

Risiko Perdarahan Saluran Cerna pada Pasien COVID-19 berdasarkan Jenis Obat Antivirus di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang

Arnelis¹, Saptino Miro¹, Nasrul Zubir¹, Vesri Yoga¹, Andry Kurniawan¹, Alexander Kam², Abdul Alim Rahimi³, Jersivindo Ranazeri³, R. Ifan Arief Fahrurrozi³

Abstrak

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) telah menjadi pandemi global hingga saat ini. Beberapa penelitian melaporkan perdarahan saluran cerna terjadi pada beberapa pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19. Obat-obatan yang diketahui terkait dengan peningkatan risiko perdarahan saluran cerna tidak berkaitan dengan perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19. **Tujuan:** Mengkaji risiko perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19 berdasarkan obat antivirus di RSUP dr. M. Djamil Padang. **Metode:** Studi *nested cohort* dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang selama bulan Mei sampai Oktober 2021. Semua pasien COVID-19 yang mendapat obat antivirus dengan perdarahan saluran cerna dengan onset hari 0 - 7 diinklusikan. COVID-19 dikonfirmasi dengan swab RT-PCR. Entri dan analisis data dilakukan secara komputerisasi. **Hasil:** 30 pasien dilibatkan dalam penelitian ini. 43,3% pasien COVID-19 dengan derajat sedang dan 56,7% derajat berat. 63,3% pasien diterapi dengan remdesivir dan 36,7% diterapi dengan favipiravir. Onset perdarahan saluran cerna pada hari ke 4 (23,3%), hari ke 5 (26,7%), hari ke 6 (30%), dan hari ke 7 (20%). Uji Chi-square untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19 termasuk keparahan COVID-19, jenis obat antivirus, antikoagulan, dan kortikosteroid mengungkapkan bahwa tidak satu pun dari semua faktor potensial di atas yang terkait dengan perdarahan saluran cerna. **Simpulan:** Jenis obat antivirus tidak berhubungan dengan perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, obat antivirus, perdarahan saluran cerna

Abstract

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become a global pandemic to date. Some studies reported gastrointestinal tract (GIT) bleeding occurs in several patients hospitalized with COVID-19. Medications known to be associated with an increased risk of GIT bleeding were not associated with GIT bleeding in COVID-19 patients. **Objectives:** To examined the risk of gastrointestinal tract (GIT) bleeding in COVID-19 patients based on antiviral drugs at Dr. M. Djamil General Hospital Padang. **Methods:** A nested cohort study was conducted in Dr. M. Djamil General Hospital Padang from May until October 2021. All COVID-19 patients who received antiviral drugs with GIT bleeding with onset days 0 - 7 were included. COVID-19 was confirmed by RT-PCR swab. Data entry and analysis were conducted by computerized. **Results:** 30 patients were involved in this study. 43,3% COVID-19 Moderate stage and 56,7% Severe stage. 63,3% were treated with remdesivir and 36,7% were treated with favipiravir. Onset on GIT tract bleeding at day 4 (23,3%), day 5 (26.7%), day 6 (30%), and day 7 (20%). The Chi-square test to determine the factors associated with GIT bleeding in COVID-19 patients including COVID-19 severity, type of antiviral drugs, anticoagulant, and corticosteroid revealed that none of all potential factors above related to GI bleeding. **Conclusion:** The type of antiviral drugs was not related to GIT bleeding in COVID-19 patients.*

Keywords: antiviral drugs, COVID-19, gastrointestinal tract bleeding

Afiliasi penulis: ¹Subbagian Gastroenterohepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia. ²Subbagian Endokrin Metabolik dan Diabetes, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia. ³Program Pendidikan Dokter Spesialis Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia.

Korespondensi: Arnelis, Email: arnelisdr@yahoo.co.id, Telp: 081374461431

PENDAHULUAN

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) dilaporkan pada Desember 2019 di Wuhan-China, kemudian berkembang menjadi pandemi global.^{1,2} Perjalanan klinis sindrom pernapasan akut coronavirus 2 berat (SARS-CoV-2) berkisar dari gejala asimtomatik hingga derajat berat dan mengancam jiwa, yang paling sering dikaitkan dengan berbagai gejala sistemik dan pernapasan, seperti demam, batuk, sesak napas, pneumonia, sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), sindrom respons inflamasi sistemik, dan kegagalan organ multipel.³⁻⁶ SARS-CoV-2 adalah virus saluran pernapasan yang sangat menular yang telah menjadi pandemi di seluruh dunia.⁷ Gejala pernapasan adalah manifestasi yang paling umum, beberapa data menunjukkan keterlibatan saluran cerna sebagai gejala ekstrapulmoner.^{8,9} Gejala saluran cerna umum seperti diare, mual, dan muntah, ternyata beberapa laporan kasus menunjukkan terjadinya perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19.¹⁰ Perdarahan gastrointestinal dilaporkan sekitar 2-13% pada pasien rawat inap.¹¹ Tingginya prevalensi penyakit ulkus peptikum dengan komplikasi perdarahan terlihat pada pasien ARDS sedang hingga berat yang disebabkan oleh COVID-19. Penyebab dari perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19 masih diselidiki. Berdasarkan hal diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk mengkaji risiko perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19 berdasarkan obat antivirus di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

METODE

Desain penelitian menggunakan *nested cohort*, yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil, Padang, Sumatera Barat, Indonesia dari Mei 2021 hingga Oktober 2021. Semua pasien COVID-19 yang menerima obat antivirus di rumah sakit memenuhi

syarat untuk diinklusikan dalam penelitian. COVID-19 dikonfirmasi dengan *swab reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR). Pasien dengan perdarahan saluran cerna dengan onset hari 0 – 7 diinklusikan dalam penelitian. Sampel dikelompokkan berdasarkan tingkat keparahan pasien sesuai dengan panduan *World Health Organization* (WHO). Persetujuan etik telah diberikan oleh Komite Etik Penelitian Rumah Sakit Dr. M Djamil Padang dengan nomor LB.02.02/5.7/490/2021. Variabel kontinyu dinyatakan sebagai mean dan standar deviasi atau median dan rentang nilai. Variabel kategori diringkas dengan jumlah dan persentase di setiap kategori. Uji Chi-square digunakan untuk variabel kategori. *Odds Ratio* (OR) dan interval kepercayaan 95% (CI) digunakan sebagai ukuran untuk menilai risiko relatif.

HASIL

Sebanyak 30 pasien dilibatkan dalam penelitian. Proporsi kasus COVID-19 dengan derajat sedang sebanyak 13 pasien (43,3%) dan derajat berat sebanyak 17 pasien (56,7%). 19 pasien (63,3%) mendapatkan remdesivir dan 11 pasien (36,7%) mendapatkan favipiravir. Onset perdarahan saluran cerna pada hari ke 4 yaitu 7 pasien (23,3%), hari ke 5 sebanyak 8 pasien (26,7%), hari ke 6 sebanyak 9 pasien (30%), dan hari ke 7 sebanyak 6 pasien (20%) (tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel	n (%)
Derajat COVID-19:	
Sedang	13 (43,3)
Berat	17 (56,7)
Onset Perdarahan Saluran Cerna:	
Hari ke-4	7 (23,3)
Hari ke-5	8 (26,7)
Hari ke-6	9 (30,0)
Hari ke-7	6 (20,0)
Terapi:	
Antivirus	30 (100)
Remdesivir	19 (63,3)
Favipiravir	11 (36,7)
Antikoagulan	14 (46,6)
Kortikosteroid	21 (70,0)

Uji Chi-square dilakukan untuk mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19 termasuk tingkat keparahan COVID-19, jenis obat antivirus, antikoagulan, dan kortikosteroid mengungkapkan bahwa tidak satu pun dari semua faktor potensial di atas yang terkait dengan perdarahan saluran cerna yang dapat dilihat pada tabel 2, 3, dan 4.

Tabel 2. Risiko perdarahan saluran cerna hari ke-4

Variabel	Hari ke-4			
	Perdarahan GIT		Indikasi Statistik	
	Ya	Tidak	χ^2	p
Derajat COVID-19			0,001	0,977
Sedang	2 (23,1)	10 (76,9)		
Berat	4 (23,5)	13 (76,5)		
Antivirus			1,969	0,161
Favipirafir	1 (9,1)	10 (90,9)		
Remdesivir	6 (31,6)	13 (68,4)		
Antikoagulan			0,403	0,526
Ya	4 (28,6)	10 (71,4)		
Tidak	3 (18,8)	13 (81,3)		
Kortikosteroid			0,017	0,896
Ya	5 (22,7)	17 (77,3)		
Tidak	2 (25,0)	6 (75,0)		

Tabel 3. Risiko perdarahan saluran cerna hari ke-5

Variabel	Hari ke-5			
	Perdarahan GIT		Indikasi Statistik	
	Ya	Tidak	χ^2	p
Derajat COVID-19			1,222	0,269
Sedang	8(61,5)	5 (38,5)		
Berat	7(41,2)	10 (58,8)		
Antivirus			1,292	0,256
Favipirafir	4(36,4)	7 (63,6)		
Remdesivir	11(57,9)	8 (42,1)		
Antikoagulan			0,536	0,464
Ya	6(42,9)	8 (57,1)		
Tidak	9(56,3)	7(43, 8)		
Kortikosteroid			0,000	1
Ya	11 (50)	11 (50,0)		
Tidak	4 (50)	4 (50,0)		

Tabel 4. Risiko perdarahan saluran cerna hari ke-6

Variabel	Hari ke-6		Indikasi Statistik	
	Perdarahan GIT		χ^2	p
	Ya	Tidak		
Derajat COVID-19			0,305	0,580
Sedang	11(84,6)	2(15,4)		
Berat	13(76,5)	4(23,5)		
Antivirus			1,516	0,218
Favipirafir	7 (63,6)	4(36,4)		
Remdesivir	17 (89,5)	2(10,5)		
Antikoagulan			0,033	0,855
Ya	11 (78,6)	3(21,4)		
Tidak	13 (81,3)	3(18,8)		
Kortikosteroid			1,914	0,167
Ya	19 (86,4)	3(13,6)		
Tidak	5 (62,5)	3(37,5)		

PEMBAHASAN

Gejala klinis khas COVID-19 adalah demam, batuk, dispnea, kelelahan, dan mialgia. Gejala pencernaan berkisar antara 2%-18,6%, termasuk mual, muntah, diare, sakit perut, dan timbulnya gejala gangguan pencernaan lainnya.¹¹ Gejala perdarahan saluran cerna berkisar antara 4% hingga 13,7%, salah satu komplikasi pada pasien sakit kritis.¹² Beberapa penelitian melaporkan bahwa pasien dengan perdarahan saluran cerna selama rawat inap memiliki risiko kematian yang lebih tinggi.¹ Pasien COVID-19 terkadang menerima perawatan yang berpotensi menyebabkan kerusakan pada saluran cerna, seperti glukokortikoid, antivirus, ventilasi mekanis, oksigenasi membran ekstrakorporeal (ECMO), dan antikoagulan.¹⁰ Reseptor enzim pengubah angiotensin 2 (ACE-2) juga diekspresikan dalam sel epitel gastrointestinal, dan SARS-CoV-2 berikatan dengan ACE-2 untuk memberikan efeknya.¹² Pengobatan perdarahan saluran cerna pada pasien dengan SARS-CoV-2 menjadi suatu tantangan besar.¹¹

Selama wabah pandemi virus SARS-CoV-2, perdarahan saluran cerna dapat terjadi pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 maupun pasien yang tidak terinfeksi COVID-19. Ditemukan bahwa kejadian perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19 jarang ditemukan dibandingkan gejala saluran cerna lainnya. Sebuah penelitian menemukan bahwa dari 2.023 kasus COVID-19, perdarahan saluran cerna berada pada 2 dari 15 kasus, dengan frekuensi 4% dalam satu penelitian terhadap 52 pasien kritis dan

13,7% pada penelitian lain dengan 73 pasien rawat inap.² Penyebab perdarahan seringkali tidak teridentifikasi karena prosedur endoskopi tidak selalu dilakukan, dan pasien dikelola secara konservatif dengan terapi PPI dosis tinggi.^{2,12} Dalam 24 prosedur endoskopi saluran cerna bagian atas yang dilakukan pada pasien COVID-19 dalam satu penelitian, 75% memiliki lesi termasuk esofagitis (20,8%), ulkus duodenum (20,8%), gastritis erosif (16,6%), neoplasma (8,3%), dan *Mallory-Weiss tear* (4,1%), tetapi tidak ada data tentang indikasi pemeriksaan endoskopi pada pasien.²

Tinjauan sistematis dan meta-analisis data agregat dari 10 studi yang menilai tingkat perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19 menunjukkan rerata keseluruhan kejadian perdarahan saluran cerna mencapai 2%, di mana 1% perdarahan saluran cerna bagian atas (PSCBA) dan 1% perdarahan saluran cerna bagian bawah (PSCBB). Perdarahan saluran cerna merupakan masalah umum pada populasi umum dan pasien rawat inap, dengan tingkat PSCBA yang dilaporkan 100-200 per 100.000 orang/tahun dan PSCBB 20,5-27,0 per 100.000 orang/tahun.¹ Beberapa penelitian yang melaporkan data tentang perbandingan tingkat perdarahan saluran cerna pada pasien dengan dan tanpa COVID-19, sehingga tidak mungkin untuk membandingkan risiko perdarahan antara kedua kategori ini secara akurat. Hanya satu penelitian besar yang dilakukan di 62 UGD di Spanyol yang membandingkan kejadian perdarahan saluran cerna pada pasien dengan atau tanpa COVID-19 yang menunjukkan insiden perdarahan yang lebih rendah pada pasien dengan COVID-19 dibandingkan pasien tanpa COVID-19 (1,11% vs. 1,78%).¹ Dalam penelitian ini lebih sedikit pasien COVID-19 yang menjalani endoskopi dibandingkan dengan kelompok kontrol, alasan lain untuk tingkat yang lebih rendah karena sebagian besar kasus perdarahan saluran cerna yang terjadi selama rawat inap, sehingga tidak dicatat saat masuk ke UGD.¹

Penelitian lain menunjukkan peningkatan risiko perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19. Di antara mekanisme potensial yang terlibat dalam perdarahan, beberapa peneliti telah berhipotesis adanya perkembangan dari koagulopati yang diinduksi peradangan dan trombotik inflamasi, dan kerusakan

virus langsung pada mukosa gastrointestinal.¹⁴ SARS-CoV-2 mampu menginfeksi sel-sel enterik karena ekspresi tertinggi dari enzim pengubah angiotensin 2 dalam tubuh manusia, yang merupakan tempat pengikatan virus, terjadi di perbatasan enterosit usus.¹⁵ Protein nukleokapsid SARS-CoV-2 telah terdeteksi di sitoplasma sel lambung, duodenum, dan rektum pasien COVID-19 dengan *fecal shedding* SARS-CoV-2.¹⁵ Konsekuensi langsung dari infeksi SARS-CoV-2 adalah peradangan pada mukosa gastrointestinal dan pengurangan massa fungsional sel epitel. Etiologi multifaktorial telah disimpulkan sebagai penyebab perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19.¹⁶ Sebagian besar pasien rawat inap juga diberikan tromboprolifaksis dan perawatan lain, yang mungkin menjadi faktor risiko tambahan terjadinya perdarahan saluran cerna.¹⁷ Mengingat bukti risiko trombotik yang muncul pada pasien COVID-19, perlu diperhatikan bahwa sebagian besar pasien COVID-19 yang bergejala menggunakan antikoagulan, seperti heparin, dengan dosis profilaksis minimal untuk mencegah aktivitas protrombotik terkait COVID-19. Pengobatan heparin telah dilaporkan sebagai terapi yang efektif.¹⁷ Mekanisme lain yang mendasari perdarahan saluran cerna adalah ulserasi yang terjadi pada kondisi stres berat seperti rawat inap atau koagulasi intravaskular diseminata, yang merupakan keadaan hiperkoagulasi yang juga menginduksi perdarahan.¹

PSCBB sering memerlukan konsultasi darurat dan dilaporkan terkait dengan COVID-19. Satu studi dari Italia menunjukkan lesi yang tinggi pada pasien COVID-19 yang menjalani kolonoskopi, termasuk kolitis segmental yang terkait dengan divertikulosis (25%), kolitis ulseratif hemoragik (5%), dan kolitis iskemik (20%).¹⁸ Keadaan iskemik yang menyebabkan perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19 dikonfirmasi dalam laporan kasus lain yang terkait dengan infeksi SARS-CoV-2 setelah etiologi lain untuk kolitis hemoragik disingkirkan. Etiologi iskemik dari lesi hemoragik berhubungan dengan disfungsi trombotik karena reaksi inflamasi yang berlebihan, keadaan hipoperfusi, atau bahkan efek inflamasi langsung pada mukosa gastrointestinal.² Peningkatan kadar D-dimer dan fibrinogen yang ditemukan pada banyak pasien COVID-19 menunjukkan bahwa trombotik perifer dan

paru sering terjadi, dan keadaan hiperkoagulasi usus dapat menyebabkan kejadian iskemik.¹⁹

Dalam penelitian lain, angka risiko perdarahan saluran cerna samar lebih tinggi pada pasien dengan kondisi berat, berhubungan dengan *stress-related mucosal disease* (SRMD) dalam kasus kritis. SRMD dapat disebabkan oleh hipotensi, hipovolemia, kadar katekolamin yang tinggi, pelepasan sitokin proinflamasi, atau vasokonstriksi. Dalam penelitian ini, tujuh pasien kritis menunjukkan SRMD pada gastroskopi. Di unit perawatan intensif, frekuensi perdarahan karena SRMD adalah 2,6%.²⁰ Pada pasien dengan faktor risiko perdarahan SRMD, seperti penggunaan ventilasi mekanis selama lebih dari 48 jam dan koagulopati, profilaksis *stress ulcer* yang digunakan untuk menghambat sekresi asam lambung.²⁰ Sebuah penelitian melaporkan bahwa 2 pasien (4%) dengan perdarahan saluran cerna meninggal dunia. Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien dengan perdarahan saluran cerna tersembunyi memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi (74,4%), dan waktu rata-rata dari tes darah samar positif hingga kematian adalah 5 hari. Selain itu, tingkat kejadian perdarahan saluran cerna tersembunyi pada kerusakan organ dan ventilasi mekanis jauh lebih tinggi. Semua pasien dengan perdarahan saluran cerna tersembunyi memiliki prognosis yang buruk dari studi tersebut.¹¹

Gangguan koagulasi dapat diamati pada infeksi berat, sepsis, syok septik, dan COVID-19, beberapa di antaranya menunjukkan *Prothrombin Time* (PT) yang memanjang. PT adalah faktor lain yang terkait dengan perdarahan saluran cerna tersembunyi, dan setiap peningkatan 1 detik pada PT meningkatkan risiko perdarahan saluran cerna tersembunyi sebesar 1.267 kali.¹¹ Respon inflamasi dan koagulasi adalah dua mekanisme pertahanan pejamu yang penting, dan respons ini meningkat seiring perkembangan penyakit, yang menyebabkan potensi kerusakan pada pejamu. Kelainan koagulasi dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien COVID-19. Pada pasien yang kritis, badai sitokin ditandai dengan tingginya konsentrasi sitokin dan kemokin proinflamasi, pelepasan *tumor necrosis factor* (TNF- α) dan interleukin dapat mempengaruhi fungsi koagulasi.²¹ Terapi antivirus dapat menyebabkan efek samping

gastrointestinal, termasuk mual, muntah, anoreksia, diare, sakit perut, dan perdarahan saluran cerna yang jarang. Hasil penelitian ini tidak mendukung korelasi obat antivirus dengan perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19.²²

Pasien COVID-19 memiliki peluang akan mengalami peningkatan intervensi farmakologis. Kecurigaan infeksi bakteri sekunder yang akan diobati dengan antibiotik seperti fluoroquinolones dan sefalosporin. Agen antivirus seperti ritonavir-lopinavir, hydroxychloroquine, remdesivir, dan tocilizumab dapat menyebabkan mual, muntah, dan diare. Obat lain seperti azitromisin, oseltamivir, favipiravir juga dapat digunakan pada pasien COVID-19 pada berbagai tahap penyakit, yang semuanya dapat menyebabkan gejala gastrointestinal. Mekanisme obat-obatan ini secara langsung menyebabkan gejala gastrointestinal atau berkontribusi pada efek sitopatik SARS-CoV-2 saat ini masih belum diketahui. Terdapat beberapa efek infeksi SARS-CoV-2 dan pengobatannya pada gastrointestinal dan penyakit hati.¹² Selain perdarahan saluran cerna, berdasarkan gejala gastrointestinal lainnya, prevalensi diare pada pasien COVID-19 adalah sekitar 7,4-7,7%, dengan tingkat yang jauh lebih tinggi 18,3% dalam penelitian dari luar China.²³ Diare biasanya berkembang selama rawat inap, dan hanya sedikit yang menjadi keluhan saat masuk rumah sakit. Dalam penelitian ini, hasil kultur tinja untuk *Clostridium difficile* negatif pada semua pasien, dan nilai leukosit atau calprotectin tinja tidak ditampilkan, sehingga diare dianggap terkait dengan terapi obat.²⁴

Beberapa obat yang digunakan terhadap SARS-CoV-2, seperti antivirus, terutama kombinasi lopinavir-ritonavir, antimalaria, dan antimikroba dapat menyebabkan diare, mual, dan muntah. Karena penghentian obat tidak selalu memungkinkan, obat antidiare dapat diberikan untuk mencegah dehidrasi dan gangguan elektrolit. Untuk menghindari penundaan pembersihan virus, senyawa antisekresi (misalnya, racecadotril) lebih disarankan daripada agen gabungan (antisekresi dan antimotilitas) seperti loperamide. Keluhan mual dan muntah juga memerlukan pengobatan untuk mencegah dehidrasi dan menghindari gangguan ventilasi non-invasif.²⁵ Antiemetik harus digunakan dengan hati-hati karena

memperpanjang interval QTc, terutama bila dikombinasikan dengan obat lain yang digunakan untuk COVID-19 seperti klorokuin, hidroksiklorokuin, dan azitromisin.²⁶

Berdasarkan tinjauan sistematis dengan meta-analisis, tes fungsi hati abnormal (aspartat dan alanin aminotransferase dan bilirubin) ditemukan pada 15-19% pasien COVID-19. Bukti menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19, kerusakan hati dapat terjadi akibat efek patogen langsung dari virus, peradangan sistemik dengan perjalanan penyakit yang rumit, atau toksisitas dari obat yang digunakan. Pemeriksaan histopatologi hati pasien COVID-19 menunjukkan inflamasi lobular dan portal ringan serta steatosis mikrovaskular, yang merupakan temuan umum pada kerusakan hati akibat obat, yang lebih relevan pada pasien dengan penyakit hati.²⁷ Pengobatan simptomatik dengan parasetamol atau NSAID juga dapat digunakan. Penggunaan agen antivirus secara hati-hati pada pasien dengan penyakit hati yang sudah ada sebelumnya. Karena fungsi hati yang abnormal dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk, pemantauan dan evaluasi peningkatan enzim hati adalah standar perawatan pada pasien dengan COVID-19.²⁷

SIMPULAN

Jenis obat antivirus tidak berhubungan dengan perdarahan saluran cerna pada pasien COVID-19.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Instalasi Rawat Inap COVID-19, Rekam Medis RSUP dr. M. Djamil Padang dan semua pihak yang telah memberikan kontribusi dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Marasco G, Maida M, Morreale GC, Licata M, Renzulli M, Cremon C, *et al.* Gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients: A systematic review with metaanalysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021: 2534975.
2. Hunt RH, East EJ, Lanis A, Malferttheiner P, Satsangi J, Scarpignanto C, Webb GJ. COVID-19 and gastrointestinal disease: implication for the gastroenterologist. *Dig Dis.* 2021;39(2):119-39.
3. Fauzar F, Kurniati R, Abdullah F, Kam A. The profile of COVID-19 patients in Semen Padang Hospital Indonesia. *J. Kesehat. Andalas.* 2021; 10 (1):45–8.
4. Jalmal DH, Fauzar F, Kurniati R, Viotra D, Harun H, Yoga V, *et al.* Coronavirus Disease 2019 in chronic kidney disease: a case report. *J. Kesehat. Andalas.* 2021;10(2):121-4.
5. Wahid I, Faheri E, Andani EP, Fauzar, Zelly DR, Widyarman, *et al.* Efficacy and safety of convalescent plasma transfusion administered as adjuvative treatment in moderate, severe, and/or critically ill patients with COVID-19 in Dr. M. Djamil General Hospital. *Open Access Maced J Med Sci.* 2021;9(B):1489-93.
6. Faurin M, Fauzar, Kurniati R, Kam A, Decroli E. COVID-19 dengan komorbid tuberkulosis paru dan diabetes melitus. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia.* 2020;1(3):445-9.
7. Morfi CW, Junaidi A, Elsesmita, Asrini DN, Lestari DM, Medison I, *et al.* Kajian terkini CoronaVirus. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia.* 2020;1(1):1-8.
8. Shiddiq A, Fauzar, Kurniati R, Kam A. Hubungan lama rawat inap dengan usia dan komorbiditas pasien COVID-19 di Semen Padang Hospital dari Maret hingga Juli 2020. *Heme.* 2022;4(1):35-9.
9. Djanas D, Yusirwan, Martini RD, Rahmadian, Putra H, Zanir A, *et al.* Survey data of COVID-19 vaccine side effects among hospital staff in a national referral hospital in Indonesia. *Data Brief.* 2021;36:107098.
10. Martin TA, Wan DW, Hajifathalian K, Tewani S, Shah SL, Mehta A, *et al.* Gastrointestinal bleeding in patients with coronavirus disease 2019: A matched case control study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(10):1609-16.
11. Zhao X, Tao M, Chen C, Zhang Y, Fu Y. Clinical feature and factors associated with occult gastrointestinal bleeding in COVID-19 patients. *Infect Drug Resist.* 2021;14:4217-26.
12. Perisetti A, Goyal H, Mann R, Gajendran M, Boregowda U, Mann R, *et al.* Prevalence, mechanisms, and implications of gastrointestinal symptoms in COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2020;7: 588711.

13. Instiaty, Darmayani IGAAPS, Marzuki JE, Angelia F, William, Siane A, *et al.* Antiviral treatment of COVID-19: A clinical pharmacology narrative review. *Med J Indones.* 2020;29(3):332-45.
14. Delgado-Gonzalez D, Gonzalez-Villarreal CA, Roacho-Perez JA, Quiroz-Reyes AG, Islas JF, Delgado-Gallegos JL, *et al.* Inflammatory effect on the gastrointestinal system associated with COVID-19. *World J Gastroenterol.* 2021;27(26):4160-71.
15. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Hou C, Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care.* 2020;24:422.
16. Lei HY, Ding YH, Nie K, Dong YM, Xu JH, Yang ML, *et al.* Potential effects of SARS-CoV-2 on the gastrointestinal tract and liver. *Biomed Pharmacother.* 2021;133:111064.
17. Len P, Iskakova G, Sautbayeva Z, Kussanova A, Tauekelova AT, Sugralimova MM, *et al.* Meta-Analysis and Systematic Review of Coagulation Disbalances in COVID-19: 41 Studies and 17,601 Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:794092.
18. Massironi S, Viganò C, Dioscoridi L, Filippi E, Pagliarulo M, Manfredi G, *et al.* Endoscopic Findings in Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Lombardy, Italy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):2375-77.
19. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res.* 2020;194:101-15.
20. Garcia-Rayado G, Lanás A. Upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Proton pump inhibitors, histamine-2 receptor antagonists or placebo? Many questions remain unanswered. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(11):1881-3.
21. Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(11):1397-1413.
22. Ergur FO, Yildiz M, Sener MU, Kavurgaci S, Ozturk A. Adverse effects associated with favipiravir in patients with COVID-19 pneumonia: A retrospective study. *Sao Paulo Med. J.* 2022;140(3):372-7.
23. Sultan S, Altayar O, Siddique SM, Davitkov P, Feuerstein JD, Lim JK, *et al.* AGA institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020;159(1):320-34.e27.
24. Laszkowska M, Kim J, Faye AS, Joelson AM, Ingram M, Truong H. Prevalence of *Clostridioides difficile* and other gastrointestinal pathogens in patients with COVID-19. *Dig Dis Sci.* 2021; 66(12):4398-405.
25. Kow CS, Hasan SS. The use of antimotility drugs in COVID-19 associated diarrhea. *J Infect.* 2021;82:e19.
26. Eftekhari SP, Kazemi S, Barary M, Javanian M, Ebrahimpour S, Ziaei N. Effect of Hydroxychloroquine and Azithromycin on QT Interval Prolongation and Other Cardiac Arrhythmias in COVID-19 Confirmed Patients. *Cardiovasc Ther.* 2021;27:6683098.
27. Wong YJ, Tan M, Zheng Q, Li JW, Kumar R, Fock KM, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury. *Ann Hepatol.* 2020;19(6):627-34.