

3-31-2022

## Abnormal Liver Function in Predicting COVID-19 Patients' Prognosis

Sakinah Rahma Sari

*Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*

Juferdy Kurniawan

*Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta, juferdy.k@gmail.com*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Sari, Sakinah Rahma and Kurniawan, Juferdy (2022) "Abnormal Liver Function in Predicting COVID-19 Patients' Prognosis," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 1, Article 5.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i1.624

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss1/5>

This Evidence-based Case Report is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* by an authorized editor of UI Scholars Hub.

# Pengaruh Gangguan Fungsi Hepar terhadap Prognosis Pasien COVID-19

## *Abnormal Liver Function in Predicting COVID-19 Patients' Prognosis*

Sakinah Rahma Sari<sup>1</sup>, Juferdy Kurniawan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Juferdy Kurniawan. Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jln. Diponegoro no. 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: juferdy.k@gmail.com

### ABSTRAK

Meskipun cukup banyak ditemukan peningkatan enzim hati pada pasien COVID-19, namun pengaruh peningkatan penanda fungsi hepar yang abnormal terhadap prognosis pasien COVID-19 masih belum diketahui dengan pasti. Laporan kasus berbasis bukti ini disusun untuk mengetahui pengaruh fungsi hati abnormal pada pasien COVID-19 melalui penelusuran literatur pada tiga *database*, yaitu PubMed, Scopus, dan Proquest pada tanggal 16-17 Agustus 2021. Hasil penelusuran kemudian diseleksi melalui skrining judul dan abstrak, eliminasi duplikasi, dan penerapan kriteria eligibilitas. Artikel yang terpilih kemudian ditelaah menggunakan *Centre of Evidence Based Medicine (CEBM)*, *University of Oxford*. Meskipun beberapa studi melaporkan tidak ada perbedaan signifikan antara fungsi hati abnormal dan fungsi hati normal dalam prognosis pasien COVID-19, mayoritas studi menyatakan fungsi hati abnormal meningkatkan risiko prognosis buruk pada pasien COVID-19. Berdasarkan studi dengan tingkat kepercayaan tertinggi, didapatkan pasien dengan peningkatan kadar serum *glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)* dan serum *glutamic pyruvic transaminase (SGPT)* berisiko terjadinya prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien dengan kadar SGOT dan SGPT normal [OR 2,98 (IK 95% 2,35-3,77);  $p < 0,001$ ] dan OR 1,73 (IK 95% 1,32-2,27;  $p < 0,001$ ]). Berdasarkan 34 studi yang telah ditelaah, dapat disimpulkan bahwa fungsi hati abnormal dapat menyebabkan prognosis yang lebih buruk pada pasien COVID-19 sehingga pasien COVID-19 dengan fungsi hati abnormal memerlukan pengawasan yang lebih ketat.

**Kata Kunci:** COVID-19, fungsi hati abnormal, prognosis

### ABSTRACT

Despite of the high prevalence of liver enzyme elevation in COVID-19 patients, its effect on predicting COVID-19 patients' prognosis was still debatable. This evidence-based case report aims to evaluate the effect of abnormal liver function in the prognosis of COVID-19 patients. Literature searching was performed on August 16-17 2021 using 3 databases: PubMed, Scopus, and Proquest. The articles selected by title/abstract screening, duplication elimination, and applying eligibility criteria were then appraised using *Centre of Evidence Based Medicine (CEBM)*, *University of Oxford*. Some of the studies reported there were no significant difference in the prognosis of COVID-19 patient with and without abnormal liver function. However, most of the studies reported abnormal liver function as an independent poor prognosis predictor in COVID-19 patients. Based on the study with the highest level of evidence, the elevation of AST and ALT increase the risk of poor prognosis in COVID-19 patients [OR 2.98 (95% CI 2.35-3.77),  $p < 0.0001$ ] and OR 1.73 (95% CI 1.32-2.27,  $p < 0.001$ ]). Based on the 34 studies appraised, we conclude that abnormal liver function will increase the risk of poor prognosis in COVID-19 patients. Thus, careful monitoring must be done in COVID-19 patients with abnormal liver function.

**Keywords:** Abnormal liver function, COVID-19, prognosis

## PENDAHULUAN

*Coronavirus disease-19* (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-Cov-2. Pasien COVID-19 akan mengalami gejala infeksi saluran napas yang bervariasi, baik berupa gejala ringan (81%), sedang (14%), maupun berat (5%). Total kasus kumulatif COVID-19 di dunia mencapai 217 juta kasus dengan peningkatan kasus sebanyak 100 juta dalam waktu 6 bulan. Di Indonesia, per tanggal 30 Agustus 2021, dilaporkan sebanyak 4.079.267 kasus terkonfirmasi positif COVID-19 dengan mortalitas sebesar 132.491. Perkembangan penyakit dan kematian pada COVID-19 dihubungkan dengan berbagai faktor, seperti usia lanjut, komorbiditas, inflamasi yang abnormal, serta peningkatan *biomarker* kerusakan organ.<sup>1-4</sup>

Peningkatan *biomarker* fungsi hepar dijumpai pada beberapa pasien COVID-19. Terdapat sekitar 46% pasien COVID-19 yang datang dengan peningkatan *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT) dan 35% pasien dengan peningkatan *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT).<sup>5</sup> Peningkatan bilirubin total dan *gamma-glutamyl transferase* (GGT) juga dilaporkan pada beberapa kasus meskipun jarang ditemukan. Meskipun cukup banyak ditemui, pengaruh peningkatan *biomarker* fungsi hepar yang abnormal terhadap prognosis pasien COVID-19 masih belum diketahui dengan pasti. Oleh karena itu, pada laporan kasus berbasis bukti ini akan dibahas mengenai fungsi hepar yang abnormal pada pasien COVID-19 dan pengaruhnya terhadap prognosis pasien COVID-19.

## ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita usia 46 tahun datang dengan demam disertai batuk dan sesak napas sejak 2 hari sebelum dibawa ke rumah sakit. Suhu pasien 39°C, saturasi oksigen 90%, frekuensi nadi 112 kali/menit, frekuensi napas 28 kali/menit. Hasil foto toraks didapatkan gambaran kondolidasi perifer bilateral. Dilakukan pemeriksaan swab

PCR COVID-19 dan pasien terkonfirmasi positif COVID-19. Pada hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan CRP 44 mg/l, SGOT 90 IU/L, dan SGPT 120 IU/l. Keluarga pasien menanyakan terkait kemungkinan sembuh dan probabilitas kematian dari pasien.

## METODE

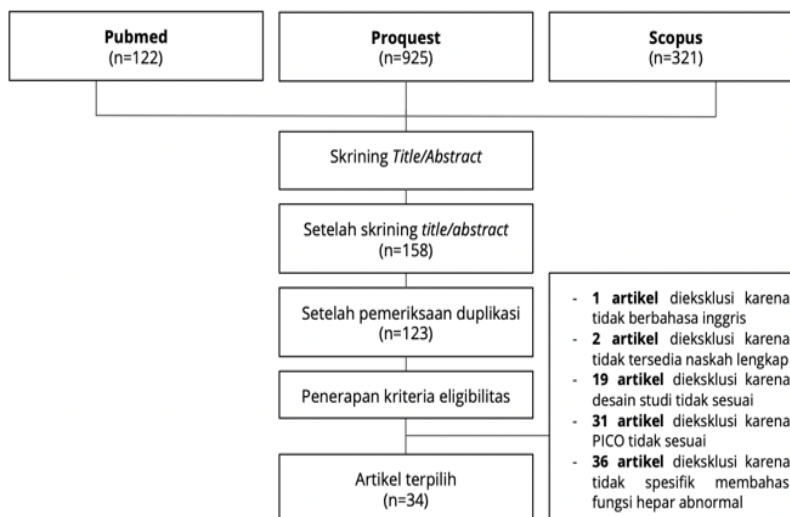
Dilakukan pencarian literatur pada tanggal 16-17 Agustus 2021 menggunakan tiga *database*, yaitu Pubmed, Scopus, dan Proquest. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci “COVID-19”, “abnormal liver function”, dan “prognosis” serta sinonim dari ketiga kata kunci tersebut dengan Boolean operator “OR” dan “AND”. Strategi pencarian terlampir pada **Tabel 1**.

Artikel yang diinklusi pada laporan kasus berbasis bukti ini adalah studi dengan desain *systematic review*, meta-analisis, dan kohort yang dipublikasikan pada tahun 2020-2021. Populasi yang diambil adalah pasien COVID-19 derajat ringan, sedang, dan berat. Fungsi hepar abnormal yang termasuk dalam artikel ini adalah peningkatan kadar SGOT, SGPT, GGT, bilirubin, dan kadar albumin abnormal. Baik pasien dengan penyakit hati sebelumnya maupun pasien yang sebelumnya tidak memiliki riwayat penyakit hati diinklusi pada laporan kasus berbasis bukti ini. Luaran yang dinilai adalah mortalitas dan penggunaan ventilasi mekanik invasif. Sedangkan, kriteria eksklusi pada laporan kasus berbasis bukti ini adalah studi dengan desain kasus kontrol dan *case series*, artikel yang tidak spesifik membahas mengenai fungsi hepar, artikel dengan bahasa selain bahasa Inggris, serta artikel tanpa naskah lengkap.

Ditemukan sebanyak 1.368 artikel pada pencarian, yaitu 122 artikel pada Pubmed, 925 artikel pada Proquest, dan 321 artikel pada Scopus. Setelah itu dilakukan skrining *title/abstract*, pemeriksaan duplikasi, pembacaan naskah lengkap, dan dilakukan penerapan kriteria eligibilitas. Alur strategi penelusuran dapat dilihat pada **Gambar 1**.

**Tabel 1. Strategi pencarian literatur**

Pangkalan data	Search query	Hasil
PubMed	(((((COVID-19[MeSH Terms]) OR (COVID-19[MeSH Terms])) OR (novel corona virus[MeSH Terms])) OR (sars-cov-2[MeSH Terms])) OR (wuhan corona virus[MeSH Terms])) OR (2019-ncov[MeSH Terms])) AND ((((((elevated liver enzymes[MeSH Terms]) OR (elevated bilirubin[MeSH Terms])) OR (elevated AST[MeSH Terms])) OR (elevated ALT[MeSH Terms])) OR (liver function abnormalities[MeSH Terms])) OR (liver function disorder[MeSH Terms])) OR (abnormal liver function[MeSH Terms])) AND prognosis	122
Proquest	(ti(COVID-19) OR ab(COVID-19) OR (novel corona virus)) AND (ti(Abnormal Liver Function) OR ab(Abnormal Liver Function) OR (Elevated Liver Enzyme) OR (Elevated Bilirubin) OR (Elevated AST)OR (Elevated ALT)) AND (ti(Mortality) OR ab(Mortality) OR ti(Prognosis) OR ab(Prognosis))	925
Scopus	TITLE-ABS-KEY ( ( ( ( ( ( covid-19 ) OR ( corona AND virus AND disease ) ) OR ( novel AND corona AND virus ) ) OR ( sars-cov-2 ) ) OR ( wuhan AND corona AND virus ) ) OR ( 2019-ncov ) ) AND ( ( ( ( ( ( elevated AND liver AND enzymes ) OR ( elevated AND bilirubin ) ) OR ( elevated AND ast ) ) OR ( elevated AND alt ) ) OR ( liver AND function AND abnormalities ) ) OR ( liver AND function AND disorder ) ) OR ( abnormal AND liver AND function ) ) ) AND ( ( prognosis ) OR ( mortality ) OR ( clinical AND improvement ) OR ( invasive AND mechanic AND ventilation ) ) AND ( LIMIT-TO ( OA , "all" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2021 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2020 ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE , "re" ) ) AND ( LIMIT-TO ( SRCTYPE , "j" ) )	321



Gambar 1. Diagram alur strategi penelusuran

### HASIL

Terdapat 3 literatur dengan desain *systematic review* dan *meta-analysis* dan 31 studi dengan desain kohort yang digunakan pada laporan kasus berbasis bukti ini. Karakteristik setiap studi dapat dilihat di **Tabel 2**. Telaah kritis untuk studi yang digunakan pada laporan kasus berbasis bukti ini menggunakan instrumen telaah kritis oleh *Centre of Evidence Based Medicine (CEBM), University of Oxford* untuk *systematic review* dan *meta-analisis*, serta studi prognosis. Telaah validitas untuk studi *systematic review* dan kohort dapat dilihat pada Tabel 3 dan 4, telaah kepentingan studi-studi tersebut dapat dilihat pada Tabel 5 dan 6. Sedangkan, tabel 7 menampilkan telaah *applicability* atau kegunaan studi *systematic review* dan kohort yang ditemukan.

### DISKUSI

Enzim hati yang digunakan pada studi yang diinklusi bervariasi. Terdapat 23 studi yang menggunakan nilai SGOT dan SGPT sebagai variabel. Ketiga *systematic review* yang diinklusi pada laporan ini adalah studi Sharma, dkk.<sup>6</sup>, Del Zompo, dkk.<sup>7</sup>, dan Wu, dkk.<sup>9</sup> menunjukkan peningkatan SGOT dan SGPT pada pasien COVID-19 yang menandakan prognosis yang lebih buruk. Peningkatan SGOT dapat disebabkan oleh adanya trauma pada otot. Studi Del Zompo, dkk.<sup>7</sup> yang melibatkan 20.724 pasien dari 36 studi yang diinklusi menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil pasien (2,1%) yang mengalami trauma pada otot sehingga peningkatan SGOT tetap dapat digunakan sebagai faktor prognostik pasien COVID-19. Kelemahan dari studi Del Zompo, dkk.<sup>7</sup> adalah didapatkannya heterogenitas yang tinggi yang diduga disebabkan oleh perbedaan definisi COVID-19 pada masing-masing studi, serta adanya

perbedaan presentasi klinis awal pasien. Sedangkan, keterbatasan studi Wu, dkk.<sup>8</sup> adalah heterogenitas yang tinggi dan meskipun telah dilakukan analisis subgrup, sumber dari heterogenitas belum dapat ditemukan. Selain itu, waktu *follow up* antarstudi juga berbeda dan semua studi berasal dari China, sehingga studi Wu, dkk.<sup>8</sup> ini mungkin hanya relevan untuk populasi dari Asia.

Beberapa Studi kohort menggunakan nilai SGOT dan SGPT dalam menentukan prognosis pasien COVID-19.<sup>2,9-11,13,16,18,20-22,24,25,29-31,35,36,38</sup> Mayoritas studi menunjukkan peningkatan nilai SGOT dan SGPT dapat memperkirakan prognosis yang buruk pada pasien COVID-19. Studi Mendizabal, dkk.<sup>9</sup> yang merupakan studi dengan desain kohort prospektif menunjukkan bahwa baik pasien dengan maupun tanpa penyakit hati sebelumnya yang mengalami peningkatan nilai SGOT dan/atau SGPT, memiliki risiko kematian lebih tinggi. Terdapat beberapa studi yang menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada mortalitas pasien COVID-19 baik pada pasien dengan maupun tanpa peningkatan SGOT dan/atau SGPT.<sup>10,16,29,35,36</sup>

Studi Weber, dkk.<sup>10</sup> dilakukan dengan desain kohort prospektif. Namun, studi ini hanya dilakukan pada pasien yang dirujuk atau dibawa ke rumah sakit peneliti sehingga terdapat kemungkinan adanya bias yang mana sebagian besar pasien yang dianalisis adalah pasien COVID-19 derajat berat. Studi oleh Sikkema, dkk.<sup>16</sup> dilakukan dengan desain kohort retrospektif. Keterbatasan pada studi tersebut adalah definisi *liver injury* yang tidak spesifik dan indeks massa tubuh pasien COVID-19 yang mayoritas lebih tinggi dibandingkan dengan indeks massa tubuh populasi normal. Dengan demikian, perlu dicurigai adanya MAFLD pada pasien dengan peningkatan enzim hati, namun terkait status MAFLD pada pasien yang diinklusi tidak diketahui.

Keterbatasan pada studi Li, dkk.<sup>29</sup> adalah desain studi yang merupakan kohort retrospektif sehingga bias tidak dapat dikontrol. Selain itu, jumlah pasien yang digunakan pada studi tersebut tidak cukup banyak, yaitu hanya mencakup 80 orang. Seperti studi Li, dkk.<sup>29</sup>, studi Abe, dkk.<sup>36</sup> juga tidak melibatkan banyak pasien sehingga kekuatan statistik dari studi tersebut kurang kuat. Studi Ramachandran, dkk.<sup>35</sup> dilakukan secara retrospektif dan melaporkan tidak terdapat perbedaan signifikan pada mortalitas, namun terdapat peningkatan risiko penggunaan ventilasi mekanik invasif pada pasien dengan peningkatan SGOT dan/atau SGPT.

Selain peningkatan nilai SGOT atau SGPT, rasio SGOT/SGPT juga dapat digunakan sebagai penentu prognosis pasien COVID-19. Terdapat dua studi yang menggunakan peningkatan rasio SGOT/SGPT sebagai intervensi. Studi Qin, dkk.<sup>26</sup> menggunakan rasio SGOT/SGPT >1,38 sebagai penentu mortalitas pasien COVID-19 sedangkan studi Zinellu, dkk.<sup>27</sup> menggunakan rasio SGOT/SGPT >1,63 sebagai penentu mortalitas pasien COVID-19. Kedua studi menunjukkan peningkatan rasio SGOT/SGPT meningkatkan risiko mortalitas pada pasien COVID-19. Pada studi Zinellu, dkk.<sup>26</sup>, penilaian SGOT dan SGPT dilakukan sebelum pasien diberikan terapi COVID-19 sehingga kemungkinan adanya peningkatan enzim hati akibat pemberian obat dapat dieksklusi. Pada studi Qin, dkk.<sup>26</sup> didapatkan rasio SGOT/SGPT mengalami penurunan seiring perawatan pada beberapa pasien dan dihubungkan dengan prognosis yang lebih baik.<sup>26</sup>

Selain SGOT dan SGPT, beberapa studi menilai *biomarker* hati lainnya seperti albumin, prealbumin, dan bilirubin. Studi Kheir, dkk.<sup>10</sup>, Huang, dkk.<sup>37</sup>, dan Bannaga, dkk.<sup>39</sup> menggunakan pasien dengan hipoalbuminemia sebagai kelompok intervensi. Ketiga studi menunjukkan hasil yang selaras, yaitu hipoalbuminemia akan meningkatkan risiko kematian pada pasien COVID-19. Ketiga studi tersebut merupakan studi kohort retrospektif sehingga terdapat risiko bias dalam seleksi pasien. Studi Li, dkk.<sup>20</sup> menggunakan prealbumin sebagai intervensi dan didapatkan nilai prealbumin <200 mg/L meningkatkan mortalitas pasien COVID-19. Selain albumin dan prealbumin, beberapa studi menggunakan peningkatan bilirubin sebagai intervensi.<sup>7,10,13,20,26,34</sup> Enam studi tersebut selaras menyebutkan peningkatan bilirubin dapat meningkatkan mortalitas pasien COVID-19.

Terdapat 8 studi yang membahas mengenai penyakit hati dan perannya dalam menentukan prognosis pasien COVID-19. Studi oleh Sharma, dkk.<sup>6</sup>, Garrido, dkk.<sup>12</sup>, Frager, dkk.<sup>14</sup>, dan Galiero, dkk.<sup>32</sup> menggunakan penyakit hati kronik sebagai intervensi yang diteliti. Studi Sharma,

dkk.<sup>6</sup>, Garrido, dkk.<sup>12</sup>, dan Frager, dkk.<sup>14</sup> menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada mortalitas pasien dengan dan tanpa penyakit hati kronik. Keterbatasan dari ketiga studi tersebut adalah jumlah pasien penyakit hati kronik yang tidak banyak, adanya perbedaan definisi penyakit hati kronik pada berbagai studi yang diinklusi, dan adanya kemungkinan pasien dengan penyakit hati kronik yang tidak sengaja tereksklusi. Berbeda dengan ketiga studi sebelumnya, studi Galiero, dkk.<sup>32</sup> yang merupakan studi kohort retrospektif menunjukkan penyakit hati kronik merupakan faktor prognostik mortalitas pada pasien COVID-19 dengan peningkatan risiko mortalitas sebesar 5,8 kali. Pada studi tersebut, pasien dengan penyakit hati kronik yang meninggal mayoritas termasuk dalam kriteria *Child Pugh* B dan C, sedangkan pasien dengan penyakit hati kronik yang sembuh mayoritas termasuk dalam kriteria *Child Pugh* A.

Terdapat dua studi yang menggunakan sirosis hepatis secara spesifik sebagai kelompok intervensi. Pada kedua studi tersebut didapatkan sirosis hepatis meningkatkan mortalitas pasien COVID-19 secara signifikan.<sup>28,33</sup> Studi oleh Campos-Murguia, dkk.<sup>17</sup> menggunakan MAFLD dan fibrosis hati sebagai intervensi yang diteliti. Pada studi tersebut didapatkan pasien dengan fibrosis hati memiliki risiko penggunaan ventilasi mekanik dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa fibrosis hati. Keterbatasan studi Campos-Murguia, dkk.<sup>17</sup> yaitu diagnosis steatosis hati yang digunakan adalah dengan *CT scan* dan *scoring* fibrosis yang bukan merupakan standar baku. Sedangkan, Cerbu, dkk.<sup>19</sup> menggunakan pasien dengan hepatitis C aktif sebagai kelompok intervensi. Pada studi tersebut didapatkan infeksi aktif hepatitis C meningkatkan risiko penggunaan ventilasi mekanik dan mortalitas pada pasien COVID-19. Keterbatasan pada studi Cerbu, dkk.<sup>19</sup> adalah jumlah pasien 126 dan studi dilakukan secara retrospektif sehingga terdapat banyak faktor risiko yang tidak dapat dikendalikan.

Perbedaan hasil yang diperoleh dari studi-studi ini dapat disebabkan oleh adanya perbedaan definisi dari peningkatan SGOT dan/atau SGPT serta perbedaan jumlah pasien yang diinklusi. Mayoritas studi yang ada adalah studi dengan desain kohort retrospektif, sehingga kemungkinan terjadi bias pada seleksi pasien sangat tinggi. Selain itu, derajat keparahan COVID-19 pada setiap pasien berbeda pada saat awal dibawa ke rumah sakit. Meskipun terdapat perbedaan hasil, mayoritas studi yang memiliki kekuatan statistika lebih besar dan tingkat kepercayaan yang lebih tinggi menyatakan bahwa fungsi hati abnormal secara umum dapat meningkatkan mortalitas dan penggunaan ventilasi mekanik pada pasien COVID-19. Oleh karena itu,



pemberian terapi segera dan perawatan yang lebih ketat pada pasien COVID-19 dengan fungsi hati abnormal perlu untuk dilakukan.

## SIMPULAN

Berdasarkan 34 studi yang telah ditelaah, fungsi hati abnormal dapat menyebabkan prognosis yang lebih buruk pada pasien COVID-19 sehingga pasien COVID-19 dengan fungsi hati abnormal memerlukan pengawasan yang lebih ketat.

## DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. Update on coronavirus disease in Indonesia. Geneva: World Health Organization; 2021.
- World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2021.
- Center for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; 2021.
- Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Oct;50(10):e13362.
- Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, Moshage H, Fantin A, Farinati F, et al. Abnormal liver function tests in patients with COVID-19: relevance and potential pathogenesis. *Hepatology*. 2020;72(5):1864-72.
- Sharma A, Jaiswal P, Kerakhan Y, Saravanan L, Murtaza Z, Zergham M, et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients – A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2021;23C:100365.
- Delzompo F, Siena MD, Ianiro G, Gasbarrini A, Pompili M, Ponziani FR. Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24:13072-88.
- Wu Y, Li H, Guo X, Yoshida EM, Mendes-Sanchez N, Sandri GB. Incidence, risk factors, and prognosis of abnormal liver biochemical tests in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2020;72(5):1864-72.
- Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, Anders M, Silveyra MD, Torre A, et al. Prospective Latin American cohort evaluating outcomes of patients with COVID-19 and abnormal liver tests on admission. *Ann Hepatol*. 2021;21:100298.
- Weber S, Hellmuth JC, Scherer C, Muenchhoff M, Mayerle J, Gerbes AL. Liver function test abnormalities at hospital admission are associated with severe course of SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study. *Gut*. 2021;70(10):1925-32.
- Shen JX, Zhuang ZH, Zhang QX, Huang JF, Chen GP, Fang YY, et al. Risk factors and prognosis in patients with COVID-19 and liver injury: a retrospective analysis. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:629-37.
- Garrido M, Guedes TP, Silva JA, Falcao D, Novo I, Archer S, et al. Impact of liver test abnormalities and chronic liver disease on the clinical outcomes of patients hospitalized with covid-19. *GE Port J Gastroenterol*. 2021;28:253-64.
- Xu W, Huang C, Fei L, Li Q, Chen L. Dynamic changes in liver function tests and their correlation with illness severity and mortality in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Interv Aging*. 2021;16:675-85.
- Frager SZ, Szymanski J, Schwartz JM, Massoumi HS, Kinkhabwala M, Wolkoff A. Hepatic predictors of mortality in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: role of initial aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase and preexisting cirrhosis. *Hepatology*. 2021;72(5):1864-72.
- Khair M, Saleem F, Wang C, Mann A, Chua J. Higher albumin levels on admission predict better prognosis in patients with confirmed COVID-19. *PLoS ONE*. 2021;16(3):e0248358.
- Sikkema BJB, Sint Nicolaas JJ, van Wijngaarden PP. No association between COVID-19 related liver injury and the course of disease: a retrospective study. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(1):68-71.
- Campos-Murguía A, Román-Calleja BM, Toledo-Coronado IV, González-Regueiro JA, Solís-Ortega AA, Kúsulás-Delint D, et al. Liver fibrosis in patients with metabolic associated fatty liver disease is a risk factor for adverse outcomes in COVID-19. *Dig Liver Dis*. 2021;53(5):525-33.
- Lv Y, Zhao X, Wang Y, Zhu J, Ma C, Feng X, et al. Abnormal liver function tests were associated with adverse clinical outcomes: an observational cohort study of 2,912 patients with covid-19. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:639855.
- Cerbu B, Pantea S, Bratosin F, Vidican I, Turaiche M, Frent S, et al. Liver impairment and hematological changes in patients with chronic hepatitis C and COVID-19: A retrospective study after one year of pandemic. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(6):597.
- Ding ZY, Li GX, Chen L, Shu C, Song J, Wang W, et al. Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2021;74(6):1295-302.
- Song JE, Kang MK, Lee YR, Lee CH, Park JG, Kweon YO, et al. Multicenter analysis of clinical features and prognosis of covid-19 patients with hepatic impairment. *Gut Liver*. 2021;15(4):606-15.
- Yadlapati S, Lo KB, DeJoy R, Gul F, Peterson E, Bhargav R, et al. Prevaling patterns of liver enzymes in patients with COVID-19 infection and association with clinical outcomes. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(2):224-8.
- Taramasso L, Vena A, Bovis F, Portunato F, Mora S, Dentone C, et al. Higher mortality and intensive care unit admissions in covid-19 patients with liver enzyme elevations. *Microorganisms*. 2020;8(12):2010.
- Chen LY, Chu HK, Bai T, Tu SJ, Wei Y, Li ZL, et al. Liver damage at admission is an independent prognostic factor for COVID-19. *J Dig Dis*. 2020;21:9:512-8.
- Mishra K, Naffouj S, Gorgis S, Ibrahim H, Gill S, Fadel R, et al. Liver injury as a surrogate for inflammation and predictor of outcomes in COVID-19. *Hepatology*. 2021;72(5):1864-72.
- Qin C, Wei Y, Lyu X, Zhao B, Feng Y, Li T, et al. High aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio on admission as risk factor for poor prognosis in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2020;10:16496.
- Zinellu A, Arru F, DeVito A, Sassu A, Valdes G, Scano V, et al. The De Ritis ratio as prognostic biomarker of in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Eur J Clin Invest*. 2020;51(1):e13427.
- Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, Zheng MH, Ji D, Abd-Elsalam S, Hwang J, et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatology*. 2020;72(5):1864-72.
- Li T, Guo Y, Zhuang X, Huang L, Zhang X, Wei F, et al. Abnormal liver-related biomarkers in COVID-19 patients and the role of prealbumin. *Saudi J Gastroenterol*. 2020;26(5):272-8.
- Medetalibeyoglu A, Catma Y, Senkal N, Ormeci A, Cavus B, Kose M, et al. The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19. *Ann Hepatol*. 2020;19(6):614-21.
- Chen LY, Chu HK, Bai T, Tu SJ, Wei Y, Li ZL, et al. Liver damage at admission is an independent prognostic factor for COVID-19. *J Dig Dis*. 2020;21(9):512-8.
- Galiero R, Pafundi PC, Simeon V, Rinaldi L, Perrella A, Vetrano E, et al. Impact of chronic liver disease upon admission on COVID-19 in-hospital mortality: findings from COVOCA study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243700.
- 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(4):562-76.
- Liu Z, Li J, Long W, Zeng W, Gao R, Zeng G, et al. Bilirubin levels as potential indicators of disease severity in Coronavirus disease patients: a retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:598870.
- Ramachandran P, Perisetti A, Gajendran M, Chakraborti A, Narh JT, Goyal H. Increased serum aminotransferase activity and clinical outcomes in coronavirus disease 2019. *J Clin Exp Hepatol*. 2020;10(6):533-9.
- Abe K, Yamamoto T, Matsumoto K, Kikuchi K, Miura R, Tachizawa N,

- et al. Clinical features and liver injury in patients with covid-19 in the Japanese population. *Intern Med.* 2020;59(19):2353-8.
37. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol.* 2020;92(10):2152-8.
  38. Chaibi S, Boussier J, Hajj WE, Abitbol Y, Taieb S, Horaist C, et al. Liver function test abnormalities are associated with a poorer prognosis in Covid-19 patients: results of a French cohort. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(5):101556.
  39. Bannaga AS, Tabuso M, Farrugia A, Chandrapalan S, Somal K, Lim VK, et al. C-reactive protein and albumin association with mortality of hospitalised SARS-CoV-2 patients: a tertiary hospital experience. *Clin Med (Lond).* 2020;20(5):463-7.

Tabel 2. Karakteristik studi

Penulis	Desain studi	Populasi pasien	Intervensi	Perbandingan	Luaran
Sharma, dkk. <sup>6</sup>	<i>Systematic review</i> dan meta-analisis (24 studi)	12.882	Pasien dengan penyakit hati kronik, <i>acute liver injury</i> , peningkatan SGOT, atau peningkatan SGPT	Pasien tanpa penyakit hati kronik, <i>acute liver injury</i> , peningkatan SGOT, atau peningkatan SGPT	Prognosis pasien
Del Zompo, dkk. <sup>7</sup>	<i>Systematic review</i> dan meta-analisis (36 studi)	20.724	Pemeriksaan enzim hepar abnormal	Pemeriksaan enzim hepar normal	Mortalitas
Wu, dkk. <sup>8</sup>	<i>Systematic review</i> dan meta-analisis (45 studi)	7.228	Pemeriksaan enzim hepar abnormal (SGOT, SGPT, ALP, GGT, bilirubin total, albumin)	Pemeriksaan enzim hepar normal	Penggunaan ventilasi mekanik invasif, mortalitas
Mendizabal, dkk. <sup>9</sup>	prospektif	1.611	Fungsi hepar abnormal	Fungsi hepar normal	Mortalitas
Weber, dkk. <sup>10</sup>	prospektif	217	Fungsi hepar abnormal	Fungsi hepar normal	Mortalitas
Shen, dkk. <sup>11</sup>	retrospektif	356	<i>Liver injury</i>	Tanpa <i>liver injury</i>	Mortalitas
Garrido, dkk. <sup>12</sup>	retrospektif	317	Penyakit hati kronik atau fungsi hepar abnormal	Tanpa penyakit hati kronik dan fungsi hepar normal	Mortalitas
Xu, dkk. <sup>13</sup>	retrospektif	1003	Pemeriksaan enzim hepar abnormal	Pemeriksaan enzim hepar normal	Mortalitas
Frager, dkk. <sup>14</sup>	retrospektif	3.352	Penyakit hati	Tanpa penyakit hati	Mortalitas
Kheir, dkk. <sup>15</sup>	retrospektif	181	Albumin normal,	Hipoalbuminemia	Mortalitas
Sikkema, dkk. <sup>16</sup>	retrospektif	382	Pasien dengan <i>liver injury</i>	Pasien tanpa <i>liver injury</i>	Mortalitas
Campos-Murguia, dkk. <sup>17</sup>	retrospektif	432	Pasien dengan <i>metabolic dysfunction-associated fatty liver disease</i> (MAFLD) dan fibrosis hati	Pasien tanpa MAFLD dan fibrosis hati	Penggunaan ventilasi mekanik invasif, mortalitas
Lv, dkk. <sup>18</sup>	retrospektif	1.414	Pemeriksaan fungsi hepar abnormal	Pemeriksaan fungsi hepar normal	Penggunaan ventilasi mekanik invasif, mortalitas
Cerbu, dkk. <sup>19</sup>	retrospektif	126	Terinfeksi aktif Hepatitis C	Tidak terinfeksi aktif Hepatitis C	Penggunaan ventilasi mekanik invasif, mortalitas
Ding, dkk. <sup>20</sup>	retrospektif	2.073	Fungsi hepar abnormal	Fungsi hepar normal	Mortalitas
Song, dkk. <sup>21</sup>	retrospektif	874	Fungsi hepar abnormal	Fungsi hepar normal	Mortalitas
Yaldapati, dkk. <sup>22</sup>	retrospektif	200	Fungsi hepar abnormal	Fungsi hepar normal	Penggunaan intubasi, mortalitas
Taramasso, dkk. <sup>23</sup>	retrospektif	799	Peningkatan enzim hepar derajat 2 atau lebih	Tanpa peningkatan enzim hepar atau peningkatan enzim hepar derajat 1	Perawatan di ICU, mortalitas
Chen, dkk. <sup>24</sup>	retrospektif	502	Fungsi hepar abnormal	Fungsi hepar normal	Mortalitas
Mishra, dkk. <sup>25</sup>	retrospektif	348	<i>Liver injury</i> (SGOT >35 IU/L, SGPT >52 IU/L)	Tanpa <i>liver injury</i>	Mortalitas
Qin, dkk. <sup>26</sup>	retrospektif	555	Pemeriksaan enzim hepar abnormal	Pemeriksaan enzim hepar normal	Mortalitas
Zinellu, dkk. <sup>27</sup>	retrospektif	105	Peningkatan rasio SGOT/SGPT	Rasio SGOT/SGPT normal	Mortalitas
Sarin, dkk. <sup>28</sup>	retrospektif	228	Pasien dengan sirosis hepatitis	Pasien tanpa sirosis hepatitis	Mortalitas
Li, dkk. <sup>29</sup>	retrospektif	80	Pemeriksaan enzim hepar abnormal	Pemeriksaan enzim hepar normal	Mortalitas
Medetalibeyoglu, dkk. <sup>30</sup>	retrospektif	554	Peningkatan SGOT atau SGPT	Kadar SGOT atau SGPT normal	Mortalitas
Chen, dkk. <sup>31</sup>	retrospektif	502	Pemeriksaan fungsi hepar abnormal	Pemeriksaan fungsi hepar normal	Mortalitas
Galiero, dkk. <sup>32</sup>	retrospektif	618	Pasien dengan penyakit hati kronik	Pasien tanpa penyakit hati kronik	Mortalitas
Lee, dkk. <sup>33</sup>	retrospektif	1.005	Pasien dengan sirosis hepatitis	Pasien tanpa sirosis hepatitis	Mortalitas
Liu, dkk. <sup>34</sup>	retrospektif	1.788	Peningkatan kadar bilirubin	Kadar bilirubin normal	Mortalitas
Ramachandran, dkk. <sup>35</sup>	retrospektif	145	Peningkatan kadar aminotransferase	Kadar aminotransferase normal	Penggunaan ventilasi mekanik invasif, mortalitas
Abe, dkk. <sup>36</sup>	retrospektif	22	<i>Liver injury</i>	Tanpa <i>liver injury</i>	Mortalitas
Huang, dkk. <sup>37</sup>	retrospektif	299	Hipoalbuminemia	Kadar albumin normal	Mortalitas
Chaibi, dkk. <sup>38</sup>	prospektif	281	Peningkatan SGOT dan SGPT	Nilai SGOT dan SGPT normal	Mortalitas
Bannaga, dkk. <sup>39</sup>	retrospektif	321	Hipoalbuminemia	Kadar albumin normal	Mortalitas



Tabel 3. Telaah validitas *systematic review*

Studi	Apakah PICO yang digunakan pada studi <i>systematic review</i> tersebut?	F - Apakah studi yang relevan dan penting tidak ada yang terlewat?	A – Apakah kriteria yang digunakan untuk menyeleksi artikel sesuai?	A – Apakah studi yang diinklusi valid?	T – Apakah didapatkan hasil yang seragam dari satu studi ke studi lain?
Sharma, dkk. <sup>6</sup>	P: Pasien COVID-19 I: Pasien dengan peningkatan enzim hati, penyakit hati kronik, dan jejas hati akut C: Pasien tanpa peningkatan enzim hati, penyakit hati kronik, dan jejas hati akut O: Prognosis buruk (dirawat di ICU, menggunakan ventilasi mekanik invasif, saturasi oksigen <90%, dan atau mortalitas)	Ya	Ya	Ya	Ya
Delzompo, dkk. <sup>7</sup>	P: Pasien COVID-19 I: Penyakit hati kronik sebelumnya, fungsi hati abnormal C: Tanpa penyakit hati kronik sebelumnya, fungsi hati normal O: Mortalitas	Ya	Ya	Ya	Tidak
Wu, dkk. <sup>8</sup>	P: Pasien COVID-19 I: Fungsi hepar abnormal C: Fungsi hepar normal O: Mortalitas, perawatan di ICU, penggunaan ventilasi mekanik invasif	Ya	Ya	Ya	Tidak

Tabel 4. Telaah validitas studi kohort

Studi	Apakah ada sampel pasien yang dikumpulkan di satu titik penyakit yang sama yang representatif?	Apakah <i>follow-up</i> pasien dilakukan sudah cukup lama?	Apakah luaran yang dinilai dilakukan secara objektif dengan metode <i>blinding</i> ?	Jika subgrup dengan prognosis yang berbeda ditemukan, apakah dilakukan penyesuaian terhadap faktor prognostik yang penting?
Mendizabal, dkk. <sup>9</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Weber, dkk. <sup>10</sup>	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Shen, dkk. <sup>11</sup>	Ya	Ya	Tidak Jelas	Ya
Garrido, dkk. <sup>12</sup>	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Xu, dkk. <sup>13</sup>	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Frager, dkk. <sup>14</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Kheir, dkk. <sup>15</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Sikkema, dkk. <sup>16</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Tidak
Campos-Murguia, dkk. <sup>17</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Lv, dkk. <sup>18</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Cerbu, dkk. <sup>19</sup>	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Ding, dkk. <sup>20</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Song, dkk. <sup>21</sup>	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Yaldapati, dkk. <sup>22</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Taramasso, dkk. <sup>23</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Chen, dkk. <sup>24</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Mishra, dkk. <sup>25</sup>	Ya	Tidak	Tidak jelas	Ya
Qin, dkk. <sup>26</sup>	Tidak	Ya	Tidak jelas	Ya
Zinellu, dkk. <sup>27</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Sarin, dkk. <sup>28</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Tidak
Li, dkk. <sup>29</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Medetalibeyoglu, dkk. <sup>30</sup>	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Tidak
Chen, dkk. <sup>31</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Galiero, dkk. <sup>32</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya
Lee, dkk. <sup>33</sup>	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya

Tabel 4. (Lanjutan)

Studi	Apakah ada sampel pasien yang dikumpulkan di satu titik penyakit yang sama yang representatif?	Apakah <i>follow-up</i> pasien dilakukan sudah cukup lama?	Apakah luaran yang dinilai dilakukan secara objektif dengan metode <i>blinding</i> ?	Jika subgrup dengan prognosis yang berbeda ditemukan, apakah dilakukan penyesuaian terhadap faktor prognosis yang penting?
Liu, dkk. <sup>34</sup>	Ya	Ya	Tidak Jelas	Ya
Ramachandran, dkk. <sup>35</sup>	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Abe, dkk. <sup>36</sup>	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Tidak
Huang, dkk. <sup>37</sup>	Ya	Tidak jelas	Tidak jelas	Ya
Chaibi, dkk. <sup>38</sup>	Ya	Ya	Tidak Jelas	Ya
Bannaga, dkk. <sup>39</sup>	Ya	Ya	Tidak jelas	Ya

Tabel 5. Telaah kepentingan *systematic review*

Studi	Hasil
Sharma, dkk. <sup>6</sup>	Tidak terdapat perbedaan prognosis yang signifikan antara pasien dengan penyakit hati kronik dan pasien tanpa penyakit hati kronik (OR 0,96 [IK 95% 0,71–1,29, p=0,78]). Pasien dengan <i>acute liver injury</i> memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan dengan pasien tanpa <i>acute liver injury</i> (OR 1,68 [IK 95% 1,04–2,70, p=0,03]). Pasien dengan peningkatan kadar SGOT dan SGPT berisiko terjadinya prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien tanpa peningkatan kadar SGOT atau SGPT [(OR 2,98 [IK 95% 2,35–3,77, p<0,001]) dan (OR 1,73 [IK 95% 1,32–2,27, p<0,001])]. Studi yang digunakan pada <i>systematic review</i> ini memiliki hasil yang homogen.
Del Zompo, dkk. <sup>7</sup>	Fungsi hati abnormal memengaruhi mortalitas (SGOT OR 1,48 [IK 95% 1,12–1,96], SGPT OR 4,39 [IK 95% 2,68–7,18], bilirubin total OR 7,75 [IK 95% 2,28–26,40]). Namun, heterogenitas antarstudi tinggi.
Wu, dkk. <sup>8</sup>	Pasien dengan kadar enzim hepar abnormal memiliki risiko mortalitas lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan kadar enzim hepar normal (RR 1,34 [IK 95% 1,02–1,77, p=0,04]). Pasien dengan nilai SGOT dan SGPT abnormal memiliki risiko mengalami prognosis buruk (mendapatkan ventilasi mekanik invasif atau kematian) lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan nilai SGOT dan SGPT normal [(RR 1,96 [IK 95% 1,54–2,49, p<0,001]) dan (RR 2,30 [IK 95% 1,81–2,92, p<0,001])]. Studi yang digunakan pada <i>systematic review</i> ini memiliki heterogenitas yang tinggi.

Tabel 6. Telaah kepentingan studi kohort

Studi	Seberapa besar kemungkinan hasil yang didapatkan dari waktu ke waktu?	Seberapa presisi estimasi prognosis pada studi tersebut?
Mendizabal, dkk. <sup>9</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 1,4 [IK 95% 1,06–1,9, P=0,02]).
Weber, dkk. <sup>10</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (OR 4,56 [IK 95% 1,21–17,39]).
Shen, dkk. <sup>11</sup>	Kemampuan bertahan hidup pasien dengan fungsi hati abnormal lebih buruk dibandingkan pasien dengan fungsi hati normal (p<0,001).	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (HR 1,002 [IK 95% 1,001–1,003, p<0,001]).
Garrido, dkk. <sup>12</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Xu, dkk. <sup>13</sup>	Peningkatan SGOT, SGPT, dan bilirubin total lebih dari 2 kali di atas batas normal memiliki total kumulasi kematian lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol baik pada hari ke-20, ke-40, maupun ke-60.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (HR 7,0 [IK 95% 1,61–31,4, p<0,001]) untuk SGPT, (HR 34,7 [IK 95% 7,8–155,3, p<0,001]) untuk SGOT, dan (HR 54,6 [IK 95% 6,6–453,8, p<0,001]) untuk bilirubin total.
Frager, dkk. <sup>14</sup>	Total kumulatif kematian pada pasien dengan sirosis dalam 60 hari sejak dirawat lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa sirosis.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (HR 1,67 [IK 95% 1,09–2,55, P=0,019]).
Kheir, dkk. <sup>15</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (aRR 0,65 [IK 95% 0,52–0,80, p <0,001]).
Sikkema, dkk. <sup>16</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Campos-Murguia, dkk. <sup>17</sup>	Probabilitas bertahan hidup pasien dengan MAFLD lebih buruk dibandingkan pasien tanpa MAFLD, namun dimulai pada hari ke-20 probabilitas hidup keduanya sama. Probabilitas bertahan hidup pasien dengan fibrosis lebih buruk dibandingkan pasien tanpa fibrosis hingga hari ke-25.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 2,59 [IK 95% 1,18–5,66]) untuk MAFLD dan (HR 2,33 [IK 95% 1,07–5,25]) untuk fibrosis hati.
Lv, dkk. <sup>18</sup>	Total kumulatif kematian pasien dengan fungsi hati abnormal lebih tinggi dibandingkan pasien dengan fungsi hati normal bahkan hingga hari ke-35.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (aHR 3,66 [IK 95% 1,64–8,19, p=0,002]).
Cerbu, dkk. <sup>19</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Ding, dkk. <sup>20</sup>	Tidak ada perbedaan prognosis pada pasien dengan maupun tanpa hepatitis B.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (HR 1,87 [IK 95% 1,23–2,85, p=0,003]).
Song, dkk. <sup>21</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Yaldapati, dkk. <sup>22</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 1,03 [IK 95% 1,01–1,05, P=0,035]).

Tabel 6. (Lanjutan)

Studi	Seberapa besar kemungkinan hasil yang didapatkan dari waktu ke waktu?	Seberapa presisi estimasi prognosis pada studi tersebut?
Taramasso, dkk. <sup>23</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (aHR 1,46 [IK 95% 1,14-1,88]).
Chen, dkk. <sup>24</sup>	Kemampuan bertahan hidup pada hari ke-15 dan ke-30 untuk pasien tanpa <i>liver injury</i> adalah 91,8% dan 91% sedangkan pada pasien dengan <i>liver injury</i> derajat 1 adalah 81,8% dan 74,1% serta 73% dan 63,7% pada pasien dengan <i>liver injury</i> derajat 2.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Mishra, dkk. <sup>25</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 1,011 [IK 95% 1,003-1,018]).
Qin, dkk. <sup>26</sup>	Kemampuan bertahan hidup pasien dengan rasio SGOT/SGPT lebih dari atau sama dengan 1,38 lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan rasio SGOT/SGPT <1,38 baik pada hari ke-20, ke-40, maupun ke-60.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 3,62 [IK 95% 2,35-5,57, p<0,001]).
Zinellu, dkk. <sup>27</sup>	Pasien dengan rasio De Ritis lebih dari atau sama dengan 1.63 memiliki tingkat kematian lebih tinggi dibandingkan pasien lainnya baik pada hari ke-20, ke-40, dan ke-60.	Interval kepercayaan pada studi ini cukup sempit sehingga hasil estimasi prognosis dianggap cukup presisi (HR 3,6 [IK 95% 1,43-9,08, p=0,014]).
Sarin, dkk. <sup>28</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi [OR = 11,3 (1,5–288,1), p = 0,008].
Li, dkk. <sup>29</sup>	Tingkat mortalitas pasien dengan prealbumin <200 mg/L lebih tinggi dibandingkan pasien lainnya baik pada hari ke-10 maupun pada hari ke-50.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (HR 0,986 [IK 95% 0,975-0,997]).
Medetalibeyoglu, dkk. <sup>30</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR, dan interval kepercayaan.
Chen, dkk. <sup>31</sup>	Pasien dengan <i>liver injury</i> derajat 1 memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan pasien tanpa <i>liver injury</i> namun lebih baik dibandingkan pasien dengan <i>liver injury</i> derajat 2.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (HR 1,377 [IK 95% 1,000-1,896]).
Galiero, dkk. <sup>32</sup>	Pasien dengan penyakit hati kronik memiliki insidensi kumulatif kematian lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa penyakit hati kronik pada hari ke-20 dan ke-60.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (OR 5,88 [IK 95% 2,39–14,46, p<0,001]).
Lee, dkk. <sup>33</sup>	Probabilitas bertahan hidup pasien dengan sirosis lebih buruk dibandingkan pasien tanpa sirosis pada hari ke-20 dan hari ke-60.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (HR 2,86 [IK 95% 1,04–9,30, P=0,042]).
Liu, dkk. <sup>34</sup>	Kemampuan bertahan hidup pasien dengan peningkatan bilirubin total lebih buruk dibandingkan pasien tanpa peningkatan bilirubin total bahkan hingga hari ke-60.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (HR 9,45 [IK 95% 2,21-40,47]).
Ramachandran, dkk. <sup>35</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Abe, dkk. <sup>36</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Tidak terdapat nilai RR maupun OR dan interval kepercayaan.
Huang, dkk. <sup>37</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap kurang presisi (OR 6,394 [IK 95% 1,315-31,092]).
Chaibi, dkk. <sup>38</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 2,63 [IK 95% 1,36-5,10, p=0,03]).
Bannaga, dkk. <sup>39</sup>	Tidak dicantumkan kurva Kaplan-Meier.	Estimasi prognosis dianggap cukup presisi (OR 0,45 [IK 95% 0,21–0,93]).

Tabel 7. Telaah *applicability*

Studi	Apakah pasien saya sangat berbeda dengan pasien pada studi?	Akankah bukti ini memberikan dampak yang penting dalam bagaimana kesimpulan yang akan saya beritahukan kepada pasien?
Mendizabal, dkk. <sup>9</sup>	Tidak jelas	Ya
Weber, dkk. <sup>10</sup>	Tidak jelas	Tidak
Shen, dkk. <sup>11</sup>	Tidak jelas	Ya
Garrido, dkk. <sup>12</sup>	Tidak	Ya
Xu, dkk. <sup>13</sup>	Tidak	Ya
Fragar, dkk. <sup>14</sup>	Tidak jelas	Tidak
Kheir, dkk. <sup>15</sup>	Tidak jelas	Tidak
Sikkema, dkk. <sup>16</sup>	Tidak jelas	Tidak
Campos-Murguia, dkk. <sup>17</sup>	Tidak jelas	Tidak
Lv, dkk. <sup>18</sup>	Tidak	Ya
Cerbu, dkk. <sup>19</sup>	Tidak jelas	Tidak
Ding, dkk. <sup>20</sup>	Tidak	Ya
Song, dkk. <sup>21</sup>	Tidak	Ya

Tabel 7. (Lanjutan)

Studi	Apakah pasien saya sangat berbeda dengan pasien pada studi?	Akankah bukti ini memberikan dampak yang penting dalam bagaimana kesimpulan yang akan saya beritahukan kepada pasien?
Yaldapati, dkk. <sup>22</sup>	Tidak	Ya
Taramasso, dkk. <sup>23</sup>	Tidak	Ya
Chen, dkk. <sup>24</sup>	Tidak	Ya
Mishra, dkk. <sup>25</sup>	Tidak	Ya
Qin, dkk. <sup>26</sup>	Tidak	Ya
Zinellu, dkk. <sup>27</sup>	Tidak	Ya
Sarin, dkk. <sup>28</sup>	Tidak jelas	Tidak
Li, dkk. <sup>29</sup>	Tidak	Tidak
Medetalibeyoglu, dkk. <sup>30</sup>	Tidak	Ya
Chen, dkk. <sup>31</sup>	Tidak	Ya
Galiero, dkk. <sup>32</sup>	Tidak jelas	Tidak
Lee, dkk. <sup>33</sup>	Tidak jelas	Tidak
Liu, dkk. <sup>34</sup>	Tidak jelas	Tidak
Ramachandran, dkk. <sup>35</sup>	Tidak	Tidak
Abe, dkk. <sup>36</sup>	Tidak	Tidak
Huang, dkk. <sup>37</sup>	Tidak jelas	Tidak
Chaibi, dkk. <sup>38</sup>	Tidak	Ya
Bannaga, dkk. <sup>39</sup>	Tidak jelas	Tidak