

**KARYA AKHIR**

**PERBEDAAN KADAR SDH (*SORBITOL DEHYDROGENASE*)  
SERUM SEBELUM DAN SETELAH PEMBERIAN  
REMDESIVIR PADA PASIEN COVID-19**



**Kustiah, dr**

NIM. 011818156302

**Pembimbing:**

**Dr. Puspa Wardhani, 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 SDH (*SORBITOL DEHYDROGENASE*)  
SERUM SEBELUM DAN SETELAH PEMBERIAN  
REMDESIVIR PADA PASIEN COVID-19**

**Penelitian Karya Ilmiah Akhir**

Dalam rangka memenuhi persyaratan  
Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik

**Pada  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya  
2022**

**Oleh:**

**Kustiah, dr**

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

**LEMBAR PENGESAHAN**

**KARYA AKHIR**

**“PERBEDAAN KADAR SDH (*SORBITOL DEHYDROGENASE*) SERUM  
SEBELUM DAN SETELAH PEMBERIAN REMDESIVIR PADA PASIEN  
COVID-19”**

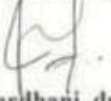
**Peneliti:**

**Kustiah, dr**  
**NIM. 011818156302**

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

**Rabu, 28 Desember 2022**

**Pembimbing I**

  
**Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K)**  
**NIP. 19750225 2006042 001**

**Pembimbing II**

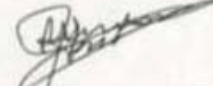
  
**Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.An.KIC**  
**NIP. 19730208 200801 1 013**

Mengetahui,

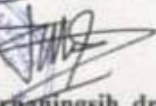
**Ketua Program Studi  
KSM Patologi Klinik  
FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo**

  
**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 Herhaningsih, dr., Sp.PK(K)**  
**NIP. 19731220 200501 2 001**



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Kustiah

NIM : 011818156302

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

Menyatakan bahwa karya tulis akhir ini adalah asli karya penulis, kecuali bagian-bagian yang merupakan acuan dan telah disebutkan sumbernya, baik teks karangan dan daftar pustaka.

Surabaya, 28 Desember 2022



Kustiah, dr  
NIM. 011818156302

### **PENETAPAN TIM PENGUJI KARYA AKHIR**

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

1. Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K)
2. Dr. Hartono, dr., Sp.PK(K), MQIH
3. Ferdy Royland Marpaung, dr., Sp.PK(K)

Pembimbing Statistik:

Atika, S.Si., M. Kes

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan karuniaNya sehingga karya akhir ini dapat terselesaikan. Karya akhir ini tentu jauh dari sempurna karena masih memiliki kekurangan dan keterbatasan. Karya akhir ini dapat terselesaikan berkat dukungan dari keluarga, pembimbing, para guru dan kerjasama dari banyak pihak.

Ucapan terima kasih dan rasa hormat yang tulus saya sampaikan kepada **Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K)** dan **Bambang Pujo Semedi, dr., Sp.An. KIC** selaku pembimbing yang telah memberikan dorongan, arahan, bantuan serta saran yang sangat bermanfaat mulai dari penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian, hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih dan rasa hormat yang tulus juga saya sampaikan kepada:

1. **Dr. Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK(K)**, sebagai Kepala Departemen Patologi Klinik FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas pengarahan serta bimbingan selama saya menempuh Pendidikan dokter spesialis ini.
2. **Dr. Puspa Wardhani, dr., Sp.PK(K)**, sebagai Kepala Program Studi (KPS) Patologi Klinik FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas pengarahan serta bimbingan selama saya menempuh Pendidikan dokter spesialis ini.
3. **Dr. Paulus Budiono Notopuro, dr., Sp.PK(K)**, sebagai Sekretaris Program Studi Patologi Klinik FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas pengarahan serta bimbingan selama saya menempuh Pendidikan dokter spesialis ini.
4. **Dr. Hartono Kahar, dr., Sp.PK(K), MQIH**, sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Sentral RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas arahan, bimbingan, serta perkenannya sehingga saya dapat belajar di Unit Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
5. Seluruh Guru Besar Patologi Klinik, **Prof. SP. Edijanto, dr., Sp.PK(K)**, **Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K)**, **Prof. Dr. Jusak Nugraha, dr., MS., Sp.PK(K)**, **Prof. Dr. Prihatini, dr., Sp.PK(K)**, dan **Prof. Dr. Soeprapto Ma'at, Drs., MS., Apt** yang telah membimbing dan

memberikan arahan selama saya menempuh Pendidikan dokter spesialis ini.

6. **Ibu Atika, S.Si, M.Kes** Dosen Departemen IKM-KP Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya sebagai Konsultan Statistik atas bimbingan metodologi penelitian dan analisis statistik pada penelitian ini.
7. **Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K), Dr. Hartono, dr., Sp.PK(K)-MQIH dan Ferdy Royland Marpaung, dr., Sp.PK(K)** yang telah bersedia menjadi penguji dan memberikan masukan serta bimbingan mulai dari pengajuan proposal sampai penelitian ini selesai.
8. Seluruh staf pengajar di Departemen Patologi Klinik FK Unair/RSUD Dr. Soetomo, **Dr. Sidarti Soehita, dr., MS., Sp.PK(K), Fery H. Sudewo, dr. Sp.PK(K), (Alm.) Djoko Marsudi, dr., Sp.PK, Leonita anniwati, dr., Sp.PK(K), Arifoel Hajat, dr., Sp.PK(K), Betty Agustina Tambunan, dr., Sp.PK(K), M. Robiul Fuadi, dr., Sp.PK(K), Ferdy R Marpaung, dr., Sp.PK(K), Diah Puspita Rini, dr., Sp.PK(K), Yulia Nadar Indrasari, dr., Sp.PK, Yessy Puspitasari, dr., Sp.PK(K), Munawaroh Fitriah, dr., Sp.PK(K), dan Dwi Rahayuningsih, dr., Sp.PK** yang telah membimbing dan memberikan arahan selama saya menempuh pendidikan spesialis ini.
9. Suami saya tercinta **Syaifullah, SH, MH** yang telah memberikan dukungan penuh, semangat, kesabaran, kasih sayang, dan doa restu selama ini, sehingga proses pendidikan ini dapat berjalan lancar.
10. Anak-anak saya, **Muhammad Satya Rizqullah, Muhammad Abrisam Tsaqib, Muhammad Yusuf dan Muhammad Khalid**, terima kasih karena selalu sehat, sabar dan sudah jadi anak baik selama mama menempuh pendidikan dokter spesialis ini. Terima kasih telah menjadi penyemangat sehingga proses pendidikan ini dapat berjalan lancar.
11. Kedua orang tua saya, yang tercinta **ir. H. Maulidin Labalo dan Hj. Darmawati**, serta mertua saya **(alm) H. Mustadiran dan (Almh) Hj. Mariyani**, Terima kasih atas dukungan, dorongan semangat dan doa yang selalu terpanjat selama saya menempuh pendidikan spesialis ini.

12. Kakak adik saya tercinta (**Almh**) **Momisari, Muhammad Iqbal, Muhammad Nuralim, dr. Sitti Rahmawati, dr. Andi Vithrani Neilufar** serta saudara-saudara ipar tercinta. Terima kasih telah menjadi *support system* terbaik bagi saya selama menempuh pendidikan dokter spesialis ini.
13. Teman-teman Angkatan MICIN **dr. Wuly, dr. Victoria, dr. Dwita, dr. Sylvia, dr. Ummi, dr. Mitha, dr. Devi** dan **dr. Prafa**. Terima kasih atas kebersamaan dan banyak pengalaman berharga yang saya dapatkan selama menempuh pendidikan dokter spesialis patologi klinik ini.
14. Kakak-kakak senior Angkatan OT **dr. Magendi, dr. Asih, dr. Erix, dr. Lauren** dan yang sudah lebih dulu menjadi Sp.PK **dr. Tea dr. Inne, dr. Malfira, dr. Sandy** dan **dr. Rangga**. Terima kasih atas arahan kakak-kakak, kebersamaan, sharing ilmunya, serta banyak pengalaman yang dibagikan selama saya menempuh pendidikan dokter spesialis ini.
15. **Seluruh PPDS Patologi Klinik, alumni, dan para analis** yang telah banyak membantu saya selama proses pendidikan.
16. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu, yang telah membantu menyelesaikan karya akhir ini

Akhir kata saya memohon maaf kepada semua pihak apabila terdapat kekurangan dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan laporan karya akhir ini serta segala kekhilafan bertutur kata maupun sikap yang kurang berkenan selama menempuh pendidikan dan kegiatan penelitian ini. Semoga karya akhir ini dapat bermanfaat dan semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada kita semua.

Surabaya, 28 Desember 2022

Kustiah, dr

## ABSTRAK

**PERBEDAAN KADAR SDH (*SORBITOL DEHYDROGENASE*) SERUM  
SEBELUM DAN SETELAH PEMBERIAN REMDESIVIR PADA PASIEN  
COVID-19**

**Pendahuluan:** Antivirus remdesivir berpotensi menyebabkan cedera hati pada pasien Covid-19 yang umumnya terlihat dengan peningkatan alanine aminotransferase (ALT) dan aspartate aminotransferase (AST). *Sorbitol dehydrogenase* (SDH) merupakan enzim sitoplasma hati dan dapat meningkat pada cedera hati akut, sehingga diusulkan sebagai biomarker alternatif pada cedera hati. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan kadar SDH serum dan enzim hati lainnya sebelum dan sesudah terapi remdesivir pada pasien Covid-19.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi analitik kohort observasional prospektif yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Jawa Timur bulan September dan November 2022 pada 34 pasien covid-19 (diuji positif dengan RT-PCR) dan mendapat terapi antivirus selama minimal 5 hari. Pengambilan darah dilakukan dua kali, sebelum terapi remdesivir dan setelah minimal 5 hari terapi remdesivir. Pemeriksaan kadar SDH dengan metode *sandwich* ELISA dan kadar enzim liver AST, ALT, bilirubin direk, bilirubin total, alkaline phosphatase (ALP) dan gamma-glutamyl transferase (GGT) dengan Alinity c analyzer. Analisis statistik dilakukan dengan uji *Wilcoxon* dan uji *Spearman*.

**Hasil:** Subjek penelitian berjumlah 34 orang; 18 laki-laki dan 16 perempuan dengan median usia 52 tahun. Median kadar SDH serum sebelum dan sesudah terapi berturut-turut adalah 0,75 U/L dan 0,85 U/L. Median selisih AST, ALT, bilirubin direk, bilirubin total, ALP dan GGT berturut-turut adalah -3,75 mg/dL; -2 mg/dL; 0,045 mg/dL; 0,05 mg/dL; -3,5 mg/dL; -1 mg/dL. Tidak ada perbedaan yang signifikan pada kadar SDH ( $p=0,984$ ), AST ( $p=0,140$ ), ALT ( $p=0,301$ ), Bilirubin total ( $p=0,567$ ), Bilirubin direk ( $p=0,091$ ), ALP ( $p=0,313$ ) dan GGT ( $p=0,871$ ) sebelum dan sesudah terapi remdesivir. Hasil yang tidak jauh berbeda diperlihatkan juga pada analisis berdasarkan kategori komorbid, tingkat keparahan dan luaran. Tidak ada korelasi antara tingkat SDH dan enzim hati lain ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Tidak ada perbedaan kadar SDH dan biomarker biokimia fungsi hati sebelum dan setelah pemberian terapi antivirus remdesivir pada penderita Covid-19.

**Kata Kunci:** Covid-19, Remdesivir, SDH

**ABSTRACT****THE DIFFERENCES IN THE LEVELS OF SDH (SERUM SORBITOL DEHYDROGENASE) BEFORE AND AFTER ADMINISTRATION OF REMDESIVIR IN PATIENTS COVID-19**

**Introduction:** The antiviral remdesivir has the potential to cause drug-induced liver injury in Covid-19 patients as seen in increased alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). Sorbitol dehydrogenase (SDH) is a cytoplasmic liver enzyme and can increased in acute liver injury, so it has been proposed as an alternative biomarker in liver injury. This study aimed to analyze the differences in serum SDH levels and other liver enzymes before and after remdesivir therapy in Covid-19 patients.

**Methods:** This study was a prospective cohort analytic observational conducted at RSUD Dr. Soetomo Surabaya, East Java between September and November 2022 in 34 covid-19 patients (tested positive by RT-PCR) and have received antiviral therapy for at least 5 days. Blood samples were taken on the first day of treatment (before remdesivir therapy) and after a minimum of 5 days of remdesivir therapy, then SDH levels were measured using the sandwich ELISA method and other liver enzyme; AST, ALT, direct bilirubin, total bilirubin, alkaline phosphatase (ALP) and gamma-glutamyl transferase (GGT) levels with an Alinity c analyzer. Statistical analysis was performed by Wilcoxon test and Spearman test.

**Results:** There were 34 subjects, 18 males and 16 females with median ages 52 years. The median of serum SDH before and after therapy respectively was 0,75 U/L and 0,85 U/L. The median difference of AST, ALT, direct bilirubin, total bilirubin, ALP and GGT respectively were -3,75 mg/dL; -2 mg/dL; 0,045 mg/dL; 0,05 mg/dL; -3,5 mg/dL; -1 mg/dL. There was no statistically significant difference in the levels of SDH ( $p=0.984$ ), AST ( $p=0.140$ ), ALT ( $p=0.301$ ), total bilirubin ( $p=0.567$ ), direct bilirubin ( $p=0.091$ ), ALP ( $p=0.313$ ) and GGT ( $p=0.871$ ) before and after remdesivir therapy. Similar results were also shown in the analysis based on comorbid categories, severity and outcome. There was no correlation between SDH levels and other liver enzymes ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** There was no difference in SDH levels and biochemical biomarkers of liver function before and after administration of remdesivir antiviral therapy in patients with Covid-19.

**Keywords:** Covid-19, Remdesivir, SDH

## RINGKASAN

Remdesivir merupakan antivirus analog nukleotida yang digunakan untuk terapi *Coronavirus disease-19* (Covid-19) menunjukkan potensi *drug induced liver injury* (DILI). Beberapa penelitian menjelaskan efek samping yang sering ditemukan pada penggunaan remdesivir adalah peningkatan *Alanine aminotransferase* (ALT) dan *Aspartat aminotransferase* (AST) dengan insiden sekitar 6-23%. Gambaran klinis DILI dapat menyerupai penyakit hati lainnya sehingga sulit untuk penegakan diagnosis. Biomarker fungsi hati yang umum digunakan yaitu AST dan ALT, namun parameter ini tidak spesifik.

Biomarker alternatif yang lebih spesifik diperlukan untuk mendeteksi dan membantu penegakkan diagnosis DILI. *Sorbitol dehydrogenase* (SDH) merupakan enzim yang terutama terdapat di sitoplasma hepatosit, dan hanya sekitar 20% terdapat di ginjal dan vesikula seminalis. Kadar SDH dalam serum normal biasanya sangat rendah tetapi meningkat selama episode akut kerusakan hepatosit sehingga SDH dapat menjadi indikator spesifik kerusakan hepatosit. Selain itu, sampai saat ini belum ada penelitian yang menilai kadar SDH sebagai biomarker cedera hati pada pemberian antivirus khususnya remdesivir. Hal ini mendasari peneliti untuk melakukan penelitian untuk mengevaluasi kadar SDH sebelum dan sesudah pemberian terapi antivirus remdesivir terhadap cedera hati.

Penelitian ini merupakan studi analitik kohort observasional prospektif yang dilakukan di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Jawa Timur antara bulan September dan November 2022 pada 34 pasien covid-19 (diuji positif dengan RT-PCR) dan telah menerima terapi antivirus selama minimal 5 hari. Pengambilan darah dilakukan dilakukan pada hari pertama perawatan (sebelum terapi remdesivir) dan setelah minimal 5 hari terapi remdesivir, selanjutnya dilakukan pengukuran kadar SDH dengan metode *sandwich* ELISA dan kadar enzim liver AST, ALT, bilirubin direk, bilirubin total, alkaline phosphatase (ALP) dan gamma-glutamyl transferase (GGT) dengan Alinity c analyzer. Analisis statistik dilakukan dengan uji *Wilcoxon* dan uji *Spearman*.

Hasil uji *Wilcoxon* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik pada kadar SDH ( $p=0,984$ ), AST ( $p=0,140$ ), ALT ( $p=0,301$ ), Bilirubin total ( $p=0,567$ ), Bilirubin direk ( $p=0,091$ ), ALP ( $p=0,313$ ) dan GGT

( $p=0,871$ ) sebelum dan sesudah terapi remdesivir. Hasil yang tidak jauh berbeda diperlihatkan juga pada analisis berdasarkan kategori komorbid, tingkat keparahan dan luaran. Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara kadar SDH dengan biomarker fungsi hati, baik pada kondisi sebelum terapi maupun sesudah terapi Remdesivir ( $p > 0,05$ ).

Penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan kadar SDH maupun biomarker fungsi hati, sebelum dan setelah pemberian terapi remdesivir pada pasien Covid-19. Penelitian lanjut diperlukan untuk menilai aktivitas SDH maupun biomarker fungsi hati dengan jumlah subjek penelitian yang lebih besar.

## SUMMARY

Remdesivir is an antiviral nucleotide analog used for the treatment of Coronavirus disease-19 (Covid-19) has shown the potential to cause drug-induced liver injury. Several studies describe the most common remdesivir side effects are increase in alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) with an incidence ranging from 6 to 23%. The clinical features of DILI can mimic other liver diseases, making it difficult to diagnose. The liver function biomarkers that are commonly used are AST and ALT, but these parameters are not specific.

The alternative biomarkers that more specific are needed to detect and assist in the diagnosis of DILI. Sorbitol dehydrogenase (SDH) is an enzyme that is mainly present in the cytoplasm of hepatocytes, and only about 20% is present in the kidney and seminal vesicles. SDH levels in normal serum are usually very low but increase during acute episodes of hepatocyte damage so that SDH can be a specific indicator of hepatocyte damage. In addition, until now there has been no study assessing SDH levels as a biomarker of liver injury in the administration of antivirals, especially remdesivir. This underlies the researchers to conduct a study to evaluate SDH levels before and after administration of remdesivir antiviral therapy.

This is prospective observational cohort analytic study conducted at RSUD Dr. Soetomo Surabaya, East Java between September and November 2022. In this study, 34 Covid-19 patients (RT-PCR confirmed) were collected as a research subjects and had received antiviral therapy for at least 5 days. SDH levels were measured using the sandwich ELISA method (mybisource®) and levels of biochemical parameters of liver function with an Alinity c analyzer (Abbott®). Statistical analysis used the Shapiro Wilk test to test data normality, the different test used Wilcoxon and the correlation test used Spearman test.

The results of the Wilcoxon test showed that there was no significant difference in SDH levels before and after remdesivir therapy in Covid-19 patients. Likewise, there was no significant difference in the levels of liver function biomarkers before and after remdesivir therapy with  $p > 0.05$ . The results of the Spearman correlation test showed that there was no significant correlation

between SDH levels and liver function biomarkers, both before and after Remdesivir therapy ( $p > 0.05$ ).

This study concluded that there were no differences in SDH levels or liver function biomarkers before and after receiving remdesivir therapy in Covid-19 patients. Further research is needed to assess SDH activity and liver function biomarkers with a larger number of study subjects.

## DAFTAR ISI

|                                                    |                                     |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------|
| SAMPUL LUAR .....                                  | i                                   |
| SAMPUL DALAM .....                                 | i                                   |
| LEMBAR PENGESAHAN .....                            | ii                                  |
| PERNYATAAN KEASLIAN KARYA TULIS AKHIR ....         | <b>Error! Bookmark not defined.</b> |
| KATA PENGANTAR .....                               | v                                   |
| ABSTRAK .....                                      | viii                                |
| ABSTRACT .....                                     | ix                                  |
| RINGKASAN .....                                    | x                                   |
| SUMMARY .....                                      | xii                                 |
| DAFTAR ISI.....                                    | xiv                                 |
| DAFTAR GAMBAR .....                                | xv                                  |
| DAFTAR TABEL .....                                 | xvi                                 |
| DAFTAR LAMPIRAN.....                               | xvii                                |
| DAFTAR SINGKATAN .....                             | xviii                               |
| BAB 1 .....                                        | 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 .....                                        | 5                                   |
| TINJAUAN PUSTAKA .....                             | 5                                   |
| 2.1 <i>Coronavirus Disease -19</i> (Covid-19)..... | 5                                   |
| 2.1.1. Epidemiologi.....                           | 5                                   |
| 2.1.2. Etiologi.....                               | 6                                   |
| 2.1.3. Patofisiologi .....                         | 8                                   |
| 2.1.4. Gejala klinis .....                         | 10                                  |

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.5. Penatalaksanaan Covid-19 .....                            | 12 |
| 2.2 <i>Drug Induced Liver Injury</i> (DILI) .....                | 13 |
| 2.2.1 Definisi dan Etiologi .....                                | 13 |
| 2.2.2 Tipe Drug induced liver injury .....                       | 14 |
| 2.2.4 Diagnosis.....                                             | 16 |
| 2.2.5 Biomarker fungsi hati rutin.....                           | 16 |
| 2.2.6 Sorbitol Dehidrogenase (SDH) .....                         | 17 |
| 2.3 Remdesivir .....                                             | 20 |
| 2.3.1 Farmakodinamik dan farmakokinetik remdesivir .....         | 20 |
| 2.3.2 Metabolisme remdesivir.....                                | 21 |
| 2.3.2 Remdesivir dan Covid-19 .....                              | 22 |
| 2.4 Matriks Penelitian .....                                     | 24 |
| BAB 3 .....                                                      | 26 |
| KERANGKA KONSEPTUAL .....                                        | 26 |
| 3.1. Kerangka Konseptual .....                                   | 26 |
| 3.2. Penjelasan kerangka konseptual.....                         | 27 |
| 3.3. Hipotesis Penelitian.....                                   | 29 |
| BAB 4 .....                                                      | 30 |
| METODE PENELITIAN.....                                           | 30 |
| 4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian .....                        | 30 |
| 4.2. Waktu dan Lokasi Penelitian .....                           | 30 |
| 4.2.1. Waktu penelitian .....                                    | 30 |
| 4.2.2 Lokasi Penelitian.....                                     | 30 |
| 4.3. Populasi, Sampel dan Penelitian .....                       | 31 |
| 4.3.1. Populasi Penelitian.....                                  | 31 |
| 4.3.2. Sampel Penelitian.....                                    | 31 |
| 4.3.3 Spesimen penelitian .....                                  | 32 |
| 4.4 Kriteria penelitian.....                                     | 32 |
| 4.4.1. Kriteria Inklusi .....                                    | 32 |
| 4.4.2. Kriteria Eksklusi .....                                   | 32 |
| 4.5. Variabel dan Definisi Operasional Variabel Penelitian ..... | 33 |
| 4.5.1. Variabel penelitian.....                                  | 33 |
| 4.5.2. Definisi operasional.....                                 | 34 |
| 4.6. Alur Penelitian .....                                       | 37 |

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.7. Prosedur Pemeriksaan .....                                                                     | 38 |
| 4.7.1. Pengambilan sampel .....                                                                     | 38 |
| 4.7.2 Pemeriksaan SDH Metode Sandwich ELISA .....                                                   | 38 |
| 4.7.2.1 Kit Reagensia .....                                                                         | 38 |
| 4.7.2.2 Prinsip pemeriksaan .....                                                                   | 39 |
| 4.7.2.3 Prosedur pemeriksaan.....                                                                   | 39 |
| 4.7.2.1. Pemeriksaan parameter biokimia fungsi hati.....                                            | 41 |
| 4.8. Pengumpulan dan Penyajian Data.....                                                            | 44 |
| 4.8.1 Pengumpulan data.....                                                                         | 44 |
| 4.8.2 Penyajian data .....                                                                          | 44 |
| 4.9 Analisis Statistik .....                                                                        | 45 |
| BAB 5 .....                                                                                         | 46 |
| HASIL PENELITIAN.....                                                                               | 46 |
| 5.1 Penjaminan Mutu .....                                                                           | 46 |
| 5.1.1 Penjaminan Mutu Pemeriksaan SDH dengan metode ELISA .....                                     | 46 |
| 5.1.2 Penjaminan Mutu Pemeriksaan parameter fungsi hati dengan Alinity c analyzer,<br>Abbott® ..... | 46 |
| 5.2 Karakteristik Subyek Penelitian.....                                                            | 47 |
| 5.3 Hasil Uji Normalitas Data .....                                                                 | 48 |
| 5.4 Perbedaan kadar SDH dan enzim hati lainnya sebelum dan sesudah terapi<br>remdesivir.....        | 49 |
| 5.5 Korelasi kadar SDH dengan kadar glukosa darah sebelum dan sesudah terapi<br>remdesivir.....     | 49 |
| 5.6. Korelasi kadar SDH dengan biomarker fungsi hati .....                                          | 52 |
| BAB 6 .....                                                                                         | 53 |
| PEMBAHASAN .....                                                                                    | 53 |
| 6.1 Penjaminan Mutu Hasil Pemeriksaan .....                                                         | 53 |
| 6.2 Karakteristik Subyek Penelitian.....                                                            | 53 |
| 6.3 Perbedaan SDH dan biomarker fungsi hati sebelum dan sesudah terapi<br>Remdesivir .....          | 54 |
| 6.5. Korelasi kadar SDH dengan biomarker fungsi hati .....                                          | 57 |
| 6.6. Keterbatasan penelitian .....                                                                  | 57 |
| BAB 7 .....                                                                                         | 58 |
| SIMPULAN DAN SARAN .....                                                                            | 58 |
| 7.1. Simpulan .....                                                                                 | 58 |

|                      |    |
|----------------------|----|
| 7.2. Saran.....      | 58 |
| DAFTAR PUSTAKA ..... | 59 |
| LAMPIRAN .....       | 62 |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2.1. Struktur fisik dan genom SARSCov-2 .....      | 7  |
| Gambar 2.2. Jalur Metabolisme <i>Polyol</i> .....         | 18 |
| Gambar 2.3. Struktur dan mekanisme kerja remdesivir ..... | 21 |
| Gambar 2.4. Metabolisme remdesivir di hepatosit .....     | 22 |
| Gambar 3.1. Kerangka Konseptual .....                     | 26 |
| Gambar 4.1. Rancangan Penelitian .....                    | 30 |
| Gambar 4.2. Alur Penelitian .....                         | 37 |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 2.1. Klasifikasi pasien Covid-19.....                                                           | 11 |
| Tabel 2.2 Tipe drug induced liver injury.....                                                         | 15 |
| Tabel 2.3. Matriks penelitian.....                                                                    | 25 |
| Tabel 4.1 Definisi Operasional Variabel .....                                                         | 34 |
| Tabel 4.2 Spesifikasi kit ELISA mybiosource® .....                                                    | 38 |
| Tabel 5.1 Karakteristik subyek penelitian .....                                                       | 48 |
| Tabel 5.2 Hasil uji normalitas data .....                                                             | 49 |
| Tabel 5.3 Perbedaan kadar SDH sebelum dan sesudah terapi remdesivir .....                             | 49 |
| Tabel 5.4 Perbedaan kadar SDH sebelum dan sesudah terapi remdesivir .....                             | 50 |
| Tabel 5.4 Korelasi kadar SDH dan biomarker fungsi hati sebelum dan sesudah<br>terapi remdesivir ..... | 50 |

## DAFTAR LAMPIRAN

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Lampiran 1: Sertifikat Etik .....                                           | 62 |
| Lampiran 2: Form <i>Information for consent</i> .....                       | 63 |
| Lampiran 3: Form persetujuan ikut dalam penelitian (Informed consent) ..... | 64 |
| Lampiran 4: Form persetujuan tindakan medis .....                           | 65 |
| Lampiran 5: Form pengunduran diri sebagai subjek penelitian .....           | 66 |
| Lampiran 6: Analisis Statistik.....                                         | 67 |

## DAFTAR SINGKATAN

|            |                                                            |
|------------|------------------------------------------------------------|
| Covid-19   | : <i>Corona virus diseases - 19</i>                        |
| SARS COV-2 | : <i>Severe acute respiratory syndrome corona virus -2</i> |
| SARS       | : <i>Severe acute respiratory syndrome</i>                 |
| MERS       | : <i>Middle East respiratory syndrome</i>                  |
| WHO        | : <i>World health organizations</i>                        |
| FDA        | : <i>Food and drug administrations</i>                     |
| EMA        | : <i>European medicine agent</i>                           |
| ALT        | : <i>Alanine aminotransferase</i>                          |
| AST        | : <i>Aspartat aminotransferase</i>                         |
| DILI       | : <i>Drug induced hati injury</i>                          |
| ACE-2      | : <i>Angiotensin-converting enzyme-2</i>                   |
| APC        | : <i>Antigen presenting cell</i>                           |
| ARDS       | : <i>Acute respiratory distress syndrome</i>               |
| IFN        | : <i>Interferon</i>                                        |
| IL         | : <i>Interleukin</i>                                       |
| MERS Cov   | : <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>      |
| MHC        | : <i>Major histocompatibility complex</i>                  |
| RBD        | : <i>Receptor binding domain</i>                           |
| NP         | : <i>nukleoprotein</i>                                     |
| ORF        | : <i>Open reading frame</i>                                |
| PAMP       | : <i>Pathogen associated molecular pattern</i>             |
| ERGIC      | : <i>Endoplasmic reticulum golgi compartement</i>          |
| ULN        | : <i>Upper limit normal</i>                                |
| RdRp       | : <i>RNA-dependent RNA polymerase</i>                      |
| NIH        | : <i>National institute of health</i>                      |
| CDC        | : <i>Center for disease control</i>                        |
| IGDM       | : <i>Instalasi gawat darurat menular</i>                   |
| RIK        | : <i>Ruang isolasi khusus</i>                              |
| IFCC       | : <i>International Federation of Clinical Chemistr</i>     |