

Peranan Kortikosteroid Terhadap Luaran Pasien COVID-19 (Sebuah Tinjauan Literatur)

Ahmad Rafid¹, Elly Usman², Deddy Herman³

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Indonesia

² Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Indonesia

³ Bagian Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Indonesia

Email Korespondensi : rafid052000@gmail.com

Abstract Corticosteroid is one of the COVID-19 drug agents that has a pros and cons of its use because there has been a research that shows this drug had a negative impact and also there has been a research that recommend its use. This literature study conducted to discuss about role of corticosteroid towards COVID-19 patient's outcome. This paper is a literature review that evaluates variant journals of original research with clinical study design about role of corticosteroid towards COVID-19 patient's outcome by selecting through electronic database such as PubMed, ScienceDirect, and CENTRAL with designated keywords. There are 16 literatures of clinical study design found through PubMed, ScienceDirect, and CENTRAL. It is know that the role of corticosteroid depend on patient's clinical characteristic and time given to the patients. It can be concluded that corticosteroid had role on improving oxygenation on patients with moderate-critical symptoms, reducing mortality rate on critical patients with hyperinflammation, and reducing the lenght of stay in the hospital.

Keyword: COVID-19, Corticosteroid, Medicine

Abstrak Kortikosteroid merupakan salah satu obat terapi COVID-19 yang diragukan pemakaiannya karena ada penelitian yang melaporkan obat ini berdampak buruk dan juga ada penelitian yang merekomendasi penggunaan obat ini. Studi literatur ini dilakukan untuk membahas bagaimana peranan kortikosteroid terhadap luaran pasien COVID-19. Tulisan ini merupakan tinjauan literatur yang mengevaluasi berbagai jurnal penelitian asli/orisinal dengan desain studi klinis mengenai peran pengobatan kortikosteroid terhadap luaran pasien COVID-19 dengan menyeleksi literatur melalui database PubMed, ScienceDirect, dan CENTRAL dengan kata kunci menyesuaikan topik penelitian. Sebanyak 16 literatur didapatkan dari pencarian menggunakan database PubMed, ScienceDirect, dan CENTRAL untuk dievaluasi. Peranan kortikosteroid bergantung terhadap karakteristik klinis pasien COVID-19 dan waktu pemberian obat. Dapat disimpulkan bahwa kortikosteroid berperan dalam memperbaiki oksigenasi pasien dengan gejala sedang-kritis, menurunkan angka mortalitas pasien kritis dengan hiperinflamasi, dan mempersingkat hari rawatan rumah sakit.

Kata kunci: COVID-19, Kortikosteroid, Obat

1. PENDAHULUAN

Klaster kasus pneumonia dengan penyebab yang tidak diketahui terjadi di Wuhan, Cina pada Desember 2019. Pasar seafood di daerah itu diduga memiliki hubungan dengan kejadian ini. Kejadian ini merupakan awal mula ditemukan coronavirus jenis terbaru. Kasus pneumonia dengan penyebab tidak diketahui dilaporkan ke World Health Organization(WHO) pada tanggal 31 Desember 2019. Coronavirus jenis terbaru yang ditemukan di Wuhan dinamakan Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2) dimana COVID-19 adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2.1.

SARS-CoV-2 menginfeksi tubuh manusia bergantung pada reseptor Angiotensin Converting Enzyme-2(ACE-2) yang akan berikatan dengan protein S pada virus untuk

memasuki sel pejamu. Reseptor ini banyak ditemukan di saluran pernapasan. Protein E berfusi dengan membran plasma atau membran endosomal setelah protein S berikatan dengan reseptor ACE2, fusi tersebut akan membuat virus masuk ke dalam sel. SARS-CoV-2 masuk dan mengeluarkan materi genetiknya dan melakukan replikasi yang akhirnya akan menginfeksi sel disekitarnya.

Respon imun terhadap masuknya virus SARS-CoV-2 ini mempengaruhi keselamatan pejamunya. Inflamasi merupakan respon imun yang dilakukan oleh tubuh dalam menghadapi benda-benda asing yang dapat membahayakan kehidupan tubuh. Respon imun terjadi dalam beberapa tahapan, awalnya sel mendeteksi adanya patogen atau benda asing pada tubuh. *Toll Like Receptors*(TLR) merupakan reseptor yang berfungsi sebagai *pattern recognition receptors*(PRRs). Sinyal endogen *damage-associated molecular pattern*(DAMP) yang terbentuk karena adanya kerusakan sel dan jaringan dideteksi oleh PRRs, yang membuka jalur inflamasi tubuh. Jalur inflamasi yang telah aktif akan memproduksi agen-agen inflamasi yaitu sitokin.

Stadium awal infeksi(Asymptomatic state) yang berlangsung 1-2 hari setelah infeksi oleh virus SARS-CoV-2 yang terinhalasi host akan berikatan dengan sel epitel yang terdapat di nasal dengan ACE2 sebagai reseptornya dan mulai bereplikasi.⁵ Stadium selanjutnya terjadi setelah beberapa hari infeksi, virus telah berpropagasi dan bermigrasi mengikuti traktus respiratori dan mentrigger beberapa respon imun. Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan respon inflamasi berlebihan yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan paru. Rusaknya jaringan paru akan meningkatkan permeabilitas kapiler yang akan menyebabkan penumpukan cairan dan menyebabkan hipoksemia karena gangguan pertukaran gas. Sindrom badai sitokin, juga dikenal sebagai *hypercytokinaemia*, adalah sekelompok gangguan yang ditandai dengan produksi sitokin proinflamasi yang tidak terkontrol dan merupakan penyebab penting dari ARDS dan kegagalan multiorgan.

Kortikosteroid digunakan sebagai salah satu agen pengobatan di masa epidemik virus korona sebelumnya yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV. Pengobatan kortikosteroid dilakukan karena virus yang menyebabkan hiperinflamasi dimana kortikosteroid memiliki sifat penekanan sistem imun. Sifat penekanan imun ini yang menjadi tujuan pemberian obat ini terhadap pasien COVID-19. Obat ini diberikan dengan upaya pasien dengan keadaan hiperinflamasi dapat berkurang dan juga dapat mencegah terjadinya hiperinflamasi.

Banyak tulisan ilmiah yang mengatakan bahwa kortikosteroid dapat memperburuk gejala pada pasien COVID-19. Sistemik review yang dilakukan di cina dengan mengumpulkan 7 *randomized controlled trial*(RCT) dan 1 studi kohort didapatkan bahwa

kortikosteroid dapat mengurangi kematian pasien COVID-19 dan ARDS, namun pada pasien COVID-19 dengan gejala berat tanpa ARDS, keuntungannya tidak menunjukkan hasil yang konsisten.⁹ Efek anti-inflamasi yang ditimbulkan oleh pengobatan kortikosteroid ini diharapkan menunjukkan perkembangan yang baik pada pasien COVID-19 terhadap luarannya seperti memperbaiki oksigenasi, mengurangi rawatan di rumah sakit, dan mengurangi jumlah kematian pasien.¹⁰ Penelitian studi literatur ini akan meninjau literatur yang membahas pengobatan kortikosteroid terhadap luaran pasien COVID-19.

2. METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian *Literature Review* atau Studi Literatur. Pencarian artikel penelitian dilakukan melalui beberapa pangkalan data, meliputi: *Pubmed*, *Cochrane*, dan *ScienceDirect*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur adalah: *(COVID 19) AND (Corticosteroid OR Steroid OR Glucocorticoid) AND Outcome*

Literatur yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan ditinjau. Kriteria inklusi dari studi literatur ini adalah :

1. Periode literatur diterbitkan dari bulan Januari 2020 sampai tahun 2022
2. Jurnal berbahasa Inggris
3. Literatur dapat diakses *fulltext*
4. Literatur yang membahas obat kortikosteroid terhadap luaran pasien COVID-19

Kriteria eksklusi dari studi literatur ini adalah:

1. Literatur sekunder dan tersier
2. Literatur yang hanya ada abstrak
3. Literatur yang subjek penelitian bukan manusia

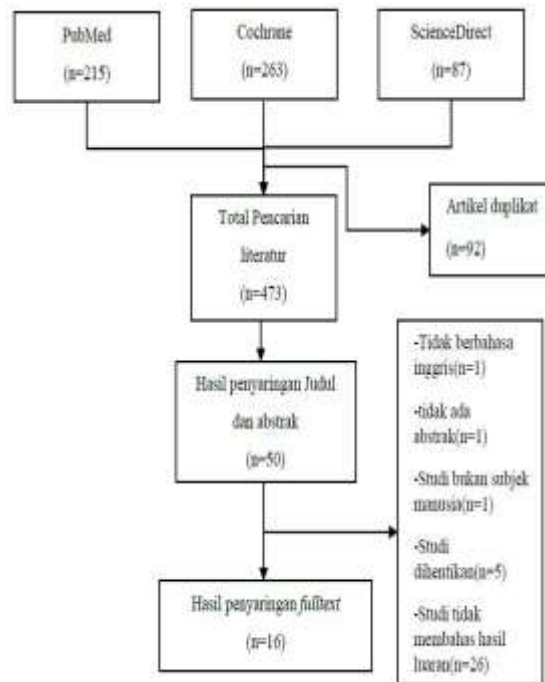
Literatur yang memenuhi kriteria inklusi dikaji ulang dengan membaca metode penelitian, tujuan, hasil, dan kesimpulan paragraf demi paragraf. Standar literatur yang dipilih adalah yang sesuai dengan tema penelitian. Literatur yang didapatkan akan dinilai dengan mengevaluasi kerangka konsep, variabel-variabelnya, komprehensifitas, dan metode penelitian. Literatur yang sesuai akan dimasukkan ke dalam studi literatur. Setelah itu, artikel dikelola untuk menyingkirkan adanya artikel duplikat. Artikel selanjutnya diseleksi berdasarkan abstrak untuk menilai kesesuaian dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang lulus seleksi akan dilakukan pengolahan dan analisis data.

Matriks penelitian yang memasukan nama penulis, waktu publikasi, judul penelitian, metode penelitian, dan hasil penelitian digunakan setelah seluruh literatur dikumpulkan, dari

matriks yang sudah dibentuk bisa dibandingkan persamaan dan perbedaan didalam masing-masing literatur. Analisis tersebut akan dapat dibahas dan disimpulkan pengaruh obat golongan kortikosteroid terhadap pasien COVID-19.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pencarian didapatkan total 2636 artikel yang kemudian disaring dengan filter pada pangkalan data masing-masing 565 artikel dari ketiga database, setelah itu artikel dimasukan kedalam mendeley untuk menghindari artikel duplikat dan ditemukan sebanyak 92 artikel duplikat. Kemudian artikel diskruining judul dan abstrak didapatkan 50 artikel yang cocok dengan topik penelitian. Artikel yang telah dikumpulkan diidentifikasi secara *fulltext* dan disesuaikan berdasarkan kriteria inklusi dan inklusi yang selanjutnya didapatkan 16 artikel yang ditinjau.



Gambar 3.1 Alur proses penyaringan literatur

Tabel 3.1 Matriks Penelitian

Penulis	Judul	Metode	Kesimpulan
Tomazini et al, 2020 ¹¹	<i>Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19</i>	<i>Randomized clinical trial</i>	Penelitian ini menunjukkan pasien yang diberikan deksametason memiliki angka kehidupan yang tinggi tanpa membutuhkan bantuan ventilasi mekanik.
Ranjbar et al, 2021 ²³	<i>Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial</i>	<i>Randomized clinical trial</i>	Pengobatan kortikosteroid dengan metilprednisolon menunjukkan lama rawatan di rumah sakit yang lebih rendah dan kebutuhan oksigen yang lebih sedikit dibanding dengan deksametason
Munch et al, 2021 ²⁴	<i>Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive without Life Support in Adults with COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial</i>	<i>Randomized clinical trial</i>	Pada pasien COVID-19 dengan hipoksemia berat, pemberian deksametason dengan dosis 12 mg tidak berbeda dengan dosis 6 mg pada lama pasien hidup tanpa alat bantuan hidup
Pinzon et al, 2021 ²⁵	<i>Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia</i>	<i>Observational study</i>	Pada pasien COVID-19 dengan gejala berat, pemberian obat metilprednisolon dan prednison dibanding dengan pengobatan deksametason menunjukkan pemulihan yang lebih cepat
Granholm et al, 2022 ²⁶	<i>Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial</i>	<i>Randomized clinical trial</i>	Pasien COVID-19 dengan hipoksemia berat memiliki <i>Probability of benefit</i> lebih besar saat diberikan deksametason dengan dosis lebih tinggi
Bartoletti et al, 2020 ¹⁷	<i>Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicenter study</i>	<i>Observational study</i>	Pada pasien dengan PaO ₂ /FiO ₂ <200 mg, pemberian kortikosteroid menurunkan angka mortalitas dibanding dengan tanpa kortikosteroid
Corral-Gudino et al, 2020 ¹³	<i>Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia : An open-label randomized trial (GLUCOCOVID)</i>	<i>Randomized clinical trial</i>	Pemberian metilprednisolon pada pasien COVID-19 mengurangi resiko rujukan ICU, dan resiko bantuan oksigen dibanding grup kontrol
Wu et al, 2020 ¹⁸	<i>Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis</i>	<i>Observational study</i>	Pemberian metilprednisolon sampai pasien COVID-19 dengan ARDS menunjukkan berkurangnya resiko kematian.
Vidal-Cortez et al, 2021 ¹⁴	<i>Covid-19 and acute respiratory distress syndrome. Impact of corticosteroid treatment and predictors of poor outcome</i>	<i>Observational study</i>	Terapi kortikosteroid dosis rendah menunjukkan pengurangan inflamasi dan perbaikan oksigenasi pada pasien COVID-19 dengan ARDS
Monedero et al, 2021 ¹²	<i>Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study</i>	<i>Observational study</i>	Penggunaan kortikosteroid pada pasien COVID-19 dengan keadaan kritis menurunkan mortalitas dan menurunkan komplikasi
Ghanei et al, 2021 ²⁰	<i>The efficacy of corticosteroids therapy in patients with moderate to severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter, randomized, open-label trial</i>	<i>Randomized clinical trial</i>	Pengobatan menggunakan prednisolon menguntungkan dalam mengurangi lama rawatan di rumah sakit pada pasien COVID-19 sedang-berat

Zha <i>et al</i> , 2020 ²¹	<i>Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019</i>	<i>Observational Study</i>	Tidak ada perbedaan pengobatan kortikosteroid atau tanpa kortikosteroid terhadap pasien COVID-19 tanpa disertai ARDS
Bahl <i>et al</i> , 2021 ¹⁹	<i>Timing of corticosteroids impacts mortality in hospitalized COVID-19 patients</i>	<i>Observational study</i>	Pemberian kortikosteroid yang dimulai >72 jam memiliki resiko kematian lebih rendah dibanding pasien yang diberikan sebelum waktu 72 jam
Aggarwal <i>et al</i> , 2021 ¹⁵	<i>Role of systemic corticosteroids in preventing hypoxia among patients with mild COVID-19: An observational study</i>	<i>Observational study</i>	Pemberian kortikosteroid setelah 7 hari gejala berbahaya dan meningkatkan resiko hipoksia pada pasien COVID-19 gejala ringan
Rodriguez-Molinero <i>et al</i> , 2020 ¹⁶	<i>Association between high-dose steroid therapy, respiratory function, and time to discharge in patients with COVID-19: Cohort study</i>	<i>Observational study</i>	Pemberian kortikosteroid dosis tinggi tidak berhubungan dengan perbaikan pemapasan pasien COVID-19 dalam 48 jam pertama
Chen <i>et al</i> , 2021 ²²	<i>Corticosteroid Therapy Is Associated With Improved Outcome in Critically Ill Patients With COVID-19 With Hyperinflammatory Phenotype</i>	<i>Observational study</i>	Pada pasien COVID-19 dengan fenotipe klinis hiperinflamasi pengobatan kortikosteroid mengurangi angka mortalitas namun tidak pada pasien dengan fenotipe klinis hipoinflamasi

Tomazini *et al* yang meneliti obat deksametason dosis 20 mg terhadap pasien COVID-19 dengan gejala ARDS sedang-berat menunjukkan bahwa pemberian deksametason membantu pasien dalam bebas ventilator pada 28 hari pertama pemberian, selain itu skor SOFA (Sequential Organ Failure) pada pasien yang diberikan deksametason juga lebih rendah.¹¹ Monedero *et al*, Corral-Gudino *et al*, dan Vidal *et al* menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid berperan dalam membantu pasien COVID-19 dalam perbaikan oksigenasi.¹²⁻¹⁴

Penelitian yang dilakukan oleh Aggarwal *et al* menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid pada pasien dengan gejala ringan beresiko menyebabkan hipoksia pada pasien tersebut jika diberikan <7 hari setelah gejala muncul.¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Rodriguez-Molinero *et al* menemukan bahwa pemberian kortikosteroid tidak berperan dalam perbaikan oksigenasi pasien COVID-19.¹⁶

Studi Rodriguez-Molinero *et al* dan Aggarwal *et al* jika dibandingkan dengan studi lainnya seperti Tomazini *et al*, Munch *et al*, Granholm *et al*, Pinzon *et al*, Ranjbar *et al*, dan Vidal *et al* yang memiliki hasil perbaikan oksigenasi pasien dalam penelitian masing-masing, studi mereka memiliki karakteristik pasien yang umumnya bergejala sedang-berat, membutuhkan bantuan oksigen, dan kritis sedangkan karakteristik pasien pada penelitian Aggarwal *et al* dan Rodriguez-Molinero *et al* memiliki karakteristik pasien gejala ringan

Penelitian Monedero *et al* menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid secara cepat berperan menurunkan kematian ICU dan juga kematian 7 hari pertama.¹² Wu *et al*

menunjukkan bahwa terapi dengan menggunakan kortikosteroid berperan dalam menurunkan risiko kematian pada 60 hari pertama setelah pengobatan pada pasien dengan ARDS, pengobatan kortikosteroid juga menunjukkan penurunan CRP pada pasien COVID-19. Bartoletti *et al* menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid berperan dalam menurunkan angka kematian pada pasien COVID-19 kritis yang memiliki ARDS sedang.¹⁷ Pasien hidup pada penelitian ini mendapatkan kortikosteroid lebih cepat dibandingkan pasien meninggal, seluruh pasien diberikan kortikosteroid dengan median 13 hari setelah gejala, pasien hidup mendapatkan kortikosteroid dengan median 11 hari setelah gejala, sedangkan pasien meninggal mendapatkan kortikosteroid dengan median 14 hari setelah gejala.¹⁸

Bahl *et al* menyebutkan bahwa Kortikosteroid mengurangi mortalitas pada pasien jika diberikan setelah 7 hari dari onset gejala dan mengurangi mortalitas pada pasien yang diberikan ventilator.¹⁹ Dapat disimpulkan bahwa pemberian kortikosteroid akan lebih aman jika diberikan 7 hari dihitung setelah gejala muncul pada pasien dan tidak lebih lama dari 14 hari setelah gejala muncul, selain mengurangi risiko kematian, hal ini juga dapat mengurangi risiko terjadinya hipoksia menurut Aggarwal *et al*.^{15,18,19}

Penelitian yang dilakukan Ghanei *et al* menunjukkan pasien COVID-19 yang mendapatkan prednison memiliki waktu rawatan di rumah sakit yang lebih cepat dibanding dengan grup kontrol, namun waktu untuk kesembuhan pada grup yang mendapatkan kortikosteroid dan kontrol tidak memiliki perbedaan yang signifikan.²⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Zha *et al* menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid tidak berperan dalam mempersingkat rawatan rumah sakit. Penelitian yang dilakukan Ghanei *et al* dan Zha *et al* memiliki perbedaan dari pasiennya. Zha *et al* memiliki sampel yang lebih terbatas yaitu 31 pasien dibandingkan penelitian Ghanei *et al* yang memiliki total 336 pasien, selain itu pasien Zha *et al* memiliki umur median 39 tahun sedangkan Ghanei *et al* memiliki umur median 16 tahun.^{20,21}

Perbedaan terakhir yang dapat dibandingkan antara studi Ghanei *et al* dan Zha *et al* adalah karakteristik pasiennya. Karakteristik pasien Ghanei *et al* adalah pasien dengan terkonfirmasi positive PCR dengan saturasi oksigen $\leq 94\%$ sedangkan karakteristik pasien Zha *et al* memiliki saturasi oksigen 98%. Perbandingan kedua studi secara jelas menggambarkan hasil kesimpulan yang berbeda, selain jumlah sampel Zha *et al* lebih sedikit, rentang umurnya lebih tua, dan keadaan pasiennya pun lebih baik dibandingkan studi Ghanei *et al*. Pemaparan kedua studi ini dapat disimpulkan bahwa kortikosteroid memungkinkan

dalam membantu rawatan pasien COVID-19 dengan keadaan pasien yang berat (saturasi oksigen $\leq 94\%$).^{20,21}

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah didapatkan, peneliti dapat menyimpulkan bahwa pengobatan kortikosteroid berperan dalam memperbaiki oksigenasi pasien COVID-19 sedang-kritis, mengurangi angka mortalitas pada pasien COVID-19 kritis dengan ARDS sedang, dan mempersingkat rawatan rumah sakit pada pasien COVID-19 berat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan seluruh pihak yang terlibat dalam menyempurnakan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... & Tan, W. (2020). A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

Zha, L., Li, S., Pan, L., Tefsen, B., Li, Y., & French, N. (2020). Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medical Journal of Australia*, 212(9), 416–420.

Ye, Z., Wang, Y., Colunga-Lozano, L. E., Prasad, M., Tangamornsuksan, W., Rochwerg, B., ... & Guyatt, G. H. (2020). Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 192(27), E756–E767. <http://www.cmaj.ca/content/192/27/E756.abstract>

Wu, C., Hou, D., Du, C., Cai, Y., Zheng, J., Xu, J., ... & Zhang, L. (2020). Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: A cohort study with propensity score analysis. *Critical Care*, 24(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03340-4>

Vidal-Cortés, P., Del Río-Carbajo, L., Del Olmo, J. N., Prol-Silva, E., Tizón-Varela, A. I., Rodríguez-Vázquez, A., ... & Trenado, J. (2021). COVID-19 and acute respiratory distress syndrome: Impact of corticosteroid treatment and predictors of poor outcome. *Revista Española de Quimioterapia*, 34(1), 33–43.

Tomazini, B. M., Maia, I. S., Cavalcanti, A. B., Berwanger, O., Rosa, R. G., Veiga, V. C., ... & Machado, F. R. (2020). Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*, 324(13), 1307–1316.

Russell, B., Moss, C., Rigg, A., & Van Hemelrijck, M. (2020). COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: Should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedicalscience*, 14, 1023.

Rodríguez-Molinero, A., Pérez-López, C., Gálvez-Barrón, C., Miñarro, A., Rodríguez Gullello, E. A., Collado Pérez, I., ... & Pérez, I. C. (2021). Association between high-dose steroid therapy, respiratory function, and time to discharge in patients with COVID-19:

Cohort study. *Medicina Clínica*, 156(1), 7–12.

Ranjbar, K., Moghadami, M., Mirahmadizadeh, A., Fallahi, M. J., Khaloo, V., Shahriarirad, R., ... & Zare, M. (2021). Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: A triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 337.

Pinzón, M. A., Ortiz, S., Holguín, H., Betancur, J. F., Arango, D. C., Laniado, H., ... & Muñoz-Rivas, S. (2021). Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for COVID-19 pneumonia. *PLoS One*, 16, 1–13.

Patel, V. K., Shirbhate, E., Patel, P., Veerasamy, R., Sharma, P. C., & Rajak, H. (2021). Corticosteroids for treatment of COVID-19: Effect, evidence, expectation and extent. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 10(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8567120/>

Munch, M. W., Myatra, S. N., Vijayaraghavan, B. K. T., Saseedharan, S., Benfield, T., Wahlin, R. R., ... & Perner, A. (2021). Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: The COVID STEROID 2 randomized trial. *JAMA*, 326(18), 1807–1817.

Monedero, P., Gea, A., Castro, P., Candela-Toha, A. M., Hernández-Sanz, M. L., Arruti, E., ... & Lorente, J. A. (2021). Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: A cohort study. *Critical Care*, 25(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03422-3>

Miller, S. (2015). General properties of viruses. In K. C. Carroll, J. C. Hobden, S. Miller, S. A. Morse, T. A. Mietzner, & B. Detrick (Eds.), *Jawetz, Melnick & Adelberg's medical microbiology* (27th ed., pp. 397–419). New York: McGraw-Hill Education.

Mason, R. J. (2020). Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *European Respiratory Journal*, 55(4), 2000607. <https://erj.ersjournals.com/content/55/4/2000607.abstract>

Li, H., Liu, S.-M., Yu, X.-H., Tang, S.-L., & Tang, C.-K. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5), 105951.

Lai, S. T. (2005). Treatment of severe acute respiratory syndrome. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 24, 583–591.

Granholm, A., Munch, M. W., Myatra, S. N., Vijayaraghavan, B. K. T., Cronhjort, M., Wahlin, R. R., ... & Perner, A. (2022). Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: A pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive Care Medicine*, 48(1), 45–55. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06573-1>

Corral-Gudino, L., Bahamonde, A., Arnaiz-Revillas, F., Gómez-Barquero, J., Abadía-Otero, J., García-Ibarbia, C., ... & Carmona-Ortells, L. (2021). Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 133(7-8), 303–311.

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218.

Chen, H., Xie, J., Su, N., Wang, J., Sun, Q., Li, S., ... & Wang, J. (2021). Corticosteroid therapy is associated with improved outcome in critically ill patients with COVID-19 with hyperinflammatory phenotype. *Chest*, 159(5), 1793–1802. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.050>

Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., & Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*, 371. <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3862>

Bartoletti, M., Marconi, L., Scudeller, L., Pancaldi, L., Tedeschi, S., Giannella, M., ...

& Viale, P. (2021). Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: A multicentre study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(1), 105–111. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.014>

Bahl, A., Johnson, S., & Chen, N. W. (2021). Timing of corticosteroids impacts mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Internal and Emergency Medicine*, 16(6), 1593–1603. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02655-6>