

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Sediaan Sitologi**

##### **1. Sitologi biopsi aspirasi jarum halus**

Limfadenopati sering dijumpai dalam praktek klinis. Penggunaan sitologi BAJAH pada pemeriksaan limfadenopati telah menjadi teknik minimal invasif yang dapat diterima dan dipraktekkan secara luas. Hal ini sangat hemat biaya dan akurat sebagai lini pertama untuk pemeriksaan berbagai kondisi inflamasi, gangguan granulomatosa, dan keganasan. Sitologi biopsy aspirasi sangat mudah, cepat, murah, dan dapat diterapkan pada Negara yang berkembang dengan fasilitas yang terbatas sedangkan pada penelitian lain menyimpulkan hal yang berbeda, dimana klinisi harus konsisten untuk melakukan pemeriksaan *M. tuberculosis* pada pembengkakan di leher dan biopsy jarum halus. (Suryadi, Dedi 2017)

Pemeriksaan biopsi aspirasi jarum halus pada kasus limfadenopati kelenjar tiroid merupakan pemeriksaan yang kurang invasive, aman, dan cepat dibandingkan dengan pemeriksaan histopatologi dengan biopsi terbuka. Pemeriksaan BAJAH hanya menyebabkan trauma kecil dan tidak mahal. Dari berbagai kepustakaan pemeriksaan BAJAH mempunyai akurasi diagnosis malignansi yang bervariasi. Akurasi pemeriksaan BAJAH tergantung pada ketepatan pengambilan sampel dan pengalaman ahli sitologi. Diagnosis keganasan pada limfadenopati kelenjar tiroid dengan pemeriksaan histopatologis ditegakkan berdasarkan gambaran morfologis sel, dan perubahan struktur jaringan. Pada pemeriksaan BAJAH dengan hanya melihat gambaran komposisi sel dan morfologi sel diagnosis keganasan dapat juga ditegakkan pada limfadenopati kelenjar tiroid. (Wiganda, 2007)

*Fine needle aspiration biopsy* (FNAB) dapat dilakukan pada lesi yang terletak superfisial dan mudah diakses. Organ tubuh yang sering dilakukan tindakan FNAB adalah tiroid, kelenjar liur, dan kelenjar getah bening superfisial. Untuk lesi/massa yang terletak di dalam yang berdekatan dengan organ vital tubuh, tindakan FNAB dilakukan dengan panduan radiologis. Secara umum hal-hal yang harus diperhatikan dalam melakukan biopsi adalah sebagai berikut : 1)

tinjau indikasi klinis untuk melakukan biopsi untuk memastikan pasien diindikasikan. Lihat gambaran pencitraan sebelumnya jika tersedia untuk memastikan apakah biopsi dapat dilakukan dengan aman menggunakan ultrasonografi. 2) pastikan status koagulasi pasien dalam kisaran yang memungkinkan biopsi dapat dilakukan dengan aman. Jika tidak berkonsultasilah dengan dokter pasien, termasuk ahli hematologi jika diperlukan untuk melihat apakah nilai abnormal dapat diperbaiki. 3) memperoleh informasi yang benar tentang kondisi pasien dan lokasi organ yang akan dilakukan biopsi. 4) lakukan biopsy setelah pemberian anestesi lokal yang sesuai. 5) lakukan perawatan pasien setelah biopsi. 6) tinjau jaminan kualitas laporan patologi untuk menentukan presentasi biopsi yang gagal (Kamelia 2022).

## 2. Teknik pengelolaan sediaan sitologi

### A. Pembuatan sediaan apus hasil FNAB

Untuk pembuatan preparat apus, digunakan kaca objek yang bersih yang sudah diberi label nomor/kode sitologi sesuai dengan nomor yang ada di formulir permintaan FNAB. Prosedur pembuatan apusan hasil aspirasi adalah sebagai berikut : yang pertama yaitu setiap kaca objek yang telah diberi nomor ditetesi dengan 1-2 tetes aspirat kemudian aspirat diapuskan dengan merata pada kaca objek dengan menggunakan kaca objek yang lainnya setelah aspirat merata sediaan apus tersebut harus segera difiksasi dalam alkohol 95% untuk pewarnaan Papanicolaou, sedangkan untuk pewarnaan Giemsa difiksasi dalam methanol setelah dikeringkan terlebih dahulu

B. Faktor-faktor yang perlu diperhatikan untuk keberhasilan pemeriksaan sitology yaitu : Ketepatan pengambilan, metode fiksasi yang benar, cara pengepakan dan pengiriman sampel, prosesing sitologi terutama pewarnaan sampel (untuk ketepatan pengambilan dilaksanakan oleh dokter, dan untuk yang lainnya dilaksanakan oleh teknisi laboratorium)

Hal-hal yang perhatikan dalam pembuatan sitologi dan fiksasinya yaitu : Kaca objek harus benar-benar bersih, diberi label supaya tidak tertukar,  $\frac{3}{4}$  dari luas kaca objek memanjang kita isi apusan yang rata tidak terlalu tebal atau terlalu tipis, lakukan fiksasi sesuai dengan prosedur pewarnaan yang dikehendaki (papanicolaou dan giemsa), larutan yang telah digunakan untuk pewarnaan

Papanicolaou sebaiknya diganti setiap 2minggu atau tergantung banyaknya sediaan, tanda larutan pewarna rusak yaitu apabila warna menjadi keruh. larutan pewarna harus selalu ditutup rapat untuk mencegah penguapan, larutan haematoxylin harris sebaiknya disaring setiap hari, pada pemasangan kaca penutup kaca objek cairan xylol terlebih dahulu di buang karena dapat terjadi rongga-rongga udara, supaya kaca melekat dengan erat dapat dilakukan pemanasan ditempat penghangat atau oven temperatur 37° C

Fiksasi dasar untuk pemeriksaan sitologi berdasar pewarnaan :

a. Pewarnaan Papanicolaou

Preparat apus difiksasi langsung ke alcohol 95% tanpa menunggu kering. Untuk papsmear dan FNAB minimal 15 menit, sedangkan untuk apusan cairan minimal 1 jam.

b. Pewarnaan Giemsa

Preparat apus harus benar-benar kering, kemudian difiksasi minimal 5 menit

3. Macam-macam pewarnaan sitohisto

Pewarnaan pada sediaan apus untuk pemeriksaan sitology bertujuan untuk identifikasi morfologi sel, inti sel maupun sitoplasma sel, sehingga bisa memberikan gambaran menyeluruh kondisi morfologi sel yang diperiksa.

Teknik pewarnaan untuk standar pemeriksaan sitologi yaitu :

1. Pewarnaan Papanicolau

Terdapat lima langkah utama dalam metode pewarnaan papanicolaou, yaitu : Fiksasi, pewarnaan inti, pewarnaan sitoplasma, penjernihan (clearing), dan mounting.

Keuntungan yang diperoleh dari metode pewarnaan papanicolaou ini menurut Mukawi (1989) adalah :

- a. Mewarnai inti sel dengan jelas, sehingga dapat dipergunakan untuk melihat inti apabila terdapat kemungkinan keganasan.
- b. Menggunakan pewarna banding yang berbeda dengan pewarna utama untuk mewarnai sitoplasma, sehingga warna inti tampak lebih kontras.
- c. Warna yang cerah dari sitoplasma memungkinkan dapat dilihatnya sel-sel lain dibagian bawah yang saling bertumpuk.

Prosedur pewarnaan papanicolaou : yang pertama sediaan apusan difiksasi dengan alkohol 95% selama 15 menit minimal, kemudian dicelupkan pada alkohol 80%, 70% dan 50% sebanyak 10 kali celup, dicelupkan pada aquades sebanyak 10 celup, dimasukkan dalam larutan Harris Haematoxylin selama 3-5 menit, kemudian cuci dengan air mengalir, kemudian celupkan dalam larutan HCL 0,25% sebanyak 3-4 celup, cuci dengan air mengalir, celupkan dalam larutan lithium 0,5% 10 kali celup, cuci dengan air mengalir, celupkan dalam larutan alkohol 50%, 70%, 80%, dan 95% masing-masing sebanyak 10 kali celup, OG 6 3-5 menit, celupkan dalam alkohol 95% sebanyak 30 kali celup, EA 50 3-5 menit, alkohol 95% 30 celup, kemudian keringkan di udara, Xylol 3 menit, dan tutup dengan entelan.

## 2. Pewarnaan Giemsa

Pewarnaan Giemsa merupakan teknik pewarnaan untuk pemeriksaan mikroskopik yang namanya diambil dari seorang peneliti malaria yaitu Gustav Giemsa. Pewarnaan Giemsa yang digunakan untuk pemeriksaan sitogenik dan histopatologi parasit memperlihatkan morfologi sel seperti nukleus dan sitoplasma, pewarna ini sangat mudah dilakukan, murah dan membutuhkan waktu 25-30 menit untuk proses pewarnaan (Sari, 2021).

Pewarnaan Giemsa termasuk salah satu pewarnaan sintetis. Prinsip dari pewarnaan Giemsa adalah adanya presipitasi hitam yang terbentuk dari penambahan larutan metilen biru dan eosin yang dilarutkan di dalam methanol. Pewarnaan Giemsa adalah pulasan yang terdiri dari eosin, metilen azur dan metilen biru yang berguna untuk mewarnai sel darah melalui fiksasi dengan metil alkohol (Mukh, 2018)

Langkah-langkah pewarnaan giemsa yaitu : Fiksasi, pewarnaan dengan larutan giemsa, mounting. Untuk prosedur pewarnaan giemsa yaitu yang pertama pastikan sediaan apus telah benar-benar kering kemudian fiksasi dengan methanol selama 5 menit, angkat dan biarkan kering di udara, masukkan kedalam larutan giemsa yang telah diencerkan selama 30 menit, angkat, cuci dengan air mengalir, keringkan di udara, masukkan kedalam xylol biarkan selama 3 menit, tambahkan 1-2 tetes entelan, tutup dengan cover gelas, kemudian yang terakhir bersihkan sisa entelan yang melekat pada kaca objek sehingga preparat siap di beri label.

#### 4. Hasil Pewarnaan

Pewarnaan harus menghasilkan sel yang cukup transparan sehingga specimen yang lebih tebal dengan sel yang tumpang tindih dapat diinterpretasikan. Inti sel harus jernih, berwarna biru-hitam dan polakromatinnukleus harus terdefinisi dengan baik.

#### B. Tuberkulosis Kelenjar

##### 1. Definisi

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat menyerang berbagai organ terutama paru-paru. Berdasarkan atas lokasinya, tuberkulosis dikelompokkan menjadi tuberkulosis paru dan ekstra paru. Tuberkulosis ekstraparu dapat terjadi di berbagai organ seperti kelenjar getah bening, pleura, abdomen, kulit, tulang, sendi, saluran kencing, dan sebagainya. manifestasi ekstra paru yang paling sering di jumpai adalah limfadenitis tuberkulosis yang merupakan proses peradangan pada kelenjar limfe atau kelenjar getah bening akibat aktivitas bakteri penyebab tuberkulosis (Husni, 2017).

Limfadenitis TB merupakan penyakit radang kelenjar getah bening yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Limfadenitis TB terjadi karena bakteri TB yang menyebar dari bagian paru ke kelenjar getah bening melalui system limfatik. Distribusi TB ekstra paru berdasarkan penelitian yang dilakukan di Saudi Arabia mengenai faktor resiko demografis kejadian TB ekstraparu, menunjukkan limfadenitis TB paling sering terjadi (58,1%). Kebanyakan kasus limfadenitis TB pada anak timbul 6-9 bulan setelah infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, tetapi beberapa kasus dapat timbul beberapa tahun kemudian. Kelenjar limfe pada umumnya membesar perlahan-lahan pada stadium awal penyakit., memiliki konsistensi kenyal dan tidak disertai nyeri. Kasus limfadenitis TB ini jika dibiarkan akan menjadi abses disertai dengan terbentuknya fistula ke kulit (Sodikhin, 2021).

Limfadenitis adalah peradangan pada satu atau beberapa kelenjar getah bening. Peradangan tersebut akan menimbulkan hiperplasia kelenjar getah bening hingga terasa membesar secara klinik. Kemunculan penyakit ini ditandai dengan gejala munculnya benjolan pada saluran getah bening misalnya ketiak, leher dan

sebagainya. Kelenjar getah bening yang terinfeksi akan membesar dan biasanya teraba lunak dan nyeri. Kadang-kadang kulit di atasnya tampak merah dan teraba hangat. (Andhika, 2017)

## 2. Epidemiologi

Tuberkulosis dapat melibatkan berbagai sistem organ di tubuh. Meskipun TB pulmoner adalah yang paling banyak, TB ekstrapulmoner juga merupakan salah satu masalah klinis yang penting. Istilah TB ekstrapulmoner digunakan pada tuberkulosis yang terjadi selain pada paru-paru. Berdasarkan epidemiologi TB ekstrapulmoner merupakan 15-20% dari semua kasus TB pada pasien HIVnegatif, dimana limfadenitis TB merupakan bentuk terbanyak (35% dari semua TB ekstrapulmoner). Sedangkan pada pasien dengan HIV-positif TB ekstrapulmoner adalah lebih dari 50% kasus TB, dimana limfadenitis tetap yang terbanyak yaitu 35% dari TB ekstrapulmoner (Sharma, 2004).

Epidemiologi limfadenitis TB bervariasi tergantung pada angka kejadian TB dan tingginya infeksi HIV di suatu negara, misalnya di daerah Afrika dimana insidensi infeksi HIV sangat tinggi, angka kejadian TB pulmoner dan ekstrapulmoner juga sangat tinggi (Clevenbergh, 2010).

Berdasarkan penelitian Dandapat (1990) terhadap 192 pasien limfadenopati perifer dimana 80 pasien dengan limfadenitis TB didapatkan pada usia penderita berkisar 1 sampai 65 tahun, dimana kebanyakan berusia dibawah 30 tahun dan sedikit lebih banyak didapat pada wanita (1,2:1). Tujuh puluh persen pasien adalah dengan status sosioekonomi rendah. Dari 80 pasien, 56 pasien melibatkan kelenjar limfe servikal, 7 pasien kelenjar limfe inguinal, 5 pasien kelenjar limfe aksilaris dan 12 pasien melibatkan kelenjar limfe multipel.

Berdasarkan penelitian dari Maharjan (2009) dari 155 kasus dengan pembesaran kelenjar limfe servikal, 83 kasus (54%) adalah limfadenitis TB, 52 kasus (33%) adalah limfadenitis reaktif dan 17 (11%) kasus adalah metastasis.

## 3. Patogenesis

Patogenesis limfadenitis TB masih belum dipahami secara keseluruhan, masih menjadi perdebatan antara penyakit lokal atau penyakit sistemik. Pada limfadenitis non-tuberkulosis penyebaran bisa melalui gigi karies, mukosa ororofaring, kelenjar saliva, tonsil, gingiva, dan konjunktiva. Mikobakterium bisa

masuk melalui pencernaan karena meminum susu dari sapi yang terinfeksi *M. bovis*.

Limfadenitis TB dapat terjadi selama TB primer atau merupakan reaktivasi dari focus infeksi dorman di paru-paru, kemudian menyebar secara limfogen ke kelenjar getah bening regional kemudian dari nodul limfatikus regional dapat terus menyebar melalui system limfatik ke kelenjar getah bening yang lain.

Penyebaran ke organ lain dapat terjadi secara hematogen, dibawa oleh sel monosit, dan melalui kelenjar getah bening dapat mencapai aliran darah, kemudian dapat menyebar ke seluruh organ. Kelenjar getah bening hillus, mediastinal, dan paratrakheal merupakan kelenjar getah bening pertama tempat penyebaran *M. tuberculosis* dari parenkim paru-paru.

Limfadenitis TB supraklavikula merupakan manifestasi penyebaran melalui limfogen dari paru, karena drainase limfatik dari parenkim paru, sedangkan Limfadenitis TB servikalis dapat merupakan penyebaran dari fokus primer dari tonsil, adenoid sinusoid atau osteomyelitis dari tulang ethmoid. pada TB yang tidak diobati, pembesaran kelenjar getah bening hillus dan para trakheal memberikan gambaran yang jelas pada rontgen dada.

Tahap awal pada keterlibatan kelenjar getah bening superficial, menunjukkan terjadi multiplikasi progresif dari *M. tuberculosis*, hipersensitif tipe lambat atau respon imun seluler, disertai oleh hyperemia, pembengkakan, nekrosis, dan kaseasi di pusat nodus. Keadaan tadi diikuti oleh inflamasi, pembengkakan yang progresif, dan saling menempel dengan nodus yang saling berdekatan dalam satu grup. Adhesi dengan kulit disekitarnya dapat disebabkan indurasi dan perubahan warna kulit menjadi keunguan. Bagian tengah nodus menjadi lembek dan dapat pecah, keluar masuk ke jaringan sekitarnya atau membentuk fistula keluar menembus kulit, seperti pada gambar 2.1 berikut ini.



Sumber : Mohapatra, J Assoc, 2009  
Gambar 2.1 Limfadenitis TB supraklavikula

Granuloma pada limfadenitis merupakan kumpulan beberapa sel radang, terutama makrofag yang matur yang membentuk agregat sebagai respon terhadap sebuah antigen. Antigen dapat berasal dari sebuah bakteri, jamur, benda asing, dan kompleks imun. Tujuan terbentuknya granuloma adalah untuk mengisolasi antigen tersebut dari tubuh host dan memfasilitasi eradikasi antigen tersebut. Reaksi imun penting ini memberikan perlindungan tubuh dari pengenalan antigen, sangat penting dalam kasus infeksi mikobakteri.

Nekrosis pada granuloma menunjukkan agresifitas agen infeksi. Daerah nekrosis tersebut merupakan kumpulan dari sel fagosit yang mengalami nekrosis dan matriks ekstraseluler yang mengalami kerusakan. Nekrosis makrofag merupakan salah satu jalur kematian sel makrofag, dan menunjukkan kegagalan makrofag untuk mengeliminasi *M. tuberculosis*. Nekrosis juga merupakan salah satu mekanisme respon imun seluler atau hipersensitif tipe lambat, untuk mengeliminasi bakteri intraseluler.

Penilaian terhadap lesi granuloma telah dilakukan oleh Ramanathan sejak tahun 1999, yang mencakup identifikasi komponen seluler dari kompleks inflamasi dan penilaian keberadaan nekrosis jaringan. Komponen seluler yang dinilai adalah : adanya *epitheloid cells* (Ecs), *giant Langerhans cells* (GLCs), dan nekrosis.

#### 4. Gambaran Klinis

##### a. Gejala sistemik/umum

Terdapat beberapa gejala sistemik/umum yang sering dijumpai pada penderita tuberculosis kelenjar yaitu : batuk terus-menerus dan berdahak selama tiga minggu/lebih, demam selama tiga minggu/lebih, penurunan nafsu makan, berat



badan turun, rasa kurang enak badan/malaise, lemah, berkeringat di malam hari walaupun tidak melakukan apa-apa.

#### b. Gejala khusus

Terdapat juga beberapa gejala khusus yang sering dijumpai pada penderita tuberculosis kelenjar yaitu : munculnya benjolan-benjolan pada bagian yang mengalami gangguan kelenjar seperti leher, sela paha serta ketiak, ada tanda-tanda radang di daerah sekitar benjolan kelenjar, benjolan kelenjar mudah digerakkan, benjolan kelenjar yang muncul terasa kenyal, membesarnya benjolan kelenjar yang mengakibatkan hari demi hari kondisinya semakin memburuk dan merusak tubuh, benjolan kelenjar pecah dan mengeluarkan cairan seperti nanah kotor, terdapat luka pada jaringan kulit atau kulit yang disebabkan pecahnya benjolan kelenjar getah bening

#### 5. Gambaran sitopatologi

Kriteria diagnosis limfadenitis granulomatosa (tuberkulosis) menunjukkan histiosithistiosit dari tipe epiteloid membentuk kelompokan kohesif dan juga multinucleated giant cells tipe Langhans. Sel-sel epiteloid adalah tanda khas dari FNAB smear. Inti berbentuk elongated, bentuk ini dideskripsikan mirip dengan tapak sepatu. Kromatin inti bergranul halus dan pucat dan sitoplasma pucat tanpa pinggir sel yang jelas. Sel-sel epiteloid limfadenitis granuloma membentuk gumpalan kohesif, beberapa kecil, beberapa besar, mirip granuloma pada pemotongan jaringan. dapat dijumpai beberapa multinucleated Langhans giant cells dan terkadang tidak dijumpai. Dijumpai nekrosis sentral pada kelompokan yang besar, fibrinoid atau kaseosa. Material kaseosa bergranul dan eosinofilik pada smear.

Granuloma dengan nekrosis kaseosa merupakan tanda limfadenitis tuberkulosis. Dijumpai kelompokan seperti granuloma kohesif dari sel-sel epiteloid di dalam nekrosis dan pewarnaan dengan AFB perlu dilakukan pada semua kasus limfadenitis granulomatosa. AFB terlihat pada direct smear dan kultur dari aspirat. Smear dari lymph node tuberkulosis terkadang hanya menunjukkan polimorfisme dan debris nekrotik tanpa histiosit, terutama pada pasien immunocompromised (Koss, 2006).

Smear dikatakan positif TB jika dijumpai granuloma sel epiteloid, dengan atau tanpa multinucleated giant cell dan nekrosis kaseosa atau jika acid-fast bacilli terlihat. Granulomata secara sitologi dikenal dengan adanya agregat-agregat histiosit dengan atau tanpa berhubungan dengan multinucleated giant cell. Latar belakang nekrotik yang kotor kemungkinan adalah kaseosa dan menunjukkan tuberkulosis (Koo, 2006)

### C. Kerangka konsep

