

AKURASI DIAGNOSTIK RASIO MONOSIT LIMFOSIT DALAM PENEGAKAN DIAGNOSIS TUBERKULOSIS LATEN PADA FASILITAS KESEHATAN TERBATAS

Dinda Savira^{1*}, Ayers Gilberth Ivano Kalaj²

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

*Corresponding Author : saviradinda@gmail.com

ABSTRAK

Meskipun berbagai alat diagnostik telah dikembangkan untuk deteksi dan diagnosis tuberkulosis (TB), diagnosis TB Laten menjadi tantangan tersendiri, terutama karena Indonesia diperkirakan memiliki sekitar 1,7 juta kasus TB Laten yang berkontak dengan kasus TBC aktif dan populasi berisiko lainnya. Berbagai penelitian menunjukkan potensi MLR sebagai alternatif deteksi TB Laten pada fasilitas kesehatan terbatas. Kajian literatur ini ditujukan untuk menganalisis lebih lanjut tentang potensi pemanfaatan MLR dalam penegakkan diagnosis TB Laten. Kajian literatur ini dibuat menggunakan database PubMed, Google Scholar, Cochrane, dan Scopus dengan kata kunci TB aktif, MLR, Hematologi, dan TB Laten. MLR memiliki spesifisitas tinggi dan sensitivitas baik untuk diagnosis TB Laten untuk berbagai *cut off* dibandingkan dengan IGRA sehingga bisa dijadikan metode alternatif diagnosis TB Laten terutama pada fasilitas kesehatan terbatas. MLR mempunyai akurasi diagnostik yang adekuat untuk Tuberkulosis laten, dengan spesifisitas yang tinggi dan sensitivitas yang baik dalam diagnosis TB laten pada populasi yang berisiko tinggi terkena TB.

Kata kunci: Akurasi, diagnosis, Indonesia, MLR, tuberkulosis laten

ABSTRACT

Although various diagnostics method has been developed to detect and diagnose tuberculosis (TB), latent TB has its own challenges, especially due to Indonesian has a prevalence of 1.7 million latent TB cases due to contact with active TB patients and other high-risk populations. Studies have shown the potency of MLR as an alternative method to diagnose latent TB in limited healthcare settings. This literature review aims to analyze the potency of MLR utilization in diagnosing latent TB. This literature review was conducted through PubMed, Google Scholar, Cochrane, and Scopus databases with the keyword active TB, MLR, hematology, and latent TB. MLR has proven to have high specificity and good sensitivity in diagnosing latent TB compared to IGRA with various cut off, therefore it could be an alternative to diagnose latent TB, especially in limited healthcare settings. MLR has adequate diagnostic accuracy for latent TB, with high specificity and good sensitivity in diagnosing latent TB in high-risk populations.

Keywords: Accuracy, Diagnosis, Indonesia, MLR, Latent TB

PENDAHULUAN

Berbagai alat diagnostik telah dikembangkan untuk deteksi dan diagnosis Tuberculosis (TB). Namun demikian, hingga saat ini, diagnosis TB masih merupakan tantangan bagi pelayanan klinis karena kesulitan terkait deteksi kuman *mycobacterium tuberculosis* (MTB) dalam dahak. Selain itu, monitoring terapi yang dievaluasi oleh kultur sputum, perlu beberapa minggu untuk mendapatkan hasil. (Adane et al., 2022). Estimasi insiden TB di Indonesia tahun 2021 sebesar 969.000 atau 354 per 100.000 penduduk; TB-HIV sebesar 22.000 kasus per tahun atau 8,1 per 100.000 penduduk. Kematian karena TBC diperkirakan sebesar 144.000 atau 52 per 100.000 penduduk dan kematian TBC-HIV sebesar 6.500 atau 2,4 per 100.000 penduduk. Berdasarkan insiden TBC sebesar 969.000 kasus per tahun terdapat notifikasi kasus TBC tahun 2022 sebesar 724.309 kasus (75%); atau masih terdapat 25% yang belum ternotifikasi; baik

yang belum terjangkau, belum terdeteksi maupun tidak dilaporkan. (Kementerian Kesehatan RI, 2023)

Komitmen global dalam mengakhiri tuberkulosis dituangkan dalam End TB Strategy yang menargetkan penurunan insidensi tuberkulosis 80% dan kematian akibat tuberkulosis hingga 90% pada tahun 2030. Kementerian Kesehatan RI telah Menyusun Peta Jalan Eliminasi sesuai dengan target global pada tahun 2030 insidensi turun 80% menjadi 65 per 100.000 penduduk dan kematian turun menjadi 6 per 100.000 penduduk dengan Upaya meningkatkan cakupan penemuan dan pengobatan tuberkulosis ≥ 90 , angka keberhasilan pengobatan tuberculosi $\geq 90\%$ serta terapi pencegahan tuberkulosis (TPT) $\geq 80\%$. (Kementerian Kesehatan RI, 2020a)

Kasus TB Laten di Indonesia yang diberikan Terapi Pencegahan Tuberkulosis (TPT) baru diperkenalkan sejak tahun 2016 dengan sasaran anak-anak usia di bawah 5 (lima) tahun yang berkontak dengan kasus TBC aktif dan orang dengan HIV/AIDS (ODHA) yang tidak sakit TBC. Pada tahun 2019, Indonesia diperkirakan sekitar 1,7 juta kasus TB Laten yang berkontak dengan kasus TBC aktif dan populasi berisiko lainnya. Berdasarkan data Global TB Report ((World Health Organization (WHO), 2019)) cakupan pemberian TPT pada anak usia di bawah 5 (lima) tahun dan ODHA berada di angka 10% sama dengan kohort tahun 2018. Capaian tersebut masih jauh dari target yang diharapkan baik pada anak usia di bawah 5 (lima) tahun maupun ODHA sebesar 40%. (Kementerian Kesehatan RI, 2020b, 2020a)

Peraturan Menteri Kesehatan No. 67 tahun 2016 menjelaskan bahwa pemberian obat pencegahan TBC ditujukan pada anak usia di bawah 5 (lima) tahun yang kontak erat dengan pasien TBC aktif, ODHA yang tidak terdiagnosa TB, dan populasi tertentu lainnya. Menindaklanjuti hal tersebut, peningkatan pemeriksaan pada populasi tertentu lainnya yang berisiko seperti kontak serumah usia di atas 5 (lima) tahun, pasien immunokompromais lainnya (pasien yang menjalani pengobatan kanker, pasien yang mendapatkan perawatan dialisis, pasien yang mendapatkan kortikosteroid jangka panjang, pasien yang sedang persiapan transplantasi organ, dll), Warga Binaan Pemasyarakatan (WPB), petugas kesehatan, sekolah berasrama, barak militer dan pengguna narkoba sangat diperlukan agar pemberian TPT tidak tertunda sehingga TB Laten tidak berlanjut ke keadaan TB Aktif. ((Kementerian Kesehatan RI, 2020a))

Identifikasi dan pengobatan pencegahan individu dengan Mycobacterium tuberkulosis (M.tuberkulosis) sangat penting dalam mencapai ambisi Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) untuk mengakhiri pandemi tuberkulosis pada tahun 2035. Uji Pelepasan Gamma Interferon (IGRA) memiliki spesifisitas dan nilai prediksi negatif (NPV) yang tinggi untuk diagnosis tuberkulosis (TB) laten, namun penggunaannya dibatasi oleh kebutuhan peralatan laboratorium yang canggih, ketergantungan dengan sumber daya manusia yang terampil, urusan manajemen yang sulit, dan tingginya biaya perlengkapan yang diperlukan untuk melaksanakan tes. Saat ini, yang sering digunakan sebagai alternatif adalah uji kulit tuberkulin (TST) mengalami reaktivitas silang dengan Vaksinasi Bacillus Calmette-Guérin (BCG) dan mikobakteri non-tuberkulosis, menyebabkan spesifisitas TST yang rendah yaitu 57%. (Mayito et al., 2023). Maka demikian, masih diperlukan metode lain sebagai alternatif dalam rangka mencapai eliminasi TB sesuai target WHO (Mayito et al., 2023)

Baru-baru ini berbagai penelitian melaporkan bahwa infeksi MTB dapat mempengaruhi sel induk hematopoietik atau langsung menginfeksi sel punca mesenkimal di sumsum tulang. Infeksi MTB dapat menyebabkan berbagai perubahan hematologis, salah satu diantaranya adalah perubahan jumlah monosit dan limfosit. Sel monosit telah dikenal berfungsi sebagai sel inang bagi pertumbuhan Mtb dan sel limfoid dianggap sebagai sel efektor utama dalam kekebalan TBC. Dengan melihat peran monosit dan limfosit tersebut, *Monocyte-to-lymphocyte ratio* (selanjutnya disebut “MLR”) dalam darah tepi diharapkan dapat menggambarkan imunitas seseorang terhadap infeksi TB. Sebagai sel kekebalan utama, rasio monosit dan limfosit dapat menggambarkan keadaan kekebalan seseorang terhadap infeksi. Rasio monosit-

limfosit (MLR) di darah perifer berkorelasi dengan derajat keparahan TB. Nilai MLR dianggap sebagai kriteria penting untuk menentukan efisiensi kekebalan tubuh seseorang yang mudah diukur dalam darah tepi. (Adane et al., 2022)

Meskipun berbagai penelitian telah menunjukkan potensi pemanfaatan MLR sebagai penanda diagnosis TB pada fasilitas kesehatan terbatas, akan tetapi, hingga saat ini belum ada kajian literatur yang secara spesifik membahas topik MLR pada TB Laten. Maka demikian, kajian literatur ini memiliki tujuan untuk menganalisis lebih lanjut tentang pemanfaatan MLR dalam penegakkan diagnosis TB Laten. Harapannya dengan semakin banyak penemuan kasus TB Laten dan segera diberi pengobatan TPT, akan menurunkan insidensi dan prevalensi dari TB aktif.

METODE

Kajian literatur ini dibuat dengan menggunakan database PubMed, Google Scholar, Cochrane, dan Scopus. Kata kunci yang digunakan untuk mendapatkan jurnal yang relevan adalah “Active Tuberculosis”, “monocyte-to-lymphocyte ratio”, “Hematology”, dan “Latent Tuberculosis”. Studi yang diinklusi adalah sebagai berikut: studi dengan semua desain studi, studi pada pasien dengan HIV positif atau beresiko tinggi terinfeksi TB, Studi dengan pasien TB aktif dan TB Laten tanpa riwayat pengobatan sebelumnya sebagai populasinya; dan studi pada pasien TB yang menjalani pemeriksaan hematologi serta dihitung nilai MLR nya. Pencarian dilakukan hingga 4 Mei 2024. Studi pada pasien yang memiliki riwayat pengobatan TB sebelumnya, dan studi yang dilakukan lebih dari 10 tahun terakhir dieksklusi dari studi ini. Data dari studi inklusi yang ada kemudian dirangkum berdasarkan penulis dan tahun pembuatan, desain studi, partisipan studi, metode, dan hasil secara kualitatif dan kuantitatif (sensitivitas, spesifisitas, *negative predictive value (NPV)*, dan *positive predictive value (PPV)*).

HASIL

Berdasarkan database dan pemanfaatan kata kunci, ditemukan total 4 artikel yang relevan dengan penelitian ini. Kajian literatur ini menginklusi total 4 studi dengan total subjek 407 orang. Studi yang diinklusi berasal dari Amerika Serikat, Belanda, Australia, Pakistan, dan Italia. Hasil studi secara rinci dijelaskan pada tabel 1.

Tabel 1. Rangkuman Hasil Studi

Penulis dan tahun pembuatan	Desain Studi	Partisipan Studi	Metode	Hasil				
				Hasil Kualitatif	Sensitivitas	Spesifisitas	NPV	PPV
Mayito et al, 2023 (Belanda)(Mayito et al., 2023)	Prospektif observasi onal	110 pasien HIV dewasa tanpa Riwayat pengobatan TB dan tidak memiliki gejala khas TB. Usia rerata 43 tahun (30-51)	Studi potong lintang dengan menggunakan kuesioner	Performa diagnostik MLR cut off ≥ 0.35 dapat digunakan untuk deteksi dini TB Laten	12.82 %	91.55%	45.45%	65.66%
Gatechompol et al, 2021 (Amerika Serikat)(Gatech	Prospektif analitik	46 Pasien HIV dengan TB. Usia rerata 35	Cohort Prospektif	Cut off MLR ≥ 0.23 untuk	80 %	76%	NA	NA

ompol et al., 2021)		tahun (30- 41)			deteksi dini TB Laten				
Khurshid et al, 2022 (Pakistan) (Khu rshid et al., 2022)	Prospektif analitik	40 Pasien yang baru terdiagnosis TB Aktif 40 Pasien kontak erat dengan penderita TB aktif 20 Orang sehat sebagai kontrol. Usia rerata 27 tahun (18- 41)	Cross sectional, menggunak an data rekam medis dan kuesioner	Rata-rata MLR pada kelompok TB aktif 0,165, Pasien kontak erat TB 0,06, dan kelompok kontrol 0,04. Ditetapka n bahwa MLR > 0.6% prediktor signifikan untuk TB Laten	NA	NA	NA	NA	
Guadagnino, 2017 (Italia) (Guadagnino et al., 2017)	Prospektif , analitikal	43 pasien TB latent dengan IGRA positif dan Riwayat kontak erat dengan pasien TB 61 pasien TB aktif yang terkonfirmasi bakteriologis tanpa Riwayat pengobatan sebelumnya. 47 Orang sehat dengan hasil tes HIV dan TST/IGRA negative sebagai grup control.	Cross sectional, menggunak an rekam medis dan kuesioner	Terdapat perbedaan MLR yang signifikan antara kedua kelompok (p- value<0,0 01): dengan rerata MLR lebih tinggi pada kelompok TB aktif daripada TB laten (0,49>0,2 9). Dan perbandin gan MLR antara kelompok TB Aktif dan Orang sehat (0.49>0.2 7).	NA	NA	NA	NA	

Catatan: NA = Tidak dilaporkan

Berdasarkan tabel 1, didapatkan bahwa meskipun masih sedikit studi yang menjelaskan potensi penggunaan MLR ini sebagai alternatif cara mendiagnosis pasien TB laten pada

fasilitas kesehatan terbatas. MLR mempunyai akurasi diagnostik yang adekuat untuk Tuberkulosis laten, dengan spesifisitas yang tinggi dan sensitivitas yang baik dalam diagnosis TB laten pada populasi yang beresiko tinggi terkena TB. Namun demikian, *cut off* yang digunakan masing-masing studi masih berbeda-beda, sehingga masih diperlukan penelitian lebih lanjut terkait penetapan *cut off* untuk keperluan diagnosis TB laten.

PEMBAHASAN

Tes diagnostik *Tuberculin skin Test* (TST) dan IGRA yang ada saat ini digunakan untuk mengidentifikasi infeksi Tuberkulosis aktif dan Tuberkulosis laten, namun tes tersebut tidak dapat membedakan kedua kelompok tersebut. Penelitian oleh Elseves telah mengidentifikasi serangkaian subset sel leukosit dengan distribusi perifer dan profil fungsional yang berbeda antara pasien TB aktif dan kontak erat TB. Parameter hematologi ini dapat digunakan sebagai biomarker untuk mengatasi keterbatasan tes yang ada saat ini. Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa biomarker yang menjanjikan dapat ditemukan ketika mempelajari populasi leukosit induk, seperti yang ditunjukkan oleh akurasi yang baik dari rasio neutrofil-limfosit (NLR) dan monosit-limfosit (MLR). Diketahui bahwa pasien TB aktif menunjukkan rasio MLR dan NLR yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien TB Laten dan pasien bukan TB. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan MLR lebih besar pada pasien dewasa TB aktif, anak-anak yang terinfeksi HIV, dan kera yang terinfeksi Mtb. (Estévez et al., 2020)

Secara keseluruhan, kajian literatur ini menggali potensi pemanfaatan MLR sebagai penanda alternatif dalam penegakkan diagnosis TB laten pada fasilitas kesehatan terbatas. Penelitian oleh Mayito dkk menunjukkan spesifisitas MLR yang tinggi (91,6%) untuk diagnosis TB laten menggunakan *cut off* $\geq 0,35$ dibandingkan dengan IGRA (90%) pada orang yang hidup dengan HIV. (Mayito et al., 2023) Berdasarkan *cut off* ini, MLR memiliki sensitivitas yang lebih rendah dibandingkan dengan IGRA (12,8% vs 64%) pada orang yang hidup dengan HIV. Meskipun sensitivitas MLR yang terbatas membuat MLR tidak dapat digunakan sebagai tes diagnostik utama untuk TB laten, spesifisitasnya yang tinggi memposisikannya sebagai alternatif biomarker murah dan sederhana yang dapat digunakan untuk meningkatkan cakupan skrining TB. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Gatechompol dkk, yang menunjukkan rasio ML lebih dari 0.23 memiliki sensitivitas sebesar 80% dan spesifisitas 76%. Studi ini menunjukkan bahwa penggunaan rasio ML sebagai metode skrining alternatif dapat membantu penilaian Risiko TB lebih akurat, terutama pada orang yang mengalami kesulitan memberikan dahak atau spesimen lainnya. Rasio ML yang tinggi dapat digunakan sebagai penanda bahwa pasien berisiko terkena TB, sehingga pasien tersebut dapat dipantau secara intensif dan pengobatan TB dimulai lebih awal jika diindikasikan. (Gatechompol et al., 2021)

Penelitian La Manna, menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit TB aktif memiliki Rasio ML yang sangat tinggi, dibandingkan dengan subjek sehat dan TB Laten, serta pasien TB yang telah sembuh, hal ini menunjukkan bahwa rasio ML berubah setelah terapi anti-TB sehingga rasio ML dapat digunakan sebagai alat untuk mengevaluasi keberhasilan pengobatan. Pada pasien TB aktif, rasio ML berkorelasi signifikan dengan peningkatan jumlah monosit dan penurunan jumlah limfosit, yang menunjukkan bahwa baik jumlah monosit maupun jumlah limfosit berkontribusi terhadap perubahan rasio ML. Selain itu, kurva ROC dan plot cross-over menunjukkan bahwa rasio ML dapat berkontribusi dalam membedakan pasien TB aktif dari orang sehat, namun bernilai buruk dalam membedakan pasien TB aktif dari subjek TB Laten dan pasien TB sembuh. (La Manna et al., 2017)

Penelitian oleh Khurshid dkk melaporkan bahwa MLR yang tinggi dapat membantu untuk membedakan pasien TB aktif dan TB Laten pada orang yang mungkin memiliki kontak dekat

dengan Pasien TB. Disebutkan juga bahwa MLR tinggi juga merupakan faktor risiko untuk terjadinya TB. Oleh karena itu, MLR dapat menjadi indikator yang baik untuk menentukan risiko terjadinya TB aktif dan merupakan biomarker TB yang menjanjikan. (Khurshid et al., 2022) Penelitian lain yang relevan yaitu studi oleh Guadagnino dkk, menunjukkan perbedaan MLR yang signifikan antara kedua kelompok (p -value < 0,001): dengan rerata MLR lebih tinggi pada kelompok TB aktif daripada TB laten ($0,49 > 0,29$). (Guadagnino et al., 2017)

Studi sebelumnya oleh Adane dkk, menunjukkan bahwa MLR memiliki akurasi diagnosis yang sangat baik untuk TB, dengan sensitivitas 79.5%, spesififikasi 80.2%, PPV 4.02%, dan NPV 0.25%. MLR diharapkan dapat menjadi prediktor TB. Pemeriksaan TB menggunakan dahak terkadang sulit karena tidak semua pasien memiliki dahak yang tepat untuk diuji. Oleh karena itu, memiliki prediktor yang sederhana dan cepat untuk membedakan pasien TB dari kontrol yang sehat dan / atau pasien non-TB sangat berguna. (Adane et al., 2022)

Choudhary et al. melakukan penelitian untuk menemukan hubungan antara MLR dan kasus tuberkulosis aktif di anak-anak. Penelitian ini membandingkan MLR pada kelompok yang dikonfirmasi, tidak dikonfirmasi, dan bukan tuberkulosis. Penelitian ini melibatkan 160 orang anak-anak dengan HIV yang dilakukan di Kenya pada tahun 2019. Hasil penelitian median dari MLR pada anak-anak yang terkonfirmasi tuberkulosis lebih tinggi dibandingkan mereka yang tidak. Nilai cut-off MLRnya adalah 0,378, jika di bawah nilai tersebut berarti tuberkulosis negatif, dan dikatakan positif tuberkulosis bila di atas nilai tersebut. (Choudhary et al., 2019)

Penelitian oleh Wang melaporkan bahwa infeksi Mtb dapat mengubah subset sel induk hematopoietik atau secara langsung menginfeksi sel induk mesenkim di sumsum tulang. Perubahan monosit dan limfosit, yang tercermin dalam rasionya, dapat mempengaruhi kemampuan pasien merespon infeksi mikobakteri. Penelitian lebih lanjut mengenai keterlibatan MLR pada patofisiologi TB mungkin akan menghasilkan terobosan baru untuk modifikasi pengobatan atau mencegah penyakit TB. (Wang et al., 2015)

Monosit merupakan sel utama dalam pembentukan tuberkel. Saat MTb masuk ke dalam tubuh, sel monosit menjadi sel pertama yang melawan dengan cara memperbanyak diri untuk memfagosit MTb. Sedangkan limfosit mempunyai reseptor spesifik untuk mengenali antigen asing dan kemudian menghilangkannya, sehingga normalnya akan terjadi penurunan limfosit akibat proses pembersihan. Hal ini menyebabkan rata-rata MLR meningkat dan tinggi pada tahap awal, namun seiring dengan proses pengobatan atau penyembuhan jumlah monosit dan limfosit akan kembali normal sehingga menjadikan rata-rata MLR juga normal. (Anggela et al., 2023; Van Ginderdeuren et al., 2021)

Monosit memiliki peran sebagai pemasok makrofag, yang merupakan sel efektor utama dalam melawan infeksi tuberkulosis. Selain itu, melalui pensinyalan interferon-gamma (IFN- γ), M.tuberculosis membiaskan proliferasi myeloid hematopoietic stem cell myeloid sel (HSC) terhadap sel limfoid, termasuk di dalamnya ada monosit yang berperan dalam menyebarkan infeksi. Pensinyalan IFN- γ mengaktifkan ekspresi faktor pengatur interferon (IRF), yang menghasilkan diferensiasi lebih lanjut terhadap garis keturunan myeloid. Hal ini menyebabkan rasio Monosit Limfosit (MLR) menjadi lebih tinggi pada TB aktif dibandingkan dengan TB laten atau orang sehat. MLR adalah biomarker yang cepat dan terjangkau yang memiliki kemampuan untuk membedakan TB laten dan TB aktif. (Mayito et al., 2023)

Keunggulan dari kajian literatur ini adalah merupakan kajian literatur pertama yang membahas pemanfaatan marker hematologis khususnya MLR dalam penegakkan diagnosis TB Laten. Sedangkan kekurangan kajian literatur ini adalah jumlah studi yang masih sedikit dan jumlah sampel sedikit sehingga memerlukan penelitian lebih lanjut untuk dapat diaplikasikan secara luas di Indonesia.

KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan, MLR mempunyai akurasi diagnostik yang adekuat untuk Tuberkulosis laten, dengan spesifisitas yang tinggi dan sensitivitas yang baik dalam diagnosis TB laten pada populasi yang beresiko tinggi terkena TB. MLR berpotensi untuk dapat digunakan sebagai penanda alternatif yang berguna untuk mendiagnosis TB Laten di mana konfirmasi mikrobiologis berbasis pernapasan tidak dapat diakses. Rasio monosit-limfosit darah (MLR), didapat dari pemeriksaan darah rutin yang dapat dilakukan di fasilitas terbatas sekalipun, sehingga dapat memprediksi perkembangan penyakit TB sehingga berpotensi digunakan lebih luas khususnya di Indonesia, meskipun masih diperlukan berbagai penelitian lanjutan.

UCAPAN TERIMA KASIH

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

DAFTAR PUSTAKA

- Adane, T., Melku, M., Ayalew, G., Bewket, G., Aynalem, M., & Getawa, S. (2022). Accuracy of monocyte to lymphocyte ratio for tuberculosis diagnosis and its role in monitoring anti-tuberculosis treatment Systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*, *101*(44), E31539. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031539>
- Anggela, S. D., Mustopa, R. D., & Kurniasih, D. (2023). Dynamic Patterns of Monocyte Lymphocyte Ratio (MLR) in Pulmonary Tuberculosis Patients During Treatment: Insights from Jambi City Health Center. *Proceeding International Conference Health Polytechnic of Jambi*. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:266244131>
- Choudhary, R. K., Wall, K. M., Njuguna, I., Pavlinac, P. B., Lacourse, S. M., Otieno, V., Gatimu, J., Stern, J., Maleche-Obimbo, E., Wamalwa, D., John-Stewart, G., & Cranmer, L. M. (2019). Monocyte-to-lymphocyte ratio is associated with tuberculosis disease and declines with Anti-TB Treatment in HIV-infected children. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, *80*(2), 174–181. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001893>
- Estévez, O., Anibarro, L., Garet, E., Martínez, A., Pena, A., Barcia, L., Peleteiro, M., & González-Fernández, Á. (2020). Multi-parameter flow cytometry immunophenotyping distinguishes different stages of tuberculosis infection. *Journal of Infection*, *81*(1), 57–71. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.064>
- Gatechompol, S., Sophonphan, J., Kerr, S. J., Ubolyam, S., Avihingsanon, A., van Leth, F., & Cobelens, F. (2021). Monocyte-to-lymphocyte ratio as a predictor of TB among people living with HIV. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease : The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, *25*(11), 933–938. <https://doi.org/10.5588/ijtld.21.0300>
- Guadagnino, G., Serra, N., Colomba, C., Giammanco, A., Mililli, D., Scarlata, F., Ciaccio, M., & Di Carlo, P. (2017). Monocyte to lymphocyte blood ratio in tuberculosis and HIV patients: Comparative analysis, preliminary data. *Pharmacologyonline*, *1*(Special Issue), 22–33.
- Kementerian Kesehatan RI. (2020a). *Petunjuk Teknis Penanganan Infeksi Laten Tuberkulosis*.

- Kementerian Kesehatan RI. (2020b). *Strategi Nasional Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia*.
- Kementerian Kesehatan RI. (2023). *Program Penanggulangan Tuberkulosis*.
- Khurshid, R., Sijjeel, F., Asim, S., Mahmood, M., Ashraf, H., Rashid, S., Khan, M. Y., Abbas, S., Nawaz, B., Naeem, M., & Malik, N. U. A. (2022). Monocyte-to-Lymphocyte Ratio (MLR) as a Possible Prognostic Marker of Latent Tuberculosis (LTBI) among Household Contacts of Active Tuberculosis (TB) Patients Tuberculosis (TB) is endemic in many developing countries including Pakistan. It is a leading cau. *BioScientific Review*, 4(1), 1–11. <https://doi.org/10.32350/bsr.0401.i>
- La Manna, M. P., Orlando, V., Dieli, F., Di Carlo, P., Cascio, A., Cuzzi, G., Palmieri, F., Goletti, D., & Caccamo, N. (2017). Quantitative and qualitative profiles of circulating monocytes may help identifying tuberculosis infection and disease stages. *PloS One*, 12(2), e0171358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171358>
- Mayito, J., Meya, D. B., Miriam, A., Dhikusooka, F., Rhein, J., & Sekaggya-Wiltshire, C. (2023). Monocyte to Lymphocyte ratio is highly specific in diagnosing latent tuberculosis and declines significantly following tuberculosis preventive therapy: A cross-sectional and nested prospective observational study. *PLoS ONE*, 18(11 November), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291834>
- Van Ginderdeuren, E., Bassett, J., Hanrahan, C. F., & Van Rie, A. (2021). Association between monocyte-to-lymphocyte ratio and tuberculin skin test positivity in HIV-positive adults. *PloS One*, 16(7), e0253907. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253907>
- Wang, J., Yin, Y., Wang, X., Pei, H., Kuai, S., Gu, L., Xing, H., Zhang, Y., Huang, Q., & Guan, B. (2015). Ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood in patients diagnosed with active tuberculosis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases : An Official Publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 19(2), 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2014.10.008>
- World Health Organization (WHO). (2019). *Global TB Report*.