

Granuloma pada Limfadenitis Tb: Kajian Pustaka

Aurora Rahma Koesdinar*, Wida Purbaningsih, Ismet Muchtar Nur

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*aurorarahma70@gmail.com, widapurbaningsih@gmail.com, ismet.mnur@yahoo.com

Abstract. Tuberculosis (TB) is an infectious infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) and is the 10th leading cause of death that ranks 4th in the world. Incidence of extrapulmonary TB events generally occurs in several organs, namely TB lymphadenitis, TB pleurisy, TB peritonitis, Miliary TB, TB meningitis, bone and joint TB. Tuberculous lymphadenitis represents about 30%–40% of cases of extrapulmonary tuberculosis. Histopathological picture TB lymphadenitis will usually be found granulomas, necrosis caseouse, epitheloid cells and Langhan's cells. Granulomas serve to isolate antigens from the host which will provide the body with protection from the introduction of antigens that are important in mycobacterial infections.

Keywords: *Granuloma, TB Lymphadenitis.*

Abstrak. Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis* (M.tb) dan merupakan 10 penyebab kematian utama yang berada di urutan ke-4 di dunia. Insidensi kejadian TB ekstraparu pada umumnya terjadi pada beberapa organ yaitu Limfadenitis TB, Pleuritis TB, Peritonis TB, Miliary TB, Meningitis TB, TB tulang dan sendi. Limfadenitis TB mewakili sekitar 30%–40% dari kasus tuberkulosis ekstraparu. Gambaran histopatolgi Limfadenitis TB biasanya akan ditemukan granuloma, *necrosis caseouse*, *epitheloid cell* dan *langhan's cell*. Granuloma berfungsi untuk mengisolasi antigen dari inang yang akan memberi tubuh perlindungan dari pengenalan antigen yang penting pada infeksi mikrobakteri.

Kata Kunci: *Granuloma, Limfadenitis TB.*

A. Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) merupakan infeksi menular disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis* (M.tb). TB berada di urutan ke-4 penyebab kematian utama di dunia setelah *ischemic heart disease*, *stroke*, dan *chronic obstructive pulmonary disease*. Penyebaran M.tb dapat melalui pernafasan yang menyerang organ-organ tubuh terutama paru. *World Health Organization* (WHO) tahun 2019 memperkirakan sekitar 10 juta orang terkena TB. Berdasarkan Global TB Report tahun 2019 Indonesia menyumbang 8,5% dari total global pada tahun 2019 dan berhasil menempati peringkat kedua kejadian TB pertahun dunia. Tuberkulosis dapat menyerang pada kedua jenis kelamin, dengan prevalensi terkena lebih banyak pada laki-laki (usia >15 tahun) terdapat 56% pada tahun 2019, perempuan 32% dan anak-anak (usia <15 tahun) menyumbang 12%. Di Indonesia sendiri kasus TB tertinggi terdapat di Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah.¹⁻³

Tuberkulosis (TB) dapat menyerang organ lain selain paru-paru dan menjadi tuberkulosis ekstraparu, dimana lokasi paling sering terjadinya TB ekstraparu adalah Limfadenitis 68,7%, diikuti pleuritis TB 21,8%, miliary TB 3,1% dan pritonitis TB 3,1%.⁴ Limfadenitis TB mewakili 30-40% kasus TB ekstraparu dan sering menyerang anak-anak dan dewasa muda. Limfadenitis TB melibatkan pembengkakan dari kelenjar getah bening yang dapat mencapai 8–10 cm dengan konsistensi yang kaku dan tidak nyeri, dapat juga terdapat adanya demam, keringat malam, penurunan berat badan dan kelelahan terutama jika terlihat pada histopatologinya terdapat *caseous necrosis* dengan gejala sistemik biasanya lebih sering ditemukan pada pasien HIV.

Salah satu diagnosis Limfadenitis TB dengan melihat pada gambaran histopatologinya. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) prosedur invasif yang dapat menyediakan spesimen klinis yang baik dan cocok untuk studi patologi awal. Pada gambaran histopatologi Limfadenitis TB biasanya akan ditemukan granuloma, *necrosis caseouse*, *epitheloid cell* dan *langhan's cell*.^{5,6} Mohammad Mahmudul Huda dkk dari 50 pasien terdapat 34 kasus (68,0%) memiliki gambaran granuloma yang terbentuk dengan baik, dari 34 kasus tersebut ditemukan 6 kasus (17,6%) memiliki gambaran granuloma dengan *well formed coalescing* dan *discrete*, untuk kedua tipe ini ditemukan pada 22 kasus (64,7%).⁷

B. Metodologi Penelitian

Definis Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit tertua dimana sudah diketahui sudah muncul dari 70.000 tahun yang lalu. Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang dapat ditransmisikan dari orang ke orang melalui aerosol ketika bersin, batuk, dan berbicara droplet yang mengandung bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* (M.tb) akan keluar ke udara dan terhirup masuk ke paru-paru. Droplet dengan cepat masuk ke paru-paru dengan diameter terkecil (<5–10µm) dan ketika batuk dapat mencapai 3000 droplet per batuk.⁸⁻¹⁰

Epidemiologi Tuberkulosis

World Health Organization (WHO) Report 2019 melaporkan sekitar 10 juta orang terinfeksi tuberkulosis dan penderita paling banyak ada di wilayah Asia Tenggara (44%), Afrika (25%) dan Pasifik Barat (18%). Berdasarkan jenis kelamin laki-laki usia >15 tahun sekitar 56%, wanita usia > 15 tahun sekitar 32% dan anak-anak usia <15 tahun sekitar 12%. Angka kematian tuberkulosis sekitar 96% dan banyak terjadi di negara berkembang. Indonesia sendiri menempati peringkat ketiga di dunia dengan insidensi kematian tuberkulosis terbanyak pertahunnya.^{3,11}

Etologi Tuberkulosis

Mycobacterium tuberculosis (M.tb) adalah bakteri berbentuk batang, tidak membentuk spora, dan berukuran 0,5 µm X 3µm. Dinding *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) mengandung lipid yang berfungsi mengurangi keefektifan beberapa obat antibiotik. Terdapat juga molekul lain di dinding M.tb yaitu *Lipoarabinomannan* yang membantu dalam pertahanan hidup M.tb di dalam makrofag. Pada pewarnaan Gram Staining biasanya M.tb itu netral, namun jika sudah terwarnai maka tidak dapat dihilangkan warna dengan acid alkohol yang dimana menyebabkan M.tb masuk ke dalam klasifikasi AFB atau bacili tahan asam.^{12,13}

Faktor Risiko Tuberkulosis

Risiko tuberkulosis akan meningkat pada usia rentan seperti anak-anak dan lansia akibat penurunan imunitas, wanita usia 25–34 tahun, tunawisma, petugas kesehatan, penggunaan alkohol dan sangat meningkat pada orang yang terinfeksi HIV.¹⁴

Patogenesis Tuberkulosis

Mycobacterium Tuberculosis (M.tb) masuk ke *respiratory tract* dari droplet di udara yang akan penetrasi ke alveoli dan aktivasi makrofag alveoli untuk fagosit bakteri. Bakteri adhesi ke makrofag oleh ikatan dinding sel bakteri ke molekul permukaan makrofag seperti reseptor komplemen, *mannose reseptor*, reseptor immunoglobulin GFC γ dan *type scavenger* reseptor. Pada dinding *Mycobacterium Tuberculosis* (M.tb) terdapat *Lipoglycan lipoarabinomannan* (LAM) yang dapat menghambat peningkatan Ca²⁺ intraseluler, sehingga menghambat fusi fagosom dan lisosom. Kegagalan fusi fagosom dan lisosom mengakibatkan M.tb dapat hidup di dalam makrofag.⁵

Definisi Limfadenitis TB

Limfadenitis TB (LTB) merupakan gambaran umum dari TB ekstraparu, dimana spesifiknya disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium Tuberculosis* (M.tb). Limfadenitis TB biasanya muncul sebagai pembengkakan progresi suatu kelenjar getah bening dan tidak nyeri.^{15,16}

Epidemiologi Limfadenitis TB

Pada TB ekstraparu, Limfadenitis TB mewakili sekitar 30% kasus dengan rata-rata banyak diderita oleh anak-anak, lansia dan wanita. Jenis Limfadenitis hilar lebih banyak terjadi pada anak-anak 78% daripada dewasa sekitar 65%. Pembengkakan paling sering terjadi dibagian *posterior cervical* dan *supraclavicular*. Pada penelitian sebelumnya oleh M. Husni dkk, Limfadenitis TB banyak terjadi di usia 17–25 tahun sekitar 32,7% dan banyak terjadi pada wanita sekitar 69,4%.^{8,15,17,18}

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Patogenesis Limfadenitis TB

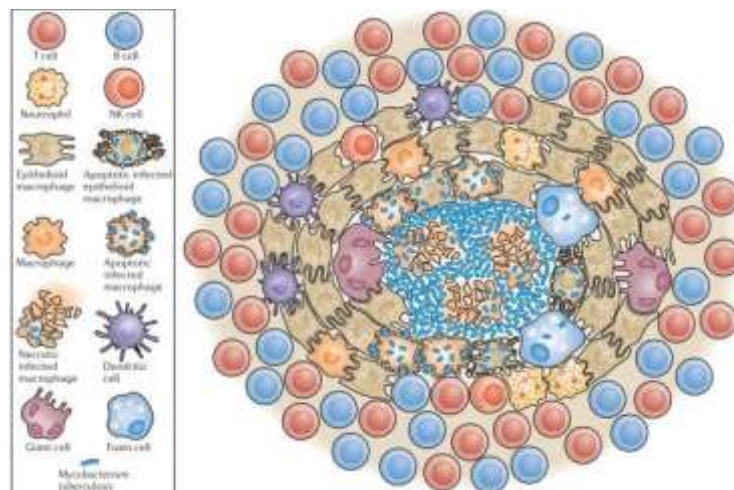
Mycobacterium Tuberculosis (M.tb) dapat ditularkan melalui droplet yang ada di udara dan terhirup masuk ke dalam jalur pernapasan. Partikel yang mengandung bakteri akan penetrasi ke alveoli dan aktivasi makrofag alveoli agar memfagosit bakteri. Makrofag alveolar, *Epiteloid cell* dan *Langhans Giant cell* dengan bakteri intraseluler nantinya akan membentuk suatu inti pucat masa nekrotik yang disebut dengan Granuloma yang dikelilingi oleh dinding yang padat makrofag dan sel CD4, CD8, dan NK T sel. Di dalam granuloma bakteri tidak aktif dan dapat aktif kembali jika respon imunitas berkurang. *Mycobacterium Tuberculosis* (M.tb) yang sudah ada di paru-paru dapat melakukan mekanisme *immune escape* yaitu pencegahan fagolisosom, yang akan menghambat ekspresi MHC class II, menghambat pengangkutan peptide oleh MHC class II melalui netralisasi fagosom oleh urease dan menurunkan jumlah peptida antigen yang dibawa oleh MHC class II.

Awal pembentukan granuloma, jumlah *M.tb* yang melimpah masih belum efisien bagi makrofag dan sel dendritik untuk mempresentasikan kepada sel T dan sel dendritik. Bila jumlah *Mycobacterium Tuberculosis* (*M.tb*) di paru-paru sekitar 10.000–100.000 pada awal infeksi atau jika bakteri sudah menyebar ke kelenjar getah bening barulah dapat terjadi inisiasi respon imun adaptif oleh sel dendritik. Untuk dapat bermigrasi dari paru-paru ke kelenjar getah bening, basil harus mampu menembus granuloma dan epitelium alveolar.^{18–20}

Granulomagenesis

Granuloma adalah gambaran khas yang ditandai dengan agregasi makrofag aktif dan limfosit diantaranya. Pembentukan granuloma diawali dengan terbentuknya lesi primer di dalam paru-paru, ada respon imun sel T yang mengaktifkan makrofag untuk memfagosit bakteri. Bakteri dapat bermigrasi dari paru-paru ke kelenjar getah bening dengan cara menembus granuloma dan epitelium alveolar. Granuloma struktur yang dinamis karena terjadi interaksi antara agen infeksi dengan aktivitas makrofag, sel T dan sel B yang berada di sekitarnya serta beberapa sitokin. Jika ada penurunan sel T, granuloma akan lemah dan pecah sehingga bakteri dapat menyebar ke tempat yang lebih jauh.

Granuloma yang disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis* (*M.tb*) akan membentuk nekrotik di bagian tengah berisi puing–puing amorf dan sel–sel yang mati. Pada bulan pertama infeksi *Mycobacterium Tuberculosis* (*M.tb*) sudah ada keterlibatan kelenjar getah bening, dimana bakteri menginduksi *dendritic cell* menuju kelenjar getah bening untuk mengaktifkan sistem imun adaptif pada 1–3 hari setelah infeksi. Awal minggu ketiga setelah infeksi kelenjar getah bening hilar akan membesar secara bilateral, namun di sini belum terlihat adanya granuloma. Pada minggu keempat mulai adanya granuloma kecil, terkadang juga mulai munculnya makrofag, sel epiteloid dan sel raksasa yang berinti banyak atau *Langhan's cell*. Pada minggu kelima dan keenam terdapat adanya *granuloma caseous*.^{10,14,19} Gambaran struktural granuloma ditunjukkan pada Gambar 1 dibawah ini.



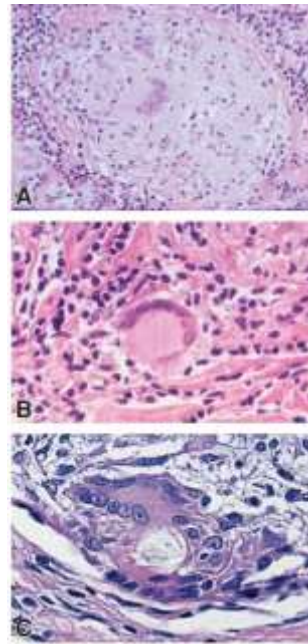
Gambar 1. Struktur Granuloma¹⁹

Manifestasi Klinis Limfadenitis TB

Manifestasi yang umum muncul pada Limfadenitis TB adalah pembengkakan kelenjar getah bening. Lokasi tersering pembengkakan kelenjar getah bening pada bagian *posterior cervical* dan *supraclavicular*, terkadang dapat juga mempengaruhi kelenjar getah bening di *submandibular* dan *supraclavicular*.¹² Ukuran pembengkakan kelenjar getah bening bervariasi tetapi dengan ukuran rata–rata adalah 3cm, dapat juga mencapai 8–10cm. Durasi pembengkakan kelenjar getah bening biasanya 3 sampai 8 bulan dan gejala lebih cepat muncul pada wanita daripada pria.¹⁵ Manifestasi lain yang dapat muncul pada Limfadenitis TB adalah demam, keringat malam dan penurunan berat badan.²¹

Histopatologi Limfadenitis TB

Sel utama yang terlibat pada inflamasi granuloma adalah makrofag dan limfosit yang ditunjuk pada Gambar 2 A dan B. Gambar 2A menunjukkan gambaran ketika makrofag tidak mampu mencerna lalu akan kehilangan motilitasnya dan terakumulasi pada lokasi infeksi membentuk nodular sel epiteloid pucat, Granuloma. Gambar 2B menunjukkan Sel raksasa berinti banyak akan berada di pinggiran sitoplasma berbentuk tapal kuda disebut Langhan's sel. Terlihat gambaran *Caseous Necrosis* di Limfadenitis Tuberkulosis. Pada panah gambar yang besar menunjukkan area merah muda yang tidak teratur dari *caseous necrosis* dengan latar belakang limfosit. Pada panah gambar kecil Granuloma di perifer pada area nekrotik terlihat epiteloid makrofag dan sel raksasa yang berinti banyak (Langhan's).¹⁰



Gambar 2. Jenis Granuloma

A. Granuloma dengan sel raksasa berinti banyak di pusat. **B.** Langhan's sel yang tersusun di pinggiran sitoplasma. **C.** Sel raksasa berinti banyak yang tersusun acak dengan benda asing ditengahnya.¹⁰

Diagnosis Limfadenitis TB

Limfadenitis TB dapat ditegakkan melalui pemeriksaan histopatologi dan pemeriksaan kultur bakteri yang terdapat pada jaringan. Cara pengambilan sampel jaringan dapat dilakukan melalui biopsi atau *Fine-Needle Aspiration Biopsy* (FNAB). *Fine-Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) merupakan lini pertama dalam diagnosis Limfadenitis TB terutama di daerah endemik tuberkulosis. Pemeriksaan FNAB lebih aman, kurang invasif dan lebih praktis terutama dalam keterbatasan sumber daya. Pada hasil pemeriksaan akan didapatkan hasil berupa lesi Granulomatous dengan atau tanpa AFB yang terlihat dan kultur positif pada 70–80% kasus.^{12,15}

D. Kesimpulan

Granuloma berfungsi sebagai respon terhadap antigen yang berasal dari bakteri, jamur, benda asing dan kompleks imun yang akan memberikan perlindungan diri terhadap pengenalan antigen infeksi mikrobakterium.

Acknowledge

Penulis ucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] World Health Organization. Are Updated Every Year . for the Tuberculosis. 2020. Tersedia pada: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- [2] Kemenkes RI. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Kementerian Kesehatan RI. 2018.
- [3] Çelik A, Yaman H, Turan S, Kara A, Kara F, Zhu B, u.c. WHO Global Tuberculosis Report. *Journal of Materials Processing Technology*. 2020. Vol 1:1–8.
- [4] Tubillah MHA, Triyani Y, Rachmi A, Gunardi E. Gambaran Karakteristik Pasien Limfadenitis Tuberkulosis di Rumah Sakit Al-Islam Bandung Periode Tahun 2016. 2019.
- [5] Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: An overview. *Am Fam Physician*. 2015. ;72(9):1761–8.
- [6] Cataño JC, Robledo J. Tuberculous Lymphadenitis and Parotitis. *Microbiol Spectr*. 2016. ;4(6):1–12.
- [7] Huda MM, Taufiq M, Yusuf MA, Rahman MR, Begum F, Kamal M. Histopathological Features of Lymph Nodes of Tuberculous Lymphadenitis Patients: Experience of 50 cases in Bangladesh. *Bangladesh J Infect Dis*. 2017. Aug 31;3(2):40–2.
- [8] Harrison I of MP. Harrison, Internal of Medicine Principle. Harrison’s Princ Intern Med. 2015. ;1716.
- [9] Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016. ;387(10024):1211–26.
- [10] Hoda SA. Rubin’s Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2015. Vol 292:1376–1377.
- [11] Christof C, Nußbaumer-Streit B, Gartlehner G. WHO Guidelines on Tuberculosis Infection Prevention and Control. *Gesundheitswesen*. 2020. Vol 82:885–889.
- [12] Harrison I of MP. Harrison’s Principles of Internal Medicine. Harrison’s Princ Intern Med. 2015. ;1716.
- [13] Carol KC, Morsen SA, Mietzner T, Miller S, Fatimah, Nuryaningsih. Jawet’s, Melnick & Aldelberg Medical Microbiology. 2016.
- [14] Saputra R. Robbins : Basic Pathology. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2019. Vol 53:1689–1699.
- [15] Fontanilla JM, Barnes A, Von Reyn CF. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous Lymphadenitis. *Clinical Infectious Diseases*. Clin Infect Dis; 2011 [diunduh 2021 januari 29]. Vol 53:555–62. Sēj. 53.; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21865192/>
- [16] Yang JS, Du ZX. Comparison of clinical and pathological features of lymph node tuberculosis and histiocytic necrotizing lymphadenitis. *J Infect Dev Ctries*. 2019. Aug 31;13(8):706–13.
- [17] Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary tuberculosis: Pathophysiology and imaging findings. *Radiographics*. 2019. Nov 1;39(7):2023–37.
- [18] Ganchua SKC, White AG, Klein EC, Flynn JAL. Lymph nodes—The neglected battlefield in tuberculosis. *PLoS Pathogens*. Public Library of Science; 2020. Vol 16.
- [19] Pagán AJ, Ramakrishnan L. The Formation and Function of Granulomas. *Annu Rev Immunol*. 2018. Jan 36:639–65.
- [20] Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2012.;12(5):352–66. Sēj. 53.; <http://dx.doi.org/10.1038/nri3211>
- [21] Yang J, Countries ZD-TJ of I in D, 2019 undefined. Comparison of clinical and pathological features of lymph node tuberculosis and histiocytic necrotizing lymphadenitis. *jidc.org*. [diunduh 2021 November 20]; Sēj. 53.; <https://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/10860>