun ada penelitian yang menyatakan bahwa pasien COVID-19 dengan kondisi penyakit yang perlu dirawat di *Intensive Care Unit* (selanjutnya disebut ICU) memiliki *viral load* yang lebih tinggi. Hal ini memungkinkan bahwa pasien COVID-19 dengan derajat penyakit berat memiliki *viral load* yang lebih tinggi. Berdasarkan ICMR (2020), diasumsikan oleh beberapa peneliti atau klinisi bahwa *viral load* yang tinggi berkorelasi langsung dengan peningkatan penularan dan keparahan penyakit. Namun, saat ini buktinya belum cukup kuat untuk mendukung asumsi ini akibat beberapa keterbatasan. Nilai CT juga bergantung pada bagaimana sampel dikumpulkan, kompetensi orang yang melakukan pengujian, kalibrasi peralatan, serta waktu pengambilan sampel pada pasien. Derajat atau tingkat

keparahan penyakit juga bergantung pada faktor selain *viral load*, yaitu faktor inang (ICMR, 2020).

Kemampuan memprediksi kondisi menjadi salah satu aspek penting untuk menilai perbaikan dan perburukan gejala pada pasien COVID-19. Selain metode diagnostik utama, diperlukan juga pemeriksaan laboratorium sederhana seperti pemeriksaan darah dengan pengukuran *neutrophil-lymphocytes ratio* (NLR). Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk menentukan prognosis pasien dalam situasi klinis yang beragam karena faktor inflamasi yang memengaruhi rasio tersebut. Ketidakseimbangan respon imun dan proses inflamasi yang meningkat dipresentasikan oleh NLR yang meningkat. Hal ini membuat NLR dapat digunakan sebagai penanda inflamasi serta berbagai penelitian menyatakan bahwa nilai NLR dapat digunakan sebagai prediktor prognosis pasien COVID-19 (Halil *et.al.*, 2022)

Dari penelitian tersebut, penulis memahami bahwa semakin kecil nilai CT, maka *viral load* yang ada pada pasien COVID-19 semakin besar (Chen *et.al.*, 2021). Nilai NLR yang semakin meningkat dapat menandakan derajat penyakit yang lebih parah (Qin *et.al.*, 2020). Tingkat keparahan penyakit akan menentukan apakah pasien akan dirawat di ICU atau tidak. Melalui uji diagnostik, baik pada pasien tanpa indikasi atau yang membutuhkan perawatan serius, deteksi SARS CoV-2 dengan RT-PCR akan menampilkan nilai CT yang memungkinkan menjadi alasan manajemen pasien di ICU. Oleh karena itu, penting untuk memahami apakah nilai CT berpengaruh terhadap kebutuhan perawatan intensif pasien COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka rumusan masalah dari penelitian ini, yaitu apakah nilai CT dan NLR berpengaruh terhadap kebutuhan perawatan intensif pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh nilai CT dan NLR terhadap kebutuhan perawatan intensif pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui pengaruh nilai CT terhadap kebutuhan perawatan intensif pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek,
- b. Mengetahui sebaran nilai CT pasien COVID-19 yang dirawat di ICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek.
- c. Mengetahui pengaruh nilai NLR terhadap kebutuhan perawatan intensif pasien COVID-19 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini dapat menambah wawasan dan pengembangan ilmu pengetahuan di bidang Rekam Medis dan Informasi Kesehatan Mikrobiologi, dan Patologi Klinik.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Bagi peneliti, sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti,
2. Bagi masyarakat, dapat memberi informasi apakah nilai CT dan NLR dapat memengaruhi derajat penyakit yang menjadi penentuan kebutuhan perawatan pasien COVID-19 di ICU,
3. Bagi bidang akademik, dapat menambah kepustakaan yang bisa dimanfaatkan sebagai bahan referensi untuk tindak lanjut penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 SARS CoV-2

2.1.1 Deskripsi Umum

Coronavirus termasuk dalam virus RNA untai tunggal yang dapat diisolasi dari spesies hewan yang berbeda. Infeksi ini akan menyebabkan penyakit pada pernapasan juga pencernaan pada inang. Virus berbentuk bulat atau pleomorfik, dengan diameter 80-160 nm. *Coronavirus* dapat melewati sistem pertahanan tubuh atau *barrier* dan dapat menyebabkan penyakit parah pada manusia, seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (selanjutnya disebut MERS) dan SARS (Buda *et.al.*, 2021)

SARS CoV-2 adalah *betacoronavirus* yang bertanggung jawab atas penyakit COVID-19. Virus ini menjadi *coronavirus* ketujuh yang menyebabkan infeksi pada manusia, dan yang ketiga, setelah SARS CoV-1 dan MERS, yang memicu epidemi dan berpotensi menjadi pandemi. Infeksi terutama melalui droplet dan dapat menyebabkan gejala ringan sampai berat, yang dapat berakibat fatal, atau bahkan asimtomatik. Diperkirakan bahwa kematian mencapai 3-9% dari seluruh kasus (Buda *et.al.*, 2021).

Kemunculan pertama patogen tercatat pada 2019 di Wuhan, China, kemungkinan besar sebagai adaptasi virus yang ditularkan dari kelelawar ke manusia. Seiring waktu, virus menyebar ke berbagai benua, sehingga

pada Maret 2020 WHO menyatakan penyakit COVID-19 sebagai pandemi (Buda *et.al.*, 2021)

2.1.2 Taksonomi

Berdasarkan penelitian dari *International Commite on Taxonomy of Viruses* (ICTV), SARS CoV-2 termasuk dalam subgenus *Sarbecovirus*, tipe B dari *betacoronavirus*, subfamili *Orthocoronavirinae*, famili *Coronaviridae* (termasuk dalam *Letovirinae*), dan ordo *Nidovirales*. *Coronaviridae* dibagi menjadi empat jenis, yaitu *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus*, dan *deltacoronavirus*. Jenis lain dari *betacoronavirus* selain SARS CoV-2, yaitu SARS CoV-1, MERS, HKU-1, HKU-4, HKU-5, HKU-9, OC43, serta NL63 (Buda *et.al.*, 2021)

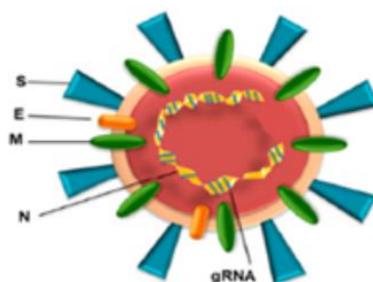
2.1.3 Morfologi

SARS CoV-2 memiliki bentuk pleomorfik, berselubung, memiliki RNA untai tunggal dengan ukuran genom berkisar 26 hingga 32 kilobasa. (Gorbalenya *et.al.* dari Machhi *et.al.*, 2020). Ukuran diameter virionnya kira-kira 80-120 nm. SARS CoV-2 menunjukkan urutan nukleotida 79% untuk SARS CoV-1 dan 51,8% untuk MERS CoV. Hal ini sangat terkait dengan *coronavirus-SARS* kelelawar (bat-SL-CoVZC45) dengan identitas nukleotida 87,6-89%. Oleh karena itu, kelelawar kemungkinan menjadi inang alami untuk SARS CoV-2. Mirip dengan *coronavirus* lainnya, SARS CoV-2 mengikat reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (selanjutnya disebut ACE-2) pada sel epitel (Machhi *et.al.*, 2020)

Baik SARS CoV-1, MERS CoV, dan SARS CoV-2 memiliki empat protein struktural, yaitu Protein Spike (S), Protein Nukleokapsid (N), Protein “matriks” Membran (M), serta Protein Envelope (E). Namun, pada pembentukannya akan menghasilkan toksisitas dan infektivitas yang berbeda pada tiap virusnya (Machi *et.al.*, 2020). Berikut merupakan fungsi protein struktural SARS CoV-2 menurut Minggu *et.al.* (2021):

- a. Protein S (Spike Glikoprotein)
merupakan protein transmembran virus kelas I multifungsi yang besar. Ukuran protein bervariasi dari 1.160-1.400 asam amino. Terletak pada trimer permukaan virion, sehingga memberikan virion sebuah korona atau tampilan seperti mahkota. Protein ini secara fungsional diperlukan untuk masuknya partikel virion infeksius ke sel melalui interaksi dengan reseptor pada sel inang,
- b. Protein N (Nukleokapsid)
merupakan protein dari *coronavirus* bersifat multiguna. Diantara beberapa fungsi, protein N berperan dalam pembentukan kompleks genom virus, memfasilitasi dalam proses perakitan virion, serta meningkatkan efisiensi transkripsi virus,
- c. Protein M (Membran)
merupakan protein virus yang paling banyak terdapat dalam partikel virion, memberikan bentuk yang pasti pada selubung virus. Protein ini mengikat nukleokapsid dan bertindak sebagai inisiator perakitan *coronavirus*. Protein M memiliki kandungan asam amino yang sangat beragam dan memiliki tiga domain transmembran yang diikat oleh terminal amino pendek di luar virion dan ujung karboksi panjang dalam virion,
- d. Protein E (Envelop)
Merupakan protein struktural utama yang terkecil dan masih banyak yang belum terungkap. Protein ini memainkan peran multifungsi dalam patogenesis, perakitan, dan pelepasan virus. Protein E adalah polipeptida membran integral kecil yang bertindak sebagai viroporin (saluran ion).

Selain protein struktural, SARS CoV-2 juga mengandung 16 protein non-struktural, nsp1 hingga nsp10, nsp12 hingga nsp16, dan 8 protein aksesori (3a, 3b, p6, 7a, 8a, 8b, 9b, dan ORF14). Seluruh protein ini berperan khusus untuk replikasi virus. (Minggu *et.al.*, 2021)



Gambar 1. Struktur Virus SARS CoV-2 (Minggu *et.al.*, 2021)

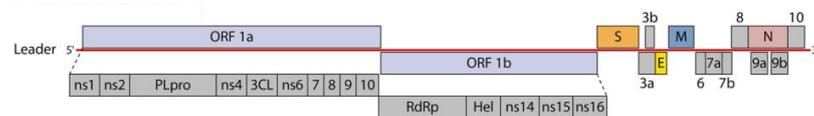
2.1.4 Genom

Virus ini memiliki satu untai RNA *sense* positif yang seragam dengan bentuk linier dan memanjang. Urutan analisis isolasi SARS CoV-2 menemukan 14 *open-reading frame* mengkodekan 27 protein, yang mirip dengan protein yang fungsinya diketahui, sementara yang lain tidak jelas atau belum diketahui secara pasti (Tali *et.al.*, 2021). Awal genom dari 5' memiliki gen ORF1ab dan ORF1a. ORF1a merupakan gen terbesar yang dapat mengkode poliprotein pp1a dan pp1b. Kedua poliprotein ini diproses oleh protease virus menjadi 15 protein non struktural (nsp1-nsp10 dan nsp12-nsp16). Pada *coronavirus*, nsp16 berhubungan dengan nsp10 membentuk mRNA yang mirip dengan mRNA seluler, sehingga dalam hal ini akan melindungi virus dari kekebalan bawaan inang (Buda *et.al.*, 2021). Protein struktural dan aksesori diekspresikan dari beberapa mRNA subgenomik yang diproduksi melalui proses transkripsi terputus RNA dependen RNA polimerase (selanjutnya disebut RdRp) virus (Tali *et.al.*, 2021).

Genom SARS CoV-2 juga ditemukan satu delesi pada bagian 3' (10 nt) dan dua delesi pada poliprotein 1ab (3 dan 24 nt). Berdasarkan analisis tersebut, ditemukan 93 mutasi termasuk 29 perubahan di poliprotein 1ab, 8 pada protein S, 4 pada protein N, dan 1 pada protein M. Peran mutasi dari protein struktural tersebut menjadi kunci dalam fase infeksi awal dan perubahan urutan asam amino menghasilkan konformasi glikoprotein

sehingga diperoleh sifat antigenik. Namun, sampai saat ini penelitian tentang lokalisasi asam amino yang terlibat dalam perubahan struktural glikoprotein SARS CoV-2 tidak dipublikasikan (Buda *et.al.*, 2021).

Dalam genom SARS CoV-2 juga telah dilaporkan polimorfisme urutan asam amino pada posisi 203 dan 204. Temuan ini menunjukkan rekombinasi homolog sebagai mekanisme peningkatan kemampuan dan adaptasi SARS CoV-2 pada populasi manusia (Buda *et.al.*, 2021).



Gambar 2. Susunan Genom dengan Berbagai Jenis Protein SARS CoV-2
(Tali *et.al.*, 2021)

2.1.5 Patogenesis

SARS CoV-2 adalah mikroorganisme intraseluler yang bereplikasi dan menyebar melalui mesin sel inang. Masuknya SARS CoV-2 ke dalam sel inang dimediasi oleh protein S transmembran. Reseptor dan protease pada permukaan sel inang berperan penting dalam patogenesis SARS CoV-2. Reseptor yang paling terkenal untuk SARS CoV-2 adalah ACE-2 yang tersusun atas karboksipeptidase yang merupakan homolog dipeptidase ACE, tetapi dengan spesifisitas substrat yang berbeda. Afinitas pengikatan yang dilaporkan oleh kelompok yang berbeda bervariasi. Menurut Wrapp *et.al.* dari Buda *et.al.* (2021) menunjukkan bahwa ACE-2 terikat pada protein S SARS CoV-2 sepuluh hingga dua puluh kali lipat lebih kuat daripada SARS CoV-1. Namun, Walls *et.al.* dan Nguyen *et.al.* dalam Buda *et.al.* (2021) menunjukkan bahwa SARS CoV-2 memang memiliki afinitas pengikatan yang lebih tinggi, tetapi perbedaan antara ACE dan ACE-2 relatif kecil. Dapat dihipotesiskan bahwa polimorfisme

gen ACE2 dan ekspresinya mempengaruhi kerentanan SARS CoV-2 dan hasil penyakit COVID-19.

Li *et.al.* dalam Buda *et.al.* (2021) menunjukkan bahwa ACE-2 diekspresikan di berbagai jaringan manusia selain paru-paru. Hal ini menunjukkan bahwa SARS CoV-2 juga dapat menginfeksi jaringan lain. Reseptor alternatif untuk masuknya virus adalah glikoprotein CD147 transmembran, umumnya dikenal sebagai imunoglobulin dasar atau penginduksi matriks metaloproteinase ekstraseluler (selanjutnya disebut EMMPRIN). Pada penelitian lainnya, mikroskop elektron menunjukkan virion dalam sel Vero E6, paru-paru, dan jaringan ginjal.

Reseptor lain untuk memfasilitasi masuknya SARS CoV-2 adalah neuropilin (selanjutnya disebut NRP). NRP adalah glikoprotein transmembran yang aktif di neuron. Ada dua bentuk neuropilin, NRP-1 dan NRP-2, dengan kesamaan 44% pada tingkat asam amino. Ekspresi NRP-1 ada di hampir semua sel paru dan penciuman dengan ekspresi tertinggi di sel endotel. Reseptor permukaan sel ini memiliki peran penting dalam angiogenesis, perkembangan tumor, masuknya virus, penjaran saraf, dan fungsi kekebalan (Buda *et.al.*, 2021)

Reseptor alternatif lainnya untuk SARS CoV-2 adalah *dipeptidyl peptidase 4* (selanjutnya disebut DPP4), juga dikenal sebagai CD26. Ini adalah ektopeptidase yang diekspresikan pada berbagai jenis sel termasuk sistem kekebalan, ginjal, paru-paru, otot polos, hati, dan kapiler. Berdasarkan penelitian pada *coronavirus* lain (HCoV-229E, SARS CoV-2), dapat diasumsikan bahwa SARS-CoV-2 menggunakan reseptor lain, yaitu *alanyl aminopeptidase* (ANPEP), *glutamyl aminopeptidase* (ENPEP), dan *angiotensin II receptor type 2* (AGTR2). Meskipun demikian, reseptor ACE-2 tetap menjadi reseptor yang paling fungsional untuk masuknya virus (Buda *et.al.*, 2021)

SARS CoV-2 dapat menggunakan protease sistein endosom cathepsin B dan L (selanjutnya disebut CatB/L) dan serin protease seluler TMPRSS2 untuk pengokohan protein S. Penghambatan kedua protease juga diperlukan untuk blokade masuk virus yang kuat. Ou *et.al.* dalam Buda *et.al.* (2021) menunjukkan dalam studi garis sel bahwa SARS CoV-2 masuk melalui endositosis dengan CatL sangat berperan dalam prosesnya. Protein S yang terfragmentasi bertanggung jawab untuk menghambat respon imun. Protein M juga berpartisipasi dalam perlekatan dan masuk ke dalam sel inang.

Setelah struktur virus memasuki sel melalui endositosis, terjadi replikasi. Karena peristiwa rekombinasi intensif, proses ini membedakan SARS CoV-2 dari virus RNA lainnya. Dalam lingkungan asam, pembelahan lebih lanjut dari protein S oleh CatL terjadi. Akibatnya, materi genetik SARS CoV-2 dilepaskan ke sitoplasma. Selanjutnya, terjadi proses transkripsi berupa *reverse transcriptase* dengan partisipasi kompleks replikasi-transkripsi vesikular. Sebuah untai bermuatan negatif RNA terbentuk untuk produksi mRNA yang melibatkan ribosom inang. Transkripsi berakhir di antara ORF pada susunan genom (Buda *et.al.*, 2021)

Selanjutnya, ORF1a dan ORF1ab diterjemahkan menghasilkan poliprotein pp1a dan pp1ab (dari sekitar 2/3 materi genetik virus). Polipeptida pp1a dan pp1ab yang dihasilkan kemudian mengalami modifikasi oleh protease utama, yaitu PLpro. PLpro adalah enzim penting yang diperlukan untuk memproses poliprotein virus untuk menghasilkan kompleks replikasi fungsional dan memungkinkan penyebaran virus. Akibatnya, semua protein nsp terbentuk. Setelah semua komponen virus diproduksi dan digabungkan dengan partisipasi protein M, kompartemen antara retikulum endoplasma-badan Golgi (selanjutnya disebut ERGIC) terbentuk. Setelah perakitan, virion diselimuti dan eksositosis terjadi (Buda *et.al.*, 2021).

Kehadiran patogen merangsang respon imun yang dimanifestasikan oleh peningkatan konsentrasi interferon dan sitokin inflamasi. Berdasarkan analisis sampel urin dan feses, diyakini dapat terjadi replikasi selain di saluran pernapasan, yaitu di lumen saluran cerna dan saluran kemih. Kemungkinan ini dipastikan dengan adanya reseptor hACE yang menjadi target infeksi virus di jaringan ginjal dan enterosit. Dalam kasus parenkim ginjal, virus berkembang biak di organoid (misalnya di tubulus) dan enterosit di bagian apikal atau basolateral organoid (Buda *et.al.*, 2021)

2.1.6 Penyebaran dan Manifestasi Klinis

Penelitian tentang bagaimana infeksi ditularkan dari satu orang ke orang lain masih belum lengkap. Rute utama penularan SARS CoV-2 adalah melalui tetesan cairan yang terinfeksi yang dikeluarkan oleh sistem pernapasan individu (*droplet*) yang terinfeksi. Virus ini menyebar melalui tetesan pernapasan dari orang yang terinfeksi saat bersin, batuk, atau berbicara tanpa menutup mulut dan hidung. Tetesan yang dikeluarkan juga dapat bertahan lama di udara dan menginfeksi individu yang bersentuhan dengan mereka di ruang tertutup.

Menurut Li *et.al.* dalam Machhi *et.al.* (2020), penularan COVID-19 juga terjadi melalui cara-cara berikut:

- a. Kontak tubuh langsung dengan orang yang terinfeksi,
- b. Menghubungi permukaan atau benda yang terkontaminasi, seperti yang dilaporkan para ilmuwan, bahwa virus corona tetap stabil pada plastik dan baja tahan karat hingga 72 jam, lebih dari 4 jam pada tembaga dan hingga 24 jam pada karton. Namun, masih belum jelas apakah keberadaan virus di permukaan menunjukkan infektivitas yang layak,
- c. Menyentuh mulut, mata, atau hidung dengan tangan yang tidak dicuci dan terkontaminasi,
- d. Menularkan virus dengan menyentuh atau mencium feses, meskipun jalur penularan ini dianggap sangat jarang,

- e. *Fecal Microbiota Transplant* (selanjutnya disebut FMT) atau mikrobiota feses yang diisolasi dari orang yang positif SARS CoV-2 juga dapat menjadi sumber penularan COVID-19. Oleh karena itu, setiap FMT yang disumbangkan setelah 1 Desember 2019, dilacak dan diuji untuk COVID-19 (Ransom *et.al.* dari Machhi *et.al.*, 2020).

Buda *et.al.* (2021) menjelaskan bahwa manifestasi klinis infeksi SARS CoV-2 sangat luas, mulai dari infeksi tanpa gejala hingga penyakit seperti flu atau pneumonia. Demam biasanya berhubungan dengan dispnea berat, distres pernapasan, takipnea (>30 napas/menit), dan hipoksia ($SpO_2 < 90\%$ pada udara ruangan). Gejala demam harus ditafsirkan dengan hati-hati, karena bahkan dalam bentuk penyakit yang parah atau derajat berat, gejalanya bisa saja moderat atau bahkan tidak ada. Diagnosis *Acute Respiratory Distress Syndrome* (selanjutnya disebut ARDS) memerlukan kriteria klinis dan ventilasi. Sindrom ini menunjukkan onset baru berupa kegagalan pernapasan atau memburuknya gambaran pernapasan yang sudah diidentifikasi. Berbagai bentuk ARDS dibedakan berdasarkan derajat hipoksia. Manifestasi klinis COVID-19 dibagi berdasarkan derajatnya dirangkum dalam **Tabel 1**.

Pada sebagian besar kasus bergejala, COVID-19 muncul sebagai penyakit saluran pernapasan atas ringan hingga sedang dengan tanda dan gejala yang sesuai dengan virus pernapasan lainnya. Dengan demikian, akurasi diagnostik dari setiap tanda atau gejala individu sangat buruk. Baik ada atau tidak adanya tanda atau gejala apa pun, tidak dapat digunakan untuk mengesampingkan COVID-19. Dengan kemungkinan patogen yang dapat hadir seperti infeksi SARS CoV-2, mendefinisikan sebuah kasus hanya dari manifestasi klinis tidak cukup spesifik, tetapi dapat membantu mendukung penyelidikan kasus suspek COVID-19. Di sisi lain, mengingat daftar kemungkinan presentasi dan manifestasi atipikal COVID-19 dapat mencerminkan penyakit lain, mengidentifikasi etiologi

penyakit sebagai SARS CoV-2 memerlukan pengujian laboratorium (Tali *et.al.*, 2021)

Tabel 1. Manifestasi Klinis Infeksi SARS CoV-2

Sistem Organ yang Terlibat	Derajat Ringan	Derajat Sedang	Derajat Berat	Tanda Diagnostik
Paru-paru/Pernapasan	<ul style="list-style-type: none"> • Batuk • Sakit tenggorokan • Bersin • Batuk kering 	<ul style="list-style-type: none"> • Radang paru • Dispnea • Hipoksemia sedang 	<ul style="list-style-type: none"> • ARDS • Gagal napas • Hipoksemia berat 	<ul style="list-style-type: none"> • Gambaran radioopak pada X-Ray Toraks • Penurunan saturasi O₂
Neurologis	<ul style="list-style-type: none"> • Hiposmia-Anosmia • Hipogeusia-Ageusia • Gangguan penglihatan • Sulit tidur 	<ul style="list-style-type: none"> • Sakit kepala • Mual-muntah • Pusing • Myalgia • Ataksia • Ensefalopati 	<ul style="list-style-type: none"> • Penyakit serebrovaskular • Kejang • ARDS Neurogenik • Meningoensefalitis • Koma 	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan Kreatin Kinase • SARS CoV-2 terdeteksi di Cairan Serebrospinal • MRI otak menunjukkan hiperintensitas
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Mual-muntah • Diare • <i>Heartburn</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Hilang selera makan • Sakit perut & kembung 	<ul style="list-style-type: none"> • Perdarahan saluran gastrointestinal • Penyebaran virus gastrointestinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan enzim hati dan bilirubin
Jantung	<ul style="list-style-type: none"> • Nyeri dada • Aritmia, sinus takikardi 	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamasi kardiak 	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiomyopati • Gagal jantung akut 	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan enzim kardiak • ST Elevasi, interval QTc memanjang
Ginjal/Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria • Hematuria 	<ul style="list-style-type: none"> • Kerusakan ginjal akut 	<ul style="list-style-type: none"> • Gagal ginjal 	<ul style="list-style-type: none"> • Nekrosis tubulus • Terdeteksi SARS CoV-2 di ginjal

Tabel 1. (lanjutan)

Pembuluh Darah/Vaskuler	<ul style="list-style-type: none"> • Koagulasi darah 	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboemboli arteri atau vena • Badai sitokin 	<ul style="list-style-type: none"> • Emboli pulmonal • Oklusi pembuluh darah 	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan D-Dimer, IL-6, LDH • Pemanjangan PT/PTT
Psikiatri/Mental	<ul style="list-style-type: none"> • Gangguan mood • Kecemasan • Insomnia • Ketakutan 	<ul style="list-style-type: none"> • Depresi • <i>Post Traumatic Stress Disorder</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Eksaserbasi penyakit psikiatri 	<ul style="list-style-type: none"> • Peningkatan plasma kalsium

(Machhi *et.al.*, 2020)

Menurut PDPI *et.al.* (2022), derajat keparahan COVID-19 dibagi menjadi lima tingkat. Tingkat pertama, yaitu pasien tidak ditemukan gejala dengan pemeriksaan standar emas yang mengonfirmasi positif COVID-19. Tingkat kedua merupakan derajat ringan, pasien bergejala tanpa adanya bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, kelelahan, batuk, napas pendek, diare, mual, muntah, anosmia, atau ageusia dengan status oksigenasi SpO₂ lebih dari 95% dengan udara ruangan. Derajat sedang, yaitu pasien remaja atau dewasa dengan tanda klinis pneumonia, batuk-sesak-demam, tanpa ada tanda pneumonia berat dengan status oksigenasi SpO₂ lebih dari 93% dengan udara ruangan. Tingkat selanjutnya, yaitu derajat berat, pasien remaja atau dewasa dengan tanda klinis pneumonia ditambah salah satu dari hal berikut; frekuensi napas lebih dari 30 kali per menit, distres pernapasan berat, atau status oksigenasi SpO₂ kurang dari 93% pada udara ruangan. Tingkat kelima, yaitu kritis, pasien dengan sindrom gangguan pernapasan akut, sepsis dan syok sepsis, atau kondisi lain sehingga membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopresor.

Menurut ulasan Cochrane dari Tali *et.al.* (2021), dari 16 penelitian, 7.706 pasien, yang disajikan, hanya enam dari kemungkinan tanda dan gejala COVID-19 yang memiliki sensitivitas 0,50% dan hasilnya sangat

bervariasi antara penelitian dan pengaturan. Tanda dan gejala yang paling umum terjadi diringkas, seperti batuk (dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing dari 43 hingga 71% dan 14 hingga 54%), sakit tenggorokan (5 hingga 71% dan 55 hingga 80%), demam (7 hingga 91% dan 16% hingga 94%), gejala muskuloskeletal, artralgia atau mialgia, (19 hingga 86% dan 45 hingga 91%), kelelahan (10 hingga 57% dan 60 hingga 94%), dan sakit kepala (3 hingga 71% dan 78 hingga 98%). Telah dicatat bahwa heterogenitas tinggi antara data menunjukkan bahwa tanda dan gejala bervariasi antar individu. Presentasi klinis lain yang kurang umum telah didokumentasikan, termasuk perubahan bau atau rasa, yaitu anosmia atau dysgeusia, serta manifestasi neurologis atau kulit. Patut dicatat bahwa pada tahap awal pandemi, beberapa gejala ini mungkin terlewatkan atau tidak dilaporkan, tetapi pengetahuan tentang kemungkinan presentasi klinis COVID-19 telah berkembang dari waktu ke waktu (Tali *et.al.*, 2021)

Dalam beberapa kasus COVID-19, perkembangan penyakit saluran pernapasan bagian bawah dapat terjadi dan mungkin memerlukan rawat inap, dukungan perawatan intensif di ICU, dan ventilasi mekanis. Komplikasi dapat muncul meliputi gangguan pernapasan akut, gangguan multiorgan, disfungsi, dan kematian. Secara umum, hasil yang merugikan dan kematian lebih sering terjadi dengan bertambahnya usia atau pada individu dengan komorbiditas medis yang mendasari seperti penyakit sistem pernapasan, penyakit kardiovaskular, dan diabetes. Dalam hal pemulihan, durasi rata-rata rawat inap di rumah sakit adalah sepuluh sampai empat belas hari dan resolusi umumnya terjadi dalam dua hingga tiga minggu. Secara keseluruhan, beberapa tanda atau gejala mungkin cocok dengan COVID-19 namun, tidak ada yang spesifik sehingga, pengujian laboratorium diperlukan untuk mengonfirmasi diagnosis (Tali *et.al.*, 2021)

2.2 Diagnostik

Dalam pelaksanaannya, elemen penting diagnosis adalah wawancara atau proses anamnesis yang dilakukan dengan benar, berfokus pada kontak pasien dengan orang sakit dan riwayat perjalanan terakhir, seperti halnya manifestasi klinis dapat diketahui melalui anamnesis dan pemeriksaan yang benar pada **Tabel 1**. Karena COVID-19 dalam bentuk ringan mungkin menyerupai perjalanan klinis flu atau pilek, diagnosis banding diperlukan. Diagnosis banding juga harus dilakukan dalam kasus pengaturan pneumonia, pneumonia etiologi bakteri, klamidia, mikoplasma, serta dermatomiositis dan vaskulitis (Buda *et.al.*, 2021)

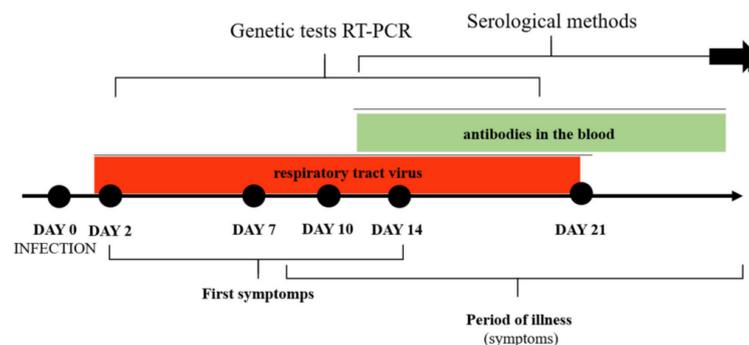
2.2.1 Tes Pencitraan Medis

Teknik yang memungkinkan konfirmasi kejadian COVID-19 adalah pemindaian *Computed Tomography* (selanjutnya disebut CT-Scan). Gambar yang dihasilkan sesuai dengan pneumonia. Dalam banyak kasus, pemeriksaan ini dapat digunakan untuk menyingkirkan atau mengonfirmasi diagnosis, tetapi seringkali tidak ada patologi yang ditemukan pada pasien. Elemen karakteristik COVID-19 adalah gambar *groundglass opacity*, terjadi pada sekitar 56% hingga lebih dari 76% pasien. Bayangan samar bilateral dan konsolidasi segmental juga sering terjadi. Pemeriksaan sinar-X klasik juga digunakan dalam diagnostik COVID-19, meskipun kurang efektif dibandingkan CT-Scan. Pada tahap awal penyakit, perubahan interstisial dan banyak bayangan bentuk heterogen dan ukuran kecil muncul. Pasien dalam stadium klinis lanjut memiliki lesi, ditunjukkan pada sinar-X sebagai konsolidasi paru-paru dengan kemungkinan adanya efusi pleura, bayangan infiltrasi, dan karakteristik *groundglass opacity* untuk infeksi SARS CoV-2 (Buda *et.al.*, 2021).

2.2.2 Tes Molekuler dengan Amplifikasi Asam Nukleat (NAAT)

2.2.2.1 Deskripsi NAAT RT-PCR

Menurut Buda *et.al.* (2021) *American Society of Microbiology* dalam laporannya pada 23 Maret 2020, membagi tes menjadi dua kelompok utama, yaitu berdasarkan deteksi materi genetik SARS CoV-2 dan respons imun setelah kontak dengan partikel virus. Kelompok pertama memungkinkan konfirmasi kasus COVID-19 aktif yang sangat penting untuk membatasi penyebaran virus. Kelompok kedua berfungsi untuk tes epidemiologi atau skrining. Tahapan infeksi dan waktu yang tepat untuk melakukan tes diagnostik dapat dilihat pada **Gambar 3**.



Gambar 3. Tahapan infeksi dan kemungkinan untuk melakukan tes diagnostik (Buda *et.al.*, 2021)

Saat ini "standar emas" untuk deteksi SARS CoV-2 di seluruh dunia adalah RT-PCR. Menurut referensi WHO dari Buda *et.al.* (2021), tergantung pada tes yang digunakan, dua atau tiga gen yang umum pada subgenus *Sarbecovirus* dan gen yang hanya khas untuk SARS-CoV-2 (N, RdRp atau ORF1ab) dapat diidentifikasi. Namun, kelemahan metode ini adalah kemungkinan hasil negatif palsu yang relatif tinggi, yaitu sekitar 30-50% dengan sensitivitas berkisar antara 50-79%. Selama menganalisis hasil RT-PCR, kemungkinan mendapatkan hasil negatif palsu pada tahap awal infeksi harus diperhitungkan. Tes molekuler menunjukkan sensitivitas maksimum hanya setelah

sekitar tujuh hari dari kontak manusia dengan virus. Setelah belasan hari dari gejala penyakit pertama, sensitivitas tes genetik secara bertahap menurun, yang dapat menghasilkan hasil negatif palsu. Hal ini disebabkan penurunan jumlah partikel virus di epitel pernapasan (Buda *et.al.*, 2021).

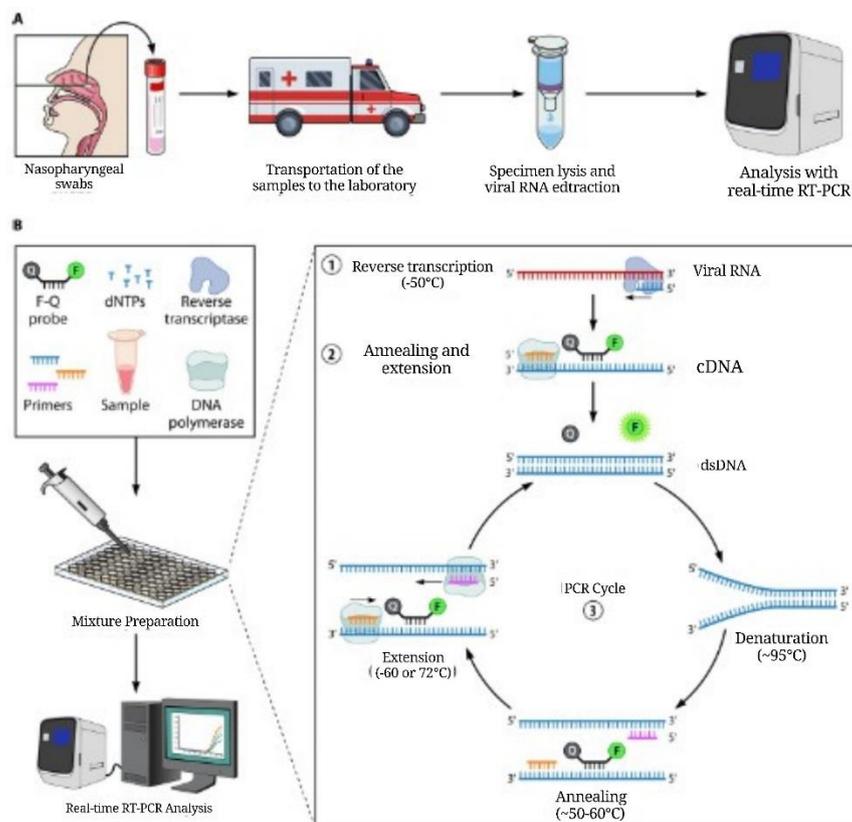
Untuk mendiagnosis penyakit COVID-19 dapat dilakukan swab nasofaring, atau nasal serta menganalisis bahan yang berasal dari cairan bronkoalveolar, saliva, air mata, feses, urin, ataupun sputum. Ada kasus di mana tes dari bahan dari saluran pernapasan negatif SARS CoV-2, sedangkan tes dari bahan dubur memberikan hasil positif. Sangat memungkinkan untuk terjadi apabila bahan yang diambil dari saluran pernapasan bagian atas negatif SARS CoV-2 sedangkan bagian bawah positif (Buda *et.al.*, 2021).

Konsentrasi puncak RNA SARS CoV-2 dalam spesimen adalah 1000 kali lebih tinggi daripada SARS CoV-1 dan MERS CoV. Puncak untuk SARS CoV-2 ini dicapai dua sampai lima hari lebih awal daripada untuk *coronavirus* lainnya. Seiring dengan penurunan gejala, konsentrasi RNA menurun dan setelah sepuluh hari onset gejala kurang dari 10⁵ salinan RNA virus per 1 mL dahak. Menurut Wolfel *et.al.* dari Buda *et.al.* (2021) tidak mengisolasi virus menular dari sampel yang mengandung kurang dari 10⁶ salinan RNA virus per 1 mL (Buda *et.al.*, 2021).

2.2.2.2 Metode

Berdasarkan **Gambar 4.**, menurut Tali *et.al.* (2021), ada langkah-langkah secara umum yang perlu dilakukan untuk mendeteksi SARS CoV-2 dengan RT-PCR. Hal pertama yang dilakukan, yaitu pengumpulan spesimen berupa swab nasofaring atau mengambil cairan sputum, urin, atau feses yang jarang dilakukan.

Selanjutnya spesimen akan dibawa ke laboratorium dan dilakukan ekstraksi RNA yang diikuti dengan analisis dengan RT-PCR.



Gambar 4. Metode dan Proses RT-PCR (Tali *et.al.*, 2021)

Analisis RT-PCR juga melalui beberapa tahap agar akhirnya didapatkan hasil kualitatif dan nilai CT. Berikut merupakan tahapan menurut Tali *et.al.* (2021):

a. *Reverse Transcriptase*

Proses ini akan membuat cDNA dari template RNA virus dengan bantuan oligonukleotida acak. Aktivitas RNase H dari RT akan mencerna atau mengonversikan *template* RNA virus yang digunakan,

b. Aktivitas DNA Polimerase dari Taqpolimerase akan menyelesaikan DNA untai kedua yang dibantu oleh dan *forward primer* cDNA,

- c. DNA untai ganda (selanjutnya disebut dsDNA) yang baru terbentuk akan digunakan sebagai bahan untuk uji PCR,
- d. Pada tahap *annealing*, *reverse primer* akan berikatan dengan dsDNA dengan berurutan secara spesifik. *Forward primer* dan probe akan mengikat untai antisense DNA. Pada tahap ini, Fluorofor (F) ditutupi oleh Quencher (Q),
- e. Selama ekstensi, DNA Polimerase akan memperluas primer ke depan dan menghidrolisis probe sehingga menghasilkan pelepasan Fluorofor,
- f. Fluorofor yang terlepas emisinya dapat ditangkap oleh *thermocycle*.

Setiap putaran amplifikasi PCR, ampikon dsDNA dikalikan dengan faktor dua kali lipat. Setelah tiga puluh hingga empat puluh siklus amplifikasi, RT-PCR selesai. Siklus PCR dimana sinyal fluoresensi melewati ambang batas positif disebut dengan nilai CT. Nilai CT berbanding terbalik dengan jumlah target yang ada dalam campuran reaksi (Tali *et.al.*, 2021)

2.2.2.3 Interpretasi Hasil

Setelah melalui empat puluh siklus amplifikasi, sinyal fluoresensi melewati ambang batas siklus yang dikenal dengan nilai CT, hasil ini dapat bervariasi dan diklasifikasikan sebagai rendah, sedang, atau tinggi. Uji RT-PCR menjalankan maksimal empat puluh siklus termal. Nilai CT yang rendah menunjukkan peningkatan konsentrasi materi genetik, biasanya berkorelasi dengan risiko infeksi yang tinggi. Nilai CT yang tinggi menunjukkan risiko infektivitas yang lebih rendah karena menggambarkan konsentrasi bahan genetik virus yang rendah. Apabila sinyal fluoresensi tidak melewati ambang batas, maka dinyatakan negatif. Namun, apabila sinyal fluoresensi melewati ambang

batas, maka dinyatakan positif dengan rentang seperti yang ditunjukkan pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Rentang Nilai CT dan Hubungannya dengan *Viral Load*

Gambaran <i>viral load</i> dan infektivitas pada nilai CT RT-PCR.	Skor	<i>Viral Load</i>
Hubungan yang berbanding terbalik antara nilai CT dengan <i>viral load</i>	17-24	Tinggi
Nilai CT lebih rendah = <i>Viral load</i> tinggi	24-35	Rendah
Nilai CT lebih tinggi = <i>Viral load</i> rendah	>35	Hasil tidak terdiagnosis

(Raban *et.al.*, 2021)

Namun, menurut Raban *et.al.* (2021), *viral load* yang rendah juga dapat disebabkan oleh masa inkubasi, masa pemulihan, atau replikasi primer virus terjadi di tempat lain dalam tubuh, misalnya pada saluran pernapasan bagian bawah.

Nilai CT telah dikaitkan dengan kerusakan jaringan dan organ dalam analisis *post-mortem* baru-baru ini. Namun, besarnya kerusakan organ tidak terkait secara signifikan dengan nilai CT. Nilai CT telah terlibat dalam memperoleh gambaran yang lebih komprehensif tentang dinamika virus pada pasien COVID-19 yang telah meninggal. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa nilai CT, melalui isolasi virus yang berhasil, dalam kultur sel menunjukkan bahwa pasien dengan nilai CT di atas 33-34 tidak lagi menular. Sebagai perbandingan, sering diusulkan bahwa nilai CT tidak berkorelasi kuat dengan infektivitas. Dalam penelitian lain, korelasi epidemiologis nilai CT dengan COVID-19 dipelajari. Nilai CT memiliki kemampuan untuk menjadi metode dasar dan tersedia untuk memprediksi dan memodelkan dinamika

epidemiologi pada tingkat populasi. Semua temuan ini menunjukkan bahwa mungkin ada beberapa manfaat yang terkait dengan indikasi yang diberikan oleh nilai CT karena dapat memberikan wawasan tentang prognosis dan konsekuensi infeksi (Raban *et.al.*, 2021).

Banyaknya perbedaan maupun perbandingan mengenai pengaruh nilai CT terhadap pasien COVID-19 disebabkan karena banyaknya faktor yang memengaruhi nilai CT. Pertama, menurut Raban *et.al.* (2021), dalam beberapa kasus, tes diagnostik mungkin gagal untuk mendeteksi kasus positif. Terutama tiga sampai empat hari setelah infeksi dan setelah sepuluh sampai dua belas hari infeksi mengingatkan bahwa setiap individu tanpa gejala dengan hasil tes negatif dapat menularkan. Kedua, nilai CT dipengaruhi oleh variabel pra-analitik, yaitu meliputi teknik pengumpulan, jenis spesimen, waktu pengambilan sampel, kinetika virus, perbedaan viral load pada saluran pernapasan atas dan bawah, kondisi transportasi dan penyimpanan sebelum pengujian, dan usia spesimen. Lalu, variabel analitik meliputi efisiensi ekstraksi asam nukleat, viral load RNA dalam sampel yang dikumpulkan, sifat RNA target, serta efisiensi PCR. Terakhir, melalui variabel pasca-analitik, yaitu interpretasi dan pelaporan hasil.

2.2.3 Tes Diagnostik Cepat Deteksi Antigen

Tes diagnostik cepat untuk mendeteksi keberadaan protein virus SARS-CoV-2 pada spesimen saluran pernapasan disebut juga sebagai antigen. Sebagian besar tes ini adalah imunoasai alur lateral (selanjutnya disebut LFI) yang biasanya diselesaikan dalam waktu 30 menit. Berbeda dengan NAAT, tidak ada amplifikasi target yang ingin dideteksi sehingga tes antigen kurang sensitif. Selain itu, hasil positif palsu dapat terjadi jika antibodi pada alat tersebut juga mendeteksi antigen virus selain SARS

CoV-2, seperti *coronavirus* lain. Sensitivitas berbagai *Rapid Diagnostic Test* (selanjutnya disebut RDT) jika dibandingkan dengan RT-PCR pada spesimen usapan nasofaringeal tampak sangat berbeda tetapi, spesifisitasnya konsisten dilaporkan tinggi (WHO, 2020).

Penyertaan deteksi antigen dalam algoritma tes bergantung pada sensitivitas dan spesifisitas tes antigen dan prevalensi infeksi SARS CoV-2 pada populasi tes yang dituju. Beban virus yang lebih tinggi dikaitkan dengan kinerja tes antigen yang lebih baik. Oleh karena itu, tes diperkirakan menunjukkan kinerja terbaik pada waktu sekitar munculnya gejala dan pada tahap awal infeksi SARS CoV-2 (WHO, 2020).

2.2.4 Tes Serologis untuk Deteksi Antibodi

Tes yang dipasarkan maupun non-komersial yang mengukur antibodi mengikat, baik imunoglobulin total (Ig), IgG, IgM, atau IgA, dalam berbagai kombinasi yang memanfaatkan teknik-teknik yang mencakup LFI, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (selanjutnya disebut ELISA), dan *Chemiluminescence Immunoassay* (selanjutnya disebut CLIA) telah tersedia. Kinerja asai serologis sangat berbeda pada berbagai kelompok tes (termasuk derajat penyakit dan usia), waktu tes, dan protein virus target. Tes deteksi antibodi untuk *coronavirus* juga dapat bereaksi silang dengan patogen-patogen lain, seperti *coronavirus* jenis lain, atau kondisi-kondisi lain yang sudah ada (kehamilan dan penyakit autoimun), sehingga memberikan hasil positif palsu. Asai netralisasi virus dipandang sebagai tes standar emas untuk mendeteksi keberadaan antibodi fungsional (WHO, 2020).

2.2.5 Pemeriksaan Lain untuk COVID-19 (NLR)

Penyakit infeksi dapat menyebabkan inflamasi. Respon inflamasi ini memiliki kontribusi terhadap respon imun tubuh, khususnya respon imun seluler. Menurut penelitian, terdapat beberapa bukti yang menunjukkan pada pasien COVID-19 dengan gejala berat mengalami gangguan pada

respon imun yang tidak seimbang. Hal ini menyebabkan berkembangnya proses inflamasi dari virus. Proses inflamasi yang berkembang atau disebut sebagai hiperinflamasi dapat diketahui melalui *biomarker* melalui parameter laboratorium penanda inflamasi yang berada di sirkulasi darah. Presentasi status inflamasi dan imunitas ini berguna sebagai prediktor potensial pada pasien COVID-19 (Amanda, 2020).

Neutrophil-Lymphocytes Ratio (selanjutnya disebut NLR) merupakan salah satu indikator adanya respon inflamasi. Neutrofil merupakan komponen utama dari leukosit yang bermigrasi menuju organ target pada infeksi secara aktif. Pada pasien COVID-19 yang mengalami pneumonia berat, dapat terjadi peningkatan respon imun berlebihan yang ditandai dengan adanya badai sitokin sehingga terjadi *Systemic Inflammation Response Syndrome* (selanjutnya disebut SIRS). SIRS yang terjadi akan memicu neutrofil untuk bergerak ke target organ yang mengalami infeksi atau inflamasi dan akan menyerang mikroba yang terkait serta peran limfosit yang akan mengeluarkan protease, NADPH oksidase, dan peptida antimikroba untuk menciptakan lingkungan letal intrafagosom (Sintoro *et.al.*, 2021).

Menurut Yang *et.al.* (2020), reaksi SIRS dapat menimbulkan peningkatan pada NLR ketika dilakukan pemeriksaan. Oleh karena itu, peningkatan NLR dapat menjadi *biomarker* independen yang dapat memprediksi kemungkinan prognosis pasien COVID-19. Sehingga, tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19 dapat berpengaruh terhadap tingginya nilai NLR. Berdasarkan penelitian Sintoro *et.al.* (2021), juga dikatakan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara NLR dengan derajat klinis COVID-19 dengan korelasi seiring dengan meningkatnya derajat klinis atau tingkat keparahan COVID-19 maka semakin tinggi nilai NLR yang ada. Penentuan nilai NLR tinggi atau tidak berdasarkan *Cut-Off* yang ada, yaitu 3,13. Nilai NLR akan kurang dari 3,13 pada pasien dengan derajat klinis ringan dan lebih tidak berisiko untuk mengalami perburukan

penyakit. Sedangkan pasien dengan risiko tinggi perburukan dan derajat klinis sedang atau berat memiliki nilai NLR yang lebih dari 3,13 (Sintoro *et.al.*, 2021).

2.3 ICU

2.3.1 Deskripsi Umum

ICU merupakan area kegiatan medis yang dikondisikan dengan baik dan disesuaikan untuk mengobati kondisi yang mengancam nyawa dan kritis. Menurut Keputusan Kementerian Kesehatan Nomor 1778 Tahun 2010, disebutkan bahwa ruang ICU menjadi suatu bagian rumah sakit yang mandiri dengan staf dan perlengkapan khusus. Ruang ICU ditujukan untuk observasi dan terapi pasien yang menderita penyakit yang dapat mengancam nyawa, sehingga dibutuhkan perawatan yang cepat, tepat, cermat, dan aman secara holistik baik pada bio, psiko, sosial, spiritual budaya atau politik (Binteriawati *et.al.*, 2020).

Menurut Ditjen Yankes dalam Listyorini & Aurista (2019), pelayanan intensif merupakan bagian dari pelayanan rawat inap yang ditujukan untuk mengatasi kondisi kritis pasien. Pelayanan intensif sebagian besar dilakukan oleh dokter spesialis anestesi yang berada di pelayanan intensif.

2.3.2 Indikasi Perawatan di ICU pada COVID-19

Pasien COVID-19 dengan derajat penyakit berat atau mencapai kritis membutuhkan perawatan intensif di ICU khusus COVID-19. ICU COVID-19 merupakan ruangan isolasi dengan perlengkapan khusus. Ada beberapa kriteria yang mengharuskan pasien dirawat di ICU, yaitu membutuhkan terapi oksigen lebih dari 4 liter per menit, pasien dengan gagal napas, sepsis, syok, disfungsi organ akut, atau pasien dengan risiko tinggi perburukan ARDS. Pada kondisi lain, apabila ruang ICU COVID-19 terbatas, perawatan yang lebih diprioritaskan adalah yang memerlukan ventilasi mekanis (PDPI *et.al.*, 2022).

Menurut Kepmenkes Nomor 1778 Tahun 2010, pasien yang masuk ke ruang ICU memiliki kriteria tertentu, yaitu dibagi berdasarkan Pasien Prioritas 1 (satu), Pasien Prioritas 2 (dua), dan Pasien Prioritas 3 (tiga). Pasien Prioritas 1 (satu) merupakan pasien sakit kritis, tidak stabil, serta memerlukan terapi intensif dan teriritasi. Alat dukungan yang dibutuhkan seperti, bantuan ventilasi, infus obat vasoaktif kontinyu, atau pengobatan kontinyu teriritasi. Pasien Prioritas 2 (dua) adalah pasien yang memerlukan pelayanan pemantauan ICU dan akan sangat berisiko apabila tidak mendapatkan terapi intensif segera. Pasien Prioritas 3 (tiga) adalah pasien dengan sakit kritis, tidak stabil status kesehatan sebelumnya, dan penyakit yang mendasarinya atau penyakit akutnya, baik sendirian atau kombinasi. Pasien ini memiliki kemungkinan semu atau manfaat terapi di ICU yang sangat kecil.

Adapun pasien dengan kriteria tersebut memiliki pengecualian, diantaranya pasien yang menolak terapi tunjangan hidup yang agresif, pasien dalam keadaan vegetatif permanen, serta pasien yang telah dipastikan mengalami mati batang otak. Pada pasien yang mengalami batang otak, dapat masuk ICU untuk menunjang fungsi organ hanya untuk kepentingan donor organ (Kepmenkes, 2010).

2.4 Hubungan Nilai CT dengan Derajat Penyakit COVID-19

Raban *et.al.* (2021) mengungkapkan bahwa dalam penelitian di Cina, kasus yang parah atau derajat berat memiliki viral load yang lebih tinggi dengan persistensi virus yang lebih lama. Pada penyakit derajat berat dan kritis, viral load tetap tinggi secara konsisten selama perjalanan penyakit dengan nilai CT yang rendah dan persisten pula. Menurut Tali *et.al.* (2021), pada beberapa kasus COVID-19 perkembangan penyakit saluran pernapasan bagian bawah (misalnya pneumonia) dapat terjadi dan memungkinkan untuk memerlukan dukungan perawatan intensif atau ICU. Sebagai perbandingan, pada penelitian lain, disebutkan juga bahwa tidak ada perbedaan viral load rata-rata diantara pasien dengan atau tanpa pneumonia.

Penelitian terbaru mengungkapkan bahwa mungkin ada hubungan antara nilai CT dan tingkat keparahan penyakit atau morbiditas terkait dengan pasien COVID-19. Hal ini disimpulkan karena pasien yang meninggal memiliki nilai CT yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang pulih, tetapi pasien ini memiliki periode gejala yang jauh lebih singkat sebelum dilakukan pengujian. Ukuran pada sampel penelitian ini juga masih terlalu kecil untuk menunjukkan apakah terdapat hubungan antara nilai CT dan tingkat keparahan penyakit dan tingkat kematian menggunakan analisis statistik (Raban *et.al.*, 2021).

Pada studi lain yang lebih besar dengan 192 pasien, mengungkapkan bahwa pasien yang meninggal di rumah sakit memiliki nilai CT yang jauh lebih rendah dibandingkan mereka yang pulang dalam keadaan hidup. Hal yang sama berlaku untuk pasien yang membutuhkan perawatan intensif di ICU atau mengalami syok. Pasien dalam kondisi ini memiliki nilai CT yang jauh lebih rendah daripada mereka yang tidak. Oleh karena itu, disimpulkan pada penelitian ini bahwa nilai CT memiliki korelasi negatif yang signifikan secara statistik dengan lama tinggal di ICU (Raban *et.al.*, 2021).

2.5 Kerangka Teori

SARS CoV-2 merupakan bagian dari *betacoronavirus*, dari subgenus *Sarbecovirus*, subfamili *Orthocoronavirinae*, famili *Coronaviridae*, dan ordo *Nidovirales*, yang bertanggung jawab atas penyakit COVID-19. SARS CoV-2 memiliki bentuk pleomorfik, berselubung, dengan RNA untai tunggal (Buda *et.al.*, 2021). Virus ini tersusun atas empat protein struktural, yaitu Protein S yang memberikan virus bentuk seperti mahkota dan berperan dalam masuknya virus ke sel inang, Protein N yang berperan dalam perakitan virion, Protein M berada di selubung virus untuk inisiasi perakitan, serta Protein E yang memiliki peran multifungsi perakitan dan pelepasan virus. Selain itu, protein non struktural dan aksesori juga menjadi bagian penyusun SARS CoV-2 (Minggu *et.al.*, 2021).

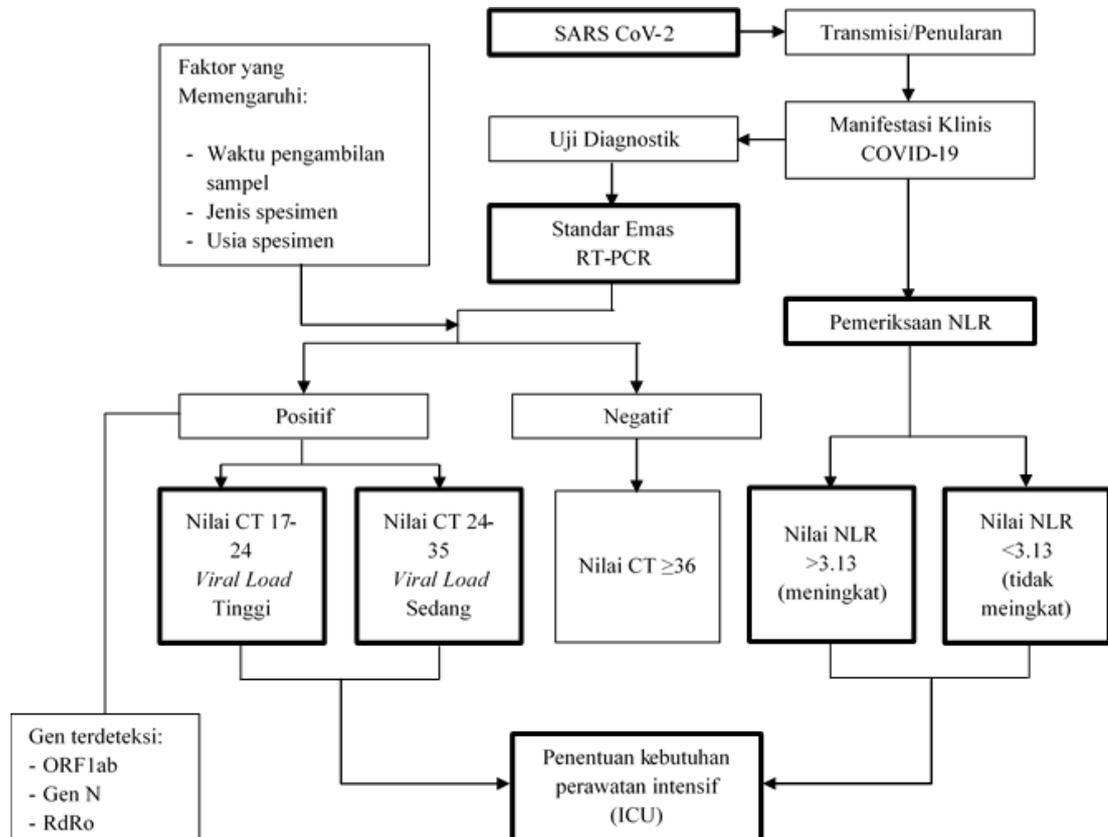
SARS CoV-2 menyebar terutama melalui tetesan cairan yang terinfeksi dari saluran pernapasan. Lalu menularkan melalui kontak langsung dengan tubuh penderita, atau dengan benda terkontaminasi lalu memasuki mata, mulut atau hidung dengan tangan yang terkontaminasi (Machhi *et.al.*, 2020). Setelah masuk, SARS Cov-2 akan berikatan dengan reseptornya, yaitu ACE-2, CD147 transmembran, DPP4, atau AGTR2, tergantung bagian mana yang diinfeksi langsung (Buda *et.al.*, 2021). Setelah masuk ke sel melalui endositosis, protein struktural akan berperan untuk mempertahankan virus dari sistem imun tubuh manusia yang dilanjutkan dengan replikasi (Buda *et.al.*, 2021)

Proses transkripsi melibatkan beberapa genom utama yang dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan NAAT RT-PCR apabila *viral load* dalam jumlah yang sesuai. Pembentukan genom dilanjutkan ke pembentukan struktur virus lainnya sampai virus berada dalam jumlah yang cukup untuk menimbulkan manifestasi klinis (Buda *et.al.*, 2021). Manifestasi klinis pasien COVID-19 dibagi menjadi tiga derajat, yaitu ringan, sedang, berat, dengan gejala yang ditimbulkan pada organ yang bisa saja berbeda (Machhi *et.al.*, 2020).

Akibat keberagaman manifestasi klinis yang dapat terjadi, uji laboratorium diperlukan untuk mendeteksi SARS CoV-2 (Tali *et.al.*, 2021). Ada beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan namun, standar emas untuk deteksi SARS CoV-2 saat ini adalah RT-PCR. Alat ini akan mendeteksi terutama gen khas pada SARS CoV-2, yaitu ORFlab, RdRp, atau N. Pemeriksaan dengan melalui swab nasofaring, air mata, saliva, sputum, urin ataupun feses dapat dilakukan. Lalu spesimen digunakan dengan langkah dan metode amplifikasi RNA sehingga didapatkan nilai CT (Tali *et.al.*, 2021).

Nilai CT yang rendah menandakan *viral load* yang tinggi yang dapat diartikan sebagai derajat penyakit COVID-19 yang lebih berat. Begitupula dengan nilai CT yang lebih tinggi menandakan *viral load* yang lebih rendah, sehingga derajat penyakit yang ditimbulkan menjadi lebih ringan. Pasien COVID-19 yang

memiliki derajat penyakit berat juga menandakan bahwa memungkinkan untuk memerlukan dukungan perawatan intensif di ICU (Raban *et.al.*, 2021).



Keterangan :

→ : Mempengaruhi

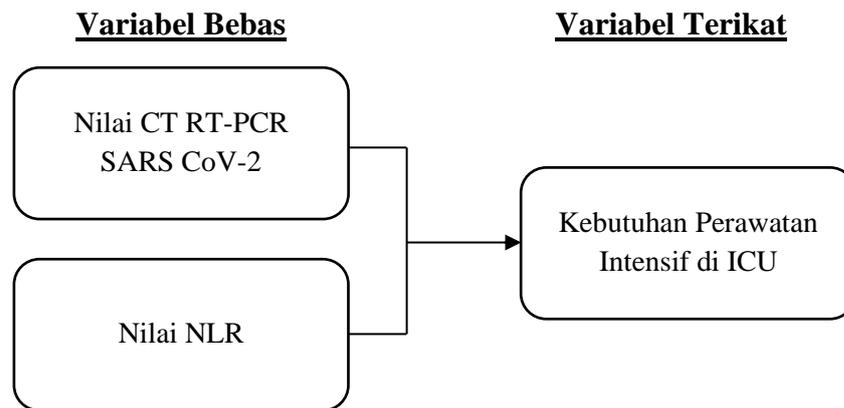
▭ : Variabel yang diteliti

▭ : Variabel yang tidak diteliti

Gambar 5. Kerangka Teori Penelitian

2.6 Kerangka Konsep

Berikut merupakan kerangka konsep penelitian dengan judul Pengaruh Nilai CT terhadap masuknya pasien COVID-19 di ICU Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek.



Gambar 6. Kerangka Konsep Penelitian

2.7 Hipotesis

Berdasarkan uraian pada tinjauan pustaka penelitian, maka hipotesis dari penelitian ini adalah:

Nilai CT RT-PCR

Ho : Tidak terdapat pengaruh antara Nilai CT terhadap kebutuhan perawatan intensif pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Ha : Terdapat pengaruh antara Nilai CT terhadap kebutuhan perawatan intensif pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Nilai NLR

Ho : Tidak terdapat pengaruh antara Nilai NLR terhadap kebutuhan perawatan intensif pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Ha : Terdapat pengaruh antara Nilai NLR terhadap kebutuhan perawatan intensif pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan, yaitu penelitian analitik observasional dengan metode *Cross Sectional* menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien dengan diagnosis COVID-19 terkonfirmasi positif yang dirawat di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek, Kota Bandar Lampung, Provinsi Lampung.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober 2022 sampai Januari 2023 meliputi waktu pengumpulan data, analisis data, dan penulisan akhir hasil penelitian.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi Target

Populasi target penelitian ini adalah pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah seluruh pasien terkonfirmasi positif COVID-19 dengan derajat sedang hingga berat yang berobat ke Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek.

3.3.3 Sampel

Sampel penelitian ini adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penentuan jumlah sampel ditentukan dengan Rumus Slovin dengan besar populasi 2.392.

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel

N = Jumlah Populasi

e = Tingkat kesalahan dalam penelitian (10%)

Jumlah sampel yang dibutuhkan:

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

$$n = \frac{2392}{1 + 2392(0,1)^2}$$

$$n = \frac{2392}{1 + 2392(0,01)}$$

$$n = \frac{2392}{1 + 23,92}$$

$$n = \frac{2392}{24,92}$$

$$n = 95,98$$

n = 96 sampel dan sampel ditambah 10% dari jumlah sampel menjadi 106 sampel

Berdasarkan perhitungan sampel tersebut, dibutuhkan 106 dokumen rekam medis pasien terkonfirmasi positif COVID-19 dengan derajat

sedang hingga berat yang pemilihan sampelnya diambil menggunakan teknik *simple random sampling*. Randomisasi langsung dapat dilakukan karena sampel yang diambil dari rekam medis pasien COVID-19 sudah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sehingga dianggap cukup homogen.

3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.4.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah:

1. Rekam medis pasien berusia 18 sampai 60 tahun,
2. Rekam medis pasien terkonfirmasi positif COVID-19 melalui RT-PCR dengan rentang nilai CT 17-35,
3. Data rekam medis pasien lengkap.

3.4.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi penelitian ini adalah:

1. Rekam medis pasien terkonfirmasi positif COVID-19 melalui RT-PCR dengan derajat ringan atau tidak bergejala,
2. Rekam medis pasien terkonfirmasi positif dengan pemeriksaan selain RT-PCR,
3. Rekam medis pasien COVID-19 dengan komorbid lebih dari dua.

3.5 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel

3.5.1 Identifikasi Variabel

3.5.1.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah Nilai CT RT-PCR SARS CoV-2 dan Nilai NLR pasien COVID-19.

3.5.1.2 Variabel Terikat

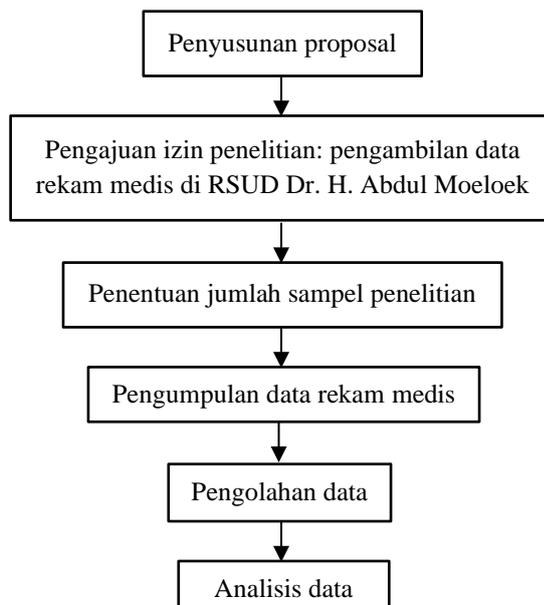
Variabel terikat pada penelitian ini adalah penentuan kebutuhan perawatan intensif di ICU.

3.5.2 Definisi Operasional Variabel

Tabel 3. Definisi Operasional Penelitian

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
Nilai CT RT-PCR SARS CoV-2	Nilai CT yang didapatkan dari hasil RT-PCR, baik melalui swab nasofaring atau sputum dengan derajat penyakit sedang hingga berat	Mesin RT-PCR dengan Nilai CT yang tertera pada rekam medis pasien	Nilai CT 17-24 (rendah), nilai CT 25-35 (tinggi) (Raban <i>et.al.</i> , 2021)	Ordinal
Nilai NLR	Nilai NLR yang didapatkan dari hasil pemeriksaan lab	Perhitungan pemeriksaan lab hitung jenis sel darah tepi	Nilai NLR <3.13 (tidak meningkat), nilai NLR >3.13 (meningkat) (Sintoro <i>et.al.</i> , 2020)	Ordinal
Kebutuhan perawatan intensif di ICU	Kebutuhan perawatan intensif di ICU yang tercatat pada rekam medis pasien	Data yang tertera pada rekam medis pasien	0: Tidak pada 1: Ya	Nominal

3.6 Alur Penelitian



Gambar 7. Alur Penelitian

Persiapan penelitian diawali dengan penyusunan proposal lalu, dilanjutkan dengan pengajuan izin penelitian untuk pengambilan data rekam medis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Setelah mendapatkan izin penelitian, jumlah populasi dapat diketahui dan jumlah sampel dapat ditentukan. Pada penelitian ini penentuan jumlah sampel dihitung menggunakan rumus slovin. Pengumpulan sampel data sekunder berupa rekam medik dilakukan di Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditentukan dengan teknik *Simple Random Sampling* melalui data rekam medis. *Simple Random Sampling* dilakukan dengan mengambil data secara acak melalui *command analyze data* pada *microsoft excel*. Pengolahan data dilakukan melalui proses *editing, coding, data entry, tabulasi data, editing, coding, processing*, dan diakhiri dengan *cleaning data*. Lalu dilanjutkan dengan analisis data dengan perangkat lunak statistik SPSS versi 23. Analisis pertama dilakukan analisis univariat yang dilakukan untuk mengetahui distribusi dan frekuensi pada setiap variabel. Analisis bivariat dilakukan setelah analisis univariat dengan metode *Chi-square* tabel 2x2 dengan batas kepercayaan $\alpha = 0,05$. Apabila nilai $p < \alpha$ maka H_0 ditolak sehingga terdapat hubungan antara variabel bebas dan terikatnya. Apabila nilai $p > \alpha$ maka H_0 diterima sehingga tidak terdapat hubungan antara variabel bebas dan terikatnya. Apabila hasil tidak memenuhi syarat uji *Chi-square*, dilakukan analisis alternatif dengan *Fisher Exact* tabel 2x2. Syarat uji *Chi-Square*, diantaranya tidak ada nilai frekuensi kenyataan sebesar nol dan tidak boleh ditemukan frekuensi harapan kurang dari 5 pada seluruh sel yang ada.

3.7 Ethical Clearance

Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 4480/UN26.18/PP.05.02.00/2022 yang ditandatangani pada tanggal 15 Desember 2022 dan mendapat izin penelitian dari RSUD Dr. H. Abdul Moeloek dengan nomor surat 420/0034/VII.01/10.26I/2023.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan analisis hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat diketahui pengaruh nilai CT dan NLR terhadap kebutuhan perawatan intensif pasien COVID-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek tahun 2021 dengan kesimpulan sebagai berikut:

1. Berdasarkan nilai CT, dari 106 sampel, 14,2% sampel membutuhkan perawatan intensif dengan 6,6% memiliki nilai CT rendah dan 7,5% nilai CT tinggi. Pada 85,8% sampel yang tidak membutuhkan perawatan intensif, 49,1% sampel memiliki nilai CT rendah dan 36,8% dengan nilai CT tinggi,
2. Hasil uji pengaruh nilai CT terhadap kebutuhan perawatan intensif menunjukkan nilai p sebesar 0,449 yang artinya tidak terdapat pengaruh antara nilai CT terhadap kebutuhan perawatan intensif pada pasien COVID-19,
3. Berdasarkan nilai NLR, dari 106 sampel dengan 14,2% sampel membutuhkan perawatan intensif, 1,9% tidak mengalami peningkatan NLR dan 12,3% meningkat. Sedangkan 85,8% sampel yang tidak membutuhkan perawatan intensif memiliki 36,8% NLR yang tidak meningkat dan 49,1% meningkat
4. Hasil uji pengaruh nilai NLR terhadap kebutuhan perawatan intensif menunjukkan hasil bahwa terdapat pengaruh antara nilai CT terhadap kebutuhan perawatan intensif dengan nilai p sebesar 0,03.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, peneliti menyarankan:

1. Untuk penelitian selanjutnya, dapat menggunakan sampel yang lebih besar dan membuat waktu pemeriksaan RT-PCR atau NLR lebih homogen,
2. Untuk masyarakat, dapat lebih waspada terhadap hasil lab pada pasien COVID-19, terutama nilai NLR yang berhubungan dengan derajat keparahan penyakit,
3. Untuk tenaga kesehatan, dapat mengedukasi pasien COVID-19 mengenai hasil pemeriksaan dengan prognosis ke depannya, baik RT-PCR ataupun NLR.

DAFTAR PUSTAKA

- Amanda, D. A. 2020. Rasio Neutrofil-Limfosit pada COVID-19: Sebuah Tinjauan Literatur. *Wellness and Healthy Magazine*. 2(2): 219-223
- Anggraeni, L. & Ismail, S. 2018. Pengalaman Perawat tentang Caring Berbasis Teknologi pada Pasien Kritis di Intensive Care Unit. *Jurnal Perawat Indonesia*. 2(2): 70-77
- Asai, N., Sakanashi, D., Ohashi, W., Nakamura, A., Yamada, A., Kawamoto Y., et.al. 2021. Could Threshold Cycle Value Correctly Reflect The Severity of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Infect Chemother*. 27(1): 117-119
- Asrithari, D.M.Y. & Ahmad, I. 2021. Laporan Kasus: COVID-19 dengan ARDS Berat dan Komorbiditas yang Bertahan tanpa Ventilasi Mekanik Invasif di ICU Rumah Sakit Darurat COVID-19 Wisma Atlet Kemayoran, Jakarta. *Jurnal Anestesi Perioperatif*. 9(2): 127-134
- Binteriawati, Y., Pahriah, T., Nuraeni, A. 2020. Literature Review: Pengalaman Perawat Terkait Pelaksanaan Cultural Competence di Ruang Intensive Care Unit. *Faletehan Health Journal*. 7(1): 52-61
- Buda, K. G., Kapischke, N. W., Zacharska, E. W., Piróg, J. K., Buszko, K., Leis, K., et.al. 2021. SARS CoV-2: Morphology, Transmission and Diagnosis during Pandemic, Review with Element of Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 10: 1-33
- Caroline, D. & Jaelani, A.K. 2022. Karakteristik Pasien COVID-19 dengan Ventilator di Intensive Care Unit RSUD Bangil. *Jurnal Darma Agung*. 30(2): 178-186
- Chen, W., Xiao, Q., Fang, Z., Lv, X., Yao, M., Deng, M. 2021. Article Research: Correlation Analysis between The Viral Load and The Progression of COVID-19. *Hindawi*. 2021: 1-7 [<https://doi.org/10.1155/2021/9926249>]
- Cibro, A.L., Skripsiana, N.S., Muthmainah, N., Heriyani, F., Zaitun N. 2022. Gambaran Karakteristik dan Penyakit Komorbid pada Pasien Konfirmasi COVID-19 di RSUD Ulin Banjarmasin Tahun 2020. *Homeostasis*. 5(1): 11-18

- Corman, V.M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer A., Chu, D.K., et.al. 2020. Detection of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 25(3): 1-8
- Feller, M.D., Bonaventura, R., Basiletti, J., Avaro, M., Bendetti, E., Campos, A., et.al. 2021. Evaluation of RT-qPCR and Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assays for the Detection of SARS CoV-2 in Argentina. *MDPI Genes.* 12(659): 1-14
- Fu, L., Wang, B., Yuan, T., Chen, X., Ao, Y. 2020. COVID-19 Resource Center on Elseiver Connect: The Company's Public News and Information. *Journal of Infection.* 80: 656-665
- Guan, W., Liang, W., Zhao, Y., Liang, H., Chen, Z., Li, Y., et.al. 2020. Comorbidity and It's Impact on 1590 Patient with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J.* 55: 1-14
- Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H. 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 382(18): 1708-1720
- Gupta, A., Rani, A., Sogan N., Sharma R.S., Sharma B. 2021. Epidemiology and Control Strategies of Novel Coronavirus Disease in The Context of India. *Journal of Applied and Natural Science.* 13(1): 210-219
- Halil, F., Anwar, M.W., Sundari. 2022. Netrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) as a Predictor of Severity in COVID-19 Patients. *Jurnal Biologi Tropis.* 22(2): 455-460
- Ibrahim, F., Natasha, A., Saharman, Y.R., Yasmon, A., Fithriyah, Karuniawati, A., et.al. 2021. Consideration of The Cycle Thershold Values from Real-Time RT-PCR SARS-CoV-2 Interpretation for The Clinicians: Analysis of 339 Positive Cases from Referral Laboratory in Jakarta, Indonesia. *Indones J Intern Med.* 53(1): 13-17
- Indian Council of Medical Research. 2020. Evidence Based Advisory Correlation of COVID-19 Disease Severity with CT Values of The Real Time RT-PCR Test. *ICMR. Hlm:* 1-2
- Jamal, S.A., Farooq, M.U., Bidari, V. 2021. Challenges Associated with Using Cycle Thershold (CT) Value of Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) as a Criteria for Infectiousness of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients in India. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2021: 1-2
- Jayawardhana, I.K.W., Wardani, I.S., Warnaini, C., Ajmala, I.E. 2022. Hubungan Karakteristik Pasien terhadap Derajat Keparahan COVID-19 pada Pasien Diabetes Melitus di Rumah Sakit Universitas Mataram. *Lombok Medical Journal.* 1(2): 88-93

- Kangdra, W. 2020. Karakteristik Klinis dan Faktor Komorbid pada Pasien dalam Pengawasan (PDP) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) di RS Mitra Medika Amplas [Thesis] Medan: Universitas Sumatera Utara
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2021. Vaksinasi COVID-19 [daring]. Akses: <https://vaksin.kemkes.go.id/#/vaccines>
- Khedr, E.M., Daef E., Hussein, M.A., Mostafa, E.F., Zein, M., Hassany, S.M., et.al. 2020. Impact of Comorbidities on COVID-19 Outcome. MedRxiv.
- Lonta, A.M.G., Ratag, B.T., Kalesaran, A.F.N. 2022. Gambaran Frekuensi dan Distribusi Coronavirus Disease-19 di Wilayah Kerja Dinas Kesehatan Kota Tomohon Periode April 2020-Juli 2021. PREPOTIF Jurnal Kesehatan Masyarakat. 6(2): 1907-1919
- Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A. M., Dutta, D., Nath, B., Oleynikov, M. D., et.al. 2020. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS CoV-2 Infections. Journal of Neuroimmune Pharmacology. 15: 359-386
- Mangimbulude, J. C., Tandaan, I., Lumintang, V., Akualing, J. S., Makawimbang, A., Loel, O. N. 2021. Analisa Potensi Penularan Covid-19 pada Tenaga Kesehatan RSUD Tobelo Terkonfirmasi Berdasarkan Nilai *Cycle Threshold*. Jurnal Kesehatan Komunitas Indonesia. 17(1): 267-274
- Manurung, J. J. & Sukohar, A. 2021. Hubungan Antara *CT Value* pada Test RT-PCR terhadap Parameter Klinis Pasien COVID-19. Medula. 11(1): 119-124
- Minggu, R. B., Rumbajan, J. M., Turalaki, G. L. A. 2021. Struktur Genom *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS CoV-2). Jurnal Biomedik. 13(2): 233-240
- Mirnawaty, Masriadi, Jafar, N. 2022. Determinan Kejadian COVID-19 pada Tenaga Kesehatan di Kabupaten Pinrang Tahun 2021. Journal of Muslim Community Health. 7: 1-7
- Mustafa, L., Ilir, T., Nehat, B., Hajrullah, F. 2021. Use of Antibiotics in COVID-19 ICU Patients. The Journal of Infection in Developing Countries. 15(4): 501-505
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. 2022. Pedoman Tatalaksana COVID-19. Edisi 4. Jakarta: PDPI
- Keputusan Menteri Kesehatan Nomor 1778 Tahun 2010 tentang Penyelenggaraan Pelayanan Intensif Care Unit

- Qian, J., Zhao L., Ye, R.Z., Li, X.J., Liu, Y.L. 2020. Age Dependent Gender Differences in COVID-19 in Mainland China: Comparative Study. *Clinical Infectious Disease Society of America*. 71(9): 2488-2494
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., et.al. 2020. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Disease*. 71: 762-768
- Raban, A. A., Tirupathi, R., Sule, A. A., Aldali, J., Al Mutair, A., Alhumaid, S., et. al. 2021. Viral Dynamis and Real-Time RT PCR Ct Values Correlation with Disease Severity in COVID-19. *Journal Diagnostic*. 11(1091): 1-18
- Rangel, F.A. 2020. Neutrophil-to-Lymphocytes Ratio and Lymphocytes-to-C-reactive Protein in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis. *Journal of Medical Virology Wiley*. 92: 1733-1734
- Rosnaida, A. 2021. Hubungan Antara Interaksi Sosial dengan Tingkat Depresi pada Lansia: Literature Review. *Borneo Student Research*. 3(1)
- Sangging, P.R.A., Tjiptaningrum, A., Kurniati, I., Syafrullah S.C. 2021. Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (NLR) dan Rasio Monosit Limfosit (MLR) dengan Prediktor Keparahan pada Pasien COVID-19. *JK Unila*. 5(2): 111-115
- Shah, S., Singhal, T., Davar, N., Thakkar, P. 2021. No Correlation Between CT Values and Severity of Disease or Mortality in Patients with COVID-19 Disease. *Indian J Med Microbiology*. 39: 116-117
- Sintoro, D.K. Sintoro, F., Artanti, D. 2021. Hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit dengan Derajat Klinis COVID-19 pada Pasien Anak di RSUD Tarakan Provinsi Kalimantan Utara. *Intisari Sains Medis*. 12(2): 449-452
- Sukirman, R., Muryanto, I., Malfasari, E., Mahkota, R. 2022. Karakteristik Epidemiologi COVID-19 Tahun 2020-2021: Studi Potong Lintang di Provinsi Riau. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*. 6(1): 37-44
- Surendra, H., Elyazar, I.R., Djaafara B.A. 2021. Clinical Characteristics and Mortality Associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A Hospital-based Retrospective Cohort Study. *The Lancet Regional Health – Western Pacific*. 9(100108)
- Tali, S. H. S., LeBlanc, J. J., Sadiq, Z., Oyewunmi, O. D., Camargo, C., Nikpour, B., et.al. 2021. Tools and Technique for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV2)/COVID-19 Detection. *Clinical Microbiology Reviews*. 34(3): 1-63
- Vera, Evacuasiyany, E., Yuvens, R. 2011. Karakteristik Pasien Usia Lanjut di Ruang Rawat Intensif Rumah Sakit Immanuel Bandung. *JKM*. 10(2): 110-119

- Wang P., Lu, J., Jin, Y., Zhu, M., Wang, L., Chen, S. 2020. Epidemiological Characteristics of 1212 COVID-19 Patient in Henan, China. MedRxiv. 2020
- Wölfel, R., Corman, V.M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M.A., et.al. 2020. Virological Assessment of Hospitalized Patients with COVID-2019. Nature. 581(7809): 465-469
- World Health Organization. 2020. Tes Diagnostik untuk SARS CoV-2. Panduan Interim. Hlm: 1-19
- Wulandari, K., Budiantara, I.N., Ratna, M. 2017. Permodelan Faktor-faktor yang Memengaruhi Angka Morbiditas di Jawa Timur Menggunakan Regresi Nonparametrik Spline. Jurnal Sains dan Seni ITS. 6
- Yang, A., Liu, J., Tao, W., Li, H. 2020. The Diagnostic and Predictive Role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 Patients. International Immunopharmacology. 84(106504): 1-7
- Yusra, N.P. 2020. Pemeriksaan Laboratorium pada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Medica Hospitalia. 7(1A): 304-319