

KARYA AKHIR

**PERBEDAAN KADAR *GLUTAMATE DEHYDROGENASE* (GLDH)
SEBELUM DAN SETELAH TERAPI REMDESIVIR
PADA PENDERITA COVID-19**



Oleh:

Dwita Riadini, dr.

NIM. 011818156306

Pembimbing :

Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K)

Yessy Puspitasari, dr., Sp.PK (K)

Bambang Pujo Semedi, dr., Sp. An. KIC

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

KARYA AKHIR

**PERBEDAAN KADAR *GLUTAMATE DEHYDROGENASE* (GLDH)
SEBELUM DAN SETELAH TERAPI REMDESIVIR
PADA PENDERITA COVID-19**

**Untuk memperoleh gelar Spesialis Patologi Klinik dalam Program Studi
Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga, 28 Desember 2022**

Oleh:

Dwita Riadini, dr.

NIM. 011818156306

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN
KARYA AKHIR
"PERBEDAAN KADAR *GLUTAMATE DEHYDROGENASE (GLDH)*
SEBELUM DAN SETELAH TERAPI REMDESIVIR
PADA PENDERITA COVID-19"

Peneliti:

Dwita Riadini, dr

Karya akhir ini telah diuji oleh Tim Penguji dalam rangka memenuhi
persyaratan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas
Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

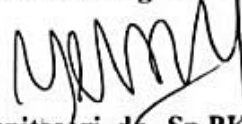
Tanggal, 28 Desember 2022

Pembimbing I



Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K)
NIP. 19750225 200604 2 001

Pembimbing II



Yessy Puspitasari, dr., Sp.PK(K)
NIP. 19811127 201504 2 002

Pembimbing III



Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.An.KIC
19730208 200801 1 013

Ketua Program Studi
KSM Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo



Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K)
NIP. 19750225 200604 2 001

Kepala Urusan Litbang
KSM Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo



Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K)
NIP. 19560214 198502 1 001

Ketua Departemen Patologi Klinik
FK UNAIR/RSUD dr. Soetomo



Dr. Yetti Hernandingsih, dr., Sp.PK(K)
NIP. 19731220 200501 2 001

Karya Akhir ini diujikan pada tanggal 28 Desember 2022 dengan susunan penguji sebagai berikut:

1. Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K)
2. Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)
3. M. Robiul Fuadi, dr., Sp.PK(K)

Konsultans Statistik : Atika, S.Si, M.Kes

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dwita Riadini, dr.

NIM : 011818156306

Status : Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RS Dr. Soetomo
Surabaya.

Menyatakan bahwa karya akhir ini adalah karya akhir sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar didalam tulisan dan daftar pustaka.

Surabaya, 28 Desember 2022



Dwita Riadini, dr.

NIM. 011818156306

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah segala puji bagi Allah SWT atas segala rahmat dan karuniaNya sehingga Saya dapat menyelesaikan karya akhir yang berjudul **“Perbedaan Kadar *Glutamate Dehydrogenase (GLDH)* Sebelum dan Setelah Terapi Remdesivir Pada Penderita Covid-19”**. Terima kasih sebesar-besarnya dan rasa hormat yang tulus, Saya ucapkan kepada **Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K)**, **Yessy Puspitasari, dr., Sp.PK (K)**, dan **Bambang Pujo Semedi, dr., Sp. An.KIC**, selaku pembimbing yang telah memberikan dorongan, bimbingan, bantuan, petunjuk dan saran yang sangat bermanfaat mulai dari penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga penulisan karya akhir ini berakhir. Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan beliau dengan balasan yang berlipat ganda. Karya akhir ini dapat terselesaikan dengan dukungan dari keluarga, pembimbing, para guru dan kerjasama dari banyak pihak.

Ucapan terima kasih dan rasa hormat yang tulus, Saya sampaikan kepada:

1. **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga** dan jajarannya atas kesempatan, dukungan dan fasilitas yang diberikan sehingga dapat menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik di Universitas Airlangga
2. **Direktur RSUD Dr. Soetomo** yang telah memberikan ijin untuk menggunakan fasilitas rumah sakit dalam rangka melaksanakan tugas selama pendidikan spesialis ini.
3. **Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)** sebagai Kepala Departemen Patologi Klinik FK Unair/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan sebagai penguji karya akhir Saya, atas segala dorongan semangat, bimbingan dan bantuan selama Saya menempuh pendidikan.
4. **Dr. Puspa Wardhani, dr., SpPK(K)** sebagai Ketua Program Studi Patologi Klinik FK Unair/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dosen wali dan pembimbing karya akhir Saya, atas dukungan, dan bimbingan selama Saya menempuh pendidikan.
5. **Dr. Paulus Budiono Notopuro, dr., Sp.PK(K)**) sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinik FK Unair/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala bimbingan selama Saya menempuh pendidikan.
6. **Dr. Hartono Kahar, dr., SpPK(K)-MQIH** sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr Soetomo Surabaya, atas segala dorongan, arahan, bimbingan, serta perkenanannya sehingga Saya dapat belajar di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Surabaya.
7. **M. Robiul Fuadi, dr., SpPK(K)** sebagai Kepala Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta sebagai penguji karya akhir saya atas segala dorongan, arahan, bimbingan serta perkenanannya sehingga saya dapat

belajar di Instalasi Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Surabaya.

8. **Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK (K), Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K), Prof. Dr. Prihatini, dr., Sp.PK(K), Prof. SP Edijanto, dr., Sp.PK(K), Prof. Dr. Suprpto Ma'at, Drs, MS., Apt,** sebagai Guru Besar Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr Soetomo Surabaya yang dengan penuh kesabaran membimbing Saya dalam memahami pengetahuan patologi klinik.
9. Seluruh staf pengajar (**Dr. Sidarti Soehita, dr., MS., Sp.PK(K), Fery H. Soedewo, dr., MS., Sp.PK(K), (Alm) Djoko Marsudi, dr., Sp.PK, Leonita Anniwati, dr., Sp.PK(K), Arifoel Hajat dr., Sp.PK(K), I.G.A.A. Putri Sri Rejeki, dr., Sp.PK(K), Betty Agustina Tambunan, dr., Sp.PK(K), Ferdy Royland Marpaung, dr., Sp.PK(K), Yessy Puspitasari, dr., Sp.PK(K), Munawaroh Fitriah, dr., Sp.PK(K), Yulia Nadar Indrasari, dr., Sp.PK, Dwi Rahajuningsih, dr., Sp.PK dan Fauqa Arinil Aulia, dr., Sp.PK** atas segala bantuan dan bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di SMF Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo.
10. Kedua orang tua tercinta **Sunardi, SP., MP., dan Imjatul Cholifah, S.Pd.,** atas segala dukungan, bantuan serta kasih sayang yang selalu mendoakan, memberi semangat, perhatian, dukungan moral, yang tiada terkira selama pendidikan ini.
11. Kakak terkasih **Kurnia Ardiansyah Akbar, S.KM., M.KKK.,** atas segala bantuan, do'a tulus, semangat, perhatian, dukungan moral selama pendidikan.
12. Teman-teman angkatan MICIN: **Victoria, dr., Kustiah dr., Ummi, dr., Prafa, dr., Devi, dr., Wulyansari, dr., Mitha dr., Sylvia, dr.,** atas seluruh dukungan, semangat, bantuan dan doanya selama menempuh pendidikan spesialisasi ini
13. Seluruh pasien yang telah menjadi “Guru” saya dan semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, yang telah membantu dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Akhir kata penulis mohon maaf kepada semua pihak atas kesalahan dan kekurangan dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan laporan karya akhir ini. Kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat diharapkan untuk perbaikan dan kesempurnaan karya akhir ini. Semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan semoga Allah SWT membalas semua budi baik yang telah diberikan kepada saya.

Surabaya, 28 Desember 2022

Dwita Riadini, dr.

ABSTRAK

**PERBEDAAN KADAR *GLUTAMATE DEHYDROGENASE* (GLDH)
SEBELUM DAN SETELAH TERAPI REMDESIVIR
PADA PENDERITA COVID-19**

Latar Belakang: Remdesivir (RDV) merupakan antivirus spektrum luas yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai tatalaksana pasien Covid-19, namun diketahui berpotensi menyebabkan efek toksisitas pada organ hati. Pemantauan parameter biokimia hati rutin seperti AST, ALT, Bilirubin, ALP dan GGT, dapat membantu mendeteksi adanya cedera hati pada penderita Covid-19. Adanya kerusakan hati akibat induksi obat sesuai hukum *Hy*, dicirikan dengan adanya peningkatan $ALT \geq 5$ kali nilai ambang normal atas, atau peningkatan $ALP \geq 2$ kali nilai ambang normal atas (tanpa adanya patologi tulang), atau peningkatan $ALT \geq 3$ kali dan bilirubin total ≥ 2 kali nilai ambang normal atas secara simultan. *Glutamate dehydrogenase* (GLDH) merupakan penanda yang sensitif, spesifik dan lebih dini mendeteksi adanya cedera hati dan hilangnya integritas mitokondria dibanding parameter biokimia hati lain. Penelitian ini bertujuan menganalisis kadar GLDH dan parameter biokimia hati sebelum dan setelah terapi RDV pada penderita Covid-19.

Metode: Penelitian analitik observasional dengan rancangan *kohort prospektif*, pada populasi pasien Covid-19 yang mendapat terapi RDV dan sedang di rawat di IGDM dan RIK RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode September-November 2022. Pengambilan sampel secara *consecutive sampling*. Subjek penelitian diambil darah sebanyak dua kali, yaitu sebelum terapi dan 5 hari setelah pemberian terapi RDV. Pemeriksaan kadar GLDH menggunakan metode *sandwich* ELISA, pemeriksaan kadar ALT, AST, ALP, GGT, Bilirubin direk dan total menggunakan metode spektrofotometri, menggunakan alat *Alinity C Analyzer*.

Hasil: Jumlah sampel sebanyak 34 orang dengan rerata usia $52,47 \pm 15,21$ tahun. dengan dominasi terapi konkomitan terbanyak n-asetilsistein (94,1%), antioksidan (91,2%) dan imunomodulator (82,4%). Tidak ada subjek yang mengalami cedera hati berdasarkan kriteria hukum *Hy*. Kadar GLDH dan biomarker hati sebelum dan setelah terapi RDV tidak menunjukkan perbedaan bermakna; GLDH ($p=0,945$), AST ($p=0,140$), ALT ($p=0,301$), DBI ($p=0,090$); TBI ($p=0,567$), ALP ($p=0,313$) dan GGT ($p=0,871$).. Penggunaan terapi konkomitan diduga bersifat hepatoprotektif.

Simpulan: Tidak ada bukti cedera hati akibat penggunaan terapi RDV selama 5 hari. Kadar GLDH dan parameter biomarker hati tidak mengalami perbedaan yang bermakna antara sebelum dan setelah pemberian terapi RDV pada pasien Covid-19.

Kata Kunci: GLDH, Biokimia Hati, Cedera Hati, Covid-19

ABSTRACT

DIFFERENCES IN GLUTAMATE DEHYDROGENASE (GLDH) LEVELS BEFORE AND AFTER REMDESIVIR THERAPY IN COVID-19

BACKGROUND: Remdesivir (RDV) is a broad-spectrum antiviral approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of Covid-19 patients, known to have the potential to cause toxic effects on the liver. Routine monitoring of liver biochemical parameters such as AST, ALT, bilirubin, ALP and GGT, can help detect liver injury. Drug-induced liver injury, according to Hy's law, is characterized by an increase in ALT > 5x ULN, or ALP > 2x ULN, or an increase in ALT >3x and total bilirubin >2x ULN, simultaneously. Glutamate dehydrogenase (GLDH) is a sensitive and specific hepatic marker, which can detect liver injury and loss of mitochondrial integrity earlier than other liver biochemical parameters. This study aimed to analyze GLDH levels and liver biochemical parameters before and after RDV therapy in patients with Covid-19. We also analyze several factors that affect liver function and suggest renal function.

METHODS: This study used an observational analytical with a prospective cohort design, in a population of Covid-19 patients receiving RDV therapy at the infectious emergency department and isolation ward Dr. Soetomo Surabaya for September-November. Consecutive sampling was taken. The subject had drawn blood twice; once before therapy and 5 days after receiving intravenous RDV. GLDH examination is using sandwich ELISA method, while ALT, AST, ALP, GGT, direct and total bilirubin were determined spectrophotometrically. Mann-whitney, the Wilcoxon rank test and Spearman correlation test were used to analyze the data.

RESULTS: The number of samples was 34 participants with an average age of 52.47±15.21 years. Concomitant medications were dominated by n-acetylcysteine (94.1%), antioxidants (91.2%) and immunomodulators (82.4%). None of the subjects suffered liver injury induced by RDV according to Hy's Law. Median GLDH serum levels before RDV treatment 1,14 U/L and after 5 days RDV administration 0,85 U/L (p=0,945), AST (36,4 U/L; 34,00U/L; p=0,140), ALT (30,43 U/L; 30,20 U/L; p=0,301), DBI (0,15 mg/dL; 0,24 mg/dL; p=0,090), TBI (0,49 mg/dL; 0,50 mg/dL; p=0,567), ALP (85,0 U/L; 87,5 U/L; p=0,313) dan GGT (64,5 U/L; 71,0 U/L; p=0,871). The use of concomitant medication was thought to have protective properties against hepatocytes.

CONCLUSION: After 5 days of RDV treatment, there is no evidence of liver injury. There are no significant differences in GLDH levels and other liver biomarker parameters compared to baseline. There is no difference in delta GLDH levels between groups with and without renal impairment.

KEYWORDS: GLDH, Liver Biochemistry, Remdesivir, Liver Injury, Covid-19

RINGKASAN

Remdesivir (RDV) merupakan antivirus spektrum luas yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai tatalaksana pasien Covid-19, namun diketahui berpotensi menyebabkan efek toksisitas pada organ hati. Pemantauan parameter biokimia hati rutin seperti AST, ALT, Bilirubin, ALP dan GGT, dapat membantu mendeteksi adanya cedera hati pada penderita Covid-19. Adanya kerusakan hati akibat induksi obat sesuai hukum *Hy*, dicirikan dengan adanya peningkatan *alanine transaminase* (ALT) ≥ 5 kali nilai ambang normal atas, atau peningkatan *alkali fosfatase* (ALP) ≥ 2 kali nilai ambang normal atas (tanpa adanya patologi tulang), atau peningkatan ALT ≥ 3 kali dan bilirubin total ≥ 2 kali nilai ambang normal atas secara simultan.

Glutamate dehydrogenase (GLDH) merupakan penanda yang sensitif, spesifik dan lebih dini mendeteksi adanya cedera hati dan hilangnya integritas mitokondria dibanding parameter biokimia hati lain. Sampai saat ini, belum ada penelitian yang menganalisis GLDH terhadap kerusakan hati yang disebabkan oleh penggunaan terapi RDV. Penelitian ini bertujuan menganalisis kadar GLDH dan parameter biokimia hati sebelum dan setelah terapi RDV pada penderita Covid-19, sehingga diharapkan kadar GLDH pada pasien Covid-19 dapat digunakan sebagai penanda evaluasi fungsi hati untuk mendeteksi terjadinya kerusakan hati terinduksi RDV sehingga penggunaan obat yang berpotensi hepatotoksik dapat dihindari.

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan rancangan kohort prospektif, pada populasi pasien Covid-19 yang mendapat terapi RDV dan sedang di rawat di IGDM dan RIK RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode September-November 2022. Pasien penelitian diambil dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan teknik *consecutive sampling*. Subjek penelitian diambil darah sebanyak dua kali, yaitu sebelum terapi dan 5 hari setelah pemberian terapi RDV. Pemeriksaan kadar GLDH menggunakan metode *sandwich* ELISA, pemeriksaan kadar ALT, AST, ALP, GGT, Bilirubin direk dan

total menggunakan metode spektrofotometri, menggunakan alat *Alinity C Analyzer*. Analisis statistik kelompok berpasangan menggunakan uji T berpasangan dan *Wilcoxon rank test*, kelompok tidak berpasangan menggunakan T 2 sampel bebas dan *Mann-Whitney*.

Jumlah sampel sebanyak 34 orang dengan rerata usia $52,47 \pm 15,21$ tahun. dengan dominasi terapi konkomitan terbanyak n-asetilsistein (94,1%), antioksidan (91,2%) dan imunomodulator (82,4%). Tidak ada subjek yang mengalami cedera hati berdasarkan kriteria hukum *Hy*. Kadar GLDH dan biomarker hati sebelum dan setelah terapi RDV tidak menunjukkan perbedaan bermakna; GLDH ($p=0,945$), AST ($p=0,140$), ALT ($p=0,301$), DBI ($p=0,090$); TBI ($p=0,567$), ALP ($p=0,313$) dan GGT ($p=0,871$). Penggunaan terapi konkomitan tersebut diduga bersifat hepatoprotektif. Hasil penelitian pada kelompok pasien dengan dan tanpa gangguan ginjal, juga menunjukkan kadar GLDH dan parameter biokimia hati tampak tidak berbeda signifikan antara sebelum dan setelah terapi RDV. Analisis korelasi antara kadar GLDH serum dan parameter biokimia hati pada pasien Covid-19 yang mendapat terapi RDV menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna secara statistik pada penelitian ini.

Penelitian ini menunjukkan tidak ada bukti cedera hati akibat penggunaan terapi RDV selama 5 hari. Kadar GLDH dan parameter biomarker hati tidak mengalami perbedaan yang bermakna antara sebelum dan setelah pemberian terapi RDV pada pasien Covid-19.

SUMMARY

Remdesivir (RDV) is a broad-spectrum antiviral approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of Covid-19 patients, known to have the potential to cause toxic effects on the liver. Routine monitoring of liver biochemical parameters such as AST, ALT, Bilirubin, ALP and GGT, can help detect liver injury in patients with Covid-19. Drug-induced liver injury, according to Hy's law, is characterized by an increase in ALT > 5 times the upper normal limit, or an increase in ALP > 2 times the upper normal limit (without bone pathology), or an increase in ALT > 3 times and total bilirubin > 2 times the upper normal limit, simultaneously.

Glutamate dehydrogenase (GLDH) is a sensitive, specific marker that detects liver injury and loss of mitochondrial integrity earlier than other liver biochemical parameters. This study aims to analyze GLDH levels and liver biochemical parameters before and after RDV therapy in Covid-19 patients, so it is hoped that GLDH levels in Covid-19 patients can be used as a marker for evaluating liver function to detect RDV-induced liver damage resulting in the use of potentially hepatotoxic drugs can be avoided.

It was an observational analytic study with a prospective cohort design, in a population of Covid-19 patients receiving RDV therapy and being treated at infectious emergency department and isolation ward Dr. Soetomo General Hospital Surabaya for the period September-November 2022. The subjects were drawn from the study population meeting inclusion and exclusion criteria using the consecutive sampling technique. The subjects were taken for blood twice, before therapy and 5 days after administration of RDV treatment. Analysis of GLDH levels by sandwich ELISA, examination of levels of ALT, AST, ALP, GGT, direct and total bilirubin levels by spectrophotometric, using an Alinity C Analyzer. Statistical analysis of paired groups used paired T-test and Wilcoxon rank test, unpaired groups used T 2-independent samples and Mann-Whitney.

The number of samples was 34 participants with an average age of 52.47 ± 15.21 years. Concomitant medications were dominated by n-acetylcysteine (94.1%), antioxidants (91.2%) and immunomodulators (82.4%). None of the

subjects suffered liver injury induced by RDV according to Hy's Law. Median GLDH serum levels before RDV treatment 1,14 U/L and after 5 days RDV administration 0,85 U/L ($p=0,945$), AST (36,4 U/L; 34,00U/L; $p=0,140$), ALT (30,43 U/L; 30,20 U/L; $p=0,301$), DBI (0,15 mg/dL; 0,24 mg/dL; $p=0,090$), TBI (0,49 mg/dL; 0,50 mg/dL; $p=0,567$), ALP (85,0 U/L; 87,5 U/L; $p=0,313$) dan GGT (64,5 U/L; 71,0 U/L; $p=0,871$). The use of concomitant medication was thought to have protective properties against hepatocytes. Result of studies in groups of patients with and without renal impairment also showed that there were not appear to be significantly differences in GLDH levels and liver biochemical parameters before and after RDV treatment. Correlation analysis between serum GLDH levels and liver biochemical parameters in Covid-19 patients receiving RDV therapy showed no statistically significant associations in this study.

After 5 days of RDV treatment, there is no evidence of liver injury. There are no significant differences in GLDH levels and other liver biomarker parameters compared to baseline. There is no difference in delta GLDH levels between groups with and without renal impairment.

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN.....	i
SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	ix
RINGKASAN.....	x
SUMMARY.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR TABEL.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xx
DAFTAR SINGKATAN.....	xxi
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis.....	4
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	 5
2.1 Covid-19.....	5
2.1.1 Virologi SARS-CoV-2	5
2.1.2 Replikasi SARS-CoV-2.....	6
2.1.3 Patogenesis	8
2.1.4 Manifestasi Klinis.....	11
2.1.5 Klasifikasi dan Derajat Keparahan.....	11

2.1.6	Diagnosis	13
2.1.6.1	Pemeriksaan Laboratorium.....	13
2.1.6.2	Pemeriksaan Radiologi/Pencitraan	17
2.1.7	Tatalaksana	17
2.2	Cedera Hati pada Covid-19	19
2.2.1	Cedera Hati Terkait Tatalaksana Covid-19	21
2.3	Remdesivir	23
2.4	<i>Glutamate Dehydrogenase</i> (GLDH)	26
2.5	Metode Pemeriksaan GLDH	28
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL		31
3.1	Kerangka Konseptual	31
3.2	Penjelasan kerangka konseptual.....	31
3.3	Hipotesis.....	33
BAB 4 METODE PENELITIAN.....		34
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	34
4.2	Waktu dan Lokasi Penelitian.....	34
4.2.1	Waktu Penelitian	34
4.2.2	Lokasi Penelitian	34
4.3	Populasi dan sampel penelitian	35
4.3.1	Populasi Penelitian	35
4.3.2	Sampel Penelitian	35
4.3.3	Kriteria Inklusi.....	35
4.3.4	Kriteria Eksklusi.....	35
4.3.5	Besar sampel.....	35
4.4	Variabel dan Definisi Operasional Variabel Penelitian	36
4.4.1	Variabel penelitian.....	36
4.4.2	Definisi Operasional	36
4.5	Alur Penelitian.....	40
4.6	Prosedur Penelitian.....	41
4.7	Persetujuan Etik.....	41

4.8	Metode Pemeriksaan	42
4.8.1	Pemeriksaan GLDH.....	42
4.8.2	Pemeriksaan Kadar ALT dan AST	46
4.8.3	Pemeriksaan Bilirubin Direk dan Total.....	47
4.8.4	Pemeriksaan ALP	48
4.8.5	Pemeriksaan GGT	48
4.9	Analisis Statistik.....	49
BAB 5 HASIL PENELITIAN		50
5.1	Pemantapan Mutu Alat dan Hasil Uji	50
5.1.1	Pemeriksaan GLDH.....	50
5.1.2	Pemeriksaan Biokimia Hati	51
5.2	Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....	52
5.3	Perbedaan Kadar GLDH dan parameter Biokimia Hati Sebelum dan Setelah Terapi RDV pada Pasien Covid-19	53
5.4	Hubungan Kadar GLDH dengan Parameter Biokimia Hati pada Pasien Covid-19.....	56
5.5	Perbedaan Delta GLDH berdasarkan nilai Laju Filtrasi Glomerulus pada Pasien Covid-19	56
BAB 6 PEMBAHASAN		58
6.1	Penjaminan Mutu Alat dan Hasil Uji	58
6.2	Karakteristik Umum Subjek Penelitian.....	58
6.3	Perbedaan Kadar GLDH Serum dan Parameter Biokimia Hati Sebelum dan Setelah Terapi RDV pada Pasien Covid-19	60
6.4	Hubungan Kadar GLDH dengan Parameter Biokimia Hati pada Pasien Covid-19 yang mendapat terapi RDV	65
6.5	Perbedaan Delta GLDH berdasarkan nilai Laju Filtrasi Glomerulus pada Pasien Covid-19 yang mendapat terapi RDV	66
6.6	Keterbatasan Penelitian	67

BAB 7 SIMPULAN DAN SARAN.....	68
7.1 Simpulan.....	68
7.2 Saran.....	68
 DAFTAR PUSTAKA.....	 69
Lampiran.....	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Fisiologi renin angiotensin sistem (RAS)	9
Gambar 2.2	Klasifikasi fase infeksi COVID-19	12
Gambar 2.3	Prinsip Kerja Elisa Sandwich	30
Gambar 3	Kerangka Konseptual.....	31
Gambar 4.1.	Rancangan Penelitian.....	34
Gambar 4.5	Alur Penelitian.....	40
Gambar 4.8	Prosedur pengenceran larutan standar.....	44

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi pasien Covid-19.....	13
Tabel 2.2	Ringkasan Laboratorium Pada Pasien Covid-19	14
Tabel 2.3	Kemungkinan dan Pendekatan Terkini Terapi Covid-19	18
Tabel 4.4	Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	37
Tabel 4.8.1.1	Kit reagensia GLDH.....	42
Tabel 4.8.1.3	Konsentrasi Standar.....	44
Tabel 5.2	Karakteristik Umum dan Demografi Pasien.....	52
Tabel 5.3.1	Perbedaan Kadar GLDH dan Biokimia Hati Pasien Covid-19 Sebelum dan Setelah mendapatkan Terapi RDV.....	54
Tabel 5.3.2	Perbedaan Kadar GLDH dan Biokimia Hati Pasien Covid-19 Setelah mendapatkan Terapi RDV Berdasarkan luaran pasien	55
Tabel 5.4	Hubungan GLDH dengan Parameter Biokimia Hati Pasien Covid-19	56
Tabel 5.5.1	Karakteristik Laju Filtrasi Glomerulus sebelum pemberian terapi RDV berdasarkan Derajat Keparahan Penyakit dan Luaran Akhir Pasien.....	56
Tabel 5.5.2	Perbedaan delta GLDH berdasarkan nilai laju filtrasi glomerulus.....	57

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar <i>Information For Consent</i>	74
Lampiran 2. Lembar Persetujuan Mengikuti Penelitian.....	77
Lampiran 3. Lembar Persetujuan Tindakan Medis.....	78
Lampiran 4. Lembar Pengunduran Diri.....	79
Lampiran 5. Sertifikat Kelaikan Etik.....	80
Lampiran 6. Kurva Standar Parameter GLDH.....	81
Lampiran 7. Data Subjek Penelitian	83
Lampiran 8. Data Subjek Penelitian (Kelompok <i>Drop Out</i>).....	89
Lampiran 9. Uji Statistik.....	92

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	<i>Angiotensin Converting Enzyme-2</i>
ALT	<i>Alanine Transaminase</i>
ALP	<i>Alkali Phosphatase</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
AST	<i>Aspartate Transaminase</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
CYP	<i>Cytochrome P</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GGT	<i>Gamma Glutamyl Transpeptidase</i>
GLDH	<i>Glutamate Dehydrogenase</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
MHC	<i>Major Histo Compatibility 2</i>
PCT	<i>Procalcitonin</i>
PGP	<i>P-Glycoprotein</i>
POCT	<i>Point-of-care Testing</i>
RBD	<i>Receptor Binding Domain</i>
RDV	<i>Remdesivir</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Coronaviruse-2</i>
SBCED	<i>Sulfobutylether-β-cyclodextrin</i>
TMPRSS2	<i>Transmembrane Protease Serine 2</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>