



ARTIKEL PENELITIAN—RESEARCH ARTICLE

HUBUNGAN ANTARA GAMBARAN SITOLOGI MENGGUNAKAN METODE FNAB DENGAN RESPONS TERAPI PADA PASIEN LIMFADENITIS TUBERKULOSIS DI PULAU LOMBOK

Tri Riskinie Istiharoh ^{1*}, Fathul Djannah ², Indana Eva Ajmala ³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

² Staf Pengajar Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram- RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat

³ Staf Pengajar Bagian Pulmonologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram- RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat

***Korespondensi:**

riskinie123@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit global dengan tingkat mortalitas dan morbiditas yang tinggi, dan paling banyak dijumpai pada wilayah Asia Tenggara. Indonesia menjadi negara dengan peringkat ketiga dengan kasus Tuberkulosis terbanyak di dunia. Limfadenitis Tuberkulosis adalah salah satu bentuk tersering dari infeksi Tuberkulosis ekstraparu. Salah satu gejala tersering yang ditemukan adalah pembesaran ukuran nodul kelenjar limfa dan penurunan berat badan.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian studi analitik prospektif dengan teknik pengambilan sampel berupa purposive sampling, dengan jumlah subjek penelitian sebanyak 51 pasien. Pengumpulan data dilakukan dari beberapa puskesmas yang tersebar di lima kabupaten/ kota di Pulau Lombok pada tahun 2021. Analisis data menggunakan uji hipotesis korelatif koefisien kontingensi melalui SPSS 28,0.

Hasil: Dari 51 subjek, ditemukan 30 di antaranya memiliki gambaran sitologi Well-organized Granuloma dan 21 lainnya memiliki gambaran sitologi Poorly-organized granuloma. Nilai P value antara gambaran sitologi dengan berat badan setelah terapi adalah 0.263 dengan nilai korelasi sebesar 0.223. Nilai P value antara gambaran sitologi dengan ukuran nodul setelah terapi adalah 0.054 dengan nilai korelasi sebesar 0.928

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara gambaran sitologi menggunakan metode FNAB dengan respons terapi pada pasien limfadenitis tuberkulosis di pulau Lombok.

Kata Kunci: Limfadenitis Tuberkulosis, FNAB, Gambaran Sitologi, Respons Terapi, dan Lombok

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan penyakit yang memiliki angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi dan masuk ke dalam peringkat sepuluh besar secara global. Terdapat delapan juta kasus pada tahun 2014 yang kemudian meningkat menjadi sepuluh juta kasus pada tahun 2018, dengan mortalitas akibat komplikasi sebesar 1.2 juta. Penyakit ini paling banyak ditemukan di kawasan

Asia Tenggara (44%) dan Afrika (24%). Selain itu, prevalensi penyakit ini di Indonesia sebesar 8%, yang menyebabkan Indonesia sebagai negara peringkat ketiga dengan prevalensi tertinggi, menyusul India (27%) dan China (9%).² Di Provinsi Nusa Tenggara Barat, terdapat 7.305 kasus tuberkulosis aktif pada tahun 2019.³

Sebanyak 90% kasus tuberkulosis diperkirakan terjadi pada paru-paru, dan sisanya terjadi pada organ ekstraparu, dengan lokasi



ekstraparu yang paling sering terinfeksi Mycobacterium tuberculosis adalah kelenjar limfa.⁴⁻⁷

Gejala dari limfadenitis tuberkulosis (LNTB) ini dibagi menjadi dua, yakni gejala khusus dan gejala umum. Gejala khususnya berupa pembesaran kelenjar getah bening. Beberapa penelitian menemukan 100% pasien yang didiagnosis limfadenitis TB mengalami pembesaran kelenjar getah bening.^{8,9} Sedangkan gejala umum berupa demam, keringat malam, penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas, dan fatigue.⁹⁻¹¹

Untuk menegakkan diagnosis limfadenitis TB, dapat dilakukan melalui beberapa pemeriksaan, seperti pemeriksaan mikrobiologi, histopatologi, sitologi, ataupun Nucleic Acid Amplification Test (NAAT).¹² Salah satu pemeriksaan dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas tinggi yang dapat digunakan pada fasilitas kesehatan terbatas adalah pemeriksaan sitologi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Mittal et al. pada tahun 2011, didapatkan 36 dari 50 kasus yang terdiagnosis limfadenitis tuberkulosis (LNTB) menggunakan pemeriksaan sitologi dengan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan ini adalah 88% dan 96%.¹³

Pada pemeriksaan lain yang dilakukan oleh (Adhikari et al.,) menunjukkan sensitivitas pemeriksaan sitologi dengan FNAB adalah 80% dan spesifitasnya 100%. Dengan korelasi antara pemeriksaan sitologi dengan histopatologi mencapai 90.9%.¹⁴

Oleh karena itu, untuk penegakan diagnosis Tuberkulosis Ekstraparu dapat digunakan pemeriksaan sitologi dengan metode Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) sebagai pilihan pertama, terutama pada limfadenitis TB superfisial. Namun karena gambaran granuloma saja dapat ditemukan pada infeksi Mycobacterium non-tuberculosis, infeksi fungi, dll, diperlukan kombinasi tes sitologi dengan Nucleic Acid Amplification Test (NAAT), seperti PCR. Kombinasi dua tes ini memiliki sensitivitas yang tinggi, yakni berkisar antara 82.4-100%, dengan spesifisitas sebesar 94-100%. Pemeriksaan NAAT saja hanya bersifat dugaan, dan tidak dapat mengeksklusi kemungkinan Tuberkulosis Ekstraparu jika hasilnya negatif.¹²

Temuan sugestif dari pemeriksaan sitologi yang mengarah ke TB adalah ditemukannya gambaran sel granuloma yang disertai dengan gambaran nekrosis kaseosa pada bagian sentral

granuloma. Selain itu, ditemukan juga sel lainnya seperti sel datia langhans, makrofag, ataupun limfosit.^{12, 15, 16}

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik prospektif dengan metode pengambilan sampel berupa purposive sampling. Sampel merupakan pasien LNTB baru yang datanya dikumpulkan dari berbagai puskesmas di Pulau Lombok. Pengambilan data pada penelitian ini dilakukan pada bulan Maret-Desember 2021.

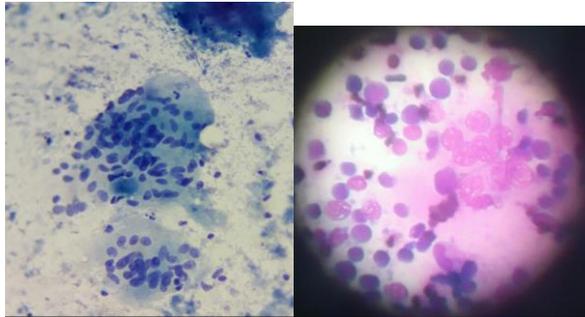
Pada penelitian ini, ditetapkan kriteria inklusi berupa pasien LNTB baru yang berusia >18 tahun, tempat tinggal dekat dengan puskesmas atau Pemantau Minum Obat (PMO), dan memiliki data rekam medik yang lengkap. Selain itu, kriteria eksklusi yang ditetapkan pada penelitian ini adalah pasien TB paru, pasien dengan status gizi yang buruk, pasien dengan pasien dengan imunodefisiensi seperti HIV (Human Immunodeficiency Virus), pasien dengan gangguan ginjal, hati, atau sedang hamil, pasien dengan diabetes melitus, dan pasien LNTB putus obat.

HASIL

Pada penelitian ini, terdapat 51 sampel yang masuk ke dalam kriteria inklusi dengan rerata umur berada pada rentang 31.5 ± 10.689 tahun. Sampel ini diambil dari Kota Mataram (37.3%), Kabupaten Lombok Tengah (31.4%), Kabupaten Lombok Utara (15.7%), Kabupaten Lombok Timur (11.8%), dan Kabupaten Lombok Barat (3.9%). Mayoritas sampel pada penelitian ini adalah perempuan, dengan persentase sebesar 64.7%.

Penelitian ini membagi sampel ke dalam dua kelompok, yang pertama kelompok dengan gambaran Well-organized granuloma (WOG) dan yang kedua adalah Poorly-organized granuloma (POG). Dari 51 sampel yang dikumpulkan, 30 di antaranya memiliki gambaran WOG, dan 21 lainnya memiliki gambaran POG. Sampel dikategorikan masuk ke dalam kelompok WOG apabila pada gambaran sitologinya ditemukan nekrosis kaseosa

yang disertai dengan sel datia langhans. Sedangkan sampel tergolong dalam kelompok POG apabila ditemukan gambaran agregat epiteliod histosit, palisading granulomas, tanpa adanya sel datia langhans.



A **B**
Gambar 1 Temuan sel datia langhans pada gambaran WOG (A) dan gambaran POG (B)

Setelah pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) selama enam bulan, dilakukan pengecekan terhadap respons terapi berupa ukuran nodul dan berat badan. Terdapat 68.6% (N=35) yang mengalami peningkatan berat badan $\geq 5\%$ dan sebanyak 31.4% memiliki peningkatan berat badan $< 5\%$. Dari 30 sampel yang mengalami peningkatan berat badan $\geq 5\%$ ini, 20 di antaranya berasal dari kelompok WOG dan 15 lainnya berasal dari kelompok POG. Berdasarkan analisis antarvariabel, didapatkan nilai P sebesar 0.928, yang memberikan arti jika tidak terdapat hubungan yang bermakna antara gambaran sitologi dengan berat badan setelah terapi OAT selama enam bulan. Selain itu, nilai korelasi minimal yang dianggap bermakna pada penelitian ini adalah 0.4, sedangkan nilai korelasi yang didapatkan adalah 0.054, yang memberi makna jika tidak terdapat perbedaan makna klinis yang signifikan antara kelompok WOG dan POG terkait dengan respons terapi yang dinilai.

Tabel 1 Uji korelasi koefisien kontingensi terhadap berat badan setelah terapi OAT selama 6 bulan

		Respons Terapi Berat Badan N (%)		Koefisien korelasi (r)	Nilai p
		Meningkat	Menurun/ tetap		
Gambaran Sitologi	WOG	20 (66.7%)	10 (33.3%)	0,054	0,928
	POG	15 (71.4%)	6 (28.6%)		
Total		35 (68.6%)	16 (31.4%)		

Selain penilaian berat badan dengan gambaran sitologi, penelitian ini juga menilai hubungan dari ukuran nodul dan gambaran sitologi. Didapatkan jika sebanyak 98% (N=50) mengalami penurunan ukuran nodul yang didefinisikan sebagai penambahan ukuran nodul $\leq 1 \text{ cm}^2$. 50 sampel ini terbagi dalam kelompok WOG (N=29) dan kelompok POG (N=21). Sedangkan penambahan ukuran nodul $> 1 \text{ cm}^2$ hanya ditemukan pada satu sampel yang berasal dari kelompok WOG. Selain itu, dari analisis antara variabel ukuran nodul dengan gambaran sitologi, didapatkan nilai korelasi sebesar 0.223 dan nilai P sebesar 0.263. Hal ini memberikan arti jika tidak terdapat hubungan yang bermakna antara variabel gambaran sitologi dengan ukuran nodul,. Selain itu, nilai korelasi yang didapat lebih kecil daripada nilai korelasi minimal yang memberikan arti jika tidak terdapat perbedaan makna klinis dari kelompok POG dan WOG terkait ukuran nodul setelah terapi OAT selama 6 bulan.

Tabel 2 Uji korelasi koefisien kontingensi terhadap ukuran nodul setelah terapi OAT selama 6 bulan

		Respons Terapi Ukuran Nodul N (%)		Koefisien korelasi (r)	Nilai p
		Membesar	Mengecil/ tetap		
Gambaran Sitologi	WOG	1 (3%)	29 (97%)	0,223	0,263
	POG	0 (0%)	21 (100%)		
Total		1 (2%)	50 (98%)		

PEMBAHASAN

5.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian ini, usia subjek penelitian berada pada rentang 18-60 tahun, dengan rata-rata usia subjek adalah 31.5 ± 10.689 tahun. Penelitian lain yang dilakukan oleh Kamal et al.,¹⁷ di Bangladesh juga menemukan jika kelompok usia 16-30 tahun (61.5%) menjadi kelompok usia tersering yang mengalami LNTB. Penelitian lainnya di Tunisia yang dilakukan oleh Smaoui et al., mendapatkan rata-rata usia subjek penelitian adalah 32 ± 18.6 tahun. 18 Penelitian yang dilakukan oleh Batra et al., menemukan rata-rata usia subjek penelitian adalah 27.5 ± 5 tahun.¹⁹

Dari 51 subjek yang terlibat dalam penelitian ini, ditemukan sebanyak 64.7% di



antaranya adalah perempuan. Dominansi perempuan seperti ini juga dilaporkan pada beberapa penelitian di berbagai tempat. Pada penelitian yang dilakukan oleh Lekhbal et al., yang dilakukan di Maroko, dari 104 subjek penelitian ditemukan 69% di antaranya adalah perempuan.²⁰ Kemudian penelitian di India yang dilakukan oleh Kamal et al., menemukan jika 67.7% dari 65 subjek penelitian adalah perempuan.¹⁷ Penelitian lain yang dilakukan di Tunisia tahun 2013 oleh Smaoui et al. mendapatkan 64.1% dari 116 subjek penelitian berjenis kelamin perempuan.¹⁸ Selain itu, dari studi analisis yang dilakukan oleh Mekonnen et al., yang mengumpulkan 28 artikel dari 12 negara di Afrika menyebutkan jika 57% dari 6.746 subjek berjenis kelamin perempuan.⁷

Beberapa dugaan disebutkan sebagai penjelasan dari dominansi perempuan pada kasus LNTB ini. Dugaan pertama adalah perbedaan kondisi imunitas pada pria dan wanita dewasa. Penelitian yang dilakukan oleh Mustafa pada tahun 2015 mendapatkan jika kadar IL-12 dan IL-17 pada wanita dewasa lebih rendah dibandingkan pada laki-laki dewasa.²¹ Alasan dominansi perempuan lainnya yakni perempuan dengan kondisi sosio-ekonomi yang rendah sering kali memiliki status nutrisi yang lebih rendah dan dapat menyebabkan penurunan imunitas. Selain itu, perempuan lebih sadar akan penampilannya dibanding dengan laki-laki. Sehingga, perubahan sekecil apa pun dapat dideteksi lebih awal.¹⁸

5.2.2 Hubungan antara Gambaran Sitologi dengan Ukuran Nodul setelah Terapi OAT 6 Bulan

Pada penelitian ini, hubungan antara variabel gambaran sitologi dengan ukuran nodul setelah terapi didapatkan P value sebesar 0.263 (>0.05). Hal ini memberikan arti jika penelitian ini tidak menemukan adanya hubungan yang signifikan antara gambaran sitologi subjek penelitian dengan ukuran nodul setelah terapi. Selain itu, didapatkan juga nilai korelasi dari hubungan antarvariabel ini sebesar 0.223 (<0.4). Nilai korelasi ini lebih kecil daripada nilai korelasi minimal yang dianggap pada penelitian ini, yakni sebesar 0.4. Oleh karena itu, hubungan antarvariabel ini bersifat positif dengan kekuatan yang sangat lemah, dan tidak ditemukan perbedaan makna secara klinis pada kelompok sitologi WOG dan kelompok sitologi POG.

Temuan penelitian ini berbeda dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Lugina, et al. pada tahun 2019. Pada penelitian tersebut, didapatkan P value pada variabel gambaran sitologi dengan ukuran nodul setelah terapi sebesar 0.00 (<0.05). Selain itu, nilai korelasi antarvariabel tersebut adalah 0.765. Hal ini menunjukkan adanya korelasi yang kuat antara gambaran sitologi dengan ukuran nodul setelah terapi, dengan hubungan yang bersifat positif.²²

Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian yang dilakukan Lugina et al. disebabkan oleh perbedaan usia dan cakupan wilayah penelitian. Pada penelitian tersebut, sebanyak 62% subjek penelitian berada dalam kelompok remaja, sedangkan subjek pada penelitian ini lebih banyak berada pada kelompok dewasa. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Lugina et al. tersebut hanya dilakukan pada satu rumah sakit saja, sedangkan pada penelitian ini, lokasinya tersebar di puskesmas-puskesmas se-pulau Lombok.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Seol et al., menyebutkan jika ukuran awal nodul sebelum terapi berpengaruh terhadap respons terapi.⁸ Penelitian lain yang dilakukan oleh Chahed et al., menemukan jika ukuran nodul ≥ 3 cm memiliki pengaruh terhadap timbulnya reaksi paradoks setelah terapi OAT dibandingkan ukuran nodul yang kurang dari tiga sentimeter. Pada penelitian Chahed et al. tersebut, ditemukan 67 dari 497 subjek memiliki reaksi paradoks yang berhubungan dengan ukuran nodul ≥ 3 cm, dengan P value sebesar 0.016 (<0.005).²³ Penelitian lain yang dilakukan oleh Yu et al., juga menemukan jika 83 (18%) dari 467 subjek mengalami reaksi paradoks.²⁴ Reaksi paradoks sendiri didefinisikan sebagai perburukan klinis, radiologi, ataupun lesi. Reaksi paradoks pada lesi dapat dilihat sebagai penambahan ukuran nodul dibandingkan dengan ukuran pada awal terapi maupun penambahan nodul baru pada akhir terapi.²⁵

Penelitian serupa juga dilakukan oleh Lekhbal et al. yang membagi ukuran nodul subjek ke dalam dua kategori, yakni <3 cm atau ≥ 3 cm. Dari 54 subjek penelitian yang memiliki nodul tunggal, sebanyak 28 memiliki nodul dengan ukuran ≥ 3 cm. Dari jumlah ini, sebanyak 23 di antaranya masih memiliki nodul bahkan hingga 6 bulan terapi selesai dilakukan.²⁰ Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian ini. Dari 41 subjek yang memiliki



ukuran nodul ≥ 3 cm, 23 di antaranya hanya mendapatkan terapi OAT saja. Dari 23 subjek ini, ditemukan sepuluh subjek masih memiliki nodul, sepuluh subjek memiliki skrofuloderma, satu mengalami pembesaran nodul, dan hanya dua subjek yang tidak memiliki nodul pada akhir terapi.

5.2.3 Hubungan antara Gambaran Sitologi dengan Berat Badan setelah Terapi OAT 6 Bulan

Hubungan antara gambaran sitologi dengan respons terapi berupa berat badan setelah terapi OAT selama enam bulan dinilai berdasarkan nilai korelasi dan P value yang didapatkan. Pada penelitian ini, hubungan antarvariabel ini memiliki P value sebesar 0.928 (>0.05). Nilai ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara variabel gambaran sitologi dengan berat badan setelah terapi.

Pada penelitian ini juga didapatkan nilai korelasi antarvariabel sebesar 0.054 (r didapat), hal ini menunjukkan adanya nilai korelasi yang didapat lebih kecil daripada nilai korelasi minimal yang dianggap berarti pada penelitian ini, yakni sebesar 0.4. Dengan demikian, dapat disimpulkan jika hubungan antarvariabel ini sangat lemah dan tidak memiliki makna klinis yang signifikan antara kelompok sitologi bukti kuat dengan kelompok sitologi bukti lemah.

Dari 51 subjek penelitian ini, 68.6% mengalami peningkatan berat badan ≥ 5 kg yang diukur pada akhir terapi OAT, yang berasal dari kelompok gambaran sitologi bukti kuat (WOG) sebanyak 66.7% dan berasal dari kelompok gambaran sitologi lemah (POG) sebanyak 71.4%. Persentase kenaikan berat badan $\geq 5\%$ yang hampir sama dengan penelitian ini ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Phan et al. pada tahun 2016. Pada penelitian tersebut, terdapat 31.9% subjek yang mulai mengalami kenaikan berat badan pada bulan kedua, dan bertambah menjadi 62.4% pada akhir terapi.²⁶ Namun, persentase ini lebih rendah daripada penelitian yang dilakukan oleh Jorstad et al., yang mendapatkan 83% subjek penelitian mengalami peningkatan berat badan pada akhir terapi.²⁷

Kenaikan berat badan pada terapi merupakan indikator klinis yang digunakan untuk memperkirakan respons terapi.^{27, 28} Kenaikan berat badan pada pasien yang memiliki respons terapi yang baik terjadi secara linier pada tiap bulan

terapi.^{28, 29} Pada pasien yang memiliki respons terapi yang buruk, peningkatan berat badan juga terjadi selama terapi, tetapi didahului oleh penurunan berat badan pada bulan pertama terapi.²⁸ Selain itu, peningkatan berat badan tiap satu kilogram menurunkan kemungkinan kegagalan terapi sebanyak dua belas persen.³⁰

Pada penelitian ini, sebanyak 31.4% subjek tidak memiliki kenaikan berat badan $\geq 5\%$ pada akhir terapi. Subjek ini berasal dari kelompok sitologi bukti kuat sebanyak 33.3% dan kelompok sitologi bukti lemah sebanyak 28.6%. Kenaikan berat badan yang $<5\%$ berhubungan dengan terapi yang gagal,³⁰⁻³² dan menjadi salah satu faktor risiko terjadinya kekambuhan.³³ Dari 31.4% subjek penelitian ini yang tidak mengalami kenaikan berat badan $\geq 5\%$, sebanyak 37.5 di antaranya mengalami penurunan berat badan. Penurunan berat badan ini sendiri dapat menyebabkan kondisi underweight, yang didefinisikan sebagai ukuran indeks massa tubuh (IMT) $<18.5\%$. Kondisi ini memiliki hubungan dua arah dengan progresivitas dari penyakit ini,^{24, 34, 35} dan sering ditemukan pada kelompok usia 15-19 tahun, masyarakat rural,³⁴ dan kelompok perempuan dua kali lebih mudah menjadi underweight.³⁶ Pasien dengan berat badan awal terapi <35 kg memiliki angka mortalitas sebesar 14%, sedangkan pasien dengan berat badan >45 kg memiliki angka mortalitas 4%.³⁴ Walaupun demikian, penelitian yang dilakukan oleh Hoa et al., menyatakan bahwa pasien dengan berat badan kurang dari empat puluh kilogram tetapi dengan kenaikan berat badan $>5\%$ memiliki risiko yang rendah untuk mengalami kegagalan terapi.³²

Penurunan berat badan pada pasien TB memiliki beberapa mekanisme. Penurunan berat badan ini dapat diakibatkan ekspresi TNF- α .³⁷ Sitokin proinflamasi ini diproduksi oleh makrofag dan monosit yang telah diaktivasi pada proses inflamasi, dan memberikan sinyal pada sel untuk melakukan apoptosis. Dengan sinyal yang diberikan pada sel, sitokin ini dapat menghambat proses sintesis protein, meningkatkan katabolisme melalui aktivasi ubiquitin-proteasomal system (UPS), dan autofagi.^{38, 39} Beberapa mekanisme dari TNF- α ini menyebabkan terjadinya penurunan berat badan pada pasien TB.



KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara gambaran sitologi menggunakan metode FNAB dengan respons terapi pada pasien limfadenitis tuberkulosis di pulau Lombok.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hegde, S., Rithesh, K. B., Baroudi, K., et al. (2014). Tuberculous lymphadenitis: early diagnosis and intervention. *J. Int. Oral Health: JIOH*, 6(6), 96–98.
2. WHO (2019) 'WHO TB Report 2019', WHO Library Cataloguing-in-Publication Data World
3. Dinas Kesehatan Provinsi NTB (2017) 'Profil Kesehatan Provinsi Nusa Tenggara Barat Tahun 2017', Provinsi Nusa Tenggara Barat Tahun 2017.
4. Ahmed, H. G. E., Nassar, A. S., & Ginawi, I. (2011). Screening for tuberculosis and its histological pattern in patients with enlarged lymph node. *Pathol Res Int*, 2011.
5. Gandhare, A. and Mahashur, A. (2017) 'Tuberculosis of the lymph nodes: Many facets, many hues', *Astrocyte*. doi: 10.4103/astrocyte.astrocyte_65_17.
6. Salvador, F., Los-Arcos, I., Sánchez-Montalvá, A., et al. (2015). Epidemiology and diagnosis of tuberculous lymphadenitis in a tuberculosis low-burden country. *Med*, 94(4), e509. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000509>
7. Mekonnen, D., Derbie, A., Abeje, A., et al. (2019). Epidemiology of tuberculous lymphadenitis in Africa: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 14(4), e0215647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215647>
8. Seol, Y. J., Park, S. Y., Yu, S. N., et al. (2017). Is the Initial Size of Tuberculous Lymphadenopathy associated with Lymph Node Enlargement during Treatment?. *Infection & chemotherapy*, 49(2), 130–134. <https://doi.org/10.3947/ic.2017.49.2.130>
9. Tanwir, F., Amed, I., Hasmi, S., et al (2013). Tuberculosis and Cervical Lymphadenopathy-A study of 175 cases in a Tertiary Care Hospital. *Oral Hyg Health*, 1(119), 2332-702.
10. Mathiasen, V. D., Andersen, P. H., Johansen, I. S., Lillebaek, T., & Wejse, C. (2020). Clinical features of tuberculous lymphadenitis in a low-incidence country. *Int. J. Infect. Dis.*, 98, 366-371.
11. Thakkar, K., Ghaisas, S. M., & Singh, M. (2016). Lymphadenopathy: Differentiation between Tuberculosis and Other Non-Tuberculosis Causes like Follicular Lymphoma. *Frontiers Pub Health*, 4, 31. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00031>
12. Lee J. Y. (2015). Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberc. Respir. Dis.*, 78(2), 47–55. <https://doi.org/10.4046/trd.2015.78.2.47>
13. Mittal, P., Handa, U., Mohan, H., & Gupta, V. (2011). Comparative evaluation of fine needle aspiration cytology, culture, and PCR in diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Diagnostic cytopathology*, 39(11), 822-826.
14. Adhikari P, Sinha B, Baskota D. Comparison of fine needle aspiration cytology and histopathology in diagnosing cervical lymphadenopathies. *Aust. Med J*.

2011;4(2):97-9. doi: 10.4066/AMJ.2011.559. Epub 2011 Feb 28. PMID: 23386887; PMCID: PMC3562931.

15. Huda, M. M., Taufiq, M., Yusuf, M. A., Rahman, M. R., Begum, F., & Kamal, M. (2016). Histopathological Features of Lymph Nodes of Tuberculous Lymphadenitis Patients: Experience of 50 cases in Bangladesh. *Bangladesh J. Infect. Dis.*, 3(2), 40-42.

16. Sarfaraz, S., Iftikhar, S., Memon, Y., et al. (2018). Histopathological and microbiological findings and diagnostic performance of GeneXpert in clinically suspected tuberculous lymphadenitis. *Int. J. Infect. Dis.*, 76, 73-81.

17. Kamal, M. S., Hoque, M. H., Chowdhury, F. R., & Farzana, R. (2016). Cervical Tuberculous Lymphadenitis: Clinico-demographic Profiles of Patients in a Secondary Level Hospital of Bangladesh. *Pak. J. Med. Sci.*, 32(3), 608–612. <https://doi.org/10.12669/pjms.323.9550>

18. Smaoui, S., Mezghanni, M. A., Hammami, B., et al. (2015). Tuberculosis lymphadenitis in a southeastern region in Tunisia: Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment. *Int. J. Mycobacteriol.*, 4(3), 196–201. doi:10.1016/j.ijmyco.2015.04.004

19. Batra, S., Rajawat, G. S., Takhar, R. P., & Gupta, M. L. (2017). Pattern and predictors of paradoxical response in patients with peripheral lymph node tuberculosis. *Periferik lenf nodu tüberkülozu hastalarında paradoksik yanıtın özellikleri ve göstergeleri. Tuberkuloz ve toraks*, 65(3), 180–185. <https://doi.org/10.5578/tt.27597>

20. Lekhbal, A., Chaker, K., Halily, S., et al. (2020). Treatment of cervical lymph node tuberculosis: When surgery should be performed? A retrospective cohort study. *Annals of medicine and surgery* (2012), 55, 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.05.006>

21. Mustafa, T., Brokstad, K. A., Mfinanga, S. G., et al. (2015). Multiplex Analysis of Pro- or Anti-Inflammatory Serum Cytokines and Chemokines in relation to Gender and Age among Tanzanian Tuberculous Lymphadenitis Patients. *Tuberculosis research and treatment*, 2015,561490. <https://doi.org/10.1155/2015/561490>

22. Lugina, H.R., Djannah, F., Ajmala, I.E. (2019). "Hubungan antara Gambaran Sitologis dengan Metode FNAB dan Respons Terapi pada Pasien Limfadenitis Tuberkulosis di RSUD Provinsi NTB Tahun 2019". *J. Ked. Unram*. 10 (3), 521-526.

23. Chahed, H., Hachicha, H., Berriche, A., et al. (2017). Paradoxical reaction associated with cervical lymph node tuberculosis: predictive factors and therapeutic management. *Int. J. Infect. Dis.*, 54, 4-7.

24. Yu, S. N., Cho, O.-H., Park, K.-H., et al. (2015). Late paradoxical lymph node enlargement during and after anti-tuberculosis treatment in non-HIV-infected patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 19(11), 1388–1394. doi:10.5588/ijtld.15.0257

25. Jiao, Y., Chen, J., & Zeng, X. (2012). Acute paradoxical reaction of cervical tuberculous lymphadenitis prompted by a misuse of etimicin sulphate. *BMJ case reports*, 2012, bcr1220115458. <https://doi.org/10.1136/bcr.12.2011.5458>

26. Phan, M. N., Guy, E. S., Nickson, R. N., et al. (2016). Predictors and patterns of weight gain during treatment for tuberculosis in the United States of America. *International J. Infect. Dis.*, 53, 1–5. doi:10.1016/j.ijid.2016.09.006



27. Jørstad, M.D., Dyrhol-Riise, A.M., Aßmus, J. et al. Evaluation of treatment response in extrapulmonary tuberculosis in a low-resource setting. *BMC Infect Dis* 19, 426 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4034-z>
28. Bernabe-Ortiz, A., Carcamo, C. P., Sanchez, J. F., et al. (2011). Weight variation over time and its association with tuberculosis treatment outcome: a longitudinal analysis. *PloS one*, 6(4), e18474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018474>
29. Frediani, J. K., Sanikidze, E., Kipiani, M., et al. (2016). Macronutrient intake and body composition changes during anti-tuberculosis therapy in adults. *Clin. Nutr.*, 35(1), 205–212. doi:10.1016/j.clnu.2015.02.007
30. Peetluk, L. S., Rebeiro, P. F., Cordeiro-Santos, M, Kritski, et al. (2020). Lack of Weight Gain During the First 2 Months of Treatment and Human Immunodeficiency Virus Independently Predict Unsuccessful Treatment Outcomes in Tuberculosis. *J. Infect. Dis.*, 221(9), 1416–1424. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz595>
31. Khan, A., Sterling, T. R., Reves, R., et al. (2006). Lack of weight gain and relapse risk in a large tuberculosis treatment trial. *American J. Resp. critical care Med.*, 174(3), 344–348. <https://doi.org/10.1164/rccm.200511-1834OC>
32. Hoa, N. B., Lauritsen, J. M., & Rieder, H. L (2013). Changes in body weight and tuberculosis treatment outcome in Viet Nam. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 17(1),61–66. doi:10.5588/ijtld.12.0369
33. Anaam, M. S., Alrasheedy, A. A., Alsaahli, S., Alfadly, S. O., & Aldhubhani, A. H. (2019). Rate and risk factors of recurrent tuberculosis in Yemen: a 5-year prospective