

KARAKTERISTIK HASIL PEMERIKSAAN SITOLOGIK DAN PCR DARI ASPIRAT FINE NEEDLE ASPIRATION (FNA) PEMBESARAN KELENJAR GETAH BENING LEHER DENGAN DIAGNOSIS KLINIS TUBERKULOSIS KELENJAR

Ni Wayan Winarti, Ni Putu Sriwidayani

Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Diagnosis TB kelenjar sampai saat ini masih merupakan masalah, karena lesi bersifat pausibasiler. Pemeriksaan baku emas biopsi histopatologik relatif mahal dan lama, sehingga sering digantikan dengan FNA. Dari aspirat FNA dapat dilakukan pemeriksaan sitologi dan PCR, namun belum tersedia data tentang karakteristik hasil pemeriksaan kedua metode ini. Karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk menunjang pengembangan ilmu maupun peningkatan pelayanan kesehatan kepada masyarakat. Penelitian ini bersifat *cross sectional*, dilakukan mulai 1 Januari 2011-31 Desember 2011 di laboratorium Patologi Anatomi FK Unud/RSUP Sanglah dan laboratorium Biomolekuler FK Unud. Sampel adalah penderita yang secara klinis didiagnosis TB kelenjar dan memenuhi kriteria eligibilitas. Selama kurun waktu 6 bulan, diperoleh 46 kasus terdiri dari 30 orang (65%) wanita dan 16 orang (35%) pria, dengan rentang umur 5 sampai 83 tahun. Kelompok umur tertinggi yaitu 30-39 tahun (39%). Hasil pemeriksaan sitologik positif TB ditemukan pada 22 kasus (48%), sedangkan PCR semuanya negatif (DNA *M. tuberculosis* tidak terdeteksi). Karakter pembesaran kelenjar antara sitologi TB dan bukan TB berbeda signifikan dalam hal rasa nyeri, namun tidak berbeda dari segi jumlah kelenjar yang membesar, lokasi, sifat, fiksasi maupun awitannya. Tidak tampak pula perbedaan signifikan dari hasil pemeriksaan sitologik antara kelenjar dengan skor 1-3 dengan skor 4-6, jika setiap karakter klinis diberi skor 1. Dari penelitian ini disimpulkan bahwa untuk mendeteksi TB kelenjar dari spesimen FNA, pemeriksaan sitologik menunjukkan hasil lebih baik daripada PCR. [*MEDICINA. 2012;43:153-7*].

Kata kunci: TB kelenjar, FNA, sitologi, PCR

THE CHARACTERISTIC OF CYTOLOGICAL AND PCR TESTS RESULT OF FINE NEEDLE ASPIRATION (FNA) SPECIMEN FROM NECK LYMPH NODE/S ENLARGEMENT CLINICALLY DIAGNOSED AS TUBERCULOUS LYMPH ADENITIS

Ni Wayan Winarti, Ni Putu Sriwidayani

Department of Anatomical Pathology, Medical School, Udayana University / Sanglah Hospital Denpasar

ABSTRACT

Diagnosis of Tuberculous (TB) lymph adenitis is still problematic due to paucibacillar. Since histopathological biopsy examination is relatively expensive and needs times, FNA is being more frequently chosen. The specimen from FNA can be processed for cytological and PCR tests, but there is no data available describe the characteristic of the result of both methods. Hence, study is needed in order to improve knowledge and health services. A cross sectional study had been conducted from January 1st until December 31st, 2011, at Anatomical Pathology Laboratory of Medical School of Udayana University/Sanglah Hospital and Biomolecular Laboratory of Medical School of Udayana University. The subjects were all patients with clinical diagnosis TB lymph adenitis who met the eligibility criteria. During 6 months, there were 46 patients included in the study. They were 65% female and 35% male. The age was ranging from 5 years old until 83 years old and 30-39 years old age group was the highest in number (39%). Positive cytology result was found in 22 cases (48%), while PCR test revealed no positive result. There was significant difference between positive and negative cytology test in pain sensation category, conversely in onset, number of enlarged lymph node/s, localization, conglomeration and fixation categories. If every single clinical character was marked with score 1, node/s with accumulative scores 4-6 showed no different cytology result with node/s with score 1-3. This study shows that in detecting TB lymph adenitis using FNA specimen, cytology test was better than PCR. [*MEDICINA. 2012;43:153-7*].

Keywords: TB lymph adenitis, FNA, cytology, PCR

PENDAHULUAN

Menegakkan diagnosis tuberkulosis (TB) kelenjar hingga saat ini masih merupakan masalah. Kriteria diagnosis berdasarkan temuan klinis saja, hanya menunjukkan angka sensitifitas dan spesifisitas yang rendah dan memungkinkan terjadinya overdiagnosis terutama di negara-negara endemik TB. Diagnosis berdasarkan pemeriksaan mikrobiologik dengan pulasan khusus untuk basil tahan asam (BTA) juga menunjukkan angka sensitifitas yang rendah mengingat TB kelenjar kebanyakan bersifat pausibasiler, sementara pulasan BTA hanya mampu mengidentifikasi BTA dengan jumlah minimal lebih dari 10⁴ per sediaan atau 10⁴ basil per ml spesimen. Demikian juga halnya dengan biakan. Karena itu, WHO merekomendasikan diagnosis TB kelenjar berdasarkan gambaran biopsi histopatologi, yaitu berupa bangunan granuloma dengan nekrosis kaseosa.¹⁻³

Karena mahal dan membutuhkan waktu lama, pemeriksaan biopsi histopatologi seringkali digantikan dengan pemeriksaan fine needle aspiration (FNA). Selain pemeriksaan sitologik, dari aspirat FNA juga dapat dilakukan pemeriksaan PCR untuk mendeteksi DNA Mycobacterium tuberculosis.^{4,5} Di RSUP Sanglah belum tersedia data tentang karakteristik hasil pemeriksaan sitologik maupun PCR dari aspirat FNA pada kasus-kasus yang secara klinis diduga suatu TB kelenjar. Karena itu dilakukan penelitian ini, untuk dapat dijadikan data dasar untuk penelitian lebih

lanjut, untuk pengembangan keilmuan maupun peningkatan kualitas pelayanan kesehatan masyarakat, khususnya penderita TB kelenjar.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan cross sectional. Subyek penelitian adalah pasien-pasien dengan diagnosis klinis TB kelenjar, yang dikirim oleh klinisi ke laboratorium Patologi Anatomi FK Unud / RSUP Sanglah untuk menjalani pemeriksaan sitologi FNA. Besar sampel adalah semua subyek penelitian yang menjalani pemeriksaan FNA mulai tanggal 1 Januari 2011-30 Juni 2011. Sampel penelitian harus memenuhi kriteria eligibilitas. Kriteria eksklusi terdiri dari pasien dengan lesi neoplastik, pasien yang sudah pernah didiagnosis TB, pasien yang sudah pernah atau sedang mendapat pengobatan anti-TB dan pasien yang mengalami hematoma atau rasa nyeri mengganggu sehingga tidak memungkinkan untuk dilakukan FNA berulang. Pasien (atau keluarganya) diberikan informed consent terlebih dahulu, sebelum menandatangani lembar persetujuan.

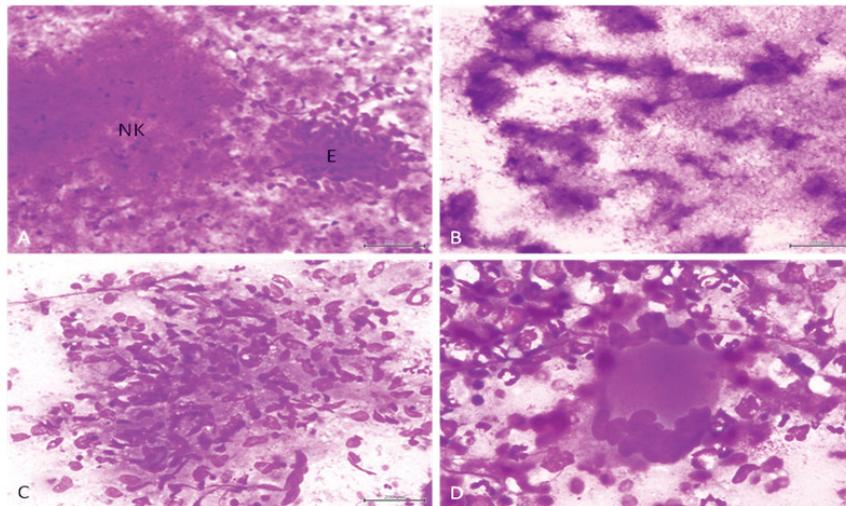
Pada semua subyek penelitian dilakukan 3-5 kali tindakan FNA. Aspirat dari

satu sampai tiga FNA pertama langsung diteteskan pada kaca obyek, dibuat menjadi sediaan apus dengan pulasan diff quick. Setiap sediaan dievaluasi secara terpisah oleh tiga orang ahli patologi anatomi, untuk mengidentifikasi sel-sel atau komponen lain yang tampak secara mikroskopis sehingga diperoleh diagnosis sitologik, TB atau bukan TB. Jika ada perbedaan diagnosis antara ketiga pembaca sediaan, maka diagnosis yang digunakan adalah diagnosis yang disetujui oleh dua orang pembaca. Adapun kriteria diagnostik TB yaitu bangunan granuloma yang tersusun atas sel-sel epiteloid histiosit dan nekrosis kaseosa.^{3,6} Jika salah satu atau kedua komponen tersebut tidak tampak, kasus didiagnosis bukan TB. Dua FNA berikutnya untuk pemeriksaan PCR. Aspirat ditampung dalam tabung ependorf yang mengandung cairan NaCl 0,9% steril. Sampel segera dikirim ke laboratorium biomolekuler FK Unud untuk pemeriksaan PCR. Hasil pemeriksaan dibedakan menjadi dua, yaitu TB (+) jika DNA Mycobacterium tuberculosis terdeteksi, TB (-) jika tidak terdeteksi.

Data yang diperoleh ditabulasi untuk mendapatkan data deskriptif. Hubungan antara temuan klinis dan sitologi, dianalisis dengan uji

Tabel 1. Distribusi kasus berdasarkan kelompok umur

Umur (tahun)	Jumlah n	Persentase %
0-9	2	4
10-19	8	18
20-29	11	24
30-39	18	39
40-49	4	9
50-59	2	4
≥60	1	2
Jumlah	46	100



Gambar 1. Gambaran sitologik FNA kelenjar getah bening leher. A. Nekrosis kaseosa (NK) berdampingan dengan granuloma sel epiteloid (E), B. Nekrosis kaseosa, C. Granuloma sel epiteloid, D. Sel datia berinti banyak, tipe Langhans.

statistik chi-square test atau Fisher exact test, dengan nilai $P < 0,05$.

HASIL

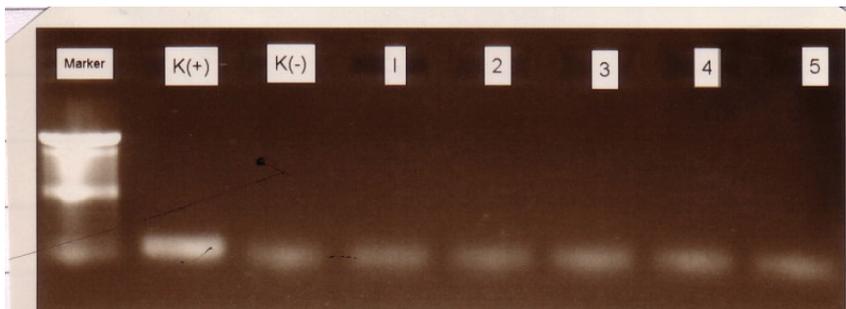
Selama periode 1 Januari 2011-30 Juni 2011, terdapat 46 kasus yang memenuhi kriteria sebagai sampel, terdiri dari 30 orang (65%) wanita dan 16 orang (35%) pria. Umur termuda 5 tahun dan tertua 83 tahun. Distribusi umur dapat

dilihat pada **Tabel 1**, sedangkan contoh gambaran sitologik FNA dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Dari 46 kasus dengan diagnosis klinis TB kelenjar, ternyata sebesar 22 kasus (48%) menunjukkan hasil sitologi TB positif, sedangkan sisanya (52%) bukan TB. Distribusi kasus berdasarkan gambaran sitologik dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Distribusi kasus berdasarkan gambaran sitologik FNA

Gambaran sitologik	Jumlah	Persentase
	n	%
Nekrosis kaseosa (+), sel epiteloid (-)	2	4
Nekrosis kaseosa (-), sel epiteloid (+)	13	28
Nekrosis kaseosa (+), sel epiteloid (+)	22	48
Nekrosis kaseosa (-), sel epiteloid (-)	9	20
Jumlah	46	100



Gambar 2. Hasil pemeriksaan PCR aspirat kasus 1,2,3,4 dan 5 tampak negatif.

Pemeriksaan PCR terhadap aspirat FNA semuanya menunjukkan hasil negatif (DNA Mycobacterium TB tidak terdeteksi) (**Gambar 2**).

Secara klinis, pembesaran kelenjar yang dicurigai TB mempunyai karakter: multipel, awitan kronis (lebih dari 2 minggu), unilateral, menyatu, terfiksir, dan tanpa rasa nyeri. Jika masing-masing karakter diberi skor 1, maka didapat distribusi kasus seperti **Tabel 3** di bawah ini.

Tampak bahwa kebanyakan subyek menunjukkan skor 4 (37%), diikuti oleh subyek dengan skor 3 (24%) dan skor 5 (21%).

Hubungan antara karakter pembesaran kelenjar dengan hasil pemeriksaan sitologi dapat dilihat pada **Tabel 4**. Tampaknya tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok sitologi positif dan negatif dalam hal awitan, jumlah kelenjar yang membesar, sifat konglomerasi, fiksasi dengan jaringan sekitar serta lokasi kelenjar. Perbedaan bermakna hanya tampak pada karakter rasa nyeri. Dan jika dikelompokkan dengan sistem skor, tidak tampak perbedaan bermakna antara kelenjar dengan skor 1-3 dengan skor 4-6.

DISKUSI

Penyakit TB, baik TB paru maupun luar paru, dapat terjadi pada semua umur dan kedua jenis kelamin. Serupa dengan penelitian lain, rentang umur kasus pada penelitian ini sangat lebar, dengan umur termuda 5 tahun, tertua 83 tahun dan jumlah kasus tertinggi pada kelompok umur 30-39 tahun (39%). Pada penelitian ini,

Tabel 3. Distribusi kasus berdasarkan skor karakter pembesaran kelenjar

Skor	Jumlah n	Persentase %
1	2	4
2	3	7
3	11	24
4	17	37
5	10	21
6	3	7
Jumlah	46	100

Tabel 4. Perbandingan karakter klinis antara sitologi TB dan bukan TB

Karakteristik	Sitologi		Nilai uji statistik	p
	TB	Bukan TB		
Awitan *				
< 2 minggu	1	5	2,685	0,114
≥ 2 minggu	21	19		
Lokasi			0,031	0,86
Unilateral	16	18		
Bilateral	6	6		
Jumlah			0,046	0,83
Tunggal	8	8		
Multipel	14	16		
Sifat			0,001	0,98
Menyatu	12	13		
Tidak menyatu	10	11		
Fiksasi			0,006	0,94
Terfiksir	14	15		
Tidak terfiksir	8	9		
Rasa nyeri			4,207	0,04
Nyeri	10	18		
Tidak nyeri	12	6		
Skor klinis			5,123	0,190
1-3	4	12		
4-6	18	12		

Catatan : * diuji dengan Fisher Exact test.

kasus lebih banyak wanita, namun pada penelitian lain ditemukan lebih banyak laki-laki atau hampir sama antara laki-laki dan wanita.⁷⁻⁹

Dari 46 kasus dengan klinis TB kelenjar, hanya 22 kasus (48%) yang menunjukkan diagnosis TB secara sitologik, dengan kriteria bangunan granuloma yang tersusun atas sel-sel epiteloid dan nekrosis kaseosa. Sel-sel epiteloid mempunyai ciri-ciri morfologik sitoplasma luas berwarna eosinofilik, inti sel tampak memanjang dengan kromatin

halus. Sel-sel ini tampak berkelompok membentuk bangunan granuloma, namun kadang tampak tersebar sebagai sel-sel individual (**Gb.1C**). Beberapa sel epiteloid dapat mengalami fusi menjadi satu sel berukuran besar disebut sel datia Langhans. Sel ini bersitoplasma luas eosinofilik, inti banyak dan berderet di bagian tepi sel (**Gb.1D**), sedangkan nekrosis kaseosa ditandai dengan gambaran material amorfus (tanpa struktur), terpulas eosinofilik (**Gb.1B**).^{3,6}

Pada kasus-kasus yang tidak menunjukkan kedua struktur tersebut atau hanya menunjukkan salah satu saja dari struktur tersebut dianggap bukan TB, karena ada kemungkinan positif palsu lebih besar. Nekrosis tanpa sel epiteloid bisa saja mengelirukan dengan nekrosis pada neoplasma misalnya, sedangkan sel-sel epiteloid tanpa nekrosis kaseosa, masih perlu didiagnosis banding dengan sarkoidosis, granuloma karena jamur, dan lain-lain.⁹⁻¹¹

Penelitian oleh Mirza, dkk⁴ menemukan hasil sitologi positif pada 77% (37 kasus) dari 48 subyek penelitian, di mana dengan pengecatan Ziehl Nielson teridentifikasi BTA positif pada 42% (20 kasus) dan BTA negatif pada 35% (17 kasus). Terdapat perbedaan yang cukup tinggi antara hasil penelitian ini dengan penelitian Mirza, dkk. karena perbedaan pulasan yang dipakai. Walaupun diff quick dan papanicolaou menunjukkan akurasi yang sama untuk menampilkan sel-sel epiteloid, perbedaan dapat terjadi karena Mirza menyertakan pulasan Ziehl Nielsen untuk mengidentifikasi BTA.⁴ Selain itu, hasil negatif palsu dapat terjadi pada kasus-kasus dengan diagnosis hiperplasia reaktif karena gambaran hiperplasia reaktif dapat terjadi bersamaan dengan TB.^{3,6}

Hasil pemeriksaan PCR menunjukkan DNA bakteri M. tuberculosis tidak terdeteksi pada semua sampel. Metode pengambilan sampel maupun prosedur pemeriksaan laboratorium sudah dilakukan sesuai standar. Sementara itu, pada penelitian lain, hasil sangat bervariasi dari 33%

hingga lebih dari 90%.^{1,4,7} Hasil negatif ini mungkin terjadi karena bagaimanapun FNA merupakan metode biopsi yang bersifat blind. Sementara itu, TB kelenjar bersifat pausibasiler. Jika bakteri tidak teraspirasi saat FNA dilakukan, tentunya PCR tetap menunjukkan hasil negatif.

SIMPULAN

Pemeriksaan sitologik FNA menunjukkan hasil positif pada 48% kasus dengan diagnosis klinis TB kelenjar, sedangkan PCR 0%. Ini berarti, dengan aspirat FNA, pemeriksaan PCR tidak lebih superior daripada sitologi. Namun demikian, pemeriksaan sitologi juga menunjukkan beberapa kelemahan. Untuk itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk meningkatkan akurasi diagnosis TB kelenjar.

PERNYATAAN TERIMA KASIH

Pernyataan terima kasih penulis tujukan kepada Bapak Dekan dan unit Litbang FK UNUD/RSUP Sanglah atas bantuan dana serta kemudahan lain yang diberikan sebelum dan selama proses penelitian ini berlangsung. Terima kasih kepada Bapak Direktur RSUP Sanglah yang telah memberikan izin dilakukannya penelitian ini di lingkungan RSUP Sanglah.

DAFTAR PUSTAKA

- Mudduwa LKB, Nagahawatte ADS. Diagnosis of Tuberculous Lymphadenitis: Combining Cytomorphology,

- Microbiology and Molecular Techniques – A Study from Sri Lanka. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2008;51(2):195-7.
- Yassin MA, Olobo JO, Kidane D, Negesse Y, Shimeles E, Tadesse A, dkk. Diagnosis of tuberculous lymphadenitis in Butajira, rural Ethiopia. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2003;35(4):240-3.
- McAdam AJ, Sharpe AH. Infectious Diseases. Dalam: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, penyunting. *Pathologic Basis of Diseases*. Edisi ke-8. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. h. 366-72.
- Mirza S, Restrepo BI, McCormick JB, Fisherhoch SP. Diagnosis of Tuberculosis Lymphadenitis Using a Polymerase Chain Reaction on Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2003;69(5):461-5.
- Nataraj G, Kurup S, Pandit A, Mehta P. Correlation of fine needle aspiration cytology, smear and culture in tuberculous lymphadenitis: a prospective study. *Brief Report*. 2002;48(2):113-6.
- Orell SR, Sterrett GF, Whitaker D. The Techniques of FNA Cytology. In: Orell SR, editor. *Fine Needle Aspiration Cytology*. Edisi ke-4. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. h. 83-124.
- Reksoprawiro S, Winantyo S, Notosoehardjo I. Polymerase Chain Reaction (PCR) for the Diagnosis of Cervical Tuberculous Lymphadenitis (diakses tanggal 21 Oktober 2009). Diunduh dari: <http://www.fk.unair.ac.id/scientific-papers/senior-professional-lecture-scientific-papers>.
- Masud KU, Wadood AU, Sanaullah, Baloch MA, Mirza JA, Sahibzada NJ. Role of FNA in the Diagnosis of Tuberculous Lymphadenitis. *Biomedica*. 2004;15:54-9.
- Mustafa T, Wiker HG, Mfinanga SGM, Mørkve O, Sviland L. Immunohistochemistry using a Mycobacterium tuberculosis complex specific antibody for improved diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Modern Pathology*. 2006;19:1606–14.
- Mustafa T, Mogga SJ, Mfinanga SGM, Morkye O, Sviland L. Immunohistochemical analysis of cytokines and apoptosis in tuberculous lymphadenitis. *Immunology*. 2006;117(4):454-62.
- Bilaçeroglu S, Günel O, Çagirici U, Mehta C. Transbronchial Needle Aspiration in Diagnosing Intrathoracic Tuberculous Lymphadenitis. *Chest*. 2004;126:259-67.