

Manifestasi Hepatik sebagai Prediktor Mortalitas COVID-19 pada Anak Hepatic Manifestation as Mortality Predictor of COVID-19 in Children

Suryadi N. N. Tatura, Meliana Sulistio

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia
Email: nicolae_n_suryadi@yahoo.com

Received: August 9, 2023; Accepted: September 10, 2023; Published online: September 13, 2023

Abstract: Coronavirus disease-19 (COVID-19) has been associated with hepatic involvement in children, often manifesting as elevated serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels during infection. Some retrospective cohorts and case series have shown various degrees of ALT/AST elevation in with a worse disease's outcome. Yet, the mechanism was still unknown. This study aimed to determine the association of liver involvement with the outcome of COVID-19 infection in infants and children. This was a prospective and observational study. Subjects were 96 infants and children with confirmed COVID-19 at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital from 1 until 31 January 2022. Patient with pre-existing liver diseases or other infections like malaria and hepatitis, were excluded. The results showed that most respondents were aged between 0 days to 17 years; 75.0% had not any comorbidities. The analysis showed that most subjects with normal ALT levels had a survived outcome (97.5%), while most subjects with abnormal ALT levels had a demise outcome (32.1%). However, about 91.5% of the subjects with normal AST levels had a survived outcome. There was a statistically significant relationship between the elevated of ALT ($p=0.006$) and of AST ($p=0.047$) variables with the outcome of infants and children with COVID-19 infection. In conclusion, liver enzyme test is a potential parameter for predicting the mortality of pediatric patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; pediatric patients; transaminase enzymes; mortality predictor

Abstrak: Kasus *Coronavirus disease-19* (COVID-19) pada populasi anak sering dikaitkan dengan manifestasi pada hepar, yang ditandai dengan peningkatan enzim alanin aminotransferase (ALT) dan aspartat aminotransferase (AST). Studi-studi observasional maupun laporan kasus sebelumnya telah menghubungkan manifestasi hepar pada infeksi SARS-CoV-2 dengan luaran penyakit yang lebih buruk, namun mekanisme dibalik keterlibatan hepar tersebut belum dapat dipastikan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara keterlibatan hepar terhadap luaran mortalitas penyakit COVID-19 pada anak. Jenis penelitian ialah prospektif dan observasional. Subyek penelitian ialah 96 bayi dan anak yang terkonfirmasi COVID-19 di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou selang 1-31 Januari 2022. Pasien dengan riwayat penyakit hepar sebelumnya atau memiliki tanda-tanda infeksi akut hepar, seperti malaria dan hepatitis, dieksklusi dari studi ini. Hasil penelitian mendapatkan subjek didominasi anak usia 0-17 tahun; 75% tidak memiliki komorbiditas. Pada kelompok dengan luaran hidup, mayoritas (97,5%) memiliki nilai ALT normal, sebaliknya pada kelompok dengan luaran meninggal, 32,1% memiliki nilai ALT meningkat. Terdapat hubungan bermakna antara peningkatan kadar ALT ($p=0,006$) dan AST ($p=0,047$) terhadap luaran penyakit COVID-19. Simpulan penelitian ini ialah kadar enzim transaminase hepar dapat menjadi salah satu parameter dalam memprediksi luaran mortalitas anak yang terkonfirmasi COVID-19.

Kata kunci: COVID-19; pasien anak; enzim transaminase hepar; prediktor mortalitas

PENDAHULUAN

Tercatat sejak laporan kasus pertama di tahun 2019, lebih dari 220 juta orang di seluruh dunia telah terinfeksi SARS-CoV-2, virus penyebab *Coronavirus disease-19* (COVID-19). Penyakit ini menyerang seluruh kelompok usia, termasuk pada populasi anak. Insidensi kasus COVID-19 pada anak dilaporkan sebesar 2,1%, dengan angka mortalitas 2-5%.¹ Kasus COVID-19 pada anak di Indonesia sendiri dilaporkan mencapai 2712 kasus pada bulan Juli 2020, dengan tingkat mortalitas sebesar 1,9%.²

Salah satu tantangan dalam mendiagnosis COVID-19 pada anak ialah manifestasi klinis yang cenderung lebih ringan dan tidak khas. Keterlambatan diagnosis dan penanganan COVID-19 pada anak dapat berujung pada perburukan kasus hingga beresiko mengalami kematian.³ Oleh sebab itu, pemeriksaan perlu dilakukan pada setiap organ secara komprehensif bila terdapat kecurigaan infeksi COVID-19. Salah satu organ yang sering terdampak akibat infeksi SARS-CoV-2 ialah hepar.⁴ Insidensi keterlibatan hepar pada anak berkisar antara 1, –52%, didasarkan pada berbagai studi terpublikasi.⁵ Studi yang dilakukan di Rumah Sakit Shanghai pada tahun 2020 menunjukkan bahwa 37,2% dari pasien anak yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan adanya tanda-tanda yang mengarah pada kerusakan hepar. Manifestasi hepar sendiri lebih sering ditemukan pada anak berusia lebih besar.⁶

Keterlibatan hepar pada kasus COVID-19 anak diduga terjadi karena beberapa mekanisme secara langsung maupun tidak langsung.^{3,4} Keterlibatan hepar juga diperantarai oleh keberadaan reseptornya, yaitu *angiotensin converting enzyme-2* (ACE-2) yang diekspresikan pada berbagai jaringan tubuh termasuk hepar. Keberadaan reseptor tersebut akan membantu virus untuk menginvasi sel pejamu serta bereplikasi.⁷ Bila tidak ditangani dengan optimal, kerusakan hati dapat menyebabkan disfungsi multiorgan, kegagalan pernapasan, hingga kematian.⁸ Dilihat dari polanya, keterlibatan hepar lebih sering ditemukan pada kasus anak dengan COVID-19 derajat berat. Studi yang dilakukan Zare-Zardini et al¹ dan Perez et al⁸ mengonfirmasi bahwa keterlibatan hepar berpengaruh bermakna pada keparahan COVID-19, namun tidak berpengaruh bermakna pada tingkat mortalitas penyakit COVID-19. Sebaliknya, hasil studi dari Shekerdeman et al⁹ menunjukkan bahwa keberadaan gejala gastrointestinal lebih sering berasosiasi dengan kasus anak dengan COVID-19 derajat ringan. Temuan tersebut masih diperdebatkan, mengingat studi yang membahas topik terkait keterlibatan hepar pada COVID-19 anak masih sangat terbatas.^{7,9}

Hingga saat ini belum ada studi pada populasi anak yang secara spesifik menghubungkan antara keterlibatan hepar dengan luaran penyakit COVID-19 pada populasi usia bayi maupun anak-anak, terlebih di Indonesia.^{7,8} Bertolak dari masalah tersebut, studi ini dirancang dengan tujuan untuk menilai hubungan antara keterlibatan hepar dengan derajat luaran penyakit COVID-19 yang dialami oleh anak.

METODE PENELITIAN

Studi ini merupakan studi analitik observasional dengan perspektif studi kohort prospektif. Pengambilan data dilakukan secara langsung terhadap pasien anak berusia dibawah 18 tahun yang terkonfirmasi COVID-19 (melalui pemeriksaan RT-PCR SARS-CoV-2) serta menjalani perawatan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Prof Dr. R. D. Kandou. Kriteria eksklusi yang ditetapkan pada penelitian ini meliputi riwayat kelainan hepar sebelumnya dan infeksi akut (misalnya pada malaria atau hepatitis).

Subjek penelitian yang memenuhi kriteria penelitian dilakukan aloanamnesis, pemeriksaan X-ray dada, pemeriksaan darah lengkap, hitung jenis leukosit, profil koagulasi, tes marka inflamasi, dan tes kadar enzim transaminase (yang meliputi kadar ALT dan AST serum) untuk mendeskripsikan profil subjek. Keterlibatan hepar dinilai melalui pengukuran enzim transaminase serum, yaitu peningkatan kadar ALT dan AST, dalam satuan U/L. Enzim transaminase dianggap abnormal jika kadar ALT >33 U/L atau AST >43 U/L. Subjek yang terpilih diobservasi selama satu bulan, terhitung mulai dari 1 hingga 31 Januari 2022. Luaran yang dinilai pada studi ini ialah tingkat mortalitas yang terjadi selama masa pemantauan.

Analisis pada studi ini mencakup analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat menggambarkan profil demografis (usia dan jenis kelamin) serta klinis (riwayat komorbiditas) dari subjek. Analisis bivariat bertujuan untuk menilai korelasi antara nilai enzim transaminase terhadap luaran mortalitas pada pasien anak-anak yang terkonfirmasi COVID-19. Uji statistik yang digunakan ialah uji *chi square*.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 memperlihatkan dari 96 subjek yang diobservasi, mayoritas memiliki jenis kelamin laki-laki (51,0%) dengan rentang usia 0-17 tahun. Selain itu, mayoritas subjek menunjukkan gambaran *X-ray* dada yang abnormal (77,1%) dan memiliki komorbid (75,0%). Terdapat 19 subjek yang dinyatakan meninggal dunia selama penelitian berlangsung.

Tabel 1. Karakteristik demografik subjek secara umum

Variabel	n
Jenis kelamin	
Laki-laki	49
Perempuan	47
Usia (tahun)	
≤4	57
>4	39
X-ray	
Normal	22
Abnormal	74
Komorbid	
Ya	24
Tidak	72
Luaran	
Meninggal	19
Hidup	77

Tabel 2 memperlihatkan bahwa berdasarkan variabel jenis kelamin, mayoritas subjek berjenis kelamin laki-laki memiliki nilai AST (59,2%) yang meningkat, namun dengan nilai ALT mayoritas normal (87,8%). Pada kelompok subjek perempuan juga ditemukan predominansi kadar AST yang abnormal (83,0%) dan kadar AST yang normal (83,0%) (Tabel 2). Berdasarkan variabel usia, kelompok subjek berusia <4 tahun maupun >4 tahun mayoritas memiliki nilai ALT yang normal, dengan proporsi masing-masing sebesar 87,7% dan 82,1%. Berdasarkan variabel gambaran *X-ray* dada, mayoritas subjek dengan hasil *X-ray* normal juga menunjukkan nilai ALT yang normal (81,8%), namun nilai AST yang abnormal (77,3%). Pada kelompok dengan hasil *X-ray* abnormal juga ditemukan mayoritas nilai AST abnormal (52,7%) dan ALT yang normal (86,5%). Berdasarkan variabel komorbiditas, mayoritas kelompok subjek dengan komorbid memiliki nilai AST yang abnormal (54,2%) dan ALT yang normal (75,0%). Mayoritas kelompok subjek tanpa komorbid juga memiliki nilai AST yang abnormal (59,7%) dan ALT yang normal (88,9%).

Tabel 3 memperlihatkan nilai median dari parameter fungsi hati secara detail. Keseluruhan subjek menunjukkan kadar AST dan ALT serum yang tergolong normal, dengan nilai median AST dan ALT berturut-turut ialah 37,00 dan 18,00 U/mL. Nilai median untuk parameter-parameter laboratorium lainnya berturut-turut ialah hemoglobin 12,40, hematokrit 36,90, leukosit 10.200, trombosit 211.000, eosinofil 0,00, basofil 0,00, neutrofil batang 1,00, neutrofil segmen 49,00, limfosit 29,0, monosit 10,00, NLR 2,38, ALC 2930,5, PT 16,7, APTT 35,9, D-Dimer 1,12, fibrinogen 352,00, CRP 12,00, procalcitonin 3,600, dan INR 1,24.

Tabel 2. Karakteristik demografik subjek menurut berbagai parameter

Variabel	AST		ALT	
	Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)
Jenis kelamin				
Laki-laki	20 (40,8%)	29 (59,2%)	43 (87,8%)	6 (12,2%)
Perempuan	20 (42,6%)	27 (57,4%)	39 (83,0%)	8 (17,0%)
Usia (tahun)				
≤4	18 (31,6%)	39 (68,4%)	50 (87,7%)	7 (12,3%)
>4	22 (56,4%)	17 (43,6%)	32 (82,1%)	7 (17,9%)
X-ray				
Normal	5 (22,7%)	17 (77,3%)	18 (81,8%)	4 (18,2%)
Abnormal	35 (47,3%)	39 (52,7%)	64 (86,5%)	10 (13,5%)
Komorbid				
Ya	11 (45,8%)	13 (54,2%)	18 (75,0%)	6 (25,0%)
Tidak	29 (40,3%)	43 (59,7%)	64 (88,9%)	8 (11,1%)

Tabel 3. Nilai median parameter fungsi hati

Variabel	Fungsi hati	
	Normal min-maks (median)	Abnormal min-maks (median)
AST	11,00-33,00 (24,00)	34,00-345,00 (52,00)
ALT	3,00-43,00 (16,00)	45,00-180,00 (89,00)

Tabel 4 memperlihatkan hasil analisis bivariat antara variabel keterlibatan hepar dengan luaran COVID-19. Terdapat pengaruh bermakna antara peningkatan nilai AST ($p=0,006$) dan ALT ($p=0,047$) terhadap luaran subjek. Kelompok pasien dengan luaran mortalitas tinggi memiliki nilai median ALT dan AST yang cenderung meningkat secara abnormal.

Tabel 4. Gambaran karakteristik subjek berdasarkan berbagai variabel

Variabel		Luaran		Nilai p
		Meninggal n (%)	Hidup n (%)	
AST	Normal	1 (2,5%)	39 (97,5%)	0,006*
	Abnormal	18 (32,1%)	38 (67,9%)	
ALT	Normal	7 (8,5%)	75 (91,5%)	0,047*
	Abnormal	5 (35,7%)	9 (64,3%)	

BAHASAN

Subjek penelitian ini didominasi oleh populasi laki-laki berusia <4 tahun. Karakteristik demografis subjek pada studi ini berbeda dengan studi sejenis yang pernah dilakukan oleh Shekerdemian et al⁹ dengan rerata usia subjek ialah 13 tahun (rentang usia antara 4,2–16,6 tahun). Usia merupakan salah faktor yang menentukan respon imun terhadap infeksi SARS-CoV-2. Anak dengan usia lebih muda memiliki kadar sitokin pro inflamasi seperti interleukin-17A (IL-17A) dan interferon-gamma (IFN- γ) yang lebih rendah dibandingkan anak berusia lebih besar. Karena risiko kerusakan jaringan akibat respon imun lebih minimal, anak yang berusia lebih muda umumnya memiliki luaran klinis COVID-19 yang lebih baik. Risiko penyakit paru serta kebutuhan ventilasi mekanik yang disebabkan oleh respon imun berlebihan pasca infeksi SARS-CoV-2 juga relatif lebih rendah pada usia anak yang lebih muda.¹⁰ Anak yang berusia lebih muda juga cenderung

memiliki variasi kegiatan dan mobilitas yang terbatas dibandingkan usia lebih tua, sehingga risiko penularan virus pun menjadi lebih minimal.¹¹

Meski didominasi oleh usia muda, tingkat mortalitas subjek pada penelitian ini didapatkan lebih tinggi (19,79%) dibandingkan studi dari Shekerdeman et al⁹ (6,06%). Tingkat mortalitas yang lebih tinggi pada studi ini dapat disebabkan oleh tingginya angka abnormalitas X-ray dada yang dilaporkan dan usia pasien yang relatif lebih muda. Kerusakan jaringan paru yang terjadi dapat memperburuk luaran klinis pasien. Usia yang lebih muda juga berkaitan dengan imaturitas jaringan hepar sehingga membuat populasi tersebut rentan mengalami kerusakan hepar akibat infeksi SARS-CoV-2.^{4,9}

Kejadian COVID derajat berat ditandai dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi (misalnya IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ , dan TNF- α) serta penurunan dari jumlah sel limfosit T CD3+, CD4+, dan CD8+. Parameter laboratorium pada studi ini menunjukkan adanya peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP), namun kadar leukosit yang relatif normal. Temuan tersebut sesuai dengan teori yang dikemukakan dalam studi Sayed et al³ yang berbeda dengan populasi dewasa, yaitu kasus COVID-19 pada anak lebih jarang menunjukkan tanda berupa leukositosis dengan hitung jenis limfopenia.

Nilai median dari ALT dan AST pada studi ini diperoleh relatif dalam batas normal (di bawah 40 U/mL). Berdasarkan bahasan dari studi Lazova et al¹² manifestasi hepar pada COVID-19 anak lebih sering didapatkan pada rentang usia di bawah 3 tahun, dikarenakan jaringan hepar pada usia tersebut masih belum mengalami maturasi dengan baik. Mengingat rerata usia pada studi ini juga kurang dari usia 4 tahun, risiko kerusakan hepar juga seharusnya lebih tinggi dibandingkan studi-studi lain dengan rerata usia subjek yang lebih tua. Nilai enzim transaminase mungkin dipengaruhi dari progresivitas penyakit, dimana resolusi dari penyakit COVID-19 dapat memicu resolusi kadar enzim transaminase.^{4,8,12}

Berdasarkan analisis bivariat, diperoleh bahwa kadar ALT dan AST serum juga berpengaruh bermakna terhadap luaran mortalitas pada pasien anak dengan COVID-19. Sejalan dengan penelitian ini, hasil studi Yadav et al menunjukkan bahwa peningkatan enzim transaminase berkorelasi secara bermakna terhadap peningkatan risiko mortalitas (*odds ratio* = 2,57; 95% CI=1,25-5,26) keparahan COVID-19 (*odds ratio* =1,66; 95% CI =1,04-2,64).¹³ Hasil yang berlawanan justru diperoleh pada studi yang dilakukan oleh Di Sessa et al,¹⁴ yaitu peningkatan enzim transaminase lebih jarang ditemukan meningkat pada anak dibandingkan pada orang dewasa. Peningkatan kadar enzim biasanya lebih jelas terlihat pada pasien anak yang mengonsumsi obat antiviral ataupun pasien dengan riwayat kelainan hepar sebelumnya. Perdebatan antar studi tersebut tersebut masih perlu dibuktikan melalui studi berskala lebih besar yang memiliki kualitas bukti ilmiah lebih tinggi.

Keterlibatan hepar pada COVID-19 merupakan salah satu manifestasi yang seringkali terlewatkan pada pasien anak yang terkonfirmasi COVID-19. Padahal, insidensi gangguan hepar pada anak dengan COVID-19 relatif cukup tinggi.⁴ Gejala yang ditimbulkan dari keterlibatan hepar pada COVID-19 anak umumnya bersifat non-spesifik, seperti mual-muntah, demam, kuning, nyeri perut, urin berwarna gelap, dan penurunan nafsu makan.⁵ Untuk itu, pemeriksaan enzim transaminase dapat menjadi parameter objektif dalam menilai adanya kerusakan jaringan hepar pada kasus COVID-19 anak. Yun et al⁴ mendefinisikan kerusakan hepar pada populasi anak jika terdapat peningkatan ALT dan AST >40 U/L. Menambahkan dari studi Lazova et al¹² yaitu peningkatan enzim transaminase tersebut biasanya akan menurun dengan sendirinya seiring berjalannya waktu.

Proses patofisiologi keterlibatan hepar pada COVID-19 masih diteliti lebih lanjut. Kerusakan hepar dapat disebabkan oleh patomekanisme langsung, patomekanisme tidak langsung, maupun efek samping dari pengobatan COVID-19.^{4,7} Secara langsung, SARS-CoV-2 dapat memicu kerusakan jaringan dengan berikatan pada reseptor ACE-2 yang terletak di hepatosit maupun kolangiosit, sedangkan secara tidak langsung, keberadaan SARS-CoV-2 di dalam plasma dapat memicu terjadinya respon imun bawaan yang diperantarai maupun adaptif.

Aktivasi respon imun berlebihan dapat menyebabkan kegagalan fungsi multiorgan yang disebut *multisystem inflammatory syndrome* (MIS). Konsumsi obat antivirus seperti remdesivir dan lopinavir serta penggunaan ventilasi mekanik dalam waktu lama juga berkaitan dengan kerusakan jaringan hati yang lebih berat.^{4,7,8}

Penanganan keterlibatan hepar pada COVID-19 anak memerlukan pemantauan secara berkala. Menurut *The American Association for the Study of Liver Disease*, pemeriksaan enzim transaminase secara serial perlu dipertimbangkan pada pasien COVID-19 anak dengan tanda-tanda ikterik, tanda gagal hati akut, dan/atau peningkatan enzim transaminase >500 U/mL.⁵ Prinsip utama tatalaksana manifestasi hepar pada COVID-19 ialah terapi suportif. Pemilihan obat hepatotoksik pada pasien COVID-19 dengan manifestasi hepar juga sebaiknya dihindari jika memungkinkan.⁷

Studi ini merupakan studi pertama di Indonesia yang menilai hubungan antara parameter fungsi hati terhadap tingkat mortalitas pasien COVID-19 anak. Analisis pada studi ini juga dilakukan berdasarkan berbagai pembagian sub-varian, yaitu berdasarkan usia, jenis kelamin, temuan *X-ray* dada, dan keberadaan komorbid, untuk menggambarkan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap nilai enzim hati terukur. Di samping kelebihanannya, studi yang dilakukan saat ini juga masih memiliki beberapa keterbatasan, yaitu tidak mendeskripsikan derajat keparahan penyakit saat awal pasien dirawat di rumah sakit, sehingga tingkat kerusakan hepar yang dialami pasien pun relatif beragam. Kedua, pemeriksaan enzim transaminase pada studi ini juga hanya dilakukan melalui satu kali pengukuran, sehingga tidak dapat dievaluasi bagaimana tingkat mortalitas penyakit sesuai dengan perubahan fungsi hepar pasien pasca mendapatkan terapi. Jumlah sampel yang diperoleh pada studi ini pun relatif masih sedikit karena hanya mengambil data dari satu lokasi, sehingga dapat mengurangi akurasi data yang diperoleh.

SIMPULAN

Peningkatan kadar enzim transaminase dapat menjadi salah satu parameter prediktor terhadap luaran mortalitas pada pasien anak yang terinfeksi SARS-CoV-2.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa dalam studi ini tidak terdapat adanya konflik kepentingan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zare-Zardini H, Soltaninejad H, Ferdosian F, Hamidieh AA, Memarpoor-Yazdi M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: prevalence, diagnosis, clinical symptoms, and treatment. *Int J Gen Med.* 2020;13:477–82. Available from: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S262098>
2. Dewi R, Kaswandani N, Karyanti MR, Setyanto DB, Pudjadi AH, Hendarto A, et al. Mortality in children with positive SARS-CoV-2 polymerase chain reaction test: lessons learned from a tertiary referral hospital in Indonesia. *Int J Infect Dis.* 2021;107:78–85. Doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.019.
3. Sayed MA, Abdelhakeem M. Typical and atypical clinical presentation of COVID-19 infection in children in the top of pandemic in EL-Minia Governorate (two center experience). *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022;14(1):e2022002. Available from: <https://doi.org/10.4084%2FMJHID.2022.002>.
4. Yun YF, Feng ZY, Zhang JJ. COVID-19 and liver dysfunction in children: current views and new hypotheses. *World J Hepatol.* 2023;15(3):353–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v15.i3.353>.
5. Wibowo S, Sari TL, Irawan M. Liver Injury in children with COVID-19: a systematic review. *Archives of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (APGHN).* 2023;2(1):1–15.
6. Perez A, Cantor A, Miller J, Kogan-Liberman D, Rudolph B, Margolis KG, et al. Acute liver injury in COVID-19: risk factors in a large pediatric cohort. *Hepatology.* 2020;72(1 Suppl):258A- 259A.
7. Luglio M, Tannuri U, de Carvalho WB, de Medeiros Bastos KL, Rodriguez IS, Johnston C, et al. COVID-19 and liver damage: narrative review and proposed clinical protocol for critically ill pediatric patients. *Clinics.* 2020;75:e2250. Available from: <https://doi.org/10.6061%2Fclinics%2F2020%2Fe2250>

8. Perez A, Cantor A, Rudolph B, Miller J, Kogan-Liberman D, Gao Q, et al. Liver involvement in children with SARS-COV-2 infection: two distinct clinical phenotypes caused by the same virus. *Liver Int.* 2021;41(9):2068–75. Doi: 10.1111/liv.14887.
9. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020;174(9):868–73. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
10. Leibel SL, Sun X. COVID-19 in early life: infants and children are affected too. *Physiology (Bethesda).* 2021;36(6):359–66. Doi: 10.1152/physiol.00022.2021.
11. Garcia-Vargas L, Addison SS, Nistala R, Kurukulasuriya D, Sowers JR. Gestational diabetes and the offspring: implications in the development of the cardiorenal metabolic syndrome in offspring. *Cardiorenal Medicine.* 2012;2(2):134–42. Doi: 10.1159/000337734.
12. Lazova S, Alexandrova T, Gorelyova-Stefanova N, Atanasov K, Tzotcheva I, Velikova T. Liver Involvement in children with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome: a single-center Bulgarian observational study. *Microorganisms.* 2021;9(9):1958. Doi: 10.3390/microorganisms 9091958.
13. Di Giorgio A, Hartleif S, Warner S, Kelly D. COVID-19 in children with liver disease. *Front Pediatr.* 2021;9:616381. Available from: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.616381>
14. Di Sessa A, Lanzaro F, Zarrilli S, Picone V, Guarino S, Miraglia del Giudice E, et al. COVID-19 and pediatric fatty liver disease: is there interplay? *World J Gastroenterol.* 2021;27(22):3064–72. Doi: 10.3748/wjg.v27.i22.3064.