

Jumlah Neutrofil Pewarnaan Gram Sampel Sputum dan Gambaran Radiologis Paru

M. Adam Hibatullah

Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Indonesia;
adamhibatullah@std.unissula.ac.id

Rahayu Rahayu

Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Indonesia;
rahayu@unissula.ac.id (koresponden)

Masfiah Masfiah

Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Indonesia;
masfiah@unissula.ac.id

Mohamad Arif

Departemen Interna, Rumah Sakit Islam Sultan Agung, Semarang, Indonesia; drmohammadarif@gmail.com

ABSTRACT

*Gram staining is a routine microbiological examination performed on patients with pneumonia. The number of neutrophils in gram staining of sputum specimens helps determine the body's response to infection and the morphology of microorganisms that cause pneumonia. This study aimed to determine the correlation between the number of neutrophils found in gram staining of sputum samples and radiological images of the lungs in patients with pneumonia. This study was implemented with a cross-sectional design, involving 55 patients who underwent sputum microbiology and radiological examinations. The study was conducted at the Sultan Agung Islamic Hospital, Semarang from August 2022 to October 2022. The correlation between the two variables was tested using contingency coefficient analysis. The results showed that 52.7% showed infiltration and 47.3% showed no infiltration. Of the patients with infiltrates, 52.7% had Bartlett Criteria +1 = 6.8% and +2 = 20.6%; and had a semi-quantitative score of +1 = 44.8%, +2 = 27.5%, +3 = 24.1%, +4 = 3.4%. The p-value of the correlation test was 0.037, with an r value of 0.327. The proportion of *Klebsiella pneumoniae* was 32.72%. The conclusion of the study is that there is a correlation between the number of leukocytes from gram staining of sputum samples and the radiological picture of pneumonia patients at the Sultan Agung Islamic Hospital, Semarang.*

Keywords: pneumonia; infiltrate; gram staining; sputum; leukocytes

ABSTRAK

Pewarnaan gram merupakan pemeriksaan rutin mikrobiologi yang dilakukan pada pasien dengan pneumonia. Jumlah neutrofil pada pemeriksaan gram pada spesimen sputum membantu menentukan respon tubuh terhadap infeksi dan morfologi mikroorganisme penyebab pneumonia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara jumlah neutrofil yang ditemukan pada pewarnaan gram pada sampel sputum dengan gambaran radiologis paru pada pasien dengan pneumonia. Penelitian ini diterapkan dengan rancangan *cross sectional*, yang melibatkan 55 pasien yang mengikuti pemeriksaan mikrobiologi sputum dan pemeriksaan radiologi. Penelitian dilakukan di RS Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Agustus 2022 sampai dengan Oktober 2022. Korelasi antara kedua variabel diuji dengan analisis koefisien kontingensi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 52,7% menunjukkan adanya infiltrat dan 47,3% menunjukkan tidak adanya infiltrat. Dari pasien dengan infiltrat, 52,7% di antaranya mempunyai *Bartlett Criteria* +1 = 6,8% dan +2 = 20,6%; serta memiliki skor semi quantitative +1 = 44,8%, +2 = 27,5%, +3 = 24,1%, +4 = 3,4%. Nilai p dari uji korelasi adalah 0,037, dengan nilai $r = 0,327$. Proporsi *Klebsiella pneumoniae* adalah 32,72%. Kesimpulan penelitian adalah terdapat korelasi antara jumlah leukosit dari pewarnaan gram sampel sputum dengan gambaran radiologis pasien pneumonia di RS Islam Sultan Agung Semarang.

Kata kunci: pneumonia; infiltrat; pewarnaan gram; sputum; leukosit

PENDAHULUAN

Pneumonia merupakan peradangan akut yang terjadi pada parenkim paru, bagian distal dari bronkiolus terminalis yang termasuk dari cakupan bronkiolus respiratorius, alveoli, dan menyebabkan konsolidasi jaringan paru, serta gangguan pertukaran gas. Peradangan pada paru ini disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri, jamur, virus, dan parasit.⁽¹⁾ Pneumonia merupakan akumulasi sputum yang terdapat di saluran pernapasan, akan terjadi pengentalan cairan alveolar karena adanya produksi sputum ini.⁽²⁾ Diagnosis pneumonia dapat berdasarkan tanda-tanda klinis dan adanya infiltrat pada paru yang terlihat dari foto toraks.⁽³⁾ Pemeriksaan penunjang lainnya seperti pewarnaan gram sampel sputum saat ini digunakan untuk mengetahui respon dari infeksi paru, namun sejauh ini penelitian mengenai marker pewarnaan gram dalam penegakkan diagnosis pneumonia masih sedikit.

Kasus pneumonia di Asia dengan jenis *Community Acquired Pneumonia* atau CAP diperkirakan menyebabkan hampir satu juta kematian orang dewasa setiap tahun. Kematian pada kasus pneumonia ini terjadi pada orang tua, tetapi sebagian besar terjadi pada mereka dengan kemungkinan harapan hidup yang baik. Tercatat sebanyak 160.000 di antara mereka yang berusia 15-59 tahun.⁽⁴⁾ Penyakit ini menyerang semua umur di seluruh wilayah, tetapi kasus tertinggi ditemukan di Afrika Sub Sahara dan Asia Selatan.⁽⁵⁾ Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 melaporkan kenaikan prevalensi pneumonia dari 1,8% menjadi 2%. Pneumonia yang merupakan gejala klinis dari COVID-19 ini ditemukan sebanyak 13.121 kasus disertai 152 kematian, sehingga didapatkan *Case Fatality Rate* (CFR) sebesar 1,16%.⁽⁶⁾ Pneumonia menjadi permasalahan melonjak sejak 1 Agustus 2020 yang merupakan gejala klinis infeksi COVID-19 yang telah menjadi pandemi hingga akhir 2020.⁽⁷⁾

Pemeriksaan yang dilakukan sebagai modalitas utama pada pasien *suspect* pneumonia adalah X-ray dada yang mencari gambaran konsolidasi dan bercak infiltrat diikuti dengan adanya *air bronchoGram sign* pada foto toraks.⁽⁸⁾ Pemeriksaan penunjang tambahan lainnya adalah pemeriksaan sputum yang terdiri dari pemeriksaan

makroskopik dan mikroskopik atau bakteriologik.⁽⁹⁾ Pemeriksaan mikroskopik dengan pewarnaan gram (*gram-stained smears*) sejauh ini hanya dilakukan untuk menentukan etiologi atau mikroorganisme dengan jenis gram positif, gram negatif, dan mikroorganisme lainnya. Sel neutrofil *Polymorphonuclear Cells* (PMNs) yang ditemukan per lapangan pandang berdasarkan *Bartlett's Criteria* dengan jumlah <10, 10-25, atau >25 dapat ditemukan pada pewarnaan gram sampel sputum dan merupakan penanda adanya respon infeksi.⁽¹⁰⁾ Jumlah PMNs yang bervariasi masih belum ditemukan keterkaitannya dengan gambaran radiologis pneumonia berupa konsolidasi dan bercak infiltrat yang merupakan *gold standard* dalam penegakkan diagnosis pneumonia.

Berdasarkan pemaparan di atas, maka perlu dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui korelasi antara jumlah neutrofil yang ditemukan pada pewarnaan gram (*gram-stained smears*) sampel sputum dengan gambaran radiologis paru pada pasien pneumonia di RS Islam Sultan Agung Semarang.

METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan rancangan *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus 2022 sampai dengan Desember 2022 di FK UNISSULA. Sampel penelitian ini adalah pasien *suspect* pneumonia berdasarkan gambaran radiologis *X-ray* dada dan dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi adalah 55 pasien. Kriteria inklusi adalah pasien *suspect* pneumonia berdasarkan gambaran radiologis *X-ray* dada, sudah melakukan pemeriksaan mikrobiologi sputum dengan pewarnaan gram, berusia lebih dari 18 tahun, dan memiliki data rekam medis lengkap. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan data rekam medik tidak lengkap, memiliki riwayat keganasan, menjalani radioterapi dan kemoterapi, memiliki kelainan hematologi, memiliki *immunodeficiency* dan autoimun, memiliki riwayat tuberkulosis (TB) dan komorbiditas anggota keluarga dengan infeksi TB. Sampel dipilih dengan teknik *consecutive sampling*. Setiap pasien yang berpartisipasi dalam penelitian diminta untuk menandatangani *informed consent*. Penelitian juga telah mendapat persetujuan dari komisi etik penelitian kesehatan setempat.

Variabel bebas yang diteliti adalah jumlah neutrofil sel PMNs yang ditemukan pada pewarnaan gram sampel sputum. Variabel terikat adalah gambaran radiologis pneumonia dari hasil pemeriksaan *X-Ray* dada pada pasien *suspect* pneumonia menjalani rawat inap. Korelasi antara kedua variabel diuji menggunakan analisis koefisien kontingensi, dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL

Tabel 1. menunjukkan karakteristik subjek penelitian yang dilihat dari usia, jenis kelamin, ruang rawat inap, *Bartlett Score*, *Semi Quantitative Score*, dan kesesuaian terapi dengan hasil kultur. Hasil penelitian ini menunjukkan persebaran pasien berdasarkan ruangan yang menunjukkan jumlah pasien yang menempati ruangan ICU lebih banyak dibandingkan dengan ruang non ICU pada pasien, dengan gambaran radiologis infiltrat sejumlah 89,6% dan pada pasien dengan gambaran radiologis tanpa infiltrat sejumlah 88,5%.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Hasil radiologi		Nilai p
	Ada infiltrat n = 29 (52,7%)	Tidak ada infiltrat n = 26 (47,3%)	
Usia	55,48±16,01	54,50±13,08	
Jenis kelamin			
Pria	17 (58,6%)	12 (46,1%)	0,355
Wanita	12 (41,4%)	14 (53,8%)	
Ruang Rawat Inap			
ICU	26 (89,6%)	23 (88,5%)	0,887
Non ICU	3 (10,3%)	3 (11,5%)	
Kesesuaian terapi dengan hasil kultur			
Ya	21 (72,4%)	16 (61,5%)	0,391
Tidak	8 (27,6%)	10 (38,5%)	
Outcome Pasien			
Hidup	11(37,9%)	16(61,5%)	0,080
Meninggal	18(62,0%)	10(34,5%)	

Tabel 2. Mikroorganisme yang ditemukan pada kultur sputum

Mikroorganisme	Frekuensi	Persentase
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	32,72
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15	27,27
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	14,54
<i>Escherichia coli</i>	6	10,90
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	5,45
<i>Pseudomonas luteola</i>	2	3,63
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	1	1,82
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	1,82
<i>Serratia marcescens</i>	1	1,82

Tabel 2 menunjukkan bahwa tiga jenis mikroorganisme dengan persentase terbesar yang menjadi penyebab pneumonia pada penelitian ini adalah *Klebsiella pneumoniae* (32,72%), *Acinetobacter baumannii* (27,27%) dan *Pseudomonas aeruginosa* (14,54%).

Hasil analisis menunjukkan bahwa jumlah neutrofil dengan nilai klasifikasi +2 dan +3 didominasi oleh hasil radiologi yang menunjukkan adanya infiltrat. Sedangkan hasil jumlah bakteri dengan nilai klasifikasi +2, +3, dan +4 didominasi oleh hasil radiologi yang menunjukkan adanya gambaran infiltrat. Tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara jumlah leukosit pewarnaan gram sampel sputum dan gambaran radiologis pasien

suspect pneumonia ($p = 0,037$). Tabel 4 menunjukkan adanya korelasi antara jumlah bakteri dengan gambaran radiologis pasien *suspect pneumonia* ($p = 0,005$).

Tabel 3. Korelasi antara jumlah leukosit dengan gambaran radiologi pasien *suspect pneumonia*

		Hasil Radiologi		Nilai p	Nilai r
		Ada infiltrat (52,7%)	Tak ada infiltrat (47,3%)		
Jumlah leukosit berdasarkan <i>Bartlett Criteria</i>	Jumlah leukosit <10/LP	2 (6,8%)	9 (34,6%)	0,037	0,327
	Jumlah leukosit 10-25/LP	6 (20,6%)	4 (15,3%)		
	Jumlah leukosit >25/LP	21 (72,4%)	13 (50%)		

Tabel 4. Korelasi antara jumlah bakteri dengan gambaran radiologi pasien *suspect pneumonia*

		Hasil Radiologi		Nilai p	Nilai r
		Ada infiltrat (52,7%)	Tak ada infiltrat (47,3%)		
Jumlah leukosit berdasarkan <i>Semi Quantitative Score</i>	Tak ditemukan bakteri per LP	0 (0%)	5 (19,2%)	0,005	0,460
	Jumlah bakteri <1/LP	13 (44,8%)	18 (69,2%)		
	Jumlah bakteri 2-5/LP	8 (27,5%)	2 (7,6%)		
	Jumlah bakteri 6-30/LP	7 (24,1%)	1 (3,8%)		
	Jumlah bakteri >30/LP	1 (3,4%)	0 (0%)		

PEMBAHASAN

Berdasarkan gambaran radiologi diketahui adanya gambaran infiltrat, jumlah leukosit pewarnaan gram yang diklasifikasikan berdasarkan *Bartlett Score* dengan jumlah leukosit <10/LP cenderung meningkat pada hasil radiologi yang menunjukkan tidak terdapat gambaran infiltrat. Jumlah leukosit 10-25/LP dan >25/LP cenderung meningkat pada hasil radiologi yang menunjukkan adanya gambaran infiltrat. Jumlah leukosit yang cenderung meningkat pada hasil radiologi yang ditemukan adanya infiltrat merupakan temuan yang signifikan pada pasien dengan *suspect pneumonia*, sedangkan jumlah leukosit yang ditemukan cenderung sedikit pada pasien dengan hasil pemeriksaan radiologi menunjukkan tidak adanya gambaran infiltrat. Penelitian lain menunjukkan bahwa dengan ditemukannya gambaran infiltrat pada pemeriksaan radiologi foto toraks disertai keadaan klinis pasien seperti batuk, demam, dan produksi sputum merupakan kriteria dalam menegakkan diagnosis pneumonia.⁽¹¹⁾

Penelitian ini menunjukkan hasil yang bermakna dengan adanya infiltrat pada pemeriksaan radiologis menunjukkan adanya jumlah neutrofil yang meningkat pada pemeriksaan mikrobiologi sputum. Hasil ini bila dikaitkan dengan akumulasi mikroorganisme patogen yang akan menyebabkan adanya infeksi pada saluran pernafasan dan paru yang memicu gangguan flora normal dan memberikan jalan untuk terjadinya akumulasi bakteri yang menyebabkan infeksi.⁽¹²⁾ Inflamasi akut yang ditimbulkan oleh respon imun pejamu terhadap infeksi akan menghasilkan influks sel inflamasi ke dalam ruang alveolar, sehingga menimbulkan gambaran konsolidasi pada gambaran radiologis paru. Sel inflamasi dominan yang terlibat mencerminkan patogen pemicu khas seperti neutrofil pada infeksi bakteri, limfosit pada infeksi virus, dan inflamasi granulomatosa pada infeksi mikobakteri serta jamur.⁽¹³⁾ Hasil penelitian yang didapatkan tidak adanya infiltrat dengan jumlah akumulasi bakteri dan jumlah neutrofil yang sedikit menunjukkan infeksi dan respon inflamasi yang minim terjadi pada pasien. Akumulasi bakteri patogen yang sedikit menyebabkan infeksi yang minim pada saluran pernafasan, sehingga inflamasi akut tidak terjadi secara masif dan tidak terjadi influks sel inflamasi ke dalam ruang alveolar. Hal ini menyebabkan tidak ditemukannya gambaran konsolidasi paru dan jumlah neutrofil yang sedikit pada pemeriksaan gram sampel sputum pasien.

Bakteri menjadi salah satu dari berbagai mikroorganisme yang dapat menyebabkan terjadinya pneumonia. Sebuah riset menunjukkan berbagai macam bakteri yang ditemukan pada pasien CAP dengan yang paling banyak disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae* dalam empat tahun periode (dari 2012 sampai 2015) di Bosnia.⁽¹⁰⁾ Hasil ini berbeda dengan temuan penelitian ini yang menunjukkan persentase terbesar jenis bakteri penyebab pneumonia adalah *Klebsiella pneumoniae*. Perbedaan ini timbul karena faktor geografis dan penelitian ini didominasi oleh pasien ICU. Jumlah leukosit pada pasien akan meningkat atau dalam keadaan leukositosis terutama sel PMN dikarenakan adanya inflamasi pada parenkim paru. Leukositosis pada pasien pneumonia terjadi umumnya pada pasien dengan pneumonia yang disebabkan oleh bakteri.⁽¹⁴⁾ Jumlah bakteri berdasarkan klasifikasi *Semi Quantitative Score* pada penelitian ini menunjukkan data lebih banyak tidak ditemukannya bakteri perlapangan dengan jumlah bakteri <1/LP pada hasil radiologi yang menunjukkan tidak terdapat gambaran infiltrat. Jumlah bakteri 2-5/LP, jumlah bakteri 6-30/LP, jumlah bakteri >30/LP menunjukkan lebih banyak pada hasil radiologi yang menunjukkan adanya gambaran infiltrat.

Hasil yang didapatkan peneliti ini merupakan hal yang signifikan jika dikaitkan dengan penegakan diagnosis pasien pneumonia dengan hasil ditemukannya gambaran infiltrat. Pada penelitian Makhnevich, gambaran infiltrat pada pasien yang menandakan adanya proses infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme ataupun karena suatu keadaan klinis pasien.⁽¹¹⁾ Cucik menunjukkan bahwa dua jenis bakteri dengan jumlah terbesar setelah dilakukan kultur yang menjadi penyebab kejadian pneumonia di Bosnia adalah *Streptococcus pneumoniae* dan *Klebsiella pneumoniae*.⁽¹⁰⁾ Dharmawan mendapatkan tiga jenis mikroorganisme dengan jumlah terbesar pada spesimen sputum yang telah diidentifikasi pada pasien *suspect pneumonia* adalah flora normal, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Acinetobacter baumannii*.⁽¹⁵⁾

Penelitian gambaran radiologis ini dilaksanakan dengan harapan dapat memberikan informasi ilmiah kepada dokter spesialis penyakit dalam dan dokter spesialis radiologi dalam menegakkan diagnosis pneumonia berdasarkan korelasi jumlah neutrofil pada pewarnaan gram sampel sputum dengan gambaran radiologis paru pada pasien pneumonia.⁽¹⁶⁻²⁰⁾ Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu: 1) data diambil hanya dari RS Islam Sultan Agung Semarang; 2) pemeriksaan radiologi diinterpretasikan oleh lebih dari satu dokter radiologi.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara jumlah leukosit pewarnaan gram sampel sputum dan gambaran radiologis pasien pneumonia yang dirawat di RS Islam Sultan Agung Semarang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sugawara E, Nikaido H. Properties of AdeABC and AdeIJK efflux systems of *Acinetobacter baumannii* compared with those of the AcrAB-TolC system of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Dec;58(12):7250–7.
2. Güneçli S, Atçeken Z, Doğan H, Altınmakas E, Atasoy KÇ. Radiological approach to COVID-19 pneumonia with an emphasis on chest CT. *Diagnostic Interv Radiol*. 2020;26(4):323–32.
3. Lasut MRC, Fatimawali F, Antasionasti I. Uji daya hambat nanopartikel ekstrak rimpang lengkuas merah (*Alpinia purpurata* K. Schum) terhadap pertumbuhan bakteri *Klebsiella pneumoniae* isolat urin pada penderita infeksi saluran kemih resisten antibiotik ciprofloxacin. *Pharmakon*. 2019;8(4):870.
4. Peto L, Nadjm B, Horby P, Ngan TTD, van Doorn R, Van Kinh N, et al. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: A systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108(6):326–37.
5. Fitriyah EN. Correlation between age, sex, status of immunization and nutrition with the occurrence of pneumonia in infants under two years of age (baduta). *J Biometrika dan Kependud*. 2019;8(1):42.
6. Ratna Hidayani W. Pnemonia: Epidemiologi, faktor risiko pada balita. CV Pena Persada; 2020.
7. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020;24(1):1–3.
8. Asriyani S, Murtala B, Seweng A. Gambaran radiologi pneumonia pada anak dengan menggunakan foto thorax dan ultrasonografi paru. *Nusant Med Sci J*. 2020;5(1):22–32.
9. Murdoch DR, O'Brien KL, Scott JAG, Karron RA, Bhat N, Driscoll AJ, et al. Breathing new life into pneumonia diagnostics. *J Clin Microbiol*. 2009;47(11):3405–8.
10. Cukic V, Hadzic A. The most common detected bacteria in sputum of patients with community acquired pneumonia (CAP) treated in hospital. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2016;70(5):354–8.
11. Makhnevich A, Sinvani L, Cohen SL, Feldhamer KH, Zhang M, Lesser ML, et al. The clinical utility of chest radiography for identifying pneumonia: Accounting for diagnostic uncertainty in radiology reports. *Am J Roentgenol*. 2019;213(6):1207–12.
12. Pramana KP, Subanada IB. Association between leukocyte count and c- reactive protein level with severity of pneumonia. *Report*. 2016;1–14.
13. Ruiz M, Arosio C, Salman P, Bauer TT, Torres A. Diagnosis of pneumonia and monitoring of infection eradication. *Drugs*. 2000;60(6):1289–302.
14. Langke N, Ali RH, Simanjuntak ML. Gambaran foto toraks pneumonia di Bagian/SMF Radiologi FK Unsrat / RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado Periode 1 April – 30 September 2015. *e-CliniC*. 2016;4(1).
15. Dharmawan A, Karuniawati A, Sudarmono PP, Lestari DC, Rumende CM. Epithelial cells count and the ratio of leukocytes and epithelial cells as the criteria to determine qualified specimen for community-acquired pneumonia (CAP)-causing pathogens identification. *Indones Biomed J*. 2020;12(1):34–9.
16. Grief SN, Loza JK. Guidelines for the evaluation and treatment of pneumonia. *Prim Care*. 2018 Sep;45(3):485-503. doi: 10.1016/j.pop.2018.04.001.
17. Kundu R, Das R, Geem ZW, Han GT, Sarkar R. Pneumonia detection in chest X-ray images using an ensemble of deep learning models. *PLoS One*. 2021 Sep 7;16(9):e0256630. doi: 10.1371/journal.pone.0256630.
18. Churrua M, Martínez-Besteiro E, Couñago F, Landete P. COVID-19 pneumonia: A review of typical radiological characteristics. *World J Radiol*. 2021 Oct 28;13(10):327-343. doi: 10.4329/wjr.v13.i10.327.
19. Htun TP, Sun Y, Chua HL, Pang J. Clinical features for diagnosis of pneumonia among adults in primary care setting: A systematic and meta-review. *Sci Rep*. 2019 May 20;9(1):7600. doi: 10.1038/s41598-019-44145-y.
20. Kitazawa T, Yoshihara H, Seo K, Yoshino Y, Ota Y. Characteristics of pneumonia with negative chest radiography in cases confirmed by computed tomography. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020 Feb 10;10(1):19-24. doi: 10.1080/20009666.2020.1711639.