

## Hubungan Antara CT Value pada Test RT-PCR Terhadap Parameter Klinis Pasien COVID-19

Josi Jeremia Manurung<sup>1</sup>, Asep Sukohar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Deteksi SARS-CoV-2 dengan *reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) pada spesimen usap nasofaring adalah metode diagnostik utama untuk COVID-19, biasanya dilaporkan secara kualitatif sebagai hasil positif atau negatif menggunakan cut-off yang ditentukan, baik berdasarkan nilai CT atau terintegrasi dengan algoritma otomatis yang menafsirkan parameter berbeda dari amplifikasi potensial. Nilai CT berbanding terbalik dengan jumlah virus dalam sampel. Akibatnya, nilai CT secara tidak langsung dapat menunjukkan tingkat aktivitas replikasi virus, yang mempengaruhi infektivitas SAR-CoV-2 pada pasien, namun Ini tidak membedakan antara virus menular dan tidak menular. Penelitian sebelumnya menyatakan nilai CT value < 25 memiliki nilai mortalitas sampai 46 %, sehingga disimpulkan bahwa nilai CT<25 secara independen dikaitkan dengan mortalitas di antara pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19. Dan juga nilai CT dapat digunakan alat sederhana yang berpotensi dan dapat diakses secara luas untuk memprediksi dan memodelkan dinamika epidemiologi pada tingkat populasi. Tetapi Beberapa penelitian menyatakan tidak adanya korelasi antara nilai CT dengan tingkat keparahan, pada kelompok pneumonia dan non pneumonia, pasien simptomatik dan asimtomatik, ada atau tidak nya disfungsi penciuman atau pengecapan, serta terhadap leukosit, neutrofil, limfosit, trombosit dan protein C-reaktif. Banyak faktor yang mempengaruhi nilai CT seperti waktu pengambilan sampel, metode pengambilan sampel, perangkat yang digunakan, dan ketrampilan dari tenaga kesehatan tersebut menjadi bias yang dapat mempengaruhi Nilai CT. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut korelasi nilai CT pada pasien COVID-19.

**Kata Kunci:** COVID-19, Nilai CT, RT-PCR, SARS-CoV-2

## Relationship Between CT Value on RT-PCR Test and Clinical Parameters of COVID-19 Patients

### Abstract

Detection of SARS-CoV-2 by reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) on nasopharyngeal swab specimens is the primary diagnostic method for COVID-19, usually reported qualitatively as positive or negative using defined cut-offs, either based on values. CT or integrated automated algorithms that interpret different parameters of potential amplification. The CT value is inversely related to the number of viruses in the sample. Consequently, CT values can indirectly indicate the level of viral replication activity, which affects SAR-CoV-2 infectivity in patients, but this does not differentiate between infectious and non-infectious viruses. Previous research stated that a CT value <25 had a mortality value of up to 46%, so it was realized that a CT value < 25 was independently associated with mortality of patients hospitalized with COVID-19. CT value can be used with simple and widely accessible tools to predict and model epidemiological dynamics at the population level. However, several studies stated that there was no CT value with severity, in the pneumonia and non-pneumonia groups, symptomatic and asymptomatic patients, the presence or absence of olfactory or tasting dysfunction, as well as against leukocytes, neutrophils, lymphocytes, platelets and C-reactive protein. Many factors that influence CT scores such as sampling, sampling method, and skills of the health worker are biased which can influence CT scores. Further research is needed on the value of CT in COVID-19 patients..

**Keywords:** COVID-19, CT value, RT-PCR, SARS-CoV-2

Korespondensi: Josi Jeremia ., alamat Jl. Cengkeh No. 14/49, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, hp 082366811581, e-mail: [josijeremia@gmail.com](mailto:josijeremia@gmail.com)

### Pendahuluan

Kumpulan kasus "pneumonia virus tidak jelas" di Wuhan, Cina, dirinci ke Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada 31 Desember 2019.<sup>1</sup> Sebuah virus korona, bernama *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) melalui investigasi pengurutan yang mendalam. Episode penyakit

virus korona (COVID-19) 2019, yang diumumkan sebagai krisis kesejahteraan umum yang menjadi perhatian internasional (PHEIC), telah menimbulkan kekhawatiran yang kuat di seluruh dunia. Keadaan episode COVID-19 di China berada di bawah kendali, tetapi masih merusak kerangka kerja terapeutik di seluruh dunia.<sup>2</sup>

Pasien yang terinfeksi severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) menunjukkan keparahan penyakit yang berbeda, mulai dari tidak adanya gejala hingga memerlukan perawatan intensif dan hasil yang buruk. Oleh karena itu, kemampuan untuk memprediksi kemungkinan prognosis dan penularan pasien saat diagnosis akan sangat membantu keputusan pengobatan dan manajemen pasien.<sup>3</sup>

Pasien yang terkontaminasi SARS-CoV-2 tampak memiliki tingkat keparahan infeksi yang berbeda, mulai dari yang tidak ada indikasi hingga membutuhkan perawatan yang serius hingga menimbulkan kematian. Selanjutnya, kemampuan untuk meramalkan kemungkinan prognosis dan penularan pasien pada saat terdiagnosis akan sangat membantu pilihan pemberian dan pengobatan yang persisten.

Deteksi SARS-CoV-2 dengan *reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) pada spesimen usap nasofaring adalah metode diagnostik utama untuk COVID-19. Data mengenai nilai *cycle threshold* (CT), yang berbanding terbalik dengan jumlah RNA salinan virus, telah digunakan sebagai kesimpulan dari *viral load*.<sup>4</sup>

Dalam pengaturan klinis, hasil tes diagnostik SARS-CoV-2 RT-PCR biasanya dilaporkan secara kualitatif sebagai hasil positif atau negatif menggunakan cut-off yang ditentukan, baik berdasarkan nilai CT atau terintegrasi dengan algoritma otomatis yang menafsirkan parameter berbeda dari amplifikasi potensial; Nilai CT sendiri biasanya tidak dilaporkan. Saat ini tidak jelas apakah nilai CT pada RT-PCR SARS CoV-2 dapat dimanfaatkan untuk menentukan tingkat keparahan serta keputusan manajemen pasien.<sup>5</sup>

## Isi

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) telah melanda dunia secara mengejutkan selama satu tahun ini. Menurut laporan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) terbaru pada 20 Februari 2021, ada 110.384.747 kasus yang dikonfirmasi dan 2.444.074 kematian di seluruh dunia, dengan 1.263.299 kasus dikonfirmasi dan 34.152 kematian dilaporkan

di Indonesia. Saat membahas epidemiologi virus, diperlukan pemahaman yang menyeluruh tentang penularannya.

SARS-CoV-2, agen penyebab Covid-19, cara penularan utama adalah melalui tetesan pernapasan dan rute kontak langsung atau tidak langsung.<sup>6,7</sup> Hal ini terjadi ketika seseorang melakukan kontak dekat dengan orang yang terinfeksi yang memiliki gejala pernapasan atau kontak pada droplet pada suatu kejadian seperti berbicara atau bersanyi. Jadi, individu yang tidak terinfeksi terpapar pada bagian mukosa dan konjungtiva oleh droplet yang berisi SARS-CoV-2.

Kontak tidak langsung melalui suatu objek yang dicurigai infeksius juga dapat menjadi sumber infeksi saat dipindahkan dari permukaan yang telah terkontaminasi, ke mulut, hidung, atau mata. Meskipun epidemiologi SARS-CoV-2 tidak mendukung penularan melalui udara di tempat umum, semakin banyak penelitian yang mengarah ke rute tersebut.

Penularan lain yang kurang umum untuk infeksi mungkin termasuk cairan tubuh yang berbeda (misalnya seksual, feses, dan darah). Peran pasti dari penularan asimtomatik dalam wabah COVID-19 belum sepenuhnya dipahami, tetapi diyakini memiliki kontribusi penting terhadap penyebaran virus yang cepat. SARS-CoV-2 RNA mungkin terdeteksi 1-3 hari sebelum timbulnya gejala. Jumlah virus tertinggi sekitar hari timbulnya gejala, diikuti oleh penurunan bertahap dari waktu ke waktu. RT-PCR positif dapat berlangsung selama 1-2 minggu untuk pasien asimtomatik, dan hingga 3 minggu untuk pasien dengan penyakit ringan hingga sedang.<sup>8</sup>

*Novel coronavirus* [severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)], yang awalnya muncul pada Desember 2019 di Wuhan, Cina, dengan cepat menyebar ke banyak negara, mengakibatkan pandemi penyakit baru virus corona 2019 (COVID-19). Pandemi ini menyebabkan masalah kesehatan manusia dan penurunan ekonomi dunia. Meskipun *novel coronavirus* (SARS-CoV-2) dapat menyebabkan pneumonia virus yang parah dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), menunjukkan tingkat kematian yang tinggi sebesar 12-45% di antara pasien yang

mebutuhkan perawatan di ICU, kebanyakan pasien tidak bergejala atau memiliki gejala sedang.<sup>9,10,11</sup>

Coronavirus adalah virus RNA beruntai tunggal, positif, dan terselubung. Ia diketahui menginfeksi berbagai spesies inang dan dibagi menjadi empat jenis;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , dan  $\delta$  berdasarkan struktur genomnya. Virus COVID-19 termasuk dalam kelompok  $\beta$  dan terdiri dari empat protein struktural; *Spike (S)*, *membrane (M)*, *envelop (E)* dan *nucleocapsid (N)* dan virus memiliki karakteristik *spike (S glycoprotein)* yang memancar dari permukaan virus [22]. Gen untuk protein N dan E digunakan sebagai target untuk amplifikasi dalam berbagai pengujian RT-PCR yang dikombinasikan dengan *open reading frame 1 (ORF1) ab*, dan gen *RNA-dependent RNA polymerase (RdRP)*.<sup>12</sup>

*Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)* adalah teknik laboratorium yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan materi genetik tertentu melalui proses amplifikasi biokimia menggunakan enzim dan didasarkan pada pengenalan target tertentu. Materi genetik mencakup DNA dan RNA, tetapi dalam konteks RT-PCR, RNA yang terdeteksi. SARS-CoV-2 memiliki genom RNA. Manfaat utama dari RT-PCR adalah kemampuannya untuk mendeteksi sejumlah kecil RNA patogen dalam waktu yang sangat singkat. Oleh karena itu RT-PCR telah merevolusi kecepatan dan sensitivitas diagnostik klinis dan dapat diadaptasi untuk pengujian secara luas melalui penggunaan otomatisasi dengan mengurangi kebutuhan akan keahlian teknis. Penerapan modern RT-PCR memungkinkan reaksi dipantau selama setiap tahap, yang dikenal sebagai RT-PCR waktu nyata. Ambang batas siklus (CT) dapat didefinisikan sebagai nomor siklus termal di mana sinyal fluoresen melebihi dari dasar dan dengan demikian melewati ambang batas untuk menunjukkan positif.<sup>13</sup>

Diagnosis COVID-19 dikonfirmasi dengan RT-PCR, yang mendeteksi asam nukleat virus baik dalam dahak, air liur, atau cairan hidung dari pasien.<sup>14</sup> RT-PCR menghasilkan nilai ambang batas (CT), yang didefinisikan sebagai jumlah siklus amplifikasi yang diperlukan untuk mencapai ambang batas deteksi asam nukleat virus. Nilai CT berbanding terbalik dengan

jumlah virus dalam sampel. Akibatnya, nilai CT secara tidak langsung dapat menunjukkan tingkat aktivitas replikasi virus, yang mempengaruhi infektivitas SAR-CoV-2 pada pasien. Jumlah SARS-CoV-2 yang lebih tinggi telah terdeteksi di hidung daripada di tenggorokan.<sup>15</sup> Meskipun sensitivitasnya tinggi dan aplikasinya lebih luas, RT-PCR memiliki batasan penting. Ini tidak membedakan antara virus menular dan tidak menular. Berbagai penelitian tentang Penularan virus pada pasien COVID-19 ringan dan berat selama rawat inap menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 RNA dapat terdeteksi di saluran pernapasan masing-masing hingga 21, 32 dan 34 hari.<sup>16,17</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa nilai CT yang lebih rendah dikaitkan dengan kemungkinan kultur virus yang lebih tinggi. Dalam satu studi, infektivitas (didefinisikan sebagai pertumbuhan dalam kultur sel) berkurang secara signifikan ketika nilai RT-PCR CT lebih dari 24.<sup>18</sup> Di sisi lain, La Scola, dkk telah melaporkan bahwa pasien dengan nilai CT  $\geq 34$  tidak menular dan dapat dipulangkan dari rumah sakit atau pusat perawatan.<sup>19</sup> Tetapi menurut penelitian Dahdouh dkk, saat ini penggunaan nilai CT sebagai ukuran langsung dari jumlah virus SARS-CoV-2 harus dilakukan dengan hati-hati karena bukan merupakan ukuran standar jumlah virus dalam sampel klinis, Nilai CT tidak dapat digunakan sebagai alat yang khas untuk mengidentifikasi pasien yang dapat menginfeksi meskipun PCR SARSCoV-2 positif. Penelitian berbeda menunjukkan bahwa pertumbuhan virus dapat diperoleh dengan CT tinggi. Hasil kami juga menunjukkan bahwa saat pengambilan sampel setelah timbulnya gejala merupakan variabel penting yang harus diperhitungkan.<sup>20</sup>

Hasil Penelitian nilai CT terhadap tingkat keparahan klinis pasien COVID-19 tidak dapat menunjukkan korelasi apa pun. Meskipun pasien dengan penyakit ringan memiliki nilai CT yang lebih rendah dan kemungkinan viral load yang lebih tinggi, mereka juga telah dites lebih awal (3 hari) dibandingkan pasien dengan penyakit berat (5 hari). Namun pada pasien dengan penyakit parah, nilai CT dari mereka yang meninggal secara signifikan lebih rendah daripada mereka yang bertahan; tetapi pada saat yang sama pasien ini memiliki durasi

gejala yang lebih pendek sebelum pengujian (3 hari dibandingkan 5 hari).<sup>21</sup> Demikian pula, penelitian lain tidak menemukan perbedaan antara *viral load* yang ditentukan oleh nilai CT antara pasien yang bergejala dan tanpa gejala.<sup>22</sup>

Studi nasional multisenter retrospektif yang dilakukan Abdulrahman, dkk yang pertama dan terbesar hingga saat ini menunjukkan kemungkinan korelasi antara nilai CT dan rasio tes positif dalam suatu populasi. Nilai CT dapat digunakan alat sederhana yang berpotensi dan dapat diakses secara luas untuk memprediksi dan memodelkan dinamika epidemiologi pada tingkat populasi. Selain itu, status simptomatik dikaitkan dengan nilai CT yang lebih rendah. Ini menegaskan kembali kebutuhan untuk mengembangkan model multivariabel untuk memperkirakan pandemi virus, mungkin termasuk nilai CT.<sup>23</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Asai, dkk. Membandingkan nilai CT pada 2 kelompok terkonfirmasi COVID-19 yang pneumonia dan non - pneumonia, hasilnya tidak ada perbedaan statistik dari nilai CT awal dan nilai CT yang diperiksa ulang. Pemeriksaan ulang SARS-CoV2 RT-PCR nasofaring dilakukan ketika pasien membaik di semua kasus dan juga Nilai CT awal tidak berkorelasi dengan lamanya pasien dirawat dirumah sakit.<sup>24</sup> Studi lain mengidentifikasi bahwa nilai CT dan keberadaan virus yang menular didapatkan hasil yang sama pada sampel dari orang yang asimtomatik dan presimptomatik, dibandingkan dengan mereka yang simptomatik, dan merupakan salah satu laporan pertama tentang isolasi virus dari kasus yang asimtomatik.<sup>17</sup>

Ryan HW, dkk hipotesis bahwa terdapat korelasi antara nilai CT dari RT-PCR untuk virus SARS-CoV-2 dan tingkat keparahan disfungsi penciuman dan pengecapan. Namun, pada penelitian yang sudah dilakukan tidak menemukan korelasi antara nilai CT dari PCR untuk masing-masing pasien dan ada atau tidak adanya disfungsi penciuman dan pengecapan. Selain itu, tidak ada korelasi antara waktu pemulihan untuk kedua gejala pada setiap individu pasien dengan nilai CT mereka. Hasil ini memberi kesan bahwa keparahan gangguan

penciuman atau gangguan pengecapan dan pemulihan mungkin tidak terkait dengan *viral load* dan aktivitas. Asumsi kami tentang korelasi positif antara viral load dan tingkat keparahan gangguan penciuman dan rasa pada COVID-19 tidak valid, dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi faktor risiko yang berkorelasi dengan tingkat keparahan gangguan bau dan rasa pada COVID-19.<sup>25</sup>

Penelitian menyelidiki hubungan antara faktor klinis, temuan pencitraan, dan nilai CT. Tidak ada korelasi signifikan yang ditemukan dalam hal leukosit, neutrofil, limfosit, trombosit, dan protein C-reaktif. Sebaliknya, lesi paru dengan batas yang sulit ditentukan pada CT scan paru berkorelasi negatif dengan nilai CT, yaitu, lesi paru dengan batas yang sulit ditentukan pada CT scan paru menunjukkan nilai CT yang lebih rendah, yang berpotensi menunjukkan presentasi yang lebih parah dari penyakit dan hubungan antara perubahan CT Scan *follow up* dan nilai CT. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perubahan yang progresif pada CT Scan *follow up* berkorelasi negatif dengan nilai CT, yaitu, pasien dengan nilai CT yang lebih rendah cenderung menunjukkan perubahan yang progresif pada CT Scan *follow up*.<sup>26</sup>

Baru-baru ini, kemampuan nilai CT untuk mencerminkan viral load yang berdampak pada tingkat keparahan klinis COVID-19 sebenarnya telah dipertanyakan. Para ahli menyatakan bahwa nilai CT untuk spesimen bervariasi antara kit dan teknik yang berbeda (termasuk gen target, primer, dan nilai fluoresensi ambang) dan nilai CT dapat bervariasi di antara berbagai rangkaian kit yang sama.<sup>27</sup> 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 sampel yang dikumpulkan kemudian saat sakit.<sup>28</sup> Kompetensi teknis orang yang melakukan pengujian, kalibrasi peralatan dan ketrampilan analisis yang

menginterpretasikan hasil dapat menjadi bias yang dapat mempengaruhi nilai Ct. Dengan alasan tersebut bahwa nilai CT tidak bisa digunakan sebagai penentuan tingkat keparahan pada pasien terkonfirmasi COVID-19.<sup>23</sup>

### Simpulan

Dalam penggunaan nilai CT dalam menentukan beberapa parameter klinis pada pasien COVID-19 belum bisa digunakan secara pasti, dikarenakan banyak faktor yang mempengaruhi nilai CT seperti waktu pengambilan sampel, metode pengambilan sampel, alat yang digunakan, dan ketrampilan dari tenaga kesehatan tersebut menjadi bias yang dapat mempengaruhi Nilai CT. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut korelasi nilai CT pada pasien COVID-19

### Daftar Pustaka

1. WHO. Novel Coronavirus – China; 2020 [diperbarui tanggal 20 febuari 2021; disitasi tanggal 21 febuari 2021]. tersedia dari <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en>.
2. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, dkk. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J*. 2020; 133:1015–24.
3. Poletti P, Tirani M, Cereda D, Trentini F, Guzzeta G, Sabatino G, dkk. Probability of symptoms and critical disease after SARSCoV-2 infection. *arXiv*. 2020; 2006.08471.
4. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance, 14 January 2020. World Health Organization; 2020.
5. Rao NS, Manissero D, Steele VR, Pareja J. A Narrative Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19. *Infect Dis Ther*. 2020; 9:573–86
6. WHO, World health organization Global report Corona virus disease; 2020 [diperbarui tanggal 20 febuari 2021; disitasi tanggal 21 febuari 2021]. Tersedia Dari <http://covid19.who.int/>.
7. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, dkk. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environment international*. 2020 ;144:106039.
8. WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions: scientific brief, 09 July 2020. World Health Organization; 2020
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, dkk. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395: 497-506.
10. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105924.
11. WHO. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19); 2020 [diperbarui tanggal 20 febuari 2021; disitasi tanggal 21 febuari 2021]. Tersedia dari <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
12. Choudhuri J, Carter J, Nelson R, Skalina K, Osterbur-Badhey M, Johnston A, dkk. SARS-CoV-2 PCR cycle threshold at hospital admission associated with patient mortality. *PLoS ONE*. 2020; 15(12): e0244777
13. Public Health England, Understanding cycle threshold (Ct) in SARS-CoV-2 RT-PCR A guide for health protection teams. London: Public Health England; 2020
14. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, dkk. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465–9.
15. Joynt GM, Wu WK. Understanding COVID-19: what does viral RNA load really mean?. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:63 .
16. Basile K, McPhie K, Carter I, Alderson S, Rahman H, Donovan L, Kumar S, Tran T, Ko D, Sivaruban T, Ngo C. Cell-based culture of SARS-CoV-2 informs infectivity and safe de-isolation assessments during COVID-19. *medRxiv*. 2020 Jan 1.

17. Singanayagam A, Patel M, Charlett A, dkk. Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill* 2020;25(32): pii=2001483.
18. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, Boodman C, Bello A, Hedley A, Schiffman Z, Doan K. Predicting infectious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from diagnostic samples. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Nov 15;71(10):2663-6.
19. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, dkk. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARSCoV-2 patients from infectious disease wards. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020;39(6):1059.
20. Dahdouh E, Lázaro-Perona F, Romero-Gómez MP, Mingorance J, García-Rodríguez J. Ct values from SARS-CoV-2 diagnostic PCR assays should not be used as direct estimates of viral load. *Journal of Infection*. 2021 Mar 1;82(3):414-51.
21. 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 Journal of Medical Microbiology*. 2021 Jan 1;39(1):116-7.
22. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, dkk. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020; 382(12): 1177–9.
23. Abdulrahman A, Mallah S, AlAwadhi AI, Perna S, Janahi E, AlQahtani M. Association between RT-PCR Ct Values and COVID-19 New Daily Cases: A Multicenter Cross-Sectional Study. *medRxiv*. 2020 Jan 1.
24. Asai N, Sakanashi D, Ohashi W, Nakamura A, Yamada A, Kawamoto Y. Could threshold cycle value correctly reflect the severity of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *J Infect Chemother* 27. 2021: 117-9
25. Ryan HWC, Zion WHT, Zenon WCY, Eugene YKT, Kitty SCF, Sandy KYC, COVID-19 Viral Load in the Severity of and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunction. *Laryngoscope*.2020; 130:2680–5.
26. Zhao W, He L, Tang H, Xie X, Tang L and Liu J. The Relationship Between Chest Imaging Findings and the Viral Load of COVID-19. *Front. Med*. 2020; 7:558539.
27. Han MS, Byun JH, Cho Y, Rim JH. RT-PCR for SARS-CoV-2: quantitative versus qualitative. *Lancet Infect Dis* 2020;S1473–3099(20). 30424-2.
28. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized € patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581(7809):465–9.