

Laporan Kasus

Pasien COVID-19 dengan Kerusakan Hati Sedang dan Sindrom Gangguan Pernapasan Akut (ARDS)

COVID-19 Patient with Moderate Liver Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Dwi Pratika Anjarwati¹, Rifka Wangiana Yulia Putri², Damar Mashkhun Rizqi³

¹ Pelayanan Kesehatan Masyarakat Pongok – Bangka Belitung.

² Pelayanan Kesehatan Masyarakat Pejawaran – Banjarnegara.

³ Departemen Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Muhammadiyah Gombong – Kebumen.

Diterima 2 Juli 2023; direvisi 23 Juni 2023; publikasi 25 Oktober 2023

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Dwi Pratika Anjarwati, Pelayanan Kesehatan Masyarakat Pongok – Bangka Belitung

E-mail :

pratikanjarwati@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) masih berlangsung. Beberapa data menunjukkan bahwa penyakit ini menyerang berbagai organ, terutama pada kasus yang parah dan kritis. Kerusakan hati dan ARDS merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien COVID-19. Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk melaporkan dan mendiskusikan terapi pada kasus-kasus yang ditemukan oleh penulis sehingga diharapkan dapat bermanfaat secara klinis.

Ilustrasi kasus: Laki-laki 35 tahun dengan hasil swab nasofaring positif COVID-19 dengan kerusakan hati dan ARDS. Pasien mendapatkan protokol terapi standar pada saat perawatan di rumah sakit, plasma konvalesen 3 kolf dan terapi setelah perawatan di rumah sakit. Pasien telah membaik.

Diskusi: Menekan hiperaktivasi sitokin merupakan target utama dalam terapi COVID-19 agar tidak berkembang menjadi stadium yang lebih parah. Pemilihan favipiravir, colchicine, dexamethasone, UDCA, dan vitamin D adalah terapi yang menargetkan mekanisme ini.

Ringkasan: Pasien dengan gejala berat hingga kritis berisiko mengalami kondisi yang lebih buruk bahkan kematian. Mengatasi hiperaktivasi sitokin merupakan target utama terapi kasus COVID-19, sehingga pemilihan obat yang digunakan didasarkan pada mekanisme patogenesis tersebut. Selain itu, pemberian terapi suportif lainnya juga perlu diperhatikan untuk penatalaksanaan yang lebih optimal.

Kata Kunci: Covid-19, kerusakan hati, cedera hati, ARDS, peradangan, sitokin

ABSTRACT

Introduction: The 2019 coronavirus disease (COVID-19) is still ongoing. Some data shows this disease affects various organs, especially in severe and critical cases. Liver damage and ARDS are complications that often occur in COVID-19 patients. This paper aims to report and discuss therapy in cases found by the authors so that it is expected to be of clinical benefit.

Case illustration: 35-year-old male with positive nasopharyngeal swab results for COVID-19 with liver damage and ARDS. Patients received standard therapy protocols at the time of treatment at the hospital, convalescent plasma of 3 kolf, and therapy after treatment at the hospital. The patient has improved.

Discussion: Suppressing cytokine hyperactivation is the main target in COVID-19 therapy so that it does not develop into a more severe stage. Selection of favipiravir, colchicine, dexamethasone, UDCA, and vitamin D are therapies that target this mechanism.

Conclusion: Patients with severe to critical symptoms risk developing a worse condition and even death. Overcoming cytokine hyperactivation is the main target of COVID-19 case therapy, so the selection of drugs used is based on the mechanism of this pathogenesis. In addition, giving other supportive therapy also needs to be considered for more optimal management.

Keywords: Covid-19, liver damage, liver injury, ARDS, inflammation, cytokines

PENDAHULUAN

Tenyakit virus corona 2019 (COVID-19) masih belum berakhir. Beberapa data menunjukkan bahwa penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 berdampak pada kerusakan hati. ^(1,2) Mekanisme kerusakan hati pada kasus COVID-19 dapat disebabkan oleh beberapa hal, antara lain respon inflamasi sistemik, toksisitas obat, dan perkembangan penyakit hati sebelumnya. ⁽²⁻⁴⁾ Kerusakan hati dapat dilihat dari tes fungsi hati (LFT) *aspartat aminotransferase* (AST/SGOT) dan *alanin aminotransferase* (ALT/SGPT), *perbarui gamma glutamil-transferase* (GGT), dan peningkatan feritin. ⁽⁵⁻⁶⁾

Peningkatan enzim hati seperti SGOT dan SGPT, GGT, *Protein C-reaktif* (CRP), *Rasio Limfosit Neutrofil* (NLR) dan peningkatan kadar feritin serum lebih sering terjadi pada kasus COVID-19 dengan gejala yang parah. ^(4,6-8) Beberapa parameter laboratorium lain juga digunakan untuk menilai prognosis penyakit COVID-19, seperti parameter hematologi (limfopenia, neutrofilia, trombositopenia), parameter koagulasi (D-Dimer, *waktu protrombin/PT*, *waktu tromboplastin parsial aktif/APTT*). ⁽⁹⁾

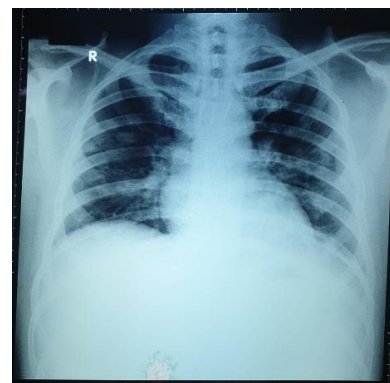
Pasien COVID-19 dengan gejala berat memiliki prognosis yang buruk dan angka kematian yang tinggi. Hal ini terkait dengan peningkatan mediator inflamasi yang dapat memicu badai sitokin yang dapat menyebabkan gejala fatal seperti sindrom gangguan pernapasan akut. (ARDS). ⁽¹⁰⁾

Penanganan pasien dalam kasus COVID-19 menjadi penting, karena hingga saat ini pengobatan yang efektif untuk infeksi SARS-CoV-2 belum ditemukan. Strategi utama dalam penanganan COVID-19 adalah pencegahan infeksi, deteksi dini kasus, isolasi, pemantauan dan perawatan suportif. ⁽¹¹⁾

Tujuan dari makalah ini adalah untuk melaporkan dan mendiskusikan penanganan kasus COVID-19 berat dengan kerusakan hati dan ARDS pada tahun 2021.

ILUSTRASI KASUS

Laki-laki berusia 35 tahun dengan keluhan demam tinggi, mual, muntah, diare dan sesak nafas sudah 4 hari. Pasien adalah tenaga kesehatan di rumah sakit rujukan COVID. Pasien memiliki faktor komorbid yaitu obesitas dan asma. Keadaan umum pasien tampak lemas, kesadaran kompos-mentis. Tanda vital pasien meliputi tekanan darah 127/85 mmHg, nadi 112x/menit, laju pernapasan 28x/menit, suhu 38,0^{HAI} Celcius, saturasi oksigen 90% udara ruangan. Pada pemeriksaan fisik, terdapat ronkhi lembab kasar di kedua dasar paru tengah bawah, peningkatan bising usus dan nyeri perut di epigastrium. Pemeriksaan fisik lainnya dalam batas normal. Dari hasil pemeriksaan rontgen dada, ditemukan pneumonia pada kedua paru (Gambar 1).

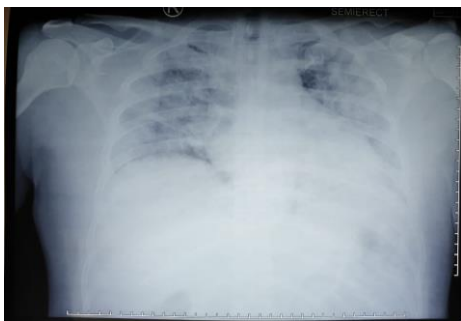


Gambar 1. Rontgen hari pertama. Terdapat gambaran pneumonia pada kedua paru

Pasien kemudian menjalani pemeriksaan swab PCR nasofaring dan hasilnya positif. Pasien didiagnosis dengan konfirmasi positif SARS-CoV-2 dengan ARDS. Hasil laboratorium menunjukkan limfosit 8%, NLR 10.8, SGOT 158 IU/L, dan SGPT 131 IU/L, GGT 382 IU/L, CRP kuantitatif 10.47mg/L, ferritin 1637.86 mcg/L, D-Dimer kuantitatif 690 μ g/L, PT 15,5 detik, dan APTT 35,5 detik. Pasien mendapatkan terapi *Kanula Hidung Aliran Tinggi* (HFNC) Flow 30 FiO₂ 90%, azithromycin 500mg/24jam per oral, favipiravir loading dose 1600mg/12 jam per oral pada hari pertama, dan 600mg/12 jam per oral pada hari ke 2-5, SP

Heparin 1250iu/jam (hari ke 8 s/d 14), enoxaparin 1x60 mg (hari ke 15 dan 16) N-acetylcysteine 200 mg/8 jam, injeksi vitamin C 1 g/8 jam, zinc 20 mg/12 jam, colchicine 0,5 mg/12 jam, injeksi dexamethasone 6 mg/24 jam, aspar-K 300 mg/8 jam, asam ursodeoksikolat (UDCA) 250 mg/8 jam, flukonazol 150 mg/24 jam.

Hari berikutnya penampilan radiologis pasien memburuk (Gambar 2). Kadar ferritin pasien juga meningkat menjadi 2152,79 mcg/L. Pasien kemudian direncanakan untuk terapi plasma pemu-
lihan.



Gambar 2. Rontgen hari kedua. Terdapat infiltrat di semua sisi paru kanan dan kiri

Setelah mendapatkan terapi plasma konvalesen 3 kolf disertai dengan terapi suportif lainnya, pasien mengalami perbaikan kondisi klinis dan radiologis (gambar 3). Pasien dirawat selama 16 hari, 2 hari di ruang isolasi, 9 hari di ICU, 5 hari di ruang isolasi. Pasien kemudian menjalani perawatan lebih lanjut di rumah di bawah pengawasan dokter.



Gambar 3. Foto sinar-X pada hari ke-3 setelah transfusi plasma ketiga yang sembuh. Gambar infiltrat paru telah berkurang dibandingkan dengan rontgen sebelumnya

Pemeriksaan laboratorium vitamin D pasien adalah 25,4 ng/mL, sehingga pasien mendapat tambahan terapi vitamin D 2x5000 sampai target mencapai lebih dari 40ng/mL. Pasien juga menerima rivaroxaban 1x10mg selama 7 hari. Bila melanjutkan pengobatan di rumah, swab evaluasi pasien masih menunjukkan hasil positif, kemudian dilakukan swab evaluasi berkala setiap 3 hari sekali. Hingga evaluasi swab ke-7, swab PCR nasofaring pasien masih menunjukkan hasil positif. Pada swab evaluasi ke-8, hasil swab PCR nasofaring pasien negatif. Pasien menerima vaksin 3 bulan setelah hasil swab PCR nasofaring negatif. Setelah menyelesaikan tahap 2, pasien menjalani tes imunoserologi anti-SARS-CoV-2 kuantitatif dengan hasil reaktif >250 U/mL.

PEMBAHASAN

Pasien COVID-19 dengan gejala berat berisiko tinggi untuk memperburuk kondisi hingga kondisi kritis. Dalam kondisi kritis, pasien COVID-19 biasanya mengalami disfungsi organ, 67% mengalami ARDS, 29% mengalami disfungsi hati, 29% mengalami gagal ginjal akut. (AKI), 23% dengan *canceledera jantung*, dan 2% dengan pneumotoraks.⁽¹²⁾ Dalam hal ini, pasien mengalami kerusakan hati dan ARDS seperti yang ditunjukkan oleh hasil pemeriksaan.

Kerusakan hati dapat disebabkan oleh respon inflamasi sistemik dan toksisitas obat.⁽²⁻⁴⁾ Respon inflamasi sistemik biasanya berhubungan dengan sindrom pelepasan sitokin (CRS).⁽²⁾ SARS-Cov-2 menyebabkan peningkatan sekresi berbagai sitokin proinflamasi seperti makrofag dan neutrofil, dimana aktivasinya dapat menyebabkan pembentukan beberapa sitokin lain seperti IL-6, IL-1, IL-10, TNF- α , dan lainnya. IL-6 adalah sitokin paling dominan pada kasus COVID-19 dan dapat menyebabkan badai sitokin serta CRS.⁽¹³⁾ Dalam kasus COVID-19, CRS adalah penyebab utama kegagalan multiorgan dan ARDS.^(13,14)

Untuk mengobati CRS, penghambat sitokin seperti kortikosteroid (misalnya deksametason) dapat digunakan.⁽¹³⁾ Penggunaan kortikosteroid pada kasus COVID-19 masih banyak diperdebatkan.^(13,14) Di satu sisi, kortikosteroid digunakan sebagai immunosupresor untuk menekan CRS, di sisi lain kortikosteroid juga dianggap dapat menurunkan imunitas tubuh dan memperpanjang pembersihan virus.⁽¹³⁾ Kortikosteroid juga memiliki beberapa efek samping yang memerlukan kehati-hatian ekstrim dan tidak dianjurkan untuk kasus COVID-19 dengan gejala ringan atau penggunaan rutin.⁽¹⁵⁾ Penggunaan kortikosteroid dianjurkan pada pasien dengan gejala berat dan kritis dengan dosis rendah hingga sedang dan untuk penggunaan dalam jangka pendek (3-5 hari).^(13,15)

Deksametason merupakan salah satu jenis kortikosteroid yang sering digunakan pada pasien COVID-19. Deksametason dapat meningkatkan transkripsi gen sitokin antiinflamasi, menghambat transkripsi gen sitokin proinflamasi, dan mengurangi respons imun pada kasus pneumonia berat yang didapat dari komunitas.⁽¹⁶⁾ Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa penggunaan deksametason dapat menurunkan angka kematian pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis invasif dan non-invasif.⁽¹⁷⁾ Dexamethasone merupakan obat yang murah dan bisa didapatkan dimana saja. Namun, perlu diingat bahwa deksametason bukanlah antivirus atau obat khusus untuk COVID-19. Penggunaan yang tidak tepat dapat menyebabkan penurunan imunitas pada orang yang mengkonsumsinya.⁽¹⁸⁾ Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa penggunaan deksametason dapat menurunkan angka kematian pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis invasif dan non-invasif.⁽¹⁷⁾

Dexamethasone merupakan obat yang murah dan bisa didapatkan dimana saja. Namun, perlu diingat bahwa deksametason bukanlah antivirus atau obat

khusus untuk COVID-19. Penggunaan yang tidak tepat dapat menyebabkan penurunan imunitas pada orang yang mengkonsumsinya.⁽¹⁸⁾ Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa penggunaan deksametason dapat menurunkan angka kematian pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis invasif dan non-invasif.⁽¹⁷⁾

Dexamethasone merupakan obat yang murah dan bisa didapatkan dimana saja. Namun, perlu diingat bahwa deksametason bukanlah antivirus atau obat khusus untuk COVID-19. Penggunaan yang tidak tepat dapat menyebabkan penurunan imunitas pada orang yang mengkonsumsinya.⁽¹⁸⁾

Obat lain yang digunakan untuk menekan kadar sitokin adalah colchicine.⁽¹⁹⁾ Sebuah studi yang mengamati pasien dengan perawatan standar ditambah pemberian colchicine dan tidak menunjukkan bahwa dalam kasus pemberian colchicine terdapat penurunan angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak diberikan colchicine. Selain itu, colchicine tidak memiliki efek immunosupresif seperti deksametason.⁽²⁰⁾ Dosis yang digunakan adalah 0,5 – 1 mg per hari.^(19,20) Sementara itu, durasi penggunaan colchicine masih perlu penelitian lebih lanjut, namun sebagian besar penelitian merekomendasikan penggunaan colchicine selama 2-4 minggu.⁽²⁰⁾

Selain pemberian obat yang dapat menekan respon inflamasi sistemik, antivirus juga dapat diberikan untuk penanganan pasien COVID-19. Antivirus yang sering digunakan dan dievaluasi dalam penatalaksanaan pasien COVID-19 adalah favipiravir.⁽²¹⁾ Favipiravir bekerja dengan menghambat enzim RdRp virus COVID-19. Hal ini memudahkan favipiravir untuk masuk ke dalam RNA virus sehingga dapat mengganggu replikasi virus COVID-19.⁽²²⁾ Salah satu alasan favipiravir banyak digunakan dalam penanganan COVID-19 adalah kurangnya data yang menunjukkan bahwa favipiravir berpengaruh pada hati.⁽²³⁾

Obat yang sering digunakan dalam penanganan COVID-19 namun memiliki efek samping pada hati (hepatotoksik) adalah Azitromisin.⁽²⁴⁾ Obat ini digunakan jika ada kecurigaan adanya infeksi bakteri pada pasien COVID-19.⁽²⁵⁾ Kerusakan hati yang disebabkan oleh toksisitas azitromisin biasanya ringan, namun dapat menjadi persisten jika kelainan LFT masih ada dalam waktu 6 bulan.⁽²⁴⁾

Kerusakan hati pada kasus COVID-19 penting karena dapat mempengaruhi prognosis pasien. ⁽⁹⁾Tingkat pemantauan LFT, GGT, dan feritin dapat digunakan sebagai prediktor kerusakan hati.^(5,6) Peningkatan kadar feritin (hiperferritinemia) sering terjadi pada kasus COVID-19, terutama jika gejalanya berat dan terdapat kerusakan hati. ^(6,9) Namun, hubungan langsung antara feritin dan kasus COVID-19 masih kontroversial. Ini karena ferritin memainkan peran ganda selama infeksi SARS-CoV-2. Di satu sisi, ferritin berperan sebagai biomarker atau penanda peradangan, di sisi lain feritin berperan sebagai mediator inflamasi COVID-19, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memperjelas peran feritin dalam infeksi COVID-19.^(9,26)

Faktor komorbiditas seperti obesitas juga perlu diperhatikan dalam pemantauan kerusakan hati, karena obesitas berhubungan dengan penyakit perlemakan hati non-alkohol. (NAFLD). NAFLD meningkatkan hepatotoksitas obat-obatan tertentu seperti acetaminophen, sedangkan acetaminophen adalah salah satu obat yang sering digunakan pada pasien COVID-19. Peningkatan risiko hepatotoksitas dikaitkan dengan kelainan LFT.⁽²⁷⁾

Pasien COVID-19 dengan kelainan LFT dan kerusakan hati sering dikaitkan dengan perburukan gejala.⁽¹⁾ Sebagian besar pasien dengan kondisi ini berkembang menjadi kondisi kritis dan mengalami komplikasi seperti ARDS dan kegagalan multiorgan.

ARDS adalah komplikasi paling umum dalam kasus COVID-19. ARDS yang disebabkan oleh penyakit COVID-19 disebut KARTU. Evaluasi parenkim paru pada CARDS lebih mudah dilakukan dengan CT-Scan dibandingkan dengan rontgen dada. Namun, selama pandemi ini CT scan pasien COVID-19 sulit dilakukan (terutama pasien KARTU yang mayoritas berada di ICU) karena risiko penularan aerosol. Metode lain yang dapat digunakan untuk mengevaluasi parenkim paru pada CARDS adalah pemeriksaan USG (USG) dengan prinsip Point of Care Lung Ultrasound (TERTAWA).⁽¹²⁾

Manajemen terapeutik pasien sakit kritis memerlukan pendekatan intensif untuk mencegah komplikasi lain dan memberikan perawatan yang tepat. Diagnosis dan manajemen dini membantu mencegah perkembangan dan tingkat keparahan CARDS. Selain pemberian antiradang dan antivirus, pemberian antikoagulan juga penting untuk pasien COVID-19, terutama pada kondisi kritis.⁽¹²⁾ Pasien COVID-19 berisiko mengalami berbagai kejadian koagulopati, sehingga pengobatan antikoagulan lebih baik diberikan kepada pasien yang memiliki atau tidak memiliki faktor risiko dengan tetap berdasarkan pertimbangan dokter.^(25,28)

Pemberian vitamin D sebagai terapi tambahan juga dinilai dapat membantu daya tahan tubuh dalam mengatasi infeksi saluran pernapasan akut.⁽²⁹⁾ Kekurangan vitamin D dikaitkan dengan peningkatan kematian pada kasus COVID -19. ⁽³⁰⁾ Vitamin D diperkirakan berperan dalam proses imunomodulasi, meningkatkan imunitas bawaan dengan mengeluarkan peptida antivirus, dan meningkatkan pertahanan mukosa.⁽²⁹⁾ Dalam kasus COVID-19 dan orang yang berisiko terkena infeksi influenza, dianjurkan untuk mengonsumsi vitamin D3 10.000 IU/hari selama beberapa minggu untuk meningkatkan kadar 25(OH)D, kemudian dilanjutkan dengan 5000IU/hari. Target terapi adalah kadar

vitamin 25(OH)D 40-60 ng/mL. Namun, dalam praktik klinis, defisiensi vitamin D sulit dideteksi karena mahalnya biaya pemeriksaan.⁽³¹⁾

Pemberian rivaroxaban kepada pasien setelah pengobatan dianggap perlu, karena dalam sebuah penelitian menunjukkan adanya kejadian trombotik dan perdarahan pada bulan pertama follow up. Pasien COVID-19 yang mengalami gejala berat, sedangkan pada bulan kedua terjadi perdarahan pada pasien dengan pneumonia ringan.⁽³²⁾ Pilihan obat rivaroxaban karena keamanannya dan interaksi minimal dengan obat lain.^(32,33) Dosis yang digunakan pada pasien setelah pengobatan adalah 10 mg per hari selama 31 – 39 hari.⁽³⁴⁾

UDCA diberikan kepada pasien COVID-19 karena efeknya yang dapat menghambat sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4 dan IL-6 pada level mRNA dan protein serta dapat menghambat apoptosis.^(35,36) Peran UDCA dalam COVID-19 masih perlu penelitian lebih lanjut, namun diharapkan UDCA dapat ditambahkan dalam pengobatan COVID-19 karena mekanisme patogenesisnya sama yaitu menghambat hiperinflamasi. Dosis yang dianjurkan dan aman untuk penggunaan UDCA adalah 13-15 mg/kg/hari.⁽³⁵⁾

Banyak penelitian menyatakan bahwa terapi plasma konvalesen dapat digunakan untuk mengobati COVID-19 karena dapat menurunkan angka kematian pasien dengan menghambat viremia oleh antibodi dalam plasma.⁽¹³⁾ Selain itu, terapi plasma konvalesen juga memiliki efek samping yang minimal.⁽³⁷⁾ Pemberian terapi plasma konvalesen pada kondisi kritis dinilai tidak efektif dan tidak menurunkan angka kematian pasien. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan dosis optimal dan kapan pemberian terapi plasma konvalesen.⁽¹³⁾

KESIMPULAN

Pasien dengan gejala berat hingga kritis berisiko mengalami kondisi yang lebih buruk dan bahkan kematian. Penatalaksanaan mulai dari diagnosis, pemeriksaan penunjang, hingga evaluasi pengobatan mempengaruhi prognosis pasien. Mengatasi hiperaktivasi sitokin merupakan target utama pada sebagian besar kasus COVID-19, sehingga pemilihan obat yang digunakan didasarkan pada mekanisme patogenesis ini. Selain itu, pemberian terapi suportif lainnya seperti gejala sekunder dan penanganan pasca rawat inap juga perlu diperhatikan untuk penatalaksanaan yang lebih optimal.

REFERENSI

1. Cai, Q et al. 2020. COVID-19: Abnormal Liver Function Test. *Journal of Hepatology* : 73, pp 566-574
2. Li, J and Fan JG. 2020. Characteristics and Mechanisms of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* : 8, pp 13-17
3. Cha, MH , Reguero M, and Sandhu DS. 2020. Gastrointestinal and Hepatic Manifestation of COVID-19 : A Comprehensive Review. *World J Gastroenterol* : 26 (19), pp : 2323 – 2332
4. Zahedi, M., et al. 2020. Liver Function in Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20108357>
5. Woreta, TA., and Alqahtani, SA. 2014. Elevation of Abnormal Liver Test. *Med Clin N Am* 98, pp 1-16
6. Cao, P et al. 2021. Elevated Serum Ferritin Level Effectively Discriminates Severity Illness and Liver Injury of Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. *Biomarkers*: 26 (3), pp 207 – 212
7. Kumar, MP., et al. 2020. Coronavirus Disease (COVID-19) and The Liver : A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology International* : 14(5), 711-722
8. Zhang, Y., Zheng, L., Liu, L., Zhao, M., Xiao, J., and Zhao, Q. 2020. Liver Impairment in COVID-19 Patients : A Retrospective Analysis of 115 Cases From a Single Center in Wuhan City, China. *Liver International* :40 (9), pp 2095-2103.
9. Cepelak, I, Dodig, S., and Vucenic, I. 2020. Hyperferritinemia and COVID-19?. *RAD CASA Medical Sciences*. pp. 18-25
10. Hoiyo, S., et al. 2020. How COVID-19 Induced Cytokine Storm With High Mortality. *Inflammation and Regeneration*, 40 : 37
11. Abdullah, HM., et al. 2020. Severe Refractory COVID-19 Patients Responding to Convalescent Plasma: A Case Series. *Annals of*

- Medicine and Surgery : 56, 125-127
12. Fatoni, AZ., Rakhmatullah, R. 2021. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Pneumonia COVID-19. *Journal of Anesthesia and Pain* : 2(1), pp 11-24
 13. Ni, Y., et al. 2021. Immunological Perspective on the Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment of COVID-19. *Molecular Biomedicine* : 2(1)
 14. Ye, Q., Wang, B., and Mao, J. 2020. The Pathogenesis and Treatment of The 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection*, pp : 607-613
 15. Tang C., Wang., Lv H., Guan Z., and Gu J. 2020. Caution Against Corticosteroid-based COVID-19 Treatment. *Lancet* : 395(10239):1759 –60
 16. Patel, SK., et al. 2020. Dexamethasone : A Boon for Critically Ill COVID-19 Patients?. *Travel Medicine and Infectious Diseases* : 37
 17. Horby, P., et al. 2020. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N. Engl. J. Med* : 384 (8), pp 693-704
 18. Sharum, K., et al. 2020. Dexamethasone to Combat Cytokine Storm in COVID-19 : Clinical Trials and Preliminary Evidence. *International Journal of Surgery* : 82, 179 – 181
 19. Gomez, GM, et al. 2020. Colchicine: A Potential Therapeutic Tool Against COVID-19. Experience of 5 Patients. *Rheumatol Clin.*<https://doi.org/10.1016/j.jreuma.2020.05.001>
 20. Reyes, AZ., et al. 2021. Anti-inflammatory Therapy for COVID-19 Infection : The Case for Colchicine. *Ann Rheum Dis* : 80 , pp 550 – 557
 21. Joshi, S., et al. 2021. Role of Favipiravir in The Treatment of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* : 102 , 501 – 508
 22. Agrawal, U., Raju, R., and Udawadia, ZF. 2020. Favipiravir : A New and Emerging Antiviral Option in COVID-19. *ScienceDirect* : 75, pp 370-376
 23. Olry, A., Meunier, L., Delire, B., Larrey, D., Horsmans, Y., and Louet, HL. 2020. Drug-Induced Liver Injury and COVID-19 Infection : The Rules Remain The Same. *Drug Saf* : 43 (7), pp 615-617
 24. Bethesda. 2017. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. United States : National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
 25. Burhan, E., et al. 2020. *Guidelines for the Management of COVID-19 Edition 3*. Jakarta : Indonesian Association of Pulmonary Doctors (PDPI) Indonesian Association of Cardiovascular Specialists (PERKI) Indonesian Association of Internal Medicine Specialists (PAPDI) Indonesian Association of Anesthesiologists and Intensive Therapy (PERDATIN) Indonesian Association of Pediatricians (IDAI)
 26. Carubbi, F., et al. 2021. Ferritin is Associated with The Severity of Lung Involvement but Not With Worse Prognosis in Patients With COVID-19 : Data from Two Italian COVID-19 Units. *Sci Rep* : 11 (4863)
 27. Bertolini, A., et al. 2020. Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. *Hepatology* : 72 (5), 1864-1872
 28. Mucha, SR., et al. 2020. Coagulopathy in COVID-19 : Manifestation and Management. *Cleveland Clinic of Medicine* : 87(8) 461–8
 29. Ali, N. 2020. Role of Vitamin D in Preventing of COVID-19 Infection, Progression, and Severity. *Journal of Infection and Public Health* : 13, 1373 – 1380
 30. Raharusuna, P., Priambada, S., Budiarti, C., Agung, E., Budi, C. 2020. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study. *SSRN J* : <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3585561>
 31. Mexitalia, M., Susilawati, M., Pratiwi, R., and Susanto, JC. 2020. Vitamin D and Sun Exposure to Prevent COVID-19: Facts or Myths?. *Med Hosp* : 7 (1A) , pp 320 – 328
 32. Orantes, LDC., et al. 2021. Oral anticoagulation with rivaroxaban as thromboprophylaxis in patients recovered from COVID-19 pneumonia in Veracruz, Mexico. *Journal of Anesthesia and Critical Care* : 13 (1), pp 12-15
 33. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESCCOVID-19-Guidance> . (Last updated: 10 June 2020)
 34. National Institute in Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guideline. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antithrombotic-therapy/>. (Last update : 11 February 2021)
 35. Abdulrab, S., Al-Maweri, S., and Halboub, E. 2020. Ursodeoxycholic acid as a therapeutic candidate to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Medical Hypotheses*. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109897>
 36. Subramanian, S., Iles, T., Ikramuddin, S., and Steer, CJ. 2020. Merit of an Ursodeoxycholic Acid Clinical Trial in COVID-19 Patients. *Vaccines (Basel)* : 8 (2), 320
 37. Chen, L., Xiong, J., Boo, L., and Shi, Y. 2020. Convalescent Plasma as A Potential Therapy for COVID-19. *Lancet*: 20, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)