

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Remdesivir merupakan antivirus analog nukleotida yang digunakan untuk terapi *Coronavirus disease-19* (Covid-19) yang disebabkan oleh *Severe acute coronavirus-2* (SARS Cov-2). Data mengenai potensi hepatotoksik remdesivir saat ini terbatas, dan belum ada penelitian khusus yang dilakukan untuk mengevaluasi penggunaannya pada pasien dengan gangguan hati. *Food and Drug Administration* (FDA) telah memperingatkan tentang insiden peningkatan enzim hati pada penderita yang diobati dengan remdesivir, yang menunjukkan potensi *drug induced liver injury* (DILI) (EMA., 2020). 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% (Antinori *et al.*, 2020; Goldman *et al.*, 2020; Grein *et al.*, 2020). Peningkatan ini umumnya bersifat sementara dan reversibel sehingga jarang dikaitkan dengan cedera hati yang tampak secara klinis, dan tertutupi oleh efek sistemik Covid-19.

Patogenesis cedera hati pada penderita Covid-19 masih belum jelas. Beberapa mekanisme telah dihipotesiskan untuk menjelaskan patogenesis cedera hati terkait dengan Covid-19 salah satunya adalah cedera hati yang diinduksi penggunaan obat (Aleem *et al.*, 2021; Cai *et al.*, 2021). *Drug-induced liver injury* (DILI) memberikan tantangan besar karena dapat hadir dengan berbagai fenotipe, menyerupai hampir setiap penyakit hati lainnya dan tidak memiliki biomarker

spesifik untuk diagnosis sebelum dan setelah pemberian terapi remdesivir pada penderita Covid-19. Gambaran klinis yang paling sering adalah episode akut yang menyerupai hepatitis virus atau sindrom kolestatik akut dan pada sebagian kecil kasus berkembang menjadi kerusakan kronis. Gagal hati akut dapat terjadi pada 4% sampai 14% kasus DILI (Olry *et al.*, 2020; Aleem *et al.*, 2021).

Peningkatan sementara transaminase dan/atau enzim hati lainnya dapat terjadi pada penderita Covid-19 dalam kisaran 10,5–53,1% (Huang *et al.*, 2020). Peningkatan kadar ALT dan AST merupakan indikasi adanya kerusakan hepatoseluler, sementara kadar bilirubin serum menunjukkan kapasitas sekresi hati. Pada Covid-19 juga dapat ditemukan cedera sel kolangiosit, terutama ditandai dengan proliferasi saluran empedu, penyumbatan saluran empedu dan peningkatan nilai *gamma-glutamyl transpeptidase* (GGT) dan *alkaline phosphatase* (ALP) (Nardo *et al.*, 2021). Biomarker serum tersebut umum digunakan dalam diagnosis DILI, namun biomarker ini tidak spesifik dan/atau tidak memberikan informasi mengenai mekanisme cedera hati. Oleh karena itu, penting untuk mencari biomarker fungsi hati lain sebagai biomarker alternatif untuk mendeteksi dan membantu penegakkan diagnosis DILI. *Sorbitol dehydrogenase* (SDH) merupakan enzim yang dapat mengkatalisis reaksi reduksi oksidasi reversibel dari sorbitol, fruktosa, dan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH). Enzim ini terutama terdapat di sitoplasma dan mitokondria hati, 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 sel hati dan parenkim (Church *et al.*, 2019; Fu *et al.*, 2020).

Pemantauan biomarker fungsi hati pada penderita Covid-19 dapat membantu mendeteksi adanya kerusakan/cedera hati sehingga dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas. Tantangan terkait dengan biomarker saat ini adalah bahwa peningkatannya tidak terbatas pada DILI dan dapat terjadi pada bentuk lain dari penyakit hati dan juga dalam kasus kerusakan otot jantung atau rangka. Oleh karena itu diperlukan pemantauan biomarker cedera hati yang spesifik untuk dapat mendeteksi cedera hati. Selain itu, sampai saat ini belum ada penelitian yang menilai kadar SDH sebagai biomarker kerusakan 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 kerusakan hati.

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah terdapat perbedaan kadar SDH sebelum dan setelah pemberian terapi remdesivir pada penderita Covid-19?
- 2) Apakah terdapat perbedaan kadar biomarker fungsi hati (AST, ALT, bilirubin total, bilirubin direk, ALP, GGT) sebelum dan setelah pemberian terapi remdesivir pada penderita Covid-19?
- 3) Apakah terdapat korelasi antara kadar SDH dengan kadar biomarker fungsi hati (AST, ALT, bilirubin total, bilirubin direk, ALP dan GGT) sebelum dan setelah terapi remdesivir pada penderita Covid-19?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan kadar SDH dan biomarker biokimia fungsi hati (AST, ALT, bilirubin total bilirubin direk, ALP dan GGT) sebelum dan setelah pemberian terapi antivirus remdesivir pada penderita Covid-19

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menganalisis perbedaan kadar SDH sebelum dan setelah pemberian terapi remdesivir pada penderita Covid-19.
- b. Menganalisis perbedaan kadar biomarker fungsi hati (AST, ALT, bilirubin total, bilirubin direk, ALP dan GGT) sebelum dan setelah pemberian terapi remdesivir pada penderita Covid-19.
- c. Menganalisis korelasi antara kadar SDH dengan kadar biomarker fungsi hati (AST, ALT, Bilirubin total, dan Bilirubin direk, ALP dan GGT) sebelum dan setelah pemberian terapi remdesivir pada penderita Covid-19

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan menambah wawasan dan pustaka dibidang kedokteran laboratorium mengenai pengaruh pemberian terapi antivirus pada penderita terkonfirmasi Covid-19 terhadap parameter laboratorium SDH dan biomarker fungsi hati serta dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan berkontribusi menggambarkan nilai diagnostik klinis cedera hati pada penderita Covid-19 yang mendapatkan terapi antivirus (remdesivir).