

COVID-19 In General

Muhammad Subkhan

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

msubkhan74@gmail.com

Abstract

The first time China reported a mysterious pneumonia that occurred on December 31, 2019 with an unknown cause, Coronavirus is an RNA virus strain, of the Coronaviridae family. Most Coronaviruses infect animals and circulate in animals. The incubation period for SARS-CoV-2 ranges from 1 to 14 days. Presymptomatic or asymptomatic transmission during the incubation period plays an important role in the control of the COVID-19 pandemic. Worsening of clinical conditions occurs approximately 7 to 14 days after onset. It is known that COVID-19 infection in the lungs consists of three phases, namely: 1. The initial stage of inoculation and the beginning of disease formation; 2. The formation of lung disease, viral replication and local inflammation in the lungs; 3. This phase occurs when the inflammatory response of the host increases, even when the viral load begins to decrease, there is some organ damage where the lung is the main target organ of COVID-19, accompanied by several organ injuries as follows: gallbladder, kidneys, and other organs. The criteria for the severity of COVID-19 consist of: asymptomatic or presymptomatic, mild, moderate, severe, and critical. Radiological images play an important role in diagnosis and provide guidance for treatment, the sensitivity of chest CT scans is greater than real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) for diagnosis of COVID-19, and chest CT scans can be used to screen COVID-19 in patients with symptoms but negative RT-PCR.

Keyword: Covid-19, RNA virus, Infection in the lung, Severity of covid-19

Abstrak

Pertama kali Tiongkok melaporkan adanya pneumonia misterius yang terjadi pada tanggal 31 Desember 2019 dengan penyebab yang tidak diketahui, Coronavirus merupakan virus RNA strain, keluarga Coronaviridae. Kebanyakan Coronavirus menginfeksi hewan dan bersirkulasi di hewan, Masa inkubasi SARS-CoV-2 berkisar dari 1 hingga 14 hari. Transmisi presimptomatik atau asimtomatik selama periode inkubasi berperan penting dari kontrol pandemi COVID-19, Memburuknya kondisi klinis terjadi sekitar 7 hingga 14 hari setelah onset. Telah diketahui bahwa infeksi COVID-19 di paru terdiri dari tiga fase, yaitu: 1. Tahap awal terjadi inokulasi dan awal pembentukan penyakit; 2. Terbentuknya penyakit paru, replikasi virus dan peradangan lokal di paru; 3. Fase ini terjadi respons inflamasi inang meningkat, bahkan ketika *viral load* mulai berkurang, terjadi beberapa kerusakan organ dimana paru adalah target organ utama dari COVID-19, disertai dengan beberapa cedera organ sebagai berikut: : Lien, jantung dan pembuluh darah, hepar dan kandung empedu, ginjal, dan organ lain. Kriteria derajat keparahan COVID-19 terdiri: asimtomatik atau presimptomatik, ringan, sedang, berat, dan kritis. Gambaran radiologis memainkan peranan penting dalam diagnosis dan memberikan panduan untuk pengobatan, sensitivitas CT scan thoraks lebih besar daripada

real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) untuk diagnosis COVID-19, dan CT scan thoraks dapat digunakan untuk skrining COVID-19 pada pasien dengan gejala namun RT-PCR negative.

Keyword: covid-19, virus RNA, infeksi covid-19 di paru, derajat keparahan

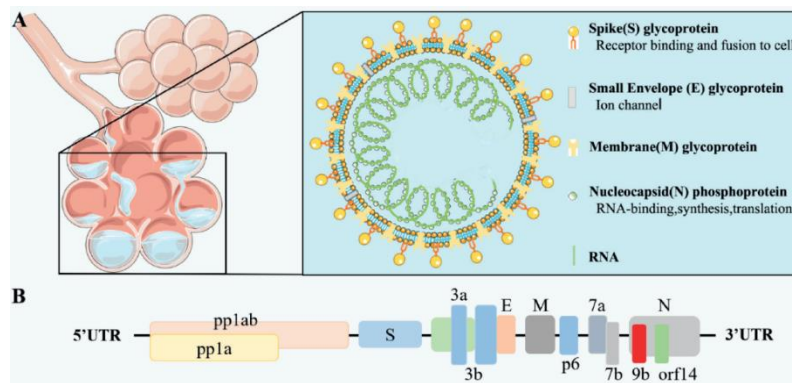
Pendahuluan

Pertama kali Tiongkok melaporkan adanya pneumonia misterius yang terjadi pada tanggal 31 Desember 2019 dengan penyebab yang tidak diketahui, jumlah pasien dari kasus pneumonia itu dalam 3 hari jumlah pasien terus bertambah hingga mencapai ribuan kasus. Awalnya data epidemiologi menunjukkan 66% pasien berkaitan atau terpajan dengan satu pasar seafood di Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok¹. Sampel isolat dari pasien diteliti dengan hasil adanya infeksi coronavirus, jenis betacoronavirus tipe baru, diberi nama 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV)¹. Pada tanggal 11 Februari 2020, World Health Organization memberi nama virus baru tersebut Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dan nama penyakitnya sebagai Coronavirus disease 2019 (COVID-19)². Pada mulanya transmisi virus ini belum dapat ditentukan apakah terjadi penularan antar manusia. Jumlah kasus terus bertambah seiring dengan waktu. Terdapat 15 kasus petugas medis terinfeksi oleh salah satu pasien³. Satu pasien diduga sebagai kasus “super spreader”^{3,4}. Pada akhirnya dikonfirmasi bahwa transmisi pneumonia ini dapat menular dari manusia ke manusia⁵.

Corona Virus

Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Coronavirus tergolong ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Coronaviridae dibagi dua subkeluarga dibedakan berdasarkan serotipe dan karakteristik genom. Terdapat empat genus yaitu alpha coronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus dan gamma coronavirus⁶. Kelompok β *Coronavirus* termasuk patogen manusia adalah CoV-OC43, SARS-CoV, dan MERS-CoV. SARS-CoV-2 juga termasuk dalam subkelompok β karena urutan asam amino dalam tujuh domain yang dikonservasi dalam rangka baca genom 1ab (ORF1ab) 94,6% identik dengan SARS-CoV⁷.

Coronavirus memiliki kapsul, partikel berbentuk bulat atau elips, sering pleiomorfik dengan diameter sekitar 50-200nm⁴. Semua virus ordo Nidovirales memiliki kapsul, tidak bersegmen, dan virus positif RNA serta memiliki genom RNA sangat panjang⁸. Struktur coronavirus membentuk struktur seperti kubus dengan protein S berlokasi di permukaan virus. Protein S atau spike protein merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan struktur utama untuk penulisan gen. Protein S ini berperan dalam penempelan dan masuknya virus ke dalam sel host (interaksi protein S dengan reseptornya di sel inang).^{5,12^{4,8}}.



Gambar 1. Struktur dan Susunan Genom SARS-CoV-2⁹.

Patogenesis dan Patofisiologi

Kebanyakan Coronavirus menginfeksi hewan dan bersirkulasi di hewan. Coronavirus menyebabkan sejumlah besar penyakit pada hewan dan kemampuannya menyebabkan penyakit berat pada hewan seperti babi, sapi, kuda, kucing dan ayam. Coronavirus disebut dengan virus zoonotik yaitu virus yang ditransmisikan dari hewan ke manusia. Banyak hewan liar yang dapat membawa patogen dan bertindak sebagai vektor untuk penyakit menular tertentu⁶. Kelelawar, tikus bambu, unta dan musang merupakan host yang biasa ditemukan untuk Coronavirus. Coronavirus pada kelelawar merupakan sumber utama untuk kejadian severe acute respiratory syndrome (SARS) dan Middle East respiratory syndrome (MERS)⁶. Pada kasus SARS, saat itu host intermediet (masked palm civet atau luwak) justru ditemukan terlebih dahulu dan awalnya disangka sebagai host alamiah. Barulah pada penelitian lebih lanjut ditemukan bahwa luwak hanyalah sebagai host intermediet dan kelelawar tapal kuda (horseshoe bats) sebagai host alamiahnya⁶, secara umum alur Coronavirus dari hewan ke manusia dan dari manusia ke manusia melalui transmisi kontak, transmisi droplet, rute feces dan oral⁴. Berdasarkan penemuan, terdapat tujuh tipe Coronavirus yang dapat menginfeksi manusia saat ini yaitu dua alphacoronavirus (229E dan NL63) dan empat betacoronavirus, yakni OC43, HKU1, Middle East respiratory syndrome-associated coronavirus (MERS-CoV), dan severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARSCoV). Yang ketujuh adalah Coronavirus tipe baru yang menjadi penyebab kejadian luar biasa di Wuhan, yakni Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV). Isolat 229E dan OC43 ditemukan sekitar 50 tahun yang lalu. NL63 dan HKU1 diidentifikasi mengikuti kejadian luar biasa SARS. NL63 dikaitkan dengan penyakit akut laringotrakeitis (croup)⁶.

Masa inkubasi SARS-CoV-2 berkisar dari 1 hingga 14 hari. Transmisi presimptomatik atau asimtomatik selama periode inkubasi berperan peranan penting dari kontrol pandemi COVID-19, karena sejumlah besar individu terkonfirmasi COVID-19 tidak menunjukkan

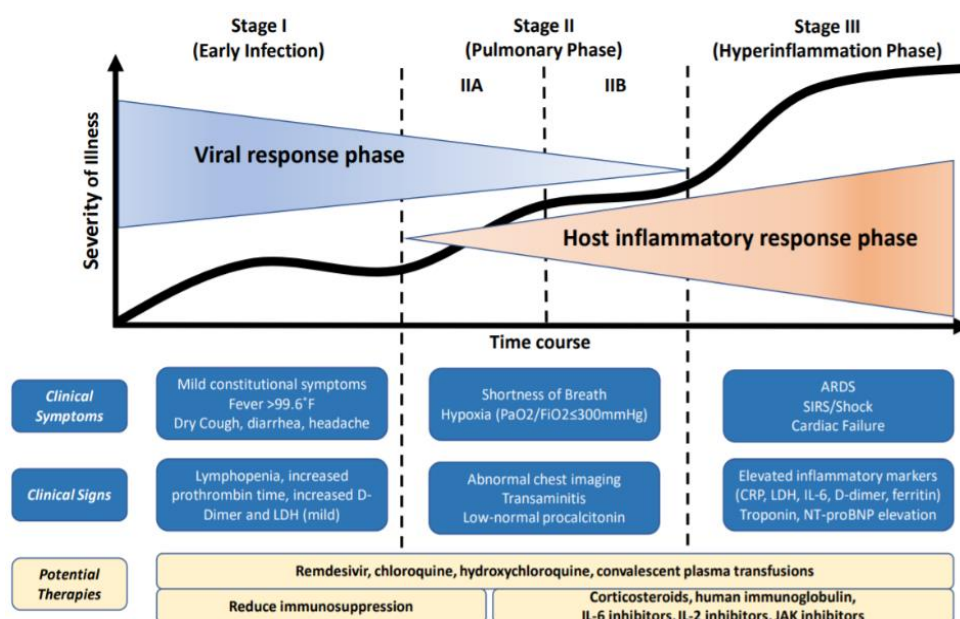
gejala. Memburuknya kondisi klinis terjadi sekitar 7 hingga 14 hari setelah onset. Telah diketahui bahwa infeksi COVID-19 di paru meliputi tiga fase utama (Gambar 3)⁹.

Fase 1. Tahap awal terjadi inokulasi dan awal pembentukan penyakit. Berhubungan dengan masa inkubasi yang terkait dengan gejala ringan dan sering non-spesifik seperti malaise, demam dan batuk kering. Virus menginfeksi parenkim paru dan mulai bereplikasi. Secara klinis, ditandai dengan gejala konstitusional ringan dan terjadi respons awal oleh sistem *innate immunity* yang dimediasi oleh infiltrasi monosit/makrofag¹⁰. Salah satu gejala yang dapat muncul adalah diare. Reseptor ACE2 selain berada di epitel paru juga ada pada saluran cerna manusia yang meningkatkan kemungkinan infiltrasi dari SARS-CoV-2. Selain itu penelitian lain menyebutkan bahwa ekspresi ACE2 terutama terletak di permukaan lumen usus halus, sedangkan ekspresi reseptor lebih rendah didapatkan pada sel kriptal dan kolon. Diagnosis pada tahap ini termasuk sampel swab PCR, tes serum untuk IgG dan IgM SARS-CoV-2, bersama dengan foto X-ray thorak, pemeriksaan darah lengkap (DL) dan tes fungsi hati. Pemeriksaan DL didapatkan limfopenia dan neutrophilia tanpa kelainan signifikan yang lainnya¹¹.

Fase 2. Pada tahap kedua ini penyakit paru terbentuk, replikasi virus dan peradangan lokal di paru terjadi. Respons inflamasi yang muncul berupa vasodilatasi, peningkatan permeabilitas endotel, peningkatan leukosit. Kerusakan jaringan paru ditandai dengan hipoksemia sebagai penyebab yang mendasari disfungsi respirasi¹¹. COVID-19 adalah penyakit sistemik yang juga menimbulkan gangguan dari endotelium pembuluh darah paru. Sebuah kaskade koagulasi dengan cepat diaktifkan, menyebabkan mikro dan makro-trombosis yang luas di paru dan organ lain. Hal ini ditunjukkan dengan meningkatnya kadar D-dimer serum, yang sering dilaporkan hubungannya dengan luaran yang kurang baik. Perkembangan ke arah ARDS pada penderita COVID-19 terlibat beberapa mekanisme patofisiologi, terjadi kerusakan endotel yang berpengaruh terhadap vasoregulasi paru dan *mismatch* ventilasi-perfusi (kegagalan vasokonstriksi pada paru hipoksia karena keterlibatan endotel), hipoksemia, dan trombogenesis. Vasodilatasi intens dan disfungsi endotel dengan *shunting* paru telah dilaporkan terkait dengan pembesaran vaskular pada CT scan. Trombosis vaskular paru dari mikroangiopati trombotik dan/atau emboli paru menghasilkan peningkatan *dead space*. Manifestasi COVID-19 pada fase ini sangat bervariasi sesuai respons imunologis, kondisi fisiologis dan komorbid inang¹⁰. Pada fase ini pasien menderita pneumonia viral, dengan batuk, demam dan kemungkinan hipoksia (didefinisikan sebagai PaO₂/FiO₂ dari < 300 mmHg). Ada tidaknya hipoksia membagi fase 2 menjadi 2A (tanpa hipoksia) dan 2B (dengan hipoksia). Hasil X-ray thorak atau CT scan mengungkapkan infiltrasi bilateral atau *ground glass opacity*.

Tes darah menunjukkan meningkatnya limfopenia, bersama dengan transaminitis. Penanda peradangan sistemik dapat meningkat¹¹.

Fase 3. Didapatkan sekitar 5% pasien masuk ke fase paling berat dari penyakit ini¹¹. Fase ini terjadi respons inflamasi inang meningkat, bahkan ketika *viral load* mulai berkurang, ditandai dengan peradangan sistemik (fase hiperinflamasi) dan mengakibatkan kegagalan multiorgan¹⁰. Infeksi COVID-19 mengakibatkan penurunan jumlah dari T helper, T suppressor dan T regulator¹¹. Selama fase ini, terjadi peningkatan produksi dari beberapa sitokin, termasuk IL-6, IL-2, IL-7, *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), interferon-γ, *inducible protein-10* (IP-10), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *macrophage inflammatory protein-1α* (MIP-1α), *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF), C-reaktif protein (CRP), dapat mempengaruhi prognosis^{10,11}. Troponin dan *N-terminal Pro B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP) juga dapat meningkat¹¹. Selain itu, cedera langsung akibat virus mengakibatkan pelepasan sitokin yang tidak terkontrol dan peradangan mikrovaskuler baik lokal maupun sistemik, yang memicu aktivasi endotel dan membentuk kondisi pro-trombotik. Sejalan dengan mekanisme patofisiologi ini, gejala trombosis paru akut, stroke iskemik, infark miokard, dan trombosis arteri sistemik telah dilaporkan pada sebagian besar penderita rawat inap COVID-19. Perubahan yang terjadi pada vascular menyebabkan peningkatan jumlah D-dimer. Produk degradasi fibrin dan D-dimers telah terdeteksi terutama pada pasien dengan manifestasi klinis yang berat, dengan kegagalan multiorgan, ARDS, syok sepsis, perdarahan/koagulopati (*disseminated intravascular coagulopathy/DIC*), gagal jantung akut/gagal hati akut/gagal ginjal akut, dan infeksi bakteri sekunder¹⁰.



Gambar 3. Skema Fase COVID-19¹¹.

Menurut “*Diagnosis & Treatment Scheme for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial) 7th Edition*” terjadi beberapa kerusakan organ dimana paru adalah target organ utama dari COVID-19, disertai dengan beberapa cedera organ sebagai berikut:

1. Lien, kelenjar getah bening, dan sumsum tulang: lien secara signifikan mengecil. Makrofag berproliferasi dan terjadi fagositosis di lien. Jumlah limfosit berkurang secara signifikan, dan jumlah CD4+ dan CD8+ T sel dalam lien dan kelenjar getah bening menurun. Jumlah sel penyusun dalam sumsum tulang menurun.
2. Jantung dan pembuluh darah: degenerasi dan nekrosis sel miokard dapat terjadi. Pada endotelium vaskular terjadi peradangan dan trombosis.
3. Hepar dan kandung empedu: volume hepar meningkat dengan warna merah tua. Degenerasi hepatosit, fokus nekrosis dengan infiltrasi neutrofil; kandung empedu terisi penuh.
4. Ginjal: eksudat protein dapat dilihat di rongga glomerulus, degenerasi dan eksfoliasi epitel tubulus ginjal. Interstitial hiperemia, mikrotrombosis, dan fibrosis dapat terjadi.
5. Organ lain: kongesti dan edema jaringan otak dan degenerasi beberapa neuron juga dapat terjadi. Nekrosis juga terlihat di kelenjar adrenal. Epitel esofagus, lambung, dan usus terjadi denaturasi, nekrotik, dan eksfoliasi dalam derajat yang berbeda¹².

Karakteristik Klinis

Pada sebuah penelitian waktu rerata dari onset gejala hingga terjadi sesak adalah 5 hari, sedangkan untuk rawat inap 7 hari dan ARDS 8 hari. Sekitar 25-30% pasien perlu perawatan intensif. Rata-rata waktu pemulihan dimulai pada minggu ke 2 atau 3, dengan rata-rata lama rawat inap adalah 10 hari. Hasil akhir yang kurang baik dan kematian lebih sering terjadi pada orang tua dan mereka yang memiliki komorbid¹. Komorbiditas yang sering ditemui adalah hipertensi (14-22%), diabetes melitus (6-11%), penyakit kardiovaskular (4-7%) dan penyakit sistem pernapasan (1-3%). Hipertensi atau diabetes memiliki tiga sampai empat kali lipat peningkatan prevalensi untuk perawatan intensif dan membutuhkan ventilasi mekanis¹³. Tingkat kematian di rawat inap pasien dewasa berkisar antara 4-11%. CFR keseluruhan diperkirakan berkisar antara 2-3%¹.

Karakteristik klinis dari COVID-19 bervariasi, mulai dari asimtomatik hingga sindrom gangguan pernapasan akut dan disfungsi multiorgan. Kebanyakan pasien menunjukkan sebuah presentasi ringan dari penyakit dan memiliki prognosis baik, sementara sekitar 17,8% pasien membutuhkan perawatan intensif¹⁴. Karakter klinis yang umum demam (86-97%), batuk (59-

76%), *fatigue* (34-68%), yang diikuti gejala lain termasuk nyeri tenggorokan, nyeri kepala, hidung tersumbat, myalgia, arthralgia, dan sesak napas (20-40%)¹⁵.

Koagulopati dan trombositopenia juga merupakan komplikasi umum untuk infeksi SARS-CoV-2, yang meningkatkan risiko perdarahan dan trombosis. *Mottled skin*, ruam petekie atau purpurik, melena atau hematuria dapat ditemukan dalam beberapa kasus. Pasien dengan sindrom persisten hipoksemia, nyeri dada, pre-sinkop atau sinkop, dan hemoptisis harus dicurigai adanya suatu tromboemboli paru (PTE). Manifestasi nyeri tungkai, pembengkakan, eritema, dan pelebaran vena superfisial harus dicurigai suatu trombosis vena dalam (DVT). Hampir 20% pasien COVID-19 memiliki fungsi koagulasi abnormal, dan sebagian besar pasien dengan keadaan klinis berat didapatkan gangguan koagulasi dan memiliki kecenderungan untuk berkembang menjadi DIC¹⁶.

Selain itu, yang paling sering untuk komplikasi akut adalah ARDS (14,8%), diikuti oleh gagal ginjal akut, gagal jantung dan syok sepsis. Mayoritas pasien COVID-19 menunjukkan jumlah leukosit normal, dan hampir sepertiga ditemukan leukopenia. Limfositopenia, sebagai salah satu kelainan laboratorium yang paling khas, muncul pada 83,2% pasien, dengan proporsi yang lebih tinggi pada keadaan klinis berat¹⁶. Pada pasien dengan usia lebih dari 50 tahun dengan rasio neutrofil/limfosit (NLR) $\geq 3,13$ mempunyai risiko tinggi untuk luaran COVID-19 yang berat. Peningkatan D-dimer dan pemanjangan waktu protrombin muncul pada 58% pasien COVID-19 serta 39,9% pasien mengalami peningkatan kadar laktat dehidrogenase (LDH). Sementara itu, SARS-CoV-2 dapat merusak hepar dengan parameter laboratorium yaitu, peningkatan kadar aminotransferase, kreatinin kinase, dan kerusakan mioglobin ditandai dengan peningkatan troponin. Beberapa pasien memiliki disfungsi ginjal, menunjukkan peningkatan kreatinin serum atau nitrogen urea darah. Adapun terkait biomarker serum infeksi, sebuah penelitian telah melaporkan bahwa sebagian besar pasien mengalami peningkatan konsentrasi C-reaktif protein, IL-6, dan laju endap darah (LED)¹⁶.

Gambaran radiologis memainkan peranan penting dalam diagnosis dan memberikan panduan untuk pengobatan. Fang dkk. menemukan bahwa sensitivitas CT scan thorak lebih besar daripada *real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR) untuk diagnosis COVID-19, dan CT scan thorak dapat digunakan untuk skrining COVID-19 pada pasien dengan gejala namun RT-PCR negative¹⁷. Guan dkk. menemukan bahwa 86,2% dari pasien didapatkan kelainan pada CT scan thorak dan X-ray thorak, dan lebih dari 75% melibatkan paru bilateral, terutama dengan distribusi perifer dan menyebar¹⁷. Pasien dengan tingkat keparahan berbeda memiliki gambaran lesi yang berbeda signifikan (Gambar 4). Pasien dengan gejala ringan mempunyai manifestasi *ground-glass opacity* (GGO) unilateral, yang secara bertahap

berkembang menjadi lesi bilateral atau multilobular. Ketika penyakit ini berkembang lebih lanjut, GGO berevolusi menjadi lesi konsolidasi, yang lebih umum tampak pada pasien perawatan ICU. Hasil dari penelitian Song dkk. menunjukkan bahwa lesi konsolidasi pada pasien muncul dengan interval > 4 hari, terutama pada pasien dengan usia lanjut¹⁸.

Tabel 1. Kriteria Derajat Keparahan COVID-19¹⁹.

Derajat Keparahan	Kriteria
Asimtomatik presimtomatik	atau Individu dengan hasil uji diagnostik molekuler (PCR) atau tes antigen positif untuk SARS-CoV-2, tetapi tidak memiliki gejala.
Ringan	Individu yang memiliki salah satu dari berbagai tanda dan gejala COVID-19 (misalnya, demam, batuk, sakit tenggorokan, malaise, sakit kepala, nyeri otot) tanpa sesak napas atau pencitraan thorax abnormal.
Sedang	Individu dengan penilaian klinis atau pencitraan mengarah pada pneumonia dan saturasi oksigen (SpO ₂) ≥ 94% pada udara bebas.
Berat	Individu yang memiliki frekuensi pernapasan > 30 napas per menit, SpO ₂ < 94% pada udara bebas, rasio tekanan parsial oksigen arteri dengan fraksi oksigen (PaO ₂ /FiO ₂) < 300 mmHg, atau infiltrasi paru > 50%
Kritis	Individu yang mengalami gagal nafas, syok sepsis, dan/atau disfungsi multiorgan.

Daftar Pustaka

1. Huang, C. *et al.* (2020) 'Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China', *The Lancet*, 395(10223), pp. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. World Health Organization (2020) 'World Health Organization; Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-1', in. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760>.
3. *Wuhan virus outbreak: 15 medical workers infected, 1 in critical condition* (2020) *CNA*. Available at: <https://www.channelnewsasia.com/news/asia/wuhan-pneumonia-outbreak-health-workers-coronavirus-12294212> (Accessed: 27 October 2020).
4. Wang Qiang Wuhan University of Science and Technology, X. X. W. U. of S. and T. Z. Y. Z. H. of W. U. C. S. W. U. of S. and T. Z. W. W. C. for D. C. and P. Z. Y. W. U. P. H. G. K. W. U. of S. and T. W. M. W. U. P. H. L. G. W. C. for D. C. and P. C. W. Z. H. of W. U. J. X. W. C. for D. C. and P. H. X. W. U. of S. and T. H. K. W. U. P. H. Z. N. W. U. P. H. (2019) *Handbook of 2019-nCoV Pneumonia Control and Prevention*. Hubei Science and Technology Press - Penelusuran Google.
5. *Deadly China Wuhan virus spreading human to human, officials confirm - Business Insider* (2020). Available at: <https://www.businessinsider.com/deadly-china-wuhan-virus-spreading-human-to-human-officials-confirm-2020-1?r=US&IR=T> (Accessed: 27 October 2020).
6. Fathiyah Isbaniah, Agus Dwi Susanto, Tjandra Yoga *et al.* (2020) *PNEUMONIA COVID-19*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia Jakarta.
7. Shi, Y. *et al.* (2020) 'An overview of COVID-19', *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 21(5), pp. 343–360. doi: 10.1631/jzus.B2000083.

8. Fehr, A. R. and Perlman, S. (2015) ‘Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis’, *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1282, pp. 1–23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
9. ‘An update on the status of COVID-19: a comprehensive review’ (2020) *European Review*, 29 April. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/21046> (Accessed: 27 October 2020).
10. Romagnoli, S. *et al.* (2020) ‘SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside’, *Physiological Reviews*, 100(4), pp. 1455–1466. doi: 10.1152/physrev.00020.2020.
11. Siddiqi, H. K. and Mehra, M. R. (2020) ‘COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal’, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(5), pp. 405–407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
12. Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf’ (no date). Available at: <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf> (Accessed: 27 October 2020).
13. ‘The viral, epidemiologic, clinical characteristics and potential therapy options for COVID-19: a review’ (2020) *European Review*, 29 April. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/21044> (Accessed: 27 October 2020).
14. ‘Coronavirus disease 2019: a clinical review’ (2020) *European Review*, 29 April. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/21045> (Accessed: 27 October 2020).
15. Singhal, T. (2020) ‘A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)’, *Indian Journal of Pediatrics*, 87(4), pp. 281–286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
16. Zhou, M., Zhang, X. and Qu, J. (2020) ‘Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update’, *Frontiers of Medicine*, pp. 1–10. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8.
17. Guan, W. *et al.* (2020) ‘Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China’, *New England Journal of Medicine*, 382(18), pp. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
18. Song, F. *et al.* (2020) ‘Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia’, *Radiology*, 295(1), pp. 210–217. doi: 10.1148/radiol.2020200274.
19. *Coronavirus (COVID-19)* (2020) *National Institutes of Health (NIH)*. Available at: <https://www.nih.gov/coronavirus> (Accessed: 27 October 2020).