



Hubungan *Neutrophil Lymphocyte Ratio*, *Platelet Lymphocyte Ratio*, dan Ferritin dengan Pemberian Remdesivir pada Pasien Covid-19 dengan Peningkatan Transaminase

Relationship between *Neutrophil Lymphocyte Ratio*, *Platelet Lymphocyte Ratio*, and Ferritin with Remdesivir Treatment in Covid-19 Patients with Increased Transaminase

Linda W. A. Rotty,¹ Decky Andrea,² Fujiyanto,² Harlinda Haroen,¹ Pearla Lasut,¹ Cecilia Hendratta,¹ Agung Nugroho,³ Efata Polii⁴

¹Divisi Hematologi Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

³Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

⁴Divisi Pulmologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

Email: decky.andrea@gmail.com

Received: March 1, 2023; Accepted: July 28, 2023; Published online: July 30, 2023

Abstract: Remdesivir is used as the treatment for coronavirus disease 2019 (Covid-19). Moreover, its pharmacological effect has an impact on the improvement of inflammatory biomarkers. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), and ferritin are simple inflammation parameters that are widely available and can describe inflammation in Covid-19 patients. This cross-sectional study involved 52 Covid-19 patients at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital from March 2020 to March 2021. Blood tests were performed on the day before remdesivir administration and one week after administration. The results obtained a significant correlation between NLR and PLR with a value of $r=0.641-0.670$ ($p<0.001$) before and after administration of remdesivir. In all patients there was a decrease in ferritin with remdesivir administration ($\Delta = -111.41$). In conclusion, there are decreases in NLR, PLR and ferritin values in Covid-19 patients with increased transaminase after being treated with remdesivir, especially living patients.

Keywords: remdesivir; coronavirus disease 2019 (Covid-19); platelet lymphocyte ratio; neutrophil lymphocyte ratio; ferritin

Abstrak: Remdesivir termasuk dalam tatalaksana *coronavirus disease 2019* (Covid-19). Efek farmakologik remdesivir juga berdampak terhadap perbaikan biomarker inflamasi. *Neutrophil lymphocyte ratio* (NLR), *platelet lymphocyte ratio* (PLR), dan ferritin merupakan parameter inflamasi sederhana yang banyak tersedia dan dapat menggambarkan inflamasi pada pasien Covid-19. Studi potong lintang ini menelaah 52 pasien Covid-19 di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou sejak Maret 2020 hingga Maret 2021. Pemeriksaan darah diambil pada hari sebelum pemberian remdesivir dan satu minggu setelah pemberian. Hasil penelitian mendapatkan korelasi bermakna antara NLR dan PLR dengan nilai $r=0,641-0,670$ ($p<0,001$) baik sebelum dan setelah pemberian remdesivir. Pada keseluruhan pasien terdapat penurunan ferritin dengan pemberian remdesivir ($\Delta=-111,41$). Simpulan penelitian ini ialah terdapat penurunan nilai NLR, PLR dan ferritin pada pasien Covid-19 setelah diberikan remdesivir terutama pasien hidup.

Kata kunci: remdesivir; *coronavirus disease 2019* (Covid-19); *platelet lymphocyte ratio*; *neutrophil lymphocyte ratio*; ferritin

PENDAHULUAN

Pengembangan pendekatan dan tatalaksana untuk mengatasi pandemi COVID-19 masih terus berlanjut. Dari sekian banyak pilihan, remdesivir terbukti efektif untuk melawan infeksi virus SARS-CoV-2 sebab memiliki kinerja antivirus *broad-spectrum* yaitu membentuk ikatan dengan protein membran (Mprotein), *RNA-dependent RNA polymerase* (RDRP) dan protease utama (Mprotease) pada virus.¹ Covid-19 berhubungan dengan peningkatan kadar enzim hati, sama halnya dengan pemberian remdesivir, namun, peningkatan kadar enzim hati tidak menjadi kontraindikasi absolut apabila kadar SGOT dan SGPT tidak melebihi 10 kali batas normal.^{2,3}

Pemberian remdesivir berkaitan dengan perbaikan kondisi pasien yang dinilai dari evaluasi *biomarker* inflamasi seperti *neutrophils-lymphocytes ratio* (NLR), *platelets-lymphocytes ratio* (PLR) dan feritin.^{4,5} Pemeriksaan NLR telah banyak digunakan sebagai faktor prognostik pada berbagai kondisi, termasuk pada Covid-19. Peningkatan kadar NLR yang tinggi dikaitkan dengan durasi rawat di rumah sakit yang lebih lama, kebutuhan oksigen, dan penundaan eliminasi virus dari tubuh. Penanda ini cukup banyak digunakan sebab terbukti memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang paling baik dibandingkan penanda leukosit lainnya, serta lebih terjangkau dibandingkan pemeriksaan lain seperti D-dimer, IL-6 dan *C-reactive protein* (CRP).⁶⁻⁸ Pemeriksaan lain yang juga cukup terjangkau ialah PLR. Walaupun dianggap kurang efektif dibandingkan NLR, PLR terbukti menjadi pemeriksaan yang lebih baik dibandingkan pemeriksaan leukosit secara umum. Pada Covid-19, PLR memberikan gambaran agregasi dan jalur inflamasi yang berlangsung dalam tubuh. Khususnya pada Covid-19, kadar PLR yang tinggi telah dikaitkan pada derajat keparahan penyakit lebih berat yang terlihat dari waktu penyembuhan pneumonia lebih lama.⁹ Feritin ialah penanda terjadinya gangguan imun melalui efek immunosupresif dan pro-inflamasi yang dimiliki, berkaitan dengan insiden badai sitokin yang lebih tinggi, dan juga menjadi penanda untuk replikasi virus. Komariah et al¹⁰ melaporkan bahwa peningkatan feritin berkaitan dengan derajat keparahan Covid-19 dan merupakan prediktor terjadinya komplikasi yang mengancam jiwa.¹⁰⁻¹² Untuk hal tersebut, maka penulis terdorong untuk mengeksplorasi hubungan NLR, PLR, dan feritin dengan pemberian remdesivir pada pasien Covid-19 dengan peningkatan transaminase.

METODE PENELITIAN

Studi ini dilakukan dengan desain potong lintang pada 52 pasien. Data diambil dari semua rekam medis yang terkonfirmasi Covid-19 yang dirawat dan diterapi dengan remdesivir di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Kriteria inklusi meliputi seluruh pasien Covid-19 dengan peningkatan enzim transaminase kurang dari lima kali dan belum pernah mendapatkan terapi remdesivir sebelumnya dalam periode satu tahun, yang diambil sejak Maret 2020 hingga Maret 2021. Kriteria eksklusi meliputi pasien Covid-19 dengan komorbid sirosis hepatitis dan data rekam medis yang tidak lengkap. Konfirmasi infeksi Covid-19 dilakukan dengan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR). Data pasien yang diambil meliputi jenis kelamin, usia, durasi rawat inap, komorbiditas, kadar *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT), *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT), NLR, PLR dan feritin. Pemeriksaan darah diambil dua kali, pada hari yang sama sebelum pasien diberikan remdesivir dan satu minggu setelahnya. Data penelitian dianalisis dengan uji Wilcoxon dan korelasi Spearman dengan nilai $p < 0,05$ untuk menentukan kemaknaan.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 memperlihatkan sebanyak 52 pasien yang diikuti-sertakan dalam penelitian ini dan didapatkan lebih banyak pasien laki-laki dibandingkan perempuan dengan perbandingan 1:2,25. Rerata usia pasien ialah $50,54 \pm 14,381$ tahun dengan lama perawatan $13,56 \pm 8,016$ hari. Hasil pemeriksaan NLR, PLR dan feritin pada laki-laki cenderung lebih tinggi daripada perempuan (NLR $11,74 \pm 15,538$ dibandingkan $7,82 \pm 5,401$; PLR $361,48 \pm 533,735$ dibandingkan $250,57 \pm 161,548$; dan feritin $1,309,67 \pm 724,623$ dibandingkan $1.100,43 \pm 724,526$), akan tetapi tidak bermakna. Terdapat korelasi positif bermakna antara PLR dengan usia dan durasi hospitalisasi walaupun korelasinya tergolong lemah ($r = 0,284$ dan $r = 0,295$ secara berurutan). Nilai NLR juga

memiliki korelasi positif yang bermakna secara statistik, namun tergolong lemah ($r=0,231$). Feritin memiliki korelasi negatif yang bermakna dengan hospitalisasi, namun juga tergolong lemah ($r=-0,316$). Tidak terdapat korelasi bermakna antara komorbiditas dengan NLR, PLR, ataupun feritin. Enzim hati ditemukan berkorelasi bermakna dengan NLR dan PLR, namun tidak berkorelasi dengan feritin. SGOT berkorelasi sangat kuat dengan NLR ($r=0,832$; $p<0,001$), dan berkorelasi sedang dengan PLR ($r=0,507$; $p<0,001$). SGOT berkorelasi kuat dengan NLR ($r=0,672$; $p<0,001$) dan berkorelasi sedang dengan PLR ($r=0,474$; $p<0,001$). Korelasi NLR dan PLR juga ditemukan bermakna, dengan kekuatan korelasi kuat ($r=0,67$; $p<0,001$).

Tabel 1. Karakteristik pasien Covid -19 dan status NLR, PLR, serta feritin pre-remdesivir

Variabel	Pasien (n = 52)	NLR		PLR		Ferritin	
		(X±SD/r)	p	(X±SD/r)	p	(X±SD/r)	p
Jenis kelamin			0,372*		0,766*		0,460*
• Laki-Laki	36 (69,2)	11,74±15,38		361,48±533,735		1309,67±724,623	
• Perempuan	16 (30,8)	7,82±5,401		250,57±161,548		1100,43±724,526	
Usia (tahun)	50,54±14,381	0,183	0,097**	0,284	0,021**	0,146	0,151**
Hospitalisasi (hari)	13,56±8,016	0,231	0,049**	0,295	0,017**	-0,316	0,011**
Komorbiditas							
• Hepatitis B	10 (19,2)	9,47±9,519	0,501*	238,46±226,201	0,296*	1266,49±692,010	0,764*
• Hepatitis C	2 (3,8)	48,75±62,579	0,603*	380,30±203,130	0,339*	1257,00±1050,761	>0,999*
• Diabetes	13 (25,0)	10,39±8,580	0,533*	563,96±831,140	0,081*	1409,15±19,201	0,331*
• Hipertensi	21 (40,4)	10,75±6,674	0,083*	297,24±164,100	0,195*	1272,24±725,166	0,780*
• Kanker	1 (1,9)	2,04±0,000	0,115*	36,84±0,000	0,077*	2000,00±0,000	0,423*
• Jantung	3 (5,8)	8,82±7,538	0,971*	132,80±64,364	0,155*	2000,00±0,000	0,071*
• Paru	1 (1,9)	7,73±0,000	0,846*	367,769±0,000	0,500*	1781,00±0,000	0,885*
• HIV	4 (7,7)	30,39±41,915	0,160*	424,83±295,995	0,121*	984,25±742,394	0,261*
SGOT	159,29±353,211	0,832	<0,001**	0,507	<0,001**	0,143	0,157**
SGPT	111,21±190,728	0,672	<0,001**	0,474	<0,001**	-0,104	0,232**
NLR	10,53±13,327	---	---	0,670	<0,001**	0,020	0,444**
PLR	327,35±453,706	0,670	<0,001**	---	---	-0,068	0,316**

Nilai dalam rerata ± standar deviasi, n (%), atau apa adanya | NLR: neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: platelet-lymphocyte ratio, SD: standar deviasi, r: koefisien korelasi, HIV: human immunodeficiency virus, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGPT: serum glutamic pyruvic transaminase | *Mann-Whitney, **Korelasi Spearman

Tabel 2 memperlihatkan analisis uji Wilcoxon yaitu pada keseluruhan pasien didapatkan penurunan nilai feritin setelah pemberian remdesivir ($\Delta=-111,41$; $p<0,001$). Pada kelompok pasien yang hidup, ditemukan penurunan NLR, PLR, dan feritin dengan pemberian remdesivir secara bermakna ($\Delta=-5,92$, $-168,48$, dan $-128,48$ secara berturut; $p<0,05$) sedangkan untuk kelompok pasien yang meninggal didapatkan peningkatan nilai NLR ($\Delta=10,15$; $p<0,05$) dan penurunan feritin ($\Delta=-79,22$ $p<0,05$) dengan pemberian remdesivir.

Tabel 2. Intervensi remdesivir dan status NLR, PLR, serta feritin

Variabel	Pre-remdesivir	Pasca-remdesivir	p*
Seluruh (n = 52)			
NLR	10,53 ± 13,327	10,18 ± 10,955	0,710
PLR	327,35 ± 453,706	291,42 ± 385,931	0,209
Feritin	1245,29 ± 72405	1133,88 ± 749,325	< 0,001
Hidup (n = 34)			
NLR	11,79 ± 15,869	5,87 ± 5,723	< 0,001
PLR	377,30 ± 543,868	208,82 ± 183,601	0,006
Feritin	983,59 ± 683,494	855,15 ± 683,693	< 0,001
Meninggal (n = 18)			
NLR	8,16 ± 5,905	18,31 ± 13,761	0,002
PLR	233,00 ± 170,134	447,45 ± 584,781	0,157
Feritin	1739,61 ± 519,804	1660,39 ± 572,876	0,008

Nilai dalam rerata ± standar deviasi atau apa adanya | NLR: neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: platelet-lymphocyte ratio
*WilcoxonSignedRank

Tabel 3 memperlihatkan hasil analisis Spearman yaitu pada seluruh pasien pasca pemberian remdesivir, terdapat korelasi bermakna antara NLR dan PLR dengan kekuatan korelasi kuat ($r=0,641$; $p<0,001$), dan antara NLR dan feritin dengan kekuatan korelasi lemah ($r=0,308$; $p<0,013$). Pada kelompok pasien yang hidup didapatkan korelasi bermakna antara nilai NLR dan PLR dengan kekuatan korelasi kuat ($r=0,637$; $p<0,001$). Pada pasien yang meninggal didapatkan korelasi bermakna antara NLR dan PLR dengan kekuatan korelasi kuat ($r=0,724$; $p<0,001$).

Tabel 3. Hasil pemeriksaan laboratorium pasien Covid-19 dan status NLR, PLR, serta feritin pasca pemberian remdesivir

Variabel	Pasien (n=52)	NLR		PLR		Ferritin	
		r	p*	r	p*	r	p*
SGOT	50,90±41,560	0,047	0,371	-0,205	0,073	0,146	0,151
SGPT	60,75±36,913	-0,63	0,124	-0,113	0,212	0,032	0,411
NLR	10,18±10,955	---	---	0,641	< 0,001	0,308	0,013
PLR	291,42±385,931	0,641	< 0,001	---	---	-0,007	0,480
Hidup (n = 34)							
SGOT	44,09±25,532	-0,018	0,459	-0,229	0,097	0,139	0,216
SGPT	62,91±38,940	-0,183	0,150	-0,234	0,091	0,155	0,191
NLR	5,87±5,723	---	---	0,637	< 0,001	-0,070	0,347
PLR	208,82±183,601	0,637	< 0,001	---	---	-0,056	0,376
Meninggal (n = 18)							
SGOT	63,78±60,397	-0,197	0,217	-0,399	0,051	-0,160	0,263
SGPT	56,67±33,426	0,057	0,411	0,084	0,371	-0,107	0,336
NLR	18,31±13,761	---	---	0,724	< 0,001	-0,077	0,380
PLR	447,45±584,781	0,724	< 0,001	---	---	-0,383	0,059

Nilai dalam rerata ± standar deviasi, n (%), atau apa adanya | NLR: neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: platelet-lymphocyte ratio, r: koefisien korelasi, SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGPT: serum glutamic pyruvic transaminase | *Korelasi Spearman

BAHASAN

Pada penelitian ini pasien Covid-19 didominasi oleh laki-laki, rerata usia berada dalam kisaran 36 hingga 64 tahun ($50,54±14,381$). Mayoritas pasien yang berjenis kelamin laki-laki juga sejalan dengan penemuan studi-studi sebelumnya. Penelitian oleh Jin et al¹¹ juga menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih rentan yaitu dari 425 subjek penelitian, 56% ialah laki-laki. Beberapa hal yang dapat menjelaskan kecenderungan ini ialah mobilitas yang lebih tinggi akibat pekerjaan, gaya hidup dan kebiasaan buruk seperti merokok dan konsumsi alkohol, serta faktor kromosom dan hormon. Pada perempuan, terdapat kromosom X dan hormon progesteron yang berperan dalam kekebalan bawaan dan adaptif yang lebih baik.^{11,13,14}

Nilai *baseline* SGOT dan SGPT yang tinggi pada penelitian ini dapat disebabkan oleh beberapa hal. Banyak penelitian melaporkan bahwa SARS-CoV-2 dapat menyebabkan kerusakan hati baik secara langsung maupun tidak langsung, yang menyebabkan peningkatan transaminase serum sehingga terdapat penelitian yang menjadikannya sebagai faktor prognostik dan prediktor derajat keparahan Covid-19.¹⁵ Sekitar 2,0%-4,9% pasien Covid-19 yang memiliki komorbiditas penyakit hati, sehingga kemungkinan besar temuan peningkatan enzim hati memang umum terjadi pada pasien Covid-19.^{15,16,17} Meta analisis dan tinjauan sistematis oleh Bzeizi et al⁸ melaporkan bahwa peningkatan SGOT ditemukan pada 3,75%-36% pasien Covid-19, sedangkan peningkatan SGPT ditemukan pada 3,75%-36,79% pasien Covid-19.

Beberapa mekanisme yang berkontribusi pada peningkatan enzim hati pasien Covid-19 ialah kerusakan hepatosit secara langsung oleh SARS-CoV-2, berkaitan dengan respon inflamasi, hepatopati kongesti, iskemia hepartikum, *drug-induced liver injury* (DILI), dan kerusakan otot.¹⁶ Pada penelitian ini, terdapat faktor kebiasaan yang memengaruhi kadar enzim hati yaitu tingkat konsumsi alkohol tinggi yang merupakan bagian dari gaya hidup masyarakat Manado.¹⁸ Kebiasaan hidup ini berpotensi menyebabkan *alcoholic liver disease*, namun penyakit ini tidak dimasukkan dalam analisis pada penelitian ini. Selain itu, *nonalcoholic fatty liver disease*

(NAFLD), penyebab genetik dan autoimun penyakit hati kronis juga tidak dimasukkan pada analisis, sehingga dapat menjadi faktor perancu pada penelitian ini.²

Pada saat ini remdesivir merupakan salah satu antivirus yang digunakan sebagai pengobatan Covid-19. Remdesivir dimetabolisme di hati dan pemberian remdesivir terkadang menyebabkan peningkatan enzim hati minor (kurang dari 5 kali ULN) tanpa bukti kerusakan hati lainnya, secara umum asimtomatik, dan reversibel, walaupun temuan ini tidak bermakna bila remdesivir dibandingkan dengan plasebo.^{4,19,20} Sebuah studi berskala besar yang melibatkan 6.910 pasien Covid-19 tanpa riwayat penyakit hati menemukan bahwa pemberian remdesivir berkaitan dengan puncak *alanine aminotransferase* (ALT) yang lebih tinggi pada 33% partisipan *non-Hispanic White* dan 24% partisipan *non-Hispanic Black*.²¹ Mekanisme hepatotoksitas remdesivir masih belum dimengerti sepenuhnya, akan tetapi diduga remdesivir memiliki sifat hepatotoksik secara langsung karena inhibisi polimerase RNA mitokondria. Selain itu, remdesivir juga dapat mengalami interaksi antar obat di hati karena merupakan substrat untuk enzim CYP3A4, transporter OATP1B1 dan p-glikoprotein.⁴

Pada penelitian ini, ditemukan penurunan enzim hati pasca pemberian remdesivir (Δ SGOT =108,39 dan Δ SGPT=50,46). Hal ini berbeda dengan penemuan mayoritas penelitian, dan hanya ditemukan satu laporan kasus yang melaporkan perbaikan enzim hati pada pasien dengan Covid-19 berat dan kadar enzim hati dasar ≥ 20 kali ULN. Pada penelitian tersebut, pasien diberikan anti-inflamasi (deksametason dan aspirin),²¹ sehingga faktor ini mungkin berperan dalam perbaikan kadar enzim hati.²²⁻²⁴

Pemberian remdesivir tidak menjadi kontraindikasi absolut apabila nilai SGOT dan SGPT tidak melebihi 10 kali batas normal.²⁵ Kadar NLR, PLR, dan feritin sebelum terapi remdesivir juga terpantau lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Namun penentuan hal ini harus dilakukan secara hati-hati sebab kadar normal untuk ketiga penanda biologis ini bervariasi, bergantung pada beberapa faktor.²⁶

Studi ini menggambarkan interaksi dinamis yang berdampak bermakna pada tiga penanda biologis NLR, PLR, dan feritin pada pasien Covid-19 dengan peningkatan transaminase. Ketiga hal itu penting karena hubungannya dengan derajat keparahan penyakit dan risiko mortalitas Covid-19 atas badai sitokin yang dihasilkan ketika SARS-CoV-2 menginduksi limfosit T. Patofisiologi Covid-19 berat dapat dijelaskan secara sederhana sebagai reaksi inflamasi dan imunitas antivirus yang tidak seimbang. Dalam perjalanannya, infeksi ini dapat merusak limfosit, terutama saat badai sitokin. Dari ketiga penanda biologis yang dipelajari, NLR diduga dapat membantu sepanjang infeksi sebab dapat digunakan dalam tahapan penapisan awal dan membantu penentuan intervensi. Terlebih lagi, NLR dapat digunakan dalam peninjauan pasien *immunocompromised*. Kadar NLR yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko badai sitokin yang lebih tinggi sehingga penanganan harus dilakukan lebih cepat.^{12,27} Hingga kini belum disepakati batas nilai *cut-off* untuk NLR sebab dipengaruhi oleh beberapa hal seperti etnisitas, usia dan jenis kelamin namun secara umum nilai NLR ≥ 8 dikaitkan dengan risiko mortalitas dalam 28 hari.⁵ Rerata kadar NLR pada pasien dalam studi ini berada dalam kelompok pasien yang membutuhkan terapi cepat dan tepat segera untuk perbaikan kondisi.

Peran PLR dalam infeksi Covid-19 masih belum diketahui secara pasti. Menurunnya kadar trombosit pada kondisi kritis akan mengganggu produksi limfosit. Reseptor ACE-2 yang berlebih pada limfosit menyebabkan stimulasi pada NLRP3 yang berujung pada piroptosis. Limfositopenia melebihi trombositopenia dapat menjelaskan peningkatan PLR. Nilai *cut off* 126,7 memiliki sensitivitas 100% dan spesifisitas 81,5%. Pada studi lain oleh Hashem et al,⁹ kadar PLR >233 secara statistik dikaitkan dengan risiko mortalitas pasien. Hal ini membuat PLR dapat dipertimbangkan sebagai kadar prognostik pada pasien Covid-19. Serupa dengan NLR, kadar PLR pada responden menunjukkan adanya risiko tinggi pada perburukan kondisi dan mortalitas sehingga perlu diberikan terapi segera.

Rerata kadar feritin pada pasien dalam studi ini sebelum mendapat remdesivir ialah $1245,29 \pm 724,05$. Kadar ini menurun setelah satu minggu menerima terapi menjadi $1133,88 \pm 749,325$.

Kadar ini tergolong dalam derajat berat dan/atau kritis pada penyakit COVID-19. Penemuan ini selaras dengan temuan kadar feritin pada kasus Covid-19 derajat berat dan kritis terdahulu yaitu 1.377,52 dan 1.592,46 secara berurutan.¹⁰ Studi *systematic review* menunjukkan tren yang sama dimana kadar feritin lebih rendah pada kelompok kontrol dan paling tinggi pada pasien derajat berat dan yang meninggal.²⁸ Variasi kadar feritin pada pasien Covid-19 dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti usia yang lebih tua, jenis kelamin (laki-laki biasanya memiliki kadar yang lebih tinggi dibandingkan perempuan), penyakit bawaan atau genetik serta konsumsi suplementasi besi yang dapat meningkatkan laju produksi feritin. Kadar feritin yang tinggi ketika infeksi juga mampu menjadi penanda replikasi virus. Laju produksi feritin tinggi didapatkan ketika badai sitokin berlangsung. Badai sitokin adalah suatu sindrom yang menyebabkan reaksi inflamasi berlebih terjadi dan seringkali berujung pada kegagalan organ dan kematian. Saat badai sitokin berlangsung, sekresi materi pro-inflamasi akan merangsang hepatosit, sel Kupffer dan makrofag untuk meningkatkan produksi feritin. Feritin yang dihasilkan membantu pembentukan ikatan mediator inflamasi dengan sel T imunoglobulin dan *mucin-2* (TIM-2). Kondisi hiperferitinemia dapat menjadi penanda pasien berada dalam fase akut yang membutuhkan pertolongan segera.¹² Pada studi ini, remdesivir terbukti mampu memengaruhi kadar tersebut.

Remdesivir memengaruhi secara bermakna ketiga parameter tersebut. Tuteja et al²⁹ menggambarkan hal serupa dengan Δ ferritin 3,5 ng/ml ($p=0,047$).²⁹ Remdesivir dapat mengurangi inflamasi dengan inhibisi NF- κ B (*nuclear factor kappa beta*) dan transkripsi gen NLRP3, yang menurunkan sitokin pro-inflamasi. Remdesivir juga menghambat aktivasi pengiriman sinyal MAPK yang mengurangi transkripsi NLRP3, IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12 dan GSDMD yang menghalangi formasi, piroptosis, dan pelepasan sitokin proinflamasi yang memperburuk kondisi pasien.³⁰ Studi oleh Beigel et al⁴ tahun 2020 menemukan bahwa pemberian remdesivir memendekkan waktu rawat di rumah sakit dan mencegah perkembangan penyakit ke stadium yang lebih parah serta penggunaan oksigen yang lebih minim. Walaupun remdesivir memiliki risiko toksisitas hepar akibat metabolisme obat yang terjadi di organ tersebut, pemberian remdesivir pada pasien dengan peningkatan enzim hepar tidak menyebabkan cedera lebih lanjut. Hal ini dapat disebabkan oleh mekanisme kerja remdesivir yang mengurangi reaksi inflamasi. Selaras dengan konsep terapi, pemberian terapi yang mampu mengontrol reaksi inflamasi dalam tubuh dalam melawan infeksi akan berdampak pada kadar NLR, PLR dan ferritin dalam tubuh.³¹ Secara umum, studi ini menunjukkan bahwa pemberian remdesivir memiliki manfaat sebagai tatalaksana Covid-19 pada pasien dengan peningkatan transaminase, NLR, PLR, dan feritin.

SIMPULAN

Terdapat hubungan antara kadar NLR, PLR dan feritin dengan pemberian terapi remdesivir pada pasien Covid-19 yang tampak pada penurunan nilai NLR, PLR dan ferritin setelah diberikan remdesivir terutama pada pasien hidup.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aiswarya D, Arumugam V, Dineshkumar T, Gopalakrishnan N, Lamech TM, Nithya G, et al. Use of remdesivir in patients with COVID-19 on hemodialysis: a study of safety and tolerance. *Kidney Int Rep.* 2021;6(3):586–93.
2. Aleem A, Mahadevaiah G, Shariff N, Kothadia JP. Hepatic manifestations of COVID-19 and effect of remdesivir on liver function in patients with COVID-19 illness. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2021;34(4):473–7.
3. Aly MM, Meshref TS, Abdelhameid MA, Ahmed SA, Shaltout AS, Abdel-Moniem AE, et al. Can hematological ratios predict outcome of COVID-19 patients? A multicentric study. *J Blood Med.* 2021;12:505–15.

4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–26.
5. Biamonte F, Botta C, Mazzitelli M, Rotundo S, Trecarichi EM, Foti D, et al. Combined lymphocyte/monocyte count, D-dimer and iron status predict COVID-19 course and outcome in a long-term care facility. *J Transl Med*. 2021;19(1):79.
6. Bzeizi K, Abdulla M, Mohammed N, Alqamish J, Jamshidi N, Broering D. Effect of COVID-19 on liver abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):10599.
7. Du M, Yang S, Liu M, Liu J. COVID-19 and liver dysfunction: Epidemiology, association and potential mechanisms. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(2):101793.
8. Ernawati A. Tinjauan kasus COVID-19 berdasarkan jenis kelamin, golongan usia dan kepadatan penduduk di Kabupaten Pati. *Jurnal Litbang: Media Informasi Penelitian, Pengembangan dan IPTEK*. 2021;17(2):131–46.
9. Hashem MK, Khedr EM, Daef E, Mohamed-Hussein A, Mostafa EF, Hassany SM, et al. Prognostic biomarkers in COVID-19 infection: value of anemia, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and D-dimer. *Egypt J Bronchol*. 2021;15(1):29.
10. Komariah N, Salbiah S, Nugroho BAA, Suliati S, Widiyanti AD, Murtiani F. Ferritin level as independent predictor of Covid-19: a cross sectional study. *J Prof Medika [Internet]*. 2022 [cited 2023 Jan 2];16(1):55-8. Available from: <https://ejournal.upnvj.ac.id/index.php/JPM/article/view/4183>
11. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152.
12. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *NEJM*. 2021;384(9):795–807
13. Kaushal K, Kaur H, Sarma P, Bhattacharyya A, Sharma DJ, Prajapat M, et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *J Crit Care*. 2022;67:172–81.
14. Kerboua KE. NLR: A cost-effective nomogram to guide therapeutic interventions in COVID-19. *Immunological Investigations*. 2021;50(1):92–100.
15. Khan FI, Kang T, Ali H, Lai D. Remdesivir strongly binds to RNA-Dependent RNA polymerase, membrane protein, and main protease of SARS-CoV-2: Indication from molecular modeling and simulations. *Front Pharmacol [Internet]*. 2021 [cited 2023 Feb 6];12:710778. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.710778>.
16. Koval D, Konopkina L, Bielosludtseva K, Krykhtina M. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictor of Covid-19 pneumonia progression. In: *Respiratory infections and bronchiectasis [Internet]*. European Respiratory Society; 2021 [cited 2023 Jan 2]. p. PA653. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.congress-2021.PA653>.
17. Lala V, Zubair M, Minter DA. Liver Function Tests. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Jan 4]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482489/>
18. Mahardhika GS, Tedjamartrono TD, Zain H, Ismail E. Remdesivir for COVID-19 in Indonesia: a case series. *Respir Sci*. 2021;1(3):182–93.
19. Mahase E. Covid-19: Anti-inflammatory treatment baricitinib reduces deaths in patients admitted to hospital, finds trial. *BMJ*. 2022;376:0573.
20. Moon AM, Barritt AS. Elevated liver enzymes in patients with COVID-19: Look, but not too hard. *Dig Dis Sci*. 2021;66(6):1767–9.
21. Nagarajan R. COVID-19 Severity and mortality among chronic liver disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Prev Chronic Dis [Internet]*. 2022 [cited 2023 Feb 2];19:E53. Available from: https://www.cdc.gov/pcd/issues/2022/21_0228.htm.
22. Nasir M, Perveen RA, Murshed M, Nazneen R, Talha KA. Survival and biomarkers of COVID-19 patients treated with remdesivir and favipiravir in ICU during the peak of pandemic: a single center study in Bangladesh. *JPRI*. 2020;32(45):14–22.
23. Pascale GD, Cutuli SL, Carelli S, Xhemalaj R, Rosà T, Bello G, et al. Remdesivir plus dexamethasone in COVID-19: a cohort study of severe patients requiring high flow oxygen therapy or non-invasive ventilation. *PLOS ONE*. 2022;17(4):e0267038.
24. Radonjić T, Milićević O, Jovanović I, Zdravković M, Dukić M, Mandić OM, et al. Elevated transaminases

- as predictors of COVID-19 pneumonia severity. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):842.
25. Remdesivir [Internet]. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2022 [cited 2023 Feb 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564049/>
 26. Sabers AJ, Williams AL, Farley TM. Use of remdesivir in the presence of elevated LFTs for the treatment of severe COVID-19 infection. *BMJ Case Rep*. 2020;13(10):e239210.
 27. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022;94(1):211–21.
 28. Sarkar S, Khanna P, Singh AK. The impact of neutrophil-lymphocyte count ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med*. 2022;37(7):857–69.
 29. Tuteja S, Yu Z, Wilson O, Chen HC, Wendt F, Chung CP, et al. Pharmacogenetic variants and risk of remdesivir-associated liver enzyme elevations in Million Veteran Program participants hospitalized with COVID-19. *Clinical and Translational Science*. 2022;15(8):1880–6.
 30. Wadhawan I, Sarkar A, Garg B. Prospective evaluation of hematological indices in prognostication of COVID-19 infection in pregnant population. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology (JSAFOG)*. 2022;14(4):356–60.
 31. Zhai G, Li M, Wang Y, Wu J. Drug-induced liver disturbance during the treatment of COVID-19. *Front Pharmacol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 2];12:719308. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.719308>.