

THE BENEFIT OF STATIN USE IN CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) PATIENTS: A REVIEW

Arsenila D Pramanti^{*1,2}, Melisa I Barliana^{2,3}, Keri Lestari^{1,2}

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Hegarmanah, Kec. Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat, 45363, Indonesia

²Departemen Biologi Farmasi, Laboratorium Farmasi Bioteknologi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Hegarmanah, Kec. Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat, 45363, Indonesia

³Center of Excellence in Higher Education for Pharmaceutical Care Innovation, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung Sumedang KM.21, Hegarmanah, Kec. Jatinangor, Kabupaten Sumedang, Jawa Barat, 45363, Indonesia

*Corresponding author : Arsenila D Pramanti (arsenila.dewi83@gmail.com)

ARTICLE HISTORY

Received: 13 August 2022

Revised: 16 January 2023

Accepted: 26 January 2023

Abstract

Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) is a severe acute respiratory syndrome disease with sharp morbidity and mortality worldwide. Statins are one of the drugs used in the treatment of cholesterol. Several studies suggest that statins can reduce the severity of the COVID-19 infectious disease. This review outlines the benefits of using statins in COVID-19 patients. The design of this writing is a literature review study. Several studies have shown that the use of statins before and during hospitalization due to COVID-19 is associated with a reduction in mortality. Because in addition to lowering serum lipid levels by inhibiting HMG-CoA reductase, statins also have other effects such as anti-inflammatory.

Key words: covid-19, mortality rate, sars-cov-2, statins

HUBUNGAN MANFAAT PENGGUNAAN STATIN PADA PASIEN CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19): SEBUAH REVIEW

Abstrak

Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) merupakan penyakit sindrom pernafasan akut parah dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tajam di seluruh dunia. Statin merupakan salah satu obat yang digunakan dalam pengobatan hiperkolesterol. Beberapa penelitian menyatakan bahwa statin dapat mengurangi tingkat keparahan penyakit infeksi COVID-19. Ulasan ini menguraikan manfaat penggunaan statin pada pasien COVID-19. Desain penulisan ini adalah *study literature review*. Beberapa hasil penelitian menyatakan bahwa penggunaan statin sebelum dan selama pengobatan di Rumah Sakit karena COVID-19 berkaitan dengan penurunan kematian. Karena

selain menurunkan kadar serum lipid dengan menghambat HMG-CoA reduktase, statin juga memiliki efek lain seperti antiinflamasi.

Kata kunci: covid-19, sars-cov-12, statin

Pendahuluan

Dalam 20 tahun terakhir, terjadi epidemi yang disebabkan oleh beberapa penyakit virus seperti *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) pada tahun 2002-2003, influenza H1N1 pada tahun 2009 dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS-CoV) yang pertama kali teridentifikasi di Saudi Arabia pada tahun 2012.²¹ Pada bulan desember tahun 2019, dilaporkan adanya kasus baru yang disebut Penyakit *Coronavirus Disease* 2019 (Covid-19) disebabkan oleh virus yang disebut SARS-CoV 2 yang terjadi di Wuhan, Cina.²⁷

Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) merupakan penyakit sindrom pernafasan akut parah yang menyebabkan tingkat morbiditas dan mortalitas meningkat tajam di seluruh dunia(1).⁶ Secara global, pada 1 juli 2021 telah dilaporkan lebih dari 182 juta kasus terinfeksi COVID-19 dan lebih dari 3,9 juta kematian akibat terinfeksi COVID-19.²⁰ Pengobatan yang kurang maksimal saat ini dialami oleh pasien dengan resiko tinggi termasuk pasien lanjut usia, pasien yang memiliki penyakit kronis dan penyakit komorbid pada sistem kardiovaskular.^{28,29}

Salah satu komorbid yang paling banyak ditemukan yaitu hiperkolesterol.^{12,25} Salah satu obat yang digunakan dalam pengobatan kolesterol yaitu golongan statin. Selain digunakan untuk menurunkan kadar serum lipid dengan menghambat HMG-CoA reduktase, statin juga memiliki efek lain (1) antiinflamasi, (2) imunomodulator, (3) upregulasi ekspresi reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), (4) antithrombosis dan (5) antioksidan.^{22,19,5} Kolesterol diduga berperan dalam peningkatan risiko infeksi pada pasien lanjut usia dan terbukti dapat meningkatkan masuknya virus SARS-CoV-2(2).⁹

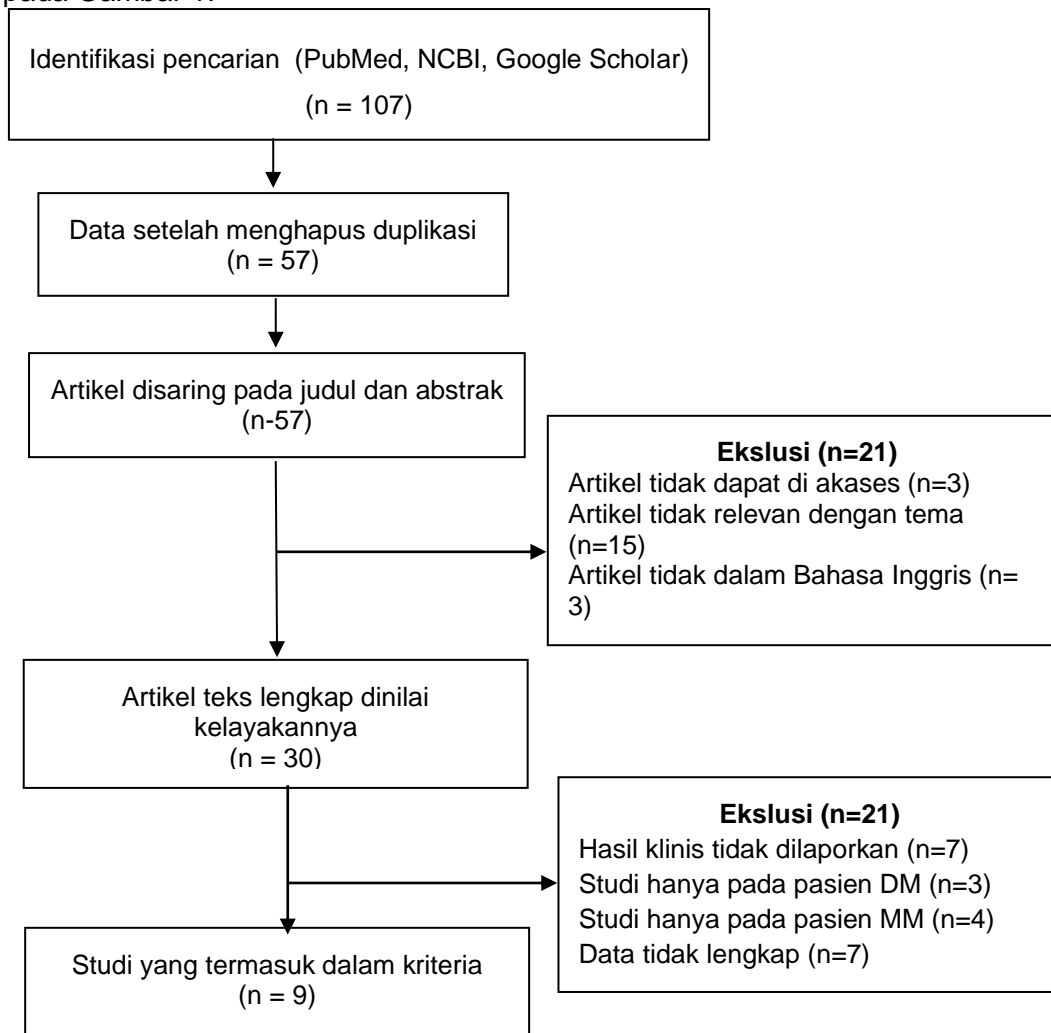
Beberapa penelitian telah melaporkan penggunaan statin di antara pasien COVID-19 dengan kesimpulan berbeda. Laporan penelitian yang dilakukan secara observasional menyatakan bahwa statin dapat mengurangi keparahan penyakit infeksi COVID-19.⁸ Penelitian lainnya menyatakan bahwa penggunaan statin sebelum dirawat di rumah sakit karena COVID-19 berkaitan dengan penurunan kematian.⁶ Sementara itu penelitian yang dilakukan Cariou dkk melaporkan tidak ada hubungan signifikan antara penggunaan statin pada pengobatan COVID-19 dengan penurunan mortalitas.⁴

Berdasarkan hal tersebut, diperlukan upaya lebih lanjut untuk mendukung hubungan manfaat penggunaan statin terhadap terapi pada pasien COVID-19 secara komprehensif. Seperti pengumpulan dan pengkajian pustaka dari berbagai artikel penelitian yang telah dilakukan. Keuntungan kajian pustaka yang diharapkan yaitu dapat memberikan kesimpulan secara akurat dan dapat meningkatkan pemanfaatan hasil penelitian, dapat memberikan informasi kepada penyedia layanan kesehatan, peneliti dan pembuat kebijakan. Sementara kerugiannya adalah kemungkinan data yang diperoleh bersifat heterogen, lokasi dan pemilihan artikel tidak homogen.¹⁰

Kajian ini mengulas manfaat penggunaan obat statin yang digunakan sebelum dan selama pengobatan COVID-19 di rumah sakit. Dengan memfokuskan hasil pada pengukuran klinis berdasarkan kajian literatur dari berbagai artikel penelitian yang telah dilakukan. Indikator kesehatan yang diukur pada ulasan pustaka ini adalah tingkat kesembuhan dan kematian.²¹

Metode

Pencarian literatur yang dipublikasikan pada kurun waktu 10 tahun terakhir dengan menggunakan kata kunci “*Relation of statins with COVID-19*”, “*statin for treatment COVID-19*”, “*Statin use on COVID-19 mortality*”, “*Statins for COVID-19*”. Referensi yang digunakan yaitu jurnal internasional dan nasional yang di akses dari PubMed, NCBI, dan Google Scholar. Sebanyak 107 artikel diperoleh pada pencarian awal, kemudian di ekstraksi secara kriteria inklusi dan eksklusi, Adapun kriteria inklusi yang termasuk yaitu literatur dengan dengan sampel pasien yang didiagnosis utamanya COVID-19, literatur dengan sampel pasien yang menggunakan obat statin sebelum dan selama pengobatan COVID-19, literatur dengan sampel pasien yang dirawat di rumah sakit, literatur yang melaporkan data kesembuhan dan atau kematian. Dan kriteria eksklusi nya adalah literatur dengan sampel pasien tidak menggunakan obat statin sebelum pengobatan COVID-19, literatur dengan pasien yang tidak dirawat dirumah sakit, literatur yang memfokuskan studi hanya pada komorbid tertentu. Hasil ulasan disimpulkan dengan membandingkan tingkat *outcome* kesembuhan dan kematian. Studi tidak bahasa Inggris dan studi yang tidak terkait, seperti studi non-manusia, dikeluarkan. Selain itu, artikel ini juga memuat referensi dari data terkait yang dapat diakses di situs resmi WHO yang dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Bagan alir pencarian literatur artikel

Hasil

Sejak terjadinya pandemi penyakit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), telah banyak dibahas mengenai penggunaan kembali obat-obatan yang ada untuk pengobatan COVID-19, salah satunya adalah statin. Statin merupakan obat penurun kolesterol yang paling banyak digunakan dan sering direkomendasikan untuk pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi. Saat ini, penelitian terbaru menemukan manfaat penggunaan statin pada pasien COVID-19.^{14,4} Statin dapat menstabilkan kadar MYD88 dengan adanya stresor eksternal, hal tersebut menunjukkan peran statin dalam melindungi pasien COVID-19 dari perkembangan respons inflamasi yang luar biasa.³⁰ Selain itu, statin juga diketahui dapat meningkatkan ekspresi ACE2 secara eksperimental yang mungkin lebih dapat melindungi terjadinya cedera paru-paru yang disebabkan oleh virus corona.¹⁶

Secara keseluruhan sebanyak 7 dari 9 studi menunjukkan adanya manfaatnya yang lebih baik dalam penggunaan statin yaitu menurunnya tingkat kematian (Tabel I). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 menginduksi kolesterol 25-hidroksilase (25HC) melalui sinyal interferon pada pasien yang terinfeksi COVID-19.²⁶ Aktivasi 25HC menyebabkan penipisan kolesterol yang dapat diakses pada membran sel dan menghasilkan aktivitas anti-*coronavirus* yang luas dengan menghalangi sel fusi virus dan mencegah infeksi virus pada sel epitel paru.²⁶ Statin juga dapat menguras kolesterol dari membran sel yang mengakibatkan penekanan virus corona. Berikut ulasan tentang hubungan manfaat penggunaan statin pada pasien *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Karakteristik studi dari penggunaan statin pada pasien COVID-19 disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Studi Hubungan Manfaat Statin Pada COVID-19

No	Penulis/Tahun	Negara	Desain Studi	Status Penggunaan Statin	Pengukuran Hasil		Kesimpulan
					Sembuh	Meninggal	
1.	(Daniels et.al., 2021)	Amerika Serikat	<i>Retrospective cohort study</i>	Sebelum COVID-19	Tidak tersedia	Pasien dengan statin memiliki tingkat kematian 46% lebih rendah (OR=0,54, 95 CI, 0,43-0,69).	Pasien yang menggunakan statin sebelum dirawat di rumah sakit karena COVID-19 memiliki kemungkinan kematian yang jauh lebih rendah,
2.	(Gupta et.al., 2023)	Amerika Serikat	<i>Retrospective cohort study</i>	Sebelum COVID-19	Tidak tersedia	Tingkat kematian pasien dengan statin lebih rendah yaitu 112 (17,2%) dibandingkan tanpa statin yaitu 201 (31,0%) ($p < 0,001$)	Pasien yang menggunakan statin sebelum dirawat di rumah sakit karena COVID-19 memiliki kemungkinan kematian yang rendah namun tidak signifikan.

Tabel 1. (Lanjutan)

No	Penulis/Tahun	Negara	Desain Studi	Status Penggunaan Statin	Pengukuran Hasil		Kesimpulan
					Sembuh	Meninggal	
3.	(Masana et.al, 2022)	Spanyol	<i>Retrospective cohort study</i>	Sebelum dan setelah COVID-19	Tidak tersedia	Tingkat kematian pasien non statin lebih tinggi yaitu 238 (15,10%) dibandingkan yang menggunakan statin hanya 115 (19,79%) ($p=0,03$).	Penggunaan statin memiliki efek yang baik yaitu mengurangi tingkat kematian pasien COVID-19 di rumah sakit.
4.	(Rodriguez-Nava et al., 2020)	Amerika Serikat	<i>Retrospective cohort study</i>	Setelah COVID-19	Tingkat kesembuhan pasien dengan statin lebih besar yaitu 61,5% dibandingkan tanpa statin yaitu 47,9% ($p=0,20$).	Tingkat kematian pasien tanpa statin lebih besar dibandingkan pasien yang menggunakan statin yaitu sebesar 70%.	Tingkat kesembuhan lebih besar dan tingkat kematian lebih rendah pada pasien yang menggunakan statin.

Tabel. 1 (Lanjutan)

No	Penulis/Tahun	Negara	Desain Studi	Status Penggunaan Statin	Pengukuran Hasil		Kesimpulan
					Sembuh	Meninggal	
5.	(Saeed et al., 2020)	Amerika Serikat	<i>Retrospective cohort study</i>	Setelah COVID-19	Tidak tersedia	Tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap tingkat kematian pasien COVID-19 yang menggunakan statin dan tanpa statin (20% vs 21%) ($p=0,82$).	Tidak ada perbedaan signifikan terhadap tingkat kematian.
6.	(Zhang et al., 2020)	Amerika Serikat	<i>Retrospective cohort study</i>	Setelah COVID-19	Tidak tersedia	Tingkat kematian pasien dengan statin lebih rendah yaitu 5.2% dibandingkan pasien tanpa statin 9.4%. HR=0.58 (0.43-0.80)	Penggunaan statin pada pasien COVID-19 memiliki tingkat kematian lebih rendah.
7.	(Lee et al., 2021)	Korea Selatan	<i>Retrospective cohort study</i>	Sebelum dan setelah COVID-19	Tidak tersedia	Penurunan tingkat kematian pasien COVID-19 dengan statin signifikan lebih rendah yaitu sebesar 45% (HR=0.553) (95% CI, 0,360 – 0,852) ($p=0,0071$).	Penggunaan statin berkorelasi dengan kematian menunjukkan hasil lebih rendah pada pasien COVID-19.

Tabel. 1 (Lanjutan)

No	Penulis/Tahun	Negara	Desain Studi	Status Penggunaan Statin	Pengukuran Hasil		Kesimpulan
					Sembuh	Meninggal	
8.	(Butt et al., 2020)	Belanda	<i>Retrospective cohort study</i>	Setelah COVID-19	Tidak tersedia	Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara penggunaan statin dengan pasien tanpa statin dengan penurunan kematian (HR=0,96, CI 95% (0,7 – 0,18)).	Penggunaan statin tidak memiliki manfaat yang signifikan dengan pasien COVID-19.
9.	(Lohia et al., 2021)	Amerika Serikat	<i>Retrospective cohort study</i>	Sebelum dan setelah COVID-19	Tidak tersedia	Terdapat penurunan signifikan pada pasien dengan statin dibandingkan pasien tanpa statin terhadap tingkat kematian ($p=0,08$)	Pasien dengan statin memberikan respons yang signifikan untuk mengurangi kematian.

Pembahasan

Artikel ini bertujuan untuk meninjau ilmu pengetahuan dari literatur yang telah meneliti dampak potensial statin pada hasil klinis pasien COVID-19. Secara keseluruhan, penggunaan statin menunjukkan manfaat dan efek yang signifikan pada pasien dengan infeksi SARS CoV-2.

Beberapa studi telah dilakukan di Amerika Serikat, sebanyak 5 dari 6 penelitian yang dilakukan menunjukkan manfaat penggunaan statin pada pasien COVID-19. Penelitian yang dilakukan oleh Daniels et al., menyatakan pasien yang menggunakan statin sebelum dirawat di rumah sakit karena COVID-19 memiliki tingkat kematian yang jauh lebih rendah yaitu sebesar 46% (OR=0,54, 95 CI, 0,43-0,69).⁷ Sejalan dengan studi tersebut, penelitian yang dilakukan oleh Gupta et al., menunjukkan tingkat kematian pasien COVID-19 yang menggunakan statin sebelum dirawat di rumah sakit lebih rendah meskipun tidak signifikan yaitu 112 (17,2%) dibandingkan dengan tanpa statin yaitu 201 (31,0%) ($p < 0,001$).¹³

Hasil yang selaras juga ditunjukkan dalam studi yang dilakukan oleh Rodriguez et al., yang menyatakan bahwa tingkat kesembuhan pasien dengan statin lebih besar yaitu 61,5% dibandingkan tanpa statin yaitu 47,9% ($p = 0,20$), dan tingkat kematian pada pasien tanpa statin lebih besar dibandingkan pasien yang menggunakan statin yaitu sebesar 70%.²³ Dalam studi lainnya disebutkan penggunaan statin pada pasien COVID-19 memiliki tingkat kematian lebih rendah yaitu hanya sebesar 5.2% dibandingkan pasien tanpa statin 9.4%. HR=0.58 (0.43-0.80).³¹ Penelitian lainnya yang dilakukan di Amerika Serikat menyatakan bahwa penggunaan statin sebelum dan setelah di rumah sakit pada pasien COVID-19 menunjukkan penurunan tingkat kematian secara signifikan dibandingkan pada pasien tanpa statin ($p = 0,08$).¹⁸ Berbeda dari 5 studi sebelumnya, 1 studi yang dilakukan di Amerika Serikat menyatakan tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap tingkat kematian pasien COVID-19 yang menggunakan statin dan tanpa statin (20% vs 21%) ($p = 0,82$).²⁴ Hasil yang sama juga ditemukan pada studi yang dilakukan di Belanda, dimana penggunaan statin pada pasien COVID-19 tidak memiliki perbedaan yang signifikan terhadap penurunan kematian (HR=0,96, CI 95% (0,7 – 0,18)).³

Di Spanyol, tingkat kematian pasien yang tidak menggunakan statin lebih tinggi yaitu 238 (15,10%) dibandingkan pada pasien yang menggunakan statin yaitu sebesar 115 (19,79%) ($p = 0,03$).¹⁷ Selain itu, studi lainnya menyatakan penggunaan statin berkorelasi dengan kematian pada pasien COVID-19 di Korea Selatan. Dimana terdapat penurunan tingkat kematian pada pasien COVID-19 yang signifikan lebih rendah yaitu sebesar 45% (HR=0.553) (95% CI, 0,360 – 0,852) ($p = 0,0071$)(3).¹⁵ Hal ini sesuai dengan rekomendasi *American Heart Association (AHA)/Heart Failure Society of America (HFSA)/ American College of Cardiology (ACC)*, bahwa penggunaan statin tidak hanya aman tetapi juga secara substansial mengurangi risiko penyakit COVID-19 yang parah dan terutama kematian akibat COVID-19 (4).² Dan beberapa penelitian uji coba acak saat ini sedang dilakukan untuk mengevaluasi kembali penggunaan obat-obatan tersebut untuk pengobatan COVID-19.^{1,11}

Kesimpulan

Artikel ini merangkum 9 studi yang memenuhi kriteria inklusi dari 107 literatur yang dipelajari terkait dengan hubungan manfaat statin dengan tingkat kesembuhan dan tingkat kematian pada pasien COVID-19 di negara Amerika Serikat, Spanyol, Korea Selatan, dan Belanda dengan jenis studi yang berbeda. Secara keseluruhan, hasil telaah menunjukkan terdapat manfaat efek signifikan dari obat statin yang digunakan sebelum dan selama COVID-19 di rumah sakit, yaitu adanya penurunan tingkat kematian dan peningkatan tingkat kesembuhan pasien COVID-19. Dan dapat disimpulkan bahwa penggunaan statin setidaknya tidak boleh dihentikan pada pasien COVID-19. Penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk mengetahui potensi dari efek statin sebagai terapi adjuvant untuk meningkatkan hasil terapi pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2.

Daftar Pustaka

1. Bikdeli B, Talasaz AH, Rashidi F, Et.al. Intermediate versus standard-dose prophylactic anticoagulation and statin therapy versus placebo in critically-ill patients with COVID-19: Rationale and design of the INSPIRATION/INSPIRATION-S studies. *Thromb Res.* 2020;196:382–94.
2. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J Card Fail.* 2020;26(5):370.
3. Butt JH, Gerds TA, Schou M, Et.al. Association between statin use and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(12).
4. Cariou B, Goronfol T, Rimbart A, Et.al. Routine use of statins and increased COVID-19 related mortality in inpatients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Metab.* 2021;47(2):2–5.
5. Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, Et.al. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Hear Jounal Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(4):258–9.
6. Daniels LB, Ren J, Kumar K, Bui QM, Zhang J, Zhang X, et al. Relation of prior statin and anti-hypertensive use to severity of disease among patients hospitalized with COVID-19: Findings from the American Heart Association's COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *PLoS One.* 2021;16(7 July):1–16.
7. Dainels LB, Sitapati AM, Zhang J, Et.al. Relation of statin use prior to admission to severity and recovery among COVID-19 inpatients. *Am J Cardiol.* 2020;136:149–55.
8. Spiegeleer A De, Bronselaer A, Teo JT, Et.al. The effects of ARBs, ACEis, and statins on clinical outcomes of COVID-19 infection among nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21(7):909–14.
9. Fedson DS, Opal SM, Rordam OM. Hiding in plain sight: An approach to treating patients with severe covid-19 infection. *MBio.* 2020;11(2):1–3.
10. Gopalakrishnan S, Ganeshkumar P. Systematic reviews and meta-analysis: understanding the best evidence in primary healthcare. *J Fam Med Prim Care.* 2AD;1(9–14).
11. Ghatai N, Roy A, Bhatnagar S, Et.al. Atorvastatin and aspirin as adjuvant therapy in patients with SARS-CoV-2 infection: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials J Biomedcentral.* 2020;21(1):20–2.
12. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Et.al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020;180(10):1345–55.
13. Gupta A, Madhavan M V., Poterucha TJ, DeFilippis EM, Hennessey JA, Redfors

- B, et al. Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun.* 2021;12(1):1–22.
14. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Natl Libr Med.* 2020;1(134):153–5.
 15. Lee HY, Ahn J, Park J, Kyung Kang C, Won SH, Wook Kim D, et al. Beneficial Effect of Statins in COVID-19-Related Outcomes-Brief Report: A National Population-Based Cohort Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021;(March):E175–82.
 16. Li YH, Wang QX, Zhou JW, Et.al. Effects of rosuvastatin on expression of angiotensin-converting enzyme 2 after vascular balloon injury in rats. *J Geriatr Cardiol.* 2013;10(2):151–8.
 17. Masana L, Correig E, Borjabad CR, Et.al. Effect of statin therapy on SARS-CoV-2 infection-related mortality in hospitalized patient. *Eur Hear Jounal Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8(2):157–64.
 18. Lohia P, Kapur S, Benjaram S, Cantor Z, Mahabadi N, Mir T, et al. Statins and clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients with and without Diabetes Mellitus: a retrospective cohort study with propensity score matching. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):1–15.
 19. Minz MM, Bansal M, Kasliwal RR. Statins and SARS-CoV-2 disease: current concepts and possible benefits. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(6):2063–7.
 20. National Institute of Health. COVID-19 treatment guidelines coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. [covid19treatmentguidelines.nih.gov](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov). 2019. p. 130.
 21. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3 Desember 2020. 2020 p. 1–149.
 22. Subir R, Jagat M, Kalyan K G. Pros and cons for use of statins in people with coronavirus disease-19 (COVID-19). *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;1225–12229.
 23. Guillermo R, Gracia DP, Adriana M, Et.al. torvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: A retrospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24(249).
 24. Saeed O, Castagna F, Agalliu I, Et.al. Statin use and in-hospital mortality in patients with diabetes mellitus and covid-19. *J Am Heart Assoc.* 2020;2(24).
 25. Song SL, Hays SB, Panton CE. Statin use is associated with decreased risk of invasive mechanical ventilation in COVID-19 patients: a preliminary study. *Pathogens.* 2020;9(9):759.
 26. Wang S, Li W, Hui H, Et.al. Cholesterol 25-Hydroxylase inhibits SARS -CoV-2 and other coronaviruses by depleting membrane cholesterol. *EMBO J.* 2020;39(21).
 27. World Health Organization. Clinical management living guidance COVID-19. apps.who.int. 2021.
 28. Sheng Wu K, Lin PC, Chen YS, Et.al. The use of statins was associated with reduced COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2021;53(1):874–84.
 29. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA Intern Med.* 2020;323(13):1239–42.
 30. Yuan S. Statins may decrease the fatality rate of middle east respiratory syndrome infection. *MBio.* 2015;6(4):1120–15.

31. Zhang X-J, Qin J-J, Cheng X, Et.al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(2):176–87.