

Karya Tulis Akhir PPDS I Ilmu Bedah Umum

**UJI AKURASI DIAGNOSTIK ANTARA PEMERIKSAAN
SITOLOGI DAN POLIMERASE CHAIN REACTION SECARA ASPIRASI
JARUM HALUS PADA LIMFADENITIS TUBERKULOSA LEHER**

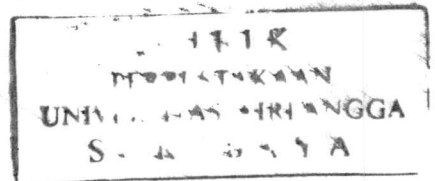


PPDS.IB. 31/10

4/10
U

Oleh :

dr. Tjahjo Winantyo



Pembimbing :

dr. Soenarto Reksoprawiro, SpB.Onk

Dr. Indrayana NS, dr, DSF, DFM

LABORATORIUM ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA/ RSUD DR. SOETOMO

SURABAYA

2002

**UJI AKURASI DIAGNOSTIK ANTARA PEMERIKSAAN SITOLOGI DAN
POLIMEASE CHAIN REACTION SECARA ASPIRASI JARUM HALUS
PADA LIMFADENITIS TUBERKULOSA LEHER**

KARYA TULIS

Telah disetujui
Panitia Penguji pada tanggal 24 Juli 2002
Memenuhi Persyaratan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah
FK Unair / RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Oleh :

Dr. Tjahjo Winantyo

Pembimbing :



Dr. Sunarto Reksoprawiro, SpB.Onk



DR.dr. Indrayana, DSF, DFM

Mengetahui :

Ketua Program Studi Ilmu Bedah Umum
FK Unair / RSUD Dr. Soetomo Surabaya



Dr. Sunarto Reksoprawiro, SpB. Onk

**Uji Akurasi Diagnostik Antara Pemeriksaan Sitologi Dan Polimerase Chain
Reaction Secara Aspirasi Jarum Halus Pada Limfadenitis Tuberkulosa Leher**

Karya Akhir PPDS I

Telah Disetujui Oleh

Panitia Penguji Pada Tanggal 24 juli 2002

Memenuhi Persyaratan Untuk Mendapatkan Keahlian

Dibidang Ilmu Bedah Umum PPDS I FK Unair / RSUD dr. Soetomo Surabaya

Panitia penguji Karya Akhir

Ketua : Dr. Sunarto Reksoprawiro, SpB.Onk

Anggota : 1. Prof. DR.dr. IDG. Sukardja, SpB.Onk

2. DR. Dr. med Paul Tahalele, SpB.TKV

3. DR. Dr. Indrayana, DSF,DFM

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa berkat rahmat dan petunjuk-Nya sehingga kami telah dapat menyelesaikan karya tulis ini. Penelitian ini sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I di bidang Ilmu Bedah Umum di Laboratorium / SMF Ilmu bedah Fakultas kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Karya tulis akhir ini berjudul uji Akurasi Diagnostik Antara Pemeriksaan Sitologi dan Polimerase Chain Reaction Secara Aspirasi Jarum Halus Pada Limfadenitis Tuberkulosa Leher. Dasar pemikiran penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan sarana diagnostik penunjang untuk limfadenitis tuberkulosa leher yang memiliki akurasi yang tinggi.

Dalam kesempatan ini, kami menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. dr. Sunarto Reksoprawiro, SpB. Onk Ketua Program Studi Ilmu Bedah Umum FK Unair sekaligus sebagai pembimbing dalam penelitian ini, yang dengan penuh pengertian, kesabaran dan ketelitian seorang guru yang telah banyak meluangkan waktu dan pikiran dalam membimbing penyelesaian karya tulis akhir ini.

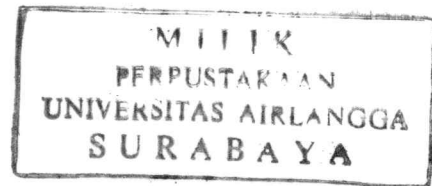
2. Dr. Indrayana NS, dr, DSF, DFM selaku pembimbing kami dalam penelitian ini.
3. DR. Dr. med Paul Tahalele selaku pimpinan Lab. / SMF Ilmu Bedah, atas kesempatan yang diberikan pada kami untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan ini serta bimbingan dan arahnya pada penelitian ini.
4. Prof. DR.dr. IDG. Sukardja atas arahan dan bimbingan yang diberikan pada penelitian kami.
5. Prof. Dr. Soegeng Soekamto M, MS, SpPA, Ph.D, Dr. J.H. Lunardhi, SpPA, FIAC, Dr. Tulus Panuwun, SpPA, MS, Dr. Troef Soemarno, SpPA, MS, Dr. Willy Sandhika, M.SI, SpPA dari Lab. Patologi Anatomi yang telah membantu dalam penelitian ini.
6. Dr. Jatno selaku Ketua TKP PPDS I yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk menjalani PPDS I Ilmu Bedah.
7. Seluruh Senior dan Staf dilingkungan Lab. / SMF Bedah FK Unair RSUD Dr. Soetomo yang telah memberi bimbingan dan membantu kelancaran pendidikan kami.
8. Dr. Abdus Sjukur selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti pendidikan keahlian dan melakukan penelitian di rumah sakit ini.
9. Seluruh penderita dan keluarganya khususnya yang telah bersedia kami lakukan penelitian, kami mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya serta rasa hormat setulusnya.

10. Istri, anak-anak dan orang tuaku yang telah memberikan semangat, dorongan, pengertian serta kasih sayang selama kami menjalani pendidikan sampai selesai penelitian ini.
11. Teman sejawat residen bedah, paramedis dan seluruh karyawan di lingkungan Lab. / SMF Ilmu Bedah RSUD Dr. Soetomo / FK Unair atas kerjasamanya.
12. Semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

Akhirnya pada kesempatan ini kami menyampaikan permohonan maaf kepada semua pihak atas kesalahan dan kekhilafan selama kami menyelesaikan karya tulis akhir dan pendidikan ini. Kami mohon saran dan kritik untuk kesempurnaan karya tulis akhir ini, semoga karya tulis ini bermanfaat bagi sesama.

Surabaya, 26 Juli 2002

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
ABSTRACT	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	6
I.3. Kerangka Konseptual	6
BAB II TUJUAN, MANFAAT DAN HIPOTESIS PENELITIAN	7
II.1. Tujuan Penelitian	7
II.2. Manfaat Penelitian	7
II.3. Hipotesis	7
BAB III TINJAUAN KEPUSTAKAAN	8
III.1. Morfologi dan Struktur Basil Tahan Asam	8
III.2. Limfadenitis Tuberkulosa	10
III.3. Penggunaan Polymerase Chain Reaction untuk Mendeteksi kuman	

	Mycobacterium Tuberkulosa	19
III.4.	Pemeriksaan Fine Needle Aspiration Biopsy pada Limfadenitis Tuberculosis	29
BAB IV	METODE PENELITIAN	34
IV.1.	Rancangan Penelitian	34
IV.2.	Populasi	34
IV.3.	Sampling	34
IV.4.	Kriteria Penelitian	35
IV.4.1.	Kriteria Subyek	35
IV.4.2.	Kriteria Ekslusi	35
IV.5.	Kerangka Operasional	36
IV.6.	Definisi Operasional	36
IV.7.	Prosedur Operasional	37
IV.8.	Jadwal Penelitian	38
IV.9.	Biaya Penelitian	38
BAB V	HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA	39
V.1.	Hasil Penelitian	39
V.2.	Analisa Data	44
BAB VI	PEMBAHASAN	49

BAB VII RINGKASAN	55
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	58
DAFTAR PUSTAKA	60

DAFTAR TABEL

1	Tabel 1.	Keuntungan dan kerugian PCR dan Sitologi	5
2	Tabel 2.	Terapi fase intensif jangka pendek	18
3	Tabel 3.	Terapi fase lanjutan jangka pendek	18
4	Tabel 4.	Terapi jangka panjang	19
5	Tabel 5.	Distribusi umur dan jenis kelamin	41
6	Tabel 6.	Distribusi lokasi pembesaran kelenjar getah bening leher menurut umur	41
7	Tabel 7.	Korelasi antara LED dan histopatologis.....	42
8	Tabel 8.	Korelasi hasil pemeriksaan PCR dan histopatologis.....	42
9	Tabel 9.	Korelasi hasil pemeriksaan sitologis dan histopatologis.....	43
10	Tabel 10.	Kesembuhan luka operasi pada hari ke-7.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

1	Surat Persetujuan mengikuti penelitian	Lampiran 1
2	LPD	Lampiran 2
3	Daftar nama penderita dan hasilnya	Lampiran 3
4	Daftar Singkatan	Lampiran 4

ABSTRACT

Background. Until to day, establishing the diagnosis of tuberculosis remains a challenge, because of the difficulty in detecting acid-fast bacilli on stained slides and the arduous task of making the bacterial strain grow in the culture media. Besides studies of fine needle biopsy cytology and histopatology via open biopsy, the PCR test is currently being developed to meet this challenge. PCR is a method which amplifies microbial DNA fragments, complementary to primer, which in this case is tuberculosis.

Objective. The purpose of this study is to compare the sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value between cytology and PCR examinations in which the specimens were obtained through fine needle aspiration of cervical chronic lymphadenitis.

Material and Method. A prospective study was performed on 22 patients with cervical chronic lymphadenitis. The cytologic and PCR examinations of the specimen obtained from fine needle aspiration were carried out. Furthermore, an open biopsy to remove the lymph node which has been punctured in fine needle aspiration procedure was done, and then the lymph node was divided into 2 portion. The histopathologic examination was performed on one part and PCR examination was performed on the other. This study was accomplished from January to March 2002 in Dr Soetomo Hospital Surabaya. The significance of the tests value were determined through statistical analysis, using the chi-square test.

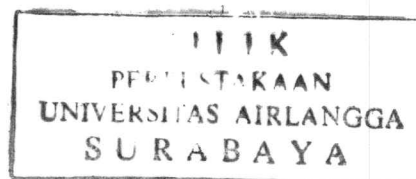
Results. The cytologic examination showed 86.7 % sensitivity, 71.4 % specificity, 86.7 % positive predictive value, 71.4 % negative predictive value, and 81.82 % accuracy. The PCR has 100 % sensitivity, 14.3 % specificity, 71.4 % positive predictive value, 100 % negative predictive value and 72.73 % accuracy. There was no significant difference between the results of the cytologic and histopathologic examinations ($p = 0,003216$), whereas the significant difference was proven between the result of PCR and histopathologic examinations ($p = 0,067028$).

Conclusion. The specificity, positive predictive value and accuracy of cytologic examination are superior to those of PCR but the sensitivity and negative predictive value of PCR is better than cytologic examination.

Key Words : Tuberculosis, lymphadenitis, cytology, PCR.

BAB I

PENDAHULUAN



I.1. Latar Belakang

Menurut WHO, tuberkulosis (tbc) masih merupakan penyakit infeksi yang mematikan didunia yakni sebanyak 3 juta orang pertahun. Tiap tahun terdapat 8 juta kasus baru tbc dengan 20 juta kasus aktif dan 1,7 milyar (1/3 populasi manusia didunia) telah dan sedang terinfeksi kuman tuberkulosa. Kematian kasus tbc banyak di negara berkembang diantaranya 1,8 juta tiap tahun di asia. Angka prevalensi tbc di Indonesia sebesar 3 %.¹ Organisasi kesehatan dunia (WHO) memperkirakan di Indonesia terjadi 175.000 kematian pertahun akibat tbc dan 445.000 kasus tbc pertahun, 75 % kasus berusia produktif (15-49 th), 50 % tidak terdiagnosa dan baru 20 % yang tercakup dalam program pemberantasan tbc oleh pemerintah. Menurut Farer, 10 % tuberkulosis mengenai organ ekstra pulmonal.²

Riwayat penyakit tuberkulosis dimulai dari penemuan kuman tuberkulosa oleh Robert Koch tahun 1882.^{3,4} Setelah penemuan itu mulailah dikembangkan berbagai tehnik diagnosis penyakit ini. Sedangkan diagnosa pasti infeksi tuberkulosis adalah ditemukannya kuman pada hapusan tahan asam atau dari kultur mikro organisme.^{5,4,6}

Pada tuberkulosis paru, hapusan tahan asam dapat mencapai 90 % sedangkan pada tuberkulosis ekstra pulmoner lebih rendah lagi. Tuberkulosis dapat

mengenai semua jaringan tubuh manusia. Tuberkulosis diluar paru walaupun prevalensinya tidak tinggi tetapi merupakan masalah dalam segi diagnosis dan terapinya, termasuk tuberkulosis kelenjar getah bening leher, karena sulitnya ditemukan batang tahan asam pada pengecatan dan sulitnya kuman tumbuh di media kultur, maka saat ini pemeriksaan histopatologi masih merupakan *gold standart*. Kasus tuberkulosis kelenjar getah bening leher dibagian rawat jalan tidak sedikit jumlahnya. Pada tahun 1991 di Poliklinik Bedah Kepala Leher RSUD Dr. Soetomo selama 6 tahun (Januari 1985 - Desember 1990) dikumpulkan 134 kasus limfadenitis tuberkulosis leher, dengan gambaran distribusi sebagai berikut :⁷

1. Laki-laki dibanding wanita = 39,5 : 60,5
2. Limfadenitis tuberkulosis leher merupakan 48,3 % dari seluruh kasus limfadenitis leher.
3. Limfadenitis tuberkulosis leher paling banyak pada usia produktif (16-40 tahun) yaitu sebesar 84,3 %.

Penelitian Totok Mardiyanto di Poliklinik Bedah Kepala Leher RSUD Dr. Soetomo selama 3 bulan (Februari - Mei 2000) mendapatkan 33 penderita limfadenitis tuberkulosa dengan gambaran distribusi sebagai berikut :⁸

1. laki-laki dibanding wanita 30,3 % : 69,7 %.
2. Kelompok umur terbanyak 15 - 20 tahun.

Dalam penanganan limfadenitis tuberkulosis terdapat beberapa masalah yang dihadapi ialah tidak semua limfadenitis tuberkulosa memberikan gambaran klinis yang khas. Konsekuensi dari diagnosa limfadenitis tuberkulosa adalah pemberian

terapi tuberkulostatika jangka lama dengan kemungkinan efek samping yang akan terjadi.

Berdasarkan dari masalah diatas, maka diperlukan sarana diagnostik penunjang untuk menegakkan diagnosa limfadenitis tuberkulosa yang memiliki akurasi tinggi. Selain biopsi terbuka dengan pemeriksaan patologi anatomi saat ini yang telah dilaporkan memiliki akurasi tinggi untuk diagnosa limfadenitis tuberkulosa adalah pemeriksaan :

1. Sitologi BJH (Biopsi Jarum Halus)/ CFNAB (Cytology Fine Needle Aspiration Biopsy)
2. PCR (Polymerase Chain Reaction)

Polymerase Chain Reaction (PCR) adalah suatu metode yang bertujuan untuk mengamplifikasi fragmen DNA mikroba yang komplementer dengan *primer* yang telah diketahui urutan DNA nya. Saat ini telah banyak *primer* yang diketahui antara lain Mikobakterium, Plasmodium, Toksoplasmosis, Klamidia dan lain sebagainya. Metode ini dikembangkan oleh Kary Mullis tahun 1984 dan terus berkembang pesat sampai saat ini.

Penelitian BJH terhadap tuberkulosis kelenjar leher, didapatkan sensitifitas 77,2 % dan spesifitas 99,0 % dengan akurasi diagnostik 84,4 %, ⁵ Penelitian lain mendapatkan akurasi 89,77 %.⁹ Kombinasi pemeriksaan FNAB dan PCR telah dilakukan oleh Muralidhar dkk tahun 2000 untuk kasus *granulomatous lymphadenopathy*, dimana FNAB merupakan prosedur non invasif, sederhana dan aman, bila dikombinasikan dengan PCR menghasilkan sensitivitas dan spesifitas tinggi 86 %. Peneliti lain dari Thailand yaitu Manitchotpisit dkk tahun 1999

mendapatkan sensitivitas 84 % dan spesifitasnya 100 % pada kasus tbc kelenjar getah bening leher.¹⁰

Penegakan diagnosis tuberkulosa paru dan tuberkulosa diluar paru dapat dibuat dari riwayat pasien, pemeriksaan klinis, laboratoris dan radiologis, namun diagnosis definitif berdasarkan hasil pemeriksaan kuman dan histologis (kultur positif atau cat BTA positif atau keduanya). Pemeriksaan mikroskopis sediaan hapusan dengan pengecatan batang tahan asam cara Ziehl-Nielsen memang merupakan metode tercepat untuk deteksi kuman *mycobacterium* dengan sensitifitas sebesar 86%, namun mempunyai keterbatasan spesifitas (<50 %), karena diperlukan jumlah besar kuman tbc (harus > 10⁴ /mL) pada sample untuk bisa terdeteksi. Kultur kuman *mycobacterium* perlu waktu dan proses yang lama karena pertumbuhan kuman *mycobacterium* lambat pada media solid dan diperlukan waktu 10-20 hari untuk mendeteksi kuman *mycobacterium*, serta masih tergantung pada jumlah dan pertumbuhan kuman. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas < 50 %.¹¹ Penelitian Dubeaumont menunjukkan bahwa jumlah kuman *mycobacterium* relatif sedikit untuk dapat terdeteksi pada infeksi ekstra pulmonal. Oleh karena itu peluang kultur menjadi positif sangat rendah (< 50% menurut penelitian Daniel). Polimerase Chain Reaction telah membuka era baru dalam menegakkan diagnosis dan managemen tuberkulosis. Penelitian Berk dkk. menunjukkan bahwa PCR dapat mendeteksi kuman *mycobacterium* yang tak mampu tumbuh secara in vitro. Tehnik PCR dapat memperkuat (amplifikasi) target khusus urutan DNA beberapa ribu kali dalam beberapa jam, yang akan memperkuat dan mempercepat identifikasi kuman, walaupun jumlah populasi kuman relatif sedikit. Penelitian Berk dkk (1996), tes PCR

pada spondilitis tbc memiliki sensitivitas 94,7%, spesifitas 83,3%, *positive predictive value* 94,7% , *negative predictive value* 83,3% dan akurasi 92%. Peneliti lain mendapatkan sensitivitas dan spesifisitas tinggi juga seperti Abe dkk 81,3% dan 94 %, Cousins dkk 97,0% dan 75, 5%, Miller dkk 92,3% dan 98,5%, dan Pao dkk 100% dan 62,6%.¹ PCR dapat membantu klinisi dalam menegakkan diagnosis limfadenitis tbc dengan hasil yang cepat sehingga dapat segera diterapi.^(12,13,10,14)

Keuntungan dan kelemahan PCR dibanding Sitologi secara Biopsi Jarum Halus pada limfadenitis tuberkulosa sebagai berikut :

Tabel 1. Keuntungan dan kerugian PCR dan Sitologi

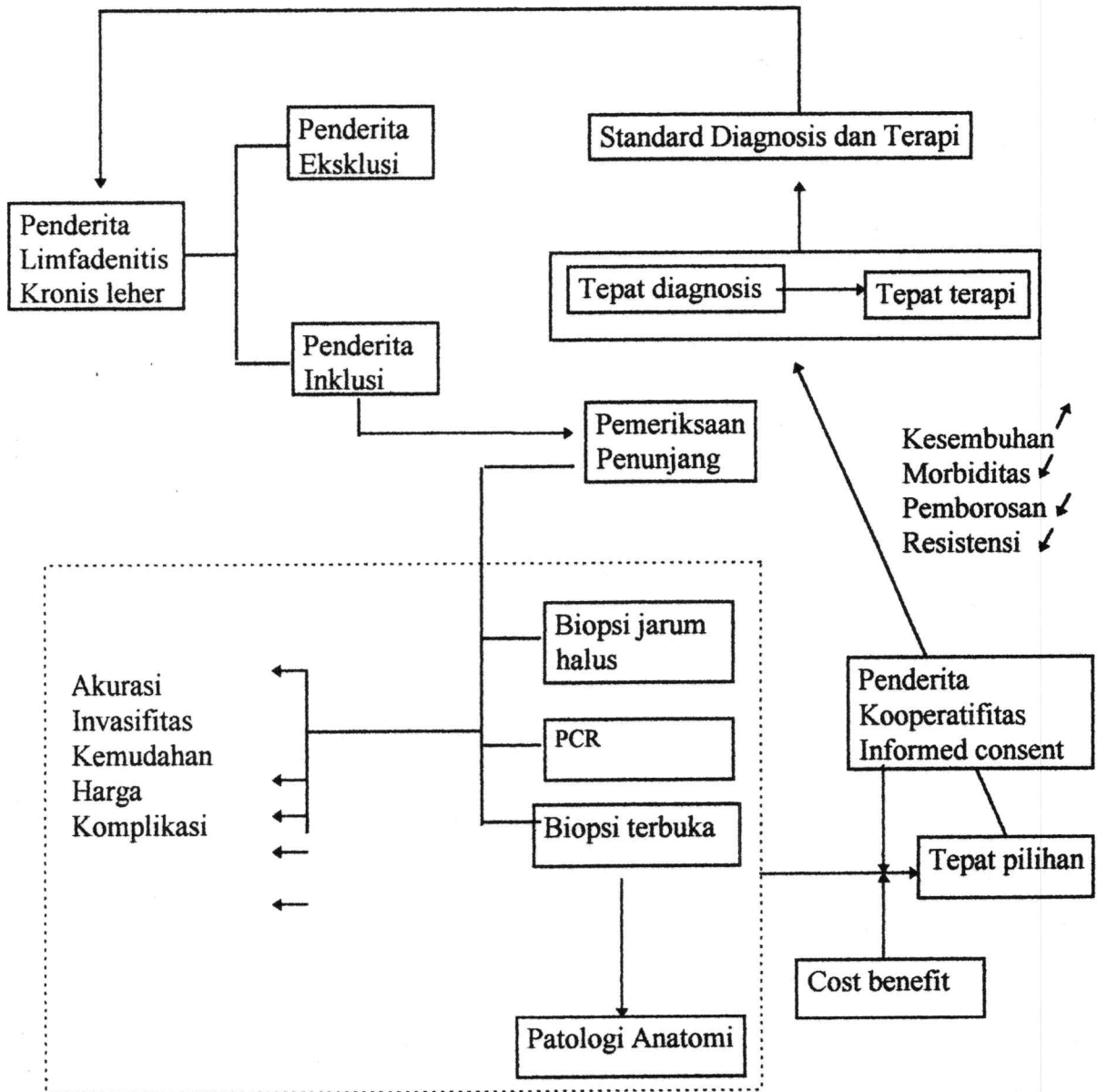
	PCR	SITOLOGI
Keuntungan	<ul style="list-style-type: none"> • Akurasi diagnostik yang tinggi • Hasil dapat dilihat secara obyektif 	<ul style="list-style-type: none"> • Murah • Cepat (\pm 5 menit) • Dapat mendiagnosa kelainan lain selain tbc
Kelemahan	<ul style="list-style-type: none"> • Relatif Mahal • Lebih lama (\pm 12 jam) • Tidak Dapat mendiagnosa kelainan lain 	<ul style="list-style-type: none"> • Akurasi diagnostik lebih rendah • Hasil sangat subyektif tergantung dari pengalaman pemeriksaan

Pada penelitian ini akan kami bandingkan akurasi diagnostik antara pemeriksaan sitologi dan PCR dengan pengambilan sample melalui aspirasi jarum halus pada limfadenitis tuberkulosis leher dengan *gold standart* pemeriksaan histopatologi dari kelenjar yang diambil secara biopsi terbuka.

I.2. Rumusan Masalah

Apakah pemeriksaan PCR memiliki akurasi yang lebih tinggi daripada pemeriksaan sitologi biopsi jarum halus pada dugaan limfadenitis tuberkulosa leher ?

I.3. Kerangka konseptual



BAB II

TUJUAN, MANFAAT DAN HIPOTESIS PENELITIAN

II.1. Tujuan Penelitian

Menguji sensitifitas, spesifisitas, akurasi, *positive predictive value* dan *negative predictive value* antara pemeriksaan sitologi dan pemeriksaan PCR dengan cara aspirasi jarum halus pada limfadenitis tuberkulosa leher.

II.2. Manfaat Penelitian

Mendapatkan sarana diagnostik penunjang untuk limfadenitis tuberkulosa leher yang memiliki akurasi yang sangat tinggi

II.3. Hipotesis

Polimerase Chain Reaction memiliki akurasi diagnostik lebih baik dari pemeriksaan sitologi pada limfadenitis tuberkulosa leher.

BAB III

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

III.1. Morfologi dan Struktur Basil Tahan Asam.

Mikobakteria dianggap sebagai bentuk transisi antara Eubakteria dan Aktinomisetes (bakteri yang mempunyai sifat seperti jamur). Anggapan ini berdasarkan pada sifat Mikobakteria yang selain mempunyai sifat seperti Eubakteria, ada beberapa Mikobakteria yang membentuk percabangan seperti Aktinomisetes. Sebaliknya ada beberapa Aktinomisetes (dari genus *Nocardia*) yang mempunyai sifat tahan asam dan ada yang berbentuk pleomorfik seperti Mikobakteria. ^(15,16)

Berdasarkan virulensinya Mikobakteria dapat dikelompokkan menjadi 4 tipe yaitu tipe Human (*M. tuberculosis*), tipe Bovin (*M. bovis*), tipe Avian (*M. avium*) dan *atipik*.¹⁵

Berdasarkan analisis antigen dikenal 4 kelompok serologi Mikobakteria yaitu kelompok Mammalian (termasuk disini kelompok Human, Bovin dan Murin), kelompok Avian, kelompok Reptilian dan kelompok Saprofitik

Di dalam kultur mikobakteria dapat berbentuk kokobasil atau berbentuk batang lurus ramping terkadang bengkok dengan ukuran panjang berkisar antara 0,8 – 5 mikron dan tebal antara 0,2 – 0,5 mikron.^(15,16) Untuk mewarnai kuman ini lazim digunakan zat pewarna Ziehl Neelsen. Mikobakteria yang diwarnai dengan Ziehl

Neelsen terkadang tampak sebagai kuman yang berdiri sendiri atau berpasangan. Vakuola Mikobakteria ini besar dan tidak terwarnai sedangkan di bagian ujungnya terwarnai dengan kuat. Kuman ini sering terlihat berkelompok dalam posisi sejajar satu sama lain.

Pada strain virulen yang ditanam pada medium cair, sering terlihat kelompok kuman membentuk rantai terdiri dari anyaman kuman yang sejajar. Bentuk ini dinamakan *Serpentine cord*. *Serpentine cord* dibentuk oleh pembentuk cord yang disebut *cord factor* yaitu 6,6 dimycolil trehalose^(15,17)

Berbeda dengan kuman lain yang dindingnya tidak mengandung zat lilin, maka pewarnaan Gram tidak lazim dipergunakan untuk mewarnai Mikobakteria. Bila dilakukan pewarnaan Gram terhadap Mikobakteria, maka kuman ini nampak sebagai Gram positif lemah yang tidak teratur. Dengan mikroskop elektron terlihat bahwa Mikobakteria mempunyai dinding yang tebal dan mengandung butir glikogen dan polimetafosfat (*volutin bodies*). Butir-butir ini yang menyebabkan Mikobakteria terwarnai secara tidak teratur pada pewarnaan Gram.

Seperti halnya bakteri lain, dinding sel Mikobakteria juga mengandung bahan glikopeptida, tetapi konsentrasi lemak yang tinggi (mencapai sekitar 60 %) membedakannya dengan bakteri lain. Bakteri Gram negatif mempunyai konsentrasi lemak 20 % sedangkan bakteri Gram Positif hanya mengandung lemak 1 sampai 4% saja. Konsentrasi lemak yang tinggi menyebabkan Mikobakteria mempunyai sifat khusus yaitu hidrofobik dan cenderung membentuk *serpentine cord*, tahan asam dan sukar ditembus oleh zat warna, sulit dibunuh dengan asam atau alkali. Pada media artifisial pertumbuhannya lambat,

karena bahan makanan sulit menembus dinding selnya. Mikobakteria ini juga tahan terhadap serangan antibodi dan komplemen dari hospes.^(15,17,16)

III.2. Limfadenitis Tuberkulosa

Limfadenitis tuberkulosa adalah infeksi kronis kelenjar getah bening yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, port d'entre melalui tonsil dan faring, selanjutnya melalui saluran limfe kuman bersarang di kelenjar getah bening. Infeksi ini dapat juga akibat penyebaran hematogen yang berasal dari fokus primer yang terletak di paru-paru. Penyakit ini merupakan penyebab limfadenopati yang tersering diderita oleh anak-anak dan dewasa muda, dan tidak jarang berdiri sendiri tanpa disertai dengan tuberkulosa paru-paru. Prediksi tbc ekstrapulmoner paling sering adalah di leher, walaupun dapat juga mengenai kelenjar getah bening aksila, inguinal, mediastinal, atau intraperitoneal.¹⁸

Limfadenitis tuberkulosa superfisialis (*scrofula*) merupakan 3-6 % dari seluruh limfadenitis tuberkulosa dan beberapa kasus merupakan manifestasi awal dari penyebaran limfohematogen yang dapat terjadi 6-9 bulan atau lebih setelah infeksi primer tersebut.¹⁰

Limfadenitis tuberkulosa leher biasanya uniteral, tetapi bila penyebarannya berasal dari paru dapat bilateral. Jika tidak mendapat pengobatan, limfadenitis tuberkulosa ini dapat menjadi kaseous dan nekrosis, kapsul akan pecah dan infeksi menyebar pada kelenjar getah bening sekitarnya, kulit di atasnya menjadi tipis dan kemerahan, bilamana kelenjar ini pecah ke permukaan kulit akan membentuk sinus. Pada fase akut, reaksi patologi berupa inflamasi akut yaitu

pembengkakan yang nyeri hingga kadang dikelirukan dengan limfadenitis supuratif akut, kelenjar yang terkena tidak melekat satu sama lain, biasanya disertai panas badan. Proses dapat berhenti disini akan tetapi bahan kaseosa seringkali mencair pada suatu saat.

Abses dingin terbentuk dan secara pelan menembus jaringan perinodal ke jaringan sekitar dan akhirnya menembus kulit terbentuk sinus. Pada dasar sinus biasanya terdapat segerombolan kelenjar getah bening yang mengalami pengejuan. Bila seluruh bahan kaseosa mencair, sekret berangsur-angsur berkurang dan luka menyembuh meninggalkan bekas yang jelek. Kerugiannya ialah biasanya masih banyak bekas bahan kaseosa yang berada didalam sedangkan sinus telah menutup sembuh. Stadium akhir ialah pengendapan kalsium dalam jaringan yang sakit.¹⁸

Morfologi Limfadenitis Tuberkulosa Kelenjar Leher:

Terdapat 3 bentuk :

1. Leher bagian atas:

Biasanya pada anak dan dewasa muda, infeksi masuk melalui tonsil / faring dan menjalar lewat saluran limfe ke kelenjar getah bening jugulodigastrik, yang selanjutnya ke kelenjar getah bening grup anterior dan servikalis profunda. Tipe ini adalah merupakan infeksi primer dan bukan sekunder dari tuberkulosa di tempat lain.

2. Leher bagian bawah:

Biasanya pada dewasa atau orang tua, dimana daya tahan tubuh menurun. Tipe ini selalu sekunder dari tuberkulosa di tempat lain, bisa dari aspek paru-

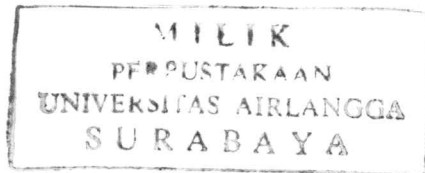
paru homolateral atau penjalaran dari kelenjar getah bening paratrakeal atau mediastinal. Kelenjar yang semula terkena ialah sekelompok supraklavikula.

3. Difusi:

Bentuk ini jarang, dimana seluruh kelenjar getah bening leher terkena. Ini juga berhubungan dengan fokus tuberkulosa ditempat lain dan mungkin karena penyebaran secara hematogen.

Gambaran Klinis :

Pada umumnya berupa benjolan di leher yang progresif, diderita beberapa bulan dan akhirnya terjadi abses dingin dengan kulit diatasnya menipis berwarna merah kebiruan (ungu). Pada anak dan dewasa muda kelainan ini terdapat pada bagian atas dari trigonum anterior dibawah angulus mandibula sebelah profunda dari musculus stenokleidomastoideus. Seringkali melekat dengan kelenjar getah bening dibawahnya. Keadaan ini mirip dengan infeksi akut non spesifik namun tidak sembuh dengan pemberian antibiotika. Pada penderita yang lebih tua, pembengkakan ini didapatkan pada trigonum posterior dimana kelenjar getah bening kelompok supraklavikuler menjadi teraba dan kemudian diikuti terjadinya abses dingin. Didapatkan gejala umum bila primernya karena tuberkulosa paru-paru berupa anoreksia, penurunan berat badan dan keringat malam.



Pemeriksaan Penunjang :

1. Test Mantoux

Pada anak, test yang negatif lebih mempunyai nilai yaitu untuk menyingkirkan tuberkulosa, sedangkan test yang positif tidak berarti bahwa limfadenitis tersebut adalah suatu tuberkulosa oleh karena test Mantoux positif hanya menunjukkan adanya imunitas terhadap tuberkulosa dalam tubuh penderita.

2. Hapusan Laring

Untuk mencari *mycobacterium tuberculosis* daerah laring pada anak yang tidak dapat mengeluarkan dahaknya.

3. Radiografi

Untuk mengetahui kemungkinan lesi pada paru-paru atau melihat kalsifikasi daerah leher, sensitivitasnya 78,2 %, spesifitas 80,5 %, faktor kesalahan ± 25 %, mahal dan interpretasi yang berbeda.¹⁹

4. Biopsi

Untuk memastikan diagnosa limfadenitis tuberkulosa, biopsi dilakukan untuk mengambil satu kelenjar getah bening utuh. Pada umumnya secara makroskopis dapat diduga kemungkinan tuberkulosa bila didapatkan perlekatan antara satu kelenjar dengan yang lain, dan bila kelenjar tersebut dibelah tampak bahan putih kekuningan seperti keju. Bila proses tersebut hanya mengenai satu kelompok kelenjar getah bening maka sebaiknya dilakukan pengambilan semua kelenjar tersebut untuk mencegah terjadinya abses dingin pada luka operasi.

Pemeriksaan penunjang lain:

1. Pemeriksaan Mikroskopis

Pemeriksaan ini merupakan sarana diagnostik yang termudah, tercepat, dan termurah. Metode pengecatan BTA langsung ini adalah cara Ziehl - Nielsen atau Kinyon- Gabbet, hasil positif ditentukan oleh jumlah kuman 5.000 - 10.000 / ml sputum, sehingga hasil negatif belum berarti tidak ada kuman.

2. Pembiakan Kuman

Kultur merupakan metode konfirmasi dalam mendiagnosa kuman dan penting untuk dapat melakukan tes kepekaan terhadap obat-obatan. *Mycobacterium tuberculosis* tumbuh setelah 2-3 minggu dengan koloni yang timbul di permukaan media dan berwarna kuning susu. Hambatannya adalah waktu yang cukup lama untuk menunggu pertumbuhan yaitu sampai 6 minggu. Spesimen dapat diambil selain dahak, dapat dari cairan kuras lambung, urine, pus, cairan otak, sumsum tulang belakang, cairan pleura, jaringan, feses dan usap tenggorokan.

3. Pemeriksaan serologis

Perkembangan uji serologis untuk tuberkulosa paru dimulai sejak tahun 1898 di Perancis yaitu dengan ditemukannya prinsip aglutinasi langsung.

Termasuk uji serologis ini adalah:

1. Uji Fiksasi Komplemen
2. Uji Hemaglutinasi

3. Uji Difusi Agar Ganda
4. Uji Immuno Fluoresen (IFA)
5. RIA

Sejauh ini belum ada pemeriksaan yang memuaskan, terutama untuk digunakan dalam pemberantasan penyakit tuberkulosis. Pemeriksaan laboratorium lain yang digunakan dalam menegakkan penyakit tuberkulosis antara lain :

1. TB-DOT merupakan pemeriksaan laboratorium modifikasi dari uji Elisa - TB untuk menentukan kadar Ig G anti TB dalam serum penderita yang dicurigai menderita tuberkulosa dengan menggunakan kertas selulosa nitrat sebagai fase padat.²⁰
2. Metode Mikroelisa yang lebih praktis untuk menentukan kadar antibodi yaitu Immunoglobulin G (Ig G) terhadap kuman tuberkulosa terus dikembangkan.
3. Uji *Mycodot* menggunakan antigen LAM (Lipoarabinomannan) yang dilekatkan pada suatu alat berbentuk sisir plastik. Sisir ini dicelupkan ke dalam serum penderita. Antibodi spesifik anti LAM dalam serum akan terdeteksi sebagai perubahan warna pada sisir.
4. Uji Peroksidase Anti Preoksidase (PAP) merupakan uji serologik immunoperoksidase untuk menentukan adanya Ig G anti tuberkulosa. Metode ini dikembangkan di Indonesia pada tahun 1983 dan disempurnakan pada tahun 1988 oleh Handoyo I, dkk.²¹ Uji serologik ini dapat digunakan untuk diagnosis tuberkulosa aktif, pemantauan hasil terapi dan mendeteksi adanya kekambuhan.

5. Kromatografi Gas dan Spektrofotometri.

Yaitu teknik untuk mendeteksi komponen struktur dinding kuman tuberkulosis. Teknik ini masih dalam penelitian dan pengembangan

6. *Restrictive Fragment Length Polymorphisme* (RFLP).

Teknik yang dikenal dengan teknik *Finger Printing* untuk mendeteksi perbedaan sidik jari masing-masing *Mycobacterium tuberculosis*. Teknik ini kini banyak diteliti dan dikembangkan.

Komplikasi

Dilaporkan adanya kasus komplikasi fatal limfadenitis tuberkulosa, diantaranya ialah pecahnya varises esophagus, komplikasi lain ialah penekanan atau robeknya trakhea, esofagus atau erosi pada pembuluh darah dengan akibat terbentuknya aneurisma palsu atau perdarahan. Juga dapat terjadi paralise n. rekuren, n. vagus n. frenikus atau trunkus simpatikus.¹⁸

Terapi

Kemoterapi sangat efektif untuk limfadenitis tuberkulosa terutama fase eksudatif. Akan tetapi bila terjadi proses pengejuan maka obat tersebut tidak dapat mencapai daerah nekrotik tersebut, mikroorganisme yang berada didalamnya suatu saat akan resisten terhadap kemoterapi dan selalu ada kemungkinan bahwa tuberkulosa akan kambuh kembali.

Pembedahan

Indikasi :

Bila setelah pemberian kemoterapi selama 3 minggu masih didapatkan :

1. Pembesaran kelenjar getah bening yang persisten, apalagi yang memberikan penekanan pada struktur penting pada daerah leher.
2. terbentuknya abses dingin.
3. Adanya sinus yang mengeluarkan sekret terus menerus.

Abses dingin yang kecil berada dalam satu benjolan kelenjar getah bening dapat dilakukan eksisi abses beserta kelenjarnya. Bila abses tersebut besar, pertama kali dilakukan drainase dengan irisan yang cukup lebar untuk mencairkan bahan kaseosa didalamnya.¹⁸

Terapi Obat

Obat tuberkulostatika post operatif diberikan untuk eradikasi proses tuberkulosa yang mungkin tertinggal baik sisa pada leher maupun proses tuberkulosa yang mungkin secara bersamaan berada pada tempat / organ lain.

Macam obat, dosis dan lama pemberian:

1) Pemberian jangka pendek:

A. Fase Intensif

Pada fase ini diberikan kemoterapi triple drug dengan regimen dibawah ini selama 4-8 minggu, dosis tunggal per - oral.

Tabel 2. Terapi fase intensif jangka pendek

NAMA OBAT	DOSIS	
	Dewasa	Anak
Isoniazid	400 mg / hr	10 - 20 mg / kg / hr (maks : 300 mg)
Rifampisin	BB < 40 kg - 450 mg / hr BB < 50 KG - 600 mg / hr	10 - 20 mg / kg / hr (maks : 600 mg)
Pirazinamid	25 - 35 mg / kg / hr	25 mg / kg / hr
Streptomisin	10 - 15 mg / kg / hr	25 - 30 mg / kg / hr (maks : 1 gr dibagi 2 dosis)
Etambutol	15 - 25 mg / kg / hr	15 mg / kg / hr

B. Fase Lanjutan

Diberikan kombinasi Isoniazid + Rifampisin per oral, dosis tunggal selama 4-7 bulan.

Tabel 3. Terapi fase lanjutan jangka pendek.

NAMA OBAT	DOSIS	
	Dewasa	Anak
Isoniazid	400 mg / hr	10 - 20 mg / kg / hr (maks : 300 mg)
Rifampisin	450 - 600 mg / hr	10 - 20 mg / kg / hr (maks : 600 mg)

2) Pemberian Jangka Panjang

Penderita yang mempunyai gangguan faal hati maka Rifampisin dan Pirazinamid tidak bisa diberikan karena obat tersebut akan menambah kerusakan hati. Untuk penderita demikian maka diberikan kemoterapi waktu panjang dengan obat seperti dibawah ini, per oral dosis tunggal.

Tabel 4. Terapi jangka panjang.

NAMA OBAT	DOSIS		Lama pemberian
	Dewasa	Anak	
Isoniazid	400 mg / hr	10 - 20 mg / kg / hr (maks : 300 mg)	12 - 18 bulan
Streptomisin	25 - 30 mg / kg / hr	25 - 30 mg / kg / hr	D : 2 - 3 bulan A : 1 bulan
Etambutol	15 - 25 mg / kg / hr	15 - 25 mg / kg / hr	12 - 18 bulan

Follow Up

Follow up dilakukan minimal sampai 1 tahun setelah pemberian kemoterapi selesai.

Prognosa

Limfadenitis tuberkulosa leher tanpa komplikasi mempunyai prognosa baik setelah mendapat pengobatan yang lengkap.

III.3. Penggunaan Polymerase Chain Reaction untuk mendeteksi kuman

Mycobacterium tuberkulosa

Reaksi berantai polimerase atau *Polymerase Chain Reaction* (PCR) bertujuan untuk mengamplifikasi fragmen DNA spesifik in vitro. Metode ini pertama dikembangkan oleh Kary Mullis dari Cetus Corporation tahun 1984. Saat ini PCR adalah teknik yang sangat penting, karena teknik ini berkembang amat pesat dan telah digunakan untuk berbagai tujuan penelitian. Salah satu pemanfaatan metode ini adalah untuk diagnosis mikroba diantaranya untuk mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* saat ini. ^(22,12)

Prinsip dasar PCR

Bahan yang diperlukan

Sampel : bahan dasar yang diperlukan adalah DNA atau RNA yang akan diamplifikasi. DNA atau RNA ini berperan sebagai cetakan (template) atau DNA target. Pada tulisan ini hanya akan dibahas PCR dengan sampel DNA. Untuk sampel dapat berasal dari sputum, aspirat, tinja, urine dll.

DNA polimerase : Enzim ini berguna untuk membentuk untaian baru rantai DNA melalui reaksi polimerisasi. Digunakan DNA polimerase yang stabil pada suhu tinggi, misalnya DNA polimerase *Taq* (berasal dari bakteri *Thermus aquaticus*), dan DNA polimerase *Tth* (berasal dari bakteri *Thermus thermophilus*)

Primer : *Primer* adalah suatu oligonukleotida sintetik yang dirancang berdasarkan urutan DNA yang telah diketahui. Urutan DNA ini merupakan kedua ujung dari segmen DNA yang akan diamplifikasi. *Primer* ini akan menempel pada DNA rantai tunggal yang *komplementer* dengannya, dan reaksi polimerasi akan diawali di situ.

dATP, dTTP, dGTP, dan dCTP : campuran deoksiribonukleosida trifosfat (dNTPs) ini diperlukan untuk pembentukan rantai DNA

Bufer : Bufer ini bervariasi, umumnya mengandung Tris-HCL, KCL, MgCL, gelatin.

Waterbath atau blok pemanas : Rangkaian reaksi polimerasi ini memerlukan suhu reaksi secara berurutan. Alat yang dapat secara otomatis mengubah-ubah pemanas sesuai program PCR disebut *thermal cycler*.

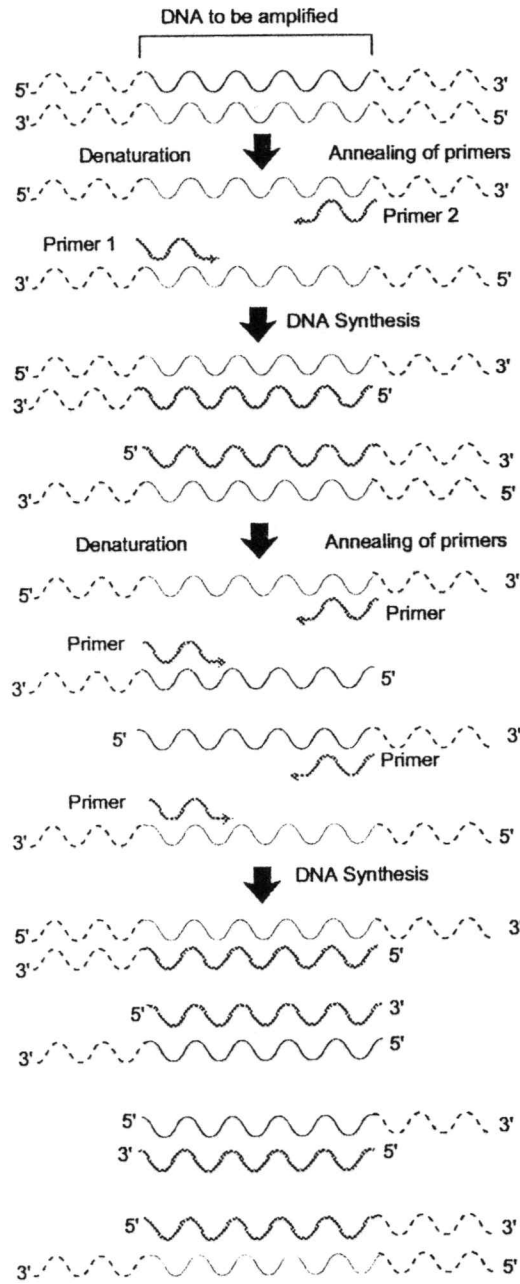
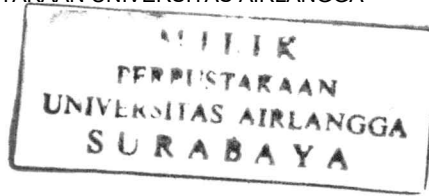
Isolasi DNA

1. Sample + 2 ml PBS (Phosphat Buffer Saline) + 50 ml proteinase di inkubasi 57° C selama 2 jam.
2. Centrifuge 10.000 rpm 20 detik.
3. Supernatan di buang.
4. 30 ml cairan sisa + 170 ml Chelex 20 % divortex.
5. Boil 100° C ± 15 menit.
6. Dinginkan 2 menit.
7. Spin 5 menit centrifuge 10.000 rpm.
8. Supernatan yang mengandung DNA dipindahkan ke tabung Eppendorf baru dan disimpan pada suhu -20° C.

Rangkaian reaksi PCR

Sampel (DNA target / template) dicampurkan dengan DNA Taq polimerase, dNTPs, sepasang *primer* dan MgCl₂ bufer. Sebagai tahap pertama yaitu tahap denaturasi. Pada tahap ini DNA rantai ganda didenaturasi dengan suhu tinggi, 92-95°C selama 3-5 menit, sehingga terbentuk DNA rantai tunggal. Amplifikasi terdiri dari 3 tahapan yaitu denaturasi, tahap *annealing*, atau tahap penempelan *primer* pada DNA rantai tunggal. Untuk tahap ini diperlukan suhu sekitar 50°C-

60⁰C, tergantung urutan primer yang digunakan. Tahap ini akan diikuti dengan tahap pemanjangan rantai DNA komplementer oleh enzim polimerase DNA sehingga terbentuk kembali DNA rantai ganda. Tahap ini disebut tahap polimerasi atau tahap elongasi, biasanya dilakukan pada suhu 72⁰C selama 2-3 menit. Selanjutnya, ketiga tahap tersebut akan terjadi berulang secara berurutan, yaitu pembentukan rantai tunggal DNA (denaturasi), penempelan *primer* (*annealing*), dan pemanjangan rantai komplementer DNA (elongasi, polimerasi). Biasanya siklus tersebut diulang 25-35 kali. Hasilnya terjadi amplifikasi fragmen DNA secara deret ukur. Sebagai contoh, dari awal target DNA sebanyak 10⁻⁶ µg, setelah 30-53 siklus reaksi dapat terbentuk 0,5µg DNA. Karena kepekaannya ini, kontaminan dari sampel yang positif ke sampel lain atau ke bahan-bahan pemeriksaan lainnya selalu diwaspadai.

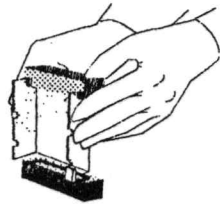


Gambar 1. Polymerase Chain Reaction (PCR)

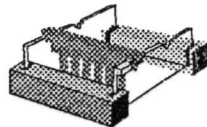
(Diambil dari PCR-based VNTR Human DNA Typing EDVO-Kit 334)

Gambar 2. Menyiapkan tempat *Agarose gel*

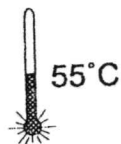
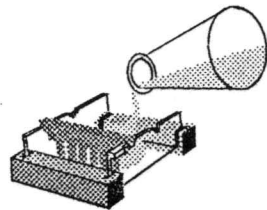
- a) Siapkan tempat untuk *Agarose gel* yang bersih dan kering



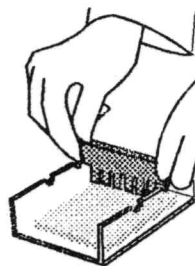
- b) Pasang sisir untuk sumur-sumur hasil PCR dan kontrol



- c) Tuangkan *Agarose* cair pada tempat yang telah disiapkan pada suhu 55° C



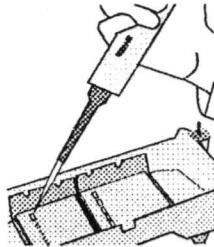
- d) Setelah dingin angkat sisir dengan hati-hati



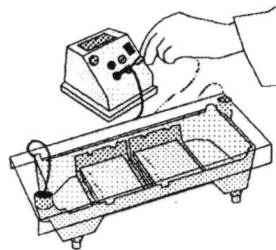
(Diambil dari PCR-based VNTR Human DNA Typing EDVO-Kit 334)

Gambar 3. Elektrophosis

1. Masukkan hasil PCR dan hasil pada sumur-sumur yang telah tersedia.

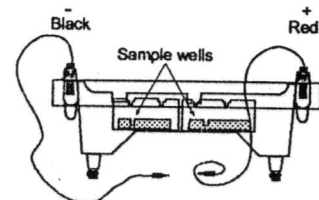


2. Siapkan power arus searah. DNA akan bergerak dari kutub negatif ke kutub positif



Reminder:

During electrophoresis, the DNA samples migrate through the agarose gel towards the positive electrode. Before loading the samples, make sure the gel is properly oriented in the apparatus chamber.



(Diambil dari PCR-based VNTR Human DNA Typing EDVO-Kit 334)

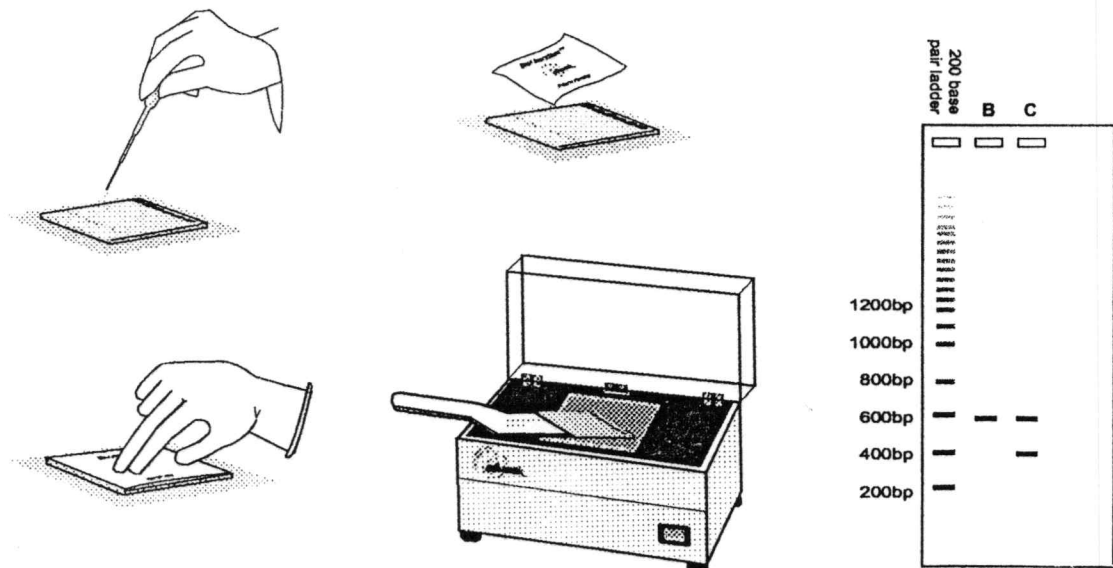
Visualisasi produk PCR

Hasil akhir PCR adalah DNA rantai ganda dengan ukuran yang telah diketahui.

Cara untuk visualisasi ini masih terus dikembangkan. Saat ini dua cara yang sering dipakai yaitu: pewarnaan *ethidium bromida* dan *Silver staining*.

Pewarnaan *ethidium bromida*

Pada teknik ini mula-mula DNA dielektroforesis pada lempeng agarose. Setelah itu agarose tersebut diwarnai dengan *ethidium bromida*. Hasilnya, DNA dengan ukuran yang berbeda akan terlihat sebagai pita dalam posisi yang berbeda. Dengan bantuan marker, DNA produk PCR dengan panjang (bp) yang diketahui akan dapat dikenali. Hasil dapat dilihat dengan UV transluminator dan dapat difoto dengan foto polaroid.



Gambar 4. Visualisasi produk PCR

(Diambil dari PCR-based VNTR Human DNA Typing EDVO-Kit 334)

Southern hybridization.

Cara ini lebih sensitif daripada pewarnaan *ethidium bromida*. Mula-mula DNA dielektroforesis pada lempeng *agarose*. Seperti diatas, pita-pita DNA akan terpisah berdasarkan berat molekulnya. Hasil elektroforesis dalam agarose ini

kemudian dengan cara tertentu dipindahkan ke membran nilon atau nitroselulosa. Produk PCR yang dikehendaki dapat dikenali dengan pelacak DNA spesifik (DNA probe) berlabel radioaktif atau nonradioaktif. Visualisasi *Southern hybridization* ini berupa autoradiogram (bila digunakan pelacak berlabel radioaktif) atau perubahan warna (bila digunakan pelacak nonradioaktif)

Teknik PCR sangat berguna pada tuberkulosa ekstra pulmonal, yang pada umumnya kuman tbc sulit dideteksi secara pengecatan maupun kultur.

Pada tahun 1989 pertama kali dilaporkan metode mendeteksi kuman *Mycobacterium tuberculosis* pada sample klinis. Metode ini dapat memanjangkan (amplification) segmen DNA secara enzimatik dengan suatu *thermostable polymerase*. Amplifikasi dibentuk dalam 40 siklus thermal. Hasil amplifikasi segmen DNA dilakukan hibridisasi dengan oligonucleotides khusus *Mycobacterium tuberculosis* dan pengecatan dengan *ethium bromide*, kemudian dengan elektroforesis dapat diketahui segmen DNA tersebut memang merupakan DNA *Mycobacterium tuberculosis*. Sejak tahun 1989 banyak laporan tentang tehnik seperti ini yang dipublikasikan sebagai tehnik *Polymerase Chain Reaction*.^(11,23,24,25,3)

Prinsip penting dalam Tehnik ini adalah (1) ekstraksi dan purifikasi DNA, (2) pilihan target urutan basa DNA, (3) pencegahan *false positive* akibat kontaminasi, (4) pencegahan *false negative* akibat inhibisi.

1. ekstraksi dan purifikasi DNA *Mycobacterium* dari sample (aspirat, urine, darah, sputum dll) merupakan langkah awal yang penting. Ekstraksi dan purifikasi yang tidak optimal akan menghasilkan sensitivitas yang rendah atau terjadi hambatan pada amplifikasi karena dipengaruhi oleh bahan-bahan lain. Pada fase ini

digunakan *buffer digestion* (enzim proteinase K), dan diinkubasi pada suhu 55 derajat selama semalam, kemudian dipresipitasi dengan *buffer* khusus (Tris-ethylene diamine tetra acetic acid buffer).

2. Pilihan target urutan basa DNA ada 2 macam yang telah diteliti, yang pertama insersi berulang urutan (Inserion sequeance) IS6110 identik dengan IS986, yang kedua adalah *gene encoding 65 kDa Mycobacterial antigen*. Saat ini yang banyak dipakai secara luas didunia adalah IS6110, lebih sensitif karena dengan cara repetisi. Setelah dapat ekstraksi dan purifikasi segmen DNA kemudian dilakukan insersi IS6110 berulang, kemudian amplifikasi dengan *primers* khusus, design asli oleh Eisenach et al yakni *the primers* (5' to 3') CCTGCGAGCGTAGGCGTCGG dan CTCGTCCAGCGCCGCTTCGG.

Setelah dilakukan amplifikasi urutan DNA, dilakukan pengecatan dengan *ethidium bromide* pada medium *agarose gel*, kemudian dibaca dengan transluminasi ultraviolet, selanjutnya dibandingkan dengan hasil dari kontrol positif (purified M. tuberculosis) dan kontrol negatif (ultrapure water without DNA).²²

3. *False positive* merupakan salah satu masalah besar pada tehnik ini, hal ini disebabkan oleh kontaminasi atau adanya DNA bakteri pada sample pasien. Kontaminasi mungkin oleh mycobacterium yang ada di laboratorium atau saat pengambilan sample. *False positive* bisa juga ditimbulkan oleh kontaminasi khusus pada PCR yang telah digunakan sebelumnya, produknya disebut *amplicons*, oleh karena itu alat dan *solution* sebaiknya dipisahkan dalam beberapa tahap dan ruangan terpisah.

4. Inhibisi disebabkan oleh materi yang mempengaruhi amplifikasi DNA. Inhibisi dapat parsial atau komplet. Oleh karena itu perlu kontrol (positif dan negatif). Inhibisi dapat dicegah dengan ekstraksi dan purifikasi DNA pada sample klinis yang optimal.

Keuntungan tehnik PCR ialah sensitivitas dan spesifitasnya tinggi, khususnya pada *paucibacillary* dan kasus tuberkulosis ekstrapulmonar. Hasilnya tidak tergantung pada suhu dan waktu dari pengambilan sample serta imunitas host, dibandingkan dengan tes serologis untuk deteksi antibodi, hal ini penting terutama pada pasien dengan HIV. Keuntungan lain ialah pemeriksaan ini memerlukan waktu yang lebih cepat dibandingkan hasil pemeriksaan kultur. Kerugiannya ialah biaya pemeriksaan yang masih relatif mahal, dan adanya kuman *mycobacterium tuberculosis* yang telah mati juga menunjukkan hasil yang positif. Tehnik ini belum digunakan secara luas karena tidak semua laboratorium dapat melakukannya, diperlukan alat dan bahan khusus serta tenaga yang ahli. Walaupun demikian tehnik PCR ini merupakan peluang yang besar dimasa akan datang dalam pendeteksian kuman *Mycobacterium tuberculosis*.^(23,25)

III.4. Pemeriksaan Fine Needle Aspiration Biopsy Sitologi pada limfadenitis tuberkulosa

Kelenjar getah bening merupakan bagian penting dari sistem imunitas. Kelenjar ini membesar pada beberapa penyakit termasuk infeksi dan keganasan. Pengelolaan dari pembesaran getah bening ini tergantung dari patologi kelenjar getah bening itu

sendiri, yang dapat diketahui dengan memeriksa bahan dari kelenjar getah bening melalui biopsi jarum halus (BJH) atau biopsi eksisi.

Biopsi jarum halus pada kelenjar getah bening dimulai sejak tahun 1904 oleh Grieg dan Gray saat meneliti kasus tripanosomiasis. Dua dekade kemudian yaitu tahun 1921 Guthrie melakukan biopsi jarum halus sebagai sarana diagnostik.

Berdasarkan lokasi kelenjar getah bening yang akan dibiopsi ialah :²⁶

1. Kelenjar getah bening permukaan (superficialis)

BJH dari kelenjar getah bening yang dapat diraba dari luar merupakan bahan yang baik. Pada 4 - 18 % kasus dimana kelenjar getah bening tidak teraba, beberapa peneliti mengatakan aspirasi dapat dibantu dengan panduan ultrasonografi

2. Kelenjar getah bening yang terletak didalam

CT Scan, *fluoroscopy* dan ultrasonografi akan membantu BJH pada kelenjar getah bening yang terletak didalam rongga abdomen fan thorax.

Pembesaran kelenjar getah bening dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti :²⁶

A. Limfadenitis dan hiperplasia

■ Non spesifik

■ Spesifik

■ Infeksi : Tuberkulosa, leprae dan lain-lain

■ Immunologis : SLE, artritis reumatoid

■ Lain - lain : Sarkoidosis

B. Limfoma dan Leukemia

C. Metastase neoplasma

Pada infeksi mikrobakterial seperti tuberkulosis dan lepra yang dapat memberi akibat pembesaran kelenjar getah bening, peranan biopsi jarum halus telah banyak diteliti.

Gambaran sitologi dan limfadenitis tuberkulosa dapat dibedakan dalam tiga bentuk, yaitu :²⁷

1. Bentuk granuloma epiteloid tanpa nekrosis, dimana kelompok sel epiteloid ditemukan dengan sejumlah sel limfoid. Benda asing atau sel raksasa Langhans bisa tampak atau kadang-kadang tidak ada.
2. Bentuk granuloma epiteloid dengan nekrosis, dimana tampak gambaran gumpalan debris sel amorf berwarna merah muda atau sel mati. Ditemukan juga limfosit atau sel raksasa Langhans.
3. Bentuk nekrose tanpa granuloma terdiri dari gumpalan bahan aseluler dan amorf.

Bakteri tahan asam positif pada pengecatan aspirasi limfadenitis tuberkulosa antara 40,6 % sampai 56,4 %. Dihubungkan dengan klasifikasi bentuk gambaran sitologi diatas, bakteri tahan asam akan positif berturut-turut yaitu pada bentuk granuloma epiteloid tanpa nekrosis 9,1 %, bentuk granuloma epiteloid dengan nekrosis 64,7 % dan bentuk nekrosis tanpa granuloma epiteloid 77,4 %, tampak

bahwa pengelompokan ini sesuai dengan stadium dan respon jaringan terhadap progresifitas lesi tuberkulosis.²⁶

Diagnosa sitologis dengan pemeriksaan BJH dapat dilakukan dengan mudah, invasif minimal, komplikasi minimal, dapat dilakukan di poliklinik, hasil pemeriksaan cepat (\pm 5 menit) serta biaya relatif murah.²⁸

Alat dan bahan yang diperlukan pada BJH :

1. Jarum suntik nomor 25 G
2. Tabung suntik ukuran 10 ml
3. Gelas Obyek
4. Kaps alkohol untuk desinfeksi
5. Blanko permintaan sitologi

Tehnik aspirasi biopsi jarum halus / BJH .²⁸

1. Setelah dilakukan disinfeksi dengan kapas alkohol, dimulai dengan memasukkan jarum kedalam benjolan yang teraba oleh jari tangan kiri kita.
2. Setelah jarum masuk kedalam masa tumor, dilakukan aspirasi dan dengan tekanan negatif yang dipertahankan dilakukan gerakan maju mundur dari alat suntik pada jalur dan arah yang berbeda.
3. Sebelum jarum suntik keluar dari masa tumor, tekanan negatif didalam tabung suntik dikembalikan normal supaya bahan yang dibiopsi tidak masuk kedalam tabung suntik yang menyebabkan kita akan kehilangan bahan untuk dibuat hapusannya.

4. Setelah jarum dikeluarkan dari tumor, jarum dilepaskan dari tabung suntik. Penghisap ditarik, jarum dilekatkan kembali dan penghisap tabung suntik ditekan untuk mengeluarkan tetesan bahan sediaan tumor pada gelas obyek. Dengan menggunakan bantuan gelas obyek lain dibuat sediaan hapusan.
5. Jumlah sediaan yang dibuat tergantung kebutuhan, biasanya 2-4 kadang lebih.
6. Fiksasi dan pengecatan, ada 2 cara yaitu :

- a) Air Dried

Sediaan dikeringkan di udara, segera kirim ke laboratorium Patologi Anatomi. Pengecatan dengan Diff Quick

- b) Wet - Fixed

Sediaan dengan cepat difiksasi dalam alkohol 75 % selama 15 menit sampai 30 menit. Pengecatan dengan HE atau Papanicouloau

Preparat yang selesai dicat, dikeringkan kemudian diperiksa dibawah mikroskop dengan pembesaran sampai 400 x. Bahan aspirat sebagian dicat dengan Ziehl-Neelsen, sebagian dikultur dan sebagian dapat dilakukan pemeriksaan lain seperti untuk *sample* pemeriksaan dengan tehnik PCR melalui tabung *EPPendorf tube*.

Hasil pemeriksaan sitologis berupa kumpulan sel-sel epiteloid, dengan bentuk sel oval atau memanjang dengan sitoplasma yang pucat, inti berbentuk seperti *slipper*. Didapatkan kumpulan *giant cell* Langhans dan sel radang lain. Ditemukan pula jaringan nekrotik dengan kaseosa.^(12,13,10,14)

BAB IV

METODE PENELITIAN

IV.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* dengan melakukan observasi hasil pemeriksaan PCR, sitologis dan histopatologi yang selanjutnya dilakukan komparasi.

IV.2. Populasi

Penderita dengan diagnosa klinis suatu limfadenitis kronis leher yang datang di Poliklinik Bedah Kepala Leher RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama februari sampai dengan april 2002.

IV.3. Sampling

Sampel diambil dari poliklinik Bedah Kepala Leher sebanyak 30 penderita.

Jumlah sampel ditentukan menurut rumus penelitian yang bersifat survai atau observasional dengan populasi (N) diketahui :

$$\text{Rumus } n = \frac{N Z^2 p (1-p)}{(N - 1) d^2 + Z^2 p (1 - p)}$$

Dimana

n : besar sampel

N : besar populasi / jumlah populasi acuan = 93 per tahun (Karsono W dkk 1990),

d : derajat presisi = 0,15

Z : nilai standart normal yang besarnya tergantung α

bila $\alpha = 0,05 \rightarrow Z = 1,96$

P : Probabilitas suatu kejadian yaitu 77,2 = sensitifitas BJH menurut Suh.K.W, 1993

$$\begin{aligned} \text{jadi : } N &= \frac{93 \times 1,96^2 \times 0,772 (1 - 0,772)}{(93 - 1) 0,15^2 + 1,96^2 \times 0,772 (1 - 0,772)} \\ &= \frac{62,8587}{2,7459} \\ &= 22,89 \\ &\approx 23 \end{aligned}$$

Penelitian akan dilakukan selama 3 bulan

IV.4. Kriteria Penelitian

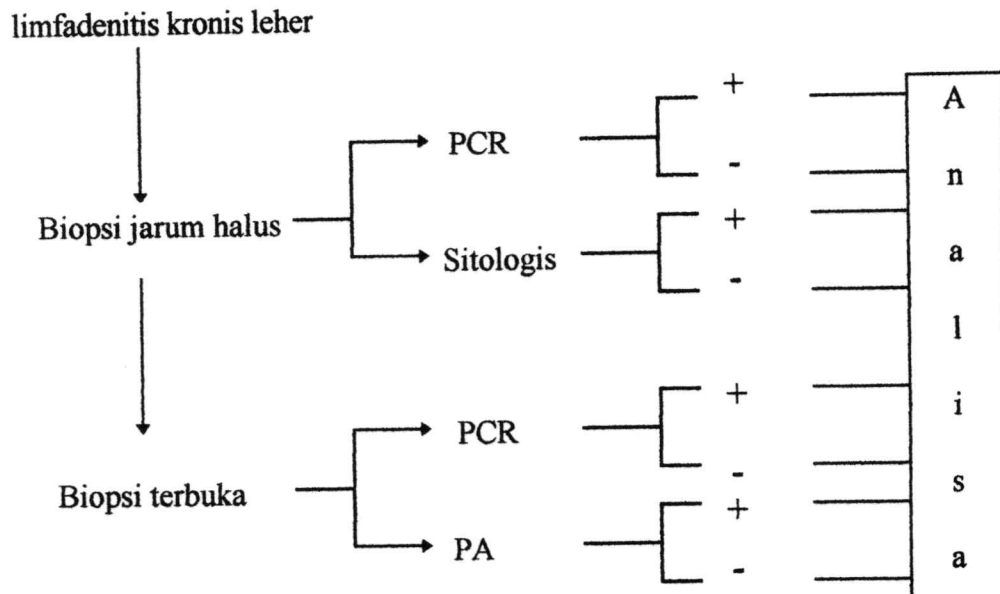
IV.4.1. Kriteria Subyek

1. penderita dengan diagnosis klinis suatu limfadenitis kronis leher.
2. Usia > 15 tahun (umur yang diperkirakan kooperatif).
3. Laki-laki dan perempuan.
4. Setuju dengan tindakan dan prosedur penelitian yang telah dijelaskan sebelumnya serta menandatangani informed consent.

IV.4.2 Kriteria Ekslusi

1. Menolak penelitian
2. Penderita yang tidak kooperatif
3. Penderita yang tidak datang untuk evaluasi pada waktu penelitian.

IV.5. Kerangka operasional



IV.6. Definisi Operasional

1. Limfadenitis kronis leher

Pembesaran kelenjar getah bening leher bisa satu atau multiple pada satu atau beberapa kelompok dengan batas jelas atau tidak jelas bukan suatu metastasis atau tumor primer kelenjar getah bening.

2. Biopsi jarum halus

Biopsi dimana jaringan diperoleh melalui penusukan jarum halus nomor 25 G pada kelenjar getah bening leher dengan satu tempat tusukan pada kulit dan dilakukan *puncture* beberapa kali ke segala arah dilakukan dengan gerakan maju mundur dari alat jarum.

3. Biopsi terbuka

Pengambilan spesimen yang dilakukan dengan tindakan pembedahan untuk pengambilan satu kelenjar getah bening utuh.

4. Pemeriksaan PCR

Pemeriksaan PCR adalah metode untuk mengamplifikasi fragmen DNA *Mycobacterium tuberculosis* yang komplementer dengan primer *Mycobacterium tuberculosis*.

5. Pemeriksaan sitologi

Pemeriksaan mikroskopis sel dari bahan yang diambil secara biopsi jarum halus.

6. Pemeriksaan histopatologi

Pemeriksaan mikroskopis jaringan yang diambil secara biopsi terbuka.

IV.7. Prosedur Operasional

Dibuat lembar pengumpul data (LPD) khusus untuk merekam data-data yang berhubungan dengan penelitian.

1. Penderita yang diikuti sertakan penelitian adalah penderita yang datang di Poliklinik Bedah Kepala Leher RSUD Dr. Soetomo dengan diagnosa klinis limfadenitis kronis leher
2. Pemberitahuan tentang penelitian yang akan dilakukan pada penderita yang bersangkutan
3. Penderita mengisi informed consent bila setuju diikutkan penelitian
4. Melakukan pemeriksaan BJH dan biopsi terbuka satu tahap
 - Dilakukan oleh peneliti sendiri
 - Kulit diatas kelenjar getah bening yang akan dilakukan BJH dan biopsi diberi marker

- BJH dilakukan pada salah satu kelenjar getah bening untuk dibuat sediaan sitologis dan sediaan PCR
 - Biopsi terbuka dilakukan dengan mengambil kelenjar getah bening yang sama dengan yang dilakukan BJH, kemudian dibelah menjadi 2 untuk dikirim ke Lab. Patologi Anatomi dan ke TDRC
 - Sediaan sitologis dan spesimen biopsi dikirim ke Lab. Patologi anatomi RSUD Dr. Soetomo. Bila sediaan sitologis tidak informatif maka dilakukan BJH ulang secara terbuka terhadap kelenjar getah bening yang telah dibiopsi tersebut.
5. Sediaan PCR dikirimkan ke TDRC.
 6. Penderita disarankan untuk kontrol 4 hari lagi sambil membawa hasil pemeriksaan
 7. Evaluasi hasil dan analisa komparatif dengan menggunakan uji chi-square

IV.8. Jadwal Penelitian

Mulai bulan Februari 2002 sampai dengan April 2002

IV.9. Biaya Penelitian

Biaya BJH	Rp. 83.000/penderita
Biaya biopsi di Poliklinik Bedah lantai IV	Rp. 87.000 /penderita
Biaya pemeriksaan PCR	Rp. 150.000 /penderita
Biaya pemeriksaan PA	Rp. 32.500 /penderita
	<hr style="width: 100%; border: 0.5px solid black;"/> +
Biaya pemeriksaan	Rp. 352.500/ penderita
Total biaya	Rp. 8.812.500

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA

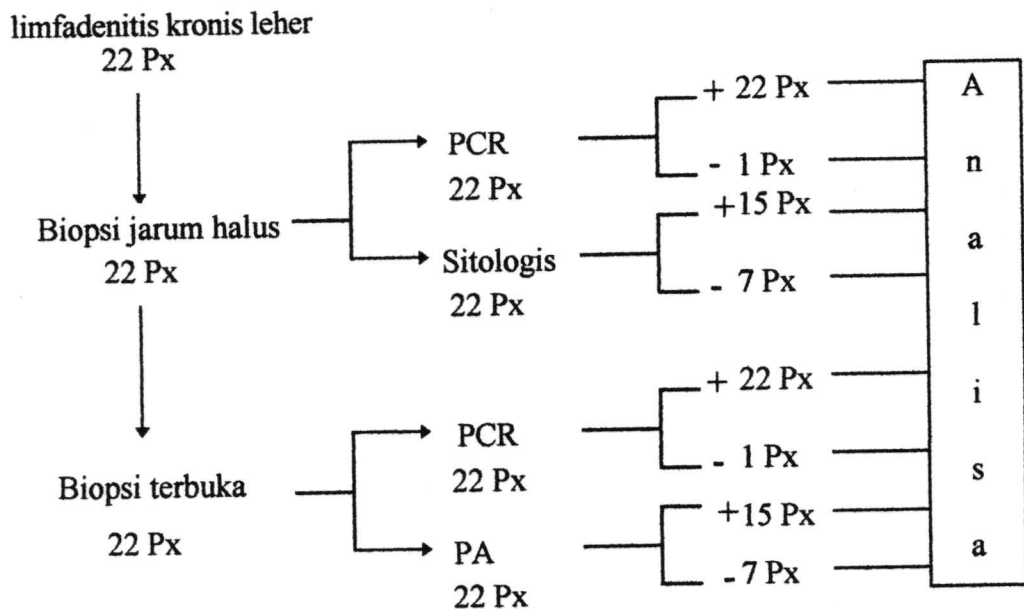
V.1. Hasil Penelitian

Pada penelitian ini telah dikumpulkan sampel sebanyak 23 penderita dengan limfadenitis kronis kelenjar getah bening leher, 22 penderita masuk dalam penelitian dan 1 orang *dieksklusi* karena pada pemeriksaan histopatologis tidak tampak gambaran kelenjar getah bening. Hasil biopsi terbuka didapatkan 15 penderita limfadenitis tuberkulosa dan 7 penderita limfadenitis non tuberkulosa.

Hasil pemeriksaan sitologis dari 22 sediaan BJH menunjukkan 15 limfadenitis tuberkulosa dan 7 limfadenitis non tuberkulosa. Dari 15 penderita yang hasil pemeriksaan sitologis menunjukkan limfadenitis tuberkulosa. BJH Sitologi positif yang dilakukan biopsi terbuka pada pemeriksaan histopatologis ternyata didapatkan 13 penderita limfadenitis tuberkulosa, dan 2 penderita limfadenitis non tuberkulosa sedangkan dari 7 penderita yang hasil pemeriksaan sitologi menunjukkan limfadenitis non tuberkulosa ternyata hasil pemeriksaan histopatologis didapatkan 5 penderita dengan limfadenitis non tuberkulosa dan 2 penderita dengan limfadenitis tuberkulosa.

Pada pemeriksaan PCR dari 22 penderita dengan diagnosis klinis limfadenitis kronis didapatkan hasil PCR positif pada 21 penderita dan negatif pada 1

penderita. Hasil pemeriksaan PCR dari bahan yang diambil dari biopsi jarum halus maupun dari biopsi terbuka didapatkan hasil yang sama. Dari 21 penderita yang hasil PCR positif dilakukan biopsi terbuka secara pemeriksaan histopatologis didapatkan limfadenitis tuberkulosa pada 14 penderita dan limfadenitis non tuberkulosa pada 7 penderita, sedangkan 1 penderita yang hasil pemeriksaan PCR negatif pada pemeriksaan histopatologis menunjukkan limfadenitis non tuberkulosa juga.



Dengan demikian pada penelitian ini didapatkan 22 penderita limfadenitis kronis leher yang lengkap memenuhi pemeriksaan sitologi, PCR, serta histopatologis yang selanjutnya dianalisa.

Distribusi Umur dan Jenis Kelamin

Dari 22 penderita limfadenitis kronis leher yang dianalisa terdiri dari 7 laki-laki (31,8 %) dan 15 perempuan (68,2 %). Umur penderita antara 15 sampai 45 tahun,

sebagian besar antara umur 15 - 25 tahun yaitu 15 penderita (68,2 %), rata-rata berusia 15 Tahun.

Tabel 5. Distribusi umur dan jenis kelamin

Umur	Jenis Kelamin		Jumlah (%)
	wanita	Laki-laki	
15-20	5	3	36,4
21-25	5	2	31,8
26-30	2	-	9,1
31-35	1	-	4,5
36-40	2	1	13,6
41-45	-	1	4,5
Jumlah	15	7	100

Tabel 6. Distribusi lokasi pembesaran Kelenjar getah bening leher menurut umur penderita

Umur	Lokasi pembesaran Kelenjar getah bening			Total (%)
	Leher atas	Leher bawah	Difus	
15-20	4	-	4	8 (36,4)
21-25	2	3	2	7 (31,8)
26-30	1	-	1	2 (9,1)
31-35	1	-	-	1 (4,5)
36-40	1	2	-	3 (13,6)
41-45	1	-	-	1 (4,5)
Total	10 (45,5 %)	5 (22,7 %)	7(31,8 %)	22 (100)

Tabel 7. Korelasi antara LED dan histopatologis

LED \ Histopatologis	Normal	Tinggi	jumlah
Limfadenitis kronis tbc	0	20	20
Limfadenitis kronis non tbc	2	0	2
Jumlah	2	20	22

Keterangan :

LED Normal : 20 mm / jam (Menurut Westergen)

Tabel 8. Korelasi hasil Pemeriksaan PCR dan histopatologis

Biopsi Terbuka \ PCR	Limfadenitis kronis tbc (+)	Limfadenitis kronis non tbc (-)	Jumlah
tbc (+)	15	6	21
tbc (-)	0	1	1
Jumlah	15	7	22

Keterangan :

PCR (+), histopatologis (+) = True Positive sebanyak 15

PCR (+), histopatologis (-) = False Positive sebanyak 6

PCR (-), histopatologis (-) = True negative sebanyak 1

PCR (-), histopatologis (+) = false negative sebanyak 0

Tabel 9. Korelasi hasil pemeriksaan sitologi dan histopatologis

Sitologi \ Histopatologis	Limfadenitis kronis tbc (+)	Limfadenitis kronis non tbc (-)	jumlah
	Infeksi kronis tbc (+)	13	
Infeksi kronis non tbc (-)	2	5	7
Jumlah	15	7	22

Keterangan :

Sitologis (+) , histopatologis (+) = True Positive sebanyak 13

Sitologis (+) , histopatologis (-) = False Positive sebanyak 2

Sitologis (-) , histopatologis (-) = True negative sebanyak 5

Sitologis (-) , histopatologis (+) = False negative sebanyak 2

Tabel 10. Kesembuhan Luka operasi pada hari ke-7 setelah biopsi terbuka

Kesembuhan Luka	
Belum sembuh (%)	Sembuh (%)
1 4,5 %	21 95,5 %

Keterangan :

Belum sembuh, bila didapatkan :

- Tanda radang
- Luka basah, terdapat eksudat atau pus

Dikatakan sembuh, bila :

- Tidak ada tanda radang
- Luka kering

V.2. Analisa Data

Dari hasil penelitian yang dilakukan didapatkan hasil sebagai berikut :

1. Berdasarkan distribusi umur dan jenis kelamin dari 22 sampel yang dianalisa didapatkan 15 perempuan (68,2 %) dan 7 laki-laki (31,8 %), umur terbanyak pada usia muda (15-25 tahun) sebanyak 68,2 %.
2. Dengan menggunakan hasil pemeriksaan histopatologis sebagai *gold standart* maka sensitifitas, spesifitas, nilai ramal positif / negatif dan akurasi didapatkan hasil sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
 \blacksquare \text{ Sensitifitas pemeriksaan BJH (Sitologis)} &= \frac{\text{True positif}}{\text{true positif} + \text{false negatif}} \times 100 \% \\
 &= \frac{13}{13+2} \times 100 \% \\
 &= 86,7 \%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \blacksquare \text{ Sensitifitas pemeriksaan PCR} &= \frac{\text{True positif}}{\text{true positif} + \text{false negatif}} \times 100 \% \\
 &= \frac{15}{15 + 0} \times 100 \% \\
 &= 100 \%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \blacksquare \text{ Spesifisitas pemeriksaan BJH (Sitologis)} &= \frac{\text{True negatif}}{\text{true negatif} + \text{false positif}} \times 100 \% \\
 &= \frac{5}{5+2} \times 100 \% \\
 &= 71,4 \%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \blacksquare \text{ Spesifisitas pemeriksaan PCR} &= \frac{\text{True negatif}}{\text{true negatif} + \text{false positif}} \times 100 \% \\
 &= \frac{1}{1+6} \times 100 \% \\
 &= 14,3 \%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \blacksquare \text{ Nilai ramal positif pemeriksaan BJH (Sitologis)} &= \frac{\text{True positif}}{\text{true positif} + \text{false positif}} \times 100 \% \\
 &= \frac{13}{13+2} \times 100 \% \\
 &= 86,7 \%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \blacksquare \text{ Nilai ramal positif pemeriksaan PCR} &= \frac{\text{True positif}}{\text{true positif} + \text{false positif}} \times 100 \% \\
 &= \frac{15}{15+6} \times 100 \% \\
 &= 71,4 \%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \blacksquare \text{ Nilai ramal negatif pemeriksaan BJH (Sitologis)} &= \frac{\text{True negatif}}{\text{true negatif} + \text{false negatif}} \times 100\% \\
 &= \frac{5}{5 + 2} \times 100\% \\
 &= 71,4\%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \blacksquare \text{ Nilai ramal negatif pemeriksaan PCR} &= \frac{\text{True negatif}}{\text{true negatif} + \text{false negatif}} \times 100\% \\
 &= \frac{1}{1 + 0} \times 100\% \\
 &= 100\%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \blacksquare \text{ Akurasi pemeriksaan BJH (Sitologis)} &= \frac{\text{True positif} + \text{True negatif}}{\text{jumlah penderita}} \times 100\% \\
 &= \frac{13 + 5}{22} \times 100\% \\
 &= 81,82\%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \blacksquare \text{ Akurasi pemeriksaan PCR} &= \frac{\text{True positif} + \text{True negatif}}{\text{jumlah penderita}} \times 100 \% \\
 &= \frac{15 + 1}{22} \times 100 \% \\
 &= 72,73 \%
 \end{aligned}$$

3. Dilakukan tabulasi silang (cross tabulation) antara hasil pemeriksaan BJH (sitologis) dan histopatologis. Dari analisis signifikasi dengan Chi-Square didapatkan $p = 0,003216$ dengan $\alpha = 0,05$, dengan kesimpulan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara pemeriksaan BJH (sitologis) dan pemeriksaan histopatologis.
4. Dilakukan tabulasi silang (cross tabulation) antara hasil pemeriksaan PCR (dari sediaan BJH maupun open biopsi) dan histopatologis. Dari analisis signifikan dengan chi-square didapatkan $p = 0,067028$ dengan $\alpha = 0,05$, dengan kesimpulan ada perbedaan yang bermakna antara pemeriksaan PCR dan histopatologis.
5. Pembesaran kelenjar getah bening leher didapatkan 68,2 % pada usia 15 sampai 25 tahun dengan distribusi 40 % mengenai leher atas, 20 % mengenai leher bawah, dan 40 % difus, sedangkan 31,2 % pada usia diatas 25 tahun dengan distribusi 57,1 % mengenai leher atas , 28,6 % mengenai leher bawah dan 14,3 % difus.

6. Evaluasi luka operasi biopsi terbuka pada hari ke-7, didapatkan 21 penderita (95,5 %) dengan luka sembuh dan 1 penderita (4,5 %) dengan luka masih basah (belum sembuh).
7. Hasil uji endap darah (LED) didapatkan 2 penderita dengan hasil normal (9,1 %) dan 20 penderita (90,1 %) dengan hasil tinggi.

BAB VI

PEMBAHASAN

Untuk menegakkan diagnosa limfadenitis tuberkulosa saat ini masih sulit, terutama yang memenuhi kaidah : mudah dilakukan, murah, tidak invasif dan memiliki akurasi yang tinggi, sedangkan konskuensi dari diagnosa limfadenitis tuberkulosa adalah pemberian tuberkulostatika jangka lama dengan kemungkinan efek samping yang akan terjadi.

Pada penelitian ini telah dikumpulkan sampel sebanyak 22 penderita dengan limfadenitis kronis kelenjar getah bening leher. Didapatkan 7 penderita laki-laki (31,8 %) dan 15 penderita perempuan (68,2 %) atau 1 : 2,14, hal ini hampir sama dengan peneliti lain yaitu Powel DA, (1994) mendapatkan perbandingan laki-laki dibanding perempuan = 1 : 2, E.Yoewarini, dkk (1982) mendapatkan perbandingan laki-laki dibandingkan perempuan = 1 : 1,5, tetapi menurut Seth V. (1995) mendapatkan perbandingan laki-laki dibandingkan perempuan = 1,5 : 1, menurut Weiler Z. (2000) mendapatkan perbandingan laki-laki : perempuan = 11 : 10. Umur penderita kami antara 15 - 45 tahun dengan kelompok umur terbanyak 15-25 tahun (68,2 %). Peneliti lain seperti E. Yoewarini, dkk (1982) mendapatkan frekuensi tertinggi pada usia antara 20-29 tahun dan 65,90 % pada usia dibawah 29 tahun. Heissmeyer (1974) mendapatkan 77,9 % kasus diatas usia 60 tahun. Menurut Powel DA, (1994) pembesaran limfadenitis tuberkulosa tergantung umur, status imunologi, ras dan jenis

kelamin. Pada anak-anak dan anak muda hampir selalu disertai pembesaran kelenjar limfe darah hilar dan paratrakeal yang tampak pada foto Rontgen dada, dan limfadenitis tuberkulosa tersebut akan berkembang menjadi skrofula dalam 6 bulan. Hal ini oleh karena status imunologi yang belum matur.

Limfadenitis tuberkulosa leher kami dapatkan 68,2 % pada usia 15 sampai 25 tahun dengan distribusi 40 % mengenai leher atas, 20 % mengenai leher bawah dan 40 % difus, sedangkan pada usia diatas 25 tahun didapatkan 57,1 % mengenai leher atas, 28,6 % mengenai leher bawah, dan 14,3 % difus. Powel DA (1994) mendapatkan limfadenitis tuberkulosa leher dewasa didaerah servikal anterior, posterior, supraklavikula, submandibula dan kadang-kadang preaurikuler atau submetal, pembesaran bilateral lebih sering pada anak-anak. Pembesaran kelenjar leher ini disebabkan oleh penyebaran limfatik dari fokus primer yang terdapat pada paru-paru. Menurut Reksoprawiro S., (1989) limfadenitis tuberkulosa kelenjar leher pada usia muda sering pada leher atas dan pada usia tua sering pada leher bagian bawah, oleh karena penyebaran limfogen atau hematogen dari fokus di tempat lain seperti paru-paru.

Kheiry Y., (1992) dari 92 penderita dengan pembesaran kelenjar leher mendapatkan 49 % limfadenitis tuberkulosa dan 35 % keganasan (primer 15 kasus dan metastase 17 kasus). Limfadenitis tuberkulosa leher berlokasi di trigonum posterior, juguler atas dan supraklavikula, keganasan primer berasal dari retikulo endotelial dan tumor metastase sering dari nasofaring.

Nelson W.E., (1996), mendapatkan limfadenitis tuberkulosa pada servikal anterior, submandibula dan supraklavikula yang terjadi sekunder akibat lesi

primer pada paru-paru atas atau abdomen. Pembesaran biasanya unilateral tetapi bisa bilateral bila terjadi drainase silang pada saluran limfe pada dada dan leher bawah.

Berdasarkan lama keluhan penderita didapatkan 14 penderita dengan lama keluhan 1 sampai 4 bulan dengan hasil 11 positif tuberkulosa dan 3 negatif. Dari 8 penderita dengan lama keluhan lebih dari 4 bulan didapatkan masing-masing 4 penderita tuberkulosa positif dan negatif. Jadi pada penelitian kami lama keluhan dan hasil limfadenitis tuberkulosa leher tidak jelas korelasinya. Evaluasi pada hari ke-7 pada luka operasi biopsi terbuka terhadap penderita kami dapatkan 95,5 % luka sembuh dan 4,5 % luka belum sembuh. Pada evaluasi selanjutnya terhadap 1 penderita yang luka operasinya belum sembuh tersebut, penyembuhan luka operasi terjadi setelah 3 minggu. Semua penderita setelah dilakukan biopsi terbuka dengan hasil histopatologi limfadenitis tuberkulosa segera diberikan terapi tuberkulostatika. Menurut Powel DA (1994), eksisi komplet adalah pilihan pembedahan dengan melibatkan kelenjar dan jaringan sekitarnya. Insisi dan drainase sedapat mungkin harus dicegah karena akan menyebabkan terjadinya ulkus atau sinus kronis yang lama sembuh. Flint D., dkk (2000) melakukan penelitian dengan membandingkan antara penderita yang dilakukan insisi dan eksisi, didapatkan bahwa penderita yang dilakukan eksisi lebih cepat sembuh dan lebih sedikit kemungkinan reoperasi daripada yang dilakukan insisi.

Hasil LED yang kami lakukan dari penelitian ini ialah 2 penderita dengan hasil normal (9,1 %) dan 20 penderita (90,91%) dengan hasil tinggi, namun dalam hal ini LED tidak dapat dijadikan diagnosa penunjang untuk diagnosa penyakit

limfadenitis tuberkulosa. Menurut Soedarsono (2000) LED sering meningkat pada proses aktif, tetapi LED yang normal tidak menyingkirkan tuberkulosis. LED sering digunakan sebagai salah satu monitor terhadap hasil pengobatan penderita. Wintrobe's (1993), LED meninggi pada keadaan kenaikan non spesifik dari globulin dan fibrinogen, seperti pada penyakit radang akut lokal dan sistemik, penyakit kronik seperti artritis rematoid, penyakit disproteinemia seperti mieloma multipel dan beberapa proses keganasan seperti penyakit Hodgkin.

Didapatkan angka sensitifitas pemeriksaan BJH (sitologis) sebesar 86,7 % dan PCR sebesar 100 %, berarti pemeriksaan PCR lebih sensitif dari pada BJH (sitologis) untuk mendiagnosa limfadenitis tuberkulosa leher. Didapatkan nilai ramal negatif pemeriksaan BJH (sitologis) sebesar 71,4 % dan nilai ramal negatif pemeriksaan PCR 100 %, berarti bila pemeriksaan PCR hasilnya negatif maka kemungkinan penderita tersebut tidak menderita limfadenitis tuberkulosa cukup tinggi. Dibandingkan dengan penelitian sebelumnya yaitu menurut Suh, K.W. (1993) yang mendapatkan sensitifitas pemeriksaan BJH (sitologis) 77,2 %, penelitian yang kami lakukan mendapatkan sensitifitas pemeriksaan BJH (sitologis) lebih tinggi (86,7 %) sedangkan sensitifitas PCR yang kami dapatkan sama dengan penelitian Pao (1996) yaitu 100 %.

Dibandingkan dengan penelitian Suh, K.W. (1993) yang mendapatkan spesifisitas pemeriksaan BJH (sitologis) 99,0 %, penelitian kami didapatkan hasil yang lebih rendah yaitu 71,4 %, hal ini karena didapatkan 2 penderita positif palsu pada pemeriksaan BJH (sitologis) yang kemungkinan disebabkan oleh pengambilan

spesimen biopsi terbuka tidak representatif atau over diagnosis pada pembacaan sitologis.

Kami dapatkan 2 penderita negatif palsu pada pemeriksaan BJH (sitologis), hal ini kemungkinan karena pengambilan bahan yang kurang tepat, penanganan dan pengiriman sediaan yang kurang baik, atau pembacaan sitologis yang kurang akurat.

Nekrose pengejuan ini tidak selalu ada, dan gambaran tersebut diatas sebenarnya menyatakan adanya proses spesifik (radang granulomatik) saja, tetapi karena sebagian besar kelainan ini disebabkan *Mycobacterium tuberculosis*, maka gambaran morfologi tersebut diatas dianggap sebagai tanda dari suatu proses tuberkulosa.

Gambaran histopatologis suatu limfadenitis tuberkulosa ialah gambaran tuberkel-tuberkel, nekrosis kaseosa dan sel Dutta Langhans. Pada penelitian kami didapatkan 6 penderita yang pada pemeriksaan PCR memberikan hasil positif palsu. Penelitian Berk, dkk, (1996) didapatkan spesifisitas PCR 83,3 % yaitu lebih tinggi dari penelitian kami (14,4 %). Spesifisitas yang rendah ini kemungkinan ini bisa oleh karena kontaminasi kuman *Mycobacterium tuberculosis* saat pemeriksaan PCR atau karena gambaran tuberkulosa belum tampak pada pemeriksaan histopatologis.

Kami dapatkan akurasi pemeriksaan BJH (sitologis) 81,82 % dan akurasi pemeriksaan PCR 72,73 %. Angka ini hampir sama dengan hasil penelitian Suh, K.W. (1993) yang mendapatkan akurasi pemeriksaan BJH (sitologis) sebesar 85,0 %. Akurasi pemeriksaan PCR yang didapatkan Berk, dkk, (1996) sebesar 92 %

lebih tinggi dari hasil yang kami dapatkan (72,73 %), hal ini karena hanya didapatkan 15 penderita yang positif sejati, sedangkan yang positif palsu sebanyak 6 penderita. Bila dibandingkan antara akurasi pemeriksaan BJH (sitologis) dengan akurasi pemeriksaan PCR didapatkan akurasi pemeriksaan BJH (sitologis) lebih tinggi dibanding PCR yaitu 81,82 % vs 72,73 %. Pada penelitian ini didapatkan nilai ramal negatif pemeriksaan BJH (sitologis) 71,4 % dan pemeriksaan PCR 100 %, berarti bila hasil pemeriksaan PCR negatif maka kemungkinan penderita tidak mengidap limfadenitis tuberkulosa leher lebih tinggi. Penelitian sebelumnya oleh Berk,dkk, (1996) didapatkan nilai ramal negatif PCR 83,8 %, angka ini lebih kecil dari pada penelitian kami. Hal ini karena pada penelitian kami tidak didapatkan hasil negatif palsu pada pemeriksaan PCR.

BAB VII

RINGKASAN

Telah dilakukan penelitian judul penelitian, secara prospektif di lab./SMF Ilmu Bedah FK Unair / RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama 3 bulan (Januari - Maret 2002) dengan hasil sebagai berikut :

1. Telah diteliti sebanyak 22 penderita limfadenitis kronis leher yang semuanya dilakukan pemeriksaan BJH (sitologis), PCR dan biopsi terbuka (histopatologis).
2. Diagnosa pasti limfadenitis tuberkulosa leher adalah berdasarkan biopsi terbuka (pemeriksaan histopatologis) dan didapatkan sebanyak 15 penderita (68,2 %).
3. Hasil pemeriksaan BJH (sitologis) dibandingkan dengan hasil pemeriksaan biopsi terbuka (histopatologis) adalah sebagai berikut :
 - True positive : 13 penderita (59,1 %).
 - True negative : 5 penderita (22,7 %).
 - False positive : 2 penderita (9,1 %).
 - false negative : 2 penderita (9,1 %).
4. Hasil pemeriksaan PCR dibandingkan dengan hasil pemeriksaan biopsi terbuka (histopatologis) adalah sebagai berikut :
 - True positive : 15 penderita (68,2 %).
 - True negative : 1 penderita (4,5 %).

- False positive : 6 penderita (27,3 %).
 - false negative : 0 penderita .
5. Pemeriksaan BJH (sitologis) memiliki sensitifitas 86,7 %, spesifisitasnya 71,4 %, sedangkan pemeriksaan PCR memiliki sensitifitas 100 % dan spesifisitasnya 14,3 %.
 6. Pemeriksaan BJH (sitologis) memiliki nilai ramal positif 86,7 % dan nilai ramal negatif 71,4 %, sedangkan PCR memiliki nilai ramal positif 71,4 % dan nilai ramal negatif 100 %.
 7. Akurasi diagnostik pemeriksaan BJH (sitologis) adalah 81,82 %, sedangkan pemeriksaan PCR 72.73 %.
 8. Pembesaran kelenjar getah bening leher didapatkan 68,29 % pada usia 15 sampai 25 tahun dimana 40 % mengenai leher atas, 20 % leher bawah, dan 40 % difus, sedangkan 31,71 % pada usia diatas 25 tahun dimana 57,1 % mengenai leher atas, 28,6 % mengenai leher bawah dan 14,3 % difus.
 9. Bekas luka operasi biopsi terbuka pada evaluasi hari ke-7 didapatkan 21 penderita (95,5 %) dinyatakan sembuh dan 1 penderita (4,5 %) belum sembuh.
 10. Hasil LED menunjukkan bahwa 2 penderita (9,1 %) dengan hasil normal dan 20 penderita (90,9 %) dengan hasil tinggi.
 11. Dilakukan tabulasi silang (cross tabulation) antara hasil pemeriksaan BJH (sitologis) dan biopsi terbuka (histopatologis). Dari analisis signifikansi dengan Chi-Square didapatkan $p = 0,003216$ dengan $\alpha = 0,05$. Kesimpulan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara pemeriksaan BJH (sitologis) dan biopsi terbuka (histopatologis).

12. Dilakukan tabulasi silang (cross tabulation) antara hasil pemeriksaan PCR dan biopsi terbuka (histopatologis). Dari hasil signifikansi dengan Chi-Square didapatkan $p = 0,067028$ dengan $\alpha = 0,05$. Kesimpulan bahwa ada perbedaan yang bermakna antara pemeriksaan PCR dan biopsi terbuka (histopatologis).

BAB VIII

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan akurasi diagnostik, spesifisitas, nilai ramal positif dari pemeriksaan BJH (sitologis) lebih tinggi dibandingkan dengan pemeriksaan PCR, sedangkan sensitifitas, nilai ramal negatif pada pemeriksaan PCR lebih tinggi dibandingkan dengan BJH (sitologis). Dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan BJH (sitologis) sebagai sarana penunjang diagnostik pada penderita limfadenitis tuberkulosa leher memiliki akurasi yang lebih tinggi dari pada pemeriksaan PCR, namun sensitifitas dan nilai ramal negatif PCR lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan BJH (sitologis).

SARAN

1. Pemeriksaan BJH (sitologis) dapat digunakan sebagai prosedur tetap dalam diagnostik pembesaran kelenjar getah bening leher.
2. Pemeriksaan PCR dapat digunakan untuk screening karena memiliki sensitifitas yang tinggi.
3. Perlu dilakukan penelitian dengan sampel yang lebih besar untuk meningkatkan akurasi hasil.

4. Perlu evaluasi yang lebih lama pada penderita dengan hasil false positif pada pemeriksaan PCR untuk menilai apakah dalam jangka waktu yang lama yang bersangkutan akan mendapatkan suatu tuberkulosa.
5. Perlu penelitian dengan *gold standart* kultur jaringan apabila ditemukan media dimana pertumbuhan *mycobacterium tuberculosis* dapat tumbuh dengan mudah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Moon SM. Tuberculosis of the spine controversies and a new challenge, *Spine*. 1997; 22 : 1791-1797.
2. Rossman D Milton, Mac Gregor. Tuberculosis, Clinical management and New Challenges; Mc Graw Hill; 1995: 35 – 52.
3. Watts GH, Lifeso MR. Current concepts review Tuberculosis of bones and joints; *J Bone and Joint Surg* 1996; 78-A: 288-298.
4. Wood W George. Osteomyelitis of the Spine, State of the art reviews, Hanley & Belfus Inc. Vol 3. No 3. September 1989. 472 – 489.
5. Suh KW, Park Cs, Lee JT, Lee KG. Diagnosis of Cervical tuberculosis Lymphadenitis with Fine Needle Aspiration Biopsy and Cytologic Examination Under Ultrasonographic Guides; *Yonsei Medical Journal* 1993; 34: 328-333.
6. Wisneski J Ronald. Infectious Disease of the Spine, Diagnostic and Treatment Considerations, *The Orthopedic clinic of North America*. Vol 22. No 3. July 1991. 491 – 500.
7. Budiharto, Reksoprawiro S, Marwowitz M. Limfadenitis di daerah leher; *PIT IKABI Yogyakarta* Juli 1991.
8. Mardiyanto Totok. Perbandingan Akurasi Diagnostik antara Pemeriksaan Biopsi Jarum Halus dan TB-DOT pada Limfadenitis Tuberkulosa Leher; *Folia Chirurgica Indonesiana* 2001;14:61-67.
9. Singh JP, Chaturvedi NK, Das A. Role Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Tuberculous, Lymphadenitis; *Indian J. Pathol Microbial* 1998; 32: 100-104.
10. Muralidhar M, Kumar A, Singh KK. Comparison of in house polymerase chain reaction with conventional techniques for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in granulomatous lymphadenopathy; *J Clin Pathol* 2000; 53 (5): 355-361.

11. Berk HR, Yazici M, Atabey N. Detection of Mycobacterium tuberculosis in formaldehyde solution-fixed, paraffin-embedded tissue by Polymerase Chain Reaction in Pott's disease, Spine; J Clin Microbiol 1996 ; 21 : 1991- 1995.
12. Manitchotpisit B, Kunachak S. Combined use of Fine Needle Aspiration cytology and Polymerase Chain Reaction in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis; J Med Assoc Thai 1999; 82(4): 363-368.
13. Mondal A. Cytological diagnosis of vertebral tuberculosis with fine-needle aspiration biopsy; J Bone and Joint Surg 1994; 76 A: 181-184.
14. Terepka R, El Khoury GY et al. Fine needle aspiration biopsy of bone; J Bone and Joint Surg 1983; 64-A : 522-525.
15. Davis D Bernard. Microbiology. Fourth Edition. Harper & Row Publishers: Singapore; 1990. 647 – 661.
16. Stewart FS, Beswick TS. Bacteriology Virology and Immunity, The Whitefriars Press Ltd 1987; 268 – 276.
17. Sanjaya B. Isolasi dan Identifikasi Mikrobakteria; Widya Medika 1992; 1-25.
18. Reksoprawiro S. Lymphadenitis Tuberkulosa pada Leher; Warta IKABI 1989; 11: 547-554.
19. Muliaty D. Diagnostik Tuberkulosis. Forum Diagnostiucum; Prodia Diagnostics Educational Services 1995; 5:1-9.
20. Handoyo I. Nilai Diagnostik DOT-EIA-TB pada Penyakit Tuberkulosis Paru; Media IDI 1996; 21:17-21.
21. Handoyo I. Pengaruh Antigen Pada Nilai Diagnostik dan uji DOT EIA-TB pada penyakit Tuberkulosis Paru; Majalah Teknologi Kedokteran Indonesia 1998; 33-39.
22. Eisenach DK, Cave DM. Polymerase Chain Reaction amplification of a repetitive DNA sequence specific for Mycobacterium tuberculosis; J Infectious Disease 1990 ; 161 : 977-981.
23. Rene TM. Value of Polymerase Chain Reaction to detect mycobacterial DNA in pleural effusions, Groningen Netherland and Surabaya Indonesia 1995. 19-22.

24. Richette P, Pertuiset E, Beaudreuil J. Spinal Tuberculosis in adults, a study of 103 cases in a developed country 1980-1994; *Medicine* 1999; 78: 1- 14.
25. Tjandra YA. Tuberkulosis diagnosis terapi dan masalahnya; Lab. Mikrobiologi RSUP Persahabatan/WHO Collaborating Center for Tuberculosis 1999; 4-17.
26. Das DK, Pant JN, Chachra KL. Tuberculosa Lymphadenitis. Correlation of Cellular Components and Necrosis in Lymphnode Aspirate with A.F.B Positivity and Bacillary Count; *Indian Journal Pathol Microbiol* 1990; 33 : 1-10.
27. Bibbo M. *Comprehensive Cythopathology*. 1st edition. W.B. Saunders Co: Philadelphia; 1991. 671-677.
28. Lunardhi JH, Reksoprawiro S, Murtedjo U. *Kursus Biopsi Aspirasi Jarum Halus*; Fakultas Kedokterean Unair Surabaya; 1993.

PERBANDINGAN AKURASI DIAGNOSTIK ANTARA PEMERIKSAAN
SITOLOGI DAN POLIMERASE CHAIN REACTION SECARA ASPIRASI
JARUM HALUS PADA LIMFADENITIS TUBERKULOSA LEHER

SURAT PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN

Saya bertanda tangan dibawah ini Suami/Istri/Ayah/Ibu/Anak dari penderita atau
penderita sendiri bernama :

Menerangkan bahwa setelah mendapatkan penjelasan dan mengikuti tujuan dan
manfaat atau kerugian dari penelitian kami, menyatakan tidak keberatan
mengikuti penelitian tersebut.

Demikian surat persetujuan ini kami buat dengan sebenar-benarnya tanpa
paksaan.

Surabaya, 2001

Peneliti

Yang memberi pernyataan

(dr. Tjahjo Winantyo)

()

Saksi

()

LPD
(BJH - PCR - BIOPSI TERBUKA)

I. Identitas penderita

Nama :
Umur :
Jenis Kelamin :
Alamat :
Pekerjaan :
No. DMK :
Tanggal datang :

II. Anamnesa

Keluhan utama :
Lama sejak :
Keluhan lain :
Kontak TB :

III. Pemeriksaan

1. Fisik kepala leher :
 thoraks :
 abdomen :
 extremitas :
2. Laboratorium Hb :
 Leko :
 LED :

IV. Diagnosa klinis : Limfadenopati tbc / non tbc

V. Hasil

1. FNA : No. / :
2. Biopsi terbuka : No. / :
3. PCR (FNA) :
4. PCR (OPEN BIOPSI) :

VI. Evaluasi luka operasi : sembuh hari ke 7 / 14 / 21 / 28 / > 28

VII. Komplikasi

a. Perdarahan :
b. Infeksi banal :
c. Abses dingin :
d. Sinus :
e. Lain-lain :

DAFTAR PENDERITA
DAN HASIL PEMERIKSAAN BJH SITOLOGI, PCR, DAN HISTOPATOLOGI

NO	NAMA	UMUR	SEX	DMK	FNA (SITOL)	HISTO PA	PCR (FNA)	PCR (BIOPSI)
1	AS	43	L	10141187	(+)	(+)	(+)	(+)
2	BR	19	P	10141852	(+)	(+)	(+)	(+)
3	IPD	25	L	10104166	(+)	(+)	(+)	(+)
4	M	33	P	10136279	(-)	(-)	(+)	(+)
5	NMY	22	P	10138889	(+)	(+)	(+)	(+)
6	N	36	P	10137826	(-)	(-)	(+)	(+)
7	NS	15	P	10126882	(+)	(-)	(+)	(+)
8	PI	15	L	10061482	(-)	(-)	(+)	(+)
9	SR	23	P	10050257	(-)	(+)	(+)	(+)
10	IS	15	P	750055	(-)	(+)	(+)	(+)
11	S	29	P	10120807	(+)	(-)	(+)	(+)
12	SP	17	P	10040234	(+)	(+)	(+)	(+)
13	SS	29	P	10138570	(+)	(+)	(+)	(+)
14	SRH	24	P	10134115	(+)	(+)	(+)	(+)
15	WM	21	L	10139722	(+)	(+)	(+)	(+)
16	W	38	L	10140529	(-)	(-)	(+)	(+)
17	AP	17	L	10023113	(+)	(+)	(+)	(+)
18	SA	22	P	10127868	(+)	(+)	(+)	(+)
19	ST	23	P	10141817	(+)	(+)	(+)	(+)
20	NSF	20	P	10141708	(+)	(+)	(+)	(+)
21	MS	40	P	10147724	(-)	(-)	(-)	(-)
22	NGH	16	L	10127425	(+)	(+)	(+)	(+)

DAFTAR SINGKATAN

- BJH : Biopsi Jarum Halus
- BTA : Batang Tahan Asam
- DNA : Deoxyribo Nucleic Acid
- FNA : Fine needle Aspiration
- HIV : Human Immunodeficiency Virus
- LED : Laju Endap Darah
- PAP : Peroxidase Anti Peroxidase
- PCR : Polimerase Chain Reaction
- TB : Tuberculosis
- WHO : World Health Organization