

HUBUNGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI DENGAN JUMLAH LEUKOSIT PADA PENDERITA LIMFADENITIS TUBERKULOSIS DI NUSA TENGGARA BARAT TAHUN 2019

Muhammad Alfaridzi^{1*}, Ima Arum Lestarini², Fathul Djannah³

Abstrak

Latar Belakang: Indonesia merupakan negara ke-3 dengan insidensi Tuberkulosis (TB) terbanyak di dunia. Sekitar 15% kasus TB merupakan *Extra Pulmonary TB* (EPTB) dengan 50% kasus diantaranya merupakan Limfadenitis TB (LNTB). Gambaran histopatologi dari sampel biopsi yang diambil dari limfonodi terdampak memegang peran penting dalam diagnosis penyakit ini dengan menghasilkan gambaran *Well Organized Granuloma* (WOG) atau *Poorly Organized Granuloma* (POG). Jumlah leukosit dapat menggambarkan respon imun pada penderita LNTB.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang. Data diperoleh dengan melakukan dokumentasi rekam medis pasien LNTB yang dirawat di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Provinsi NTB dan RSUD Kota Mataram dalam rentang waktu Januari 2019-Februari 2020.

Hasil: Total subjek penelitian berjumlah 51 orang. Berdasarkan gambaran histopatologi, 37 sampel termasuk WOG dan 14 sampel termasuk POG. Berdasarkan jumlah leukosit, tidak ada pasien yang mengalami leukopenia, 39 pasien mempunyai jumlah leukosit yang normal, dan 12 pasien mengalami leukositosis. Hasil dari uji korelasi Spearman didapatkan $p = 0,005$ dan $r = 0,384$

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang bermakna antara gambaran histopatologi dengan jumlah leukosit pada penderita LNTB di NTB pada Januari 2019-Februari 2020. Korelasi tersebut bersifat lemah.

Kata kunci: limfadenitis tuberkulosis, gambaran histopatologi, *well organized granuloma*, *poorly organized granuloma*, jumlah leukosit, respon imun

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

²Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

³Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*email: alfaaridzii@gmail.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang banyak mendapat perhatian di era ini. Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2019, Indonesia menempati urutan ke-3 insidensi TB terbanyak di dunia dengan jumlah penderita sekitar 845.000 orang dan jumlah kematian pasien TB dengan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) negatif sebanyak 93.000 kasus. Sekitar 15% kasus TB

di dunia menghasilkan manifestasi ekstra paru.¹ LNTB merupakan manifestasi EPTB tersering dengan kisaran 50% dari seluruh kasus EPTB.^{2,3}

Pada pasien yang terinfeksi TB, gambaran histopatologi yang dihasilkan adalah gambaran granuloma yang terbagi menjadi dua jenis, yaitu *Well Organized Granuloma* (WOG) dan (*Poorly Organized Granuloma*) POG. WOG ditandai dengan kelompok sel

epitelioid, histiosit sentral, sel datia langhans, limfosit pada bagian mantel, dan jaringan fibrosis. Di lain sisi, POG ditandai dengan populasi campuran sel limfosit, histosit, dan sel plasma. Populasi sel tersebut menggambarkan respon imunitas tubuh terhadap serangan patogen.⁴ Selain itu, pertahanan tubuh manusia juga bisa kita lihat pada jumlah leukosit. Peningkatan aktivitas hematopoiesis yang berdampak pada meningkatnya jumlah leukosit menggambarkan proses pertahanan tubuh seseorang sedang berlangsung.⁵ Tingkat respon sel-sel imun berbeda berdasarkan jenis patogen, aktivitas patogen, dan kerusakan yang dihasilkan.⁶ Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan gambaran histopatologi dan jumlah leukosit pada penderita LNTB di NTB selama tahun 2019.

METODE

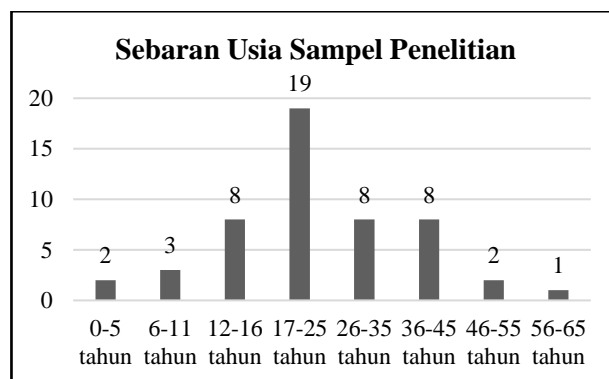
Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain analitik observasional dengan metode pendekatan *cross sectional* yang dilaksanakan pada bulan Januari 2019-Februari 2020 di RSUD Provinsi NTB dan RSUD Kota Mataram. Populasi target pada penelitian ini adalah semua pasien yang terdiagnosis EPTB jenis LNTB berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang dirawat di RSUD Provinsi NTB dan RSUD Kota Mataram pada bulan Januari tahun 2019-Februari tahun 2020 dan memenuhi kriteria inklusi.

Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *non-probability sampling*, yaitu dengan *consecutive sampling*. Sampel minimal penelitian ini ditetapkan sebanyak 51 kasus. Kemudian dilakukan dokumentasi data-data penelitian seperti nama, usia, jenis

kelamin, gambaran histopatologi, dan pemeriksaan darah lengkap yang diambil sebelum atau dalam waktu yang hampir bersamaan dengan waktu pengambilan biopsi. Analisis data dilakukan menggunakan SPSS 25.0 berupa uji statistik deskriptif untuk mengetahui karakteristik data, uji normalitas dengan uji Kolmogorov-Smirnov, dan uji hipotesis korelasi Spearman.

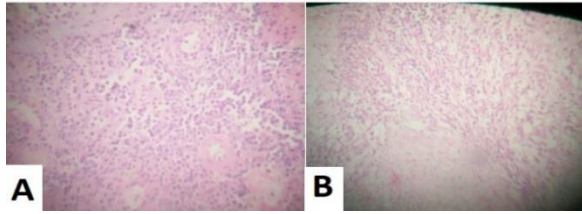
HASIL

Penelitian ini melibatkan 51 responden dengan rincian 42 responden dirawat di RSUD Provinsi NTB dan 9 responden dirawat di RSUD Kota Mataram. Sebanyak 28 responden berjenis kelamin laki-laki dan 23 responden berjenis kelamin perempuan. Rerata usia pada penelitian ini adalah 25.10 dengan nilai tengah 22 dan rentang 0-60 tahun.

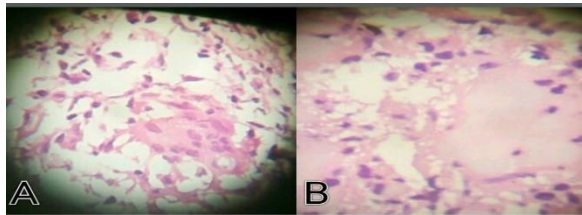


Gambar 1. Sebaran usia sampel penelitian

Gambaran histopatologi penelitian ini didapatkan dengan melihat granuloma yang didapatkan pada hasil biopsi. Gambaran granuloma tersebut mempunyai variasi populasi sel yang beragam. Beberapa contoh variasi gambaran histopatologi yang didapatkan tercantum pada Gambar 2 dan 3. Berdasarkan gambaran histopatologinya didapatkan 37 pasien mempunyai karakteristik WOG dan 14 pasien mempunyai gambaran POG (Tabel 1).



Gambar 2. Gambaran WOG. (A) Sel datia langhans. (B) Sel epithelioid yang mengelilingi nekrosis kaseosa.



Gambar 3. Gambaran POG. (A) Sel histiosit sebagian menyerupai sel epithelioid. (B) Nekrosis kaseosa dengan neutrofil dan sel.limfoid matur.

Berdasarkan jumlah leukositnya (sel/ μ L), rerata leukosit yang didapatkan adalah 9442,45 dengan Standar Deviasi (SD) 3542,09 dan rentang 4390-22500. Tidak ada responden yang mengalami leukopenia. Sebanyak 39 pasien mempunyai jumlah leukosit yang normal dan 12 pasien mengalami leukositosis. Distribusi hitung jenis leukosit dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Variabel		Rumah Sakit		Total
		RSUDP NTB	RSUD Kota Mataram	
Jenis Kelamin	Laki-laki	23 (45,1%)	5 (9,8%)	28 (54,9%)
	Perempuan	19 (37,3%)	4 (7,8%)	23 (45,1%)
Histo-patologi	WOG	31 (60,8%)	6 (11,8%)	37 (72,5%)
	POG	11 (21,6%)	3 (5,9%)	14 (27,5%)
Jumlah	Leuko-penia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	Normal	31 (60,8%)	8 (15,7%)	39 (76,5%)
	Leuko-sitosis	11 (21,6%)	1 (2%)	12 (23,5%)

Tabel 2. Distribusi hitung jenis leukosit

Variabel	Min.	Maks.	Rata-Rata	SD
Jumlah neutrofil (sel/μL)	430	19300	5775,88	3268,72
% Neutrofil	21,80	95,20	62,69	15,06
Jumlah basofil (sel/μL)	0	160	58,24	42,88
% Basofil	0	1,70	0,65	0,46
Jumlah eosinofil (sel/μL)	0	1120	264,51	279,46
% Eosinofil	0	13,40	2,88	2,86
Jumlah limfosit (sel/μL)	290	10100	2410,20	1863,14
% Limfosit	2,80	66,30	26,03	13,47
Jumlah monosit (sel/μL)	130	1760	644,94	292,51
% Monosit	1,70	13,40	7,72	2,08

Data yang didapatkan selanjutnya dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov dan didapatkan data tidak terdistribusi normal (Sig=0,000). Uji Spearman selanjutnya dilakukan untuk mengetahui hubungan antar variabel dan didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara gambaran histopatologi dan jumlah leukosit pada penderita LNTB di NTB tahun 2019. Akan tetapi, korelasi yang didapatkan bersifat lemah ($p= 0,005$, $r= 0,384$). Hasil uji Spearman selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji Spearman

Histo-patologi	Leuko-penia	Leukosit Normal	Leuko-sitosis	p	r
WOG	0 (0%)	32 (62,7%)	5 (9,8%)	0,005	0,384
POG	0 (0%)	7 (13,7%)	7 (13,7%)		

PEMBAHASAN

Berdasarkan pengetahuan peneliti, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang membahas secara langsung tentang hubungan gambaran histopatologi dengan jumlah leukosit pada penderita LNTB. Pada LNTB, respon inflamasi kronik memainkan peranan penting pada progresivitas LNTB. Proses tersebut dapat terjadi ketika infeksi patogen tidak bisa ditangani dan berjalan secara persisten, paparan terhadap agen toksik yang terus menerus, dan kelainan pada sistem imun dengan melibatkan peran utama dari sel mononuklear seperti makrofag, limfosit dan sel plasma.⁷ Kenaikan leukosit pada kasus seperti ini bisa saja terjadi. Pada kasus inflamasi kronis lain, seperti penyakit jantung koroner, diketahui terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah leukosit dan neutrofil dengan keparahan dari penyakit angina pectoris stabil pada pasien dengan diabetes melitus. Penelitian ini juga menyatakan bahwa kenaikan leukosit $>5 \times 10^9$ sel/L meningkatkan risiko penyakit jantung koroner parah pada populasi diabetes melitus tipe 2.⁸ Chmielewski dan Strzelec (2018), berpendapat bahwa sebenarnya bukan leukositosis melainkan kenaikan leukosit dalam rentang normal yang menjadi prediktor kuat dalam inflamasi kronis. Dragu *et al.* (2008) menguatkan pendapat tersebut pada penelitiannya dengan menyatakan bahwa terdapat hubungan positif antara peningkatan jumlah leukosit dalam kisaran normal dengan prevalensi atau luasnya penyakit jantung koroner yang stabil dan infark miokard akut. Lebih lanjut, peradangan kronis yang ditunjukkan oleh peningkatan jumlah leukosit dalam kisaran normal mungkin berperan dalam perkembangan komplikasi

makrovaskuler dan mikrovaskuler pada pasien diabetes.¹⁰

Pembentukan granuloma merupakan bentuk pertahanan tubuh yang dihasilkan oleh respon inflamasi kronik dalam melawan serangan *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB). Pada tahap awal pembentukan granuloma akan tampak kumpulan makrofag saja dan beberapa sel lain seperti neutrofil dan *natural killer* (NK) *cell*.^{11,12} Struktur ini tidak memberikan fungsi proteksi yang begitu kuat.¹² Pada tahap lanjut, ketika granuloma sudah terbentuk secara sempurna akan terlihat sel datia langhans, sel epiteloid, limfosit, dan sel-sel lain yang menyelubungi lokus infeksi dengan tampak gambaran nekrosis kaseosa di tengah yang mengindikasikan adanya produk-produk inflamasi akibat apoptosis sel inflamasi.¹³ Struktur tersebut berfungsi sebagai benteng agar memisahkan area yang terinfeksi dengan sel yang sehat.¹⁴

Inflamasi akut pada infeksi *Mycobacterium* umumnya tidak terdeteksi dan tidak berlangsung. Hal ini disebabkan karena virulensi dari kelompok *Mycobacterium* yang dapat menangkal respon inflamasi akut dan menekan reaksi jaringan sehingga patogen tersebut dapat bertahan lebih lama dibanding pathogen lain dan akhirnya akan mencetuskan respon inflamasi kronik.¹⁵ Dinding *Mycobacterium* yang kaya akan lipid yang tebal merupakan salah satu faktor yang dapat menyebabkan hal tersebut terjadi.^{15,16} Dengan hal tersebut, pengenalan oleh sel tubuh dapat dihindari dengan mudah dan memberi waktu bagi patogen untuk berkembang biak. Selain itu, komponen lain seperti *phenolglycolipid* *mycosides* dan *lipoarabinomannan* dapat menekan pembentukan radikal bebas yang

dapat membentuk lingkungan yang tidak nyaman bagi patogen. Kemudian ada juga *cord factor/trehalose dymicolate* yang dapat menghambat migrasi sel polimorfonuklear dan mencegah terjadinya respon inflamasi akut. *Monocyte priming* juga mengalami penghambatan dikarenakan suatu zat bernama *sulfatides* yang juga merupakan salah satu komponen dinding sel patogen ini.¹⁵ Hal ini membuktikan bahwa pada tahap awal infeksi, aktivitas leukosit stabil dan normal sehingga pada gambaran jumlah leukosit pada tahap ini cenderung normal.

Pada saat POG terbentuk, migrasi leukosit belum terjadi secara masif dan peran utama dalam proses ini dilakukan oleh makrofag.¹⁷ Hal ini dapat diasumsikan menjadi penyebab kenaikan leukosit yang tidak signifikan juga terjadi pada proses ini bahkan kemungkinan gambaran yang tampak adalah jumlah normal dari leukosit. Namun, ketika pembentukan WOG berlangsung, migrasi makrofag yang sudah berdiferensiasi, limfosit, dan sel-sel lain akan terjadi.^{13,18} Peningkatan jumlah leukosit pada kondisi ini mungkin terjadi dan bisa sampai menghasilkan kondisi leukositosis. Namun, jumlah leukosit yang normal juga dapat terjadi pada kondisi ini. Hal tersebut dikarenakan banyaknya sel sel inflamasi yang mengalami apoptosis saat melawan MTB, baik yang diinduksi oleh sel itu sendiri maupun yang diinduksi oleh sel limfosit T.^{18,19} Hal ini bisa jadi penyebab gambaran jumlah leukosit yang normal pada kondisi WOG.

Faktor lain yang berpengaruh pada migrasi leukosit adalah jenis MTB itu sendiri. Volkman *et al.* (2004) menunjukkan bahwa kelompok MTB yang kekurangan sistem sekresi ESX-1 yang dikode oleh lokus RD-1

menunjukkan pelemahan proses inflamasi, menyebabkan migrasi makrofag dalam jumlah kecil dengan bentuk yang lebih bulat dan lambat sehingga hanya menyelimuti sebagian area infeksi saja dan menghasilkan sebuah POG. Sebaliknya, bakteri dengan RD-1 yang memadai dapat memicu kemotaksis yang lebih efisien dengan mendatangkan makrofag dengan gerakan lebih cepat dan dalam jumlah yang banyak sehingga dapat membentuk sebuah granuloma yang sempurna/WOG.²⁰ Di sisi lain, menurut Patterson, Queval dan Gutierrez (2019), faktor lingkungan KGB juga berpengaruh terhadap migrasi leukosit. Beberapa hal tersebut diantaranya, struktur KGB sebagai muara aliran limfatik yang menyebabkan peningkatan sitokin immunosupresif dan menurunkan populasi limfosit dan sel dendritik, aliran limfatik yang relatif lambat dapat menyebabkan retensi dari sel-sel inflamasi dan hipoksia lokal dan tekanan metabolik yang tinggi jika terjadi migrasi sel inflamasi secara besar.²¹

Selain berdasarkan jumlah leukosit total, respon inflamasi pada penderita TB juga bisa dilihat pada perbandingan jenis leukosit tertentu. Wang *et al.* (2015) menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara *monocyte/lymphocyte ratio* (MLR) <9% dan >25% dengan nilai p masing-masing <0,001. Disebutkan pula bahwa terdapat hubungan antara perubahan MLR dan dengan usia >60 tahun dan EPTB. Perubahan tersebut lebih parah jika dibandingkan dengan kondisi lain.²² Hasil berbeda ditunjukkan oleh Rees *et al.* (2020) yang menyatakan tidak terdapat hasil yang signifikan pada hubungan infeksi TB yang didefinisikan dengan hasil tes *Interferon Gamma Release Assays* positif terhadap MLR (p=0,10),

neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) ($p=0,08$), ataupun *platelet/lymphocyte ratio* ($p=0,28$).²³

Pada rasio lain, seperti NLR, Iliaz *et al.* (2014) pada penelitiannya menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara NLR pada kelompok TB dan control ($<0,001$).²⁴ Hasil berbeda didapatkan pada penilitan yang dilakukan oleh Özdemir, Sökücü and Önür (2018) yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara NLR pada kelompok LNTB dan kontrol dengan nilai $p = 0,12$.²⁵ Lebih lanjut, menurut penelitian yang dilakukan oleh Ayed *et al.* (2018), NLR mungkin bisa menjadi nilai prognostik pada *follow up* pasien EPTB. Pada penelitian ini disebutkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kasus EPTB relaps dengan kadar NLR yang tinggi (≥ 3). Hasil tersebut didapatkan pada analisis univariat dan multivariat yang telah dilakukan dan menghasilkan nilai p masing-masing sebesar 0,041 dan 0,027.²⁶

Penelitian yang dilakukan oleh Rahman dan Tjokrosonto (2004) menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi CD4+ dengan jumlah sel epiteloid ($p=0,034$) dan sel datia Langhans ($p=0,003$). Selain itu, terdapat juga hubungan bermakna antara CD8+ dengan luas nekrosis ($p=0,038$). Pada penelitian tersebut, disebutkan pula umumnya ekspresi CD4+ pada limfadenitis TB adalah kategori rendah sampai sedang, dan ekspresi CD8+ umumnya tinggi.²⁷ Hal ini mungkin saja bisa terjadi karena peran dari sel-sel itu sendiri. Prezzemolo *et al.* (2014) menyebutkan bahwa sel Mtb-specific-CD4+ Th1, salah satu jenis CD4+ yang berkerja saat terjadi infeksi MTB, mempunyai respon khusus untuk memproduksi IFN- γ dan TNF- α yang biasanya spesifik muncul saat inflamasi

akut, ketika kadar antigen sedang tinggi, dan saat inflamasi kronik yang disebabkan oleh kegagalan kontrol infeksi oleh respon imun tubuh. Sitokin ini mempunyai fungsi untuk merekrut sel immune *innate*, seperti monosit dan granulosit dan menginduksi apoptosis.^{19,28} CD8+ berfungsi untuk menyekresi molekul sitotoksik seperti *perforin*, *granzymes*, dan *granulysin* yang bisa menginduksi apoptosis pada makrofag dan sel-sel lain yang terinfeksi MTB dan berada di dalam granuloma, sehingga membentuk gambaran nekrosis kaseosa. Selain itu, molekul sitotoksik tersebut dapat juga membunuh MTB secara langsung.¹⁹ Penelitian lain oleh Silva *et al.* (2014) menyebutkan bahwa CD4+ merupakan populasi terbanyak pada penderita TB, sedangkan populasi sel terbanyak pada TB dengan HIV adalah CD68 atau makrofag. Penyebab terjadinya hal tersebut adalah pada HIV produksi TNF- α berkurang sehingga menurunkan respon apoptosis pada makrofag yang terinfeksi MTB sehingga meningkatkan gambaran jumlah makrofag.²⁸

Penelitian lain pada LNTB yang disertai HIV/AIDS oleh Eliandy dan Lubis (2011) menyebutkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara munculnya bercak-bercak gelap (*dark specks*) pada latar belakang material nekrotik granular eosinofilik dan tampilan sitologi dengan kadar CD4 pada penderita limfadenitis tuberkulosis yang disertai HIV/AIDS ($p=0,55$). Hal ini mungkin dikarenakan faktor jumlah sampel yang sedikit pada penelitian ini.²⁹ Berbeda dengan hal tersebut, penelitian oleh Rao, Kumari dan Kini (2014) menyebutkan bahwa terdapat korelasi yang bermakna antara jumlah CD4+ dan gambaran sitologi pada LNTB dengan HIV. Hasil yang didapatkan adalah koefisien

korelasi sebesar 0,967 dan nilai p sebesar 0,01 setelah dilakukan uji Spearman. Dijelaskan pula bahwa pada gambaran POG didapatkan jumlah CD4+ yang rendah yang mengindikasikan buruknya respon imun sedangkan pada gambaran WOG didapatkan jumlah CD4+ yang tinggi yang menandakan adanya respon imun yang baik.³⁰

Dalam penelitian ini, beberapa keterbatasan dapat ditemukan diantaranya, kurang seragamnya gambaran histopatologi dan leukosit, faktor usia yang memengaruhi jumlah leukosit responden dan menggambarkan respon imun masing-masing responden dan kendala teknis seperti data yang kurang terbaca karena rusaknya kertas rekam medis juga terjadi pada penelitian ini. Hal tersebut tentu menghambat proses pengambilan data dan analisis data.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Provinsi NTB dan RSUD Kota Mataram, didapatkan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah sebanyak 51. Hasil analisis data yang dilakukan dengan uji Spearman didapatkan nilai $p = 0,005$ dengan $r = 0,384$ sehingga dapat ditarik kesimpulan yaitu terdapat korelasi yang bermakna antara gambaran histopatologi dengan jumlah leukosit pada penderita LNTB di NTB pada Januari 2019-Februari 2020. Korelasi tersebut bersifat lemah.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global tuberculosis report 2019. Geneva; 2019.
2. Kartasmita CB. Epidemiologi Tuberkulosis. Sari Pediatr [Internet]. 2009;11(2). Available from: <https://saripediatri.org/index.php/saripediatri/article/view/605>
3. Wahid F, Rehman H, Ahmad I. Extrapulmonary tuberculosis in patients with cervical lymphadenopathy. J Pak Med Assoc [Internet]. 2013;63(9):1094–7. Available from: https://jpma.org.pk/article-details/4623?article_id=4623
4. Ahmed HGE, Nassar AS, Ginawi I. Screening for Tuberculosis and Its Histological Pattern in Patients with Enlarged Lymph Node. Patholog Res Int. 2011;2011:417635.
5. Goldszmid RS, Dzutsev A, Trinchieri G. Host immune response to infection and cancer: unexpected commonalities. Cell Host Microbe. 2015;15(3):295–305.
6. Chaplin DD. Overview of the Immune Response. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2):S3-23.
7. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2013.
8. Hong LF, Li XL, Luo SH, Guo YL, Liu J, Zhu CG, et al. Relation of leukocytes and its subsets counts with the severity of stable coronary artery disease in patients with diabetic mellitus. PLoS One. 2014;9(3):1–7.
9. Chmielewski PP, Strzelec B. Elevated leukocyte count as a harbinger of systemic inflammation, disease progression, and poor prognosis: A review. Folia Morphol. 2018;77(2):171–8.
10. Dragu R, Huri S, Zuckerman R, Suleiman M, Mutlak D, Agmon Y, et al. Predictive value of white blood cell subtypes for long-term outcome following myocardial infarction. Atherosclerosis. 2008;196(1):405–12.
11. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. Nat Rev Immunol [Internet]. 2012;12(5):352–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3211>
12. Ehlers S, Schaible UE. The granuloma in tuberculosis: Dynamics of a host-pathogen collusion. Front Immunol. 2012;3:1–9.
13. Pagán AJ, Ramakrishnan L. The Formation and Function of Granulomas. Annu Rev Immunol. 2018;36(13:7):639–65.
14. Petersen HJ, Smith AM. The Role of the Innate Immune System in Granulomatous Disorders. Front Immunol. 2013;4(May):1–11.
15. Hines ME, Kreeger JM, Herron AJ. Mycobacterial Infections of Animals : Pathology and Pathogenesis. Lab Anim Sci. 1995;45(4):334–51.
16. Martinot AJ. Microbial Offense vs Host Defense: Who Controls the TB Granuloma? Vet Pathol. 2018;55(1):14–26.
17. Flynn JL, Chan J, Lin PL. Macrophages and control of granulomatous inflammation in tuberculosis. Mucosal Immunol [Internet]. 2011;4(3):271–8. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2011.14>
18. Miranda MS, Breiman A, Allain S, Deknuydt F, Altare F. The tuberculous granuloma: An unsuccessful host defence mechanism providing a safety shelter for the bacteria? *Clin Dev Immunol.* 2012;2012.
 19. Prezzemolo T, Guggino G, La Manna MP, Di Liberto D Di, Dieli F, Caccamo N. Functional signatures of human CD4 and CD8 T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol.* 2014;5(180):1–13.
 20. Volkman HE, Clay H, Beery D, Chang JCW, Sherman DR, Ramakrishnan L. Tuberculous granuloma formation is enhanced by a *Mycobacterium* virulence determinant. *PLoS Biol.* 2004;2(11).
 21. Patterson KC, Queval CJ, Gutierrez MG. Granulomatous Inflammation in Tuberculosis and Sarcoidosis: Does the Lymphatic System Contribute to Disease? *BioEssays.* 2019;41(11):1–8.
 22. Wang J, Yin Y, Wang X, Pei H, Kuai S, Gu L, et al. Ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood in patients diagnosed with active tuberculosis. *Brazilian J Infect Dis [Internet].* 2015;19(2):125–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2014.10.008>
 23. Rees CA, Pineros DB, Amour M, Munseri P, Said J, Magohe A, et al. The potential of CBC-derived ratios (monocyte-to-lymphocyte, neutrophil-to-lymphocyte, and platelet-to-lymphocyte) to predict or diagnose incident TB infection in Tanzanian adolescents. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):1–10.
 24. Iliaz S, Iliaz R, Ortakoylu G, Bahadir A, Bagci BA, Caglar E. Value of neutrophil/lymphocyte ratio in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis. *Ann Thorac Med.* 2014;9(4):232–5.
 25. Özdemir C, Sökücü SN, Önür ST. Can neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio be used in differential diagnosis of Stage I sarcoidosis from tuberculosis lymphadenopathy? *Eurasian J Pulmonol.* 2018;20(1).
 26. Ayed H Ben, Koubaa M, Marrakchi C, Rekik K, Jemaa T Ben, Jemaa M Ben, et al. Could neutrophil to lymphocyte ratio be a prognostic predictor of relapse in patients with extra-pulmonary tuberculosis? *Electron J Gen Med.* 2018;15(4).
 27. Rahman EY, Tjokrosonto S. Hubungan antara ekspresi CD4+ dan CD8+ dengan gambaran histopatologis dan gambaran klinis pada pasien limfadenitis tuberkulosis [Internet]. Universitas Gajah Mada; 2004. Available from: http://etd.repository.ugm.ac.id/home/detail_pencarian/24389
 28. Silva AA, Mauad T, Saldiva PHN, Pires-Neto RC, Coletta RD, Graner E, et al. Immunophenotype of lung granulomas in HIV and non-HIV associated tuberculosis. *Med Express.* 2014;1(4).
 29. Eliandy S, Lubis MND. Hubungan Gambaran Bercak-Bercak Gelap (Dark Specks) pada Latar Belakang Material Nekrotik Granular Eosinofilik dengan Kadar CD4 Penderita Limfadenitis Tuberkulosis Servikalis yang Disertai HIV / AIDS. *Maj Patol.* 20(3):8–14.
 30. Rao JS, Kumari J, Kini U. Correlation of CD4 Counts with the FNAC Patterns of Tubercular Lymphadenitis in Patients with HIV: A Cross Sectional Pilot Study. *Diagn Cytopathol.* 2014;43(1):16–20.