

RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DALAM DETEKSI DAN PROGNOSIS PASIEN TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT PADA FASILITAS TERBATAS

Dinda Savira^{1*}, Ayers Gilberth Ivano Kalaij²

RST Tk II Dr. Soepraen Malang¹, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia²

*Corresponding Author : saviradinda@gmail.com

ABSTRAK

Petunjuk penatalaksanaan TB sudah diaplikasikan secara luas di seluruh dunia, namun hingga saat ini TB masih menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia. TB resisten obat (TB-RO) yang menciptakan masalah baru, sehingga perlu mendapat perhatian lebih mengingat semakin banyaknya kasus namun masih sering terkendala fasilitas layanan kesehatan yang terbatas. Rasio neutrofil limfosit (NLR) menurut studi dinilai berpotensi menjadi solusi deteksi dan prognosis TB-RO pada fasilitas kesehatan terbatas. Kajian literatur ini ditujukan untuk menilai potensi pemanfaatan NLR dalam deteksi dini dan penanda prognosis pasien TB-RO pada fasilitas kesehatan terbatas. Kajian literatur dibuat Berdasarkan pencarian melalui database PubMed, Google Scholar, Cochrane, dan Scopus dengan kata kunci TB, NLR, Hematologi, dan MDR. Nilai NLR yang tinggi dengan berbagai cut-off memiliki nilai sensitivitas 77%, spesifisitas 50%, nilai prediksi positif 60,6%, nilai prediksi negatif 68,4%, dan akurasi 63,5% dalam membedakan pasien TB RO dengan TB aktif, dan memiliki akurasi yang baik dalam menentukan konversi dahak fase insentif dan memprediksi Tingkat pengobatan ulang pada pasien TB. NLR berpotensi untuk dapat digunakan sebagai alternatif dalam deteksi dini dan penanda prognosis pada pasien dengan TB-RO pada fasilitas kesehatan terbatas, meskipun masih diperlukan berbagai penelitian lanjutan untuk merekomendasikan penggunaannya secara luas.

Kata kunci : deteksi, fasilitas kesehatan terbatas, NLR, prognosis, tuberkulosis resisten obat

ABSTRACT

TB diagnosis and management guidelines have been widely implemented worldwide, however remains a major health problem worldwide. Drug resistant TB has formulated new challenges thus needed attention due to the increased number of cases. However, it remains challenged by limited healthcare facilities. NLR according to studies could potentially be used in early detection and prognosis marker for drug resistant TB patients in limited healthcare settings. This literature review is aimed to assess the potency of NLR as a marker for early detection and prognosis marker for drug resistant TB patients in limited healthcare settings. This literature review was conducted through PubMed, Google Scholar, Cochrane, and Scopus databases with the keyword TB, NLR, hematology, and MDR. High NLR value through various cut-off has 77% sensitivity, 50% specificity, 60.6% positive predictive value, 68.4% negative predictive value., and 63.5 accuracy in differentiating TB-MDR patient and active TB patient. NLR is potential to be used as an alternative in early detection and prognosis marker in patients with drug resistant TB and limited healthcare settings although still needs further studies to recommend the wide implementation worldwide.

Keywords : detection, drug resistant tuberculosis, limited healthcare settings, NLR, prognosis

PENDAHULUAN

Meskipun petunjuk penatalaksanaan tuberkulosis (TB) sudah diaplikasikan secara luas, hingga saat ini TB masih menjadi masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Menurut laporan WHO, Indonesia berada dalam daftar 30 negara dengan beban tuberkulosis tertinggi di dunia dan menempati peringkat tertinggi ketiga di dunia terkait angka kejadian tuberkulosis. Insidensi tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2018 adalah 316 per 100.000 penduduk atau diperkirakan sekitar 845.000 penduduk menderita tuberkulosis pada tahun 2018. Laporan

WHO juga memperkirakan angka kematian tuberkulosis di Indonesia yaitu sekitar 35 per 100.000 penduduk atau terdapat sekitar 93.000 orang meninggal akibat tuberkulosis pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2020).

Tidak hanya TB sensitif obat, TB yang resistan terhadap banyak obat (TB RO), yang didefinisikan sebagai TB yang menunjukkan resistensi terhadap isoniazid dan rifampisin, merupakan hambatan dalam pengobatan TB. Secara global, setidaknya sekitar 1 dari 5 pasien dengan riwayat pengobatan TBC sebelumnya didiagnosis menderita TB RO. Hal ini ditambah dengan kasus TB-RO yang meningkat setiap tahunnya, dengan 9.038 kasus tercatat pada tahun 2018 dan 10.097 kasus pada 2019. Tidak hanya itu, kegagalan pengobatan juga mengakibatkan resistensi obat, sehingga kebutuhan biaya akan menjadi lebih besar, tingkat kesembuhan lebih rendah, reaksi obat yang merugikan dan pengobatan lebih lama. Panjang dan kompleksnya terapi TB mempengaruhi kepatuhan pasien. Pada tahun 2021, diperkirakan terdapat 450.000 kasus TB-RO. Jumlah kasus ini mengalami peningkatan dari tahun sebelumnya. Sekitar 464.000 kasus TB yang resistan terhadap rifampisin di seluruh dunia, dengan 78% di antaranya adalah TB-RO yang diketahui secara global pada tahun 2019, dan sekitar 25% kematian terkait TB dapat terjadi disebabkan oleh resistensi obat antimikroba. (Lv, 2024)

Meskipun hampir setiap negara telah memperluas kapasitas diagnostik yang meningkatkan jumlah cakupan dalam mendeteksi lebih banyak pasien dengan TB RO selama beberapa tahun terakhir, banyaknya jumlah kasus masih dilaporkan di beberapa negara di Asia Tengah dan Eropa Timur, seperti Cina, India, dan Rusia. Selain itu, TB-RO memberikan dampak yang signifikan pada sistem layanan kesehatan, dengan biaya pengobatan 20 kali lebih tinggi dibandingkan penderita TB yang sensitif terhadap obat. Hal ini belum termasuk berbagai kendala yang dapat ditemui pada fasilitas kesehatan terbatas dimana sumber daya untuk pemeriksaan dan tatalaksana masih terbatas, terutama terkait TB-RO. Hal ini terbukti dari masih sedikitnya fasilitas kesehatan yang mampu menangani pasien dengan TB-RO. Mengingat dampak tersebut, TB-RO patut mendapat perhatian lebih dan menjadi prioritas secara global. Dengan demikian, maka dibutuhkan alternatif metode yang murah, sederhana dan dapat diandalkan untuk alternatif mengidentifikasi orang-orang yang berisiko tinggi terkena TB karena hitung darah lengkap murah dan tersedia secara luas di hampir semua laboratorium di seluruh dunia. (Lv, 2024)

Berbagai studi terdahulu telah menekankan adanya potensi dari penerapan parameter hematologi sebagai penanda diagnostik untuk memprediksi perjalanan penyakit TB, ada atau tidak adanya infeksi TB aktif, dan respons terhadap obat anti tuberkulosis (OAT). Namun, penelitian yang membahas korelasi antara parameter hematologi dan hasil terapi OAT hingga saat ini masih terbatas. Salah satu yang diteliti berpotensi menjadi alternatif dalam menunjang diagnosis TB adalah parameter hematologi. *M.tuberculosis* merupakan bakteri intraselular. Respons imun alami terhadap bakteri intraselular adalah fagositosis. Mekanisme imunitas selular pada TB diperankan oleh sel limfosit T tetapi fungsi efektifnya untuk eliminasi bakteri diperankan oleh makrofag yang diaktivasi oleh sitokin yang diproduksi oleh sel T. Pemeriksaan hitung jumlah limfosit berpotensi digunakan untuk skrining atau menunjang diagnosis infeksi TB yang diteliti oleh berbagai penelitian akhir-akhir ini. (Clark, 2017)

Salah satu respon imun fisiologis dari infeksi TB paru yang dapat ditemukan adalah leukosit yang beredar melawan berbagai kondisi stress saat inflamasi yang ditandai dengan peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) adalah salah satu tes laboratorium yang digunakan untuk mengevaluasi atau sebagai penanda peradangan. NLR adalah hasil pembagian jumlah neutrofil terhadap jumlah limfosit. Neutrofil merupakan sel fagosit yang paling sering berpengaruh dan berkontribusi dalam mengendalikan infeksi TB dalam darah. Penelitian beberapa tahun terakhir membuktikan peranan neutrofil sejak hari pertama infeksi TB hingga pembentukan granuloma. Respons neutrofil terhadap kehadiran kuman TB bersifat bifasik. Peningkatan pertama terjadi pada hari

pertama infeksi, kemudian nilainya akan turun. Respons neutrofil akan meningkat kembali setelah 8-15 hari kemudian dan bertahan hingga akhir infeksi. Hasil ini memberikan pemahaman bahwa neutrofil memegang peranan penting di fase awal infeksi TB. (Clark, 2017)

Meskipun berbagai penelitian telah menunjukkan potensi pemanfaatan NLR sebagai alternatif deteksi dini dan penanda prognosis pasien dengan tuberkulosis resisten obat pada fasilitas kesehatan terbatas, namun demikian hingga saat ini belum ada kajian literatur yang secara spesifik membahas topik ini. Maka demikian, kajian literatur ini ditujukan untuk menganalisis potensi pemanfaatan rasio neutrofil limfosit dalam deteksi dini dan penanda prognosis pasien dengan tuberkulosis resisten obat pada fasilitas kesehatan terbatas, terutama di Indonesia. Harapannya, dapat menjadi salah satu cara meningkatkan deteksi dan mempercepat tatalaksana TB RO, khususnya di Indonesia.

METODE

Kajian literatur ini dilakukan berdasarkan pencarian menggunakan database *PubMed*, *Google Scholar*, *Cochrane*, dan *Scopus*. Pencarian jurnal terkait dilakukan hingga tanggal 4 Mei 2024. Kata kunci yang digunakan untuk mencari jurnal yang relevan adalah “*Tuberculosis*”, “*neutrophil-to-lymphocyte ratio*”, “*Hematology*”, dan “*Multi Drug Resistance*”. Kriteria inklusi adalah sebagai berikut: Studi pada pasien dengan diagnosis Tuberkulosis yang dikonfirmasi berdasarkan bakteriologis; Studi pada pasien TB yang menjalani pemeriksaan hematologi dan dihitung NLR nya; Studi pada pasien TB RO dengan penegakkan diagnosis menggunakan GeneXpert Mtb; Studi dengan akurasi deteksi dini dan penanda prognosis TB RO berbasis NLR sebagai hasil. Studi pada pasien yang memiliki riwayat pengobatan TB, Studi pada pasien TB yang tidak dilakukan pemeriksaan hematologi, dan studi yang diterbitkan lebih dari 10 tahun terakhir dieksklusikan dari kajian literatur ini.

HASIL

Berdasarkan hasil pencarian menggunakan database Google Scholar, Google, dan PubMed kajian literatur ini menginklusi total 3 studi dengan total subjek 468 orang. Studi yang diinklusi berasal dari Indonesia dan China. Secara keseluruhan, rasio neutrofil limfosit berpotensi digunakan sebagai alternatif dalam deteksi dini dan penanda prognosis pasien dengan tuberkulosis resisten obat pada fasilitas kesehatan terbatas.

Penelitian oleh Sormin, menunjukkan pasien TB dengan cut off NLR < 2,91 sugestif sebagai seorang penderita TB RO dengan sensitivitas 77%, spesifisitas 50%, nilai prediksi positif 60,6%, nilai prediksi negatif 68,4%, dan akurasi 63,5%. Selain itu, penelitian oleh Suryana melaporkan NLR yang tinggi pada pasien TB aktif dikaitkan dengan jumlah neutrofil tinggi dan jumlah limfosit rendah, hal ini terkait lebih lanjut dengan kerusakan paru yang luas dan infeksi persisten. Dalam penelitian oleh Suryana tersebut, titik cut-off dari NLR sebelum pengobatan yang tinggi $\geq 5,065$ ditemukan pada 83,9% dari kelompok kasus dan secara signifikan terkait dengan konversi dahak fase intensif yang tertunda dalam analisis bivariat (OR 8,23, 95% CI 2,482-27,317, p value <0,001). Titik cut-off NLR ini lebih tinggi dari yang ditemukan oleh Yin dkk pada tahun 2017 (≥ 2.53), membahas korelasi antara nilai NLR sebelum pengobatan yang tinggi dengan tingkat pengobatan ulang pada pasien TB.

PEMBAHASAN

Secara keseluruhan, kajian literatur ini menunjukkan potensi rasio neutrofil limfosit untuk digunakan sebagai alternatif dalam deteksi dini dan penanda prognosis pasien dengan tuberkulosis resisten obat pada fasilitas kesehatan terbatas. Pasien dengan TB RO dipisahkan

dari TB biasa karena prognosis pengobatan pada TB RO lebih buruk daripada TB biasa. Pengobatan TB RO memerlukan waktu yang lebih lama (18-24 bulan) dan menggunakan obat TB lini pertama, obat suntik, obat golongan fluoroquinolone, obat golongan 4 (lini kedua oral), dan obat golongan 5 sebagai adjuvan. Sehingga penting untuk membedakan antara TB RO dan TB sensitif obat. (Wicaksono, 2018) NLR dipelajari sebagai penanda infeksi dan ditemukan berkorelasi baik dengan tingkat keparahan penyakit. Misalnya, NLR dilaporkan secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan TB lanjut dibandingkan dengan pasien dengan TB ringan sampai sedang. Selain itu, NLR dapat diperlakukan sebagai suatu penanda dalam membedakan tuberkulosis dari pneumonia bakterial yang didapat dari komunitas (CAP) dan sarkoidosis. Baru-baru ini, NLR disarankan sebagai penanda sederhana yang mungkin bisa membedakan infeksi bakteri berat dari infeksi virus. (Yin, 2017)

Ada beberapa mekanisme neutrofil dalam kontribusinya pada patofisiologi TB. Secara khusus, neutrofil diduga berperan menyembunyikan MTb dari makrofag; bersama dengan prekursorinya, sel supresor myeloid, neutrofil dapat menekan respons sel limfosit T; akhirnya, neutrofil dapat secara langsung memediasi kerusakan jaringan paru. Hasil studi oleh Pantelev, menunjukkan korelasi yang kuat antara akumulasi neutrofil dan mekanisme kerusakan jaringan paru tingkat lanjut. Namun, harus ditekankan bahwa adanya korelasi tidak selalu bersifat kausalitas dan korelasi antara peningkatan jumlah neutrofil dan kerusakan jaringan paru dapat timbul karena dampak infeksi TB pada fungsi sumsum tulang, dan dengan demikian, neutrofil dapat menjadi indikator dan bukan penyebab kerusakan jaringan paru pada TB. (Pantelev, 2017)

Imunitas yang dimediasi sel penting dalam respon imun terhadap M. tuberculosis dan NLR yang tinggi dapat mencerminkan limfopenia relatif. Baru-baru ini, telah dilaporkan bahwa NLR berkorelasi dengan tingkat keparahan TB paru dan NLR yang tinggi tampaknya meningkatkan kemungkinan pengobatan ulang TB paru. Penelitian oleh Forget dkk mengidentifikasi bahwa nilai NLR normal pada orang dewasa dalam keadaan sehat berkisar antara 0,78 - 3,53. NLR yang tinggi menunjukkan peningkatan neutrofil dan/atau penurunan limfosit. Pada fase awal Infeksi M. tuberculosis, neutrofil adalah sel darah putih dominan yang terinfeksi, dengan keterlibatan dalam pembentukan granuloma atau kerusakan jaringan paru. Sedangkan sel T limfosit adalah sel kekebalan utama yang berperan dalam melawan infeksi Mtb. NLR yang tinggi berkorelasi dengan tingginya mortalitas dan keterlambatan konversi negatif pemeriksaan sputum BTA. (Miyahara, 2019)

Penelitian Sormin menunjukkan bahwa pada infeksi TB paru ditemukan leukosit yang beredar di sirkulasi sebagai respon imun terhadap berbagai kondisi stres inflamasi yang ditandai dengan peningkatan neutrofil dan menurunnya jumlah limfosit. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Jilma dkk yang menyatakan bahwa terjadi penurunan jumlah jumlah limfosit dan peningkatan neutrofil setelah 4-6 jam terpapar infeksi. Neutrofil berperan penting dalam melawan patogen saat masuk ke dalam tubuh. Neutrofil akan memfagosit MTb yang masuk ke dalam tubuh. Sehingga kadar neutrofil akan meningkat saat dilakukan pemeriksaan.

Kelebihan kajian literatur ini adalah studi ini merupakan yang pertama membahas topik ini. Adapun kekurangan dari kajian literatur ini adalah jumlah studi yang masih sedikit, hasil studi yang berbeda-beda dari setiap studi, dan jumlah sampel yang diinklusi masih sedikit. Rekomendasi dari penulis yaitu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap Neutrophil-Lymphocyte-Ratio untuk dapat dijadikan salah satu alternatif pembeda Tuberkulosis dengan Tuberkulosis Resisten Obat di fasilitas kesehatan terbatas.

KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, kajian literatur ini menunjukkan bahwa rasio neutrofil limfosit berpotensi untuk digunakan sebagai alternatif dalam deteksi dini dan penanda prognosis pasien

dengan tuberkulosis resisten obat pada fasilitas kesehatan terbatas, meskipun masih diperlukan berbagai penelitian lanjutan untuk merekomendasikan penggunaannya secara luas. Studi yang membahas terkait hal ini hingga saat ini juga masih sedikit sehingga masih diperlukan studi lebih lanjut dengan sampel yang lebih banyak untuk meningkatkan cakupan dari penelitian terkait topik ini.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Clark M, London E, York N, Philadelphia O, Louis S. Professor Parveen Kumar CBE BSC MD DM(HC) FRCP(L&E) FRCPath. *Cases in Clinical Medicine*. 2017.
- 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 Res Notes*. 2017 Jan 3;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5. PMID: 28057051; PMCID: PMC5217256.
- Han Y, Kim SJ, Lee SH, Sim YS, Ryu YJ, Chang JH, Shim SS, Kim Y, Lee JH. High blood neutrophil lymphocyte ratio associated with poor outcomes in miliary tuberculosis. *J Thorac Dis* 2018;10(1):339-346. doi: 10.21037/jtd.2017.12.
- Kementerian Kesehatan RI. *Strategi Nasional Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia*. 2020.
- Ketut Suryana, Ni Wayan Wina Dharmesti & IB Ngurah Rai (2022) High Pretreatment Level of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Monocyte to Lymphocyte Ratio and Other Factors Associated with Delayed Sputum Conversion in Patients with Pulmonary Tuberculosis, *Infection and Drug Resistance*, 5455-5462.
- Lv, H., Zhang, X *et al*. Global prevalence and burden of multidrug-resistant tuberculosis from 1990 to 2019. *BMC Infect Dis* **24**, 243 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09079-5>
- Miyahara R, Piyaworawong S, Naranbhai V, Prachamat P, Kriengwatanapong P, Tsuchiya N, Wongyai J, Bupachat S, Yamada N, Summanapan S, Mahasirimongkol S, Yanai H. Predicting the risk of pulmonary tuberculosis based on the neutrophil-to-lymphocyte ratio at TB screening in HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis*. 2019 Jul 29;19(1):667. doi: 10.1186/s12879-019-4292-9. PMID: 31357936; PMCID: PMC6664723.
- Panteleev AV, Nikitina IY, Burmistrova IA, et al. Severe Tuberculosis in Humans Correlates Best with Neutrophil Abundance and Lymphocyte Deficiency and Does Not Correlate with Antigen-Specific CD4 T-Cell Response. *Front Immunol*. 2017;8:963. Published 2017 Aug 21. doi:10.3389/fimmu.2017.00963
- Sormin DE, Siagian P, Sinaga BY, Eyanoe PC. Neutrophil Lymphocyte Ratio in Tuberculosis Patients and Multi Drug Resistant Tuberculosis Patients. *J Respirologi Indones*. 2018;38(3):177-80.
- Wicaksono B. *Monocyte Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio, Neutrophil Lymphocyte Ratio as Prognostic Markers in Patients with Multidrug Resistant Tuberculosis Treated at Ulin General Hospital Banjarmasin*. *Berkala Kedokteran*. 2018.
- Yin Y, Kuai S, Liu J, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in peripheral blood was associated with pulmonary tuberculosis retreatment. *Archives of Medical Science*. 2017;13(2):404-411. doi:10.5114/aoms.2016.60822.