

## Scoping Review: Peran Rasio Neutrofil-Limfosit sebagai Biomarker pada Pasien HIV dengan Komorbid atau Tanpa Komorbid

Syifa Ade Fauzi\*, Harvi Puspa Wardani, Yani Triyani

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

\*syifaade.fauzi1998@gmail.com, harvipuspawardani@unisba.ac.id, yanitriyani@unisba.ac.id

**Abstract.** Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a virus that damages the function of immune cells. Laboratory test that have become the gold standard for monitoring the progression of HIV stages are the examination of the CD4 T lymphocyte count. These test are expensive and trained technicians are not always available in some parts of Indonesia, making it impractical to use them for routine monitoring. The limitations of this examination cause the need for other laboratory tests that can be used as an alternative to the CD4 T lymphocyte count. The aim of this study was to determine the role of the neutrophil-lymphocyte ratio as a biomarker in comorbid and non-comorbid HIV patients. This study is a scoping review study, samples from international and national journals relating to the role of the neutrophil-lymphocyte ratio as a biomarker in HIV patients with comorbid or non-comorbid HIV. The databases used in this study were PubMed, Springer Link, and ProQuest with 1,170 articles. Screening results on articles that match the inclusion criteria were 714 articles. There were 699 articles that entered the exclusion criteria. The results of the eligibility criteria were obtained as many as 10 articles and then analyzed. The study was conducted during September–December 2020. The conclusion of this study is that the neutrophil-lymphocyte ratio in HIV-comorbid patients acts as a prognostic biomarker. Neutrophil-lymphocyte ratio in HIV patients without comorbid acts as a predictive biomarker and risk biomarker.

**Keywords:** *Biomarker, Human Immunodeficiency Virus, neutrophil-lymphocyte ratio.*

**Abstrak.** Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang merusak fungsi sel-sel kekebalan tubuh. Pemeriksaan laboratorium yang menjadi baku emas untuk memantau perkembangan stadium HIV adalah pemeriksaan jumlah limfosit T CD4. Pemeriksaan tersebut mahal dan teknisi yang terlatih tidak selalu tersedia di beberapa daerah di Indonesia sehingga kurang praktis digunakan untuk pemantauan secara rutin. Keterbatasan pemeriksaan tersebut menyebabkan diperlukan adanya pemeriksaan laboratorium lain yang dapat dijadikan alternatif selain jumlah limfosit T CD4. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui peran rasio neutrofil-limfosit sebagai biomarker pada pasien HIV dengan komorbid atau tanpa komorbid. Penelitian ini merupakan penelitian scoping review, sampel berupa artikel dari jurnal internasional dan nasional yang berkaitan dengan peran rasio neutrofil-limfosit sebagai biomarker pada pasien HIV dengan komorbid atau tanpa komorbid. Database yang digunakan dalam penelitian ini adalah PubMed, Springer Link, dan ProQuest dengan jumlah artikel yang di dapat sebanyak 1.170 artikel. Hasil skrining pada artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi sebanyak 714 artikel. Artikel yang masuk kriteria eksklusi sebanyak 699 artikel. Hasil uji kelayakan didapatkan sebanyak 10 artikel dan kemudian dilakukan analisis. Penelitian dilakukan pada periode September–Desember 2020. Kesimpulan penelitian ini adalah bahwa rasio neutrofil-limfosit pada pasien HIV dengan komorbid berperan sebagai prognostic biomarker. Rasio neutrofil-limfosit pada pasien HIV tanpa komorbid berperan sebagai predictive biomarker dan risk biomarker.

**Kata Kunci:** *Biomarker, Human Immunodeficiency Virus, neutrophil-lymphocyte ratio.*

## A. Pendahuluan

*Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan virus yang merusak fungsi sel-sel kekebalan tubuh sehingga membuat seseorang lebih rentan terhadap infeksi, kanker dan penyakit lain daripada orang dengan sistem kekebalan tubuh yang sehat.<sup>1,2</sup> Data statistik *United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS) pada akhir tahun 2018 terdapat 37,9 juta penderita HIV di dunia dan diperkirakan terdapat 310.000 infeksi HIV baru di Asia-Pasifik. Penyakit HIV/AIDS merupakan kasus dengan angka mortalitas yang tinggi. Tahun 2018 terdapat sekitar 200.000 orang meninggal karena penyakit terkait *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) di Asia-Pasifik. Orang yang meninggal karena infeksi HIV ini mengalami penurunan 24% dibanding tahun 2010, tetapi mengalami peningkatan pada beberapa negara termasuk Afganistan, Bangladesh, Indonesia, dan Pakistan.<sup>3</sup>

Jumlah kasus baru HIV pada tahun 2019 di Indonesia dilaporkan terdapat 50.282 kasus, sedangkan jumlah kasus baru AIDS tahun 2019 yang dilaporkan sebanyak 7.036 kasus. Jumlah kasus baru HIV di Jawa Barat dilaporkan sebanyak 6.066 kasus. Jumlah ini menempati urutan ke-3 di Indonesia.<sup>4</sup>

*Human Immunodeficiency Virus* termasuk kedalam retrovirus yang terutama mempengaruhi sel limfosit T. Limfosit T menjadi sasaran utama virus HIV karena sebagian besar memiliki reseptor CD4 yang memiliki afinitas tinggi terhadap HIV. Reseptor CD4 merupakan pasangan ideal untuk gp120 pada permukaan luar HIV.<sup>5</sup> Awalnya sistem imun dapat mengendalikan infeksi HIV, namun dari waktu ke waktu HIV akan menimbulkan penurunan jumlah sel limfosit T CD4 dan destruksi jaringan limfoid. Tahap selanjutnya, terjadi kerusakan arsitektur organ-organ limfoid seperti sumsum tulang belakang, timus dan kelenjar limfe.<sup>6</sup> Tahap akhir dari infeksi HIV disebut dengan *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS). Seseorang dengan HIV dianggap telah berkembang menjadi AIDS jika: jumlah sel CD4 turun dibawah 200 sel/mm<sup>3</sup> atau terdapat satu atau lebih infeksi oportunistik terlepas dari jumlah CD4.<sup>2</sup>

Komorbidity pada pasien HIV dapat diartikan sebagai penyakit di luar cakupan penyakit terkait *acquire immunodeficiency syndrome* (terdefinisi AIDS). Komorbidity yang paling umum diantara pasien HIV termasuk: *diabetes mellitus*, *cardiovascular disease* (misalnya hipertensi), *respiratory disease* (misalnya *chronic obstructive pulmonary disease*, *pneumonia*, dan *tuberculosis*), dan *hepatic disease* (hepatitis B dan C).<sup>7</sup> Pemantauan perkembangan stadium infeksi HIV memerlukan biomarker inflamasi dengan cara pemeriksaan laboratorium.<sup>8</sup>

Pemeriksaan laboratorium yang menjadi baku emas untuk memantau perkembangan stadium HIV adalah pemeriksaan jumlah limfosit T CD4. Pemeriksaan laboratorium tersebut mahal dan teknisi yang terlatih tidak selalu tersedia di beberapa daerah di Indonesia sehingga kurang praktis digunakan untuk pemantauan secara rutin.<sup>8</sup> Keterbatasan pemeriksaan jumlah limfosit T CD4 ini menyebabkan diperlukan adanya pemeriksaan laboratorium lain yang dapat dijadikan alternatif selain jumlah limfosit T CD4. Beberapa tahun terakhir banyak berkembang penelitian yang dilakukan untuk menemukan pemeriksaan laboratorium tersebut, salah satunya adalah *neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR).

Data terbaru mengungkapkan *neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) dapat digunakan sebagai *marker* berbagai penyakit. Penelitian yang ada sebelumnya tentang *neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) telah membuktikan nilai prognostik pada penyakit kardiovaskular, infeksi, dan beberapa jenis kanker.<sup>9</sup> Penelitian yang dilakukan Naess, dkk. di Norwegia menyatakan bahwa nilai NLR dan MLR meningkat pada pasien yang demam karena infeksi bakteri.<sup>10</sup> Penelitian yang lain juga dilakukan oleh Erdal, dkk. dengan kesimpulan bahwa NLR dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas selama *follow-up* pasien gagal jantung.<sup>11</sup>

Berdasarkan pencarian literatur yang sudah dilakukan, banyak peneliti yang melakukan *review* penelitian yang terkait dengan peran NLR terhadap penyakit tertentu. Walaupun demikian, penelitian yang secara khusus membahas peran NLR pada pasien HIV dengan komorbid atau tanpa komorbid masih belum ada. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui peran rasio neutrofil-limfosit sebagai biomarker pada pasien HIV dengan komorbid atau tanpa komorbid.

## B. Metodologi Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah *Scoping Review*. Fokus penelitian ini adalah peran rasio neutrofil-limfosit sebagai *biomarker* pada pasien HIV dengan komorbid dan tanpa komorbid. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 10 artikel penelitian dari jurnal nasional dan internasional yang berkaitan dengan judul penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Pencarian data melalui sumber database *PubMed*, *Springer Link*, dan *ProQuest*, sedangkan kata kunci yang digunakan adalah *Neutrophil to Lymphocyte Ratio OR NLR AND Human Immunodeficiency Virus*; *Neutrophil to Lymphocyte Ratio AND Human Immunodeficiency Virus OR HIV AND Cohort Study*; dan ("*Neutrophil to Lymphocyte Ratio*" OR NLR) AND ("*Human Immunodeficiency Virus*" OR HIV) AND *Cohort Study*.

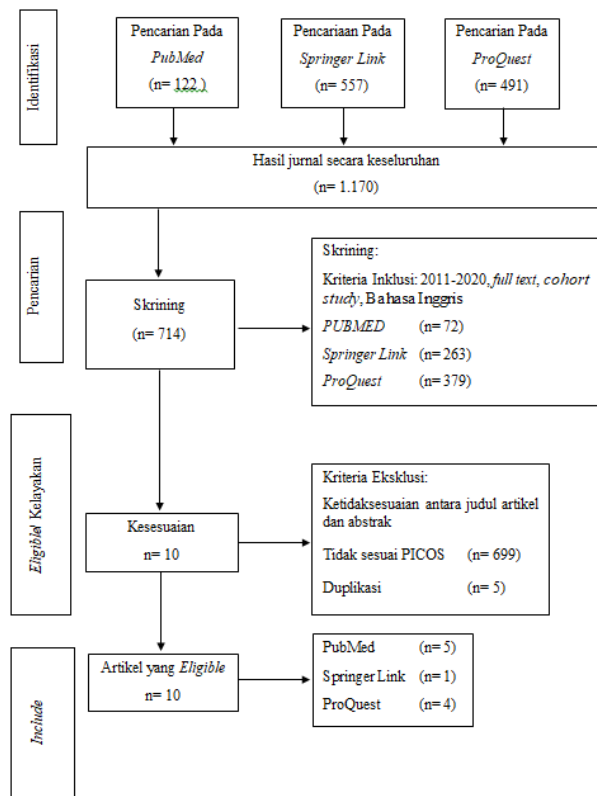
Literatur yang diakses dalam proses penelitian ini diskriminasi berdasar atas kriteria berikut: artikel penelitian diterbitkan dalam rentang waktu 2011–2020; tipe artikel penelitian *cohort study*; artikel penelitian yang dapat diakses secara penuh (*full text*); dan artikel berbahasa Inggris. Artikel yang didapat dipilih berdasar atas kesesuaian dengan kriteria PICOS: *Population* (pasien HIV dengan komorbid atau tanpa komorbid), *Intervention* (pemeriksaan jumlah neutrofil dan jumlah limfosit yang kemudian dilakukan perhitungan rasio neutrofil-limfosit), *Comparison* (*biomarker* yang lain selain rasio neutrofil-limfosit), *Outcome* (peran rasio neutrofil-limfosit sebagai *biomarker*), *Study* (*cohort study*).

Penilaian kualitas atau kelayakan pada penelitian ini didasarkan pada kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Semua data berupa artikel penelitian yang sesuai dengan kriteria kelayakan dan dianalisis. Hasil keseluruhan artikel yang memenuhi syarat untuk di-*review* sebanyak 10 artikel yang disajikan.

## C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

### Hasil

Hasil pencarian data mengenai rasio neutrofil-limfosit sebagai biomarker pada pasien HIV dengan komorbid menggunakan kata kunci *Neutrophil to Lymphocyte Ratio OR NLR AND Human Immunodeficiency Virus* pada satu database, yaitu *PubMed* sebanyak 122 artikel. Hasil pencarian data menggunakan kata kunci *Neutrophil to Lymphocyte Ratio AND Human Immunodeficiency Virus OR HIV AND Cohort Study* pada satu database, yaitu *Springer Link* sebanyak 557 artikel. Hasil pencarian data menggunakan kata kunci ("*Neutrophil to Lymphocyte Ratio*") AND ("*Human Immunodeficiency Virus*" OR HIV) AND *Cohort study* pada satu database, yaitu *ProQuest* sebanyak 491 artikel. Artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi sebanyak 714 artikel dan yang termasuk dalam kriteria eksklusi sebanyak 699 artikel. Hasil dari uji kelayakan berdasarkan PICOS terdapat sebanyak 10 artikel yang sesuai dan dimasukkan dalam review ini disajikan dalam diagram PRISMA pada Gambar 1.



**Gambar 1.** PRISMA Flow Diagram

Jumlah artikel yang layak di-review sebanyak 10 artikel. Hasil *scoping review* peran rasio neutrofil-limfosit sebagai *biomarker* pada pasien HIV dengan komorbid atau tanpa komorbid dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Hasil *Scoping Review* Peran Rasio Neutrofil-Limfosit Sebagai *Biomarker* Pada Pasien HIV Dengan Komorbid Atau Tanpa Komorbid

Reference	Study Design	Methods	Result
Raffetti, dkk <sup>12</sup>	<i>Retrospective cohort study</i>	Asosiasi <i>inflammatory-based markers</i> dengan semua penyebab kematian dinilai dengan analisis univariat dan multivariat menggunakan <i>Cox proportional hazard models</i> . Semua <i>statistical tests</i> terdiri dari 2 sisi, diasumsikan tingkat signifikansi 0,05, dan dilakukan dengan menggunakan <i>Stata 12 software (Stata Statistics /Data Analysis 12.0—Stata Corp, College Station, TX)</i>	Skor tinggi dari GPS, mGPS, NLR, PLR dan PNI pada <i>non-AIDS-defining cancer (NADC)</i> secara independen dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi. Sedangkan tidak ada satupun dari GPS, mGPS, NLR, PLR, dan PNI yang dikaitkan dengan risiko kematian pada <i>solid AIDS-defining cancer (ADC)</i> .

Raffetti, dkk <sup>13</sup>	<i>Retrospective cohort study</i>	Asosiasi NLR dan PLR dengan kejadian kanker dievaluasi dengan analisis univariat dan multivariat menggunakan <i>time independent and time dependent Cox proportional hazard models</i> . Nilai P yang lebih rendah dari 0,05 dianggap signifikan dalam uji dua sisi. Semua perhitungan dilakukan dengan menggunakan <i>the Stata program for personal computer, version 12.0 (StataCorp, College Station, TX, USA)</i> .	Analisis univariat pada NLR menunjukkan tidak ada hubungan dengan kejadian kanker menggunakan <i>time independent models</i> , sedangkan NLR dikaitkan dengan risiko kanker ketika dimasukkan sebagai variabel kontinu atau dikotomisasi dalam <i>time dependent model</i> .
Quiros-Roldan, dkk <sup>14</sup>	<i>Cohort study</i>	Hubungan NLR dengan kejadian kejadian pertama CVD dievaluasi dengan analisis univariat dan multivariat keduanya menggunakan <i>time independent dan time dependent Cox proportional hazard models</i> . Semua uji statistik dua sisi dan dilakukan dengan menggunakan <i>Stata 12 software (Stata Statistics/Data Analysis 12.0—Stata Corporation, College Station, TX, USA)</i> .	NLR yang lebih tinggi dikaitkan dengan insiden kumulatif yang lebih besar dari kejadian <i>first CVD</i> . Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa risiko CVD meningkat secara linier dengan meningkatnya NLR.
Raffetti, dkk <sup>15</sup>	<i>Multicenter cohort study</i>	Asosiasi NLR dan PLR dengan semua penyebab kematian diuji dengan analisis univariat dan multivariate menggunakan keduanya <i>time independent dan time dependent Cox proportional hazard models</i> . Penelitian ini juga menggunakan model dengan <i>cubic-spline</i> untuk PLR dan NLR untuk mengevaluasi kemungkinan hubungan non-linier antara <i>biomarkers values</i> dan risiko kematian. Semua uji statistik dua sisi dan dilakukan dengan menggunakan <i>Stata software version 12.0 (StataCorp, College Station, TX, USA)</i> .	Ketika mempertimbangkan variasi nilai NLR dan PLR selama <i>follow-up</i> , didapatkan bahwa NLR meningkat sedangkan PLR menurun dari waktu ke waktu terlepas dari keberadaan koinfeksi HCV. Hasil analisis univariat dan multivariate didapatkan PLR kurang dari 100 dan $\geq 200$ dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi; sedangkan subjek dengan NLR antara 2 dan 4 dan lebih tinggi dari 4 dikaitkan memiliki risiko kematian yang lebih tinggi.

Postorino, dkk <sup>16</sup>	<i>Cohort study</i>	<i>Kaplan-Meier analysis</i> dilakukan untuk memperkirakan probabilitas <i>event-free</i> selama <i>follow-up</i> . <i>Cox regression analysis, univariate and multivariable analyses</i> digunakan untuk menilai prediktor <i>composite clinical endpoint</i> . Semua analisis dilakukan dengan menggunakan R, bahasa untuk <i>statistical computing</i> ( <a href="https://www.r-project.org/">https://www.r-project.org/</a> ).	Nilai NLR per Log <sub>10</sub> yang lebih tinggi menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik dengan penghentian uATV (penyebab apapun). Ketika analisis univariat dilakukan pada pasien yang melaporkan <4 perubahan cART pada NRTI <i>backbone</i> (pada awal atau di masa lalu) didapatkan hubungan NLR dengan hasil klinis gabungan tidak signifikan secara statistik.
Pinato, dkk <sup>17</sup>	<i>Cohort study</i>	<i>Log-rank statistics</i> diikuti dengan <i>stepwise backward Cox regression</i> digunakan untuk analisis kelangsungan hidup univariat dan multivariat. <i>Pearson <math>\chi^2</math> and Fisher exact tests</i> digunakan untuk mengeksplorasi hubungan antar kategori. Hubungan dianggap signifikan apabila <i>p values</i> <0,05). Analisis statistik dilakukan dengan dibentuk di SPSS 22.0 (IBM Inc., USA).	Analisis univariat mengungkapkan pasien dengan NLR >5 memiliki kelangsungan hidup rata-rata 1 bulan, sedangkan pasien dengan NLR <5 memiliki kelangsungan hidup rata-rata 37,5 bulan. Menggunakan multivariate Cox regression model didapatkan NLR >5 merupakan prediktor <i>overall survival (OS) independent</i> pada peningkatan $\alpha$ -fetoprotein, jumlah CD4 <400 sel/mm <sup>3</sup> , <i>portal vein thrombosis, extrahepatic disease</i> , dan derajat penyebaran intrahepatic. Pasien dengan NLR >5 lebih cenderung memiliki lebih banyak <i>advanced performance status (PS)</i> dan <i>Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage</i> . Tidak ada hubungan antara NLR dan HIV-RNA atau jumlah CD4 <400 sel/mm <sup>3</sup>

Miyahara, dkk <sup>18</sup>	<i>Prospective cohort study</i>	Perbandingan antara skrining TB positif dan kelompok skrining TB negatif diuji dengan menggunakan <i>chi-square test</i> atau <i>Wilcoxon rank-sum test</i> untuk variabel kategori dan variabel kontinu. <i>Univariate Cox-proportional hazards models</i> digunakan untuk memperkirakan hubungan antara variabel prediktif potensial dan hasil <i>time-to-event</i> di antara individu yang diskriminasi negative TB. <i>Multivariate Cox proportional hazards model</i> untuk risiko diagnosis TB. Semua analisis dilakukan dengan menggunakan STATA 14.0 ( <i>STATA Corp., College Station, Texas, USA</i> ).	Tingginya rasio NL 2,2 kali lipat berkaitan dengan tingginya risiko pengembangan TB aktif dibandingkan dengan rasio NL yang rendah di antara semua orang yang terinfeksi HIV dengan <i>negative-TB screening</i> . Bahkan, di antara kelompok <i>chest X-ray normal</i> , rasio NL yang tinggi merupakan risiko TB aktif. Selain itu, diantara kelompok <i>chest X-ray normal</i> , kombinasi gejala TB dengan rasio NL memprediksi pengembangan TB 2,5 kali lebih tinggi dibandingkan rasio NL rendah yang dikombinasikan dengan gejala TB. Ketika dikelompokkan berdasarkan jumlah CD4, hubungan antara tingginya rasio NL dan penyakit TB lebih kuat diantara kelompok dengan jumlah CD4 terendah dibandingkan kelompok dengan CD4 yang lebih tinggi ( $\geq 50/\text{mm}^3$ ).
Merriman, dkk <sup>19</sup>	<i>Retrospective cohort study</i>	Perbandingan pasien dengan PLR/NLR tinggi dan normal yang dirawat di ICU, atau yang meninggal dilakukan dengan menggunakan <i>two-tailed Fisher's exact test</i> ( <i>GraphPad Prism Version 6.0h: GraphPad Software, La Jolla, CA, USA</i> ).	Dua ratus lima puluh sembilan pasien yang diaudit, didapatkan peningkatan PLR terjadi pada 87(33,6%) pasien, 67(25,9%) pasien mengalami peningkatan NLR, dan 200(77%) pasien memiliki peningkatan <i>C-reactive protein</i> (CPR). Peningkatan PLR dan/atau NLR terjadi pada pasien dengan infeksi HIV yang tidak terkontrol dengan baik dan pada mereka yang tidak memakai ART. Tidak ada hubungan antara peningkatan PLR atau NLR dan masuk ICU.

			Berdasarkan <i>two-tailed Fisher's exact test</i> didapatkan bahwa kematian dikaitkan dengan peningkatan NLR, tetapi tidak dengan PLR.
Roldan E, dkk <sup>20</sup>	<i>Retrospective cohort study</i>	Hubungan demografi, karakteristik klinik, dan biomarker inflamasi (NLR, PLR, PNI) dengan semua penyebab kematian diuji dengan menggunakan <i>Cox proportional hazard regression analysis</i> . Menilai dampak NLR, PLR dan PNI pada semua penyebab kematian dengan menggunakan tiga analisis regresi multivariat. Semua tes menggunakan 2 sisi. Semua analisis dihitung menggunakan <i>STATA 12.0 statistical package, (Stata Corporation, College Station, TX)</i> .	NLR $\geq 2,9$ dikaitkan dengan semua penyebab kematian, demikian juga pada PLR $\geq 126$ dikaitkan dengan semua penyebab kematian. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa NLR dan PLR merupakan <i>prediktor overall survival (OS), recurrence-free survival (RFS)</i> , dan <i>liver-related death (LRD)</i> , sedangkan PNI tidak muncul sebagai <i>prognostic marker</i> . Hasil analisis kurva ROC untuk mengevaluasi kemampuan NLR, PLR, dan PNI dalam membedakan antara hidup/mati pada 3 dan 5 tahun <i>follow-up</i> menunjukkan bahwa NLR dan PLR memiliki area yang serupa tetapi lebih luas daripada PNI baik di 3 tahun maupun di 5 tahun <i>follow-up</i> .
Hanberg J, dkk <sup>21</sup>	<i>Cohort study</i>	Analisis kematian dan risiko HD menggunakan regresi Cox. Penelitian VACS BC dilakukan untuk menilai hubungan antara NLR, PLR dan IL-6, D-dimer dan sCD-14, menggunakan <i>Spearman's rank correlation</i> . Analisis statistik dilakukan dalam <i>SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC)</i> dan <i>Stata version 14 (StataCorp, College Station, TX)</i> .	NLR dan PLR menunjukkan hubungan kuat yang tidak disesuaikan dengan mortalitas (P <,0001) dan HD (P <,0001). Hasil dari VACS Biomarker Cohort (VACS BC) untuk melihat hubungan antara NLR dengan biomarker inflamasi lainnya didapatkan bahwa NLR berkorelasi dengan IL-6 (r= 0,15, P <.0001), D-dimer (r = 0,12, P <.0001), dan Soluble CD-14 (r = 0,10, P = .0002).



## Pembahasan

Berdasarkan atas 10 artikel yang telah di-review terdapat 4 artikel membahas peran rasio neutrofil-limfosit sebagai *biomarker* pada pasien HIV dengan komorbid dan 6 artikel lainnya membahas peran rasio neutrofil-limfosit sebagai *biomarker* pada pasien HIV tanpa komorbid. Rasio neutrofil-limfosit pada pasien HIV dengan komorbid berperan sebagai *prognostic biomarker*. Rasio neutrofil-limfosit pada pasien HIV tanpa komorbid berperan sebagai *predictive biomarker* dan *risk biomarker*.

Rasio neutrofil-limfosit sebagai *prognostic biomarker* pada pasien HIV dengan komorbid terdapat dalam penelitian yang dilakukan oleh Raffetti, dkk. pada tahun 2015 dengan hasil penelitian menunjukkan bahwa skor tinggi NLR secara independen dikaitkan dengan risiko kematian yang lebih tinggi pada pasien HIV dengan komorbid *non-AIDS-defining cancer* (NADC).<sup>12</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Pinato, dkk pada tahun 2017 menunjukkan bahwa pada pasien HIV dengan komorbid hepatocellular carcinoma, pasien yang NLR >5 memiliki kelangsungan hidup rata-rata 1 bulan, sedangkan pasien dengan NLR <5 memiliki kelangsungan hidup rata-rata 37,5 bulan.<sup>17</sup> Penelitian lain yang masih terkait dengan peran rasio neutrofil-limfosit pada pasien HIV dengan komorbid Hepatocellular carcinoma dilakukan juga oleh Roldan E, dkk pada tahun 2019. Penelitian tersebut memberikan hasil bahwa NLR  $\geq 2,9$  dikaitkan dengan penyebab kematian pada pasien HIV dengan komorbid hepatocellular carcinoma.<sup>20</sup> Penelitian yang terkait dengan rasio neutrofil-limfosit sebagai prognostic biomarker pada pasien HIV dengan komorbid juga dilakukan oleh Hanberg J, dkk pada tahun 2019 menunjukkan bahwa NLR menunjukkan hubungan kuat dengan mortalitas dan *hepatic decompensation* (HD) pada pasien HIV dengan komorbid *Hepatitis C Virus* (HCV).<sup>21</sup>

Rasio neutrofil-limfosit pada pasien HIV tanpa komorbid berperan sebagai *predictive biomarker* terdapat pada dua artikel yang berbeda. Penelitian yang dilakukan oleh Postorino dkk, pada tahun 2017 dengan hasil penelitian didapatkan bahwa nilai NLR per Log<sub>10</sub> yang lebih tinggi menunjukkan hubungan yang signifikan dengan penghentian atazanavir (uATV) pada pasien HIV.<sup>16</sup> Penelitian lainnya dilakukan oleh Merriman, dkk pada tahun yang sama menyebutkan bahwa peningkatan NLR terjadi pada pasien dengan infeksi HIV yang tidak terkontrol dengan baik dan pada pasien yang tidak memakai ART.<sup>19</sup>

Rasio neutrofil-limfosit pada pasien HIV tanpa komorbid berperan sebagai *risk biomarker* terdapat pada empat artikel yang berbeda. Penelitian yang dilakukan oleh Raffetti, dkk pada tahun 2015 menunjukkan bahwa NLR dikaitkan dengan risiko kanker *solid non-AIDS defining cancer* (NADC) pada pasien HIV.<sup>13</sup> Penelitian yang dilakukan Quaros-Roldan, dkk pada tahun 2016 menunjukkan hasil bahwa NLR yang lebih tinggi dikaitkan dengan insiden kumulatif yang lebih besar dari kejadian first CVD dan risiko CVD meningkat secara linear dengan meningkatnya NLR pada pasien HIV.<sup>14</sup> Penelitian yang dilakukan Raffetti tahun 2017 didapatkan hasil bahwa NLR antara 2 sampai 4 dan lebih tinggi dari 4 dikaitkan dengan risiko kematian dengan seluruh penyebab pada pasien HIV.<sup>15</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Miyahara pada tahun 2019 memberikan hasil bahwa tingginya NLR 2,2 kali lipat berkaitan dengan tingginya risiko pengembangan TB aktif pada orang yang terinfeksi HIV.<sup>18</sup>

Keterbatasan penelitian ini adalah penelitian ini tidak dilakukan metode *systematic review* dan *meta-analysis* secara kualitatif serta *database* yang dilakukan pencarian data artikel hanya pada tiga *database* sehingga ada kemungkinan artikel yang didapatkan kurang maksimal.

## D. Kesimpulan

Terdapat peran rasio neutrofil-limfosit sebagai *biomarker* pada pasien HIV dengan komorbid sebagai *prognostic biomarker*: pada *non-AIDS defining cancer* (NADC), *hepatocellular carcinoma*, dan *hepatitis C virus*. Terdapat peran rasio neutrofil-limfosit sebagai *biomarker* pada pasien HIV tanpa komorbid sebagai *predictive biomarker* dan *risk biomarker*.

## Acknowledge

Kami ucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung yang telah memberikan penulis kesempatan untuk ikut serta dalam kegiatan penelitian ini.

**Daftar Pustaka**

- [1] WHO. Fact Sheets HIV/AIDS [Internet]. 2019 [diunduh 2020 Jan 3]. Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hiv-aids>.
- [2] HIV. gov. What Are HIV and AIDS? [Internet]. 2019. Tersedia dari: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/what-are-hiv-and-aids>.
- [3] Sheet F, Day WA, People V. Global HIVstatistics. 2019;(June).
- [4] Kementerian kesehatan Republik Indonesia. Data dan Informasi profil Kesehatan Indonesia (2019). 2020.
- [5] Pagaya J, Que BJ. Respons Imun Selluler Dan Humoral Terhadap Infeksi HIV Jurusan Biologi , FMIPA Universitas Pattimura , 2 Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura Corresponding. 2018;11(2):41–9
- [6] Wood EJ, Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. Edisi ke-5. *Biochem Mol Biol Educ*. 2004;250–65.
- [7] Lorenc A, Ananthavarathan P, Lorigan J, Jowata M, Brook G, Banarsee R. The prevalence of comorbidities among people living with HIV in Brent: a diverse London Borough. *London journal of primary care*. 2014;6(4):84–90.
- [8] Ketut Dwiadnyana SB. Korelasi antara kadar hemoglobin dengan jumlah limfosit t CD4 pada penderita terinfeksi human immunodeficiency virus (HIV) pra terapi antiretroviral. *Medicina (B Aires)*. 2018;49(1):5–8.
- [9] Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?. *BMC research notes*. 2017;10(1):12.
- [10] Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjursen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection*. 2017;45(3):299–307.
- [11] Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2015;105(6):606–613.
- [12] Raffetti E, Donato F, Casari S, Castelnuovo F, Sighinolfi L, Bandera A, dkk. Systemic inflammation-based scores and mortality for all causes in HIV-infected patients: a master cohort study. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–9.
- [13] Raffetti E, Donato F, Pezzoli C, dkk. Systemic Inflammation-Based Biomarkers and Survival in HIV-Positive Subject With Solid Cancer in an Italian Multicenter Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*. 2015 Aug;69(5):585-592
- [14] Raffetti E, Donato F, Castelli F, Maggiolo F, Carosi G, Quiros-Roldan E. The predictive role of NLR and PLR for solid non-AIDS defining cancer incidence in HIV-infected subjects: a MASTER cohort study. *Infect Agent Cancer*. 2015 Oct 5;10:34
- [15] Quiros-Roldan E, Raffetti E, Donato F, Magoni M, Pezzoli C, Ferraresi A, dkk. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Incidence in HIV-Infected Patients: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2016 May 5;11(5):154.
- [16] Postorino MC, Prosperi M, Focà E, Quiros-Roldan E, Di Filippo E, Maggiolo F, dkk. Role of systemic inflammation scores for prediction of clinical outcomes in patients treated with atazanavir not boosted by ritonavir in the Italian MASTER cohort. *BMC Infect Dis*. 2017 Mar 15;17(1):212.
- [17] Pinato DJ, Merli M, Dalla Pria A, Jamshaid S, Parker K, Pagani N, dkk. Systemic Inflammatory Response Is a Prognostic Marker in HIV-Infected Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Oncology*. 2017;93(6):395-400.
- [18] Miyahara, Reiko, dkk. Predicting the risk of pulmonary tuberculosis based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio at TB screening in HIV-infected individuals. *BMC infectious diseases*. 2019;19(1):667.

- [19] Merriman, Rebekah C, dkk. Incidence and significance of elevated platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios among hospitalised HIV-positive adult patients. *International journal of STD & AIDS*. 2019;30(13):1329-1332.
- [20] Quiros-Roldan, Eugenia, dkk. Prognostic role of inflammatory biomarkers in HIV-infected patients with a first diagnosis of hepatocellular carcinoma: A single-center study. *Journal of Medical Virology*. 2019;91(2):241-248.
- [21] Hanberg, Jennifer S, dkk. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Prognostic Inflammatory Biomarkers in Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis C Virus (HCV), and HIV/HCV Coinfection. In: *Open forum infectious diseases*. US: Oxford University Press. 2019.