

Original Research**HUBUNGAN GEJALA KLINIS DENGAN NILAI CT PADA PEMERIKSAAN *REAL-TIME* PCR SARS-CoV-2**Olivia Siappa Tonglolangi^a, Moriko Pratinigrum^b, Yadi^c^aProgram Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia^bLaboratorium Ilmu Kesehatan THT, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia^cLaboratorium Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

Korespondensi: oliveesiappa@gmail.com

Abstrak

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pertama kali muncul di Wuhan, Cina pada akhir Desember 2019 dan menyebar ke hampir seluruh dunia, termasuk Indonesia. *Real-time* PCR merupakan pemeriksaan yang direkomendasikan oleh WHO untuk mendeteksi virus penyebab COVID-19. *Real-time* PCR memberikan gambaran nilai Ct atau *Cycle Threshold* yang diduga berhubungan dengan manifestasi klinis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan gejala klinis dengan nilai Ct pada pemeriksaan *Real-time* PCR SARS-CoV-2. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Sampel penelitian ini adalah semua pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 melalui pemeriksaan *Real-Time* PCR SARS-CoV-2. Data diperoleh dari rekam medik pasien di Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman dan RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda pada bulan Maret-April 2021. Responden berjumlah 442 pasien yang berusia 8-87 tahun. Jumlah responden pria 60.9% dan wanita 39.1%. Dari hasil uji *Kruskal Wallis* didapatkan terdapat perbedaan nilai Ct pada pemeriksaan *Real-Time* PCR dengan gejala ringan, sedang dan berat-kritis dengan nilai $p=0.000$. Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan gejala klinis dengan nilai Ct pada pemeriksaan *Real-Time* PCR SARS-CoV-2.

Kata kunci: COVID-19, nilai Ct, *Real-Time* PCR, gejala klinis**Abstract**

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) first appeared in Wuhan, China in the late December 2019 and spread to almost all over the world, including Indonesia. A real-time PCR test is recommended by WHO to detect the virus causing COVID-19. It also describes the Ct value or Cycle Threshold, which is assumed to correlate with clinical manifestations. This study is aimed at finding the correlation between clinical manifestations and Real-time PCR SARS-CoV-2 Ct value. This was an analytical observational study applying a cross-sectional design. Through Real-Time PCR SARS-CoV-2, all patients confirmed with positive COVID-19 were selected as the research samples. Data were obtained from patient medical records at the Medicine Faculty Clinic of Mulawarman University and RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda from March to April 2021. Four hundred forty-two patients consisted of 60.9% male respondents and 39.1% female respondents. Their clinical symptoms were divided into asymptomatic (43.9%), mild (33.9%), moderate (10.6%) and severe-critical (11.5%). The *Kruskal Wallis* test revealed

that there was a difference between Real-Time PCR Ct value and clinical symptoms such as mild, moderate, and severe-critical with p value 0.000. Based on the findings, it can be concluded that there is a correlation between Real-Time PCR SARS-CoV-2 Ct value and clinical symptoms.

Keywords: COVID-19, Ct value, Real-Time PCR, clinical symptoms

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh Coronavirus jenis baru, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Penyakit ini muncul pertama kali di Wuhan, Cina pada Desember 2019.¹ Gejala yang umumnya timbul antara lain gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk dan sesak napas. Pada kasus COVID-19 yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan kematian. Meskipun berasal dari famili yang sama dengan virus penyebab SARS dan MERS, SARS-CoV-2 lebih menular.² Oleh karena itu, pada tanggal 30 Januari 2020 WHO menetapkan COVID-19 sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD) atau *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) dan pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemi.³

Peningkatan jumlah kasus dan penyebaran COVID-19 ke berbagai negara terjadi dalam waktu singkat. Tercatat total kasus dari seluruh dunia per tanggal 7 Juli 2021 mencapai lebih dari 180 juta kasus dengan kematian sebanyak 4 juta kasus. Negara dengan kasus tertinggi COVID-19 yaitu Amerika Serikat memiliki sekitar 34,6 juta kasus dengan kematian sebanyak 621 ribu kasus. Di benua Asia total kasus terkonfirmasi sebanyak 56 juta kasus dengan kematian 800 ribu kasus. Indonesia merupakan negara peringkat 4 dengan kasus COVID-19 terbanyak di Asia.⁴ Per tanggal 7 Juli 2021 tercatat 2,3 juta kasus terkonfirmasi COVID-19 dan kematian sebanyak 62 ribu kasus. Provinsi di Indonesia dengan sebaran kasus

tertinggi dipegang oleh DKI Jakarta, sedangkan Kalimantan Timur berada di posisi kelima.⁵

Diagnosis SARS-CoV-2 dapat dilakukan dengan berbagai pemeriksaan. WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk semua pasien yang terduga terinfeksi COVID-19. Metode yang menjadi standar baku emas dan dianjurkan untuk mendeteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan *real-time polymerase chain reaction* (*Real-Time PCR*) dan dengan *sequencing*. Sampel dinyatakan positif (terkonfirmasi) apabila *Real-Time PCR* positif pada minimal dua target genom (N,E,S atau RdRP) yang spesifik SARS-CoV-2 ditunjang dengan hasil *sequencing* sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-CoV-2.⁶

Metode *Real-Time PCR* yang digunakan untuk mendiagnosis COVID-19 memberikan gambaran nilai Ct atau *Cycle Threshold* yaitu ukuran *viral load* pada sampel. Nilai Ct yang rendah mengunjukkan *viral load* yang tinggi dan sebaliknya.^{7,8} Penelitian yang dilakukan Zhou et al.⁹ melaporkan rata-rata nilai Ct dari pasien asimtomatik (APs) adalah 39, secara signifikan jauh lebih tinggi dibandingkan rata-rata nilai Ct pasien asimtomatik dalam masa inkubasi (APIs). Penelitian yang dilakukan oleh Liu et al.¹⁰ melaporkan bahwa nilai Ct kasus COVID-19 yang parah secara signifikan lebih rendah dibandingkan kasus ringan. Rata-rata *viral load* pada kasus yang parah adalah sekitar 60 kali lebih tinggi dibandingkan kasus ringan, memberi kesan bahwa *viral load* yang lebih tinggi mungkin terkait dengan gejala klinis yang parah.

Hasil yang berbeda dilaporkan oleh Long et al.¹¹ Mereka membandingkan nilai Ct *Real-Time PCR* dari swab nasofaring positif pertama untuk semua 37 individu asimtomatik dan 37 pasien

simtomatik. Mereka menyimpulkan nilai Ct awal untuk 37 individu tanpa gejala dan 37 pasien bergejala tidak jauh berbeda. Shah et al.¹² juga melaporkan tidak ada hubungan antara nilai Ct dan tingkat keparahan penyakit atau kematian pada pasien dengan penyakit COVID-19. Para ahli menyatakan bahwa beberapa hal dapat mempengaruhi nilai Ct, yaitu spesimen bervariasi antara kit dan teknik yang berbeda (termasuk gen target, primer dan nilai ambang batas fluoresensi) dan nilai Ct dapat bervariasi di antara proses yang berbeda dari kit yang sama. Nilai Ct juga bergantung pada metode pengumpulan sampel dan karenanya mungkin ada variasi nilai Ct antara dua sampel berbeda yang diperoleh dari orang yang sama pada hari yang sama dan dijalankan pada kit yang sama. Nilai Ct juga bergantung pada waktu pengambilan sampel dalam kaitannya dengan timbulnya gejala seperti yang dijelaskan diatas; dimana sampel yang dikumpulkan lebih awal saat sakit akan memiliki nilai Ct yang lebih rendah daripada yang dikumpulkan ketika sudah timbul gejala.^{12,13}

Hal ini melatarbelakangi peneliti melakukan penelitian mengenai hubungan gejala klinis dengan nilai Ct pada pemeriksaan *Real-Time* PCR SARS-CoV-2 karena jumlah pasien terkonfirmasi COVID-19 yang terus bertambah di Indonesia khususnya di Kota Samarinda serta adanya perbedaan hasil dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan gejala klinis dengan nilai

Ct pemeriksaan *Real-Time* PCR SARS-CoV-2. Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diambil dari data rekam medis Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman dan RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Populasi penelitian ini adalah pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 melalui pemeriksaan *Real-Time* PCR SARS-CoV-2 di Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman dan RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Sampel penelitian ini adalah semua pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 melalui pemeriksaan *Real-Time* PCR SARS-CoV-2 di Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman dan RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda pada bulan Maret-April 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria Inklusi dalam penelitian ini adalah semua pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 pada swab pertama *Real-Time* PCR di Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman dan RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda pada bulan Maret-April 2021. Bila pemeriksaan pertama negatif, nilai Ct dilihat pada pemeriksaan kedua yang terkonfirmasi positif. Catatan rekam medis yang tidak terbaca, hasil pemeriksaan *Real-Time* PCR yang tidak mencantumkan nilai Ct, gejala klinis, dan diagnosis secara lengkap, dan hasil pemeriksaan *Real-Time* PCR pasien *follow-up* dimasukkan dalam kriteria eksklusi.

Data yang diperoleh diolah dan dianalisis menggunakan menggunakan *software Microsoft Excel 2010* dan *IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) 22*. Pada penelitian ini digunakan uji statistik *Mann Whitney* untuk mengetahui hubungan gejala asimtomatik dan simtomatik dengan nilai Ct dan uji statistik *Kruskal Wallis*

untuk mengetahui hubungan gejala ringan, sedang, dan berat-kritis dengan nilai Ct. Penelitian ini telah memenuhi persetujuan etik penelitian oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda dengan nomor etik 345/KEPK-AWS/VIII/2021.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Total jumlah data yang didapatkan dari penelitian ini adalah 442 pasien. Nilai Ct yang diambil merupakan hasil dari tes pertama *Real-Time* PCR dan berasal dari target gen ORF, N, E, S dan RdRp yang terdeteksi. Jika terdapat lebih dari satu target gen positif, maka dicari nilai rata-rata untuk menggambarkan nilai Ct secara keseluruhan.¹⁴ Sebaliknya, jika hanya satu target gen yang tersedia, maka digunakan nilai tersebut untuk mewakili pengamatan.¹⁴

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok usia terbanyak adalah 30-39 tahun yaitu sebanyak 101 pasien (22.9%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Indonesia dan Kalimantan Timur. Persentase tertinggi pasien COVID-19 yaitu pada usia 31-45 tahun yang merupakan usia produktif. Hal ini diduga terjadi karena pasien usia produktif lebih banyak berada di luar rumah untuk bekerja sehingga lebih mudah terpapar virus SARS-CoV-2.^{15,16}

Pasien jenis kelamin laki-laki (60.9%) ditemukan lebih banyak terkonfirmasi positif COVID-19 dibanding perempuan (39.1%). Hasil ini sejalan dengan profil penduduk di tingkat nasional (Indonesia) dan provinsi (DKI Jakarta).¹⁵ Studi yang dilakukan menggunakan *sequencing* sel tunggal, dimana pajanan reseptor ACE2 lebih dominan pada laki-laki ras Asia, menjadi alasan

prevalensi COVID-19 lebih tinggi pada laki-laki dibanding pasien perempuan dan pasien ras lainnya.¹⁷ Faktor gaya hidup yang berkaitan dengan prevalensi perokok aktif yang lebih tinggi diduga berhubungan dengan pajanan terhadap reseptor ACE2 menjadi faktor predisposisi tingginya kasus COVID-19 pada jenis kelamin laki-laki.^{6,18} Penelitian menyebutkan bahwa wanita pada usia subur dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit autoimun, tetapi mereka cenderung lebih kebal terhadap penyakit infeksi dibandingkan pria. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor termasuk faktor hormon seks. Pernyataan ini didukung oleh penelitian pada tikus betina yang menunjukkan bahwa kromosom X dan pensinyalan reseptor estrogen diduga menimbulkan beberapa efek protektif terhadap tikus betina tersebut.^{19,20}

Sebanyak 194 pasien masuk dalam kategori asimtomatik dan 248 pasien masuk dalam kategori simtomatik berdasarkan hasil penelitian ini. Nishiura et al.²¹ menemukan jumlah orang yang asimtomatik lebih sedikit dibanding orang yang memiliki gejala atau simtomatik dan diperoleh rasio asimtomatik di antara para pengungsi diperkirakan sebesar 30.8%. Hasil ini mengindikasikan bahwa kurang dari setengah kasus terinfeksi COVID-19 tidak menunjukkan gejala atau asimtomatik. Penelitian ini juga menyebutkan bahwa secara umum, kasus asimtomatik tidak bisa terdeteksi bila tidak dikonfirmasi melalui pemeriksaan RT-PCR atau tes laboratorium lain, dan kasus simtomatik tidak akan terdeteksi bila pasien tidak mencari pertolongan medis. Pernyataan ini didukung oleh Guan et al.²² dan Y.Li et al.²³ yang menyebutkan salah satu faktor yang menyebabkan jumlah

pasien simtomatik lebih banyak adalah karena pasien yang menderita gejala berat dan kritis yang datang memeriksakan diri jumlahnya lebih banyak dibandingkan jumlah pasien asimtomatik atau pasien dengan gejala ringan dan pasien yang dirawat dirumah yang datang melakukan pemeriksaan. Pasien asimtomatik dan gejala ringan juga sering tidak terdeteksi melalui pemeriksaan skrining, seperti pemeriksaan suhu, sehingga jumlahnya lebih sedikit dibanding pasien gejala sedang sampai kritis.

Manifestasi klinis COVID-19 dibagi menjadi asimtomatik hingga gejala kritis.² Berdasarkan penelitian ini, pasien asimtomatik ditemukan paling banyak, yaitu 43,9%, diikuti gejala ringan 33,9%, gejala sedang 10,6%, gejala berat-kritis 11,5%. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Shakiba et al.²⁴ Penelitian ini melaporkan pasien asimtomatik sebanyak 65 orang (57.2%), pasien dengan gejala tipikal sebanyak 10 orang (8.5%) dan 44 orang (38%) dilaporkan mengalami gejala atipikal. Meskipun jumlah pasien asimtomatik pada

penelitian ini lebih banyak, jumlah ini tidak dapat dipastikan kasus asimtomatik atau pasien presimtomatik yang terkonfirmasi positif namun sedang dalam masa inkubasi dan akan mengalami gejala. Penelitian di Cina melaporkan bahwa setelah periode pengamatan yang lama, pasien asimtomatik ini tidak mengalami gejala COVID-19, tetapi mereka menghasilkan tingkat antibodi yang spesifik terdeteksi sehingga disebut pasien asimtomatik. Individu lain yang telah diidentifikasi asimtomatik pada pemeriksaan skrining, kemungkinan berada dalam masa inkubasi virus, sehingga belum timbul gejala. Pasien asimtomatik yang diidentifikasi dari kontak erat cenderung mengalami sakit ringan selama rawat inap, dan bahkan bisa mengalami gejala berat. Pasien ini disebut pasien presimtomatik, yaitu pasien yang belum timbul gejala tetapi akan mengalami salah satu dari kriteria gejala baik itu ringan, sedang, berat maupun kritis.^{25,26}

Tabel 1 Karakteristik Pasien dan Hubungannya dengan Nilai Ct

	Jumlah	Persentase (%)
Usia (Tahun)		
- <20	54	12.2
- 20-29	84	19.0
- 30-39	101	22.9
- 40-49	79	17.9
- 50-59	83	18.8
- ≥60	41	9.3
Jenis Kelamin		
- Laki-Laki	269	60.9
- Perempuan	173	39.1
Gejala Klinis (Asimtomatik dan Simtomatik)		
- Asimtomatik	194	43.9
- Simtomatik	248	56.1
Gejala Klinis (Asimtomatik, Ringan, Sedang, dan Berat-Kritis)		
- Asimtomatik	194	43.9
- Ringan	150	33.9
- Sedang	47	10.6
- Berat-Kritis	51	11.5

Tabel 2 Analisis Hubungan Pasien Asimtomatik dan Simtomatik dengan Nilai Ct pada Pemeriksaan *Real-Time* PCR SARS-CoV-2 menggunakan Uji *Mann Whitney*

Gejala Klinis	Nilai Ct (mean)	P value	CI 95%	
			Lower	Upper
Asimtomatik	29.34	0.001	28.42	30.27
Simtomatik	26.95		26.08	27.81

Tabel 3 Analisis Hubungan Pasien Gejala Ringan, Sedang, dan Berat-Kritis dengan Nilai Ct pada Pemeriksaan *Real-Time* PCR SARS-CoV-2 menggunakan Uji *Kruskal Wallis*

Gejala Klinis	Nilai Ct (mean)	P value	CI 95%	
			Lower	Upper
Ringan	24.78	0.000	23.68	25.88
Sedang	30.17		28.31	32.03
Berat-Kritis	30.36		28.96	31.75

Hubungan Gejala Klinis dengan Nilai Ct pada Pemeriksaan *Real-Time* PCR SARS-CoV-2.

Hasil penelitian didapatkan hubungan gejala klinis dengan nilai Ct pada pemeriksaan *Real-Time* PCR SARS-CoV-2 ($p\text{ value}=0.001$) untuk gejala asimtomatik dan simtomatik. Penelitian yang dilakukan Zhou et al.⁹ melakukan analisis terhadap 31 pasien, 22 diantaranya disebut

pasien asimtomatik dalam masa inkubasi (APIs) dan 9 pasien lainnya disebut pasien asimtomatik (APs). Zhou melaporkan rata-rata nilai Ct dari pasien asimtomatik (APs) adalah 39, secara signifikan lebih tinggi dibandingkan rata-rata nilai Ct pasien asimtomatik dalam masa inkubasi (APIs), yaitu 34.5.

Hasil uji statistik *Kruskal Wallis* untuk mengetahui hubungan gejala klinis dengan nilai

Ct pada pemeriksaan *Real-Time* PCR didapatkan p value=0.000 untuk gejala ringan, sedang, dan berat-kritis. Hasil uji statistik nilai Ct terhadap gejala klinis menunjukkan perbedaan paling signifikan terdapat pada nilai Ct pasien gejala ringan dengan nilai mean 24.78, menyebabkan perbedaan nilai Ct pada gejala ringan, sedang dan berat-kritis. Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Shah et al.¹¹ Penelitian ini menemukan nilai Ct secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan gejala ringan dibanding dengan gejala berat. Meski demikian, durasi penyakit sejak pemeriksaan secara signifikan lebih rendah pada gejala ringan (median 3 hari) dibanding pasien dengan gejala berat (median 5 hari). Mereka juga menemukan meskipun pasien dengan gejala ringan memiliki nilai Ct yang lebih rendah dan kemungkinan *viral load* yang lebih tinggi, pasien dengan gejala ringan melakukan pemeriksaan lebih awal (median 3 hari) dibanding pasien dengan gejala berat (median 5 hari). Meskipun sulit untuk menarik kesimpulan dari penemuan tersebut, mereka menemukan bahwa onset gejala memiliki hubungan yang lebih erat dengan nilai Ct dibanding tingkat keparahan penyakit.

Asai et al.²⁷ menemukan tidak ada hubungan nilai Ct pemeriksaan awal terhadap pasien yang memiliki gejala pneumonia dan non-pneumonia (mean±standar deviasi (SD) 20.3±5.5 dan 21.7±5.9, dengan nilai $p=0.733$). Analisis yang dilakukan di Jakarta juga tidak menemukan hubungan nilai Ct dengan gejala klinis ringan-sedang dan berat (p value>0.05).²⁸ Menurut Ibrahim, terdapat beberapa faktor yang tidak dapat dikontrol sehingga mempengaruhi spesimen dan hasil penelitian. Spesimen pasien berasal dari berbagai rumah sakit dan puskesmas

yang berbeda. Setiap tempat memiliki persediaan swab yang berasal dari produsen yang berbeda dan pekerja dengan tingkat pengalaman yang berbeda dalam melakukan pengambilan spesimen pada pasien. Beragam jenis media pengangkut virus (*viral transport medium* atau VTM) menyebabkan peningkatan jumlah spesimen. Kit dan teknik yang berbeda (termasuk target gen, primer dan nilai ambang batas fluoresensi) dan nilai Ct dapat bervariasi di antara proses yang berbeda dari kit yang sama. Nilai Ct juga bergantung pada metode pengumpulan sampel dan karenanya mungkin ada variasi nilai Ct antara dua sampel berbeda yang diperoleh dari orang yang sama pada hari yang sama dan dijalankan pada kit yang sama. Nilai Ct juga bergantung pada waktu pengambilan sampel dalam kaitannya dengan timbulnya gejala. Sampel yang dikumpulkan lebih awal saat sakit akan memiliki nilai Ct yang lebih rendah daripada yang dikumpulkan ketika sudah timbul gejala.^{12,13}

Dalam penelitian ini, data pasien gejala ringan diperoleh dari Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, sedangkan gejala sedang dan berat-kritis didapatkan dari Laboratorium Patologi Klinik RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. Hal ini terjadi karena lebih banyak orang yang tanpa gejala dan gejala ringan datang memeriksakan diri ke laboratorium dan orang yang bergejala lebih berat dirujuk ke rumah sakit.²⁹ Meskipun kriteria pasien dalam penelitian ini merupakan pasien yang pertama kali datang melakukan pemeriksaan, tidak diketahui kapan onset gejala pasien dimulai karena tidak dituliskan di rekam medik. Hal ini penting sebab onset gejala menjadi kriteria kapan *viral load* mencapai

puncaknya di awal onset gejala tersebut.³⁰ Karena adanya keterbatasan informasi onset gejala dalam penelitian ini, maka hal ini bisa menjadi alasan nilai Ct pada orang dengan gejala sedang dan berat-kritis lebih tinggi dibanding gejala ringan.

SIMPULAN

Simpulan dari hasil penelitian ini adalah terdapat hubungan gejala klinis nilai Ct pada pemeriksaan *Real-Time* PCR SARS-CoV-2.

DAFTAR PUSTAKA

- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.
- Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). Menteri Kesehatan RI. 2020;
- World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) World Health Situation Report - 1. WHO Indones Situat Rep. 2020;2019(March):1–6.
- Worldometers. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC [Internet]. 2021. Tersedia pada: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta Sebaran [Internet]. 2021. Tersedia pada: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
- Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Sinto R, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019: Review of Current Literatures. *J Penyakit Dalam Indones*. 2020;7(1):45–67.
- Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;(Xxxx):1–9.
- Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2252–4.
- Zhou R, Li F, Chen F, Liu H, Zheng J, Lei C, et al. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* [Internet]. Juli 2020;96:288–90. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.030>
- Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Juni 2020;20(6):656–7. Tersedia pada: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920302322>
- Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* [Internet]. 18 Agustus 2020;26(8):1200–4. Tersedia pada: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>
- Shah S, Singhal T, Davar N, Thakkar P. No correlation between Ct values and severity of disease or mortality in patients with COVID 19 disease. *Indian J Med Microbiol* [Internet]. Januari 2021;39(1):116–7. Tersedia pada: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0255085720300244>
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. 28 Mei 2020;581(7809):465–9. Tersedia pada: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
- Romero-Alvarez D, Garzon-Chavez D,

- Espinosa F, Ligña E, Teran E, Mora F, et al. Cycle threshold values in the context of multiple rt-pcr testing for sars-cov-2. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:1311–7.
15. Hidayati D. Profil Penduduk Terkonfirmasi Positif COVID-19 dan Meninggal: Kasus Indonesia dan DKI Jakarta. *J Kependud Indones*. 2020;93–100.
 16. Paramita S, Isnuwardana R, Marwan M, Alfian DI, Mashjoer DH. Clinical features of COVID-19 patients in Abdul Wahab Sjahranie Hospital, Samarinda, Indonesia. 2020;
 17. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1 September 2020;202(5):756–9. Tersedia pada: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.07.20121939v1>
 18. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(4):e20. Tersedia pada: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30117-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30117-X)
 19. Elgendy IY, Pepine CJ. Why are women better protected from COVID-19: Clues for men? Sex and COVID-19. *Int J Cardiol* [Internet]. September 2020;315:105–6. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.026>
 20. Ghazeeri G, Abdullah L, Abbas O. Immunological Differences in Women Compared with Men: Overview and Contributing Factors. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. September 2011;66(3):163–9. Tersedia pada: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0897.2011.01052.x>
 21. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis* [Internet]. Mei 2020;94:154–5. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>
 22. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
 23. Li Y, Shi J, Xia J, Duan J, Chen L, Yu X, et al. Asymptomatic and Symptomatic Patients With Non-severe Coronavirus Disease (COVID-19) Have Similar Clinical Features and Virological Courses: A Retrospective Single Center Study. *Front Microbiol* [Internet]. 26 Juni 2020;11. Tersedia pada: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.01570/full>
 24. Shakiba M, Nazemipour M, Heidarzadeh A, Mansournia MA. Prevalence of asymptomatic COVID-19 infection using a seroepidemiological survey. *Epidemiol Infect* [Internet]. 13 November 2020;148:e300. Tersedia pada: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0950268820002745/type/journal_article
 25. Wu Z, McGoogan JM. Asymptomatic and Pre-Symptomatic COVID-19 in China. *Infect Dis Poverty* [Internet]. 22 Desember 2020;9(1):72. Tersedia pada: <https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-020-00679-2>
 26. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical Characteristics of 24 Asymptomatic Infections with COVID-19 Screened Among Close Contacts in Nanjing, China. 2020; Tersedia pada: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3543598>
 27. Asai N, Sakanashi D, Ohashi W, Nakamura A, Yamada A, Kawamoto Y, et al. Could threshold cycle value correctly reflect the severity of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *J Infect Chemother* [Internet]. Januari 2021;27(1):117–9. Tersedia pada: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X20303305>
 28. Ibrahim F, Natasha A, Saharman YR, Yasmon A, Fithriyah F, Karuniawati A, et al. Consideration of the Cycle Threshold Values from Real-Time RT-PCR SARS-

- CoV-2 Interpretation for the Clinicians: Analysis of 339 Positive Cases from a Referral Laboratory in Jakarta, Indonesia. *Acta Med Indones.* 2021;53(1):13–7.
29. Louie JK, Stoltey JE, Scott HM, Mph ST, Ememu E, Drph MCS, et al. Comparison of symptomatic and asymptomatic infections due to severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) in San Francisco long-term care facilities. 2020;2:1–3.
30. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;369(March):1–8.