

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA JUMLAH CD4 DENGAN KADAR RASIO
NETROFIL – LIMFOSIT (NLR) PADA PASIEN *HUMAN
IMMUNODEFICIENCY VIRUS-ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY
SYNDROME (HIV-AIDS)***

**CORRELATION OF CD4 COUNT WITH NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE
RATIO IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-ACQUIRED
IMMUNODEFICIENCY SYNDROME (HIV-AIDS) PATIENTS**

Disusun dan diajukan oleh:

KARTIKA HANDAYANI

C101215212



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA JUMLAH CD4 DENGAN KADAR RASIO
NETROFIL – LIMFOSIT (NLR) PADA PASIEN *HUMAN
IMMUNODEFICIENCY VIRUS-ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY
SYNDROME (HIV-AIDS)***

***CORRELATION OF CD4 COUNT WITH NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE
RATIO (NLR) LEVELS IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-
ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME (HIV-AIDS) PATIENTS***

Disusun dan diajukan oleh:

KARTIKA HANDAYANI

C101215212



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2021**

KARYA AKHIR

HUBUNGAN ANTARA JUMLAH CD4 DAN KADAR RASIO NETROFIL-LIMFOSIT (NLR)
PADA PASIEN HUMAN IMMUNODEFIENCY VIRUS-ACQUIRED
IMMUNODEFICIENCY SYNDROME (HIV-AIDS)

CORRELATION OF CD4 COUNT AND NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO
HUMAN IMMUNODEFIENCY VIRUS-ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME
(HIV-AIDS) PATIENTS

Disusun dan diajukan oleh :

KARTIKA HANDAYANI

Nomor Pokok : C101215212

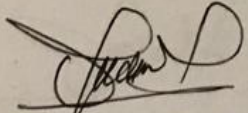
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

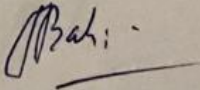
Pada tanggal 14 Januari 2021

Dan dinyatakan memenuhi syarat

Menyetujui

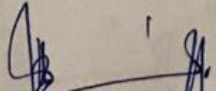
Komisi Penasihat,

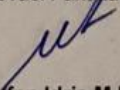

Dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI
Pembimbing Utama


Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

Dekan
Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset
dan Inovasi Fakultas Kedokteran Unhas


dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D.
NIP. 196805181998022001


Dr. dr. Iffan Idris, M.Kes
NIP. 196711031998021001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Kartika Handayani

No. Stambuk : C101215212

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Januari 2021

Yang menyatakan,



Kartika Handayani

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia-Nya yang dilimpahkan, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir ini, untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. DR. Dwia A. Tina Pulubuhu, MA**, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar
2. **Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp. M(K), M.MED.ED**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. Uleng Bahrhun, SpPK(K), Ph.D**, Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD** dan **Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH**, Ketua dan mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi

nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

5. **DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH,** dan **DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD,** Ketua dan mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Dr. Sudirman Katu, SpPD, K-PTI, FINASIM,** pembimbing akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **Dr. Sudirman Katu, SpPD, K-PTI, FINASIM,** selaku pembimbing karya akhir, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.

9. **Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD-KGH, SpGK** selaku sekretaris program studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS.
10. **DR. Dr. Harun Iskandar, SpP(K), SpPD-KP dan DR. Dr. Faridin HP SpPD-KR**, selaku Sekretaris dan mantan. Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
11. **DR. Dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
12. Para penguji: **Dr. Sudirman Katu, SpPD, K-PTI, FINASIM, Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH, Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD, K-PTI, DR. Dr. Andi Makbul Aman, SpPD-KEMD, Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, Mkes, SpPD-KGH, SpGK, DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD-KGH, dan DR. Dr. Arifin Seweng, MPH.**13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit di mana saya telah bekerja, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, RS Dayaku Raja, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS: **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, dan Pak Aca**, paramedis, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.

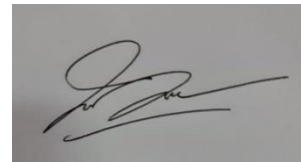
15. **Dr. Eliana Muis, Sp.PD-KP**, sebagai mentor saya yang membantu selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS dan menyusun karya akhir.
16. Kepada teman-teman angkatan Januari 2016 **Dr. Tri Yulia Rini, Dr. Asyura, Dr. Ivan, Dr. Nurmila, Dr. Vera, Dr. Andy Hakim, Dr. M. Junaedi, Dr. Resy, Dr. St. Jamiatul Husna, Dr. Hari** atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian memberikan semangat dalam menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK- UNHAS
17. Kepada sahabat saya **dr. Rizqah aulyna, dr. Yuliannisa, dr. A. Anissa, dr. Desvita, dr. Rusiawati, dr. Suardy** atas jalinan persahabatan dan persaudaraan, serta atas dukungan dan motivasi yang diberikan kepada saya dalam menempuh masa pendidikan.
18. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, Jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada, **orang tua saya Ngadijono Mihardjo dan Hartijah Pawelloi, mertua saya (alm) Ismail Said dan Darmawasiswati Ismail, saudara saya Dwi Handoyo Mihardjo, suami saya Nur Fatwa Ismail, dan anak saya Bintang Gumilang Kusomodiningrat** yang sangat saya cintai dan hormati, yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya, agar dapat

menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Januari 2021

A rectangular box containing a handwritten signature in black ink. The signature is stylized and appears to read 'Kartika Handayani'.

Kartika Handayani

DAFTAR ISI

Halaman Sampul	i
Lembar Keaslian Tesis	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	x
Daftar Tabel	xiii
Daftar Gambar	xiv
Daftar Singkatan	xv
Abstrak	xvii
Abstract	xviii
Bab 1 Pendahuluan	1
1.1 Latar belakang masalah	1
1.2 Rumusan masalah	4
1.3 Tujuan penelitian	4
1.4 Manfaat penelitian	5
Bab 2 Tinjauan pustaka	6
2.1 Human Immunodeficiency Virus	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Struktur HIV	7
2.1.3 Patogenesis HIV	8
2.1.4 Diagnosis	10
2.2 Neutrofil	14
2.3 Limfosit	18
2.4 Rasio Neutrofil Limfosit.....	19
Bab 3 Kerangka Teori, Kerangka Konsep, dan Hipotesis Penelitian	21
3.1 Kerangka teori	21
3.2 Kerangka konsep	22
3.3 Variabel Penelitian	22
3.4 Hipotesis Penelitian	22
Bab 4 Metode penelitian	23
4.1 Rancangan Penelitian	23

4.2 Waktu Dan Tempat Penelitian.....	23
4.3 Populasi Dan Subyek Penelitian.....	23
4.3.1 Populasi	23
4.3.2 Subyek Penelitian	23
4.4 Kriteria Inklusi	23
4.5 Perkiraan Besaran Sampel	24
4.6 Metode Pengambilan Sampel	24
4.7 Prosedur Kerja	24
4.8 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	25
4.9 Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif	25
4.10 Analisa Data	27
4.11 Alur Penelitian	27
Bab 5 Hasil Penelitian.....	28
5.1 Deskripsi Karakteristik Subyek Penelitian.....	28
5.2 Analisa Hubungan Jumlah CD4 dengan kadar NLR.....	31
5.3 Analisa Hubungan Jumlah CD4 dengan kadar NLR menurut Umur.....	33
5.4 Analisa Hubungan Jumlah CD4 dengan kadar NLR menurut Jenis Kelamin	34
5.5 Analisa Hubungan Jumlah CD4 dengan kadar NLR menurut Infeksi Oportunistik.....	34
5.6 Analisa Hubungan Jumlah CD4 dengan Kadar NLR menurut Status Nutrisi.....	35
Bab 6 Pembahasan	38
6.1 Karakteristik Subyek Penelitian	38
6.2 Hubungan Jumlah CD4 dengan Kadar NLR	41
6.3 Hubungan Jumlah CD4 dengan Kadar NLR menurut Umur	43
6.4 Hubungan Jumlah CD4 dengan Kadar NLR menurut Jenis Kelamin.....	43
6.5 Hubungan Jumlah CD4 dengan Kadar NLR menurut Infeksi Oportunistik.....	44
6.6 Hubungan Jumlah CD4 dengan Kadar NLR menurut Status Nutrisi.....	45
6.4 Kelebihan dan Kekurangan Penelitian	46
Bab 7 Penutup	47

7.1 Ringkasan	47
7.2 Kesimpulan.....	48
7.3 Saran.....	48
Daftar Pustaka.....	49

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Gejala Mayor dan Minor Infeksi HIV AIDS	11
Tabel 2.2. Klasifikasi Imunodefisiensi	13
Tabel 5.1.1. Karakteristik Subyek Penelitian	29
Tabel 5.1.2. Rerata Pemeriksaan Laboratorium Subyek Penelitian.....	30
Tabel 5.2.1. Kategori Jumlah CD4 menurut Rerata Kadar NLR	32
Tabel 5.3.1. Hubungan Jumlah CD4 dengan kadar NLR menurut Umur	33
Tabel 5.4.1. Hubungan Jumlah CD4 dengan Kadar NLR menurut Jenis Kelamin	34
Tabel 5.5.1. Rerata Jumlah CD4 dengan Kadar NLR menurut Jumlah Infeksi Oportunistik	35
Tabel 5.6.1. Rerata Jumlah CD4 dengan Kadar NLR menurut Status Nutrisi	36
Tabel 5.6.2. Hubungan Jumlah CD4 dengan Kadar NLR menurut Status Nutrisi.....	37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur HIV.....	7
Gambar 2.2 Pathogenesis HIV	9
Gambar 3.1 Kerangka Teori	21
Gambar 3.2 Kerangka Konsep	22
Gambar 5.1 Kategori Jumlah CD4 menurut rerata Kadar NLR.....	32
Gambar 5.2 Korelasi Jumlah CD4 dengan Kadar NLR	33
Gambar 5.3 Rerata Jumlah CD4 dengan Kadar NLR menurut Status Nutrisi	36

DAFTAR SINGKATAN

ACS	<i>Acute Coronary Syndrome</i>
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ANC	<i>Absolute Neutrophil Count</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
ARV	<i>Anti Retroviral</i>
CD4	<i>Cluster of differentiation 4</i>
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
Dkk	Dan kawan kawan
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EDTA	<i>Ethylenediaminatetraacetic Acid</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorobent</i>
G-CSF	<i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IO	Infeksi Opurtunistik
KB	<i>Kilobase</i>
LAV	<i>Lymphadenopathy Associated Virus</i>
LTNP	<i>Long Term non Proggresor</i>
MAC	<i>Mycobacterium Avium Complex</i>
MALT	<i>Mucosa-associated Lymphoid Tissue</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NAPZA	Narkotika, Psikotropika, dan Zat Aktif
NET	<i>Neutophil Extracellular Traps</i>
NLR	<i>Neutrophil-lymphocyte ratio</i>
ODHA	Orang Dengan HIV AIDS
PEM	<i>Protein Energy Malnutrition</i>
PCP	<i>Pneumocystis Carinii Pneumonia</i>
PMN	<i>Polymprphoneclear Neutrophil/</i>

RNA	<i>Ribonucleid Acid</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SD	Standar Deviasi
SPSS	<i>Statistical Product and Service Solutions</i>
TB	Tuberkulosis
TCR	<i>T-Cell Receptor</i>
TLC	<i>Total Leucocyte Count</i>
WBC	<i>White Blood Cell</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Kartika Handayani : Hubungan Antara Jumlah CD4 dengan Kadar Rasio Netrofil – Limfosit (NLR) pada Pasien *HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME (HIV-AIDS)* (dibimbing oleh Sudirman Katu)

Latar Belakang: *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* adalah virus RNA menyebabkan penurunan sistem imunitas tubuh, menghancurkan dan merusak sel darah putih spesifik yang disebut limfosit *T-helper* atau limfosit pembawa faktor T4 (CD4), CD4 adalah parameter pada pasien HIV-AIDS sedangkan NLR merupakan parameter sederhana yang digunakan untuk menilai status inflamasi.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara jumlah CD4 dengan kadar NLR pada pasien HIV-AIDS.

Metode: Jenis penelitian ini adalah observasional dengan desain *cross-sectional* dilakukan pada September 2019-September 2020. Populasi pada penelitian adalah semua pasien terinfeksi HIV yang rawat inap dan rawat jalan di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan jejaringnya. Data dianalisis secara deskriptif. Hubungan antara jumlah CD4 dengan kadar NLR pada pasien HIV-AIDS menggunakan uji korelasi spearman.

Hasil: Total 150 subyek, 62 subyek (41,3%) berusia 30-39 tahun, 122 subyek (81,3%) laki – laki, 108 subyek (72%) memiliki status nutrisi *severe PEM*, 66 subyek (44%) memiliki 2 infeksi oportunistik, kandidiasis adalah infeksi oportunistik terbanyak yakni 101 subyek (67,3%), dan jumlah CD4 <50 sebanyak 102 subyek (68%). Pada umur <30 tahun tidak ditemukan adanya korelasi signifikan antara jumlah CD4 dengan kadar NLR sedangkan pada umur 30-39 dan ≥ 40 tahun, terdapat korelasi negatif yang signifikan antara jumlah CD4 dengan kadar NLR. Pada laki-laki terdapat korelasi negatif yang signifikan antara jumlah CD4 dengan kadar NLR sedangkan pada perempuan, tidak ditemukan adanya korelasi signifikan antara jumlah CD4 dengan kadar NLR. Secara statistik, terdapat korelasi signifikan antara jumlah CD4 dengan kadar NLR dengan status nutrisi. Berdasarkan uji korelasi Spearman, didapatkan adanya korelasi negatif yang signifikan antara jumlah CD4 dengan kadar NLR pada pasien HIV-AIDS.

Kesimpulan: Terdapat korelasi negatif yang signifikan antara jumlah CD4 dengan kadar NLR pada pasien HIV-AIDS di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, dimana semakin rendah jumlah CD4 maka akan semakin tinggi kadar NLR.

Kata kunci: Human Immunodeficiency Virus, Acquired Immunodeficiency Virus, Cluster Differentiation 4, Neutrophil-Lymphocyte Ratio

ABSTRACT

Kartika Handayani : Correlation Of CD4 Count With Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Levels In Human Immunodeficiency Virus-Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV-AIDS) Patients (Supervised By Sudirman Katu)

Background: Human Immunodeficiency Virus (HIV) is an RNA virus that causes a decrease in the immune system and destroys specific white blood cells called T-helper lymphocytes or Cluster of Differentiation 4 (CD4); CD4 is a parameter in HIV-AIDS patients while NLR is a simple parameters that were used to assess inflammatory status.

Purpose: This study aims to determine the relationship between CD4 count and NLR levels in HIV-AIDS patients.

Methods: This is an observational study with a cross-sectional design conducted in September 2019-September 2020. The study populations were all HIV patients that hospitalized and outpatient at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital and his network hospital. Data were analyzed descriptively to found out the association between CD4 count and NLR levels in HIV-AIDS patients using the Spearman trial.

Results: A total of 150 subjects, 62 subjects (41.3%) aged 30-39 years, 122 male subjects (81.3%), 108 subjects (72%) had severe nutritional status of PEM, 66 subjects (44%) had 2 opportunistic infections, 101 subjects (67.3%) who had the most opportunistic infections that was candidiasis, and 102 subjects (68%) with CD4 count <50. At <30 years old, there was no significant correlation between CD4 count and NLR levels, while at the age 30-39 and ≥ 40 years, there was a significant negative correlation between CD4 count and NLR levels. In men, there was a significant negative correlation between CD4 count and NLR levels, while in women, there was no significant correlation between CD4 count and NLR levels. There was a significant correlation between CD4 count and NLR levels with nutritional status. Based on the Spearman correlation test, it was found that there was a significant negative correlation between CD4 count and NLR levels in HIV-AIDS patients.

Conclusion: There are significant negative correlation between CD4 count and NLR levels in HIV-AIDS patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, which the lower CD4 count correlates with higher NLR .

Keywords: human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency virus, cluster differentiation 4, neutrophil-lymphocyte ratio

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus RNA yang tergolong dalam famili *Retroviridae*, sub famili *Lentivirinae*. Virus ini merupakan penyebab *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), yang dapat menimbulkan penurunan sistem imunitas tubuh secara menyeluruh, menghancurkan dan merusak sel darah putih spesifik yang disebut limfosit T-*helper* atau limfosit pembawa faktor T4 (CD4) seperti makrofag, sel folikel dendritik, dan kelenjar getah bening.⁽¹⁾

Human Immunodeficiency Virus (HIV) dikenal sejak awal tahun 1980 dan telah menginfeksi jutaan orang di seluruh dunia hingga saat ini. Semua pasien yang telah terinfeksi HIV memiliki resiko untuk sakit hingga kematian akibat dari komplikasi seperti infeksi oportunistik, neoplastik dan komplikasi lainnya.⁽²⁾

Hingga saat ini dilaporkan bahwa total pasien HIV di seluruh dunia sekitar 60 juta orang. Pada tahun 2009 33,3 juta orang hidup dengan HIV di seluruh dunia dan sekitar 17 juta kematian disebabkan oleh AIDS.⁽¹⁾ Di Indonesia sejak tahun 1999 telah terjadi peningkatan jumlah orang dengan HIV AIDS (ODHA) pada kelompok orang yang memiliki resiko tinggi tertular HIV yaitu para penjaja seks komersial dan penyalah-guna NAPZA di beberapa provinsi seperti DKI Jakarta, Riau, Bali, Jawa Barat dan Jawa Timur. Hasil estimasi pada tahun 2009 di Indonesia terdapat 186.000 orang dengan HIV positif.⁽³⁾

Cluster of differentiation 4 (CD4) adalah jenis sel darah putih atau limfosit yang memegang peranan dalam sistem kekebalan tubuh. *Cluster of differentiation 4 (CD4)* juga disebut dengan sel T karena tempat produksi terletak pada *bone marrow* tetapi pematangan terletak pada timus. Sel ini mempunyai fungsi utama mengikat antigen melalui TCR, selain itu mempunyai fungsi umum pada inflamasi, aktivasi fagositosis makrofag, aktivasi proliferasi sel B dalam proses antibodi, dan pengenalan penghancuran sel yang terinfeksi.^(4,5)

Hingga saat ini CD4 masih menjadi parameter yang penting pada pasien HIV AIDS. Jumlah CD4 menggambarkan konsentrasi CD4 dalam darah. Jumlah CD4 yang rendah pada pasien HIV dikaitkan dengan suatu kejadian infeksi oportunistik dimana terjadinya penurunan jumlah $CD4 < 200 / \mu L$.^(4,5)

Morbiditas dan mortalitas pada HIV disebabkan karena immunosupresi yang mengarah ke suatu infeksi oportunistik selama perjalanan penyakit. Mayoritas pasien HIV-AIDS datang dengan gejala batuk, diare, penurunan berat badan, dan demam, yang bisa disebabkan oleh etiologi bakteri, jamur, virus, atau parasit oportunistik. Insiden penyakit ini meningkat seiring dengan penurunan jumlah CD4.⁽⁶⁾

Sebagaimana diketahui bahwa pasien HIV-AIDS mudah sekali terkena infeksi oportunistik, terutama pada pasien yang memiliki jumlah $CD4 < 200 / \mu L$. Pada pasien yang memiliki jumlah $CD4 < 200 / \mu L$ sangat beresiko terkena infeksi utamanya pada bagian paru seperti *pneumocystis carinii pneumonia (PCP)* atau tuberkulosa paru. Sedangkan pada pasien yang memiliki jumlah $CD4 < 100 / \mu L$ infeksi oportunistik tersering yaitu mengenai sistem saraf pusat seperti meningitis

TB, encephalitis toksoplasma dan meningitis kriptokokus. Dan terakhir pada pasien dengan jumlah CD4 < 50 / μ L, dengan kadar CD4 yang sangat rendah, maka sangat rentan untuk terserang *mycobacterium avium complex* (MAC) dan *cytomegalovirus* (CMV).⁽⁶⁾

Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) merupakan parameter sederhana yang digunakan untuk menilai status inflamasi. *Neutrophil-lymphocyte ratio* adalah hasil dari pembagian total neutrofil dengan total limfosit..^(7,8) Neutrofil merupakan prekursor mieloid yang bertugas sebagai lini pertama dalam merespon suatu patogen dan memicu respons imun bawaan. Neutrofil menghambat mikroorganisme khususnya bakteri atau jamur, mereka memfagosit dan membunuh patogen melalui mekanisme yang membutuhkan NADPH oxygenase atau menghasilkan suatu protein antibakterial di dalam fagosom. Sedangkan limfosit merupakan prekursor limfoid yang berfungsi sebagai sel imun adaptif dan memiliki peran sangat penting dalam proses imun karena limfosit berespon secara spesifik terhadap infeksi mikro-organisme.⁽⁴⁾

Neutrophil-lymphocyte ratio sering digunakan untuk menentukan suatu derajat inflamasi pada penyakit keganasan, penyakit kardiovaskular, dan juga digunakan sebagai penanda infeksi bakteri. Selain itu NLR juga digunakan sebagai prognostik kuat pada beberapa jenis kanker.^(7,8) Hingga saat ini belum ada penanda atau marker ideal yang dapat dilakukan dengan cepat untuk mengetahui infeksi virus dan infeksi bakteri. Saat ini CRP, leukosit dan jumlah netrofil merupakan parameter yang paling sering digunakan dalam mendiagnosa infeksi bakteri secara

dini. Namun parameter ini tidak selalu dapat membedakan antara bakteri, jamur, dan infeksi virus.

Persentase CD4 dan kejadian infeksi oportunistik digunakan untuk mengetahui stadium dan perkembangan infeksi HIV dan sebagai pedoman pengobatan. Pada penelitian ini kami ingin menganalisis hubungan antara jumlah CD4 dan NLR pada pasien dengan kelompok CD4 < 50/ μ L, < 100/ μ L dan <200/ μ L pada pasien yang terinfeksi HIV. ⁽¹⁾

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan sebelumnya, dirumuskan suatu permasalahan apakah ada hubungan antara jumlah CD4 dengan kadar NLR pada pasien HIV-AIDS.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum :

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara jumlah CD4 dengan kadar NLR pada pasien HIV-AIDS.

1.3.2. Tujuan Khusus:

1. Untuk mengetahui gambaran jumlah CD4 pada pasien HIV-AIDS.
2. Untuk mengetahui gambaran kadar NLR pada pasien HIV-AIDS.
3. Untuk mengetahui hubungan antara kadar NLR dengan kelompok CD4 < 50, 51-100, dan 101 – 200 pada pasien HIV-AIDS.

4. Untuk mengetahui hubungan antara masing-masing kelompok CD4 pada kadar NLR dalam memprediksi status nutrisi pada pasien HIV-AIDS.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai seberapa besar hubungan antara jumlah CD4 dengan kadar NLR utamanya pada kelompok CD4 < 50, 51-100, dan 101 – 200 pada pasien HIV-AIDS agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat Klinis

Dengan mengetahui hubungan antara jumlah CD4 dengan kadar rasio netrofil limfosit (NLR) pada pasien HIV-AIDS, diharapkan dapat menjadi suatu parameter tambahan yang dapat digunakan dalam memprediksi CD4 pada pasien HIV-AIDS.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Human Immunodeficiency Virus*

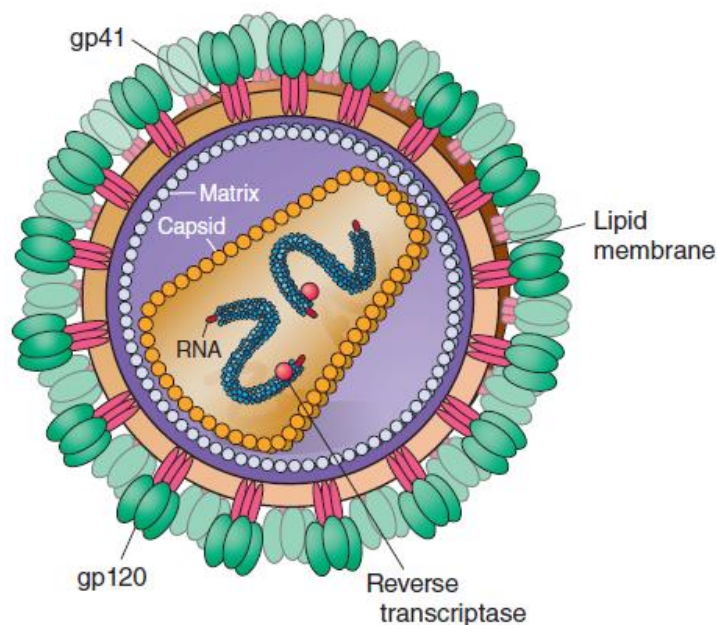
2.1.1. Defenisi

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan retrovirus RNA yang diklasifikasikan dalam famili *Retroviridae*, subfamili *Lentiviridae*, genus *Lentivirus*. Virus ini bersifat limfotropik khas yang menginfeksi sel-sel dari sistem kekebalan tubuh, menghancurkan atau merusak sel darah putih spesifik yang disebut limfosit T-helper atau limfosit pembawa faktor T4 (CD4).⁽¹⁾

Virus ini pertama kali diidentifikasi oleh Luc Montagnier dan kawan-kawan di Prancis pada tahun 1983 dengan nama *Lymphadenopathy Associated Virus* (LAV). Selama infeksi berlangsung sistem kekebalan tubuh menjadi lemah dan orang menjadi lebih rentan terhadap infeksi. Tingkat HIV dalam tubuh dan timbulnya berbagai infeksi tertentu merupakan indikator bahwa infeksi HIV telah berkembang menjadi AIDS.⁽⁹⁾ *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS) merupakan suatu kumpulan gejala penyakit yang disebabkan oleh menurunnya imunitas tubuh akibat infeksi HIV, sehingga penderita menjadi rentan terhadap infeksi yang dinamakan infeksi oportunistik. Pada individu yang terinfeksi HIV dengan jumlah CD4 < 200 μ L juga merupakan definisi AIDS meskipun tanpa adanya gejala yang terlihat atau infeksi oportunistik.⁽¹⁰⁾

2.1.2. Struktur HIV

Berdasarkan strukturnya HIV termasuk *family* retrovirus yang merupakan kelompok virus RNA yang mempunyai berat molekul 0.7 kb (*kilobase*). *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) terdiri dari suatu bagian inti yang berbentuk silindris yang dikelilingi oleh *lipid bilayer envelope*. Pada *lipid bilayer* tersebut terdapat dua jenis glikoprotein yaitu gp120 dan gp41. Glikoprotein 120 berperan pada pengikatan HIV dengan sel yang mempunyai reseptor CD4 sedangkan gp41 bertanggung jawab terhadap fusi antara virus dengan membran sel inang ketika virus akan memasuki sel inang. ^(2,11)



Gambar 2.1. Struktur HIV ⁽¹¹⁾

Fungsi utama protein ini adalah untuk memediasi pengenalan sel CD4 dan reseptor kemokin dan memungkinkan virus untuk melekat pada sel CD4 yang terinfeksi. Bagian dalam terdapat dua kopi RNA juga berbagai protein dan enzim

yang penting untuk replikasi dan maturasi HIV antara lain adalah p24, p7, p9, p17, *reverse transkriptase, integrase, dan protease*.⁽²⁾

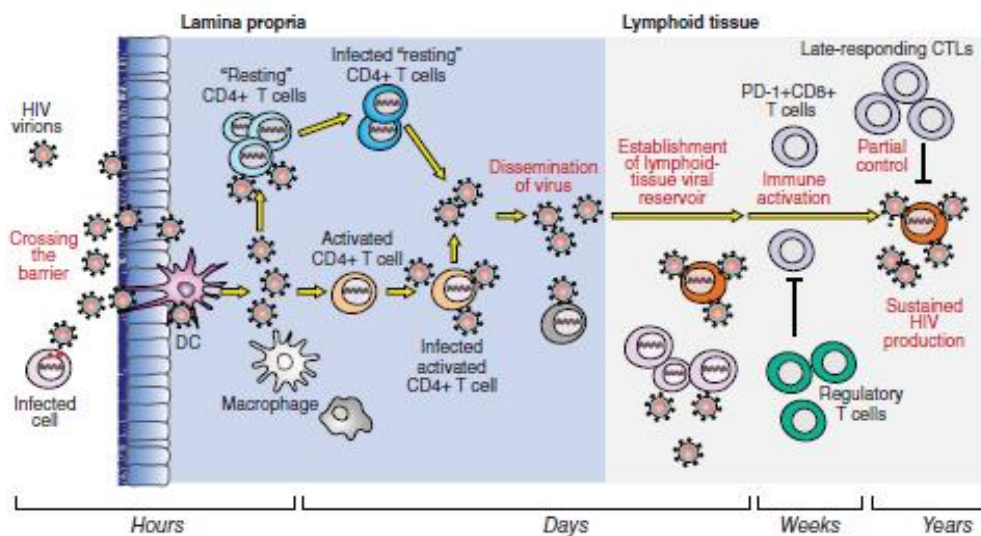
Karena bagian luar virus merupakan lipid yang tidak tahan panas, maka HIV termasuk virus yang sensitif terhadap pengaruh lingkungan seperti air mendidih, sinar matahari dan mudah dimatikan dengan berbagai disinfektan seperti eter, aseton, alkohol, iodium hipoklorit dan sebagainya, tetapi relatif resisten terhadap radiasi dan sinar ultraviolet.⁽⁹⁾

2.1.3. Patogenesis HIV

Pada infeksi HIV dapat dibagi menjadi 3 fase yaitu: infeksi akut, infeksi kronik (asimtomatik dan simptomatik) dan AIDS. Enam puluh sampai tujuh puluh persen infeksi HIV akan mencapai stadium AIDS dalam waktu rata-rata 10-11 tahun (*typical proggresor*), 10-20% sangat progresif dan berkembang menjadi AIDS dalam waktu kurang dari 5 tahun (*rapid proggresor*). Sebagian kecil lainnya antara 5-15 % infeksi HIV berjalan sangat lambat, masih belum mencapai AIDS dalam waktu lebih dari 15 tahun (*slow proggresor*) dan sekitar 1% infeksi HIV dikenal sebagai bagian dari *slow proggresor* yang disebut *Long Term non Proggresor* (LTNP). Perbedaan ini membuktikan adanya variasi beberapa faktor yang mendorong terjadinya proses patologik antara lain variasi genetik, imunologik dan virologik.⁽¹⁰⁾

Pada infeksi HIV sel yang menjadi target spesifik infeksi adalah sel CD4. Sel ini berfungsi sentral dalam sistem imun. Terdapat banyak bukti bahwa molekul CD4 adalah reseptor HIV dengan afinitas yang tinggi. Hal ini menjelaskan sifat selektif virus terhadap sel CD4 dan sel yang mempunyai reseptor CD4 lainnya,

terutama monosit/makrofag dan sel dendritik. Tetapi perlekatan ke CD4 tidak cukup untuk menyebabkan infeksi HIV, gp120 juga harus menempel ke molekul permukaan koreseptor lainnya untuk dapat masuk ke dalam sel. *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) menggunakan dua koreseptor utama yaitu CCR5 dan CXCR4.⁽¹¹⁾



Gambar 2.2. Pathogenesis HIV⁽¹¹⁾

Cara penularan utama HIV adalah melalui mukosa genital. Sel dendritik yang ada di lamina propria mukosa vagina menjadi target pertama. Sel dendritik akan bertindak sebagai *antigen presenting cell* (APC) yang dapat merangsang limfosit T *naive*, karena sel dendritik mengekspresikan molekul *major histocompatibility complex* (MHC) klas I, MHC klas II, dan molekul kostimulator pada permukaannya. Dengan adanya kemokin yang spesifik, maka sel dendritik dapat berfungsi memberi dasar sel T *naive* untuk memulai respon imun spesifik, dan mengangkut HIV ke kelenjar limfe terdekat.^(9,10,11)

Sesaat setelah infeksi HIV dalam bentuk partikel virus bebas atau di dalam sel CD4 yang terinfeksi akan mencapai limfonodus regional dan merangsang respons imun selular dan humoral yang penting untuk melawan infeksi virus. Namun banyaknya sel-sel limfosit pada limfonodus akan menyebabkan sel-sel CD4 semakin banyak terinfeksi. Setelah beberapa hari akan terjadi limfopenia dengan menurunnya secara cepat jumlah sel CD4 di dalam sirkulasi.⁽¹²⁾

Selama periode awal ini virus-virus bebas dan protein virus p24 dapat dideteksi dalam kadar yang tinggi di dalam darah dan jumlah sel-sel CD4 yang terinfeksi HIV meningkat. Pada fase ini virus mengadakan replikasi secara cepat dengan sedikit kontrol dari respons imun. Kemudian setelah 2-4 minggu akan terjadi peningkatan yang sangat mencolok dari jumlah sel-sel limfosit total karena peningkatan jumlah sel-sel CD8 sebagai bagian dari respons imun terhadap virus.
(12)

Sel CD4 akan kembali dalam kadar hampir sama dengan sebelum infeksi. Antibodi akan terbentuk setelah minggu kedua atau ketiga, namun pada beberapa kasus respons ini berlangsung lebih lambat sampai beberapa bulan. Selama fase akut kebanyakan kasus menunjukkan gejala infeksi virus akut pada umumnya yaitu berupa demam, letargi, mialgia, dan sakit kepala serta gejala lain berupa faringitis, limfadenopati dan *rash*.⁽¹²⁾

2.1.4. Diagnosis

Langkah pertama untuk mendiagnosis HIV/AIDS adalah anamnesis secara keseluruhan kemudian ditemukan adanya faktor resiko dan menemukan temuan klinis pada pemeriksaan fisik. Seseorang dapat didiagnosis berdasarkan gejala

klinis, yang terdiri dari gejala mayor dan minor. Pasien yang dikatakan AIDS jika menunjukkan hasil tes HIV positif disertai minimal terdapat 2 gejala mayor atau terdapat 2 gejala minor dan 1 gejala mayor (tabel 1).⁽¹³⁾

Tes diagnostik untuk HIV yang sampai sekarang masih digunakan adalah dengan menggunakan 2 metode pemeriksaan, yaitu pemeriksaan serologis dan virologis.⁽¹³⁾

a. Metode pemeriksaan serologis⁽¹³⁾

Antibodi dan antigen dapat dideteksi melalui pemeriksaan serologis.

Adapun metode pemeriksaan serologis yang sering digunakan adalah:

1. *Rapid immunchromatography test* (tes cepat)
2. EIA (*enzyme immunoassay*)

Tabel 2.1. Gejala mayor dan minor infeksi HIV AIDS

Gejala Mayor	Gejala Minor
Berat badan turun >10% dalam 1 bulan	Batuk menetap > 1 bulan
Diare kronik, berlangsung > 1 bulan	Dermatitis generalisata
Demam berkepanjangan > 1 bulan	Herpes zoster multsegmental dan berulang
Penurunan Kesadaran	Kandidiasis orofaringeal
Demensia/HIV ensefalopati	Herpeks simpleks kronik progresif
	Limfadenopati generalisata
	Infeksi jamur berulang pada kelamin wanita
	Retinitis cytomegalovirus

Secara umum tujuan pemeriksaan tes cepat dan EIA adalah sama, yaitu mendeteksi antibodi saja (generasi pertama) atau antigen dan antibodi (generasi ketiga dan keempat).

b. Metode pemeriksaan virologis

Pemeriksaan virologis dilakukan dengan pemeriksaan DNA HIV dan RNA HIV. Saat ini pemeriksaan DNA HIV secara kualitatif di Indonesia lebih banyak digunakan untuk diagnosis HIV pada bayi. Pada daerah yang tidak memiliki sarana pemeriksaan DNA HIV, untuk menegakkan diagnosis dapat menggunakan pemeriksaan RNA HIV yang bersifat kuantitatif.⁽¹³⁾

Pada masa *window period* tubuh telah terinfeksi tetapi pemeriksaan antibodi memberikan hasil negatif. Masa ini dapat berlangsung selama enam bulan, tetapi sebagian besar berlangsung kurang dari tiga bulan. Diagnosis AIDS untuk kepentingan surveilans ditegakkan apabila ditemukannya IO atau limfosit CD4 kurang dari 350 sel/mm³.⁽⁹⁾

Sistem klasifikasi stadium klinis WHO untuk infeksi HIV dan penyakit terkait HIV, WHO telah mengembangkan sistem stadium klinis (awalnya untuk menentukan prognosis) berdasarkan kriteria klinis. Kondisi klinis menunjukkan apakah pasien berada pada stadium 1, 2, 3 atau 4. Stadium klinis merupakan hal yang penting sebagai kriteria untuk memulai terapi ARV.⁽⁹⁾

Tabel 2.2. Klasifikasi imunodefisiensi ⁽⁹⁾

Klasifikasi WHO tentang imunodefisiensi HIV menggunakan CD4

Imunodefisiensi	Jumlah CD4 menurut umur			
	≤ 11 bulan (%)	12-35 bulan (%)	35-69 bulan (%)	≥ 5 tahun – dewasa (sel/mm ³)
Tidak ada	>35	>30	>25	>500
Ringan	30 – 35	25 – 30	20 - 25	350 – 499
Sedang	25 – 30	20 – 25	15 – 20	200 – 49
Berat	< 25	< 20	< 15	<200 atau < 15 %

Stadium klinis WHO dapat membantu untuk memperkirakan tingkat defisiensi kekebalan tubuh pasien. Pasien dengan gejala pada stadium klinis 1 atau 2 biasanya tidak mempunyai gejala defisiensi kekebalan tubuh yang serius. Pasien yang mempunyai gejala dan tanda stadium klinis 3 atau 4 biasanya mempunyai penurunan kekebalan tubuh yang berat dan tidak mempunyai cukup banyak sel CD4 sehingga memudahkan terjadinya infeksi oportunistik. ⁽⁹⁾

2.2. Neutrofil

Neutrofil (*polymorphonuclear neutrophil/ PMN*) merupakan lini pertama dalam merespon suatu patogen dan memicu respons imun bawaan. Neutrofil terdiri dari 50-70% dari total leukosit dalam sirkulasi dan merupakan agen imunitas alami yang esensial. Neutrofil yang diproduksi di sumsum tulang merupakan prekursor mieloid, selama proses hematopoiesis PMN berada pada tingkat ~ 100 miliar sel

per hari dalam kondisi normal dan jumlah ini dapat mencapai ~ 1 triliun selama masa infeksi serius.^(14,15)

Neutrofil merupakan sel yang berumur pendek, namun pada penelitian terbaru menunjukkan bahwa PMN mungkin memiliki rentang hidup 10 kali lebih lama dari yang dilaporkan sebelumnya dalam kondisi homeostatis.⁽¹⁶⁾ Selama proses maturasi, neutrofil melalui beberapa tahapan berawal dari mieloblast, promielosit, mielosit, metamielosit, sel *band*, dan akhirnya polimorfonuklear.⁽¹⁵⁾

Neutrofil memiliki kemampuan dalam mengeliminasi patogen melalui beberapa mekanisme, secara intrasel dan ekstrasel. Neutrofil menghambat mikroorganisme khususnya bakteri atau jamur, mereka memfagosit dan membunuh patogen melalui mekanisme yang membutuhkan NADPH oxygenase atau menghasilkan suatu protein antibakterial (katepsin, defensin, laktoferin dan lisozim) di dalam fagosom. Protein antibakterial yang telah disebutkan sebelumnya dilepaskan dari granul-granul neutrofil ke dalam fagosom atau ke dalam matriks ekstraseluler. Neutrofil mengeliminasi mikroorganisme ekstraseluler dengan melepaskan NET.⁽¹⁶⁾

Meskipun peran utama mereka sebagai pertahanan terhadap infeksi bakteri, bukti terbaru menunjukkan bahwa neutrofil juga memainkan peran utama pada infeksi virus dan menunjukkan pertahanan inang dan fungsi patologis. Oleh karena itu, beberapa infeksi virus dapat menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil absolut dalam darah perifer dan migrasi ke lokasi infeksi. Neutrofil yang teraktifasi akan mengeluarkan beberapa sitokin proinflamasi dan kemudian mengekspresikan MHC Klas II (MHCII) dengan cara pembentukan antigen sel T dan aktivasi sel T.

Sejumlah abnormalitas neutrofil ditemukan pada pasien yang terinfeksi HIV. Aktifitas negatif dari neutrofil dipengaruhi oleh infeksi HIV termasuk gangguan ekspresi regulasi molekul adesi, gangguan produksi peptida yang bersifat antimikrobal, produksi ROS, dan produksi sitokin. ^(14,17)

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa sekitar 17% pasien HIV menunjukkan neutropenia, sementara yang lain telah melaporkan bahwa hingga 50% dari pasien HIV menunjukkan neutropenia, hal ini menunjukkan bahwa neutropenia itu relatif sering terjadi pada pasien HIV. Penelitian terkini juga menunjukkan bahwa perjalanan penyakit HIV secara langsung terkait dengan seberapa parah kejadian neutropenia. Neutropenia tidak hanya terlibat dalam perjalanan infeksi HIV tetapi juga dianggap sebagai kemungkinan faktor risiko penularan HIV selama masa perinatal, karena jumlah PMN yang lebih tinggi pada wanita yang positif HIV telah terbukti berhubungan dengan risiko penularan. Berikut dibawah ini merupakan beberapa kemungkinan mekanisme infeksi HIV dapat berkontribusi pada neutropenia: ^(16,17,18)

1) Efek sitopatik langsung terkait dengan infeksi HIV

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa HIV dapat langsung menginfeksi PMN, karena deteksi DNA HIV dalam sel-sel ini. Ini selanjutnya didukung oleh temuan Biswas et al yang menunjukkan bahwa 7,8% dari pasien HIV dan 12% orang sehat mengekspresikan molekul CD4 (reseptor utama untuk HIV masuk ke sel target) pada 39-97% populasi PMN mereka. Selain itu, PMN secara konstitutif mengekspresikan kemokin C-X-C reseptor tipe 4 (CXCR4 atau X4), sebuah ko-reseptor utama yang terlibat

dalam masuknya HIV. Meskipun ini menunjukkan penurunan PMN selama infeksi HIV, sebagian dapat disebabkan oleh sitopatik langsung pada PMN di beberapa pasien, Selanjutnya HIV-1 juga dapat protein Nef untuk menghambat pembentukan phagosom dalam makrofag dengan mengubah siklus endosom membran kompartemen, dengan demikian, bisa diasumsikan bahwa HIV dapat menggunakan proses yang sama pada PMN untuk membangun mekanisme non-kanonik (tidak langsung) dari infeksi. Hipotesis ini tetap merupakan asumsi dan tidak bisa sepenuhnya menjelaskan penurunan PMN selama infeksi HIV. ^(16,17,18)

2) Apoptosis PMN

Penelitian awal telah menunjukkan bahwa PMN dari pasien AIDS menunjukkan peningkatan apoptosis yang luar biasa, namun inkubasi PMN secara *in vitro* dari pasien AIDS dengan *Granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) secara signifikan menurunkan tingkat apoptosis. Penelitian lain juga menilai kematian sel PMN yang terprogram pada berbagai tahap infeksi HIV menggunakan uji TUNEL dan propidium iodida, dan telah menunjukkan bahwa percepatan apoptosis PMN terjadi pada tahap klinis yang berbeda. Apoptosis yang dimediasi Fas pada PMN dari Pasien HIV diusulkan menjadi mekanisme yang berkontribusi pada kejadian neutropenia selama infeksi HIV. Perlu dicatat bahwa apoptosis pada PMN dari pasien HIV terbukti berhubungan erat dengan tingkat ekspresi molekul Fas-FasL yang secara langsung terkait dengan viral load. Hal ini

menunjukkan bahwa HIV secara tidak langsung memediasi apoptosis PMN. Penelitian lain menunjukkan bahwa stres oksidatif sekunder pada infeksi HIV dikaitkan dengan peningkatan apoptosis PMN secara spontan selama infeksi HIV, dimana inhibisi pada *reactive oxygen species* (ROS) mengakibatkan penurunan apoptosis PMN .^(16,17,18)

3) Mempengaruhi proses hematopoiesis

HIV dapat langsung menurunkan jumlah PMN dengan cara mempengaruhi proses hematopoiesis di sumsum tulang. Hal ini dianggap mungkin karena beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa HIV dapat menginfeksi CD34+ yang mengekspresikan CD4, CCR5 dan CXCR4 pada permukaannya.^(16,17,18)

2.3. Limfosit

Limfosit merupakan salah satu bagian dari prekursor limfoid yang berfungsi sangat penting dalam proses imun karena limfosit berespon secara spesifik terhadap infeksi mikroorganisme. Jumlah rata-rata limfosit orang dewasa berkisar dua puluh sampai empat puluh persen dari total leukosit. Terdapat dua tipe limfosit, yaitu limfosit T dan limfosit B atau lebih dikenal sel T dan sel B. Kedua limfosit ini bertanggung jawab terhadap sistem imunitas adaptif. Sel B imatur mengalami maturisasi di sumsum tulang dan maturasi sel T menjadi limfosit T CD4 dan limfosit T CD8 di timus.⁽¹⁹⁾

Pada infeksi HIV penurunan jumlah sel limfosit T adalah efek sitopatik langsung HIV terhadap sel limfosit dan progenitornya, induksi apoptosis melalui aktivasi imun, destruksi stem sel dan sel stroma sumsum tulang, sitotoksitas sitokin, destruksi jaringan limfoid termasuk kelenjar timus sehingga produksi sel baru tidak terjadi.⁽¹⁰⁾

Disamping itu adanya efek indirek dari aktivasi imun yang akan menimbulkan hilangnya CD4 dengan lebih cepat karena adanya *apoptosis by stander* pada CD4 yang tidak terinfeksi HIV. Pada fase infeksi akut, dampak utama yang terjadi adalah destruksi hebat sel memori CD4 pada saluran cerna. Sel T yang termasuk MALT ini dapat menginduksi keseluruhan respon imun pejamu. Sekarang sedang diteliti seberapa jauh proses ini berperan dalam patogenesis penyakit.⁽¹⁰⁾

Jumlah CD4 merupakan salah satu cara untuk menilai status imunitas ODHA. Pemeriksaan CD4 melengkapi pemeriksaan klinis untuk menentukan pasien yang memerlukan pengobatan profilaksis infeksi oportunistik (IO) dan terapi ARV. Rata rata penurunan CD4 adalah sekitar 70-100 sel/mm³ /tahun, dengan peningkatan setelah pemberian ARV antara 50 – 100 sel/mm³/tahun.⁽³⁾ Sebagaimana diketahui bahwa pasien dengan infeksi HIV mudah sekali terkena infeksi oportunistik, terutama pada pasien yang memiliki jumlah CD4 < 200 / μ L.

Pada pasien yang memiliki jumlah CD4 < 200 / μ L sangat beresiko terkena infeksi utamanya pada bagian paru seperti *pneumocystis carinii pneumonia* (PCP) atau tuberkulosa paru. Sedangkan pada pasien yang memiliki jumlah CD4 < 100 / μ L infeksi oportunistik tersering yaitu mengenai sistem saraf pusat seperti meningitis TB, encephalitis toksoplasma dan meningitis kriptokokus. Dan terakhir

pada pasien dengan jumlah CD4 < 50 / μ L, dengan kadar CD4 yang sangat rendah, maka sangat rentan untuk terserang *mycobacterium avium complex* (MAC) dan *cytomegalovirus* (CMV).⁽¹³⁾

2.4. Rasio Netrofil Limfosit

Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) merupakan parameter sederhana yang digunakan untuk menilai status inflamasi. *Neutrophil-lymphocyte ratio* sering digunakan untuk menentukan suatu derajat inflamasi pada keganasan, penyakit kardiovaskular, dan juga digunakan sebagai penanda infeksi bakteri. Selain itu juga digunakan sebagai prognostik kuat pada beberapa jenis kanker.⁽²⁰⁾ Pada pasien terapi penyakit jantung, NLR juga berkembang pada prediktor prognosis pasien.⁽⁸⁾

Penelitian terdahulu telah membuktikan adanya proses inflamasi pada penyakit kardiovaskular. Rasio total neutrofil limfosit merupakan biomarker inflamasi terbaru yang dijadikan sebagai faktor prognostik. Semakin tinggi nilai NLR semakin tinggi angka mortalitas pada pasien dengan ACS.⁽²⁰⁾

Dari penelitian *Jager dkk* menyimpulkan bahwa NLR merupakan prediktor yang lebih baik dibandingkan dengan hitung jenis leukosit, hitung jenis neutrofil, atau serum CRP untuk penanda infeksi. Rasio total neutrofil limfosit dianggap bisa membedakan agen infeksi pada seorang pasien apakah disebabkan oleh adanya infeksi bakteri atau non bakteri, misalnya virus.⁽²⁰⁾

Penelitian yang dilakukan *Wande et al* menyimpulkan bahwa ada hubungan antara NLR dan jumlah CD4 pada pasien HIV. Selain itu, kadar NLR lebih tinggi pada pasien HIV dibandingkan dengan orang sehat.⁽⁴⁾

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh *Forget et al* mengenai berapakah nilai normal dari rasio neutrofil limfosit menemukan bahwa nilai normal NLR pada dewasa normal dan populasi orang sehat berada diantara 0,78 dan 3,53.

(7)