

# Gambaran Pemeriksaan Kadar SGOT, SGPT, Ureum dan Kreatinin Pasien Covid-19 dengan dan tanpa Komorbid

Rachmi Fadillah<sup>1\*</sup>, Ellyza Nasrul<sup>2</sup>, Tuty Prihandani<sup>2</sup>

## Abstrak

*Coronavirus disease* (COVID-19) menyebabkan kerusakan melalui: sitotoksik sel saluran empedu, sel hati dan sel epitel tubular ginjal; respon inflamasi berat karena sitokin pro inflamasi berlebih (badai sitokin); anoksia jaringan; dan kerusakan hati dan ginjal akibat obat. Enzim SGOT dan SGPT digunakan untuk menilai kerusakan hati, sedangkan kerusakan ginjal dilihat dari kenaikan ureum dan kreatinin. **Tujuan:** Mengetahui gambaran kadar SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin pasien COVID-19 dengan dan tanpa komorbid di RSUP Dr. M. Djamil Padang. **Metode:** Penelitian deskriptif restrospektif ini mengambil data kimia klinik pasien COVID-19 periode Maret-Agustus 2020. Pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT menggunakan alat kimia klinik otomatis metode NADH (*without P-5'-P*), ureum dengan kolorimetri enzimatik, dan kreatinin dengan modifikasi Jaffe. Data disajikan dalam bentuk tabel dan rerata (standar deviasi). Penelitian dari 76 pasien ditemukan 28 dengan komorbid dan 48 tanpa komorbid. **Hasil:** Pasien dengan komorbid rerata SGOT sebesar 33,0 (20,3) U/l; SGPT 29,0 (23,4) U/l; ureum 58,3 (66,9) mg/dl; dan kreatinin 3,0 (5,1) mg/dl. Pasien tanpa komorbid rerata SGOT 31,9 (28,7) mg/dl; SGPT 28,8 (21,4) mg/dl; ureum 24,6 (20,1) mg/dl; kreatinin 0,9 (0,4) mg/dl. Rerata SGOT dan SGPT pasien dengan dan tanpa komorbid berada pada rentang normal. Rerata ureum dan kreatinin pasien dengan komorbid lebih tinggi dari normal. **Simpulan:** Pasien COVID-19 dengan komorbid saat pertama masuk rumah sakit memiliki rerata kadar ureum dan kreatinin lebih tinggi dari normal. **Kata kunci:** aminotransaminase, COVID-19, kreatinin

## Abstract

*Coronavirus disease* (COVID-19) causes damage through mechanisms: cytotoxic to the bile duct, liver and renal tubular epithelial cells; severe inflammatory response due to excessive pro-inflammatory cytokines (cytokine storm); tissue anoxia; and drug-induced liver and kidney damage. AST and ALT enzymes are used to determine liver damage, while kidney damage is examined from increased urea and creatinine levels. **Objectives:** To know AST, ALT, urea and creatinine levels in COVID-19 patients with and without comorbidity in RSUP Dr. M. Djamil Padang. **Methods:** A retrospective descriptive study was conducted by taking chemical data for COVID-19 patients with and without comorbidity for March-August 2020. AST and ALT levels were examined by using an automatic chemistry analyzer with NADH method (*without P-5'-P*), urea with enzymatic colorimetry, and creatinine with Jaffe's modification. The data was presented in table and average (standard deviation). **Results:** A study of 76 patients found 28 with comorbidity and 48 without comorbidity. Patients with comorbidity AST in average was 33.0 (20.3) U/l; SGPT 29.0 (23.4) U/l; urea 58.3 (66.9) mg/dl; and creatinine 3.0 (5.1) mg/dl. Patients without comorbidity AST in average 31.9 (28.7) mg/dl; SGPT 28.8 (21.4) mg/dl; urea 24.6 (20.1) mg/dl; creatinine 0.9 (0.4) mg/dl. In average, AST and ALT in patients with and without comorbidity were in the normal range. Urea and creatinine in patients with comorbidity were higher than normal. **Conclusion:** Covid-19 patients with comorbidity at admission had urea and creatinine levels in average higher than normal values.

**Keywords:** aminotransaminase, COVID-19, creatinine

**Affiliasi Penulis:** <sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia  
<sup>2</sup>Bagian Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia.

**Korespondensi :** Rachmi Fadillah. Email: [dr.rachmifadillah@gmail.com](mailto:dr.rachmifadillah@gmail.com) Telp: 081273445440

## PENDAHULUAN

*Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit respiratori menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020 dan jumlahnya terus bertambah hingga sekarang. Kementerian Kesehatan sampai dengan tanggal 30 Juni 2020 melaporkan 56.385 kasus konfirmasi COVID-19 dengan 2.875 kasus meninggal (CFR 5,1%) yang tersebar di 34 provinsi.<sup>1</sup> Kasus terkonfirmasi di Provinsi Sumatera Barat pada tanggal 19 September 2020 sebanyak 4.163 kasus dan meninggal dunia sebanyak 92 orang (2,21%).<sup>2</sup>

Virus SARS-CoV dan SARS-CoV-2 memiliki kemiripan pada interaksi biokimia dan patogenesis. Ikatan SARS-CoV dan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE-2) pada *type II pneumocytes* dalam paru inang mencetuskan kaskade inflamasi pada saluran nafas bawah. Ketika *spike protein* SARS berikatan dengan reseptor ACE-2, kompleks tersebut diproses secara proteolitik oleh *type 2 transmembrane protease TMPRSS2* memicu pembelahan ACE-2 dan aktivasi *spike protein* menyebabkan virus dapat masuk ke dalam sel target. Protein TMPRSS2 dan ACE-2 merupakan protein utama yang menentukan masuknya virus ini ke dalam tubuh.<sup>3</sup>

Penelitian terbaru menggunakan *single-cell RNA sequencing*, ACE-2 banyak diekspresikan tidak hanya pada *type II alveolar epithelial cells* namun juga ditemukan pada sel saluran empedu (*bile duct cells*) dan sel hati. Penelitian ini mengkonfirmasi bahwa reseptor ACE-2 merupakan reseptor masuknya SARS-CoV-2. Temuan ini menduga bahwa SARS-CoV-2 dapat menginfeksi sel saluran empedu dan menyebabkan fungsi hati abnormal pada pasien COVID-19.<sup>4</sup>

*Angiotensin converting enzyme 2* (ACE-2) tidak hanya diekspresikan pada jaringan paru namun dapat pula ditemukan pada ginjal terutama pada tubulus proksimal, arteriol afferent, *collecting ducts*, dan *thick ascending limb of Henle*. Asam nukleat dari virus juga dapat ditemukan pada urine sebanyak 4 dari 58 kasus (6,9%), mengarahkan bahwa ginjal mungkin merupakan organ target dari coronavirus ini.<sup>5,6</sup>

*Cytokine Storm Syndrome* (CSS) mungkin juga berperan penting terhadap sindrom disfungsi multi organ pada kasus berat COVID-19. Pasien COVID-19 dapat mengalami kerusakan paru hingga terjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), kerusakan hati dengan peningkatan SGOT, SGPT dan  $\gamma$ -*glutamine transferase* ( $\gamma$ -GT), kerusakan ginjal dengan peningkatan kadar ureum dan kreatinin, serta kerusakan jantung dengan peningkatan kadar *creatine kinase* (CK) dan *lactate dehydrogenase* (LDH). Studi klinis menemukan bahwa kondisi badai sitokin berkaitan dengan kenaikan produksi sitokin secara signifikan. Produksi berlebih dari sitokin ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan sebagai kompensasi dari respons imun berlebih.<sup>5, 7, 8</sup>

Penelitian Zhang *et al* (2020) mengenai 82 kematian di rumah sakit lokal Wuhan melaporkan bahwa ditemukan gangguan pernafasan sebesar 100%, gangguan jantung 89%, perdarahan 80,5%, gangguan hati 78,0%, dan kerusakan ginjal 31,7%. Sebagian besar pasien COVID-19 (75,6%) mengalami tiga atau lebih kerusakan organ atau sistem.<sup>9</sup>

Gangguan fungsi ginjal yang umum terjadi pada pasien COVID-19 memiliki arti penting dalam prognosis pasien dengan gejala klinis berat. Selain itu, pasien dengan peningkatan serum kreatinin *baseline* cenderung akan dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) dan harus mendapat bantuan ventilator mekanik.<sup>5</sup> *Blood Urea Nitrogen* (BUN) dan kreatinin serum merupakan marker rutin untuk kerusakan ginjal. Penemuan ini menduga identifikasi dan pengobatan dini terhadap gangguan ginjal dan membatasi obat-obatan nefrotoksik menjadi penting pada perawatan COVID-19.<sup>10</sup>

Penelitian Cai *et al* (2020) melaporkan telaah retrospektif berdasarkan temuan klinis dan laboratorium terhadap 417 pasien terkonfirmasi COVID-19. Sebanyak 76,3% dari 417 pasien dilaporkan memiliki marker hati abnormal dan 21,5% mengalami kerusakan hati selama dirawat di rumah sakit.<sup>11</sup> Mekanisme potensial penyebab disfungsi hati pada COVID-19 meliputi: (a) kerusakan terkait imunitas karena respon inflamasi berat terhadap infeksi, (b) sitotoksik langsung karena replikasi virus pada sel epitel saluran empedu yang

mengekspresikan ACE-2, (c) hepatitis hipoksia karena anoksia, dan (d) kerusakan hati akibat obat.<sup>10</sup>

Fan *et al* (2020) dalam laporannya menyebutkan bahwa lebih dari sepertiga dari pasien yang dirawat di rumah sakit dengan infeksi COVID-19 memiliki fungsi hati abnormal dan dirawat lebih lama di rumah sakit. Sebagian besar pasien dengan fungsi hati abnormal menerima obat lopinavir/ritonavir sementara obat-obatan tersebut harus diberikan secara hati-hati pada penderita gangguan hati.<sup>4</sup> Gambaran kerusakan hati perlu diketahui dalam hal penatalaksanaan pasien. Enzim SGOT dan SGPT merupakan penanda kerusakan hati, enzim tersebut dikeluarkan bila terjadi kerusakan jaringan dan sel hati.<sup>8</sup>

Tes laboratorium biokimia rutin, hematologi dan imunokimia penting dilakukan untuk menilai derajat penyakit, memilih terapi yang tepat dan untuk memonitor respons pengobatan.<sup>10</sup> Penelitian ini bertujuan mengetahui gambaran kerusakan hati dan ginjal pasien COVID-19 untuk memberikan informasi bagi klinisi menilai keparahan penyakit. Selain itu, diharapkan agar pasien mendapat tata laksana yang tepat dan dapat dihindari pemberian obat-obatan yang memperburuk kondisi kerusakan hati dan ginjal.

## METODE

Penelitian deskriptif retrospektif ini dilakukan di Instalasi Laboratorium Sentral RSUP Dr. M. Djamil Padang terhitung bulan Juli sampai Oktober 2020. Populasi adalah data pemeriksaan kimia klinik pasien COVID-19 dengan dan tanpa komorbid pada bulan Maret sampai Agustus 2020. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi yaitu data pasien COVID-19 dewasa (lebih dari 18 tahun) dengan dan tanpa komorbid yang lengkap pemeriksaan SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin pada saat pertama kali masuk rumah sakit. Pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT menggunakan alat kimia klinik otomatis metode NADH (*without P-5'-P*), ureum dengan kolorimetri enzimatis, dan kreatinin dengan modifikasi Jaffe. Data disajikan dalam bentuk tabel dan rerata (standar deviasi). Penelitian ini dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. M. Djamil Padang Nomor: 338/KEPK/2020.

## HASIL

Penelitian dilakukan secara deskriptif terhadap data pemeriksaan kimia klinik 76 orang pasien COVID-19 dengan dan tanpa komorbid di RSUP Dr. M. Djamil Padang pada saat awal masuk rumah sakit. Karakteristik sampel penelitian terdapat pada tabel berikut.

**Tabel 1.** Karakteristik sampel penelitian

Variabel	n (%)	Rerata (SD)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	38 (50)	
Perempuan	38 (50)	
Umur (tahun)		52 (15,6)
Komorbid	28 (36,8)	
Diabetes melitus	15 (53,6)	
CKD	4 (14,3)	
Hipertensi	9 (32,1)	
Non komorbid	48 (63,2)	

Tabel 1 menunjukkan sampel penelitian laki-laki dan perempuan dengan rerata umur 52 (15,6) tahun. Komorbid pada 28 pasien COVID-19 paling sering ditemukan adalah diabetes melitus sebanyak 53,6%.

Kadar SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin pada pasien COVID-19 dengan dan tanpa komorbid ditampilkan pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Kadar SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin pasien COVID-19 dengan dan tanpa komorbid

Variabel	n	Rerata (SD)
SGOT (U/l)	76	32,0 (25,6)
SGPT (U/l)	76	28,6 (21,8)
Ureum (mg/dl)	76	35,9 (44,9)
Kreatinin (mg/dl)	76	1,6 (3,1)

Tabel 2 menunjukkan pasien COVID-19 dengan dan tanpa komorbid memiliki rerata SGOT, SGPT dan ureum yang berada dalam rentang normal. Rerata kreatinin pada pasien dengan dan tanpa komorbid di atas nilai normal.

Kadar SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin pada pasien COVID-19 dengan komorbid ditampilkan pada Tabel 3.

**Tabel 3.** Kadar SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin pasien COVID-19 dengan komorbid

Variabel	n	Rerata (SD)
SGOT (U/l)	28	33,0 (20,3)
SGPT (U/l)	28	29,0 (23,4)
Ureum (mg/dl)	28	58,3 (66,9)
Kreatinin (mg/dl)	28	3,0 (5,1)

Kadar SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin pada pasien COVID-19 tanpa komorbid ditampilkan pada Tabel 4.

**Tabel 4.** Kadar SGOT, SGPT, ureum dan kreatinin pasien COVID-19 tanpa komorbid

Variabel	n	Rerata (SD)
SGOT (U/l)	48	31,9 (28,7)
SGPT (U/l)	48	28,8 (21,4)
Ureum (mg/dl)	48	24,6 (20,1)
Kreatinin (mg/dl)	48	0,9 (0,4)

Tabel 4 menunjukkan pasien COVID-19 tanpa komorbid memiliki rerata kadar SGOT, SGPT ureum dan kreatinin dalam rentang normal.

## PEMBAHASAN

Sampel penelitian berjumlah 76 orang pasien COVID-19 dengan jenis kelamin laki-laki dan perempuan masing-masing 38 orang. Rerata umur pasien adalah 52 (15,6) tahun dengan rentang 24-82 tahun. Penelitian Guan *et al* (2020) di 30 provinsi di China dengan jumlah sampel penelitian 1.099 melaporkan rerata umur pasien COVID-19 adalah 47 tahun dan 41,9% adalah perempuan.<sup>12</sup> Penelitian retrospektif kohort Surendra *et al* (2021) pada 55 rumah sakit di Jakarta mendapatkan median umur pasien COVID-19 adalah 46 tahun (IQR 32-57). Pada penelitian ini risiko kematian di rumah sakit meningkat terkait peningkatan umur dan adanya lebih dari satu komorbid yaitu sebesar 31% pasien dari 4265 pasien dewasa dan anak.<sup>13</sup>

Rerata SGOT dan SGPT pasien COVID-19 dengan dan tanpa komorbid pada penelitian ini berada pada rentang normal. Hal ini tidak sejalan dengan penelitian Cai *et al* (2020) yang melaporkan dari 417 pasien terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 76,3% memiliki marker hati abnormal dan 21,5% mengalami kerusakan hati selama dirawat di rumah sakit.<sup>11</sup>

Penelitian Cai *et al.* melakukan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT selama masa rawatan, hal ini tidak dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT pasien hanya dilakukan di awal rawatan. Untuk itu diperlukan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT secara periodik selama rawatan sehingga dapat diketahui apabila terjadi perubahan atau gangguan fungsi hati baik yang disebabkan perkembangan penyakit atau akibat pemberian obat.

Pasien dengan kerusakan hati berat yang disebabkan oleh COVID-19 harus diterapi dengan hepatoprotektor dan obat anti-inflamasi. Interaksi farmakologi antar obat untuk melawan COVID-19 harus dihindari. Pasien COVID-19 dengan peningkatan ringan enzim hati tidak memerlukan hepatoprotektor dan obat anti-inflamasi Pasien COVID-19 bila diberikan obat antivirus atau anti-inflamasi perlu dipantau parameter fungsi hati. Penggunaan obat yang melindungi hati dan dapat menurunkan enzim hati tidak direkomendasikan.<sup>14</sup>

Penelitian Omrani-Nava *et al* (2020) pada 93 pasien COVID-19 dibandingkan dengan populasi normal di Mazandaran, Iran ditemukan peningkatan enzim SGOT, SGPT dan *alkaline phosphatase* (ALP). Peningkatan enzim hati dan bilirubin pasien COVID-19 ini berkaitan dengan meningkatnya kebutuhan ruang rawat intensif (SGOT dan *direct bilirubin*) dan kematian (SGOT).<sup>15</sup>

Penelitian Cheng *et al* (2020) melaporkan dari 710 pasien COVID-19 prevalensi peningkatan serum kreatinin sebesar 15,5% dan peningkatan *blood urea nitrogen* (BUN) 14,1%.<sup>16</sup> Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini dimana rerata ureum dan kreatinin pasien COVID-19 dengan komorbid lebih tinggi dari nilai normal. Oleh karena itu, penting untuk mengetahui gambaran kerusakan ginjal pada pasien dengan komorbid khususnya pasien gagal ginjal kronis sehingga pemberian obat-obatan yang bersifat nefrotoksik dapat dilakukan dengan lebih selektif dan berhati-hati.

Komorbid paling banyak yang didapatkan pada penelitian ini adalah diabetes melitus (Tabel 1). Diabetes melitus merupakan komorbid paling sering, faktor risiko dan faktor prognostik bebas (*independent prognostic factor*) pada pasien COVID-19.<sup>17</sup> Berbeda

pada penelitian Myers *et al* (2020) di Northern California dari 377 pasien rawatan sebanyak 43,5% pasien COVID-19 memiliki komorbid hipertensi.<sup>18</sup> Penelitian Guan *et al.* terhadap 1590 pasien di 575 rumah sakit di Cina juga mendapatkan komorbid paling sering adalah hipertensi (16,9%), diikuti diabetes (8,2%), dan sebanyak 130 (8,2%) pasien dilaporkan memiliki dua atau lebih komorbid. Pada penelitian tersebut didapatkan angka komorbid yang tinggi berkaitan dengan *outcome* klinis yang buruk.<sup>19</sup>

Pemeriksaan rasio SGOT/SGPT, LDH, bilirubin total dapat menjadi faktor prediksi kuat untuk deteksi dini kerusakan hati berdasarkan studi Bao *et al* terhadap 35 artikel (5.912 pasien) dan berkorelasi positif dengan kematian pasien COVID-19. Selain itu, albumin, serum urea nitrogen dan kreatinin merupakan faktor risiko untuk menilai kerusakan ginjal dan perkembangan penyakit COVID-19 ini.<sup>20</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan berupa jumlah sampel yang masih sedikit dan variasi hasil penelitian yang tinggi. Penelitian ini menemukan dua pasien dengan angka SGOT tiga kali nilai normal dan SGPT dua kali nilai normal. Selain itu pada empat pasien dengan komorbid gagal ginjal kronis nilai ureum dan kreatinin pasien tinggi sehingga variasi hasil penelitian juga tinggi.

## SIMPULAN

Rerata kadar SGOT dan SGPT pasien COVID-19 dengan dan tanpa komorbid berada dalam rentang normal. Rerata ureum dan kreatinin pada pasien dengan komorbid lebih tinggi dari nilai normal, sedangkan pasien tanpa komorbid rerata kadar ureum dan kreatinin dalam rentang normal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI (Kemenkes RI). Pedoman pencegahan dan pengendalian COVID-19. 2020; Edisi 5. Kemenkes RI; 1-214.
2. Pemerintah Provinsi Sumatera Barat. Dashboard data COVID-19 di Sumatera Barat. 2020. [diakses 19 September 2020]. Tersedia dari: <https://www.sumbarprov.go.id>
3. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. Review Article: SARS-CoV-2

- and Coronavirus Disease 2019: What we know so far. *Pathogens*. 2019;9(231),58-73
4. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, *et al.* Clinical features of COVID-19 related liver functional abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18:1561–6.
  5. Qian JY, Wang B, Liu C. Acute kidney injury in the 2019 novel coronavirus disease. *Kidney Diseases*. 2020;323:1-6.
  6. Ridruejo E, Soja A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Annals of Hepatology*. 2020;19:353–8.
  7. Azmi NU, Puteri MU, Lukmanto D. Cytokine storm in COVID-19: An overview, mechanism, treatment strategies, and stem cell therapy perspective. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*. 2020;7:1-11.
  8. Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, *et al.* COVID-19: Immunopathogenesis and immunotherapeutics. *Signal Transduct Targeted Therapy*. 2020 Jul 25;5:128.
  9. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Feng F, Feng J, Jia Y, *et al.* Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *PloS One*. 2020;15(7):e0235458.
  10. Bohn MK, Lippi G, Horvath A, Sethi S, Koch D, Ferrari M, *et al.* Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC task force evaluation of the latest evidence. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020;58(7):1037–52.
  11. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, *et al.* Research Article. COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of Hepatology*. 2020;73(3),566-74.
  12. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20.
  13. Surendra H, Elyazar IR, Djaafara BA, Ekawati L, Saraswati K, Adrian V, *et al.* Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health-Western Pacific*. 2021;9.
  14. Vitiello A, La Porta R, D’Aiuto V, Ferrara F. The risks of liver injury in COVID-19 patients and

- pharmacological management to reduce or prevent the damage induced. *Egypt Liver Journal*. 2021;11:11.
15. Omrani-Nava V, Maleki I, Ahmadi A, Moosazadeh M, Hedayatizadeh-Omran A, Roozbeh F, *et al*. Evaluation of hepatic enzymes changes and association with prognosis in COVID-19 patients, *Hepat Mon*. 2020;20(4):e103179.
  16. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, *et al*. Editorial: Special Report. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020;97:829–38.
  17. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1417.
  18. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. *JAMA*. 2020;323(21):2195–8.
  19. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, *et al*. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A nation wide analysis. *Eur Respir J*. 2020; 55:2000547.
  20. Bao J, Li C, Zhang K, Kang H, Chen W, Gu B. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clinica Chimica Acta*. 2020;509:180-94.