

Laporan Kasus

Hemokonsentrasi dan Trombositopenia pada COVID-19, Pembelajaran dari Ruang Instalasi Gawat Darurat

Dani Rosdiana^{1*}, Marlina Tasril¹, M Firdaus J Karimi¹

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become a pandemic since January 2020 and caused the death of 6 million people by April 2022. Exponential human-to-human transmission and the wide variety of clinical and laboratory manifestations of COVID-19 were challenging. Hematological abnormalities such as thrombocytopenia and hemoconcentration in COVID-19 are difficult to distinguish from dengue fever in the ER. Misdiagnosis would impact patient outcomes, health workers, and community safety as well as its transmission. We report a suspected case of dengue fever in admission in X Pekanbaru hospital, Riau which is confirmed as COVID-19. The patient was observed in the isolation ward and treated accordingly to the COVID-19 protocol and heparin due to coagulopathy related to COVID-19. The Proper initial assessment of acute febrile, especially Dengue fever at the emergency room, and the availability of modalities in diagnosing COVID-19 are of paramount importance in the era of the COVID-19 pandemic, even more, it become endemic status.

Keywords: coagulopathy, COVID-19, hemoconcentration, thrombocytopenia

Hingga saat ini seluruh dunia masih berjuang dalam menghadapi COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Tantangan ini disebabkan karena penyebaran kasus yang cepat dan ketersediaan alat diagnostik. Sejak dinyatakan sebagai pandemi, hingga 2021 tercatat 105,4 juta kasus dan 2,3 juta kematian di dunia. SARS-CoV-2 menyebar begitu cepat secara eksponensial melalui droplet orang yang terinfeksi saat batuk atau bersin dengan kontak erat.¹

Manifestasi klinis Covid-19 sangat bervariasi. *Systematical review* yang melibatkan 114.046 pasien melaporkan setidaknya ada 6 gejala terbanyak antara lain: demam, batuk, sesak napas, malaise, lelah serta produksi sputum. Disamping itu juga terdapat gejala dan tanda lain sistemik lainnya.² Gambaran pemeriksaan laboratorium yang menonjol antara lain limfopenia, aneosinofilia, peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP), LDH dan kadar *Interleukin 6*, sementara kadar hemoglobin dan trombosit cenderung normal. Pada gambaran radiologis sering ditemukan infiltrat di paru pada foto toraks dan *glass ground opacity* pada CT scan

toraks. Jika terjadi perburukan infeksi ini, maka akan terjadi gangguan pada organ lain selain paru yaitu pada hepar, ginjal, saluran cerna serta jantung.³

LAPORAN KASUS

Seorang wanita 50 tahun datang ke UGD pada tanggal 3 Oktober 2020 dengan keluhan sejak 3 hari terakhir nyeri ulu hati hebat seperti ditusuk tusuk, durasi tidak dapat ditentukan, disertai dengan mual dan anoreksia berat. Pasien juga menyampaikan asupan makanan dan cairan berkurang. Keluhan lain yang dirasakan adalah demam, menggigil dan batuk kering sejak 5 hari sebelumnya disertai dengan nyeri kepala hebat dan nyeri sendi. Keluhan sesak, nyeri menelan dan kehilangan penciuman disangkal. Pasien tidak memiliki riwayat hipertensi, diabetes melitus (DM) maupun sakit jantung. Riwayat keluar kota disangkal. Pasien jarang keluar rumah selama pandemi, dan selalu memakai masker kain jika keluar rumah. Pasien tinggal dengan suami dan 2 anak di rumah dan tidak ada yang memiliki keluhan yang sama. Kemudian diketahui bahwa pasien membuka usaha kelontong di rumah dan tidak memakai masker saat melayani konsumen.

* Penulis korespondensi: dr.danirosdiana123@gmail.com

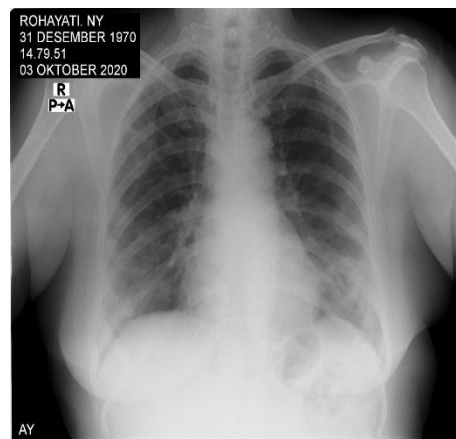
¹ KJFD/ KSM Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Riau / RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

Pemeriksaan fisik didapatkan: tekanan darah 143/85 mmHg, frekuensi nadi 100 x/menit, isi dan tekanan cukup, suhu 36,5 °C, saturasi 96%, turgor kulit kurang, warna urin pekat, bibir kering, suara dasar paru vesikuler, tidak didapatkan ronki, terdapat nyeri tekan di sekitar epigastrium dan abdomen kuadran kanan atas. Pemeriksaan ekstremitas tidak didapatkan edema maupun *petechie*. Pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb 24,1 g/dl, hematokrit 67% (nilai normal= 34-44%), Leukosit 2.900 /mm³, Trombosit 73.000 /mm³ (nilai normal 150.000-450.000/mm³) sementara enzim transaminase, gula darah serta fungsi ginjal dalam batas normal. Berdasarkan data awal, pasien ditatalaksana sebagai terduga demam dengue dengan *warning symptoms* karena klinis dehidrasi dan hemokonsentrasi disertai dengan leukopenia serta trombositopenia pada hari ke 5 demam dan diberikan cairan resusitasi sebanyak 5 cc/kgBB dalam 1 jam pertama.

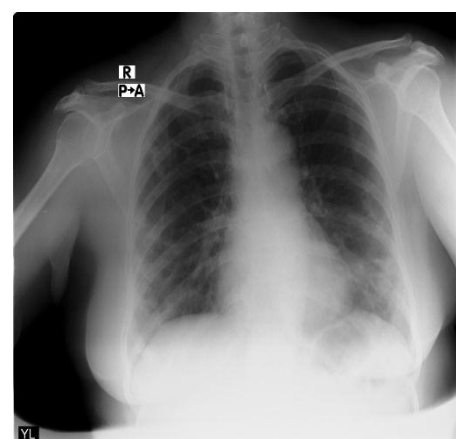
Pemeriksaan foto torak (sebagai salah satu *screening protocol* pasien di UGD dengan keluhan demam) menunjukkan infiltrat homogen di kedua basal paru (gambar 1). Berdasarkan hasil rontgen tersebut, selanjutnya dilakukan pemeriksaan tes antibodi untuk COVID-19 (saat itu belum tersedia pemeriksaan tes cepat antigen SARS-CoV-2) dan didapatkan Ig G dan Ig M anti-SARS-CoV-2 reaktif. Pasien kemudian dirawat di ruang isolasi PINERE dan ditatalaksana sebagai pneumonia-suspek COVID-19 sambil menunggu hasil pemeriksaan swab nasofaring dan orofaring dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) untuk diagnosis pasti COVID-19. Terapi yang diberikan adalah cairan parenteral pemeliharaan, oksigen nasal canul 5 liter/ menit, diet makanan padat, azitromisin 500 mg/ 24 jam (5 hari), vitamin C, vitamin D, N acetylsistein 2,5 gr/24 jam, *proton pump inhibitor*/12 jam serta parasetamol jika suhu diatas 38°C. Pada hari kedua perawatan, tekanan darah >140/90 mmHg, pasien tidak ada riwayat hipertensi, sehingga diberikan *angiotensin receptor blocker* 80 mg/24 jam

Hasil pemeriksaan PCR pada tanggal 6 Oktober 2020 menunjukkan hasil positif SARS-CoV-2, diterapi dengan oseltamivir oral 75 mg/12 jam (7 hari). Studi koagulasi berupa D-Dimer didapatkan 2.100 ng/ml (nilai rujukan kadarnya <500 ng/ml), pasien dinyatakan *COVID-19 induced coagulopathy*. Antikoagulan *Low Molecular Weight* (LMWH) 2x 0,6 ml diberikan secara subkutan selama 5 hari.

Dalam perkembangannya, keluhan sakit kepala, sesak napas serta hilangnya nafsu makan baru berkurang di hari ke 4. Keluhan berkurang seiring dengan perbaikan hematokrit (34,7%), trombosit (170.000/mm³) dan leukosit (5.300/mm³). Konsolidasi paru membaik pada hari ke 9 (gambar 2) dan kadar D-Dimer mengalami perbaikan di hari ke 7 (kadar D Dimer 420 ng/ml). Pasien dipulangkan setelah 3 hari tanpa keluhan. Demam dengue pada pasien tersebut dapat disingkirkan karena pemeriksaan serologi antibodi anti dengue baik IgM maupun IgG non reaktif.



Gambar 1. X foto toraks pada hari pertama (3 Oktober 2020). Tampak infiltrat-konsolidasi di kedua basal hemithorax simetris

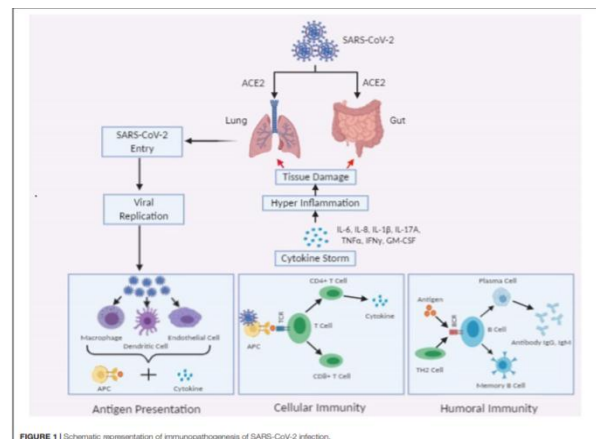


Gambar 2. X Foto toraks pada hari ke 9 (11 Oktober 2020)

PEMBAHASAN

Di awal pandemi, sebagian negara mengalami keterbatasan alat diagnostik standar baku diagnosis COVID-19 berupa PCR, sehingga *Scoring System for the Diagnosis of COVID-19* sederhana (pengembangan screening *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus -2012*) digunakan untuk penapisan tersangka COVID-19 baik di poliklinik maupun IGD.⁴ Namun, variasi klinis, perjalanan penyakit dan organ yang terlibat pada COVID-19 belum sepenuhnya dapat dijelaskan, sehingga terjadi beberapa perubahan definisi, kriteria tersangka, kasus terkonfirmasi COVID-19 serta alur diagnostik dan penatalaksanaannya.

Demam merupakan keluhan utama pada semua kasus infeksi. Sekitar 72,4% pasien COVID-19 mengeluhkan demam sebagai keluhan utama disamping keluhan lainnya.⁵ SARS-CoV-2 yang terhirup akan menempel di sel epitel saluran pernapasan melalui reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2). Virus akan menginvasi makrofag dan sel dendrit memicu respon imun yang dimulai dengan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti IL6 dan TNF- α yang akan menyebabkan inflamasi sistemik yang ditandai dengan demam dan gejala lainnya.⁶ Sebagian besar pasien COVID-19 dapat pulih, namun sebanyak 5% mengalami COVID-19 berat dan membutuhkan perawatan intensif. Beberapa sitokin seperti *interleukin* (IL)-1, IL12, interferon gamma (IFN γ), IFN- γ -induced protein 10 (IP10), *macrophage inflammatory proteins 1A* (MIP1A) dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP1) juga terlibat pada penyakit ini. Patogenesis sementara yang dikemukakan para ahli dapat dilihat pada gambar 3.⁷ Selain demam, terdapat keluhan anosmia dan *dysgesia* yang cukup khas pada COVID-19 yang tidak terekam pada awal pandemi. Meng Z dkk pada bulan Juni 2020 melalui studi *cross sectional* mendapatkan *incidence rate olfactory dysfunction* pada pasien COVID-19 bervariasi antara 33,9 – 68% dan dominan pada pasien wanita.⁸ Sebuah studi melaporkan pasien COVID-19 mengeluhkan nyeri otot (22,1%), sakit kepala (10,5%) dan diare sebesar 9,6%. Kemudian dikenali juga bahwa ternyata mukosa usus juga memiliki reseptor ACE2 sehingga keluhan gastrointestinal juga sering ditemukan pada COVID-19.



Gambar 3. Gambar skematik imunopatogenesis infeksi SARS-CoV-2.

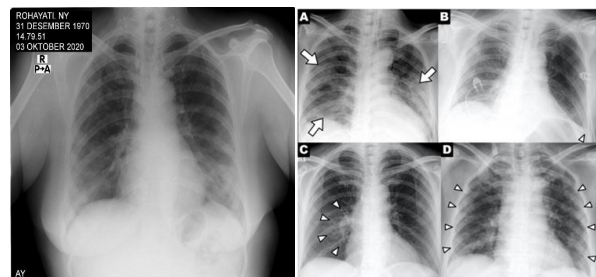
Hasil pemeriksaan darah perifer lengkap berupa Hb 24,1 g/dl, hematokrit 67%, leukosit 2.900 /mm³ dan trombosit 73.000 /mm³ serta beberapa temuan klinis mendukung diagnosis sementara *presumptive* demam dengue sesuai kriteria WHO 2009, sehingga pasien diberikan terapi cairan kristaloid sebanyak 5 ml/kgBB dalam 1-2 jam pertama sambil menunggu hasil pemeriksaan penunjang lain dan evaluasi klinis.⁹ Walaupun kemudian pasien tidak terbukti demam dengue (pemeriksaan serologi antibodi anti dengue negatif), namun koinfeksi antara COVID-19 dengan demam Dengue pernah dilaporkan di Thailand - seorang wanita 50 tahun dengan demam akut dan leukopenia tanpa adanya infiltrat paru, terdeteksi SARS-CoV-2 pada pemeriksaan RT PCR dan juga terdeteksi dengue virus serotype 2.¹⁰ Pemberian cairan yang adekuat di instalasi gawat darurat masih tepat. Sebaliknya, kesalahan diagnosis berupa demam dengue yang kemudian dikonfirmasi sebagai COVID-19 pernah dilaporkan di beberapa negara. Di Singapura: dilaporkan dua orang pasien demam akut dengan hasil serologi anti dengue positif namun mengalami perburukan klinis dan kemudian terkonfirmasi sebagai COVID-19 pada pemeriksaan lebih lanjut.¹¹ Sebagai catatan bahwa di negara-negara endemis dengue pada saat pandemi COVID-19, tidaklah bijaksana jika mengeksklusi COVID-19 begitu saja pada kasus demam akut karena kedua penyakit ini memiliki gejala yang mirip dan sulit dibedakan.¹²

Hemokonsentrasi dan trombositopenia merupakan tanda patognomonis pada demam

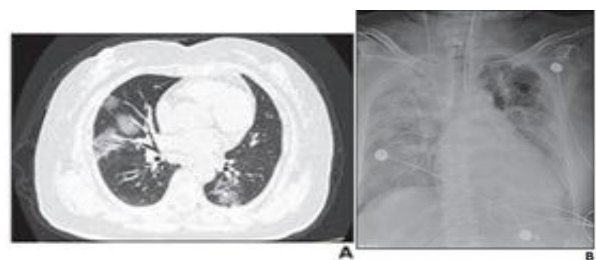
dengue. Paparan virus dengue primer akan menginduksi respon imun humoral maupun seluler. Paparan kedua dengan serotype berbeda akan memperkuat *uptake* virus melalui reseptor Fc yang menyebabkan replikasi virus dan antigen *load* meningkat. Virus ini akan secara langsung merusak sel-sel endotel melalui mekanisme aktivasi komplemen dan *immune complex* yang kemudian menyebabkan permeabilitas kapiler meningkat sehingga terjadi kebocoran plasma ke interstitial/plasma *leakage*. Proporsi trombositopenia pada demam dengue mencapai 92%,¹³ sedangkan pada COVID-19 dilaporkan hanya 15% pada semua kasus dan 37% pada kasus COVID-19 berat. Patogenesis terjadinya trombositopenia pada COVID-19 belum sepenuhnya dipahami namun terdapat 3 hipotesis yang dikemukakan antara lain: 1) infeksi virus menyebabkan badai sitokin yang secara langsung mengganggu sel progenitor sumsum tulang dan menghambat sintesis platelet, 2) sistem imun akan menghancurkan platelet dan yang ke 3) terjadi agregasi platelet di paru yang menyebabkan mikrotrombus dan konsumsi platelet.¹⁴

Profil koagulasi seperti D-Dimer, partial tromboplastin, partial tromboplastin time, platelet dan fibrinogen pada pasien COVID-19 yang memerlukan perawatan perlu diperiksa karena *coagulopathy* dapat terjadi pada hari 7-11 sejak onset gejala. Peningkatan D-Dimer menjadi prediktor beratnya penyakit, *COVID-19 associated coagulopathy* merupakan kombinasi *low-grade DIC* dan *pulmonary thrombotic microangiopathy* yang merupakan petanda signifikan dari beratnya COVID-19. Dilaporkan 95% pasien dengan COVID-19 berat mengalami hiperviskositas dimana D-Dimer meningkat.¹⁵ Mekanisme yang dapat menjelaskan fenomena tersebut adalah *upregulation* dari ekspresi *tissue factor* di sirkulasi seperti monosit, trombopoetin dan fibrinogen sebagaimana terjadinya *down-regulation plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1)* yang dimediasi oleh IL-6.¹⁶ Namun hubungan antara hiperviskositas dan kejadian tromboemboli masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Pada pasien yang kami laporkan, terjadi peningkatan D-Dimer lebih dari 4 kali dari batas atas normal dan mengalami perbaikan setelah pemberian antikoagulan-LMWH dengan mengacu pada protokol penatalaksanaan *Deep Vein Thrombosis (DVT)*.

Hasil pemeriksaan foto toraks pada pasien ini menunjukkan adanya konsolidasi bilateral di basal paru yang sesuai dengan studi pada 64 pasien terkonfirmasi dengan RT PCR di Hongkong yang menunjukkan 69% mengalami kelainan gambaran X ray toraks berupa konsolidasi, perbandingan rontgen paru pada pasien ini dengan literatur dapat dilihat pada gambar 4. Sebuah literatur mencoba membandingkan gambaran rontgen paru dengan CT scan thorak yang menunjukkan bahwa Gambaran x ray toraks tidak berbeda secara bermakna dengan kelainan yang ditemukan pada (CT) toraks (dapat dilihat pada gambar 5)¹⁷, walaupun CT toraks lebih mampu mendeteksi keterlibatan paru pada COVID-19 saat awal perjalanan penyakit, namun CT tidak tersedia luas di beberapa fasilitas kesehatan di Indonesia, khususnya di Provinsi Riau. Pasien dalam laporan kasus ini datang ke UGD RS Pekanbaru Riau yang merupakan rumah sakit tipe C yang tidak tersedia alat diagnostik CT Scan Toraks.



Gambar 4. Gambaran foto toraks (kiri) sesuai dengan gambaran foto toraks A yaitu *patchy consolidation* (kanan)²⁹



Gambar 5. Perbandingan gambaran foto toraks dan CT Scan toraks pada pasien COVID-19. A dan B, (A) CT Scan Toraks dan (B) Foto toraks menunjukkan adanya *ground glass opacity (GGO)* pada hari 1.

Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT PCR) merupakan baku emas diagnostik yang disyaratkan oleh WHO karena mampu

mendeteksi di awal penyakit hingga beberapa minggu.¹⁸ Kelebihan lain dari RT-PCR ini mampu memprediksi *viral load*, *subsequent infectivity* dan perjalanan klinis COVID-19. *Super spreader* berkemungkinan dapat dideteksi dengan metoda tersebut. Diketahui bahwa swab nasal lebih sensitif daripada swab orofaring.⁶ Pada awal pandemi, Indonesia mengalami keterbatasan alat ini terutama di luar pulau Jawa sehingga berdampak pada *response time* hasil pemeriksaan. Karena keterbatasan pada saat itu, untuk penapisan awal di IGD dilakukan pemeriksaan serologi antibodi dengan hasil IgM dan Ig G anti SARS-CoV-2 yang menunjukkan hasil reaktif. Idealnya metoda pemeriksaan serologi tersebut tidak dipakai untuk *screening* ataupun diagnosis pada infeksi awal namun akan bermanfaat dalam studi epidemiologi untuk menentukan status imunitas pasien asimtomatis.⁹ Pada pasien terinfeksi, serokonversi baru terjadi setelah 7 hingga 14 hari pasca *onset*, dengan demikian pasien ini benar-benar terkonfirmasi COVID-19 dan Demam Dengue dapat disingkirkan karena pemeriksaan serologi IgG dan IgM anti dengue menunjukkan hasil non reaktif.

Pada awal pandemi, penatalaksanaan COVID-19 mengutamakan terapi supportif karena anti virus belum ditemukan. Berbagai modalitas terapi terus dikembangkan meliputi antiviral, antimalaria, *biologic agent* dan terapi plasma konvalesens disamping pengembangan vaksin. Sambil menunggu perkembangan inovasi tersebut, rekomendasi jenis antiviral merujuk pada kasus SARS dan MERS-CoV yaitu pemanfaatan golongan lopinapir/ritonapir yang sudah dipakai untuk terapi HIV AIDS, kemudian antiviral baru seperti remdesivir dan fapiviravir. Golongan oseltamivir masih masuk dalam daftar rekomendasi terapi COVID-19 pada awal pandemi dengan merujuk kepada fakta bahwa obat tersebut belum dipakai luas untuk pengobatan flu di Indonesia, namun dari *evidence based* belum ada kajian. Antimalaria seperti kloroquin dan hidrosikloroquin pada awal pandemic juga direkomendasikan yang kemudian ditarik kembali karena kegunaannya tidak jelas. Kemudian, antibiotik seperti azitromisin bertujuan mencegah berkembangnya bakteri non atipikal dan mempercepat turunnya *viral load*, walaupun kemudian obat ini tidak direkomendasikan lagi karena benefitnya tidak besar Mengingat efikasi

antivirus dan terapi lain belum jelas maka upaya preventif akan jauh lebih bermanfaat.¹

KESIMPULAN

Pandemi COVID-19 menjadi ancaman masalah kesehatan global yang paling buruk sejak pandemi influenza pada tahun 1918 lalu. Tantangan yang harus dihadapi meliputi gambaran klinis yang menyerupai infeksi tropis akut maupun influenza, keterbatasan alat diagnostik sesuai baku emas, obat-obatan yang terbatas dan segala beban berhubungan dengan ketersediaan alat pelindung diri standar. Kemiripan gambaran klinis COVID-19 dengan demam dengue serta luasnya variasi gejala dan tanda dari COVID-19 tersebut membutuhkan perhatian dan pengkajian yang berkesinambungan bagi klinisi agar lebih tepat dalam mendiagnosis dan menatalaksana penyakit tersebut

DAFTAR PUSTAKA

1. Sofi MS, Hamid A, Bhat SU. SARS-CoV-2: A critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment. Vol. 2, Biosafety and Health. Elsevier B.V.; 2020. p. 217–25.
2. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. Vol. 133, Wiener Klinische Wochenschrift. Springer; 2021. p. 377–82.
3. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review [Internet]. Vol. 13, Journal of Infection and Public Health. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2022 May 11]. p. 667–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142680/>
4. Allam MF. Scoring System for the Diagnosis of COVID-19. Open Public Health J [Internet]. 2020;13(1):413–4. Available from: <https://openpublichealthjournal.com/contents/volumes/V13/TOPHJ-13-413/TOPHJ-13-413.pdf>

5. Wong CKH, Wong JYH, Tang EHM, Au CH, Wai AKC. Clinical presentations, laboratory and radiological findings, and treatments for 11,028 COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–16. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7666204/pdf/41598_2020_Article_74988.pdf
6. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. Vol. 55, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2020.
7. Chatterjee SK, Saha S, Munoz MNM, Piccaluga PP. Molecular Pathogenesis , Immunopathogenesis and Novel Therapeutic Strategy Against. 2020;7(August):1–11.
8. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and Anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *WwwElsevierCom/Locate/Amjoto* [Internet]. 2020;41(January):1–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265845/pdf/main.pdf>
9. Tang KF, Ooi EE. Diagnosis of dengue: An update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(8):895–907.
10. Nasomsong W, Luvira V, Phiboonbanakit D. Case report: dengue and COVID-19 coinfection in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104(2):487–9.
11. Yan G, Lee CK, Lam L, Lim A. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. *Lancet*. 2020;(January):19–20.
12. Henrina J, Putra ICS, Lawrensia S, Handoyono QF, Cahyadi A. Coronavirus disease of 2019: a mimicker of dengue infection? *SN Compr Clin Med*. 2020;2(8):1109–19.
13. Datta M, Ferdousi A, Ahmed FU, Barua D, Biswas S, Amin J Bin, et al. Assessment of Platelet Count in Pediatric Patients with Dengue Fever Admitted in A Tertiary Care Hospital of Bangladesh. *IAHS Med J*. 2022;4(1):13–6.
14. Asghar M, Hussain N, Shoaib H, Kim M, Lynch TJ. Hematological characteristics of patients in coronavirus 19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Community Hosp Intern Med Perspect* [Internet]. 2020;10(6):508–13. Available from: <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1808360>
15. Liu H, Wang Z, Sun H, Teng T, Li Y, Zhou X, et al. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19: current understanding and implications for antithrombotic treatment in patients treated with percutaneous coronary intervention. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7(January):1–10.
16. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S. A systematic review of asymptomatic infections. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020;51(1):12–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227597/pdf/main.pdf>
17. Wong C, Lam H, Ho-Tung Fong, Ambrose Ting Leung S, Wing-Yan Chin, Thomas, Shing Yen Lo C, Mei-Sze Lui M, Chun Yin Lee J, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology* [Internet]. 2020;xxx. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233401/>
18. Tang Y, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6):1–9.
19. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the COVID-19 pandemic. *Cell Press Rev*. 2020;14(January).