



Akreditasi PB IDI-3 SKP

Manajemen Pasien Sirosis Hepatis saat Pandemi COVID-19

Guruh Dirga Saputra

Universitas Wijaya Kusuma, Surabaya, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit *coronavirus* (COVID-19) mengakibatkan keadaan darurat kesehatan manusia secara global, tak terkecuali pasien penyakit hati, seperti sirosis hepatitis yang dianggap lebih rentan terinfeksi virus karena respons imun yang terganggu. Kerusakan hati terkait COVID-19 berhubungan dengan sitotoksitas virus langsung, aktivasi sistem kekebalan sistemik, kerusakan hati terkait penggunaan obat, reaktivasi penyakit hati yang sudah ada, dan hepatitis, sehingga tingkat morbiditas dan mortalitas terkait COVID-19 pada pasien sirosis relatif lebih tinggi. Hingga saat ini, masih belum ada pengobatan farmakologis yang terbukti efektif dan aman untuk pasien sirosis dengan COVID-19. Fokus utama tata laksana adalah mencegah perburukan dan menangani komplikasi.

Kata kunci: COVID-19, SARS-CoV-2, sirosis hepatitis

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) is a global human health emergency, and patients with liver diseases such as liver cirrhosis are considered more susceptible to viral infections due to an activation of the systemic immune system. COVID-19-associated liver damage is associated with direct viral cytotoxicity, activation of the systemic immune system, drug-associated liver damage, reactivation of pre-existing liver disease, and hepatitis. Most evidences suggest a relatively higher rate of COVID-19-related morbidity and mortality in cirrhotic patients. An effective and safe pharmacological treatment for cirrhotic patients with COVID-19 has not been determined. The main focus is to prevent worsening course and manage complications. **Guruh Dirga Saputra. Management of Liver Cirrhosis during COVID-19 Pandemic.**

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, liver cirrhosis



Mercuri Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Pada Desember 2019, wabah pneumonia yang disebabkan oleh *novel coronavirus* [*severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV-2)] muncul pertama kali di kota Wuhan, Cina. Penyakit ini diberi nama *coronavirus disease* (COVID-19) dan dengan sangat cepat menyebar dan menyebabkan krisis kesehatan global, sehingga pada 11 Maret 2020 organisasi kesehatan dunia (WHO) mendeklarasikan COVID-19 sebagai pandemi.¹ COVID-19 umumnya dapat sembuh sendiri, tetapi bisa menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), syok septik, dan kematian, terutama bagi orang-orang yang memiliki komorbid.²⁻⁴

Alamat Korespondensi email: guruhdirga13@gmail.com

Manifestasi klinis COVID-19 tidak spesifik, umumnya berupa demam, batuk yang bisa disertai sesak napas, kelelahan, dan produksi sputum.^{1,5} Juga diketahui bahwa 14%-53% pasien mengalami variasi derajat kerusakan hati,^{1,5,6} meskipun sebagian besar dalam derajat ringan-sedang dengan prognosis baik pada pasien tanpa penyakit hati sebelumnya.^{1,2} Namun, COVID-19 pada pasien yang memiliki riwayat penyakit hati dilaporkan memiliki risiko hospitalisasi dan kesakitan yang tinggi.⁵ Sirosis hepatitis adalah penyakit kronis yang menyebabkan kerusakan struktur dan jaringan hati. Pasien sirosis memiliki risiko tinggi mengalami komplikasi infeksi, termasuk terinfeksi COVID-19.^{7,8}

EPIDEMIOLOGI

Pada akhir Desember 2020, sebanyak 79 juta penduduk di lebih dari 200 negara terkonfirmasi COVID-19 dan 1,7 juta kasus kesakitan dilaporkan oleh WHO.⁹ Dilaporkan bahwa 2%-11% pasien COVID-19 memiliki riwayat penyakit hati.¹⁰ Xiao, *et al*, dari Cina melaporkan insiden infeksi SARS-CoV-2 pada pasien rawat inap dengan sirosis hati sebesar 16,8% (17/101).¹¹ Meskipun dalam proporsi kecil, pasien dengan komorbid sirosis hepatitis lebih rentan terinfeksi virus daripada populasi umum.¹¹

KLINIS

Manifestasi klinis COVID-19 pada pasien



sirosis serupa dengan pada populasi pasien COVID-19 umumnya, yaitu gejala demam dan batuk berulang, yang bisa diikuti sesak napas. Pasien sirosis dengan COVID-19 lebih sering menunjukkan gejala gastrointestinal (diare, mual, dan muntah).^{3,4} Pada pemeriksaan laboratorium, pasien sirosis dengan COVID-19 lebih signifikan mengalami trombositopenia dibandingkan pasien sirosis tanpa COVID-19.^{12,13} Pada kelompok studi orang Asia lain, ditemukan peningkatan kadar *aspartate aminotransferase* (AST) pada pasien sirosis setelah infeksi SARS-CoV-2.^{7,8} Kerusakan hati (terutama kadar ALT/*alanine transaminase* dan AST tinggi) pada pasien COVID-19 berkisar antara 14,8% hingga 78%.¹² Sebuah penelitian menunjukkan ekspresi *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) pada 59,7% sel-sel yang melapisi saluran empedu (*cholangiocytes*), menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 yang mengikat sel-sel ACE2 dapat mengganggu fungsi hati.¹⁴

Pada pasien sirosis yang menderita COVID-19 ditemukan kadar enzim hati dan saluran empedu meningkat karena distribusi reseptor ACE2 yang luas membuat kondisi tersebut menjadi rentan.^{14,15} Dekompensasi akut (AD) pada sirosis hepatis dan gagal hati kronis eksaserbasi akut adalah dua komplikasi penting pada pasien sirosis, dengan angka kesakitan dan prognosis buruk.¹² Studi pasien sirosis dan COVID-19 menunjukkan proporsi pasien yang mengalami dekomposisi akut antara 9,3%-61,5% dan kejadian dekomposisi juga menimbulkan kejadian hepatoensefalopati (4,5%-27%), perdarahan varises (1%-30,8%), perburukan asites (3%-28%), peritonitis (2,9%-7%), jaundis (23,3%), dan infeksi sekunder (7,1%).^{12,16,17}

Sekitar 20% pasien sirosis dan COVID-19 memiliki komplikasi.⁷ European Association for the Study of the Liver (EASL) dan American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) merekomendasikan semua pasien sirosis baru atau perburukan dekomposisi akut atau berkembang menjadi gagal hati kronis eksaserbasi akut harus menjalani skrining SARS-CoV 2 selama pandemi COVID-19.⁵

MEKANISME KERUSAKAN HATI PASIEN SIROSIS DENGAN COVID-19

1. Patogenik Virus Langsung

SARS-CoV2 menggunakan reseptor ACE2

sebagai pintu masuk ke dalam sel, yang kemudian menyebabkan reaksi peradangan dan efek sitopatik.⁵ Pada hati normal, reseptor ACE2 banyak ditemukan di sel epitelial saluran empedu dan jaringan vaskular endotelium, hanya sedikit sel hepatosit yang memiliki reseptor ACE2.⁵ Pasien sirosis memiliki peningkatan aktivitas ACE2 dan peningkatan angiotensin, yang mempermudah virus untuk memasuki tubuh inang, membuat virus-virus tersebut langsung menyebabkan sitotoksitas, sejalan dengan tingkat keparahan malfungsi hati dan kondisi klinis serius.^{5,6}

2. Aktivasi Imun Sistem Sistemik

Seperti halnya dengan virus lain, seperti *cytomegalovirus* dan virus Epstein-Barr, SARS-CoV-2 juga mengaktifkan respons imun dan reaksi inflamasi sistemik yang menyebabkan perburukan. Pada pasien COVID-19 berat, bisa terjadi badai sitokin yang menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi dan penanda inflamasi, termasuk IL-1B, IL-6, IL-8, IL-17, interferon- γ .⁵ Hipersitokinemia merusak jaringan jantung, ginjal, paru, dan hati, yang bisa menyebabkan kematian.⁵ Sedangkan diketahui pasien sirosis memiliki kecenderungan kenaikan sitokin yang tinggi pada fase awal dan meningkatkan risiko terjadinya inflamasi sistemik, yang dapat mengakibatkan gangguan sirkulasi sistemik, mitokondria, disfungsi sel, kematian sel, dan kegagalan organ.^{4,6,16}

Sirosis mengganggu sistem retikulo-endotel yang memengaruhi keberlangsungan aktivitas kekebalan tubuh, merusak sintesis protein sistem kekebalan, merusak sel-sel sistem kekebalan yang bersirkulasi, serta mengganggu fungsi sel-sel kekebalan dan mengakibatkan pansitopenia termasuk penurunan jumlah limfosit, yang menyebabkan disfungsi kekebalan pada pasien sirosis.³ Hal tersebut dapat menjelaskan mengapa pasien sirosis dengan COVID-19 memiliki risiko tinggi untuk menjadi berat dan memiliki tingkat kematian yang tinggi dibandingkan pasien tanpa sirosis.^{4,12}

3. Jejas Hati Akibat Imbas Obat (*Drug Induced Liver Injury*)

Selama fase awal pandemi COVID-19, beberapa obat, termasuk agen antivirus (misalnya: *lopinavir/ritonavir*, *remdesivir*, *oseltamivir*, *ribavirin*), antibiotik (misalnya, makrolida), dan *corticosteroid*, diresepkan.

Banyak obat ini dimetabolisme di hati, sehingga meningkatkan kekhawatiran hepatotoksitas terkait obat, terutama jika digunakan dalam kombinasi. Pengguna *lopinavir/ritonavir* dilaporkan memiliki proporsi gangguan fungsi hati yang signifikan lebih tinggi dan pemberian *corticosteroid* sistemik atau agen anti-jamur dikaitkan dengan risiko peningkatan kadar aminotransferase.^{14,18} *Chloroquine* dan *hydroxychloroquine* telah dilaporkan menginduksi gagal hati akut, dan harus digunakan dengan hati-hati pada pasien penyakit hati.¹⁸ EASL menyarankan bahwa *remdesivir* harus digunakan dengan hati-hati pada pasien penyakit hati lanjut atau gangguan biokimia dasar hati yang parah.⁵ Secara keseluruhan, insiden cedera hati akibat obat diperkirakan sekitar 25,4%.⁶ Kekhawatiran cedera hati akibat obat SARS-CoV-2 dapat berkurang setelah pengembangan vaksin, karena hepatotoksitas terkait vaksin jarang dilaporkan.^{18,19}

Saat ini penelitian dampak obat sirosis pada pasien sirosis dengan COVID-19 masih sangat terbatas. Sebagian besar pedoman merekomendasikan pemeliharaan pengobatan sirosis selama pandemi COVID-19, meskipun ada kekhawatiran interaksi obat.^{11,14} Tromboemboli vena adalah masalah klinis pasien sirosis karena keadaan hiperkoagulasi dan disregulasi koagulasi.⁶ Oleh karena itu, EASL menyarankan bahwa pasien sirosis dengan COVID-19 harus dipertimbangkan untuk melanjutkan pengobatan tromboprolifaksis, lebih disarankan menggunakan heparin berat molekul rendah, meskipun dosisnya mungkin memerlukan verifikasi lebih lanjut oleh konsensus ahli.⁶ Secara keseluruhan, setelah mempertimbangkan manfaat dan risiko, melanjutkan pengobatan sirosis termasuk dengan obat-obatan untuk mencegah perkembangan atau dekomposisi penyakit hati, mungkin merupakan strategi terbaik untuk pasien sirosis dan COVID-19.^{10,11}

4. Reaktivasi Penyakit Hati yang Sudah Ada

Pasien penyakit hati dianggap lebih rentan terhadap kerusakan hati terkait COVID-19 karena disregulasi kekebalan dan gangguan peredaran darah. Untuk pasien hepatitis B, penghentian agen antivirus selama pandemi COVID-19 dapat menyebabkan reaktivasi virus hepatitis B (HBV) dan pemberian *tocilizumab*, antibodi monoklonal terhadap IL-6 yang digunakan untuk mengontrol badai



sitokin pada COVID-19 berat, dilaporkan menyebabkan peningkatan HBV dan cedera hati lebih lanjut.^{11,14} Selain itu, pemberian *corticosteroid* sistemik dapat menyebabkan reaktivasi HBV dan gagal hati akut pada pasien HBV kronis.^{19,20} Terapi antivirus profilaksis dengan analog nukleosida direkomendasikan pada pasien HBV yang menjalani terapi *corticosteroid* untuk COVID-19 parah.¹⁴

Sirosis adalah bentuk penyakit hati lanjut yang terkait dengan disfungsi kekebalan dan peradangan sistemik. Infeksi SARS-CoV-2 pada pasien sirosis sangat mematikan karena respons imun dan koagulasi yang tidak teratur. Cedera paru terkait SARS-CoV-2 yang menyebabkan kegagalan pernapasan adalah penyebab utama kematian pasien sirosis, daripada dekompensasi penyakit hati.¹⁴ Perubahan dinamika paru karena asites atau ensefalopati dan penyakit paru yang menyertai, termasuk sindrom hepatopulmoner, hipertensi pulmoner, atau hidrotoraks hepatis, dapat memperburuk risiko gagal napas pasien sirosis.¹⁴ Pengobatan sirosis standar harus dilanjutkan karena disfungsi hati dapat memperburuk kegagalan pernapasan yang disebabkan oleh SARS-CoV-2.^{18,20}

MANAJEMEN FARMAKOLOGI

Saat ini, *remdesivir* adalah satu-satunya terapi yang disetujui Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat (FDA) untuk pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.²¹ Belum ada penelitian farmakokinetik dan hasil penggunaan *remdesivir* pada pasien sirosis, data terbatas menunjukkan bahwa *remdesivir* tidak memberikan manfaat kelangsungan hidup yang signifikan pada pasien COVID-19 dengan penyakit hati kronis.^{12,17}

Dexamethasone terbukti mengurangi risiko kematian pasien COVID-19 yang membutuhkan *mechanical ventilation* (MV).^{19,20} National Institutes of Health and Infectious Disease Society of America merekomendasikan penggunaan *dexamethasone* pada pasien COVID-19 kritis yang dirawat di rumah sakit atau mereka yang membutuhkan oksigen tambahan,

ventilasi non-invasif, atau MV.²² Belum ada penelitian penggunaan *dexamethasone* atau *corticosteroid* alternatif pada pasien sirosis selama pandemi.¹ Pada pedoman saat ini tidak ada pernyataan mendukung ataupun menentang penggunaan rutin *corticosteroid* pada pasien sirosis dengan COVID-19.¹⁵

Tocilizumab adalah antibodi monoklonal yang menarget IL-6, yang merupakan pendorong utama badai sitokin pada COVID-19.⁶ *Tocilizumab* dipostulatkan melawan peradangan dan mengurangi kebutuhan oksigenasi pasien COVID-19 parah.⁶ Namun, dalam uji coba terkontrol secara acak, gagal memberikan manfaat klinis atau kelangsungan hidup pada pasien COVID-19 parah.^{4,6} National Institutes of Health and Infectious Disease Society of America memperingatkan agar *tocilizumab* digunakan secara hati-hati pada pasien rawat inap, termasuk pasien sirosis.²²

PROSEDUR KHUSUS

Skruing rutin untuk varises esofagus (EV) dan karsinoma hepatoseluler (HCC) sangat penting untuk pasien sirosis. Esofagogastroduodenoskopi adalah metode yang efektif untuk menilai keparahan perdarahan dan menghentikan perdarahan pada pasien sirosis dengan EV.⁷ Namun, karena endoskopi dianggap menghasilkan aerosol, kinerjanya dikaitkan dengan risiko penularan SARS-CoV-2. Rekomendasi saat ini adalah menunda endoskopi yang tidak mendesak atau elektif selama pandemi, tergantung prevalensi lokal COVID-19, faktor risiko pasien, dan sumber daya pusat perawatan.⁷ Endoskopi yang mendesak atau darurat hanya boleh dilakukan dalam kasus perdarahan gastrointestinal aktif atau kolangitis bakteri.⁷ Jika harus dilakukan, semua pasien harus terlebih dahulu diuji untuk SARS-CoV-2, dan petugas kesehatan yang terlibat harus mengenakan satu set lengkap peralatan perlindungan pribadi, termasuk sarung tangan ganda dan masker N95.^{7,15}

Skruing HCC pada pasien sirosis hepatitis yang terinfeksi COVID-19 harus berdasarkan pendekatan multidisiplin untuk mengevaluasi risiko individu dan dilaksanakan sesuai sumber

daya tenaga medis dan rumah sakit.⁸ Skruing pada pasien risiko tinggi HCC (misalnya, hepatitis virus aktif, sirosis kronis, peningkatan kadar fetoprotein) harus diprioritaskan, karena bila ditemukan lebih awal akan lebih mudah untuk diobati.⁸ Jika kanker dapat dilokalisasi dan lebih mudah dikeluarkan dengan operasi, akan dapat meningkatkan peluang pasien untuk bertahan hidup.⁸ Sebagian besar pasien dapat dipantau dengan interval hingga delapan bulan atau penundaan tindak lanjut selama dua hingga tiga bulan.^{8,15}

OUTCOME

Pasien sirosis lebih berisiko COVID-19 berat daripada populasi umum, dengan proporsi antara 18,6%-35,3%.⁷ Pasien sirosis lebih berisiko komplikasi COVID-19, termasuk ARDS (28,6%-52%), gagal napas yang membutuhkan ventilasi mekanis (MV) (4%-38%), syok (6%-30%).^{7,8} Dibandingkan populasi umum COVID-19, pasien sirosis dengan COVID-19 memiliki angka kematian lebih tinggi, antara 9% hingga 42,3%.⁷ Pasien sirosis juga berisiko lebih tinggi untuk rawat inap dan kematian terkait COVID-19.^{3,6} Sebuah studi multinasional di Asia menyimpulkan bahwa pasien sirosis dengan skor Child-Turcotte-Pugh (CTP) 9 atau lebih saat datang memiliki risiko lebih tinggi kematian terkait COVID-19.¹⁶

SIMPULAN

Dalam kondisi pandemi COVID-19, meskipun pasien sirosis merupakan sebagian kecil dari total populasi, mereka lebih rentan terhadap infeksi virus, mengakibatkan komplikasi hati dan ekstrahepatik, yang selanjutnya dikaitkan dengan risiko kematian lebih tinggi dan komplikasi lebih berat. Peran COVID-19 sebagai pemicu AD (*acute decompensation*) atau ACLF (*acute on chronic liver failure*) pada pasien sirosis masih belum diketahui. Sampai saat ini masih belum ada pengobatan farmakologis yang terbukti efektif dan aman untuk pasien sirosis yang terinfeksi COVID-19. Fokus utama tata laksana pasien sirosis hepatitis yang terinfeksi COVID-19 adalah menghindari risiko terpapar, mencegah perburukan, dan menangani komplikasi yang muncul.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Kamath PS, Wong F, McGeorge S, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: Multicentre matched cohort. *Gut* 2021;70:531-6. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322118
2. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:773. DOI:10.1016/



S1473-3099(20)30195-X

3. Fung M, Babik JM. COVID-19 in immunocompromised hosts: What we know so far. *Clin Infect Dis.* 2021;72:340-50. DOI: 10.1093/cid/ciaa863
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. China medical treatment expert group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
5. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region - case series. *N Engl J Med.* 2020;382:2012-22. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
6. Boettler T, Marjot T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, et al. Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep.* 2020;2:100169. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100169.
7. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of critically ill adults with COVID-19. *JAMA.* 2020;323:1839-41. DOI: 10.1001/jama.2020.4914.
8. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int.* 2020;40:1278-81. DOI: 10.1111/liv.14470.
9. World Health Organization. Weekly epidemiological update [Internet]. 2020 [cited 30 December 2020]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-29-december-2020>.
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239-42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
11. Xiao Y, Pan H, She Q, Wang F, Chen M. Prevention of SARS-CoV-2 infection in patients with decompensated cirrhosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:528-9. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30080-7.
12. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(1):3-8
13. Wong GL, Wong VW, Thompson A, Jia J, Hou J, Lesmana CRA, et al. Asia-Pacific Working Group for Liver Derangement during the COVID-19 Pandemic. Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: An Asia-Pacific position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:776-87. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30190-4.
14. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:428-30. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)300571.
15. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-6. DOI:10.1038/s41586-020-2521-4.
16. Lee YR, Kang MK, Song JE, Kim HJ, Kweon YO, Tak WY, et al. Clinical outcomes of coronavirus disease 2019 in patients with pre-existing liver diseases: A multicenter study in South Korea. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26:562-76. DOI:10.3350/cmh.2020.0126.
17. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute liver injury in COVID-19: Prevalence and association with clinical outcomes in a large U.S. Cohort. *Hepatology* 2020;72:807-17. DOI: 10.1002/hep.31404.
18. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
19. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
20. Tapper EB, Asrani SK. The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol.* 2020;73:441-5. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.005.
21. United States Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 December 25]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/pressannouncements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
22. National Institutes of Health. Therapeutic management of patients with COVID-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 December 26]. Available from: https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_100.pdf