

**HUBUNGAN GAMBARAN MIKROSKOPIS NEKROSIS  
KASEOSA SENTRAL DENGAN KEPADATAN LIMFOSIT  
PADA PENDERITA LIMFADENITIS TUBERKULOSIS DI  
RSUD DR. PIRNGADI MEDAN TAHUN 2019-2020**

**SKRIPSI**



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

**RAFA NABILA HAIFA**

**1808260045**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2021**

**HUBUNGAN GAMBARAN MIKROSKOPIS NEKROSIS  
KASEOSA SENTRAL DENGAN KEPADATAN LIMFOSIT  
PADA PENDERITA LIMFADENITIS TUBERKULOSIS DI  
RSUD DR. PIRNGADI MEDAN TAHUN 2019-2020**

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan  
Sarjana Kedokteran



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :

**RAFA NABILA HAIFA**

**1808260045**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2021**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Rafa Nabila Haifa  
Npm : 1808260045

Judul Skripsi : Hubungan Gambaran Mikroskopis Nekrosis Kaseosa Sentral dengan Kepadatan Limfosit Pada Penderita Limfadenitis Tuberkulosis di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2019-2020.

Demikianlah pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 22 Februari 2022



Rafa Nabila Haifa  
1808260045



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488 Website :  
[www.umsu.ac.id](http://www.umsu.ac.id) E-mail : rektor@umsu.ac.id

**HALAMAN PENGESAHAN**

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Rafa Nabila Haifa  
 NPM : 1808260045  
 Judul : Hubungan Gambaran Mikroskopis Nekrosis Kaseosa Sentral dengan Kepadatan Limfosit Pada Penderita Limfadenitis Tuberkulosis di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2019-2020

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI  
 Pembimbing,

Dr. dr.Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA), Sp.PA

Penguji 1

dr. Siti Mirhalina, Sp.PA

Penguji 2

dr. Rahmanita Sinaga, Mked(OG),SpOG

Mengetahui,

  
 Dekan FK UMSU  
 dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)  
 NIDN/NUP: 0106098201

Ketua Program Studi Pendidikan  
 Dokter FK UMSU

dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked

NIDN: 0112098605

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 7 Februari 2022

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah *Subhanahu Wata'ala* karena berkat rahmatNya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

- 1) dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran
- 2) dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter
- 3) Dr.dr.Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA), Sp.PA, selaku Dosen Pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam penyusunan skripsi ini;
- 4) dr. Siti Mirhalina, Sp.PA selaku Penguji yang memberikan banyak masukan dalam skripsi ini.
- 5) dr. Rahmanita Sinaga, Mked(OG),SpOG selaku Penguji yang memberikan banyak masukan dalam skripsi ini.
- 6) dr. Desi Isnayanti, M.Pd.Ked selaku dosen pembimbing akademik yang telah memberikan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
- 7) Seluruh staff pengajar atau Dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah memberikan ilmu yang sangat bermanfaat bagi saya.
- 8) Orang tua dan keluarga saya, Ayahanda dr. Zulkarnain M.Ked(Ped), SpA dan Ibunda Lily Asri Nst. yang senantiasa mendoakan dan selalu memberikan dukungan secara moril dan materil.
- 9) Tempat penelitian saya, yaitu Rumah Sakit Umum Dr. Pirngadi Medan, yang sudah meberikan izin kepada saya untuk dapat meneliti.
- 10) Teman satu kelompok bimbingan Yusmawati Yusran dan Refangga Sudi Wardana yang selalu membantu dan memberikan dukungan untuk menyelesaikan skripsi ini.

- 11) *My close partner* Rizky Yusfasari, Sadila Keliat, Asma Dwi Nantika, Nuke Dwi Amanda, dan Muhammad Devin Fauzan Rizki yang telah menemani saya untuk *healing* bersama, dikala proses penyusunan skripsi ini berlangsung.
- 12) Teman saya M. Zikri Agung Ramadhan dan Leonardo Rovi yang selalu menanyakan saya kapan semhas saat setiap bertemu dan membuat saya semakin kepikiran dengan skripsi yang nganggur kala itu. Saat ini akhirnya selesai juga ya.
- 13) Tempat penelitian saya, yaitu Rumah Sakit Umum Dr. Pirngadi Medan, yang sudah meberikan izin kepada saya untuk dapat meneliti.
- 14) *Last but not least, I wanna thank me. I wanna thank me for believing in me, I wanna thank me for doing all this hard work. I wanna thank me for having no days off. I wanna thank me for never quitting. I wanna thank me for always being a giver and tryna give more than I receive. I wanna thank me for tryna do more right than wrong. I wanna thank me for just being me at all times.*

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran demi kesempurnaan tulisan ini sangat saya harapkan.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Medan, 22 Februari 2022  
Penulis,

Rafa Nabila Haifa  
1808260045

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Rafa Nabila Haifa  
NPM : 1808260045  
Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul:

**”Hubungan Gambaran Mikroskopis Nekrosis Kaseosa Sentral dengan Kepadatan Limfosit Pada Penderita Limfadenitis Tuberkulosis di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2019-2020”**

Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan  
Pada tanggal : 22 Februari 2022

Yang menyatakan

Rafa Nabila Haifa  
1808260045

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang merupakan penyebab utama dari gangguan kesehatan. Limfadenitis TB (LNTB) merupakan kasus *Extra Pulmonary TB (EPTB)* tersering di dunia dengan kisaran 30-40% dari seluruh kasus *EPTB*. Ketika sistem imunitas tubuh tidak dapat membunuh patogen maka tubuh akan berusaha untuk membendung patogen (granuloma). Bagian luar granuloma menjadi terkalsifikasi dan sel-sel di bagian tengah mengalami nekrosis. Terbentuknya nekrosis sentral berhubungan dengan timbulnya hipersensitivitas seluler dengan adanya gambaran akumulasi lokal dari makrofag dan limfosit. **Tujuan:** Untuk mengetahui hubungan gambaran mikroskopis nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis tuberkulosis di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2019-2020. **Metode:** Penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Data diperoleh dari rekam medik pasien LNTB untuk kategori distribusi frekuensi. Kemudian, sebanyak 30 sediaan slide histopatologi pasien LNTB diamati dibawah mikroskop untuk melihat gambaran nekrosis kaseosa sentral dan menilai kepadatan limfositnya dengan hasil yang dinilai berdasarkan *cutoff point* dari median seluruh nilai rerata limfosit. **Hasil:** Dari 30 subjek penelitian. Berdasarkan gambaran mikroskopisnya ditemukan gambaran nekrosis kaseosa sentral pada 25 sampel dan 5 sampel lainnya tidak ditemukan nekrosis kaseosa. Pada 26 pasien memiliki kepadatan limfosit rendah, dan 4 pasien dengan kepadatan limfosit tinggi. Hasil dari uji *Chi-Square Fisher Exact* didapatkan  $p = 0,009$  **Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara gambaran nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita Limfadenitis TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada Tahun 2019-2020.

**Kata Kunci:** gambaran nekrosis kaseosa sentral, kepadatan limfosit, limfadenitis tuberkulosis



## ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis (TB) is an infectious disease which is the main cause of health problems. TB lymphadenitis (LNTB) is a case of Extra Pulmonary TB (EPTB) is the most common in the world with a range of 30-40% of all EPTB. When the body's immune system cannot kill the pathogen, the body will try to contain the pathogen (granuloma). The outer portion of the granuloma becomes calcified and the cells in the center undergo necrosis. The formation of central necrosis is associated with the emergence of cellular hypersensitivity with the appearance of local accumulation of macrophages and lymphocytes. **Objective:** To determine the relationship between the microscopic picture of central caseous necrosis and lymphocyte density in patients with tuberculous lymphadenitis in Medan City in 2019-2020. **Methods:** This research is an analytic observational with a cross sectional. Data were obtained from the medical records of LNTB patients for the frequency distribution category. Then, as many as 30 histopathological slides of LNTB patients were observed under a microscope to see the picture of central caseous necrosis and assess the lymphocyte density with the results assessed based on the cutoff point of the median of all lymphocyte mean values. **Results:** Of the 30 research subjects. Based on the microscopic picture, 25 samples of central caseous necrosis were found and the other 5 samples did not find caseous necrosis. In 26 patients had low lymphocyte density, and 4 patients had high lymphocyte density. test Chi-Square Fisher Exact obtained  $p = 0.009$ . **Conclusion:** There is a significant relationship between the appearance of central caseous necrosis and lymphocyte density in patients with TB lymphadenitis at Dr. Pirngadi regional public hospital Medan in 2019-2020.

**Keywords:** central caseous necrosis, lymphocyte density, tuberculous lymphadenitis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	<b>i</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS</b> .....	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PUBLIKASI</b> .....	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRAC</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xiii</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	2
1.3.1 Tujuan Umum .....	2
1.3.2 Tujuan Khusus .....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.5 Hipotesis .....	3
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>4</b>
2.1 Anatomi Kelenjar Getah Bening .....	4
2.2 Limfadenitis Tuberkulosis .....	7
2.2.1 Definisi Limfadenitis Tuberkulosis .....	7
2.2.2 Epidemiologi .....	7
2.2.3 Faktor Risiko .....	8
2.2.4 Patofisiologi .....	8
2.2.5 Manifestasi Klinis .....	10
2.2.6 Diagnosis .....	11
2.2.7 Tatalaksana .....	14
2.3 Leukosit .....	15
2.3.1 Jenis-Jenis Leukosit .....	15
2.4 Respon imun Terhadap Bakteri Intraseluler.....	17

2.4.1	<i>Innate Immunity Response</i> .....	18
2.4.2	<i>Adaptive Immune Response</i> .....	18
2.4.3	Respon Imun Terhadap <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> .....	19
2.5	Kerangka Teori .....	21
2.6	Kerangka Konsep.....	22
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN .....</b>		<b>24</b>
3.1	Definisi Operasional .....	24
3.2	Jenis Penelitian.....	24
3.3	Waktu dan Tempat Penelitian .....	25
3.4	Populasi dan Sampel.....	25
3.4.1	Populasi .....	25
3.4.2	Sampel .....	25
3.4.3	Besar Sampel.....	25
3.5	Teknik Pengumpulan Data .....	25
3.6	Pengolahan dan Analisis Data.....	26
3.6.1	Pengelolaan Data .....	26
3.6.2	Analisis Data .....	26
3.7	Alur Penelitian .....	27
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>		<b>28</b>
4.1	Hasil Penelitian .....	28
4.2	Pembahasan.....	30
4.3	Keterbatasan Penelitian .....	32
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>		<b>33</b>
5.1	Kesimpulan.....	33
5.2	Saran .....	33
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>34</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>		<b>38</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	<i>Lymph</i> node kepala dan leher .....	6
Gambar 2.2	Patofisiologi basil di situs ekstrapulmoner setelah infeksi paru primer. Basil mencapai situs ekstrapulmoner melalui penyebaran hematogen dan makrofag yang terinfeksi .....	10
Gambar 2.3	<i>Cervical lymph node</i> yang meradang, bengkak, lunak, dan berfluktuasi yang mengarah ke pembentukan abses .....	11
Gambar 2.4	Gambaran mikroskopis <i>Well Organized Granuloma</i> . (A) Sel datia langhans. (B) Sel epiteloid yang mengelilingi nekrosis .....	14
Gambar 2.5	Gambaran mikroskopis <i>Poor Tissue Granuloma</i> . (A) Sel histiosit sebagian menyerupai sel epiteloid. (B) Nekrosis kaseosa dengan neutrofil dan sel limfoid matur .....	14
Gambar 2.6	Granulosit. (A) Basofil. (B) Eosinofil. (C) Neutrofil .....	16
Gambar 2.7	Agranulosit. (A) Monosit. (B) Limfosit .....	17
Gambar 2.8	Respon Imun terhadap Infeksi Bakteri Intraseluler .....	19
Gambar 2.9	Gambaran granuloma. Zona sentral nekrosis dikelilingi oleh makrofag yang teraktivasi. Tepi fibrosis, limfosit infiltrasi, dan makrofag diindikasikan .....	20

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Definisi Operasional.....	24
Tabel 4.1	Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia .....	28
Tabel 4.2	Distribusi Gambaran Nekrosis Kaseosa Sentral.....	29
Tabel 4.4	Distribusi Gambaran Kepadatan Limfosit.....	29
Tabel 4.4	Uji <i>Chi-Square Fisher Exact</i> Hubungan Nekrosis Kaseosa Sentral dengan Kepadatan Limfosit .....	30

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Lembar Informed Consent .....	38
Lampiran 2	<i>Ethical Clearance</i> .....	39
Lampiran 3	Surat Izin Penelitian .....	40
Lampiran 4	Data Induk Penelitian .....	41
Lampiran 5	Master Data.....	44
Lampiran 6	Hasil Analisis Data.....	45
Lampiran 7	Dokumentasi .....	49
Lampiran 8	Daftar Riwayat Hidup .....	50

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang merupakan penyebab utama dari gangguan kesehatan, salah satu dari 10 penyebab utama kematian di seluruh dunia dan penyebab utama kematian dari satu agen infeksi (peringkat di atas HIV/ AIDS).<sup>1</sup> Menurut data *World Health Organization (WHO)* berdasarkan *Global Tuberculosis Report 2020*, sebanyak 7,1 juta orang dengan TB dilaporkan baru didiagnosis pada tahun 2019 dan Indonesia menempati peringkat ke-2 insidensi TB terbanyak di dunia setelah India dengan jumlah penderita sekitar 562.049 kasus.<sup>1</sup>

Tuberkulosis paru yang merupakan sumber utama penularan *Mycobacterium tuberculosis (MTB)* masih merupakan mayoritas kasus TB.<sup>2</sup> Namun, itu juga dapat mempengaruhi area tubuh lainnya. *Extra pulmonary TB (EPTB)* terjadi pada 14% dari 6,4 juta kasus TB baru pada tahun 2017.<sup>3,4</sup> Sebagian besar kasus *EPTB* bermanifestasi ke pleura, tulang, dan limfatik.<sup>5</sup> Limfadenitis TB (LNTB) merupakan kasus *EPTB* tersering di dunia dengan kisaran 30-40% dari seluruh kasus *EPTB*.<sup>6</sup>

Gambaran histopatologi pasien TB yang paling utama adalah *langhans giant cell*, kaseasi, dan sel epiteloid.<sup>7</sup> Secara histopatologi, berdasarkan keberadaan granuloma terbagi menjadi dua jenis yaitu *well organized granuloma* dengan karakteristik sel epiteloid, sel jaringan pusat, *langhans giant cells*, limfosit mantel, dan jaringan fibrosa. *Poor tissue granuloma* yang ditandai dengan campuran difus limfosit, histiosit, dan sel plasma. Populasi sel ini mewakili respon imun tubuh terhadap serangan patogen.<sup>8,9</sup>

Ketika patogen intraseluler seperti *MTB* mampu melawan pembunuhan oleh *cytotoxic T lymphocyte (CTL)* dan makrofag yang hiperaktif, tubuh berusaha untuk membendung patogen dalam struktur seluler yang disebut granuloma yang terbentuk di sekitar makrofag yang terinfeksi.<sup>10</sup> Lapisan dalam granuloma mengandung makrofag dan sel T CD4+, sedangkan lapisan luar terdiri dari sel T

CD8+. Akhirnya, bagian luar granuloma menjadi terkalsifikasi dan fibrotik, dan sel-sel di bagian tengah mengalami nekrosis. Persistensi granuloma adalah tanda yang jelas bahwa penyakit ini menjadi kronis.<sup>10</sup> Terbentuknya nekrosis sentral berhubungan dengan timbulnya hipersensitivitas seluler (*delayed hipersensitivity*) terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Pada hipersensitivitas seluler digambarkan adanya akumulasi lokal dari makrofag dan limfosit.<sup>12</sup> Limfosit merupakan komponen utama dari sistem kekebalan adaptif, penurunan jumlah limfosit perifer dapat disebabkan oleh apoptosis, nekrosis dan redistribusi sel yang mencerminkan disfungsi sistem imun. Pengurangannya dapat digunakan sebagai penanda independen dari perkembangan komplikasi peradangan, nekrosis dan sepsis.<sup>13</sup>

Aktivitas hematopoietik berdampak pada peningkatan jumlah leukosit terutama sel limfosit seperti jumlah CD4+ dan CD8+ yang menunjukkan berlangsungnya proses pertahanan tubuh seseorang. Tingkat di mana sel-sel kekebalan bereaksi tergantung pada jenis patogen, aktivitas patogen, dan kerusakan yang dihasilkan.<sup>9</sup> Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan gambaran mikroskopis nekrosis sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis tuberkulosis di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2019-2020.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah di atas dapat disimpulkan permasalahan dalam penelitian ini yaitu: bagaimanakah hubungan gambaran mikroskopis nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis tuberkulosis di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2019-2020 ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan gambaran mikroskopis nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis tuberkulosis di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2019-2020.



### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui karakteristik pasien yang menderita Limfadenitis TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan.
2. Mengetahui gambaran mikroskopis nekrosis kaseosa sentral pada limfadenitis TB.
3. Mengetahui kepadatan limfosit pada sediaan mikroskopis penderita limfadenitis TB.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Bidang Penelitian**

1. Hasil penelitian diharapkan dapat dipakai sebagai data dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai gambaran hasil pemeriksaan histopatologi dan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis TB.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat menyediakan data bagi peneliti lain yang ingin meneliti di bidang yang sama.

#### **1.4.2 Bidang Pendidikan**

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi sumber informasi yang dapat dimanfaatkan untuk mengembangkan ilmu pengetahuan yang berkaitan dengan gambaran hasil pemeriksaan histopatologi dan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis TB.

#### **1.4.3 Bagi Peneliti**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengalaman yang berharga bagi peneliti dalam memperluas wawasan dan pengetahuan serta dapat dapat mengaplikasikannya dalam keterampilan untuk melakukan pemeriksaan laboratorium.

### **1.5 Hipotesis**

Berdasarkan masalah dalam penelitian ini, maka hipotesis dalam penelitian ini adalah terdapat hubungan antara gambaran mikroskopis nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis tuberkulosis di RSUD Dr. Pirngadi Medan 2019-2020.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi Kelenjar Getah Bening

Sistem limfatik terdiri dari pembuluh limfatik dan organ limfoid seperti timus, tonsil, kelenjar getah bening (KGB), dan limpa. Ini membantu dalam sistem kekebalan yang didapat (*Acquired immunity*) dan bawaan (*Innate immunity*), dalam menyaring dan mengalirkan cairan interstisial, dan mendaur ulang sel pada akhir siklus hidupnya.<sup>14</sup> Sistem limfatik merupakan semacam sistem aliran darah yang tersedia untuk drainase kelebihan cairan jaringan dan protein plasma yang mengalir ke aliran darah, juga untuk pengangkatan debris dari dekomposisi selular dan infeksi.<sup>15</sup>

Kelenjar getah bening merupakan massa kecil pada jaringan yang terletak di sepanjang perjalanan pembuluh limfatik dan melaluinya limfa disaring ke sistem vena.<sup>15</sup> Kelenjar getah bening ditemukan di konvergensi pembuluh darah utama, dan orang dewasa akan memiliki sekitar 800 kelenjar getah bening yang biasanya terletak di leher, aksila, toraks, abdomen, dan inguinal. Ini menyaring getah bening (limfe) yang masuk dan berperan dalam infeksi serta keganasan.<sup>14</sup>

Kelenjar getah bening mulai berkembang di dalam rahim sebagai kondensasi mesenkim, yang kemudian menonjol membentuk kantung getah bening.<sup>15</sup> Fungsi utama kelenjar getah bening adalah menyaring cairan interstisial yang dikumpulkan dari jaringan lunak dan akhirnya mengembalikannya ke sistem vaskular. Penyaringan cairan eksudatif ini memungkinkan pemaparan sel-T dan sel-B ke berbagai antigen.<sup>14</sup>

*Lymph node* di kepala dan leher dikelompokkan dan dibagi secara luas menjadi kelenjar regional dan terminal.<sup>14</sup>

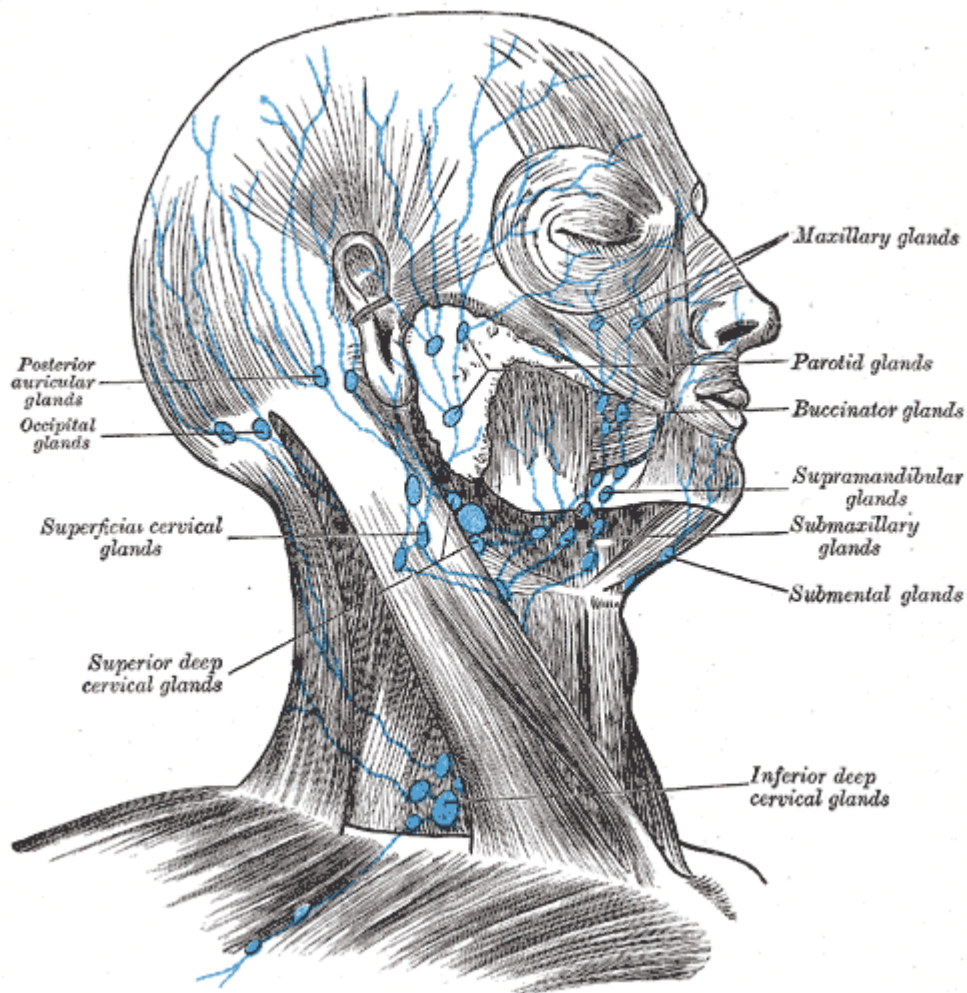
Bagian regional *lymph node*.

1. Nodus oksipital. Terletak dibagian batas lateral otot trapezius. Mendrainase limf dari bagian kulit diatas oksiput.
2. Nodus mastoid (post-auricular). Terletak di penyisipan otot sternokleidomastoid pada prosesus mastoideus tulang temporal. Mendrainase limf dari leher posterior, bagian superior telinga luar, dan saluran telinga sampai membran timpani.
3. Nodus pra-auricular. Anterior ke tragus telinga. Mendrainase limf dari wajah superfisial dan daerah temporal.
4. Nodus parotid superfisial. Di atas kelenjar parotid. Mendrainase limf dari hidung, rongga hidung, bagian dari saluran telinga luar, dan orbit lateral.
5. Nodus submental. Melapisi otot mylohyoid. Mendrainase limf dari bagian tengah bibir bawah, dasar mulut, dan ujung lidah.
6. Nodus submandibular. Ditemukan di segitiga submandibular, dibatasi oleh tepi inferior mandibula dan perut anterior dan posterior otot digastrik, di atas otot mylohyoid dan hyoglossus. Mendrainase limf dari kelenjar submental dan wajah, pipi, bibir atas, dan area marginal dari bibir bawah.
7. Nodus wajah. Terdiri dari kelenjar getah bening rahang atas, buccinator, dan supramandibular. Mendrainase limf dari selaput lendir bagian dalam pipi, mukosa hidung, kelopak mata, dan konjungtiva.
8. Serviks superfisial
  - Serviks superfisial anterior. Sepanjang vena jugularis anterior. Mendrainase limfdari bagian superfisial dari leher anterior.
  - Serviks superfisial posterior. Sepanjang vena jugularis eksterna. Ini juga Mendrainase limf dari jaringan superfisial leher.<sup>14</sup>

Bagian terminal nodus limfoid.

1. *Deep parotid*. Ditemukan jauh ke kelenjar parotis. Ini mendrainase rongga hidung dan nasofaring.

2. *Deep cervical*. Ditemukan di sepanjang vena jugularis interna. Ini diberi nama kelenjar prelaryngeal, pretracheal, retropharyngeal, infrahyoid, jugulodigastric, jugulo-omohyoid, dan supraclavicular, tergantung pada posisi anatominya. Mengalirkan node superfisial dan semua kepala dan leher.<sup>14</sup>



Gambar 2.1 *Lymph node* kepala dan leher<sup>16</sup>

## 2.2 Limfadenitis TB

### 2.2.1 Definisi Limfadenitis TB

Limfadenitis tuberkulosis (LNTB) adalah bentuk umum dari *Extrapulmonary Tuberculosis* (EPTB), dan penyebab utama pembesaran di kelenjar getah bening dengan prevalensi tuberkulosis yang tinggi. Penyakit ini, umumnya mempengaruhi daerah serviks yang disebut *scrofula*, telah diderita umat manusia selama ribuan tahun.<sup>4</sup>

### 2.2.2 Epidemiologi

*Mycobacterium tuberculosis*, sebagai agen infeksi tunggal, menyebabkan lebih banyak kematian daripada infeksi lainnya. Menurut laporan World Health Organization (WHO) dan Global Tuberculosis, pada tahun 2016, kejadian tuberkulosis terbesar terjadi di wilayah Korea dan Afrika. Pada tahun 2016, lebih dari 10 juta orang terinfeksi tuberkulosis di seluruh dunia. Tuberkulosis aktif terjadi pada sekitar 10% pasien yang terinfeksi, melibatkan parenkim paru hanya pada sekitar 85% subjek, tetapi insiden keterlibatan organ lain sangat bervariasi di daerah endemik dan non endemik.<sup>5</sup>

Di seluruh dunia, kejadian keterlibatan ekstra-paru tuberkulosis terjadi pada sekitar 17-52% dari semua kasus yang dilaporkan.<sup>5</sup> Di Kamboja, negara dengan beban TB yang tinggi (222/100.000 populasi), diperkirakan bahwa EPTB menyumbang 34% dari semua kasus TB. Dari jumlah tersebut, 16% adalah anak-anak berusia di bawah 15 tahun.<sup>17</sup> Setelah India, insidensi TB terbanyak adalah Indonesia dengan jumlah penderita sekitar 562.049 kasus.<sup>1</sup>

Tuberkulosis selain bermanifestasi dengan infeksi paru, juga dapat menyerang ke area tubuh lainnya yang dikenal dengan *Extra pulmonary TB* (EPTB).<sup>3</sup> Rata-rata di dunia, TB paru menyumbang 85% dari bentuk klinis TB sedangkan TB ekstra paru (EPTB) menyumbang 15% sisanya. Jenis EPTB yang paling umum termasuk TB limfatik (LNTB), pleura, tulang, meningeal, genitourinaria dan TB peritoneal.<sup>18</sup> TB ekstra paru dapat terjadi pada pasien imunokompeten dan immunocompromised. Pasien dengan human immunodeficiency virus (HIV) dan TB memiliki insiden manifestasi

ekstrapulmoner yang lebih tinggi, kerentanan yang lebih tinggi terhadap reaktivasi penyakit laten dengan jumlah kematian pasien TB dengan Human Immunodeficiency Virus (HIV) negatif sebanyak 93.000 kasus.<sup>3</sup>

EPTB sebagian besar tidak terdiagnosis di negara berkembang karena kesulitan dalam diagnosis, terutama ketika situs visceral terlibat. Oleh karena itu, EPTB terus menjadi presentasi penting dalam spektrum infeksi tuberkulosis.<sup>5</sup>

### 2.2.3 Faktor Resiko

Terdapat beberapa faktor risiko yang mempengaruhi seseorang dapat menderita LNTB, antara lain, faktor sosio demografis seperti usia dan jenis kelamin. Limfadenitis biasanya mengenai anak-anak dan dewasa muda, sementara pada populasi yang lebih tua, pembesaran kelenjar getah bening seringkali disebabkan karena metastasis sekunder (value engineering). Lebih banyak kasus keterlibatan limfatik, sendi, dan tulang terlihat seiring bertambahnya usia pasien. Rasio pria dan wanita bervariasi sesuai dengan keterlibatan organ, tetapi secara umum, rasio pria dan wanita sebanyak 1:1.<sup>5</sup> Riwayat TB sebelumnya juga menjadi salah satu faktor seseorang terkena limfadenitis TB, yaitu terkait faktor pengobatan yang tidak tuntas, imunitas, dan kuman TB. Sehingga seseorang dengan riwayat TB sebelumnya berisiko lebih untuk terkena TB paru dan TB ekstra paru.<sup>19</sup>

Faktor risiko penting yang terkait dengan perkembangan EPTB yaitu sex dan HIV serta memiliki riwayat TB sebelumnya. Berbagai laporan dan publikasi telah mengaitkan infeksi HIV dengan risiko berkembangnya EPTB. Di antara pasien HIV yang dirawat karena tuberkulosis, hampir 50% memiliki keterlibatan ekstra paru.<sup>5</sup> Selain itu, riwayat imunisasi *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) juga berkaitan dengan kejadian TB paru, yaitu penggunaan vaksin BCG mampu melindungi seseorang dari TB paru.<sup>19</sup>

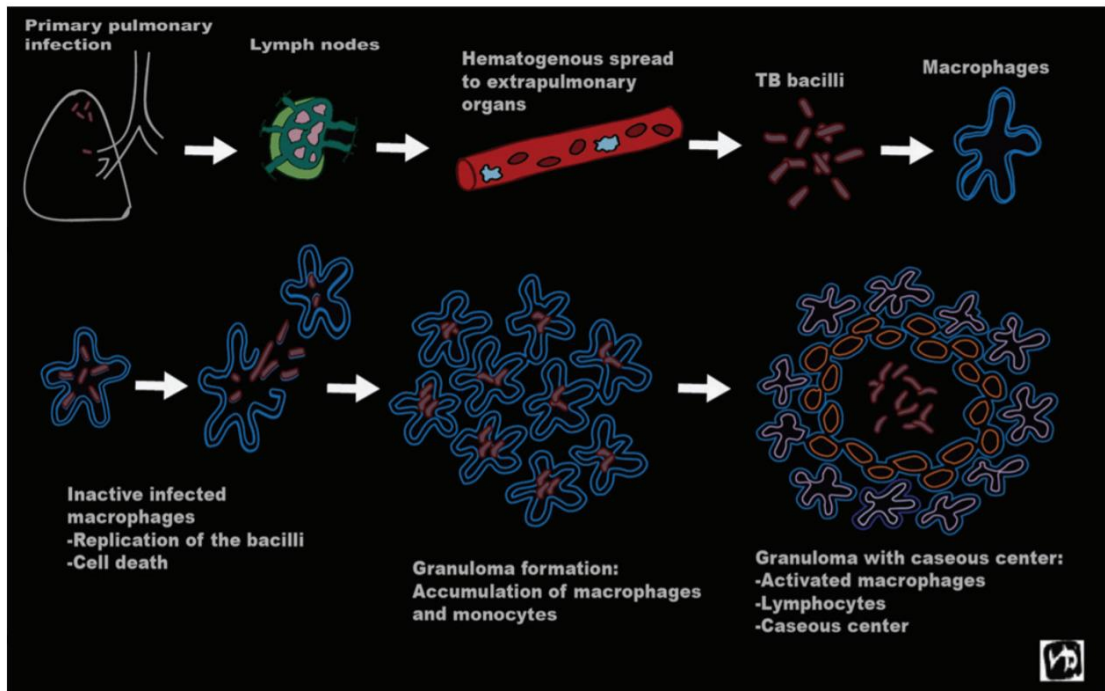
### 2.2.4 Patofisiologi

Infeksi tuberkulosis disebabkan oleh bakteri aerob, *Mycobacterium tuberculosis*. Mycobacteria memiliki dinding sel dengan sejumlah besar asam

lemak, asam mikolat, melekat pada polisakarida arabinogalaktan yang terikat peptidoglikan, yang memberikan penghalang kuat yang resisten terhadap antibiotik dan mekanisme pertahanan (alami). Tuberkulosis paru terjadi melalui inhalasi droplet basil tuberkulosis yang masuk ke paru-paru dan menyebabkan infeksi paru.<sup>5</sup> Basil berkembang biak di paru-paru yang disebut fokus Ghon.<sup>11</sup> Sebagian besar bakteri terperangkap dalam makrofag alveolar dan dihancurkan. Mekanisme menelan makrofag termasuk aktivasi kaskade komplemen ketika protein C3 berikatan dengan dinding sel dan meningkatkan pengenalan mikobakteri oleh makrofag. Fagositosis *Mycobacterium* memulai serangkaian peristiwa yang menghasilkan pengendalian infeksi yang berhasil, diikuti oleh tuberkulosis laten, atau perkembangan penyakit aktif.<sup>5</sup>

Pembuluh limfe mengalirkan basil ke hilus kelenjar getah bening. Fokus Ghon dan hilus limfadenopati terkait membentuk kompleks primer.<sup>11</sup> Pasien dengan penurunan respon imun gagal untuk mengontrol infeksi dan berkembang menjadi infeksi paru primer.<sup>5</sup> Infeksi dapat menyebar dari fokus utama ke kelenjar getah bening regional. Hilus kelenjar getah bening, mediastinum dan paratrakeal adalah tempat pertama penyebaran infeksi dari parenkim paru. Keterlibatan kelenjar getah bening supraklavikula dapat mencerminkan rute drainase limfatik untuk parenkim paru. Limfadenitis tuberkulosis serviks dapat menunjukkan penyebaran dari fokus utama infeksi pada tonsil, adenoid sinonasal atau osteomielitis tulang ethmoid.<sup>11</sup>

Basil mencapai kelenjar getah bening melalui penyebaran hematogen dan bersarang di sinus, di mana mereka difagositosis oleh makrofag yang tidak aktif. Basil yang tertelan bereplikasi dalam makrofag sampai enzim proteolitik dan sitokin dari makrofag menyebabkan kematian sel, dan basil dilepaskan. Monosit dan makrofag yang teraktivasi membentuk granuloma untuk menghentikan infeksi dan membatasi replikasi basil. Pada tahap ini, granuloma berubah menjadi lesi dengan pusat nekrotik dan jaringan granulasi perifer.<sup>3,5</sup>



Gambar 2.2 Patofisiologi basil di situs ekstrapulmoner setelah infeksi paru primer. Basil mencapai situs ekstrapulmoner melalui penyebaran hematogen dan makrofag yang terinfeksi<sup>3</sup>

### 2.2.5 Manifestasi Klinis

Pada tahap awal keterlibatan kelenjar getah bening superfisial terjadi multiplikasi progresif *M. tuberculosis*, timbulnya hipersensitivitas tertunda disertai dengan hiperemia yang nyata, pembengkakan, nekrosis dan kaseasi pada pusat kelenjar. Ini dapat diikuti oleh peradangan, pembengkakan progresif dan anyaman dengan node lain dalam suatu kelompok.<sup>20</sup> Pembengkakan kelenjar getah bening dilaporkan pada 67,5% pasien, sementara gejala lain seperti batuk dan nyeri dada kurang umum. Gejala sistemik (yaitu demam, menggigil, keringat malam, kelelahan, dan/atau penurunan berat badan) juga dapat ditemukan.<sup>20</sup>

Bagian tengah kelenjar yang membesar menjadi lunak dan bahan kaseosa dapat pecah ke jaringan sekitarnya atau melalui kulit dengan pembentukan sinus.<sup>20</sup> Kelenjar getah bening yang paling terpengaruh adalah serviks, diikuti oleh mediastinum, dan intra abdominal. Paling umum, kelenjar getah bening dikeluhkan dengan nyeri atau nyeri tekan. Biasanya kelenjar getah bening sering digambarkan unilateral, soliter dan konsistensi lunak. Abses dan drainase sinus juga dapat terjadi.<sup>20</sup>





Gambar 2.3 *Cervical lymph node* yang meradang, bengkak, lunak, dan berfluktuasi yang mengarah ke pembentukan abses<sup>11</sup>

Jones dan Campbell mengklasifikasikan limfadenitis tuberkulosis dengan 5 tahap.

Tahap 1 : limfadenitis reaktif; pembesaran, tegas, mobile, node diskrit menunjukkan hiperplasia reaktif non-spesifik

Tahap 2 : periadenitis; kelenjar getah bening besar yang menempel pada jaringan di sekitarnya

Tahap 3 : *cold abscess*; pelunakan sentral karena pembentukan abses

Tahap 4 : pembentukan abses collar-stud

Tahap 5 : pembentukan saluran sinus.<sup>21</sup>

### 2.2.6 Diagnosis

Diagnosis LNTB di diagnosis dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan laboratorium. Gejala klinis yang berhubungan dengan limfadenitis termasuk limfadenopati lokal, penurunan berat badan, demam, berkeringat, dan anoreksia.<sup>22</sup> Palpasi kelenjar getah bening (KGB) didapatkan pembesaran bilateral dengan massa yang tidak mobile. Uji tuberkulin, pewarnaan untuk basil tahan asam, pemeriksaan radiologi, dan selain itu sitologi aspirasi jarum halus (FNAC) akan membantu untuk sampai pada diagnosis dini limfadenitis mikobakteri yang akan memungkinkan institusi pengobatan dini sebelum final diagnosis dapat

dibuat dengan biopsi dan kultur.<sup>11</sup> Studi histopatologis dari biopsi menunjukkan granuloma nekrosis yang khas mengandung makrofag, limfosit dan langhans giant sel. Nekrosis kaseosa kadang dapat ditemukan di bagian tengah granuloma. Kehadirannya menjadi spesifisitas yang tinggi dan bisa membenarkan keputusan tersebut untuk dapat memulai terapi antituberkulosis.<sup>23</sup>

### 1. Pewarnaan (*smear*)

Pewarnaan Ziehl-Neelsen (ZN) pada apusan dapat menunjukkan mikobakteri pada spesimen segar. Melalui pemeriksaan mikroskopis pulasan ZN dapat ditemukan basil tipis bermanik-manik (positif pada <60% kasus TB paru; <25% kasus Tb ekstraparu).<sup>24</sup> Peluang menemukan *Acid-Fast Bacilli* (AFB) lebih tinggi pada pasien dengan *cold abscess*. Sensitivitas dan spesifisitas sitologi FNA dalam diagnosis limfadenitis tuberkulosis masing-masing adalah 88% dan 96%. Kombinasi FNA dengan kultur atau uji Mantoux semakin meningkatkan hasil diagnostik pada limfadenitis serviks mikobakteri. Jika temuan sitologi tidak meyakinkan berulang kali, biopsi jaringan dengan pembedahan dianjurkan.<sup>11</sup>

### 2. Kultur

Diagnosis definitif limfadenitis tuberkulosis dapat dibuat dengan demonstrasi *M. tuberculosis* pada kelenjar getah bening yang terkena dengan kultur.<sup>25</sup> Namun, hasil kultur negatif tidak harus menyingkirkan diagnosis limfadenitis serviks mikobakteri. Kehadiran 10.100 basil per milimeter kubik spesimen sudah cukup untuk hasil kultur positif.<sup>11</sup> Durasi kultur yang lama (6-8 minggu) menyebabkan keterlambatan dalam memulai pengobatan dan dinilai memakan waktu.<sup>11,25</sup>

### 3. Tes tuberkulin

Tes intradermal ini (Tes Mantoux) digunakan untuk menunjukkan reaksi hipersensitivitas tipe lambat terhadap antigen mikobakteri, dimana reagensya sebagian besar adalah *protein purified derivative* (PPD). Tes menjadi positif 2-10 minggu setelah infeksi mikobakteri.<sup>11</sup> Hasilnya positif dengan indurasi > 10 mm pada lebih dari 85% pasien *M. tuberculosis*.<sup>22</sup> Reaksi negatif (<4-mm indurasi)

menunjukkan kurangnya sensitivitas tuberkulin. Reaksi negatif palsu dapat terjadi pada sekitar 20% dari semua orang dengan tuberkulosis aktif.<sup>11</sup>

#### 4. *Fine-needle aspiration*

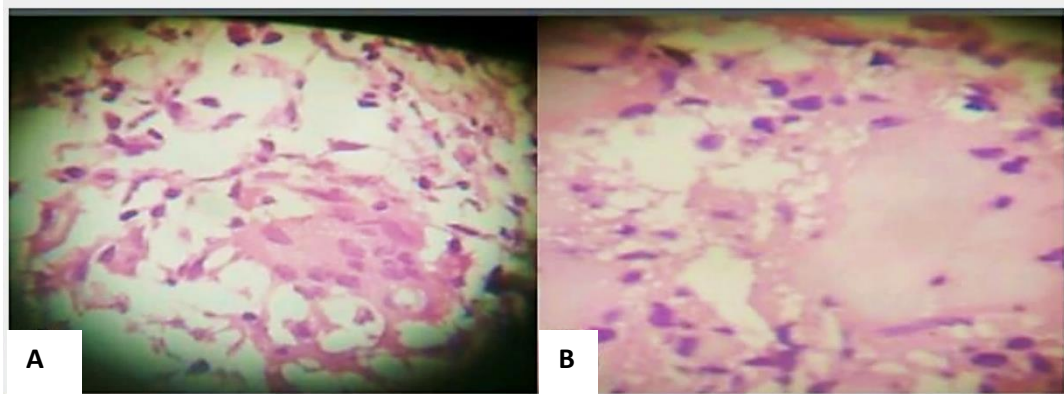
Dalam aspirasi jarum halus (*Fine-needle aspiration*), jarum tipis dimasukkan ke dalam kelenjar getah bening yang terinfeksi, bengkak, dan superfisial. Kemudian, bahan aspirasi yang diambil dapat dialokasikan untuk pemeriksaan sitologi, pewarnaan bakteri tahan asam (BTA), kultur dan/atau pengujian molekuler.<sup>25</sup>

#### 5. Uji Molekuler

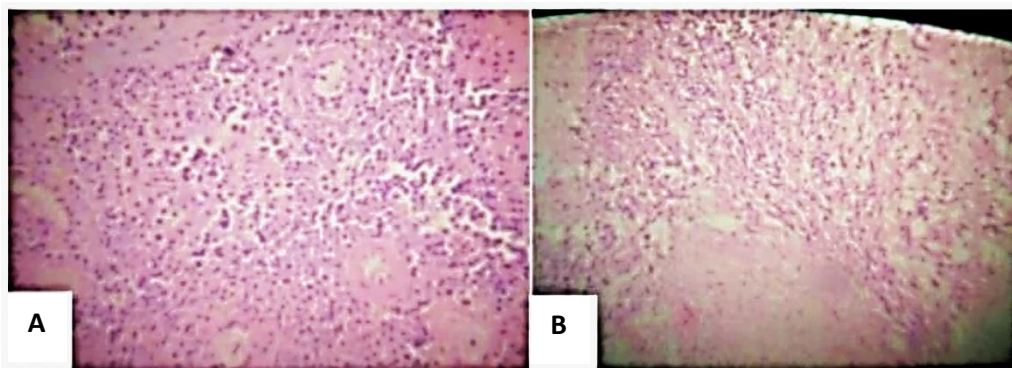
*Polymerase chain reaction* (PCR) adalah teknik yang cepat dan berguna untuk demonstrasi fragmen DNA mikobakteri pada pasien dengan dugaan klinis limfadenitis mikobakteri. Kehadiran beberapa mikroorganisme mati atau hidup sudah cukup untuk PCR positif. PCR dapat diterapkan pada bahan yang diperoleh dengan FNA atau biopsi, dan dapat mengurangi kebutuhan untuk biopsi terbuka.<sup>11</sup> Pemeriksaan histopatologi dan PCR dari biopsi eksisi harus direkomendasikan hanya untuk pasien dengan FNA-PCR negatif atau bila ada perbedaan dengan kesan klinis.<sup>25</sup>

#### 6. Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi adalah diagnostik limfadenitis serviks mikobakteri.<sup>11</sup> Bukti histopatologi atau pemeriksaan secara mikroskopis dapat menunjukkan gambaran granuloma yang berukuran kecil, terbentuk dari agregasi sel epiteloid yang dikelilingi oleh limfosit. Gambaran khas lainnya yang dapat ditemukan adalah *Langhans giant cell*, nekrosis kaseosa, inflamasi granulomatosa dan kalsifikasi dapat dilihat pada pemeriksaan histopatologi.<sup>25</sup>



Gambar 2.4 Gambaran mikroskopis *Well Organized Granuloma*. (A) Sel datia langhans. (B) Sel epiteloid yang mengelilingi nekrosis<sup>8</sup>



Gambar 2.5 Gambaran mikroskopis *Poor Tissue Granuloma*. (A) Sel histiosit sebagian menyerupai sel epiteloid. (B) Nekrosis kaseosa dengan neutrofil dan sel limfoid matur<sup>8</sup>

### 2.2.7 Tatalaksana

Regimen pengobatan anti-TB standar terdiri dari kombinasi isoniazid (5 mg/kg/hari atau total dosis harian 300 mg), rifampisin (10 mg/kg/hari atau total dosis harian 600 mg), etambutol. (15 mg/kg/hari), dan pirazinamid (25 mg/kg/hari) sekali sehari selama 2 bulan pertama. Semua obat kecuali pirazinamid diberikan selama 4 bulan berikutnya sesuai dengan pedoman World Health Organization. Dalam rejimen definitif pengobatan anti-TB, regimen obat yang sama diberikan sebelum kedatangan hasil DST (*Drug Susceptibility Testing*) dari laboratorium, dan diganti dengan obat optimal yang ditentukan oleh hasil uji kepekaan obat (DST).<sup>4</sup>

### 2.3 Leukosit

Leukosit dibedakan berdasarkan ada atau tidaknya granula yaitu granulosit dan agranulosit. Granulosit adalah sel dengan lobus atau segmen di nukleus dan

granul di sitoplasma, yang terdiri dari neutrofil, eosinofil, dan basofil. Sementara agranulosit adalah sel yang tidak memiliki segmen ataupun lobus pada inti sel serta tidak ditemukan granul pada sitoplasma, mereka terdiri dari monosit dan limfosit.<sup>26</sup>

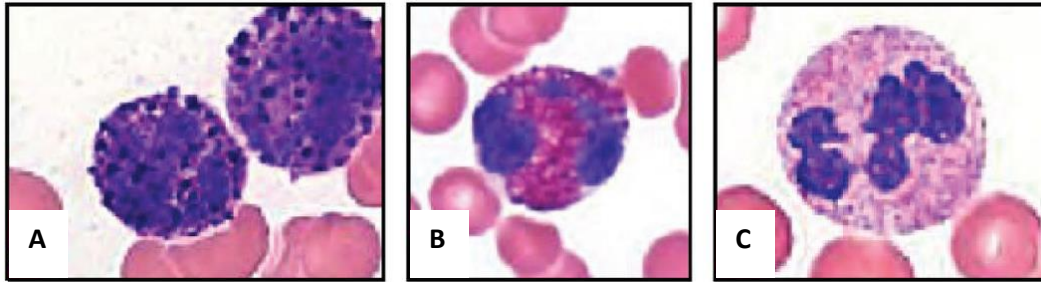
### 2.3.1 Jenis-jenis Leukosit

Sel leukosit terdiri dari beberapa jenis sel darah sebagai berikut.

#### 1. Granulosit

Granulosit adalah jenis leukosit yang dapat ditemukan dalam darah dan mengandung sitoplasma granular. Tiga jenis granulosit ditemukan: neutrofil, eosinofil, dan basofil. Ketiga jenis granulosit dibedakan tergantung pada pola pewarnaan granul di dalam sel. Karena granulosit mengandung jumlah lobus yang berbeda (2-5 lobus) dalam nukleus, mereka juga disebut leukosit polimorfonuklear. Granulosit terutama terlibat dalam imunitas bawaan (*innate immunity*), menghasilkan respons imun, yang tidak spesifik untuk patogen tertentu.<sup>26</sup>

- a. Neutrofil : Neutrofil adalah jenis sel yang paling melimpah dalam darah. Mereka adalah salah satu sel pertama yang bermigrasi ke tempat peradangan, mengikuti sinyal sitokin yang dihasilkan oleh sel yang terinfeksi. Proses migrasi ini disebut kemotaksis, banyaknya sekitar 60-70% dari total leukosit.<sup>26</sup>
- b. Eosinofil : Eosinofil kira-kira 1-4% dari total jumlah leukosit seseorang.<sup>27</sup> Eosinofil menyerang parasit multiseluler seperti cacing. Sering meningkat pada kondisi alergi, seperti alergi musiman dan lingkungan. Menanggapi sinyal kemokin dan sitokin, eosinofil bermigrasi ke jaringan inflamasi.<sup>26</sup>
- c. Basofil : Basofil 0,5-1% dari apusan darah tepi seseorang. Basofilia dapat terjadi pada kondisi inflamasi, infeksi virus, endokrinopati, gangguan mieloproliferatif, dan keganasan. Seperti eosinofil, ia juga hadir dalam kondisi alergi atau anafilaksis, terutama sebagai reaksi terhadap obat-obatan dan makanan.<sup>27</sup> Mengandung heparin antikoagulan yang mencegah pembekuan darah cepat di dalam pembuluh darah.<sup>26</sup>



Gambar 2.6 Granulosit. (A) Basofil. (B) Eosinofil. (C) Neutrofil<sup>26</sup>

## 2. Agranulosit

Agranulosit tidak terdiri dari butiran sitoplasma. Dua jenis agranulosit yaitu: limfosit dan monosit. Agranulosit disebut juga sebagai leukosit mononuklear karena mengandung nukleus yang tidak tersegmentasi. Agranulosit kurang melimpah dalam darah jika dibandingkan dengan granulosit. Agranulosit terutama terlibat dalam imunitas adaptif, menghasilkan respons imun, yang spesifik untuk patogen tertentu.<sup>26</sup>

### a. Monosit

Monosit terdapat sekitar 2-8% dari total jumlah leukosit seseorang.<sup>27</sup> Monosit telah diidentifikasi pada pasien dengan infeksi kronis, endokarditis, kondisi inflamasi, penyakit autoimun, penyakit granulomatosa, keganasan, efek samping pengobatan, dan gangguan mieloproliferatif.<sup>26</sup> Monosit mampu bermigrasi ke jaringan yang terinfeksi dengan berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik. Monosit terlibat dalam Innate imunitas suatu organisme, berfungsi sebagai pertahanan garis depan dari host. Mereka juga memungkinkan sistem imunitas adaptif diaktifkan dengan memicu respons inflamasi. Monosit mengeluarkan sitokin dan kemokin. Monosit bermigrasi ke jaringan dalam waktu 8-12 jam, menanggapi peradangan.<sup>27</sup>

### b. Limfosit

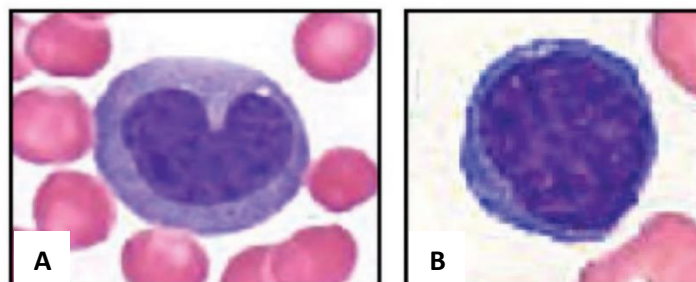
Limfosit, rata-rata, terdapat sekitar 20-40% dari total jumlah leukosit seseorang. Limfosit ada 2 macam, yaitu limfosit T dan limfosit B.<sup>27</sup>

- Limfosit T

Limfosit T matur mengekspresikan reseptor sel T (TcRs), yang mampu mengenali antigen spesifik yang disajikan oleh APC (*Antigen presenting cells*).<sup>27</sup> Terdapat tiga jenis sel T, yaitu: sel T helper, sel T sitotoksik dan sel T supresor. Sel T helper mempengaruhi limfosit B dengan mengaktifkannya untuk menghasilkan antigen spesifik terhadap patogen tertentu. Sel T sitotoksik bersifat sitotoksik terhadap sel tumor sambil menghadirkan antigen patogen juga. Respon sel T dan B ditekan oleh sel T supresor.<sup>26</sup>

- Limfosit B

Limfosit B diaktifkan oleh sel T, dan antibodi IgM diproduksi sebagai imunisasi primer, yang dapat diidentifikasi dalam serum setelah 35 hari infeksi. Sebagian sel B menjadi sel B memori, menyimpan memori patogen yang diinvasi untuk jangka waktu yang lama.<sup>26</sup>



Gambar 2.7 Agranulosit. (A) Monosit. (B) Limfosit<sup>26</sup>

#### 2.4 Respon Imun Terhadap Bakteri Intraseluler

Mikroba berperan penting sebagai untuk untuk memperburuk pertahanan host. Mereka masuk ke dalam host sistem, berkolonisasi, menghindari sistem pertahanan tubuh host, dan akhirnya menyebabkan kerusakan jaringan dan akhirnya menjadi suatu penyakit. Tetapi sel-sel tubuh memiliki imunitas yang kuat untuk melawan mikroba ini. Ada dua tipe dasar respon imun dalam tubuh untuk degradasi bakteri. Respon imun untuk bakteri ekstraseluler dan respon imun untuk intraseluler.<sup>28</sup>

#### 2.4.1 *Innate Immune Response*

Sel utama yang terlibat dalam mekanisme ini adalah sel NK (pembunuh alami) dan fagosit (terutama makrofag dan limfosit). Bakteri intraseluler mampu hidup dan bereplikasi di dalam fagosit dan tidak dapat diakses oleh molekul sirkulasi. Bakteri intraseluler pertama kali difagosit oleh neutrofil tetapi mereka tidak mampu menghancurkan bakteri ini. Setelah makrofag teraktivasi, maka akan menghasilkan IL-12, aktivator sel NK yang poten. NK sel yang aktif akan memproduksi IFN- $\gamma$  yang akan mengaktifkan lebih banyak jumlah makrofag. Jadi baik makrofag dan sel NK saling mengaktifkan dan dengan demikian bertindak bersama untuk membatasi patogen intraseluler. Respon imun bawaan untuk bakteri intraseluler hanya dapat mengurangi populasi bakteri tetapi untuk eliminasi lengkap bakteri intraseluler diperlukan respon imun adaptif spesifik.<sup>28</sup>

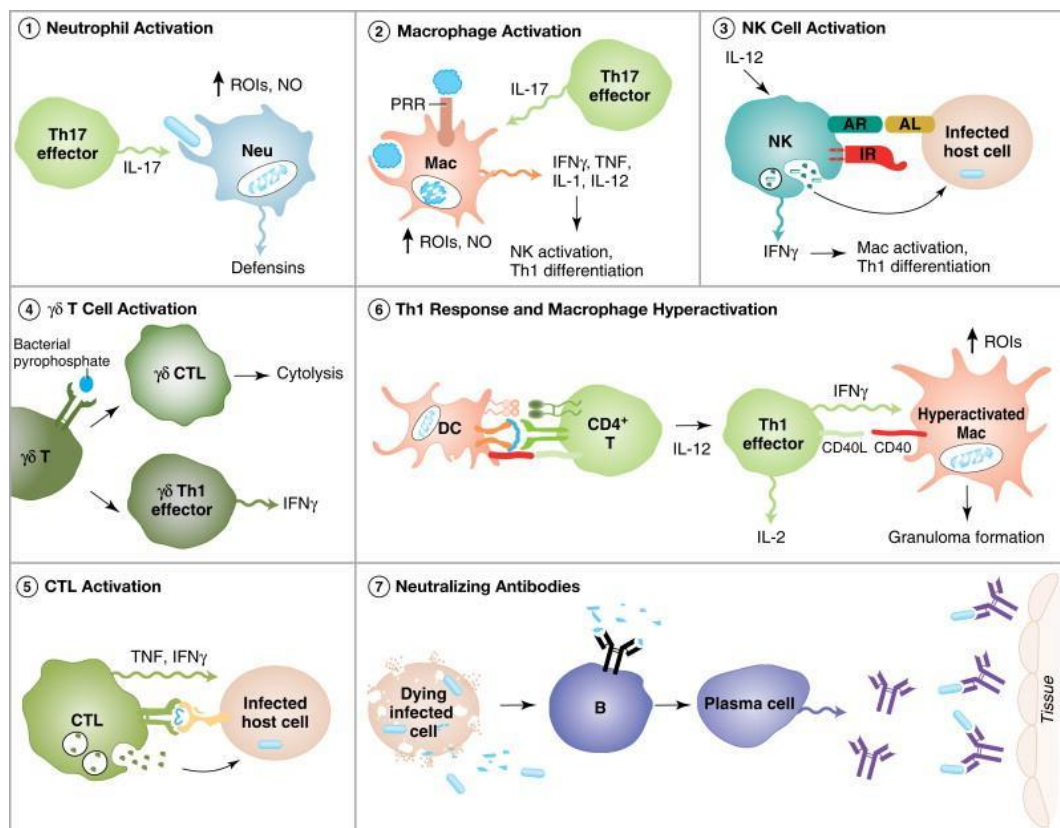
#### 2.4.2 *Adaptive Immune Response*

Pertahanan diperantarai oleh sel T (*Cellular Mediated Immunity, CMI*) sangat penting dalam mengatasi organisme intraseluler. Mekanisme respon imun ini dapat dioperasikan dengan 2 mode yang berbeda yaitu aktivasi makrofag dan *cytotoxic T cells* (CTC). Baik sel CD4+ (Th) dan CD8+ (Tc) berperan dalam respon imun ini. Setelah MHC berikatan dengan antigen dan disajikan oleh APC (*antigen presenting cell*) ke sel Th, jenis subset sel Th mana yang akan diaktifkan ditentukan oleh jenis molekul IL yang dilepaskan oleh APC. Produksi IL-1 dan IL-12 oleh APC masing-masing mengaktifkan subset Th2 dan Th1. Jika sel Th1 diaktifkan akan menyebabkan produksi sitokin seperti IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , dll yang mengarah pada aktivasi sel CD8+ untuk membunuh patogen. IFN- $\gamma$  adalah sitokin penting yang dapat menyebabkan aktivasi makrofag dan membunuh organisme intraseluler, terutama melalui pembentukan oksigen reaktif intermediet (ROI) dan *nitric oxide (NO)*.<sup>10</sup> Selanjutnya makrofag tersebut akan mengeluarkan lebih banyak substansi yang berperan dalam reaksi inflamasi kronik.<sup>29</sup> Sementara jika subset Th2 diaktifkan banyak sitokin seperti IL-10, IL-4, IL-3, IL-13, dll diproduksi yang sering memiliki tindakan penghambatan untuk aktivasi makrofag. Tetapi sitokin (IL-3, IL-4) yang diproduksi oleh sel Th2 berperan dalam *humoral mediated immunity* (HMI) untuk sel B yang berperan untuk memproduksi



antibodi. Jadi, hasil keseluruhan dari respon imun tergantung pada subset dari sel Th yang diaktifkan.<sup>28</sup>

Beberapa bakteri ada yang resisten sehingga menyebabkan stimulasi antigen yang kronis. Keadaan ini menyebabkan akumulasi lokal dari makrofag yang teraktivasi yang membentuk granuloma di sekitar mikroorganisme untuk mencegah penyebaran. Hal ini dapat berlanjut menjadi nekrosis jaringan dan fibrosis yang luas yang menyebabkan gangguan fungsi. Kerusakan jaringan ini terutama disebabkan oleh respons imun terhadap infeksi bakteri intraseluler.<sup>28</sup>

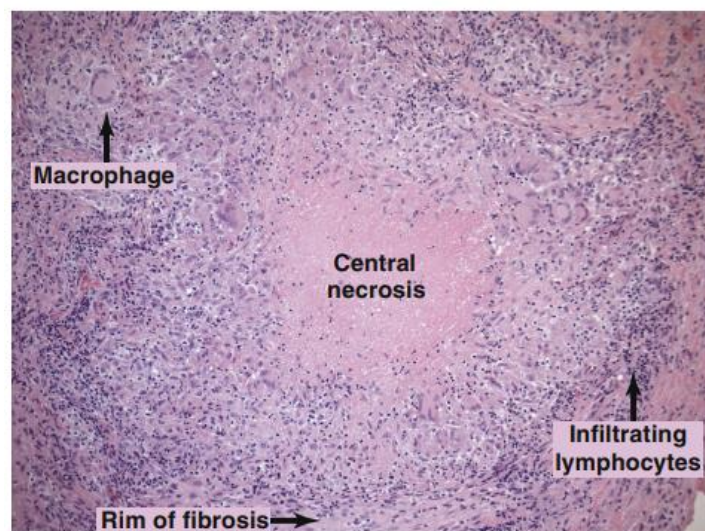


Gambar 2.8 Respon Imun terhadap Infeksi Bakteri Intraseluler<sup>10</sup>

### 2.4.3 Respon Imun Terhadap *Mycobacterium Tuberculosis*

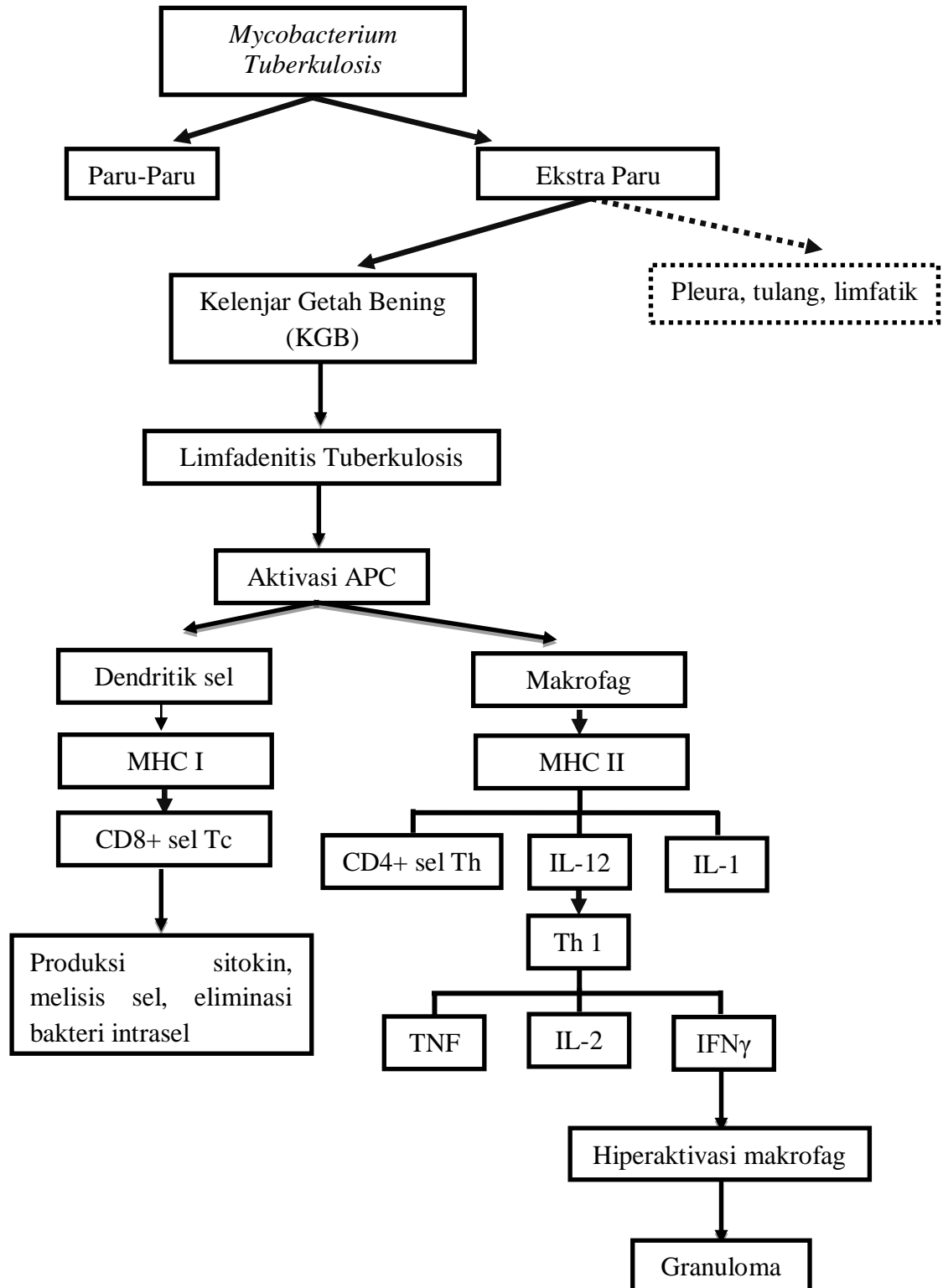
Basil tuberkulosis, tidak menghasilkan eksotoksin dan endotoksin. Lesi yang timbul pada pasien TB pada dasarnya merupakan akibat dari respon host. Bakteri resisten terhadap fagosit di dalam makrofag, sehingga terjadi stimulasi antigenik terus menerus yang menyebabkan aktivasi sel Th dan makrofag. Ketika

basil menyebar dari paru-paru ke kelenjar getah bening regional, menyebabkan aktivasi sel CD4+ (terutama Th1). IFN- $\gamma$  yang dihasilkan oleh sel Th1 menyebabkan aktivasi makrofag, sedangkan TNF- $\alpha$  berperan dalam inflamasi dan penurunan nafsu makan (cachexia).<sup>10</sup> Aktivasi terus-menerus ini mengarah pada pembentukan granuloma yang merupakan ciri histologis untuk infeksi bakteri intraseluler. Daerah pusat nekrosis juga berperan dalam penghilangan mikroba karena menghasilkan kondisi anoksik yang tidak menguntungkan bagi basil ini karena bersifat aerob. Dengan demikian pembentukan granuloma mencegah penyebaran basil, sehingga memiliki peran protektif juga.<sup>28</sup>

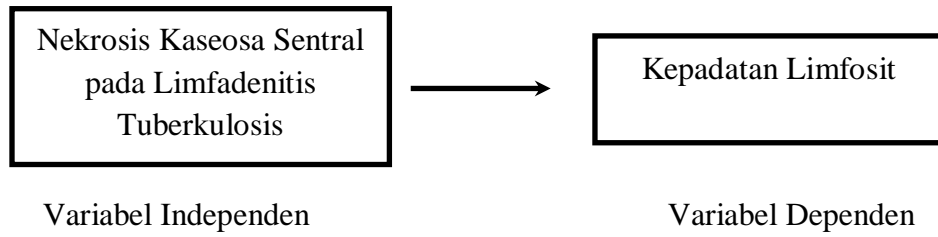


Gambar 2.9 Gambaran granuloma. Zona sentral nekrosis dikelilingi oleh makrofag yang teraktivasi. Tepi fibrosis, limfosit infiltrasi, dan makrofag diindikasikan.<sup>10</sup>

## 2.5 Kerangka Teori



## 2.6 Kerangka Konsep



## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
<b>Dependen</b> Kepadatan limfosit	Kumpulan dari limfosit yang memiliki hubungan dengan derajat diferensiasi pada kanker atau penyakit kronis	Mikroskop	Observasi mikroskopis	Nominal	1. Kepadatan limfosit rendah 2. Kepadatan limfosit tinggi
<b>Independen</b> Nekrosis kaseosa sentral pada limfadenitis TB	Peradangan granulomato sa spesifik pada KGB yang disebabkan oleh multiplikasi progresif dari <i>M. tuberculosis</i>	Mikroskop	Observasi mikroskopis	Nominal	1. Nekrosis (+) 2. Nekrosis (-)

#### 3.2 Jenis Penelitian

Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*, dimana penelitian yang dilakukan hanya melalui pengamatan, tanpa adanya intervensi terhadap subjek penelitian.<sup>30</sup> *Cross sectional* adalah suatu bentuk studi observasional yang menekankan pada proses pengambilan data variabel independen dan dependen yang hanya satu kali waktu yang sama.<sup>31</sup>

### **3.3 Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilakukan mulai bulan Juni 2021-Januari 2022, yang meliputi studi kepustakaan, pengambilan sampel serta pemeriksaannya, pengolahan data dan laporan hasil penelitian. Penelitian ini akan dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan.

### **3.4 Populasi dan Sampel**

#### **3.4.1 Populasi**

Populasi target pada penelitian ini yaitu Slide histopatologi penderita Limfadenitis TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2019-2020 yang dibatasi dengan menggunakan kriteria *inklusi* dan *eksklusi*.

#### **3.4.2 Sampel**

Sampel pada penelitian ini adalah slide histopatologi penderita limfadenitis TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada tahun 2019-2020. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *non-probability sampling*, yaitu dengan *consecutive sampling*. Sampel yang dipilih adalah responden yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

- Kriteria Inklusi
  - Slide histopatologi penderita limfadenitis tuberkulosis.
- Kriteria Eksklusi
  - Slide histopatologi penderita limfadenitis tuberkulosis yang sudah rusak/pecah.
  - Slide histopatologi penderita limfadenitis tuberkulosis yang tidak dapat dibaca.

#### **3.4.3 Besar Sampel**

Sesuai dengan rancangan penelitian, sampel dalam penelitian ini berdasarkan jumlah slide yang di dapatkan di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

### **3.5 Teknik Pengumpulan Data**

Pengumpulan data diperoleh melalui data primer yang dilakukan dengan pemeriksaan slide histopatologi penderita limfadenitis tuberkulosis dan data

sekunder yang di dapat melalui rekam medik pasien limfadenitis tuberkulosis tahun 2019-2020 di RSUD Dr. Pringadi, Medan.

Data primer dalam penelitian ini, yaitu mengenai data ada tidaknya gambaran nekrosis kaseosa sentral dan data kepadatan limfosit pada limfadenitis TB. Penilaian kepadatan limfosit dilakukan dengan menghitung jumlah sel limfosit pada lima lapangan pandang yang dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis dengan perbesaran kuat (40x) yang bertujuan untuk menghitung jumlah sel limfosit di sekitar area nekrosis. Peneliti akan mencatat jumlah sel limfosit yang telah diperiksa, kemudian menentukan nilai reratanya dan nilai median dari keseluruhan nilai rerata akan di ambil sebagai nilai *cutoff point*. Pemeriksaan slide histopatologi untuk menilai kepadatan limfosit dan gambaran nekrosis kaseosa sentral dilakukan oleh satu orang pemeriksa yang sama.

### **3.6 Pengolahan dan Analisis Data**

#### **3.6.1 Pengolahan Data**

a. *Editing*

Mengumpulkan seluruh data yang sesuai kriteria inklusi kemudian melakukan pemeriksaan kembali terhadap semua data yang terkumpul.

b. *Coding*

Memberikan kode untuk memudahkan proses analisis data di komputer.

c. *Entry data*

Memasukkan data ke *software komputer* untuk dianalisis dengan program statistik.

d. *Recheck*

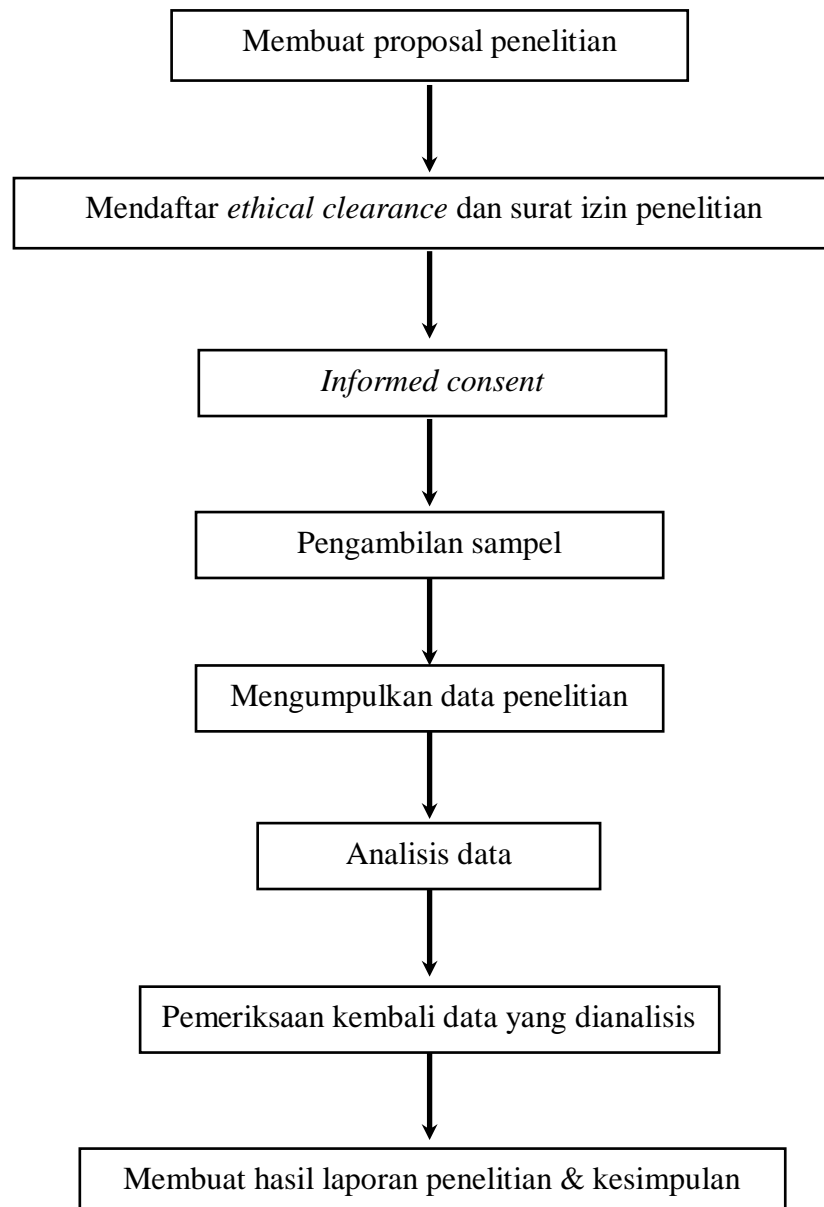
Memeriksa kembali data yang telah dimasukkan ke dalam program komputer untuk menghindari kesalahan data.

#### **3.6.2 Analisis Data**

Analisis data dilakukan menggunakan SPSS berupa uji deskriptif variabel penelitian (frekuensi dan distribusi) untuk mengetahui karakteristik data. Selanjutnya, uji hipotesis dengan *Chi-Square Fisher Exact* yang kemudian disajikan dalam bentuk tabel dengan tujuan penelitian yaitu untuk mengetahui

gambaran mikroskopis nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis tuberkulosis.

### 3.7 Alur Penelitian





## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Dr. Pirngadi Medan, Sumatera Utara dengan berdasarkan persetujuan Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) dari Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara dengan No: 660/KEPK/FKUMSU/2021.

Jumlah pasien yang di diagnosis dengan Limfadenitis TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2019 adalah sebanyak 65 pasien dan Tahun 2020 sebanyak 27 pasien, dan didapatkan sebanyak 30 sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan data pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data primer, yaitu dengan memeriksa secara langsung slide histopatologi dan data sekunder yang didapat dari rekam medis pasien. Hasil dalam penelitian ini dijelaskan sebagai berikut.

##### 4.1.1 Analisis Univariat

###### 4.1.1.1 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia

**Tabel 4.1 Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia**

	Karakteristik	Frekuensi (n = 92)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki - laki	43	46,7
	Perempuan	49	53,3
Usia	0 – 5	4	4,3
	5 – 11	10	10,9
	12 – 16	9	9,8
	17 – 25	23	25,0
	26 – 35	17	18,5
	36 – 45	12	13,0
	46 – 55	6	6,5
	56 – 65	6	6,5
	> 65	5	5,4

Berdasarkan hasil tabel 4.1 di atas menjelaskan bahwa penderita Limfadenitis TB periode 2019-2020 di RSUD Dr. Pirngadi, Medan lebih banyak terjadi pada perempuan dibanding laki-laki dengan jumlah sampel sebanyak 49 orang (53,3%) dan laki-laki sebanyak 43 orang (46,7%). Sedangkan dari segi usia

yang paling banyak mengalami limfadenitis TB adalah pasien dengan rentang usia 17 - 25 tahun yaitu sebanyak 23 orang (25%).

#### 4.1.1.2 Distribusi Gambaran Nekrosis Kaseosa Sentral

**Tabel 4.2 Distribusi Gambaran Nekrosis Kaseosa Sentral**

	Nekrosis	Frekuensi (n = 30)	Persentase (%)
Nekrosis Kaseosa Sentral	Nekrosis (+)	25	83,3
	Nekrosis (-)	5	16,7

Berdasarkan tabel 4.2 di atas menunjukkan bahwa distribusi gambaran nekrosis kaseosa sentral ditemukan pada 25 sampel (83,3%) dan 5 sampel lainnya (16,7%) tidak ditemukan gambaran nekrosis kaseosa sentral.

#### 4.1.1.3 Distribusi Gambaran Kepadatan Limfosit

**Tabel 4.3 Distribusi Gambaran Kepadatan Limfosit**

	Limfosit	Frekuensi (n = 30)	Persentase (%)
Kepadatan Limfosit	Kepadatan Rendah	26	86,7
	Kepadatan Tinggi	4	13,3

Nilai rerata limfosit dari 30 sampel bervariasi antara 19 sampai 79. Sebagai nilai *cutoff point*, digunakan nilai median yaitu 38,0. Kepadatan limfosit dikelompokkan menjadi kepadatan limfosit rendah (nilai rerata limfosit  $\leq 38,0$ ) dan kepadatan limfosit tinggi (nilai rerata limfosit  $> 38,0$ ).

Berdasarkan tabel 4.3 di atas terlihat bahwa distribusi gambaran kepadatan limfosit rendah ditemukan dalam 26 sampel (86,7%) dan sebanyak 4 sampel (13,3%) dengan kepadatan limfosit tinggi.

## 4.1.2 Analisis Bivariat

### 4.1.2.1 Uji *Chi-Square Fisher Exact* Hubungan Nekrosis Kaseosa Sentral dengan Kepadatan Limfosit

**Tabel 4.4 Uji *Chi-Square Fisher Exact* Hubungan Nekrosis Kaseosa Sentral dengan Kepadatan Limfosit**

		Kepadatan Limfosit				Total		Nilai P
		Rendah		Tinggi				
		N	%	N	%	N	%	
Nekrosis Kaseosa Sentral	Nekrosis (+)	24	96	1	4	25	100	0,009
	Nekrosis (-)	2	40	3	60	5	100	
<b>Total</b>		26	136	4	64	30	100	

Berdasarkan tabel uji *chi-square* diatas didapatkan nilai *Fisher's Exact Test Exact Sig. (2-sided)* yaitu 0.009 ( $P < 0.05$ ) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel ( $H_0$  ditolak).

## 4.2 Pembahasan

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat menginfeksi tubuh terutama dengan menghirup organisme yang mengandung droplet nuclei di udara. Telah dilaporkan bahwa tuberkulosis dapat mempengaruhi hampir setiap organ dalam tubuh.<sup>32</sup> *Lymph node disease* (Limfadenitis) adalah manifestasi ekstrapulmoner tuberkulosis yang paling umum terjadi lebih dari 25% dari semua kasus tuberkulosis.<sup>32,6</sup>

Dalam penelitian ini, ditemukan sebanyak sembilan puluh dua pasien dengan limfadenitis TB diidentifikasi. Empat puluh sembilan pasien adalah perempuan (53,3%), dan empat puluh tiga (46,7%) adalah laki-laki. Hasil ini sesuai dengan berbagai literatur yang menyatakan bahwa perempuan lebih mungkin terkena TB dibandingkan laki-laki. Seperti pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Garca di Turki, dimana perempuan lebih banyak menderita LNTB daripada laki-laki dengan rasio (13/8).<sup>32</sup> Alasan hubungan jenis kelamin perempuan dengan LNTB tidak diketahui secara pasti. Namun, satu studi menemukan perbedaan dalam faktor nekrosis tumor dan produksi interleukin-10 antara kedua jenis kelamin, sehingga menunjukkan bahwa perbedaan ini mungkin berperan dalam kerentanan terhadap limfadenitis TB. Faktor lain yang menjelaskan perbedaan antara jenis kelamin ini termasuk jumlah CD4+ limfosit, faktor endokrin, hormonal, faktor sosial ekonomi dan faktor budaya.<sup>32,33</sup> Secara sosial, di negara berkembang perempuan seringkali memiliki status sosial

ekonomi dan gizi yang rendah, yang dapat mempengaruhi respon imun terhadap penyakit. Yang lain menyatakan bahwa wanita lebih sadar akan penampilan mereka dan mengunjungi fasilitas kesehatan lebih awal, sementara pria mengabaikan penyakit mereka sampai pada stadium yang lebih lanjut.<sup>32</sup>

Selain itu, dalam penelitian ini sebagian besar kasus LNTB terjadi pada rentang usia 17-25 tahun yaitu sebanyak 23 sampel (25%). Peringkat kedua, umur 26–35 tahun sebanyak 17 sampel (18,5%), dan pasien LNTB pada umur 36-45 tahun berada pada peringkat ketiga sebanyak 12 sampel (13%). Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa limfadenitis TB yang paling umum terjadi pada dewasa muda antara usia 15 dan 45 tahun. Hal ini disebabkan oleh peningkatan aktivitas dan kurangnya sanitasi diri pada usia produktif sehingga daya tahan tubuh mudah menurun dan lebih cepat terinfeksi dengan *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>34</sup> Hasil ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya di Rumah Sakit Universitas Gondar di Ethiopia, bahwa usia pasien terbanyak adalah usia 15-24 tahun teridentifikasi dengan LNTB.<sup>35,36</sup>

Limfadenitis TB dapat di diagnosis berdasarkan manifestasi klinis pasien (demam, keringat malam, penurunan berat badan) dan pemeriksaan penunjang, yaitu berupa kultur dan PCR.<sup>37,38</sup> Namun, untuk daerah endemis TB dapat dilakukan pemeriksaan histopatologi dan BTA untuk mendapatkan hasil pemeriksaan dengan jangka waktu yang lebih cepat dibandingkan dengan kultur yang membutuhkan waktu 2-4 minggu untuk menunjukkan hasilnya.<sup>37</sup> Pemeriksaan secara histopatologi dapat ditemukan gambaran *Langhans giant cell*, sel epiteloid, inflamasi granulomatosa, kalsifikasi, dan nekrosis kaseosa yang merupakan bentuk gambaran dari respon imunitas tubuh manusia terhadap patogen.<sup>9,25</sup>

Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi yang telah dilakukan dalam penelitian ini, ditemukan adanya gambaran nekrosis kaseosa sentral pada 25 sampel dari pasien limfadenitis TB dan 5 sampel lainnya tidak menunjukkan adanya gambaran nekrosis. Terbentuknya nekrosis sentral berhubungan dengan timbulnya hipersensitivitas seluler (*delayed hipersensitivity*) terhadap *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>12</sup> Seperti dalam hasil penelitian yang dilakukan oleh Linawati et al, nekrosis kaseosa tidak ditemukan pada minggu ketiga, namun pada minggu ke tujuh nekrosis kaseosa sudah tampak di bagian sentral granuloma. Munculnya nekrosis dikaitkan dengan disregulasi metabolisme lipid inang karena interaksi dengan *Mycobacterium tuberculosis* dan mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$  yang merangsang terbentuknya granuloma.<sup>39</sup> Pembentukan granuloma dapat terjadi sebagai bentuk respon imunitas tubuh yang baik, sedangkan pada tubuh yang mengalami *immunocompromised* atau daya tahan tubuh yang menurun

maka granuloma tidak terbentuk.<sup>39,40</sup> Selain itu, nekrosis kaseosa sentral tidak selalu terlihat pada biopsi kecil, dan ada kemungkinan kondisi granulomatosa lainnya.<sup>41</sup>

Kepadatan limfosit yang rendah maupun kepadatan limfosit yang tinggi ditemukan memiliki proporsi yang berbeda pada pasien limfadenitis TB. Sebanyak 26 sampel (86,7%) memiliki kepadatan limfosit yang rendah, dan sebanyak 4 sampel (13,3%) dengan kepadatan limfosit tinggi. Peran limfosit terutama limfosit T adalah sebagai mediator paling penting untuk pertahanan tubuh dalam melawan patogen dan limfosit merupakan komponen utama dari sistem kekebalan adaptif.<sup>13</sup> Kepadatan limfosit yang tinggi menggambarkan bahwa sistem imunitas tubuh sedang bekerja dengan baik serta dapat dikaitkan juga dalam proses penyembuhan tuberkulosis. Selain itu, Dalam monitoring perjalanan penyakit, rasio monosit:limfosit dapat digunakan. Pada fase penyembuhan, jumlah monosit berkurang dan limfosit meningkat.<sup>42</sup> Sementara kepadatan limfosit yang rendah dapat menggambarkan bahwa respon imunitas tidak berjalan dengan baik. Risiko terjadinya TB ekstrapulmonal akan meningkat seiring dengan penurunan atau rendahnya jumlah limfosit T CD4.<sup>40</sup>

Berdasarkan hasil analisis statistik yang telah dijelaskan pada tabel 4.4 hasil penelitian ini mendukung hipotesis awal, yaitu ditemukan adanya hubungan bermakna antara gambaran nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis TB ( $p\text{-value}=0,009$ ). Hal ini menjelaskan bahwa pada pasien limfadenitis TB yang dilakukan pemeriksaan histopatologinya, maka akan ditemukan gambaran berupa nekrosis kaseosa sentral serta kepadatan limfosit dengan proporsi yang berbeda. Kepadatan limfosit tinggi dan rendah juga dapat dikaitkan dengan perkembangan komplikasi ataupun nekrosis dari penyakit limfadenitis TB tersebut. Dalam literatur juga menjelaskan bahwa limfosit yang mengalami penurunan dapat disebabkan oleh apoptosis, nekrosis dan redistribusi sel yang menggambarkan terjadinya disfungsi sistem imun. Berkurangnya jumlah limfosit dapat menjadi penanda independen dari perkembangan komplikasi peradangan, nekrosis dan sepsis.<sup>13</sup>

### **4.3 Keterbatasan Penelitian**

Adapun keterbatasan dalam penelitian ini adalah:

1. Variabel penelitian yang tidak banyak.
2. Sampel dalam penelitian ini hanya sebanyak 30 sampel.
3. Penelitian ini dilakukan tanpa adanya memperhatikan faktor pemberat penyakit atau penyakit penyerta dari pasien.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dan analisis data tentang hubungan gambaran mikroskopis nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis TB pada tahun 2019-2020 di RSUD Dr. Pirngadi Medan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Jumlah pasien penderita limfadenitis TB pada tahun 2019-2020 adalah sebanyak 92 orang. Dengan jumlah pasien laki-laki sebanyak 43 orang dan perempuan sebanyak 49 orang.
2. Limfadenitis TB banyak terjadi pada usia 15 - 45 tahun. Namun, tetap dapat menyerang semua kelompok usia mulai dari balita hingga lanjut usia.
3. Dalam pemeriksaan slide histopatologi pasien limfadenitis TB ditemukan gambaran mikroskopis nekrosis kaseosa sentral pada 25 sampel dan 5 sampel lainnya tidak ditemukan adanya nekrosis kaseosa.
4. Kepadatan limfosit yang ditemukan pada pemeriksaan sampel terbanyak adalah kepadatan limfosit rendah dengan jumlah sebanyak 26 sampel dibandingkan dengan kepadatan limfosit tinggi sebanyak 4 sampel.
5. Terdapat hubungan yang signifikan antara gambaran mikroskopis nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis TB.

#### **5.2 Saran**

1. Penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan variasi data penelitian yang lebih banyak lagi agar dapat menghasilkan cakupan data yang lebih banyak.
2. Untuk peneliti selanjutnya dapat meneliti dengan sampel yang lebih banyak lagi untuk dapat melakukan pemeriksaan yang menggambarkan kepadatan limfosit terkait dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien limfadenitis TB.
3. Bagi peneliti berikutnya dapat dijadikan referensi untuk melakukan penelitian selanjutnya.

### DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>.
2. Holden IK, Lillebaek T, Andersen PH, Bjerrum S, Wejse C, Johansen IS. Extrapulmonary Tuberculosis in Denmark From 2009 to 2014; Characteristics and Predictors for Treatment Outcome. 2019. doi:10.1093/ofid/ofz388.
3. Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary tuberculosis: Pathophysiology and imaging findings. *Radiographics*. 2019;39(7):2023–2037. doi:10.1148/rg.2019190109.
4. Ko Y, Kim C, Park Y, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Definitive versus Standard Anti-Tuberculosis Therapy in Patients with Tuberculous Lymphadenitis. *J Clin Med*. 2019;8(6):813. doi:10.3390/jcm8060813.
5. Cantres-fonseca OJ, Rodriguez-cintrón W, Olmo-arroyo F Del, Baez-corujo S. Extra Pulmonary Tuberculosis : An Overview. :1–16.
6. Mathiasen VD, Andersen PH, Johansen IS, Lillebaek T, Wejse C. Clinical features of tuberculous lymphadenitis in a low-incidence country. *Int J Infect Dis*. 2020;98:366–371. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.011.
7. Solanki SS. Evaluation of Histological Pattern in Patients Suffering From Tuberculosis with Enlarged Lymph Node : A Hospital Based Study. 2018;4(1):588–590. doi:10.21276/ijmrp.2018.4.1.127.
8. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(April 2018). doi:10.1038/nrdp.2016.76.
9. Di T, Tenggara N, Tahun B, Alfaridzi M, Lestarini IA, Djannah F. Hubungan Jumlah Leukosit Pada Penderita Limfadenitis. 2021;10(2):405–412.
10. Chapter T. *Immunity to infection*. Vol 2.; 2016. doi:10.1016/0952-7915(89)90159-3.
11. Mohapatra PR, Janmeja AK. Tuberculous lymphadenitis. *J Assoc Physicians India*. 2009;57(6):585–590.
12. Muttaqin A. Buku Ajar Asuhan Keperawatan Klien Dengan Gangguan Sistem Pernapasan, Jakarta : Salemba Medika. 2008
13. Weijian E, Wang Z, Pang M, Lu Y, Fan H. The correlation between platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with hepatic echinococcosis. *J Inflamm Res*. 2021;14:2403-2409.

doi:10.2147/JIR.S304307

14. Bujoreanu I, Gupta V. Anatomy, Lymph Nodes. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 29, 2021.
15. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR, Moore ME. Anatomi berorientasi klinis. *Jakarta: Erlangga*. 2013.
16. Drake R, Vogl AW, Mitchell AWM. *Gray's anatomy for students E-book*. Elsevier Health Sciences; 2009.
17. Houda Ben A, Makram K, Chakib M, et al. Extrapulmonary Tuberculosis: Update on the Epidemiology, Risk Factors and Prevention Strategies. *Int J Trop Dis*. 2018;1(1):1–6. doi:10.23937/ijtd-2017/1710006.
18. Mekonnen D, Derbie A, Abeje A, et al. Epidemiology of tuberculous lymphadenitis in Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(4):1–20. doi:10.1371/journal.pone.0215647.
19. Tubillah MHA, Triyani Y, Rachmi A, Herawati R, Gunardi E. Karakteristik Pasien Limfadenitis Tuberkulosis di Rumah Sakit Al-Islam Bandung Periode Tahun 2016. *Bandung Meet Glob Med Heal*. 2017;1(1):131–136.
20. Mathiasen VD, Andersen PH, Johansen IS, Lillebaek T, Wejse C. Clinical features of tuberculous lymphadenitis in a low-incidence country. *Int J Infect Dis*. 2020;98:366–371. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.07.011.
21. Karleen C, Saniasiaya J. Cervical tuberculous lymphadenitis. *BMJ Case Rep*. 2021;14(5).
22. Sahnoudi K, Abbassi H, Bouklata N, et al. Immune activation and regulatory T cells in Mycobacterium tuberculosis infected lymph nodes. *BMC Immunol*. 2018;19(1):1–7. doi:10.1186/s12865-018-0266-8.
23. Sarniwaty S, Setyawati T. limfadenitis tuberkulosis pada hiv/aids. *Heal Tadulako J (Jurnal Kesehat Tadulako)*. 2020;6(3):1–6.
24. Elliott T, Casey A, Lambert PA, Sandoe J. *Medical Microbiology and infection*. John Wiley & Sons; 2012.
25. Deveci HS, Kule M, Kule ZA, Habesoglu TE. Diagnostic challenges in cervical tuberculous lymphadenitis: A review. *North Clin Istanbul*. 2016;3(2):150.
26. Panawala L. Main Difference-Granulocytes vs Agranulocytes Stunning images of cells-AAT Bioquest Discover how scientists use immunofluorescence to capture beautiful cell images. *PediaaCom*. 2017.
27. Mank V, Brown K. Leukocytosis. *StatPearls [Internet]*. 2020. Available



from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560882/>.

28. Kumar R. Bacterial Immunity and Host Defense Mechanisms. *J Immuno Virol.* 2017;1(5).
29. Thakur A, Mikkelsen H, Jungersen G. Intracellular pathogens: Host immunity and microbial persistence strategies. *J Immunol Res.* 2019;2019. doi:10.1155/2019/1356540.
30. Ismael S. Sastroasmoro S. Dasar-dasar metodologi Penelitian Klinis; Edisi ke-5. *CV Sagung Seto Jakarta.* 2014.
31. Murti B. Desain dan ukuran sampel untuk penelitian kuantitatif dan kualitatif di bidang kesehatan. *Yogyakarta Gadjah Mada Univ Press.* 2006;67:113.
32. Garca MF, Aslan M, Demir G, Bilgen S, Uysal M. Evaluation of the patients with lymph node tuberculosis. 2013;18:118-122.
33. Khandkar C, Harrington Z, Jelfs PJ, Sintchenko V. Epidemiology of Peripheral Lymph Node Tuberculosis and Genotyping of *M. tuberculosis* Strains: A Case-Control Study. Published online 2015:1-10. doi:10.1371/journal.pone.0132400
34. Jniene, A., Soualhi, M., Bouassel, M., Nayme, I., Zahraoui, R., & Iraqui, G. (2010). Epidemiological, therapeutic and evolutionary profiles in patients with lymph node tuberculosis. *Tuberk Toraks*, 58(4), 366-374.
35. Muluye, D., Biadgo, B., Woldegerima, E., & Ambachew, A. (2013). Prevalence of tuberculous lymphadenitis in Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Public Health*, 13(1), 435.
36. Rusmini H, Ariza R, Rahayu N, et al. Characteristics of lymphadenitis in hospitalised patients bandar lampung-indonesia. 2019;02(1):14-19.
37. Abdullah AA, Abdulmageed MU. Tuberculous lymphadenitis in the Baghdad city: A review of 188 cases *International Journal of Surgery Open Tuberculous lymphadenitis in Baghdad city: A review of 188 cases. Int J Surg Open.* 2018;16(January 2019):40-47. doi:10.1016/j.ijso.2018.12.001
38. Report C, Sunumu V, Practice F, et al. Children with Mycobacterial Cervical Lymphadenitis : a Case Series. 2016;90(232):27-30.
39. Linawati NM, Mayun IGN, Wiryawan IGNS, et al. Perbedaan Gambaran Histopatologi Granuloma Paru Mencit Setelah Diinfeksi Mycobacterium tuberculosis dan atau Intervensi Silika. *J Vet.* 2013;14(1):53-60.
40. Izzati nurina Y. Deskripsi Perbedaan Sitologi Non Granuloma Limfadenitis Tuberkulosis Pada Pasien Hiv Aids : Studi Kasus. *Med Heal Sci J.* 2020;4(1):47-54. doi:10.33086/mhsj.v4i1.1415

41. Fairuz F, Dewi H, Humaryanto H. Profil Ekstra Paru Tuberkulosis Secara Histopatologik Pada Formalin Fixed Paraffin Embedded (Ffpe) Di Provinsi Jambi. *JAMBI Med J "Jurnal Kedokt dan Kesehatan."* 2020;8(1):60-66. doi:10.22437/jmj.v8i1.9476
42. Oehadian A. Aspek Hematologi TuberKulosis. *Simp Pendidik Kedokt Berkelanjutan 2017*. Published online 2003:9.

**LAMPIRAN**  
**Lampiran 1. Lembar *Informed Consent***  
**INFORMED CONSENT**  
**(LEMBAR PERSETUJUAN RESPONDEN)**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama :

Umur :

Alamat :

No. HP :

Menyatakan bersedia menjadi responden kepada:

Nama : Rafa Nabila Haifa

NPM : 1808260045

Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Untuk melakukan penelitian dengan judul “**Hubungan gambaran mikroskopis nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis tuberkulosis di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2019-2020**”. Dan setelah mengetahui dan menyadari sepenuhnya risiko yang mungkin terjadi, dengan ini saya menyatakan bersedia dengan sukarela memfasilitasi peneliti berupa slide histopatologi sebagai subjek penelitian tersebut. Jika sewaktu-waktu ingin berhenti, saya berhak untuk tidak melanjutkan keikutsertaan saya terhadap penelitian ini tanpa ada saksi apapun.

Medan, 2021

( \_\_\_\_\_ )

## Lampiran 2. Ethical Clearance



**UMSU**  
Majelis Cendekia Berprestasi

**KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN**  
**HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**  
**FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
**DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL**  
**"ETHICAL APPROVAL"**  
 No : 660KEPKFKUMSU/2021

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
*The Research protocol proposed by*

Peneliti Utama : Rafa Nabila Halifa  
*Principal In Investigator*

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  
*Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara*

Dengan Judul  
*Title*

**"HUBUNGAN GAMBARAN MIKROSKOPIS NEKROSIS KASEOSA SENTRAL DENGAN KEPADATAN LIMFOSIT PADA PENDERITA LIMFADENITIS TUBERKULOSIS DI KOTA MEDAN TAHUN 2019-2020"**  
**"THE RELATIONSHIP BETWEEN THE MICROSCOPIC APPEARANCE OF CENTRAL CASEOUS NECROSIS AND LYMPHOCYTE DENSITY IN TUBERCULOSIS LYMPHADENITIS PATIENTS IN MEDAN CITY IN 2019-2020"**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah  
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan / Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan  
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion / Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 13 Oktober 2021 sampai dengan tanggal 13 Oktober 2022  
*The declaration of ethics applies during the periode October 13, 2021 until October 13, 2022*



Medan, 13 Oktober 2021  
Ketua  
Dr. dr. Nurfady, MKT

## Lampiran 3. Surat Izin Penelitian

	<p><b>PEMERINTAH KOTA MEDAN</b>  <b>RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. PIRNGADI</b>  <small>(AKREDITASI PARIPURNA NO. KARS-SERT/824/II/2017 TGL. 22 FEBRUARI 2017)</small>  <b>Jalan Prof.H.M. Yamin, SH No. 47 Medan</b>  <b>Tel : (061) 4158701 – Fax. (061) 4521223</b>  <small>E-mail : <a href="mailto:rsupirngadi@gmail.com">rsupirngadi@gmail.com</a> Website : <a href="http://www.rsudpirngadi.pemkomedan.go.id">www.rsudpirngadi.pemkomedan.go.id</a></small></p>	
Medan, 04 Januari 2022		
<p>Nomor : 070/ <i>gc</i> /B.LITBANG/2022  Sifat : -  Lampiran : -  Hal : Selesai Penelitian</p>	<p>Kepada  Yth. Dekan Fakultas Kedokteran  Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  di Tempat</p>	
<p><b>An. Rafa Nabila Haifa</b></p>		
<p>Dengan hormat,  Membalas surat saudara no : 1495/II.3-AU/UMSU-08/A/2021 tanggal : 01 November 2021 perihal : Mohon Izin Penelitian, dengan ini kami sampaikan bahwa:</p>		
<p><b>NAMA : RAFA NABILA HAIFA</b>  <b>NIM : 1808260045</b>  <b>Institusi : S-1 FK UMSU</b></p>		
<p>Telah selesai melaksanakan Penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Kota Medan dengan judul :</p>		
<p><b><i>Hubungan Gambaran Mikroskopis Nekrosis Kaseosa Sentral Dengan Kepadatan Limfosit Pada Penderita Limfadenitis Tuberkulosis Di Kota Medan Tahun 2019 – 2020.</i></b></p>		
<p>Untuk kelangsungan kegiatan Penelitian, kiranya saudara dapat memberikan kepada kami 1 (satu) eksp. Skripsi jilid Lux dan 1 (satu) buah dalam bentuk CD.</p>		
<p>Demikian disampaikan atas perhatian dan kerjasamanya diucapkan terima kasih.</p>		
<p><b>PEMERINTAH KOTA MEDAN</b>  <b>RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan</b></p>  <p><b>Dr. Syamsul Arifin Nasution, Sp. OG</b>  <b>Pembina Tk. I</b>  <b>NIP. 19670613 199703 1 001</b></p>		

#### Lampiran 4. Data Induk Penelitian

NO.	Nomor Rekam Medis	Jenis Kelamin	Usia	Kasus	Tahun
1	00.32.76.33	2	4	LNTB	2020
2	01.10.25.29	1	6	LNTB	2020
3	00.28.03.31	2	9	LNTB	2020
4	00.33.96.47	1	8	LNTB	2020
5	00.73.66.80	1	4	LNTB	2020
6	01.01.21.11	2	7	LNTB	2020
7	01.09.09.80	2	4	LNTB	2020
8	01.09.15.11	1	7	LNTB	2020
9	01.09.24.00	2	6	LNTB	2020
10	01.09.57.40	2	7	LNTB	2020
11	01.10.00.68	1	2	LNTB	2020
12	01.10.01.94	1	5	LNTB	2020
13	01.10.63.66	2	5	LNTB	2020
14	01.10.64.20	2	6	LNTB	2020
15	01.10.65.27	2	3	LNTB	2020
16	01.11.46.97	2	5	LNTB	2020
17	01.11.73.10	2	2	LNTB	2020
18	00.59.49.82	2	4	LNTB	2020
19	00.65.39.66	2	3	LNTB	2020
20	00.97.45.77	2	4	LNTB	2020
21	01.00.51.34	1	5	LNTB	2020
22	01.09.95.21	2	6	LNTB	2020
23	01.11.40.63	2	7	LNTB	2020
24	01.10.27.83	1	6	LNTB	2020
25	00.50.10.65	1	5	LNTB	2020
26	01.00.84.18	2	6	LNTB	2020
27	01.10.13.11	2	2	LNTB	2020
28	00.32.76.33	2	4	LNTB	2019
29	00.40.43.87	1	8	LNTB	2019
30	00.48.64.45	1	9	LNTB	2019
31	00.73.66.80	1	4	LNTB	2019
32	00.79.17.20	1	2	LNTB	2019
33	00.84.50.90	1	8	LNTB	2019
34	00.87.15.48	1	4	LNTB	2019
35	00.94.19.87	2	6	LNTB	2019
36	01.00.14.71	1	4	LNTB	2019
37	01.00.56.82	1	2	LNTB	2019
38	01.05.05.42	2	5	LNTB	2019
39	01.05.10.84	1	4	LNTB	2019
40	01.05.72.62	1	6	LNTB	2019

41	01.06.78.34	2	4	LNTB	2019
42	01.06.91.41	1	4	LNTB	2019
43	01.07.03.77	1	3	LNTB	2019
44	01.07.07.30	2	6	LNTB	2019
45	01.07.37.39	1	3	LNTB	2019
46	01.07.43.76	2	5	LNTB	2019
47	01.07.79.66	1	5	LNTB	2019
48	01.07.87.63	1	2	LNTB	2019
49	01.07.95.82	1	8	LNTB	2019
50	01.08.55.03	1	5	LNTB	2019
51	01.08.56.98	1	2	LNTB	2019
52	01.08.79.61	2	7	LNTB	2019
53	01.08.79.74	1	1	LNTB	2019
54	01.08.82.01	2	4	LNTB	2019
55	01.08.94.29	2	4	LNTB	2019
56	01.09.09.80	2	4	LNTB	2019
57	01.09.12.52	1	1	LNTB	2019
58	01.09.14.36	2	3	LNTB	2019
59	01.09.17.07	1	4	LNTB	2019
60	01.09.24.00	2	6	LNTB	2019
61	01.09.30.50	2	5	LNTB	2019
62	01.09.61.54	1	4	LNTB	2019
63	01.09.63.31	1	5	LNTB	2019
64	01.09.64.80	1	9	LNTB	2019
65	01.09.96.99	1	2	LNTB	2019
66	00.59.49.82	2	4	LNTB	2019
67	00.67.65.41	1	4	LNTB	2019
68	00.88.02.02	2	5	LNTB	2019
69	00.97.45.77	2	4	LNTB	2019
70	01.00.51.34	1	5	LNTB	2019
71	01.05.49.96	2	6	LNTB	2019
72	01.05.57.32	1	2	LNTB	2019
73	01.05.92.68	2	3	LNTB	2019
74	01.06.20.85	1	1	LNTB	2019
75	01.06.48.14	1	2	LNTB	2019
76	01.07.34.99	2	3	LNTB	2019
77	01.07.89.74	2	3	LNTB	2019
78	01.08.59.13	2	5	LNTB	2019
79	01.08.62.26	2	5	LNTB	2019
80	01.08.75.37	2	6	LNTB	2019
81	01.08.90.91	1	1	LNTB	2019
82	01.09.01.37	2	4	LNTB	2019
83	01.09.42.18	2	4	LNTB	2019
84	01.09.55.57	2	9	LNTB	2019

85	01.09.63.07	2	7	LNTB	2019
86	01.09.72.56	2	8	LNTB	2019
87	01.09.57.40	2	5	LNTB	2019
88	00.74.76.16	1	8	LNTB	2019
89	01.08.11.51	1	5	LNTB	2019
90	01.08.26.98	2	4	LNTB	2019
91	01.09.47.04	2	9	LNTB	2019
92	01.09.88.77	1	3	LNTB	2019



**Lampiran 5. Master Data**

NO.	Jenis Kelamin	Usia	Nekrosis Kaseosa Sentral	Kepadatan Limfosit
1	Pr	4	1	1
2	Lk	7	1	1
3	Pr	6	1	1
4	Pr	7	2	2
5	Lk	5	1	1
6	Pr	4	1	1
7	Pr	6	1	1
8	Pr	5	2	1
9	Lk	5	2	2
10	Pr	6	1	1
11	Pr	6	1	1
12	Lk	4	1	1
13	Pr	5	1	2
14	Lk	4	1	1
15	Lk	6	1	1
16	Lk	3	2	2
17	Pr	6	1	1
18	Lk	5	1	1
19	Pr	5	1	1
20	Pr	4	1	1
21	Lk	5	1	1
22	Pr	6	1	1
23	Pr	4	1	1
24	Pr	5	1	1
25	Pr	6	2	1
26	Pr	9	1	1
27	Pr	7	1	1
28	Lk	5	1	1
29	Pr	4	1	1
30	Pr	7	1	1

## Lampiran 6. Data Statistik SPSS

### HASIL UJI STATISTIK SPSS

#### Jenis\_Kelamin

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	43	46,7	46,7	46,7
	Perempuan	49	53,3	53,3	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

#### Usia

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0 - 5	4	4,3	4,3	4,3
	5 - 11	10	10,9	10,9	15,2
	12 - 16	9	9,8	9,8	25,0
	17 - 25	23	25,0	25,0	50,0
	25 - 36	17	18,5	18,5	68,5
	36 - 45	12	13,0	13,0	81,5
	46 - 55	6	6,5	6,5	88,0
	56 - 65	6	6,5	6,5	94,6
	> 65	5	5,4	5,4	100,0
	Total	92	100,0	100,0	

**Nekrosis\_Kaseosa\_Sentral**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Nekrosis (+)	25	83.3	83.3	83.3
	Nekrosis (-)	5	16.7	16.7	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

**Kepadatan\_Limfosit**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Kepadatan Limfosit Rendah	26	86.7	86.7	86.7
	Kepadatan Limfosit Tinggi	4	13.3	13.3	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

**Case Processing Summary**

	Valid		Cases Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Nekrosis_Kaseosa_Sentral * Kepadatan_limfosit	30	100.0%	0	0.0%	30	100.0%

**Nekrosis\_Kaseosa\_Sentral \* Kepadatan\_Limfosit Crosstabulation**

		kepadatan_limfosit		Total	
		kepadatan limfosit rendah	kepadatan limfosit tinggi		
Nekrosis_Kaseosa _Sentral	Nekrosis (+)	Count	24	1	25
		% within nekrosis_kaseosa_ sentral	96.0%	4.0%	100.0 %
		% within kepadatan_limfosi t	92.3%	25.0%	83.3%
	% of Total		80.0%	3.3%	83.3%
	Nekrosis (-)	Count	2	3	5
		% within nekrosis_kaseosa_ sentral	40.0%	60.0%	100.0 %
		% within kepadatan_limfosi t	7.7%	75.0%	16.7%
		% of Total		6.7%	10.0%
	Total	Count	26	4	30
		% within nekrosis_kaseosa_ sentral	86.7%	13.3%	100.0 %
% within kepadatan_limfosi t		100.0%	100.0%	100.0 %	
% of Total		86.7%	13.3%	100.0 %	

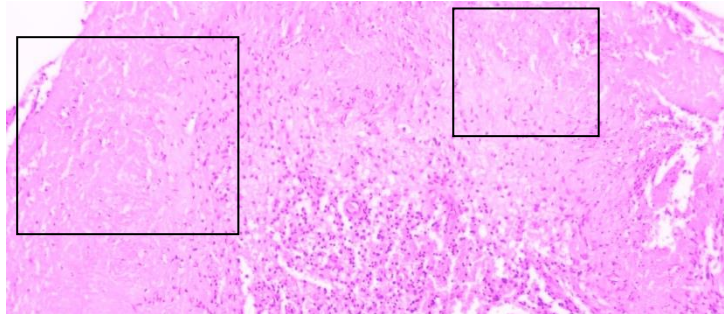
**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	11.308 <sup>a</sup>	1	.001		
Continuity Correction <sup>b</sup>	6.981	1	.008		
Likelihood Ratio	8.433	1	.004		
Fisher's Exact Test				.009	.009
Linear-by-Linear Association	10.931	1	.001		
N of Valid Cases	30				

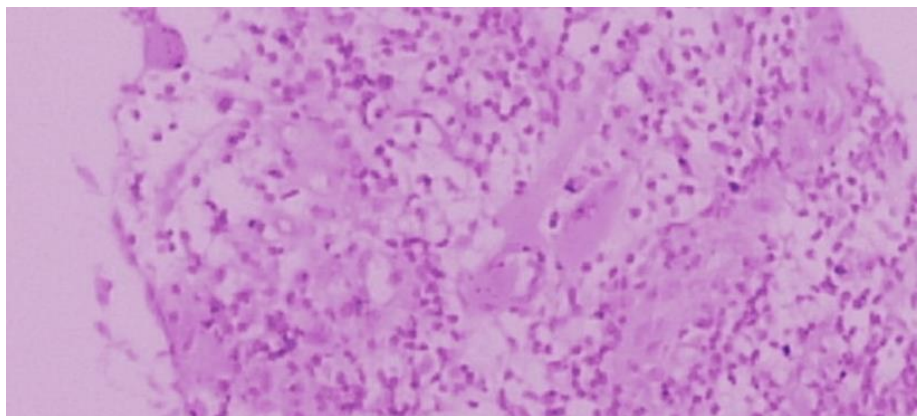
a. 3 cells (75.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .67.

b. Computed only for a 2x2 table

**Lampiran 7. Dokumentasi**



Nekrosis Kaseosa Sentral



Kepadatan Limfosit

**HUBUNGAN GAMBARAN MIKROSKOPIS NEKROSIS KASEOSA  
SENTRAL DENGAN KEPADATAN LIMFOSIT PADA PENDERITA  
LIMFADENITIS TUBERKULOSIS DI RSUD DR. PIRNGADI MEDAN  
TAHUN 2019-2020**

**Rafa Nabila Haifa<sup>1</sup>, Humairah Medina Liza Lubis<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah  
Sumatera Utara

Email: [humairahmedina@umsu.ac.id](mailto:humairahmedina@umsu.ac.id)

**Abstrak**

**Latar Belakang:** Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang merupakan penyebab utama dari gangguan kesehatan. Limfadenitis TB (LNTB) merupakan kasus *Extra Pulmonary TB (EPTB)* tersering di dunia dengan kisaran 30-40% dari seluruh kasus *EPTB*. Ketika sistem imunitas tubuh tidak dapat membunuh patogen maka tubuh akan berusaha untuk membendung patogen (granuloma). Bagian luar granuloma menjadi terkalsifikasi dan sel-sel di bagian tengah mengalami nekrosis. Terbentuknya nekrosis sentral berhubungan dengan timbulnya hipersensitivitas seluler dengan adanya gambaran akumulasi lokal dari makrofag dan limfosit. **Tujuan:** Untuk mengetahui hubungan gambaran mikroskopis nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis tuberkulosis di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2019-2020. **Metode:** Penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Data diperoleh dari rekam medik pasien LNTB untuk kategori distribusi frekuensi. Kemudian, sebanyak 30 sediaan slide histopatologi pasien LNTB diamati dibawah mikroskop untuk melihat gambaran nekrosis kaseosa sentral dan menilai kepadatan limfositnya dengan hasil yang dinilai berdasarkan *cutoff point* dari median seluruh nilai rerata limfosit. **Hasil:** Dari 30 subjek penelitian. Berdasarkan gambaran mikroskopisnya ditemukan gambaran nekrosis kaseosa sentral pada 25 sampel dan 5 sampel lainnya tidak ditemukan nekrosis kaseosa. Pada 26 pasien memiliki kepadatan limfosit rendah, dan 4 pasien dengan kepadatan limfosit tinggi. Hasil dari uji *Chi-Square Fisher Exact* didapatkan  $p = 0,009$  **Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara gambaran nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita Limfadenitis TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan pada Tahun 2019-2020.

**Kata Kunci:** gambaran nekrosis kaseosa sentral, kepadatan limfosit, limfadenitis tuberkulosis

**CORRELATION OF MICROSCOPIC IMAGES OF CENTRAL CASEOUS  
NECROSIS WITH LYMPHOCYTE DENSITY IN TUBERCULOSIS  
LYMPHADENITIS PATIENTS IN RSUD DR. PIRNGADI MEDAN 2019-2020**

**Rafa Nabila Haifa<sup>1</sup>, Humairah Medina Liza Lubis<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of Sumatera Utara

<sup>2</sup>Department of Anatomical Pathology, Muhammadiyah University of Sumatera  
Utara

\*corresponding author: [humairahmedina@umsu.ac.id](mailto:humairahmedina@umsu.ac.id)

**Abstract**

**Background:** Tuberculosis (TB) is an infectious disease which is the main cause of health problems. TB lymphadenitis (LNTB) is a case of Extra Pulmonary TB (EPTB) is the most common in the world with a range of 30-40% of all EPTB. When the body's immune system cannot kill the pathogen, the body will try to contain the pathogen (granuloma). The outer portion of the granuloma becomes calcified and the cells in the center undergo necrosis. The formation of central necrosis is associated with the emergence of cellular hypersensitivity with the appearance of local accumulation of macrophages and lymphocytes. **Objective:** To determine the relationship between the microscopic picture of central caseous necrosis and lymphocyte density in patients with tuberculous lymphadenitis in Medan City in 2019-2020. **Methods:** This research is an analytic observational with a cross sectional. Data were obtained from the medical records of LNTB patients for the frequency distribution category. Then, as many as 30 histopathological slides of LNTB patients were observed under a microscope to see the picture of central caseous necrosis and assess the lymphocyte density with the results assessed based on the cutoff point of the median of all lymphocyte mean values. **Results:** Of the 30 research subjects. Based on the microscopic picture, 25 samples of central caseous necrosis were found and the other 5 samples did not find caseous necrosis. In 26 patients had low lymphocyte density, and 4 patients had high lymphocyte density. test Chi-Square Fisher Exact obtained  $p = 0.009$ . **Conclusion:** There is a significant relationship between the appearance of central caseous necrosis and lymphocyte density in patients with TB lymphadenitis at Dr. Pirngadi regional public hospital Medan in 2019-2020.

**Keywords:** *central caseous necrosis, lymphocyte density, tuberculous lymphadenitis*

**PENDAHULUAN**

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang merupakan penyebab utama dari gangguan kesehatan, salah satu dari 10 penyebab utama kematian di seluruh dunia dan penyebab utama kematian dari satu agen infeksi (peringkat di atas HIV/ AIDS).<sup>1</sup> Menurut data *World Health*

*Organization (WHO)* berdasarkan *Global Tuberculosis Report 2020*, sebanyak 7,1 juta orang dengan TB dilaporkan baru didiagnosis pada tahun 2019 dan Indonesia menempati peringkat ke-2 insidensi TB terbanyak di dunia setelah India dengan jumlah penderita sekitar 562.049 kasus.<sup>1</sup> Tuberkulosis paru yang merupakan



sumber utama penularan *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) masih merupakan mayoritas kasus TB.<sup>2</sup> Namun, itu juga dapat mempengaruhi area tubuh lainnya. *Extra pulmonary* TB (EPTB) terjadi pada 14% dari 6,4 juta kasus TB baru pada tahun 2017.<sup>3,4</sup> Sebagian besar kasus EPTB bermanifestasi ke pleura, tulang, dan limfatik.<sup>5</sup> Limfadenitis TB (LNTB) merupakan kasus EPTB tersering di dunia dengan kisaran 30-40% dari seluruh kasus EPTB.<sup>6</sup>

Gambaran histopatologi pasien TB yang paling utama adalah *langhans giant cell*, kaseasi, dan sel epiteloid.<sup>7</sup> Secara histopatologi, berdasarkan keberadaan granuloma terbagi menjadi dua jenis yaitu *well organized granuloma* dengan karakteristik sel epiteloid, sel jaringan pusat, *langhans giant cells*, limfosit mantel, dan jaringan fibrosa. *Poor tissue granuloma* yang ditandai dengan campuran difus limfosit, histiosit, dan sel plasma. Populasi sel ini mewakili respon imun tubuh terhadap serangan patogen.<sup>8,9</sup>

Ketika patogen intraseluler seperti MTB mampu melawan pembunuhan oleh *cytotoxic T lymphocyte* (CTL) dan makrofag yang hiperaktif, tubuh berusaha untuk membendung patogen dalam struktur seluler yang disebut granuloma yang terbentuk di sekitar makrofag yang terinfeksi.<sup>10</sup> Lapisan dalam granuloma mengandung makrofag dan sel T CD4+, sedangkan lapisan luar terdiri dari sel T CD8+. Akhirnya, bagian luar granuloma menjadi terkalsifikasi dan fibrotik, dan sel-sel di bagian tengah mengalami nekrosis. Persistensi granuloma adalah tanda yang jelas bahwa penyakit ini menjadi kronis.<sup>10</sup> Terbentuknya nekrosis sentral berhubungan dengan timbulnya hipersensitivitas seluler (*delayed hypersensitivity*) terhadap

*Mycobacterium tuberculosis*. Pada hipersensitivitas seluler digambarkan adanya akumulasi lokal dari makrofag dan limfosit.<sup>11</sup> Limfosit merupakan komponen utama dari sistem kekebalan adaptif, penurunan jumlah limfosit perifer dapat disebabkan oleh apoptosis, nekrosis dan redistribusi sel yang mencerminkan disfungsi sistem imun. Pengurangannya dapat digunakan sebagai penanda independen dari perkembangan komplikasi peradangan, nekrosis dan sepsis.<sup>12</sup>

Aktivitas hematopoietik berdampak pada peningkatan jumlah leukosit terutama sel limfosit seperti jumlah CD4+ dan CD8+ yang menunjukkan berlangsungnya proses pertahanan tubuh seseorang. Tingkat di mana sel-sel kekebalan bereaksi tergantung pada jenis patogen, aktivitas patogen, dan kerusakan yang dihasilkan.<sup>9</sup> Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan gambaran mikroskopis nekrosis sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis tuberkulosis di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2019-2020.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* untuk mengetahui hubungan gambaran mikroskopis nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis tuberkulosis. Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni 2021 sampai Januari 2022 yang meliputi studi kepustakaan hingga pengolahan data dan hasil penelitian. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Pirngadi Medan dengan populasi pada penelitian ini, yaitu slide histopatologi penderita Limfadenitis TB

di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2019-2020 yang dibatasi dengan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi. Populasi penelitian ini adalah 92 penderita yang dipilih dengan metode *convenience sampling*, didapatkan 30 sampel penelitian yang memenuhi kriteria penelitian.

Data dalam penelitian ini diperoleh melalui data primer yang dilakukan dengan pemeriksaan slide histopatologi penderita limfadenitis tuberkulosis dan data sekunder yang di dapat melalui rekam medik pasien limfadenitis tuberkulosis tahun 2019-2020 di RSUD Dr. Pringadi, Medan. Data primer dalam penelitian ini, yaitu mengenai data ada tidaknya gambaran nekrosis kaseosa sentral dan data kepadatan limfosit pada limfadenitis TB. Penilaian kepadatan limfosit dilakukan dengan menghitung jumlah sel limfosit pada lima lapangan pandang yang dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis dengan perbesaran kuat (40x) yang bertujuan untuk menghitung jumlah sel limfosit di sekitar area nekrosis. Peneliti akan mencatat jumlah sel limfosit yang telah diperiksa, kemudian menentukan nilai reratanya dan nilai median dari keseluruhan nilai rerata akan di ambil sebagai nilai cutoff point. Pemeriksaan slide histopatologi untuk menilai kepadatan limfosit dan gambaran nekrosis kaseosa sentral dilakukan oleh satu orang pemeriksa yang sama.

Analisis data dilakukan menggunakan SPSS berupa uji deskriptif variabel penelitian (frekuensi dan distribusi) untuk mengetahui karakteristik data. Selanjutnya, uji hipotesis dengan *Chi-Square Fisher Exact*. Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan narasi.

## HASIL

Jumlah pasien yang di diagnosis dengan Limfadenitis TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan Tahun 2019 adalah sebanyak 65 pasien dan Tahun 2020 sebanyak 27 pasien, dan didapatkan sebanyak 30 sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

**Tabel 1.** Distribusi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia

	Karakt eristik	n = 92	%
<b>Jenis Kela min</b>	Laki - laki	43	46,7
	Peremp uan	49	53,3
<b>Usia</b>	0 – 5	4	4,3
	5 – 11	10	10,9
	12 – 16	9	9,8
	17 – 25	23	25,0
	26 – 35	17	18,5
	36 – 45	12	13,0
	46 – 55	6	6,5
	56 – 65	6	6,5
> 65	5	5,4	

Tabel 1. di atas menjelaskan bahwa penderita Limfadenitis TB periode 2019-2020 di RSUD Dr. Pirngadi, Medan lebih banyak terjadi pada perempuan dibanding laki-laki dengan jumlah sampel sebanyak 49 orang (53,3%) dan laki-laki sebanyak 43 orang (46,7%). Sedangkan dari segi usia yang paling banyak mengalami limfadenitis TB adalah pasien dengan rentang usia 17 - 25 tahun yaitu sebanyak 23 orang (25%).

**Tabel 2.** Distribusi Gambaran Nekrosis Kaseosa Sentral

		<b>Nekrosis</b>	<b>n = 30</b>	<b>%</b>
<b>Nekrosis Kaseosa Sentral</b>	Nekrosis (+)		25	83,3
	Nekrosis (-)		5	16,7

Tabel 2. di atas menunjukkan bahwa distribusi gambaran nekrosis kaseosa sentral ditemukan pada 25 sampel (83,3%) dan 5 sampel lainnya (16,7%) tidak ditemukan gambaran nekrosis kaseosa sentral.

**Tabel 3.** Distribusi Gambaran Kepadatan Limfosit

		<b>Limfosit</b>	<b>n = 30</b>	<b>%</b>
<b>Kepadatan Limfosit</b>	Kepadatan Rendah		26	86,7
	Kepadatan Tinggi		4	13,3

Nilai rerata limfosit dari 30 sampel bervariasi antara 19 sampai 79. Sebagai nilai *cutoff point*, digunakan nilai median yaitu 38,0. Kepadatan limfosit dikelompokkan menjadi kepadatan limfosit rendah (nilai rerata limfosit  $\leq 38,0$ ) dan kepadatan limfosit tinggi (nilai rerata limfosit  $> 38,0$ ).

Tabel 3. di atas dapat terlihat bahwa distribusi gambaran kepadatan limfosit rendah ditemukan dalam 26 sampel (86,7%) dan sebanyak 4 sampel (13,3%) dengan kepadatan limfosit tinggi.

**Tabel 4.** Uji *Chi-Square Fisher Exact* Hubungan Nekrosis Kaseosa Sentral dengan Kepadatan Limfosit

		Kepadatan Limfosit				Total	Nilai P
		Rendah		Tinggi			
		N	%	N	%		
Nekrosis Kaseosa Sentral	Nekrosis (+)	24	96	1	4	25	100
	Nekrosis (-)	2	40	3	60	5	100
Total		26	136	4	64	30	100

Berdasarkan tabel 4. uji *chi-square* diatas didapatkan nilai *Fisher's Exact Test Exact Sig. (2-sided)* yaitu 0.009 ( $P < 0.05$ ) yang bermakna terdapat hubungan yang signifikan antara kedua variabel ( $H_0$  ditolak).

## PEMBAHASAN

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat menginfeksi tubuh terutama dengan menghirup organisme yang mengandung droplet nuclei di udara. Telah dilaporkan bahwa tuberkulosis dapat mempengaruhi hampir setiap organ dalam tubuh.<sup>14</sup> *Lymph node disease* (Limfadenitis) adalah manifestasi ekstrapulmoner tuberkulosis yang paling umum terjadi lebih dari 25% dari semua kasus tuberkulosis.<sup>6,14</sup>

Dalam penelitian ini, ditemukan sebanyak sembilan puluh dua pasien dengan limfadenitis TB diidentifikasi. Empat puluh sembilan pasien adalah perempuan (53,3%), dan empat puluh tiga (46,7%) adalah laki-laki. Hasil ini sesuai dengan berbagai literatur yang menyatakan bahwa perempuan lebih mungkin terkena TB dibandingkan laki-laki. Seperti pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Garca di Turki, dimana perempuan lebih banyak menderita LNTB daripada laki-laki dengan rasio (13/8).<sup>14</sup> Alasan hubungan jenis kelamin perempuan dengan LNTB tidak diketahui secara pasti. Namun, satu studi menemukan perbedaan dalam faktor nekrosis tumor dan produksi

interleukin-10 antara kedua jenis kelamin, sehingga menunjukkan bahwa perbedaan ini mungkin berperan dalam kerentanan terhadap limfadenitis TB. Faktor lain yang menjelaskan perbedaan antara jenis kelamin ini termasuk jumlah CD4+ limfosit, faktor endokrin, hormonal, faktor sosial ekonomi dan faktor budaya.<sup>14,15</sup> Secara sosial, di negara berkembang perempuan seringkali memiliki status sosial ekonomi dan gizi yang rendah, yang dapat mempengaruhi respon imun terhadap penyakit. Yang lain menyatakan bahwa wanita lebih sadar akan penampilan mereka dan mengunjungi fasilitas kesehatan lebih awal, sementara pria mengabaikan penyakit mereka sampai pada stadium yang lebih lanjut.<sup>14</sup>

Selain itu, dalam penelitian ini sebagian besar kasus LNTB terjadi pada rentang usia 17-25 tahun yaitu sebanyak 23 sampel (25%). Peringkat kedua, umur 26-35 tahun sebanyak 17 sampel (18,5%), dan pasien LNTB pada umur 36-45 tahun berada pada peringkat ketiga sebanyak 12 sampel (13%). Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa limfadenitis TB yang paling umum terjadi pada dewasa muda

antara usia 15 dan 45 tahun. Hal ini disebabkan oleh peningkatan aktivitas dan kurangnya sanitasi diri pada usia produktif sehingga daya tahan tubuh mudah menurun dan lebih cepat terinfeksi dengan *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>16</sup> Hasil ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya di Rumah Sakit Universitas Gondar di Ethiopia, bahwa usia pasien terbanyak adalah usia 15-24 tahun teridentifikasi dengan LNTB.<sup>17,18</sup>

Limfadenitis TB dapat di diagnosis berdasarkan manifestasi klinis pasien (demam, keringat malam, penurunan berat badan) dan pemeriksaan penunjang, yaitu berupa kultur dan PCR.<sup>19,20</sup> Namun, untuk daerah endemis TB dapat dilakukan pemeriksaan histopatologi dan BTA untuk mendapatkan hasil pemeriksaan dengan jangka waktu yang lebih cepat dibandingkan dengan kultur yang membutuhkan waktu 2-4 minggu untuk menunjukkan hasilnya.<sup>19</sup> Pemeriksaan secara histopatologi dapat ditemukan gambaran *Langhans giant cell*, sel epiteloid, inflamasi granulomatosa, kalsifikasi, dan nekrosis kaseosa yang merupakan bentuk gambaran dari respon imunitas tubuh manusia terhadap patogen.<sup>9,21</sup>

Berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi yang telah dilakukan dalam penelitian ini, ditemukan adanya gambaran nekrosis kaseosa sentral pada 25 sampel dari pasien limfadenitis TB dan 5 sampel lainnya tidak menunjukkan adanya gambaran nekrosis. Terbentuknya nekrosis sentral berhubungan dengan timbulnya hipersensitivitas seluler (*delayed hypersensitivity*) terhadap *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>11</sup> Seperti dalam hasil penelitian yang dilakukan oleh Linawati et al, nekrosis kaseosa

tidak ditemukan pada minggu ketiga, namun pada minggu ke tujuh nekrosis kaseosa sudah tampak di bagian sentral granuloma. Munculnya nekrosis dikaitkan dengan disregulasi metabolisme lipid inang karena interaksi dengan *Mycobacterium tuberculosis* dan mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$  yang merangsang terbentuknya granuloma.<sup>22</sup> Pembentukan granuloma dapat terjadi sebagai bentuk respon imunitas tubuh yang baik, sedangkan pada tubuh yang mengalami *immunocompromised* atau daya tahan tubuh yang menurun maka granuloma tidak terbentuk.<sup>22,23</sup> Selain itu, nekrosis kaseosa sentral tidak selalu terlihat pada biopsi kecil, dan ada kemungkinan kondisi granulomatosa lainnya.<sup>24</sup>

Kepadatan limfosit yang rendah maupun kepadatan limfosit yang tinggi ditemukan memiliki proporsi yang berbeda pada pasien limfadenitis TB. Sebanyak 26 sampel (86,7%) memiliki kepadatan limfosit yang rendah, dan sebanyak 4 sampel (13,3%) dengan kepadatan limfosit tinggi. Peran limfosit terutama limfosit T adalah sebagai mediator paling penting untuk pertahanan tubuh dalam melawan patogen dan limfosit merupakan komponen utama dari sistem kekebalan adaptif.<sup>12</sup> Kepadatan limfosit yang tinggi menggambarkan bahwa sistem imunitas tubuh sedang bekerja dengan baik serta dapat dikaitkan juga dalam proses penyembuhan tuberkulosis. Selain itu, Dalam monitoring perjalanan penyakit, rasio monosit:limfosit dapat digunakan. Pada fase penyembuhan, jumlah monosit berkurang dan limfosit meningkat.<sup>25</sup> Sementara kepadatan limfosit yang rendah dapat menggambarkan bahwa respon imunitas tidak berjalan dengan baik. Risiko terjadinya TB ekstrapulmonal akan meningkat seiring

dengan penurunan atau rendahnya jumlah limfosit T CD4.<sup>23</sup>

Berdasarkan hasil analisis statistik yang telah dijelaskan pada tabel 4.4 hasil penelitian ini mendukung hipotesis awal, yaitu ditemukan adanya hubungan bermakna antara gambaran nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita limfadenitis TB (p-value=0,009). Hal ini menjelaskan bahwa pada pasien limfadenitis TB yang dilakukan pemeriksaan histopatologinya, maka akan ditemukan gambaran berupa nekrosis kaseosa sentral serta kepadatan limfosit dengan proporsi yang berbeda. Kepadatan limfosit tinggi dan rendah juga dapat dikaitkan dengan perkembangan komplikasi ataupun nekrosis dari penyakit limfadenitis TB tersebut. Dalam literatur juga menjelaskan bahwa limfosit yang mengalami penurunan dapat disebabkan oleh apoptosis, nekrosis dan redistribusi sel yang menggambarkan terjadinya disfungsi sistem imun. Berkurangnya jumlah limfosit dapat menjadi penanda independen dari perkembangan komplikasi peradangan, nekrosis dan sepsis.<sup>12</sup>

### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Medan, didapatkan jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 30 sampel. Hasil analisis data yang dilakukan dengan uji *Chi-Square Fisher Exact* didapatkan nilai  $p < 0,005$  sehingga dapat ditarik kesimpulan yaitu terdapat hubungan yang bermakna antara gambaran mikroskopis nekrosis kaseosa sentral dengan kepadatan limfosit pada penderita LNTB di RSUD Dr. Pirngadi Medan tahun 2019-2020.

### SARAN

1. Penelitian selanjutnya sebaiknya menggunakan variasi data penelitian yang lebih banyak lagi agar dapat menghasilkan cakupan data yang lebih banyak.
2. Untuk peneliti selanjutnya dapat meneliti dengan sampel yang lebih banyak lagi untuk dapat melakukan pemeriksaan yang menggambarkan kepadatan limfosit terkait dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien limfadenitis TB.
3. Bagi peneliti berikutnya dapat dijadikan referensi untuk melakukan penelitian selanjutnya.

### DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports>.
2. Holden IK, Lillebaek T, Andersen PH, Bjerrum S, Wejse C, Johansen IS. Extrapulmonary Tuberculosis in Denmark From 2009 to 2014; Characteristics and Predictors for Treatment Outcome. 2019. doi:10.1093/ofid/ofz388.
3. Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary tuberculosis: Pathophysiology and imaging findings. *Radiographics*. 2019;39(7):2023–2037. doi:10.1148/rg.2019190109.
4. Ko Y, Kim C, Park Y, et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Definitive versus Standard Anti-Tuberculosis Therapy in Patients with Tuberculous Lymphadenitis. *J Clin Med*. 2019;8(6):813. doi:10.3390/jcm8060813.
5. Cantres-fonseca OJ, Rodriguez-

- cintrón W, Olmo-arroyo F Del, Baez-corujo S. Extra Pulmonary Tuberculosis : An Overview. :1–16.
6. Mathiasen VD, Andersen PH, Johansen IS, Lillebaek T, Wejse C. Clinical features of tuberculous lymphadenitis in a low-incidence country. *Int J Infect Dis.* 2020;98:366–371. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.011.
  7. Solanki SS. Evaluation of Histological Pattern in Patients Suffering From Tuberculosis with Enlarged Lymph Node : A Hospital Based Study. 2018;4(1):588–590. doi:10.21276/ijmrp.2018.4.1.127.
  8. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2(April 2018). doi:10.1038/nrdp.2016.76.
  9. Di T, Tenggara N, Tahun B, Alfaridzi M, Lestarini IA, Djannah F. Hubungan Jumlah Leukosit Pada Penderita Limfadenitis. 2021;10(2):405–412.
  10. Chapter T. *Immunity to infection.* Vol 2.; 2016. doi:10.1016/0952-7915(89)90159-3.
  11. Muttaqin A. Buku Ajar Asuhan Keperawatan Klien Dengan Gangguan Sistem Pernapasan, Jakarta : Salemba Medika. 2008
  12. Weijian E, Wang Z, Pang M, Lu Y, Fan H. The correlation between platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio with hepatic echinococcosis. *J Inflamm Res.* 2021;14:2403-2409. doi:10.2147/JIR.S304307
  14. Garca MF, Aslan M, Demir G, Bilgen S, Uysal M. Evaluation of the patients with lymph node tuberculosis. 2013;18:118-122.
  15. Khandkar C, Harrington Z, Jelfs PJ, Sintchenko V. Epidemiology of Peripheral Lymph Node Tuberculosis and Genotyping of M. tuberculosis Strains : A Case-Control Study. Published online 2015:1-10. doi:10.1371/journal.pone.0132400
  16. Jniene, A., Soualhi, M., Bouassel, M., Nayme, I., Zahraoui, R., & Iraqui, G. (2010). Epidemiological, therapeutic and evolutionary profiles in patients with lymph node tuberculosis. *Tuberk Toraks*, 58(4), 366-374.
  17. Muluye, D., Biadgo, B., Woldegerima, E., & Ambachew, A. (2013). Prevalence of tuberculous lymphadenitis in Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Public Health*, 13(1), 435.
  18. Rusmini H, Ariza R, Rahayu N, et al. Characteristics of lymphadenitis in hospitalised patients bandar lampung-indonesia. 2019;02(1):14-19.
  19. Abdullah AA, Abdulmageed MU. Tuberculous lymphadenitis in the Baghdad city: A review of 188 cases *International Journal of Surgery Open Tuberculous lymphadenitis in Baghdad city: A review of 188 cases. Int J Surg Open.* 2018;16(January 2019):40-47. doi:10.1016/j.ijso.2018.12.001.
  20. Report C, Sunumu V, Practice F, et al. Children with Mycobacterial Cervical Lymphadenitis: a Case Series. 2016;90(232):27-30.
  21. Deveci HS, Kule M, Kule ZA, Habesoglu TE. Diagnostic challenges in cervical tuberculous lymphadenitis: A review. *North Clin Istanbul.* 2016;3(2):150.
  22. Linawati NM, Mayun IGN, Wiryawan IGNS, et al. Perbedaan Gambaran Histopatologi Granuloma Paru Mencit Setelah Diinfeksi Mycobacterium tuberculosis dan

- atau Intervensi Silika. *J Vet.* 2013;14(1):53-60.
23. Izzati nurina Y. Deskripsi Perbedaan Sitologi Non Granuloma Limfadenitis Tuberkulosis Pada Pasien Hiv Aids : Studi Kasus. *Med Heal Sci J.* 2020;4(1):47-54. doi:10.33086/mhsj.v4i1.1415
24. Fairuz F, Dewi H, Humaryanto H. Profil Ekstra Paru Tuberkulosis Secara Histopatologik Pada Formalin Fixed Paraffin Embedded (Ffpe) Di Provinsi Jambi. *JAMBI Med J “Jurnal Kedokt dan Kesehatan.”* 2020;8(1):60-66. doi:10.22437/jmj.v8i1.9476
25. Oehadian A. Aspek Hematologi TuberKulosis. *Simp Pendidik Kedokt Berkelanjutan 2017.* Published online 2003:9.