

KORELASI NILAI CT (CYCLE THRESHOLD) DENGAN TINGKAT KEPARAHAN COVID-19 DI RUMAH SAKIT ISLAM SULTAN AGUNG KOTA SEMARANG

¹Tiara Laras Sita*, ²Mohamad Arif, ³Siti Thomas Zulaikhah

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung

² Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung

³Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung

*Corresponding Author:

tiarasita211@gmail.com

Abstrak

COVID-19 merupakan penyakit infeksi saluran nafas pada manusia dan hewan, yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2, virus tersebut dapat menular ketika berkontak langsung dengan partikel cairan saluran pernafasan penderita COVID-19. Uji swab RT-PCR menjadi baku emas pemeriksaan COVID-19 menggunakan sampel saluran nafas atas, hasilnya dapat dinyatakan secara kualitatif positif dan negative yang berdasarkan nilai CT yang dihasilkannya. Nilai CT secara tidak langsung dapat menggambarkan jumlah materi genetik virus (viral load) sampel, semakin rendah nilai CT artinya semakin sedikit siklus yang diperlukan untuk menghasilkan nilai positif, berarti semakin banyak viral load pada sampel. Bukti sebelumnya menunjukkan semakin rendah nilai CT (viral load tinggi) semakin tinggi tingkat keparahan COVID-19. Oleh karena itu pada artikel ini, penelitian ingin mengetahui korelasi antara nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19.

Penelitian observasional analitik dengan desain penelitian cross-sectional menggunakan data sekunder pasien COVID-19 rawat inap RSISA Semarang periode Januari-Juli 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Pengambilan sampel menggunakan teknik purposive sampling dan didapatkan 47 sampel. Data penelitian berskala ordinal dianalisis dengan uji spearman menggunakan SPSS versi 27.

Hasil uji bivariat spearman tidak didapatkan korelasi signifikan antara nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19 dengan nilai p sig. 0.308 ($p > 0.05$).

Tidak didapatkan korelasi antara nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSISA Semarang.

Kata kunci: COVID-19, nilai CT, tingkat keparahan.

Abstract

COVID-19 is an infectious disease of the respiratory tract in humans and animals caused by the SARS-CoV-2 virus. The virus can be transmitted when particles of respiratory fluid from COVID-19 patients come into direct contact with the virus. The gold standard for COVID-19 examination using upper airway samples is the RT-PCR swab test; the results can be stated qualitatively positive or negative based on the CT value it produces. The CT value can be used to infer the amount of viral genetic material (viral load) in a sample; the lower the CT value, the fewer cycles required to produce a positive value, and thus the greater the viral load in the sample. Previous research showed that the lower the CT value (high viral load), the more severe COVID-19 is. Therefore, in this article, we aimed to investigate the correlation between CT values and the severity of COVID-19.

Analytical observational research with a cross-sectional research design using secondary data on inpatient COVID-19 patients at RSISA Semarang who met the study's inclusion and exclusion criteria from January to July 2021. Purposive sampling was used, and 47 samples were obtained. The spearman test was used to analyze ordinal scale research data using SPSS version 27.

The results of the Spearman bivariate test did not show a significant correlation between CT values and the severity of COVID-19 with a p sig. 0.308 ($p > 0.05$).

There was no correlation between CT value and COVID-19 severity in confirmed COVID-19 patients at RSISA Semarang.

Keywords: COVID-19, CT value, severity.

1. PENDAHULUAN

COVID-19 (*Corona Virus Disease-19*) merupakan suatu penyakit infeksi saluran nafas bersifat akut pada manusia dan hewan, penyakit tersebut disebabkan oleh patogen virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), virus tersebut dapat menular ketika berkontak langsung dengan partikel cairan (*droplet*) saluran pernafasan manusia atau hewan yang terinfeksi (Ciotti et al., 2020). Gejala yang dapat ditimbulkan virus ini bervariasi, berdasarkan derajat keparahannya, mulai dari derajat ringan, sedang, hingga berat (Alhaidari et al., 2021).

Cara mendeteksi keberadaan virus corona dilakukannya pemeriksaan swab RT-PCR yang menggunakan sampel saluran pernapasan atas, uji RT-PCR saat ini menjadi baku emas untuk mendiagnosis infeksi SARS-CoV-2 (Singanayagam et al., 2020). Nilai CT dapat diartikan sebagai banyaknya jumlah siklus termal yang terjadi saat sinyal fluoresen melebihi dari ambang batas terdeteksinya materi genetik virus jika terdapat akumulasi sinyal fluoresens pada pemeriksaan RT-PCR, maka pemeriksaan tersebut dapat dinyatakan positif (Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia, 2020).

Jumlah materi genetik virus (viral load) dalam sampel yang diuji berbanding terbalik dengan nilai CT yang dihasilkan, artinya semakin rendah nilai CT, semakin sedikit siklus yang diperlukan untuk menghasilkan hasil positif yang artinya semakin banyak ditemukannya asam nukleat virus (viral load) dari sampel yang diuji. Maka dari itu, nilai

CT secara tidak langsung dapat memberikan hasil konsentrasi asam nukleat virus yang terdapat pada sampel pasien positif COVID-19 (Alhaidari et al., 2021).

Saat pandemi, banyak informasi yang diedarkan melalui media sosial yang menyatakan nilai Cycle Threshold (CT value) dapat menentukan kesembuhan maupun keparahan pasien COVID-19. Dalam pesan informasi tersebut, nilai CT diklasifikasikan dalam beberapa kategori untuk menentukan kesembuhan maupun keparahan pasien COVID-19, sehingga memicu kekhawatiran pasien terkait hasil nilai CT yang dimilikinya.

Berdasarkan penjabaran latar belakang di atas, peneliti tertarik ingin meneliti terkait korelasi nilai CT dengan tingkat keparahan pasien COVID-19 dari data rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSISA Semarang, bertujuan untuk mengetahui kebenaran ada atau tidak korelasi antar keduanya agar tidak memicu kekhawatiran masyarakat terkait nilai CT RT-PCR yang dihasilkannya dengan tingkat keparahan dan penularan yang berakhir pada lamanya masa isolasi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai CT, mengetahui tingkat keparahan COVID-19, mengetahui korelasi nilai CT (Cycle Threshold) dengan tingkat keparahan COVID-19, dan Mengetahui variabel yang paling dominan berkorelasi dengan tingkat keparahan COVID-19 setelah dianalisis bersama variabel perancu.

Penelitian ini bermanfaat menambah wawasan kajian ilmu penyakit dalam, sebagai bahan referensi penelitian selanjutnya, dan dapat memberikan informasi mengenai korelasi nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19 di RSI Sultan Agung.

2. METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross-sectional* menggunakan data sekunder pasien COVID-19 rawat inap RSISA Semarang periode Januari-Juli 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian yang telah ditentukan oleh peneliti.

Untuk menentukan besar sampel, penelitian ini memakai rumus korelasi analitik korelatif ordinal-ordinal kemudian diperoleh 47 sampel, pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling*. Data penelitian berskala ordinal dianalisis dengan uji spearman menggunakan SPSS versi 27.

Pada penelitian ini nilai CT sebagai variabel bebas, tingkat keparahan COVID-19 sebagai variabel terikat, kemudian variabel perancunya usia, jenis kelamin, riwayat merokok, dan penyakit penyerta. Namun, pada penelitian ini variabel perancu tidak dieksklusikan dan akan dikendalikan menggunakan uji analisis multivariat regresi logistik, untuk mengetahui variabel mana yang paling dominan mempengaruhi pada tingkat keparahan COVID-19.

Pelaksanaan penelitian diawali dengan mengajukan *ethical clearance* ke bagian Bioetika RSISA Semarang. Populasi ditentukan dengan menggunakan teknik *non probability sampling* dengan metode *purposive sampling* dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dimasukkan ke dalam sampel

penelitian hingga jumlahnya terpenuhi. Kemudian, sampel data yang sudah didapatkan akan diolah menggunakan aplikasi SPSS versi 27.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

Hasil penelitian menyajikan hasil analisis hasil penelitian mengenai korelasi nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19, dimulai dari analisis univariat yang menyajikan distribusi gejala, tanda vital, SpO₂, distribusi nilai CT, Tingkat keparahan, dan karakteristik subjek penelitian. Kemudian dilanjutkan dengan analisis bivariat untuk mengetahui korelasi terhadap dua variabel yang dicurigai memiliki korelasi yang bermakna.

Analisis *Uji Spearman's rho* Nilai CT dengan Tingkat Keparahannya COVID-19.

Nilai CT	Total Sampel (n= 47)	Tingkat Keparahannya COVID-19			P Value	r
		Berat/Kritis (n=16)	Sedang (n=20)	Ringan (n=11)		
Rendah	9 (100%)	3 (34%)	4 (44%)	2 (22%)	0.308	0.152
Sedang	24 (100%)	10 (41%)	10 (41%)	4 (18%)		
Tinggi	14 (100%)	3 (22%)	6 (43%)	5 (35%)		

Dari hasil diatas diperoleh hasil nilai p 0.308 ($p > 0.5$) yang berarti tidak

Terdapat korelasi yang bermakna nilai CT dengan Tingkat keparahan COVID-19. Kemudian juga diuji variabel perancu usia, jenis kelamin, riwayat merokok dan penyakit penyerta terhadap Tingkat keparahan COVID-19 melalui uji analisis multivariat dengan syarat $p < 0.25$ dan lebih dari satu variabel perancu, namun pada hasil penelitian ini tidak berlanjut pada analisis multivariat, karena pada saat pengujian bivariat variabel-variabel perancu dengan tingkat keparahan COVID-19 memiliki hasil nilai $p > 0.25$.

PEMBAHASAN

Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada bulan Januari 2021 adanya virus corona varian Delta (B.1.617.2) di Indonesia dan kasusnya semakin melonjak karena varian delta ialah suatu jenis mutan dari virus COVID-19 yang dapat menular lebih cepat dan berpotensi tinggi menyebabkan keparahan yang lebih berat dibanding varian virus COVID-19 lainnya (Rashedi *et al.*, 2022).

Perubahan genom virus SARS-CoV2 telah terdeteksi yang mengakibatkan munculnya varian baru. Peningkatan penularan varian delta telah dikaitkan dengan peningkatan mutasi kritis seperti D614G, L452R, P681R, K417N, dan T478K pada situs RBD dan NTD dari protein S SARS-CoV-2 varian delta yang akan berdampak meningkatkan transmisi penularan, kemampuan untuk menghindari respons imun dan antibodi

penetralisir yang diinduksi vaksin (NABs) karena meningkatnya afinitas protein S dengan ACE2 sehingga menurunkan kemanjuran vaksin dan meningkatkan derajat keparahan secara signifikan (Mccallum et al., 2021).

Peran sistem imun tubuh memegang kunci utama terhadap masuknya kuman penyebab penyakit, termasuk patogen virus SARS-CoV-2 yang menyebabkan COVID-19, sistem imunitas tubuh memainkan peran sentral dalam perkembangan penyakit yang lebih parah, saat terjadinya infeksi virus SARS-CoV-2, IL-6 memiliki peran utama dalam terjadinya badai sitokin tersebut, dikarenakan sifatnya yang pleiotropic (mampu mengontrol dua jalur respons imun sekaligus), yakni dari jalur respon imun anti-inflamasi IL-6 berubah menjadi jalur pro-inflamasi sehingga terjadinya ketidakseimbangan dan meningkatnya produksi sitokin pro-inflamasi kemudian dapat memicu terjadinya badai sitokin (Mccallum et al., 2021).

IL-6 juga berperan dalam pematangan sel T naif menjadi sel T efektor, ekspresi VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) pada sel endotel, permeabilitas vaskular meningkat, dan kontraktilitas miokard menurun, hal tersebut berkontribusi terhadap kerusakan organ hingga kematian pada pasien COVID-19 (Gatti et al., 2021).

Produksi sitokin yang tidak terkendali ini memicu badai sitokin yang diikuti dengan hiperinflamasi, kerusakan organ dan dengan cepat memperburuk penyakit dalam kondisi parah (Biswas et al., 2022). Sehingga, dapat disimpulkan terkait pembahasan diatas, dari jumlah sitokin yang dihasilkan tersebut, sistem imun sangat mempengaruhi dengan terjadinya keparahan pada pasien COVID-19.

Kekurangan dalam penelitian ini dilakukan hanya terfokus pada satu varian virus SARS-CoV-2 yang dilakukan pada bulan Januari-Juni pada tahun 2021, yang mana pada periode tersebut sedang maraknya COVID-19 varian delta, yaitu salah satu mutan yang sangat ganas dibanding virus varian COVID-19 lainnya.

Kemudian kekurangan lainnya pada penelitian ini adalah pengambilan data oleh DPJP rekam medis hanya berdasarkan anamnesis semata, sehingga penilaian terkait komorbid tidak akurat dan penggunaan data sekunder, dimana peneliti hanya melihat data dari rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA)

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian observasional analitik mengenai korelasi nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung (RSISA) Semarang, maka dapat disimpulkan tidak terdapat korelasi antara nilai CT dengan tingkat keparahan COVID-19 di RSISA Semarang.

Saran untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian selain pada periode Januari-Juni 2021, yang berguna untuk mengetahui tingkat keparahan dan infektivitas dari varian COVID-19 lainnya, yang kemudian dapat dibandingkan dengan varian delta.

DAFTAR PUSTAKA

- Alhaidari, F., Almuhaideb, A., Alsunaidi, S., Ibrahim, N., Aslam, N., Khan, I. U., Shaikh, F., Alshahrani, M., Alharthi, H., Alsenbel, Y., & Alalharith, D. (2021). E-triage systems for covid-19 outbreak: Review and recommendations. In *Sensors* (Vol. 21, Issue 8). <https://doi.org/10.3390/s21082845>
- Aniek Puspitosari, & Ninik Nurhidayah. (2022). Pengaruh Progressive Muscle Relaxation Terhadap Tingkat Hipertensi Pada Middle Adulthood Di Desa Kemiri Kecamatan Kebakkramat Kabupaten Karanganyar. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 2(2), 1–5. <https://doi.org/10.55606/jikki.v2i2.274>
- Boechat, J. L., Chora, I., Morais, A., & Delgado, L. (2021). The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology – Current perspectives. *Pulmonology*, 27(5), 423–437. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.03.008>
- Brier, J., & lia dwi jayanti. (2020). *Tinjauan Pustaka*. 21(1), 1–9. <http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JKM/article/view/2203>
- Bruns, D. P., Kraguljac, N. V., & Bruns, T. R. (2020). COVID-19: Facts, Cultural Considerations, and Risk of Stigmatization. *Journal of Transcultural Nursing*, 31(4), 326–332. <https://doi.org/10.1177/1043659620917724>
- Cardone, M., Yano, M., Rosenberg, A. S., & Puig, M. (2020). Lessons Learned to Date on COVID-19 Hyperinflammatory Syndrome: Considerations for Interventions to Mitigate SARS-CoV-2 Viral Infection and Detrimental Hyperinflammation. *Frontiers in Immunology*, 11(May). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01131>
- Ciotti, M., Ciccozzi, M., Terrinoni, A., Jiang, W. C., Wang, C. Bin, & Bernardini, S. (2020). The COVID-19 pandemic. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(6), 365–388. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>
- Dafallah Albashir, A. A. (2020). The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 20(4), E109–E113. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.2020-0239>
- Dahlan, M. S. (2017). *Metode MSD: Pintu Gerbang Memahami Epidemiologi, Biostatistik, dan Metode Penelitian* (2nd ed.). PT. Epidemiologi Indonesia.
- Damo, N. Y., Porotu'o, J. P., Rambert, G. I., & Rares, F. E. S. (2021). Diagnostik Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) dengan Pemeriksaan Laboratorium Mikrobiologi Klinik. *Jurnal E-Biomedik*, 9(1), 77–86. <https://doi.org/10.35790/ebm.v9i1.31899>
- Elviani, R., Anwar, C., & Januar Sitorus, R. (2021). Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19. *JAMBI MEDICAL JOURNAL “Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan,”*

9(1), 204–209. <https://doi.org/10.22437/jmj.v9i1.11263>

- Ernawati, A. (2021). Tinjauan Kasus COVID-19 Berdasarkan Jenis Kelamin, Golongan Usia, dan Kepadatan Penduduk di Kabupaten Pati. *Jurnal Litbang: Media Informasi Penelitian, Pengembangan Dan IPTEK*, 17(2), 131–146. <https://doi.org/10.33658/jl.v17i2.280>
- Gennaro, F. Di, Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racalbuto, V., Veronese, N., & Smith, L. (2020). Fasting as a Way to Boost Your Immune System | Universitas Gadjah Mada. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2690), 1–11. <https://www.ugm.ac.id/en/news/19336-fasting-as-a-way-to-boost-your-immune-system>
- Grace, C. (2020). Manifestasi Klinis dan Perjalanan Penyakit pada Pasien Covid-19. *Majority*, 9, 49–55.
- Harrison, A. G., Lin, T., & Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*, 41(12), 1100–1115. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
- Karya, K. W. S., Suwidnya, I. M., & Wijaya, B. S. (2021). Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19. *Intisari Sains Medis*, 12(2), 708–717. <https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.1143>
- Kementerian Kesehatan RI. (2020). Pedoman Pencegahan dan Pengendalian CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) Revisi ke-5. *Jakarta: Kementerian Kesehatan Indonesia*, 5(2), 1–214.
- Kementrian Kesehatan. (2020). Pedoman COVID REV-4. *Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)*, 1(Revisi ke-4), 1–125.
- Kreutz, R., Algharably, E. A. E. H., Azizi, M., Dobrowolski, P., Guzik, T., Januszewicz, A., Persu, A., Prejbisz, A., Riemer, T. G., Wang, J. G., & Burnier, M. (2020). Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: Implications for covid-19. *Cardiovascular Research*, 116(10), 1688–1699. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>
- Lim, J. H., Jung, H. Y., Choi, J. Y., Park, S. H., Kim, C. D., Kim, Y. L., & Cho, J. H. (2020). Hypertension and electrolyte disorders in patients with COVID-19. *Electrolyte and Blood Pressure*, 18(2), 23–30. <https://doi.org/10.5049/EBP.2020.18.2.23>
- Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li, W., Wang, B., Sutter, K., Trilling, M., Lu, M., Dittmer, U., & Yang, D. (2020). Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 491–494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
- Marzuki, I. (2021). *COVID-19: Seribu Satu Wajah – KITA MENULIS* (Issue February).

<https://kitamenulis.id/2021/02/05/covid-19-seribu-satu-wajah/>

- Mohamed, M. S., Moulin, T. C., & Schiöth, H. B. (2021). Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*, 71(1), 3–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02536-6>
- Nile, S. H., Nile, A., Qiu, J., Li, L., Jia, X., & Kai, G. (2020). COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 53, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>
- Osler, S. (2020). Coronavirus Outbreak. *American Bar Association and a Committee of Publishers and Associations.*, 1–83.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia. (2020). *Arti Klinis Nilai CT* (pp. 1–4). <https://pamki.or.id/wp-content/uploads/2020/08/Arti-Klinis-Nilai-Ct.pdf>
- Pietrobon, A. J., Teixeira, F. M. E., & Sato, M. N. (2020). Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Frontiers in Immunology*, 11(October), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579220>
- Pinto, B. G. G., Oliveira, A. E. R., Singh, Y., Jimenez, L., Gonçalves, A. N. A., Ogawa, R. L. T., Creighton, R., Peron, J. P. S., & Nakaya, H. I. (2020). ACE2 expression is increased in the lungs of patients with comorbidities associated with severe COVID-19. *Journal of Infectious Diseases*, 222(4), 556–563. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa332>
- Punchoo, R., Bhoora, S., & Bangalee, A. (2022). Laboratory considerations for reporting cycle threshold value in COVID-19. *Electronic Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 33(2), 80–93.
- Putri, Putra, & Mariko. (2021). Majalah Kedokteran Andalas. *Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 Di Sumatera Barat*, 44(2), 104–111.
- Rabaan, A. A., Tirupathi, R., Sule, A. A., Aldali, J., Mutair, A. Al, Alhumaid, S., Muzahed, Gupta, N., Koritala, T., Adhikari, R., Bilal, M., Dhawan, M., Tiwari, R., Mitra, S., Emran, T. Bin, & Dhama, K. (2021). Viral dynamics and real-time rt-pcr ct values correlation with disease severity in covid-19. *Diagnostics*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061091>
- Rao, S. N., Manissero, D., Steele, V. R., & Pareja, J. (2020). A Narrative Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19. *Infectious Diseases and Therapy*, 9(3), 573–586. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00324-3>
- Rhee, C., Kanjilal, S., Baker, M., & Klompas, M. (2021). Duration of Severe Acute

-
- Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation? *Clinical Infectious Diseases*, 72(8), 1467–1474. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1249>
- Santos-López, G., Cortés-Hernández, P., Vallejo-Ruiz, V., & Reyes-Leyva, J. (2021). Sars-cov-2: Basic concepts, origin and treatment advances. *Gaceta Medica de Mexico*, 157(1), 84–89. <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000524>
- Sen, S., Chakraborty, R., Kalita, P., & Pathak, M. P. (2021). Diabetes mellitus and COVID-19: Understanding the association in light of current evidence. *World Journal of Clinical Cases*, 9(28), 8327–8339. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i28.8327>
- Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861–880. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
- Singanayagam, A., Patel, M., Charlett, A., Bernal, J. L., Saliba, V., Ellis, J., Zambon, M., & Gopal, R. (2020). Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. 60(May), 1–5.
- Singh, D., Mathioudakis, A. G., & Higham, A. (2022). Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 28(2), 76–83. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000834>
- Singhal, T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian Journal of Pediatrics*, 87(4), 281–286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
- Sukmana, M., & Yuniarti, F. A. (2020). The Pathogenesis Characteristics and Symptom of Covid-19 in the Context of Establishing a Nursing Diagnosis. *Jurnal Kesehatan Pasak Bumi Kalimantan*, 3(1), 21. <https://doi.org/10.30872/j.kes.pasmi.kal.v3i1.3748>
- Surtaryo, Sabrina, dea sella, Sagoro, L., & Yang, N. (2020). Buku Praktis Penyakit Virus Corona 19 (COVID-19). In *Gadjah Mada University Press* (Vol. 53, Issue 9). https://pustaka-digital.kemdikbud.go.id/slims/index.php?p=show_detail&id=1931
- Tang, Y., Schmitz, J. E., Persing, D. H., & Stratton, C. W. (2020). crossm Challenges. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(6), 1–9.
- Trunfio, M., Venuti, F., Alladio, F., Longo, B. M., Burdino, E., Cerutti, F., Ghisetti, V., Bertucci, R., Picco, C., Bonora, S., Perri, G. Di, & Calcagno, A. (2021). COVID-19 Symptomatic Patients. *Viruses*, 13(281), 1–14.
- Vandenberg, O., Martiny, D., Rochas, O., van Belkum, A., & Kozlakidis, Z. (2021). Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(3), 171–183. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00461-z>

-
- Weissleder, R., Lee, H., Ko, J., & Pittet, M. J. (2020). COVID-19 diagnostics in context. *Science Translational Medicine*, 12(546), 1–6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc1931>
- Willim, H. A., Ketaren, I., & Supit, A. I. (2020). Dampak Coronavirus Disease 2019 terhadap Sistem Kardiovaskular. *E-CliniC*, 8(2), 237–245. <https://doi.org/10.35790/ecl.v8i2.30540>
- Xu, M., Wang, D., Wang, H., Zhang, X., Liang, T., Dai, J., Li, M., Zhang, J., Zhang, K., Xu, D., & Yu, X. (2020). COVID-19 diagnostic testing: Technology perspective. *Clinical and Translational Medicine*, 10(4), 1–15. <https://doi.org/10.1002/ctm2.158>
- Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R., Wu, Y., Huang, J., Lian, N., Deng, Y., & Lin, S. (2020). The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 1915–1921. <https://doi.org/10.1002/jmv.25889>