

COVID-19: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment**Hasan Waliyurrahim Almuwaffaq^{1*} & Rina Lestari²**¹Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;²Staf Pengajar Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;**Article History**Received : September 06th, 2023Revised : September 27th, 2023Accepted : October 12th, 2023

*Corresponding Author:

Hasan Waliyurrahim

Almuwaffaq, Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia; Email:

hasan.almuwaffaq16@gmail.com

Abstract: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a disease of the respiratory system that spreads rapidly throughout the world with significant mortality and morbidity rate. This literature review aims to provide related information, so as to find out how SARS-CoV-2 is transmitted, the latest control, prevention, and treatment strategies. We searched from online databases and used review articles, research, guidelines from professional organizations, such as Ministry of Health Republic of Indonesia. SARS-CoV-2 spreads rapidly through droplets and attacks the respiratory system by binding to the ACE-2 receptor. This virus spreads from symptomatic or asymptomatic people. Diagnostic accuracy can be improved by combining clinical evidence with results from CT-scans and RT-PCR. Management for COVID-19 patients is carried out based on severity. Understanding pathogenesis can help determine the next step in treatment and prevention of COVID-19.

Keywords: COVID-19, diagnosis, pathogenesis, treatment.

Pendahuluan

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Kasus COVID-19 pertama kali muncul di Wuhan, China pada akhir Desember 2019 (Yang and Wang, 2020). Penyakit ini menyerang sistem pernapasan pada manusia dengan gejala klinis yang beragam mulai dari demam, batuk, nyeri tenggorokan hingga komplikasi seperti pneumonia dan ARDS (da Rosa Mesquita *et al.*, 2021). Pada 11 Maret 2020, COVID-19 ditetapkan sebagai pandemi oleh World Health Organization (WHO) karena kasus yang terus meningkat dan menyebar dengan cepat (Chams *et al.*, 2020).

Semua kelompok usia dan jenis kelamin rentan terhadap COVID-19 (Singhal, 2020). Namun, resiko keparahan dan kematian meningkat pada usia yang lebih tua dan jenis kelamin laki-laki (J. Li *et al.*, 2021). Sekitar 50–75% pasien tidak bergejala dan ada sekitar 10% pasien dengan sesak napas, pneumonia berat,

ARDS, dan disfungsi multiorgan (Pascarella *et al.*, 2020). Pasien dengan penyakit komorbid seperti diabetes melitus, hipertensi, penyakit kardiovaskular, penyakit paru kronik, dan gangguan ginjal memiliki resiko tinggi untuk COVID-19 yang parah (Garg *et al.*, 2020). Per 5 Maret 2020, ada sekitar 96.000 kasus COVID-2019 dan 3300 kematian yang dilaporkan dari 87 negara (Singhal, 2020). Penyakit ini terus berkembang pesat, setahun sejak COVID-19 muncul tercatat sebanyak 65 juta kasus dengan 1,5 juta kematian di dunia (Simadibrata *et al.*, 2020). Per 11 Februari 2022, lebih dari 400 juta kasus telah dilaporkan, dengan hampir 6 juta kematian dari 200 negara di seluruh dunia (Chams *et al.*, 2020; Myoung, 2022)

Virus SARS-CoV-2 merupakan virus corona baru yang ditemukan pada pasien dengan pneumonia yang pada saat itu belum diketahui penyebabnya di Wuhan, Provinsi Hubei, China pada akhir Desember 2019 (Chams *et al.*, 2020). Virus ini adalah virus RNA beruntai tunggal positif yang termasuk dalam Nidovirales, keluarga Coronaviridae, subfamili

Coronavirinae (Aimrane *et al.*, 2022). Berbeda dengan SARS-CoV dan MERS-CoV, virus ini dapat ditularkan dari orang yang tidak bergejala (Johansson *et al.*, 2021). Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memberikan informasi terkini mengenai patogenesis, penatalaksanaan, dan diagnosis COVID-19.

Bahan dan Metode

Tinjauan pustaka ini, kami melakukan pencarian pada pangkalan data daring, yaitu PubMed dengan menggunakan kata kunci pencarian “*Pathogenesis and Diagnosis and Treatment COVID-19*”. Melalui pencarian yang telah dilakukan dengan menggunakan kata kunci tersebut, kami mendapatkan 20.496 publikasi pada database *PubMed*. Dalam penyusunannya, kami menggunakan *artikel review, research, guideline* dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Berdasarkan hasil pencarian, kami juga menentukan kriteria inklusi dan eksklusi pada sumber yang akan kami gunakan dalam menyusun literature review kami. Kriteria inklusi yang telah kami tetapkan antara lain menggunakan publikasi *free full text* serta publikasi yang menggunakan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Kami juga menggunakan publikasi yang diterbitkan selama lima tahun terakhir, serta publikasi dengan pembahasan yang relevan mengenai patogenesis dan diagnosis COVID-19. Berdasarkan hasil inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, didapatkan 28 publikasi yang digunakan dalam menyusun tinjauan pustaka kami.

Hasil dan Pembahasan

Patogenesis

Virus SARS-CoV-2 sangat menular terutama melalui droplet dan aerosol yang keluar ketika batuk, bersin, maupun saat berbicara. (Sharma, Ahmad Farouk, *et al.*, 2021). Virus yang terhirup masuk akan berinkubasi pada sistem pernapasan dengan masa inkubasi yang bervariasi dari 2 hingga 14 hari (Jin *et al.*, 2020; Singhal, 2020). Sama seperti SARS-CoV, SARS-CoV-2 mengikat reseptor ACE-2 untuk perlekatan, namun virus ini memiliki afinitas pengikatan sepuluh kali lebih kuat (Acosta & Garrigos, 2022). Paru

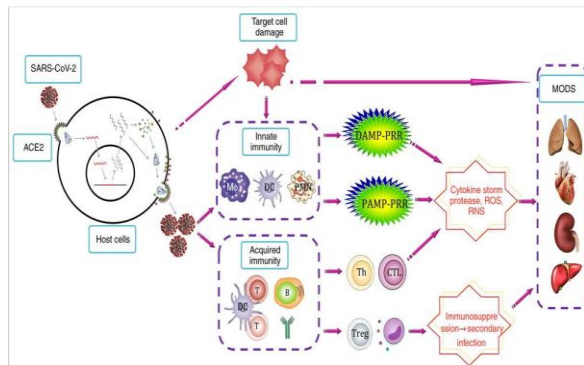
merupakan tempat paling banyak reseptor ACE2 diekspresikan. Selain di paru, reseptor ACE-2 juga diekspresikan di jantung, sistem ginjal, dan saluran pencernaan yang kemungkinan berkontribusi menyebabkan manifestasi di luar sistem pernapasan seperti kegagalan organ multisistem (C. Li *et al.*, 2021; Nadim *et al.*, 2020).

Siklus hidup SARS-CoV-2 dimulai dari perlekatan pada sel tubuh yang mengekspresikan reseptor ACE-2 dengan protein S yang ada di permukaannya. Setelah protein S berikatan dengan reseptor ACE-2 terjadi penetrasi yaitu masuknya virus ke dalam sel melalui fusi membran (Zhou & Ye, 2021). Setelah itu, genom virus akan dilepaskan ke dalam sitosol yang kemudian ditranslasi menjadi berbagai protein diikuti dengan replikasi RNA. Dari hasil translasi dan replikasi akan terjadi perakitan di dalam membran retikulum endoplasma atau sel golgi membentuk nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Setelah maturasi selesai virus baru akan dilepaskan dan melekat pada sel lain. Pelepasan virus secara langsung ini menyebabkan kerusakan sel parenkim seperti sel epitel alveolar (Rauf *et al.*, 2020).

Respon tubuh terhadap infeksi SARS-CoV-2 dimulai dari munculnya sistem kekebalan bawaan sebagai garis pertahanan pertama melawan invasi (Zhou & Ye, 2021). Sistem kekebalan ini membatasi invasi virus, menghilangkan sel yang terinfeksi, dan membantu serta mempercepat pengembangan imunitas adaptif (Diamond & Kanneganti, 2022). Sel kekebalan bawaan seperti makrofag, monosit, sel dendritik, dan neutrofil mendeteksi infeksi virus dengan menggunakan *pattern recognition receptor* (PRR) untuk mengenali *pathogen associated molecular pattern* (PAMP) dan *danger associated molecular patterns* (DAMP) (Ruenjaiman *et al.*, 2021). PRR juga menginduksi pelepasan IFN dan sitokin pro-inflamasi yang membantu membersihkan infeksi, menginduksi kematian sel, dan mempertahankan homeostasis seluler (Diamond & Kanneganti, 2022).

Pelepasan sitokin pro-inflamasi berupa interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10) dan tumor necrosis factor (TNF)- α terjadi secara berlebihan sering terjadi pada kasus COVID-19 berat yang mengarah ke badai sitokin

berkembang menjadi ARDS dan berpotensi kematian (Chen *et al.*, 2021). Neutrofil di sistem kekebalan awal akan membunuh patogen dan membersihkan sel yang terinfeksi dengan cara fagositosis (Reusch *et al.*, 2021). Sel penyaji antigen (APC) seperti makrofag dan sel dendritik (DC) bertugas mengaktifkan sel T naif, yang merupakan pusat dari inisiasi, pengaturan, dan pemeliharaan respons imun (Silva *et al.*, 2022).



Gambar 1. Patogenesis COVID-19 (C. Li *et al.*, 2021)

Respons imun adaptif diaktifkan terutama oleh pertemuan partikel virus dengan APC atau reseptor sel B untuk mempertahankan inang dari virus (Primorac *et al.*, 2022). Sistem kekebalan adaptif terdiri dari tiga jenis sel utama yang memiliki peran masing-masing. Sel B akan membuat antibodi spesifik terhadap SARS-CoV-2, sel CD4 + T yang akan mengatur dan mengembangkan respon terhadap infeksi virus, dan sel CD8 + T membunuh sel yang terinfeksi. (Sette & Crotty, 2021). Pada kasus COVID-19 ringan, respon imun adaptif ini akan meningkat, aktivitas sel CD4 + T dan sel CD8 + T ditingkatkan. Sedangkan pada kasus berat, jumlah sel T CD4+ dan sel T CD8+ semakin berkurang, tetapi aktivitasnya meningkat secara signifikan menjadi hiperaktif. Setelah virus dapat teratasi kekebalan tubuh secara keseluruhan akan pulih ke tingkat fisiologis secara bertahap (Zhou & Ye, 2021).

Kasus pasien COVID-19 berat dapat terjadi disregulasi imun yang dengan cepat dapat berkembang menjadi ARDS, gangguan koagulasi, kegagalan banyak organ seperti jantung, paru, hati, dan ginjal (Robba *et al.*, 2020). Pada pasien COVID-19, jumlah Treg juga berkurang secara signifikan yang dapat

memengaruhi lemahnya efek penghambatan inflamasi, menyebabkan ketidakseimbangan rasio Treg dan Th17 yang meningkatkan risiko gagal napas (Wang *et al.*, 2021).

Manifestasi klinis

Gejala pada COVID-19 dimulai dari gejala nonspesifik ringan hingga gejala berat dengan perburukan yang cepat dan progresif seperti pneumonia berat, disfungsi organ, dan ARDS (Ge *et al.*, 2020). Gejala yang paling sering muncul pada penyakit ini adalah batuk, demam, dan sesak napas. Terdapat juga variasi gejala lain seperti sakit tenggorokan, rinitis, meringang, diare, nyeri kepala, dan nyeri dada (da Rosa Mesquita *et al.*, 2021). Pasien COVID-19 dengan penyakit komorbid, usia lebih tua, dan jenis kelamin laki-laki memiliki resiko tinggi memiliki prognosis yang buruk (Garg *et al.*, 2020; J. Li *et al.*, 2021).

Kriteria manifestasi klinis pada pasien COVID-19 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020): Tidak bergejala, pasien tidak menunjukkan gejala apapun. Sakit dengan gejala ringan, pasien ini memiliki manifestasi klinis yang ringan seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, sakit kepala, nyeri otot, dan gangguan penciuman. Perkembangan perlu diwaspadai pada pasien lansia dan dengan penyakit penyerta karena gejala dan tanda tidak spesifik. Sakit dengan gejala sedang, pasien dengan gambaran pneumonia seperti demam, batuk, sesak napas, dan takipnea. Gejala berat, pasien dengan gambaran pneumonia seperti demam, batuk, dyspnea, dan nafas cepat atau dalam pengawasan infeksi saluran napas. ditambah satu dari: respirasi >30 x/menit, distress pernapasan berat (PaO₂/FiO₂ <300), atau saturasi oksigen <90% pada udara kamar. Pasien dengan gejala kritis, pasien dengan gagal napas, ARDS, syok sepsis, ataupun kegagalan multiorgan.

Diagnosis

Real time polymerase chain reaction (RT-PCR) adalah tes diagnostik berbasis molekuler yang digunakan secara global untuk mendeteksi RNA dari SARS-CoV-2. pemeriksaan ini merupakan *gold standard* untuk mendiagnosis COVID-19 karena memiliki kecepatan dan akurasi yang tinggi dalam menginformasikan infeksi SARS-CoV-2 (Sule & Oluwayelu,

2020). Diagnosis ini menggunakan pengumpulan sampel saluran pernapasan atas melalui apusan nasofaring dan orofaring (Pascarella *et al.*, 2020). RT-PCR menggunakan metode yang melibatkan transkripsi balik RNA SARS-CoV-2 menjadi cDNA, diikuti dengan mengukur viral load menggunakan nilai ambang *cycle threshold* (Ct) (Sharma, Balda, *et al.*, 2021). RT-PCR memiliki Sensitivitas 92,7% (91,4%–94,0%) dengan spesifisitas tinggi untuk SARS-CoV-2, diperkirakan mendekati 100% (Binny *et al.*, 2022).

Computed tomography scan (CT-scan) pada individu dengan COVID-19 memiliki ciri khas *ground-glass opacity*, terutama pada lobus perifer dan bawah, dan konsolidasi area lobular dan subsegmental multipel bilateral, terutama pada pasien ICU. Jumlah segmen paru yang terlibat ditemukan terkait dengan tingkat keparahan penyakit. (Pascarella *et al.*, 2020). CT scan memiliki kekuatan resolusi tinggi dan sensitivitas 95-100%, tetapi batasan utamanya adalah spesifisitasnya yang terbatas yang tidak memungkinkan untuk membedakan kelainan paru yang terkait dengan berbagai agen etiologi selain SARS-CoV-2 dan risiko paparan radiasi kumulatif (Sharma, Balda, *et al.*, 2021). Akurasi diagnostik dapat ditingkatkan dengan menggabungkan bukti klinis dengan hasil dari CT scan dan RT-PCR (Lippi *et al.*, 2020).

Tatalaksana

Tatalaksana untuk pasien terkonfirmasi COVID-19 berdasarkan buku pedoman pencegahan dan pengendalian COVID-19 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020) diantaranya:

a. Pasien COVID-19 tanpa gejala

Pasien COVID-19 tanpa adanya gejala tidak memerlukan rawat inap di Rumah Sakit, tetapi pasien tetap perlu menjalani isolasi selama 10 hari. Selain itu, dilakukan juga pemantauan perkembangan gejala seperti pengukuran suhu tubuh yang dilakukan dua kali sehari.

b. Pasien terkonfirmasi sakit ringan

Pasien dengan gejala ringan perlu melakukan isolasi dengan waktu paling singkat selama 10 hari sejak muncul gejala ditambah 3 hari bebas gejala demam dan gangguan pernafasan. Isolasi dapat dilakukan di rumah maupun di tempat yang disediakan Pemerintah. Pasien dengan sakit ringan dapat diberikan

pengobatan sesuai gejala berupa antipiretik jika mengalami demam.

c. Pasien gejala sedang dan pasien gejala ringan dengan komorbid.

Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan gejala sedang atau gejala ringan dengan komorbid harus diberikan perawatan di Rumah Sakit dengan pengobatan untuk gejala yang ada. Pasien membutuhkan pengamatan hingga hilangnya gejala dan memenuhi kriteria untuk pulang dari rumah sakit.

d. Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan gejala berat

Pasien dengan sakit berat diberikan terapi suportif dini berupa terapi oksigen. Pada anak dan orang dewasa diawali dengan pemberian 5 L/menit dengan nasal kanul dan titrasi hingga dapat mencapai target SpO₂ ≥90%, serta SpO₂ ≥ 92% - 95% pada pasien hamil. Pada pasien anak dengan tanda kegawatdaruratan, perlu diberikan resusitasi untuk mencapai target SpO₂ ≥ 94%. Pemeriksaan darah lengkap perlu dilakukan untuk memantau komplikasi. Pemberian pengobatan simptomatik dan menyesuaikan komorbid.

e. Pasien COVID-19 Kritis

Pasien dengan sakit kritis diberikan manajemen gagal napas hipoksemi seperti pemberian oksigen menggunakan sungkup tutup wajah dengan kantong reservoir 10 hingga 15 L/menit. Jika gagal dapat diberikan oksigen nasal aliran tinggi berupa terapi oksigen sampai dengan 60 L/menit dan FiO₂ 1,0. Ventilasi mekanik diberikan dengan volume tidal yang rendah pada aliran sekitar 4-8 ml/kg dan tekanan inspirasi rendah (tekanan plateau <30 cmH₂O) yang direkomendasikan terutama untuk pasien gagal napas karena sepsis dan ARDS.

Terapi lain dapat diberikan untuk membantu pemulihan pasien seperti pemberian antivirus dan kortikosteroid. Molnupiravir dan paxlovid dapat diberikan pada pasien sejak hari pertama bergejala. Obat ini efektif dalam membantu pemulihan, mengurangi angka kematian, dan angka rawat inap pada pasien COVID-19. Selain itu, antivirus tersebut tidak meningkatkan terjadinya efek samping (Wen *et al.*, 2022). Pemberian kortikosteroid disarankan pada pasien rawat inap berat dan kritis. Terapi ini mengurangi fase hiperinflamasi pada pasien

COVID-19 dan menurunkan angka kematian hingga 34% (Karoui & An S. De Vriese, 2021).

Kesimpulan

COVID-19 merupakan penyakit yang menyerang sistem pernapasan pada manusia dengan gejala klinis yang beragam mulai dari demam, batuk, nyeri tenggorokan hingga komplikasi seperti pneumonia dan kematian. Gejala yang berbeda ini dipengaruhi respon imunitas setiap individu. Respon imun yang lemah seperti pada orang yang lebih tua dan memiliki komorbid memungkinkan gejala yang lebih berat. Diagnosis yang cepat dan pertimbangan resiko memberatnya gejala dapat membantu penanganan dan penatalaksanaan secara tepat untuk mengurangi tingkat kematian yang dapat dicegah. Sehingga diperlukan juga prediktor untuk memprediksi resiko keparahan pada kasus COVID-19.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

Referensi

- Acosta, R. A. H., & Garrigos, Z. E. (2022). COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. *Infectious Disease Clinics of North America*, 36(January), 2. DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.idc.2022.01.003>
- Binny, R. N., Priest, P., French, N. P., Parry, M., Lustig, A., Hendy, S. C., Maclaren, O. J., Ridings, K. M., Steyn, N., Vattiato, G., & Plank, M. J. (2022). Sensitivity of Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction Tests for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Through Time. *The Journal of Infectious Diseases*, 227(1), 9–17. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac317>
- Chen, H., Liu, W., Wang, Y., Liu, D., Zhao, L., & Yu, J. (2021). SARS-CoV-2 activates lung epithelial cell proinflammatory signaling and leads to immune dysregulation in COVID-19 patients. *EBioMedicine*, 70, 103500. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103500>
- da Rosa Mesquita, R., Francelino Silva Junior, L. C., Santos Santana, F. M., Farias de Oliveira, T., Campos Alcântara, R., Monteiro Arnozo, G., Rodrigues da Silva Filho, E., Galdino dos Santos, A. G., Oliveira da Cunha, E. J., Salgueiro de Aquino, S. H., & Freire de Souza, C. D. (2021). Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 133(7–8), 377–382. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>
- Diamond, M. S., & Kanneganti, T. D. (2022). Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nature Immunology*, 23(2), 165–176. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0>
- Garg, S., Kim, L., Whitaker, M., O’Halloran, A., Cummings, C., Holstein, R., Prill, M., Chai, S., Kirley, P., Alden, N., & Kawasaki, B. (2020). Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019. *Morbidity and Mortality Weekly Report, US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention*, 69(15), 458–464.
- Ge, H., Wang, X., Yuan, X., Xiao, G., Wang, C., Deng, T., Yuan, Q., & Xiao, X. (2020). The epidemiology and clinical information about COVID-19. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 39(6), 1011–1019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*, 12(4), 1–17. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12040372>
- Karoui, K. El, & An S. De Vriese. (2021). COVID-19 in dialysis clinical impact, immune response, prevention, and treatment. *Kidney International*, 101(5),

- 883–894. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.01.022>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19*.
- Li, C., He, Q., Qian, H., & Liu, J. (2021). Overview of the pathogenesis of COVID-19 (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(3), 1–10. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10444>
- Li, J., Huang, D. Q., Zou, B., Hongli, Y., Hui, W. Z., Rui, F., Yee, N. T. S., Liu, C., Nerurkar, S. N., Kai, J. C. Y., Teng, M. L. P., Li, X., Zeng, H., Borghi, J. A., Henry, L., Cheung, R., & Nguyen, M. H. (2021). Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of Medical Virology*, 93(3), 1449–1458. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jmv.26424>
- Lippi, G., Simundic, A. M., & Plebani, M. (2020). Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), 1070–1076. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0285>
- Nadim, M. K., Forni, L. G., Mehta, R. L., Connor, M. J., Liu, K. D., Ostermann, M., Rimmelé, T., Zarbock, A., Bell, S., Bihorac, A., Cantaluppi, V., Hoste, E., Husain-Syed, F., Germain, M. J., Goldstein, S. L., Gupta, S., Joannidis, M., Kashani, K., Koyner, J. L., ... Kellum, J. A. (2020). COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, 16(12), 747–764. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>
- Pascarella, G., Strumia, A., Piliago, C., Bruno, F., & Costa, F. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of Internal Medicine*, 288(2), 192–206. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/joim.13091>
- Primorac, D., Vrdoljak, K., Brlek, P., Pavelić, E., Molnar, V., Matišić, V., Erceg Ivkošić, I., & Parčina, M. (2022). Adaptive Immune Responses and Immunity to SARS-CoV-2. *Frontiers in Immunology*, 13(May), 1–13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.848582>
- Rauf, A., Abu-Izneid, T., Olatunde, A., Khalil, A. A., Alhumaydhi, F. A., Tufail, T., Shariati, M. A., Rebezov, M., Almarhoon, Z. M., Mabkhot, Y. N., Alsayari, A., & Rengasamy, K. R. R. (2020). COVID-19 pandemic: Epidemiology, etiology, conventional and non-conventional therapies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(21), 1–32. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17218155>
- Reusch, N., De Domenico, E., Bonaguro, L., Schulte-Schrepping, J., Baßler, K., Schultze, J. L., & Aschenbrenner, A. C. (2021). Neutrophils in COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 12(March), 1–9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652470>
- Robba, C., Battaglini, D., Pelosi, P., & Rocco, P. R. M. (2020). Multiple organ dysfunction in SARS-CoV-2: MODS-CoV-2. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 14(9), 865–868. DOI: <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1778470>
- Ruenjaiman, V., Hirankarn, N., & Palaga, T. (2021). Innate immunity in COVID-19: Drivers of pathogenesis and potential therapeutic targets. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 39(2), 69–77. DOI: <https://doi.org/10.12932/AP-130121-1037>
- Sette, A., & Crotty, S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184(4), 861–880. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
- Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). Covid-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*, 13(2), 1–25. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13020202>
- Sharma, A., Balda, S., Apreja, M., Kataria, K.,

- & Capalash, N. (2021). COVID-19 Diagnosis: Current and Future Techniques. *International Journal of Biological Macromolecules*, 193(Pt B), 1835–1844. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijb iomac.2021.11.016>
- Silva, M. J. A., Rodrigues, Y. C., Lima, K. V. B., & Lima, L. N. G. C. (2022). Innate immunity to SARS-CoV-2 infection: A review. *Epidemiology and Infection*, 150. DOI: <https://doi.org/10.1017/S09502688220012 5X>
- Singhal, T. (2020). Review on COVID19 disease so far. *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(April), 281–286. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-020- 03263-6>
- Sule, W. F., & Oluwayelu, D. O. (2020). Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. *The Pan African Medical Journal*, 35(Supp 2), 121. DOI: <https://doi.org/10.11604/pamj.supp.2020. 35.24258>
- Wen, W., Chen, C., Tang, J., Wang, C., Zhou, M., Cheng, Y., Zhou, X., Wu, Q., Zhang, X., Feng, Z., Wang, M., & Mao, Q. (2022). Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. *Annals of Medicine*, 54(1), 516–523. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.20 34936>
- Zhou, X., & Ye, Q. (2021). Cellular Immune Response to COVID-19 and Potential Immune Modulators. *Frontiers in Immunology*, 12(April), 1–8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.6463 33>