



Analisis Nilai Cycle Threshold (CT) pada Pasien Covid-19 dengan Komorbiditas dan Tanpa Komorbiditas

Analysis of Cycle Threshold (CT) Values in Covid-19 Patients with Comorbidities and Without Comorbidities

Wulan Fitriani Safari

Prodi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan dan Teknologi, Universitas Binawan, Jakarta, Indonesia

Correspondence: wulan.fitriani@binawan.ac.id

ABSTRAK. Pasien dengan penyakit penyerta (komorbiditas) termasuk dalam kelompok rentan terhadap morbiditas dan mortalitas terkait COVID-19. Deteksi virus dengan RT-PCR dari sampel pernapasan banyak digunakan untuk mendiagnosis dan memantau infeksi SARS-CoV-2. Namun, beberapa faktor dan variabel dapat menyebabkan tes negatif palsu sehingga nilai *Cycle threshold* (Ct) digunakan untuk mendiagnosis atau memprediksi infeksi SARS-CoV-2. Tujuan dari penelitian untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan nilai Ct pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas dan tanpa komorbiditas. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Data yang diambil adalah data rekam medis RSUD Pasar Rebo, Jakarta. Data dianalisis menggunakan SPSS dengan Uji Mann Whitney. Hasil penelitian menunjukkan Komorbiditas tertinggi yang ditemukan adalah hipertensi, diikuti diabetes mellitus, gangguan fungsi hati dan ginjal, Hiperkoagulasi, gangguan ginjal dan koagulaton defect, anemia dan koagulopati. Pasien COVID-19 dengan komorbiditas yang memiliki nilai Ct tinggi sebanyak 10 orang (33,33%), nilai Ct sedang sebanyak 14 orang (46,67%), nilai Ct rendah sebanyak 6 orang (20%). Pasien COVID-19 tanpa komorbiditas yang memiliki nilai Ct tinggi sebanyak 10 orang (33,33%), nilai Ct sedang sebanyak 18 orang (60%), nilai Ct rendah sebanyak 2 orang (6,67%). Hasil Uji Mann Whitney menunjukkan tidak ada perbedaan nilai Ct pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas dan tanpa komorbiditas.

Kata Kunci : COVID-19, Komorbiditas, Nilai Cycle threshold (Ct), RT-PCR , SARS-CoV-2

ABSTRACT. Patients with co-morbidities (comorbidities) are included in the vulnerable group for morbidity and mortality related to COVID-19. Virus detection by RT-PCR from respiratory samples is widely used to diagnose and monitor SARS-CoV-2 infection. However, several factors and variables can cause a false negative test so that the Cycle threshold (Ct) value is used to diagnose or predict SARS-CoV-2 infection. The purpose of this study was to determine whether there were differences in Ct values in COVID-19 patients with comorbidities and without comorbidities. This research is an observational analytic study with a cross sectional approach. The data taken is the medical record data of Pasar Rebo Hospital, Jakarta. Data were analyzed using SPSS with the Mann Whitney test. The results showed that the highest commodity found was hypertension, followed by diabetes mellitus, impaired liver and kidney function, hypercoagulation, kidney disorder and coagulability defect, anemia and coagulopathy. COVID-19 patients with comorbidities who had high Ct values were 10 people (33.33%), moderate Ct values were 14 people (46.67%), low Ct values were 6 people (20%). COVID-19 patients without comorbidities who had high Ct values were 10 people (33.33%), moderate Ct values were 18 people (60%), low Ct values were 2 people (6.67%). The results of the Mann Whitney test showed no difference in Ct values in COVID-19 patients with comorbidities and without comorbidities.

Keywords: COVID-19, Comorbidity, Cycle Threshold (CT), RT-PCR , SARS-CoV-2

Pendahuluan

Coronavirus disease (COVID-19) yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) merupakan penyakit pandemik global yang awalnya dimulai di Wuhan, China dan menyebar sangat cepat ke negara-negara lainnya (1). Infeksi SARS CoV-2 mungkin asimtomatik atau dapat menyebabkan spektrum gejala yang luas, seperti gejala ringan infeksi saluran pernapasan atas dan sepsis yang mengancam jiwa (2). Kasus infeksi COVID-19 di Indonesia lebih dari 6,7 juta dengan kasus kematian lebih dari 161 ribu jiwa (3). Pasien dengan penyakit penyerta (komorbiditas) termasuk dalam kelompok rentan terhadap morbiditas dan mortalitas terkait COVID-19 (4). Komorbiditas seperti hipertensi, diabetes, obesitas, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan

penyakit serebrovaskular meningkatkan risiko keparahan dan kematian akibat COVID-19 (5). Pasien COVID-19 yang dirawat di unit perawatan intensif memiliki jumlah komorbiditas yang lebih tinggi dibanding dengan pasien yang tidak di rawat di ICU (6). Rata-rata lama rawat inap pasien dengan penyakit penyerta adalah 21 hari dan tanpa penyakit penyerta 14 hari (7).

Infeksi SARS-CoV-2 sering menyebabkan penyakit parah, suspect pasien COVID-19 dengan kondisi komorbiditas harus *melakukan reverse transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)* sedini mungkin (8). Deteksi virus dengan RT-PCR dari sampel pernapasan banyak digunakan untuk mendiagnosis dan memantau infeksi SARS-CoV-2 (9). RT-PCR real-time dianggap sebagai *gold standard* tes konfirmasi untuk COVID-19. Namun, beberapa faktor dan variabel dapat menyebabkan tes negatif palsu sehingga nilai Cycle threshold (Ct) digunakan untuk mendiagnosis atau memprediksi infeksi SARS-CoV-2 (10). Ct adalah nilai semi-kuantitatif yang secara luas dapat mengkategorikan konsentrasi materi genetik virus dalam sampel pasien setelah pengujian oleh RT PCR sebagai rendah, sedang atau tinggi – yaitu, ini memberi tahu kita kira-kira berapa banyak materi genetik virus dalam sampel. Ct yang rendah menunjukkan konsentrasi materi genetik virus yang tinggi, yang biasanya dikaitkan dengan risiko tinggi infektivitas. Ct yang tinggi menunjukkan konsentrasi bahan genetik virus yang rendah yang biasanya dikaitkan dengan risiko infektivitas yang lebih rendah (11). Sampai saat ini belum ada penelitian tentang perbandingan nilai Ct pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas dan tanpa komorbiditas sehingga peneliti tertarik untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan nilai Ct pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas dan tanpa komorbiditas.

Metode

Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Perbandingan Nilai Cycle threshold (Ct) pada Pasien COVID-19 dengan Komorbiditas dan Tanpa Komorbiditas. Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diambil dari data rekam medis RSUD Pasar Rebo, Jakarta. Populasi penelitian ini adalah pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 melalui pemeriksaan Real-Time PCR SARS-CoV-2 di RSUD Pasar Rebo, Jakarta. Data yang diperoleh diolah dan dianalisis menggunakan Software statistika. Penelitian menggunakan uji Mann-Whitney untuk mengetahui perbandingan nilai Ct pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas dan tanpa komorbiditas.

Hasil

Komordibitas pada Pasien COVID-19

Komordibitas yang terdapat pada pasien COVID-19 pada penelitian ini cukup beragam seperti yang terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Komordibitas pada Pasien COVID-19

Jenis Komorbid	N	Persentase (%)
Hipertensi	23	76,67
Diabetes Mellitus	15	50,00
Gangguan Fungsi Hati	5	16,67
Hiperkoagulasi	4	13,33
Gangguan Ginjal	2	6,67
koagulation defect	2	6,67
Anemia	1	3,33
Koagulopati	1	3,33

Data pada tabel 1 menunjukkan bahwa komodibitas tertinggi yang ditemukan adalah hipertensi sebanyak 76,67% yang artinya sebanyak 76,67% pasien COVID-19 menderita hipertensi. Pasien COVID-19 menderita hanya hipetensi ataupun hipertensi diderita besama dengan komorbiditas yang lainnya.

Nilai Ct pada Pasien COVID-19

Nilai Ct rRT-PCR mewakili jumlah siklus amplifikasi di mana sinyal fluoresen melintasi tingkat ambang batas untuk kepositifan (12). Nilai Ct diklasifikasi menjadi 3 yaitu tinggi (>30), sedang (20–30), dan rendah (<20) Nilai Ct pasien COVID-19 dengan komorbiditas dan tanpa komorbiditas terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Nilai Ct pasien COVID-19 dengan komorbiditas dan tanpa komorbiditas

Pasien COVID-19	Nilai Ct	N	Persentase (%)
Dengan Komordibitas	Tinggi (>30)	10	33,33
	Sedang (20–30)	14	46,67
	Rendah (<20)	6	20,00
Tanpa Komordibitas	Tinggi (>30)	10	33,33
	Sedang (20–30)	18	60,00
	Rendah (<20)	2	6,67

Tabel 2 menunjukkan bahwa pada pasien COVID dengan komorbid atau tanpa komorbid yang memiliki nilai Ct tinggi sebanyak 33,33%. Pasien COVID-19 dengan komordibitas yang memiliki nilai Ct sedang sebanyak 46,67%, nilai Ct rendah sebanyak 20%. Pasien COVID-19 tanpa komordibitas yang memiliki nilai Ct tinggi sebanyak 33,33%, nilai Ct sedang sebanyak 60%, nilai Ct rendah sebanyak 6,67%.

Perbandingan Nilai *Cycle threshold* (Ct) pada Pasien COVID-19 dengan Komorbiditas dan Tanpa Komorbiditas

Penelitian ini menggunakan uji Mann-Whitney untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan nilai Ct pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas dan tanpa komorbiditas. Hasil uji tersaji pada tabel 3 berikut.

Tabel 3. Hasil Uji Mann-Whitney

		N	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
CT	Non Komorbid	30	31.60	948.00			
	Komorbid	30	29.40	882.00			
	Total	60			417.000	-.488	.626

Dari tabel output terlihat bahwa nilai asymp. Sig. (2-tailed)/*asymptotic significance* untuk uji dua sisi adalah 0626, atau probabilitas di bawah 0,05 ($0,001 < 0,05$), menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan nilai Ct antara pasien COVID-19 dengan komordibitas da tanpa komordibitas.

Diskusi

Komorbiditas pada Pasien COVID-19

Data pada tabel 1 menunjukkan bahwa komorbiditas tertinggi yang ditemukan adalah hipertensi dan diikuti oleh diabetes mellitus. Hasil penelitian ini sejalan dengan beberapa hasil penelitian. (6) melaporkan bahwa komorbiditas yang paling umum adalah hipertensi dan diabetes diikuti oleh penyakit kardiovaskular dan penyakit sistem pernafasan. (13) menyatakan hal yang tidak jauh berbeda yaitu Penyakit penyerta yang paling umum adalah hipertensi (3026; 56,6%), obesitas (1737; 41,7%), dan diabetes (1808; 33,8%). Penyakit penyerta yang paling umum adalah hipertensi dengan manifestasi klinis batuk, demam, sakit kepala, pilek, nyeri menelan, anosmia, sesak napas, mual, muntah, dan diare (7). Pasien COVID-19 dengan penyakit penyerta berada pada peningkatan risiko infeksi. Selain itu, mereka cenderung memiliki lebih banyak hasil yang terkait dengan kerusakan, seperti badai sitokin, yang mengakibatkan peningkatan tingkat sindrom gangguan pernapasan akut, kegagalan multiorgan, dan kematian dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki penyakit penyerta. Komorbiditas tertentu terkait dengan ekspresi reseptor ACE-2 yang kuat dan pelepasan proprotein convertase yang lebih tinggi

yang meningkatkan masuknya virus ke dalam sel inang (14). Peningkatan ekspresi ACE-2 terjadi pada penderita hipertensi. Reseptor ACE-2 diekspresikan oleh sel endotelial, sehingga disfungsi pada sel endotel vaskular yang sering terjadi pada pasien hipertensi dapat meningkatkan peningkatan ekspresi reseptor ACE-2. Hal ini menyebabkan tingginya kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2 (15). Kondisi diabetes menyebabkan terjadinya peningkatan furin, protease membran tipe 1 yang berperan dalam proses masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel dan memfasilitasi replikasi virus (16).

Nilai Ct pada Pasien COVID-19

Nilai Ct pada pasien COVID-19 dengan komordibitas dan tanpa komordibitas menunjukkan hasil yg sedikit berbeda (Tabel 2) namun hasil uji Mann-Whitney menunjukkan tidak ada perbedaan nilai Ct antara pasien COVID-19 dengan komordibitas dan tanpa komordibitas (Tabel 3). Nilai Ct dianggap sebagai indikator viral load dan mungkin memiliki peran dalam memprediksi prognosis dan tingkat keparahan penyakit (10). Semakin tinggi nilai Ct, semakin rendah nilai load virus dan sebaliknya (17). Nilai Ct yang lebih rendah dikaitkan dengan lebih banyak tanda dan gejala saat diagnosis dan pola keluhan pernapasan dan sistemik yang lebih sering (18). Saat ini, bukti yang muncul adalah bahwa nilai Ct awal dari usap nasofaring berkorelasi dengan kerentanan penyakit (usia dan komorbiditas, seperti merokok dan hipertensi, keduanya terkait dengan ekspresi diferensial potensial reseptor ACE2(19) (20). Terdapat hubungan gejala klinis dengan nilai Ct pada pemeriksaan Real-Time PCR SARS-CoV-2 (21). Protokol qRT-PCR saat ini untuk deteksi SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa sampel dengan nilai Ct kurang dari 40 dapat ditafsirkan sebagai positif untuk RNA virus. Beberapa penulis berpendapat bahwa hasil PCR "positif" selama penilaian beban virologis pada pasien rawat inap hanya mencerminkan deteksi RNA virus dan belum tentu keberadaan virus yang hidup. Selanjutnya, keberhasilan isolasi virus dengan kultur telah ditemukan bergantung pada viral load; sampel yang mengandung kurang dari 106 salinan virus per ml (atau salinan per sampel) mungkin tidak menghasilkan isolate (22).

Sementara nilai CT berbanding terbalik dengan viral load, korelasi ini nonlinier, dan banyak faktor yang mempengaruhi hubungan ini, termasuk pengumpulan sampel dan uji rtPCR. Keterbatasan tambahan dalam penggunaan nilai CT pada pasien dengan SARS-CoV-2 termasuk dampak dari waktu pengumpulan sampel, karena umumnya pada awal perjalanan penyakit individu akan memiliki viral load yang lebih tinggi (12)(Shah dkk, 2022). Viral load yang jauh lebih tinggi pada pasien pada usia 80 tahun saat diagnosis dibandingkan pasien dewasa lainnya, menunjukkan bahwa virus didapat oleh kelompok usia ini bereplikasi lebih aktif di pejamu, dan karena itu mungkin lebih menular. Viral load juga ditemukan secara signifikan terkait dengan kematian, dan rata-rata salinan RNA virus yang terdeteksi pada orang yang tidak selamat adalah 29–50 kali lipat lebih tinggi daripada orang yang selamat. Menariknya, korelasi serupa diamati saat menelusuri nilai Ct dari tes virus berulang pada 6 pasien individu, di mana viral load menurun selama pengobatan pada 4 dari 5 pasien yang bertahan. Sebaliknya, viral load pada satu-satunya yang tidak selamat tetap tinggi sampai tes akhir dilakukan 2 hari sebelum kematian (23).

Kesimpulan

Pasien COVID-19 dengan komordibitas yang memiliki nilai Ct tinggi sebanyak 10 orang (33,33%), nilai Ct sedang sebanyak 14 orang (46,67%), nilai Ct rendah sebanyak 6 orang (20%). Pasien COVID-19 tanpa komordibitas yang memiliki nilai Ct tinggi sebanyak 10 orang (33,33%), nilai Ct sedang sebanyak 18 orang (60%), nilai Ct rendah sebanyak 2 orang (6,67%). Hasil Uji Mann Whitney menunjukkan tidak ada perbedaan nilai Ct pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas dan tanpa komorbiditas.

Daftar Pustaka

1. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R. Comorbilidad y su impacto en pacientes con COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020;2:1069–76.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(8):782–93.
3. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. World Health Organization. 2022. p. 1–5. Available from: <https://covid19.who.int/>
<https://covid19.who.int/region/searo/country/bd>
4. El-Badawy O, Elsherbiny NM, Abdeltawab D, Magdy DM, Bakkar LM, Hassan SA, et al. COVID-19 Infection in Patients with Comorbidities: Clinical and Immunological Insight. *Clin Appl Thromb.* 2022;28:1–11.
5. Osibogun A, Balogun M, Abayomi A, Idris J, Kuyinu Y, Odukoya O, et al. Outcomes of COVID-19 patients with comorbidities in southwest Nigeria. *PLoS One [Internet].* 2021;16(3 March):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0248281>
6. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–5.

7. Wardani EM, Nugroho RF, Bistara DN, Afyah RK, Hasina SN, Septianingrum Y. Clinical Manifestations of COVID-19 Patients with Comorbid and Non-comorbid at Dr. Soetomo Hospital, Surabaya. *Open Access Maced J Med Sci*. 2022;10(G):330–4.
8. Rudra S, Das S, Hoque E, Kalam A, Rahman MA, Nandy S. Comorbidities of COVID-19 Patients With Low Cycle Threshold (Ct) Value of Nucleocapsid (N) Gene: An Application to Cluster-Based Logistic Model. *Res Sq [Internet]*. 2021;13(214):1–5. Available from: https://www.researchsquare.com/article/rs-147576/latest?utm_source=researcher_app&utm_medium=referral&utm_campaign=RESR_MRKT_Researcher_inbound
9. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, Bernal JL, Saliba V, Ellis J, et al. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(32):1–5.
10. Rabaan AA, Tirupathi R, Sule AA, Aldali J, Mutair A Al, Alhumaid S, et al. Viral dynamics and real-time rt-pcr ct values correlation with disease severity in covid-19. *Diagnostics*. 2021;11(6).
11. Public Health England. Understanding cycle threshold (Ct) in SARS-CoV-2 RT-PCR: A guide for health protection teams. *Public Heal Engl [Internet]*. 2020;1–12. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/cycle-threshold-ct-in-sars-cov-2-rt-pcr>
12. Rico-Caballero V, Fernández M, Hurtado JC, Marcos MA, Cardozo C, Albiach L, et al. Impact of SARS-CoV-2 viral load and duration of symptoms before hospital admission on the mortality of hospitalized COVID-19 patients. *Infection*. 2022;50(5):1321–8.
13. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(20):2052–9.
14. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health [Internet]*. 2020;13(12):1833–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
15. Kario K, Morisawa Y, Sukonthasarn A, Turana Y, Chia YC, Park S, et al. COVID-19 and hypertension—evidence and practical management: Guidance from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens*. 2020;22(7):1109–19.
16. Kumar A, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]*. 2020;14(4):303–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195120/pdf/main.pdf>
17. Kurzeder L, Jörres RA, Unterweger T, Essmann J, Alter P, Kahnert K, et al. A simple risk score for mortality including the PCR Ct value upon admission in patients hospitalized due to COVID-19. *Infection [Internet]*. 2022;50(5):1155–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01783-1>
18. Trunfio M, Venuti F, Alladio F, Longo BM, Burdino E, Cerutti F, et al. COVID-19 Symptomatic Patients. *Viruses*. 2021;13(281):1–14.
19. Saponaro F, Rutigliano G, Sestito S, Bandini L, Storti B, Bizzarri R, et al. ACE2 in the Era of SARS-CoV-2: Controversies and Novel Perspectives. *Front Mol Biosci*. 2020;7(September):1–25.
20. Yao Y, Wang H, Liu Z. Expression of ACE2 in airways: Implication for COVID-19 risk and disease management in patients with chronic inflammatory respiratory diseases. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(12):1313–24.
21. Tongololangi OS, Pratiningrum M. Hubungan Gejala Klinis Dengan Nilai Ct Pada Pemeriksaan Real-. *J Kedokt Mulawarman*. 2021;8(April):89–99.
22. Ramirez-Hinojosa JP, Rodriguez-Sanchez Y, Romero-Gonzalez AK, Chavez-Gutierrez M, Gonzalez-Arenas NR, Ibarra-Arce A, et al. Association between cycle threshold (Ct) values and clinical and laboratory data in inpatients with COVID-19 and asymptomatic health workers. *J Med Virol*. 2021;93(10):5969–76.
23. Zhao Y, Cunningham MH, Mediavilla JR, Park S, Fitzgerald S, Ahn HS, et al. Diagnosis, clinical characteristics, and outcomes of COVID-19 patients from a large healthcare system in northern New Jersey. *Sci Rep [Internet]*. 2021;11(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83959-7>