

Hubungan Nilai CT dalam Pemeriksaan RT-PCR dengan Prognosis Pasien COVID-19: Tinjauan Pustaka

Muhammad Chaidar Ali¹, Tri Umiana Soleha², Ari Wahyuni³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Severe Acute Respiratory Syndrome-2 (SARS CoV-2) merupakan virus penyebab penyakit COVID-19 yang pertama kali muncul pada akhir desember 2019 di kota Wuhan, Cina. Proses penularan dan penyebarannya yang sangat cepat hingga ke berbagai negara membuat virus ini dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO pada Maret 2020. Manifestasi klinis yang muncul pada COVID-19 beragam, yaitu tanpa gejala, gejala ringan, sampai gejala berat. Keberagaman gejala tersebut dapat dipengaruhi oleh hal lain, yaitu usia, gaya hidup, dan penyakit penyerta. Hal-hal yang mempengaruhi ini dapat membuat prognosis COVID-19 sulit diprediksi. Pemeriksaan RT-PCR menjadi standar emas untuk mendeteksi SARS CoV-2. *Viral load* yang terdeteksi pada pemeriksaan ini dapat berkorelasi langsung dengan derajat keparahan penyakit. Nilai CT dengan rentang nilai 17 sampai 35 menjadi interpretasi pemeriksaan RT-PCR. Apabila rentang nilai menunjukkan angka 17-24, *viral load* pasien dinyatakan tinggi sedangkan pada nilai lebih dari 24 sampai 35 dinyatakan *viral load* pasien rendah. Penelitian menjelaskan bahwa semakin rendah nilai CT maka kemungkinan prognosis pasien COVID-19 semakin buruk. Tetapi terdapat keterbatasan pada setiap penelitian, contohnya jumlah sampel yang terlalu sedikit, heterogenitas data pemeriksaan RT-PCR, serta faktor individual pasien yang berbeda-beda. Oleh karena itu, menginterpretasikan nilai CT untuk digunakan sebagai prognosis membutuhkan pendukung lain seperti pemeriksaan lab lain dan dengan melihat manifestasi klinis yang ada pada pasien.

Kata kunci: Nilai Cycle Threshold, RT-PCR, Prognosis COVID-19

The Correlation of Cycle Threshold Value in Reversed Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) Test with COVID-19 Patient Prognosis

Abstract

Severe Acute Respiratory Syndrome-2 (SARS CoV-2) is a virus causing COVID-19 disease that come up for the first time in Wuhan, China, on the end of December 2019. The transmission and spreading process to various country makes this virus was set as pandemic on March 2020 by WHO. COVID-19 has diverse clinical manifestation, such as asymptomatic, mild, until severe symptoms. These symptoms diversity can be affected with other features, such as age, lifestyle, and comorbidities. All of these features can make COVID-19 prognosis hard to be predicted. RT-PCR is a gold standard test to detect SARS CoV-2. Detected viral load on this test is directly correlated with disease severity. CT Value with the 17-35 score range is a RT-PCR interpretation. Patient has high viral load if the CT value shows at range 17-24 where as more than 24 until 35 score range has the low viral load. The research explain that the lower the CT value, the worse COVID-19 patient prognosis will become. But, there are some limitations in each research, for example less sample in the research, RT-PCR heterogeneity, and also the difference of individual factor in each patient. Thus, interpreting the CT value to be used as prognosis has to have other lab test or checking the clinical manifestation on each patient.

Keywords: Cycle Threshold Value, RT-PCR, COVID-19 Prognosis

Korespondensi: Muhammad Chaidar Ali, alamat Jl. Dr. Setia Budi Perumahan Citra Garden Bandar Lampung, HP 0895620654288, email aliassegaf70@gmail.com

Pendahuluan

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2) adalah virus yang menyebabkan penyakit COVID-19. Kasus ini pertama kali ditemukan di Kota Wuhan, Cina pada akhir Desember 2019, lalu menyebar ke seluruh dunia dalam waktu yang singkat.¹ Virus yang sebelumnya dinamakan *Novel Coronavirus* ini pada akhirnya ditetapkan sebagai pandemi oleh WHO pada Maret 2020.² Wabah ini menjadi bencana bagi jutaan orang.

Menurut WHO, data pandemi mencapai 76.745.892 total kasus dan 1.694.300 kematian pada 20 Desember 2020. Laporan terakhir kasus dalam waktu kurang lebih 2 tahun mencapai angka 660.131.952 total kasus dengan kematian mencapai 6,690,473 kematian dunia. Berdasarkan laporan kasus pada 10 Januari 2023, total kasus di Indonesia mencapai 6.724.281 kasus dengan 160,697 kematian.³

Perkembangan penyakit COVID-19 akan berbeda bergantung pada kondisi setiap individu. Berbagai faktor dapat memengaruhi hasil dari manifestasi klinis yang muncul pada pasien COVID-19.⁴ Variasi manifestasi klinis dapat terjadi mulai dari tanpa gejala hingga dengan gejala berupa batuk, demam, sakit kepala, sakit tenggorokan, sesak napas, mual, muntah, serta diare. Gejala yang lebih berat dapat muncul seperti sepsis, syok sepsis, pneumonia berat, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), hingga *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS). Keberagaman gejala tersebut dapat dipengaruhi oleh hal lain, seperti usia tua (>65 tahun), kebiasaan merokok, atau individu dengan penyakit penyerta berupa diabetes, penyakit kardiovaskular, serta Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK). Hal ini dapat membuat individu mengalami derajat penyakit yang lebih berat bahkan meningkatkan risiko kematian jika terinfeksi SARS CoV-2.^{5,6}

Ada beberapa hal yang tidak dapat diprediksi seperti terjadinya badai sitokin pada pasien yang sedang dalam masa pemulihan. Berbagai gejala yang dapat muncul pada tiap individu yang berbeda ini membuat kemampuan prediksi persebaran penyakit, deteksi dini, dan prognosis pada COVID-19 menjadi sangat penting dan dapat membantu keputusan dan manajemen pasien.⁷ Untuk memastikan ketepatan manajemen pasien dengan baik, khususnya pada kasus baru COVID-19 diperlukan sebuah variabel yang dapat menginterpretasikan prognosis pasien. Salah satu variabel ini adalah pemeriksaan standar emas COVID-19, yaitu RT-PCR dengan Nilai CT sebagai interpretasinya. RT-PCR mendeteksi *viral load* yang ada pada pasien COVID-19. Pasien terjangkit sangat terkait dengan *viral load* dalam tubuh yang dapat memengaruhi progresivitas penyakit, keparahan gejala, bahkan kematian. Meskipun dalam penelitian lain terdapat beberapa kontra terkait interpretasi RT-PCR, penetapan nilai CT terhadap prognosis pasien COVID-19 masih menjadi hal yang perlu diteliti.⁴

Isi

Pemeriksaan RT-PCR untuk mendeteksi SARS CoV-2 menjadi standar emas pada penyakit COVID-19 hingga saat ini. Alat ini akan

menganalisis gen yang khas pada SARS CoV-2 seperti, gen N, RdRp, ORF1a, dan ORF1ab. Gen yang terdeteksi ini diperhitungkan melalui metode siklus yang melibatkan duplikasi, replikasi, dan transkripsi RNA. Setelah melalui sejumlah putaran, gen yang terdeteksi akan memancarkan sinyal fluoresensi sehingga dinilai sebagai keberadaan genetika melalui siklus yang dibutuhkan untuk melewati ambang batas tersebut.^{8,9} Nilai CT yang dihasilkan akan berbanding terbalik dengan *viral load* yang ada. Apabila dibutuhkan 17 sampai 24 siklus untuk melewati ambang sehingga dinilai positif, *viral load* yang ada pada pasien tersebut dapat dikatakan tinggi dengan nilai CT pada rentang 17 sampai 24. Hal yang sama terjadi apabila dibutuhkan lebih dari 24 sampai batas 35 siklus, tetapi diinterpretasikan sebagai *viral load* yang rendah. Berbeda jika sinyal fluoresensi terdeteksi setelah lebih dari 35 siklus, maka hasil dinyatakan negatif walaupun memiliki nilai CT tersebut. Perlu diperhatikan bahwa tidak setiap alat RT-PCR memiliki ambang batas yang sama, karena setiap alat memiliki standar tertentu untuk menentukan ambang yang disesuaikan dengan jenis gen yang dideteksi, kemampuan alat, serta metode siklus yang digunakan.¹⁰ Spesimen yang digunakan untuk pemeriksaan standar emas ini adalah spesimen nasofaring, atau sputum yang diambil saliva, menggunakan metode swab, urin, atau feses.⁹

Pada penelitian Aydin Dkk (2021), hasil menunjukkan terdapat korelasi positif secara signifikan antara nilai CT pemeriksaan pada saliva dengan derajat keparahan penyakit yang dapat menentukan prognosis pasien. Namun, hal ini dapat ditetapkan apabila pasien COVID-19 berada di fase awal. Hasil akan berbeda dan menjadi tidak signifikan apabila pasien berada di fase pertengahan atau akhir terinfeksi SARS CoV-2.¹¹ Hal ini sejalan dengan penelitian Nagura-Ikeda Dkk (2020) dan William Dkk (2020) yang menyatakan bahwa *viral load* pada saliva yang digunakan untuk pemeriksaan RT-PCR dapat menjadi sampel yang esensial untuk menunjukkan prognosis COVID-19 jika pasien berada di 9 hari pertama infeksi SARS CoV-2. Setelah 10 hari, terjadi penurunan *viral load* secara cepat sehingga pasien pada hari ke 10 infeksi tidak akan akurat jika dilakukan pemeriksaan untuk menentukan prognosis.^{12,13}

Epitel mukosa oral memiliki kadar reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) yang tinggi. Hal ini berperan dalam target sel fase awal pada COVID-19 di epitel mukosa yang menjelaskan tingginya *viral load* yang memengaruhi prognosis pasien.^{14,15} Hasil yang sama ditunjukkan pada spesimen yang berasal dari sputum untuk menilai prognosis dari nilai CT apabila pemeriksaan pasien dilakukan pada fase awal. Tetapi penelitian ini dilakukan pada pasien yang berusia lebih dari 45 tahun, belum dapat disimpulkan apakah pasien yang berusia kurang dari 45 tahun juga memiliki hasil dan keefektifan yang sama.¹¹

Reseptor ACE2 dan protease transmembran serin tipe 2 akan memfasilitasi virus untuk masuk ke sel inang. Sel inang yang mengandung banyak reseptor dan protease tersebut terdapat di berbagai tempat, diantaranya banyak terdapat di rongga mulut, tenggorokan, sampai saluran pernapasan bawah terutama pada sel epitel alveolar tipe 2. Virus yang menginfeksi sel akan membuat tubuh merespon dengan respon inflamasi yang teraktivasi melalui neutrofil, monosit, dan limfosit.¹⁶

Berdasarkan penelitian Rajyalakshmi Dkk (2021), hasil menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara nilai CT yang dengan kenaikan risiko kematian, lama rawat di ICU, dan peningkatan insidensi syok. Korelasi negatif yang ada pada hasil menunjukkan bahwa semakin rendah nilai CT maka semakin meningkat risiko tersebut. Pengambilan sampel ini dilakukan dengan metode yang sama, yaitu melalui swab nasofaring dengan peralatan yang sama. Kondisi pasien yang dijadikan sampel secara keseluruhan dibuat homogen, seperti gejala yang ada pada pasien, kebutuhan oksigen, serta tatalaksana farmakologi yang diberikan. Pasien yang tidak membutuhkan oksigenasi tidak termasuk ke dalam sampel penelitian ini. Faktor yang dapat memengaruhi klinis dan nilai CT sampel yang digunakan juga disesuaikan kriterianya seperti diabetes melitus, hipertensi, penyakit jantung koroner, dan gagal ginjal kronis. Selain dari komorbid tersebut, sampel tidak akan digunakan. Namun, penelitian ini menunjukkan nilai CT saja belum cukup untuk menilai prognosis pasien COVID-19 apabila kriteria pasien yang terinfeksi SARS CoV-2 berbeda dengan kriteria

sampel pada penelitian. Oleh karena itu, tetap dibutuhkan penanda prognosis lain yang dapat digunakan dan disesuaikan dengan manifestasi klinis pasien, seperti *C-Reactive Protein* (CRP), Laktat Dehidrogenase (LDH), dan Interleukin-6 (IL-6), walaupun dikatakan ketiga penanda tersebut bukan penanda yang baik untuk menilai prognosis.¹⁶

Trunfio Dkk (2021) meneliti mengenai pengaruh dari nilai CT terhadap derajat keparahan penyakit dan gejala sisa selama 6 bulan. Sampel diambil melalui swab nasofaring melalui metode yang sama. Penelitian ini menyatakan bahwa pada studi terdapat hubungan yang signifikan antara nilai CT dengan derajat keparahan penyakit. Lebih dari 100 sampel yang digunakan merupakan pasien COVID-19 dengan gejala ringan sampai berat, baik pasien yang dirawat di rumah sakit maupun tidak. *Follow up* terus dilakukan pada sampel sehingga hasil menunjukkan pada pasien dengan nilai CT lebih rendah memiliki gejala dan tanda yang lebih berat dibandingkan yang tidak. Pemeriksaan RT-PCR dilakukan pada minggu pertama perjalanan penyakit dan hasil menunjukkan pasien dengan nilai CT rendah akan lebih menunjukkan prognosis yang lebih buruk ke depannya apabila memiliki gejala demam di awal perjalanan penyakit. Demam menunjukkan adanya respon inflamasi yang lebih tinggi daripada yang lain, sehingga akan membuat tubuh merespon lebih banyak gejala yang lebih berat nantinya. Penelitian ini juga menyatakan bahwa deteksi SARS CoV-2 dengan spesimen nasofaring juga dapat didukung dengan penanda inflamasi, seperti IL-6 dan CRP yang dapat membantu hasil dari nilai CT sebagai prognosis pasien COVID-19. Sebaliknya, hal ini tidak akan berpengaruh pada pasien tanpa gejala, sehingga nilai CT yang akan digunakan sebagai prognosis dan perkiraan sisa gejala selama 6 bulan tidak dapat menjadi parameter tersebut.⁴

Pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, mereka yang memiliki nilai CT rendah memiliki gejala yang lebih berat sehingga membutuhkan ventilasi non invasif, ventilasi mekanis, atau perawatan ICU. Keterkaitan ini didapatkan pada perbandingan pasien dengan nilai CT kurang dari 25, rentang 25 sampai 30, serta lebih dari 30. Pasien dengan nilai CT kurang dari 25 menunjukkan

hasil yang berhubungan dengan tingginya angka kematian jika dibandingkan dengan nilai CT lebih dari 30. Tetapi hasil tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kategori nilai 25 sampai 30 dengan nilai lebih dari 30. Tingginya *viral load* pada nilai CT yang rendah menjadi acuan untuk perawatan rumah sakit, namun pemeriksaan ini tidak dapat dilakukan secara independen sehingga masih membutuhkan beberapa pemeriksaan lain untuk memastikannya. Berbeda hasilnya jika dibandingkan pada pasien yang memiliki gejala dengan yang tidak memiliki gejala. Tidak ada perbedaan signifikan yang terlihat pada penelitian tersebut, sehingga nilai CT tidak dapat dijadikan acuan untuk prognosis pasien COVID-19. Walaupun pada penelitian ini disimpulkan nilai CT dapat digunakan untuk menilai prognosis pasien COVID-19, interpretasi ini harus dilakukan secara hati-hati mengingat keterbatasan dan kurangnya standardisasi dalam penelitian.¹⁷

Ringkasan

Pemeriksaan RT-PCR menjadi standar emas untuk diagnosis COVID-19 yang disebabkan oleh SARS CoV-2. Pemeriksaan RT-PCR diinterpretasikan melalui nilai CT dengan ambang batas yang telah ditetapkan. Secara keseluruhan, berbagai penelitian menyatakan bahwa nilai CT dapat digunakan untuk menilai prognosis pasien COVID-19. Namun, setiap penelitian yang ada memiliki keterbatasan pada jumlah sampel, homogenitas data, dan faktor pada pasien yang bersifat individual dan dinamis. Sehingga, penggunaan hasil pemeriksaan ini memerlukan perhatian dan harus didukung oleh penanda lain yang berguna dalam penanda prognosis.

Simpulan

Terdapat hubungan nilai CT pada pemeriksaan RT-PCR dengan prognosis pasien COVID-19.

Daftar Pustaka

1. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, Dkk. A Pneumonia Outbreak Associated with A New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature*. 2020; 579(7798):270-3
2. Mangimbulude JC, Tandaan I, Lumintang V, Akualing JS, Makawimbang A, Loel ON. Analisa Potensi Penularan COVID-19 pada Tenaga Kesehatan RSUD Tobelo Terkonfirmasi berdasarkan Nilai Cycle Threshold. *Jurnal Kesehatan Komunitas Indonesia*. 2021; 17(1):267-74
3. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. World Health Organization; 2023 [disitasi tanggal 11 Januari 2023]. Tersedia dari: <https://covid19.who.int/table>
4. Trunfio M, Francesco V, Alladio F, Longo BM, Burdino E, Cerutti F, Dkk. Diagnostic SARS CoV-2 Cycle Threshold Value Predicts Disease Severity, Survival, and Six-Month Sequelae in COVID-19 Symptomatic Patients. *MDPI Viruses*. 2021. 13(281):1-14
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Dkk. Clinical Characteristic of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382(18):1708-20
6. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Dkk. Risk Factors of Critical & Mortal COVID-19 Cases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Journal Infection*. 2020; 81(2):16-25
7. Manurung JJ & Sukohar A. Hubungan antara CT Value pada Test RT-PCR terhadap Parameter Klinis Pasien COVID-19. *Medula*. 2021; 11(1):119-24
8. Buda KG, Kapischke NW, Zacharska EW, Pirog JK, Buszko K, Leis K, Dkk. SARS CoV-2: Morphology, Transmission, and Diagnosis during Pandemic, Review with Element of Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10:1-33
9. Tali SHS, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, Dkk. Tools and Technique for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV2)/COVID-19 Detection. *Clinical Microbiology Review*. 2021; 34(3):1-63
10. Rabaan AA, Tirupathi R, Sule AA, Aldali J, Mutair A, Alhumaid S, Dkk. Viral Dynamics and Real-Time RT-PCR Ct Values Correlation with Disease Severity in COVID-19. *MDPI Diagnostics*. 2021; 11(1091):1-18

11. Aydin S, Benk IG, Geckil AA. May Viral load Detected in Saliva in The Earlu Stage of Infection be A Prognostic Indicator ini COVID-19 Patients. *Journal of Virological Methods*. 2021; 294(114198):1-5
12. Nagura-Ikeda M, Imai K, Tabata S, Miyoshi K, Murahara N, Mizuno T, Dkk. Clinical Evaluation of Self-Collected Saliva by Quantitative Reverse Transcription-PCR (RT-qPCR), direct RT-qPCR, Reverse Transcription Loop-Mediated Isothermal Amplification, and A Rapid Antigen Test to Diagnose COVID-19. *Journal Clinical Microbiology*. 2020; 58
13. William E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as A Non-Invasive Specimen for Detection of SARS CoV-2. *Journal Clinical Microbiology*; 2020
14. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Dkk. High Expression of ACE2 Receptor of 2019-nCoV on The Epithelial Cells of Oral Mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(8)
15. Sun Y, Dong Y, Wang L, Xie H, Li B, Chang C, Dkk. Characteristics and Prognostic factors of Disease Severity in Patients with COVID-19: The Beijing Experience. *J Autoimmun*. 2020; 102473
16. Rajyalakshmi B, Samavedam S, Reddy PR, Aluru N. Prognostic Value of "Cycle Threshold" in Confirmed COVID-19 Patients. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2021; 25(3): 322-26
17. Shah, VP, Farah, WH, Hill JC, Hassett LC, Binnicker MJ, Yao JD, Dkk. Association between SARS COV-2 Cycle Thershold Values and Clinical Outcomes in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IDSA*; 2021