

Pemeriksaan *Real Time-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) pada Granuloma Well Organized dan Poorly Organized Limfadenitis Tuberkulosis

Dianti Lestari, Birgitta M. Dewayani, Abdul Hadi Hassan, Bethy S. Hernowo

Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung

ABSTRAK

Latarbelakang

Limfadenitis tuberkulosis (LTB) merupakan tuberkulosis ekstra paru yang paling sering terjadi. Diagnosis histopatologik ditegakkan apabila ditemukan tuberkel atau granuloma dengan nekrosis perkijuan. Granuloma dibedakan menjadi granuloma *well organized* (GWO) dan granuloma *poorly organized* (GPO). GWO terdiri atas nekrosis perkijuan dengan granuloma yang terdiri atas sel epiteloid, sel datia Langhans, sel datia benda asing dan daerah mantel berupa limfosit dan fibrosis. GPO terdiri atas nekrosis yang disertai debris inti dan sel radang PMN, bagian mantel berbatas tidak tegas disertai histiosit epiteloid, limfosit dan sel plasma, kadang-kadang PMN, hanya sedikit atau tanpa sel datia dan fibrosis. Pembentukan granuloma dapat juga ditemukan pada kasus-kasus limfadenitis yang bukan disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, terutama granuloma jenis GPO. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui etiologi dari gambaran histopatologi GWO dan GPO berdasarkan pemeriksaan RT-PCR.

Metode

Penelitian ini menggunakan 30 sampel preparat dan blok parafin yang sebelumnya telah didiagnosis sebagai LTB secara histopatologi dengan pewarnaan hematoksin eosin (HE), 15 sampel dengan gambaran histopatologi GWO dan 15 sampel lainnya dengan gambaran histopatologi GPO. Seluruh sampel dilakukan pemeriksaan RT-PCR untuk menentukan etiologi dari gambaran histopatologi GWO dan GPO dan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan hasil pemeriksaan RT-PCR pada gambaran histopatologi GWO dan GPO.

Hasil

Dari 15 sampel sediaan dengan gambaran histopatologi GWO didapatkan 10 (67%) kasus dengan hasil RT-PCR positif tuberkulosis dan 5 (33%) kasus dengan hasil RT-PCR negatif tuberkulosis. Sedangkan 15 sampel sediaan dengan gambaran histopatologi GPO didapatkan 8 (53%) dengan hasil RT-PCR positif tuberkulosis dan 7 (47%) dengan hasil RT-PCR negatif tuberkulosis. Analisis hasil pemeriksaan RT-PCR untuk menentukan etiologi pada gambaran GWO dan GPO tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ($p>0,05$).

Kesimpulan

Tidak terdapat perbedaan hasil pemeriksaan RT-PCR pada kasus dengan gambaran histopatologi GWO dan GPO.

Kata kunci : granuloma *poorly organized*, granuloma *well organized*, limfadenitis tuberkulosis, RT-PCR.

ABSTRACT

Introduction

Tuberculous lymphadenitis (TBL) was the most common form of extrapulmonary tuberculosis. The diagnose of TBL was based on the tubercle formation that consist of granuloma and caseous necrosis. There were 2 type of granuloma, well organized (WOG) and poorly organized granuloma (POG). Well organized granuloma were characterized by varying amount of eosinophilic necrosis surrounded by granuloma composed of mature epithelioid macrophages, mainly Langhans type giant cells and a mantle of lymphocytes and fibrous tissues. Poorly organized granuloma were characterized by central area of sparse coarse necrosis with nuclear debris and often polymorphonuclear granulocytes, the granuloma had an ill-defined mantle with mixed cells composed of macrophages, lymphocytes and plasma cells, only few giant cells were seen and there was little or no fibrosis. Inflammatory granuloma also can be found in non TBL, especially POG. The purpose of this study was to find out the etiology of WOG and POG based on the RT-PCR result.

Methods

This study used 30 formalin-fixed paraffin-embedded tissue blocks from patients who were histopathologically diagnosed as TBL with hematoxylin eosin (HE) staining, consist of 15 samples WOG and 15 samples POG. This study performed RT-PCR to all cases in order to find out the etiology of GWO and GPO and to know if there will be any differences in RT-PCR result between WOG and POG.

Results

Of the 15 WOG cases, 10 (67%) cases were RT-PCR positive and 5 (33%) cases were RT-PCR negative, whereas 15 cases POG consist of 8 (53%) cases were RT-PCR positive and 7 (47%) cases were RT-PCR negative. Both of cases WOG and POG was analyzed, according to the statistical analysis had found that there were no differences RT-PCR result between WOG and POG significantly ($p>0.05$).

Conclusion

There were no differences in RT-PCR result between histopathologic feature of WOG and POG.

Key words : poorly organized granuloma, RT-PCR, tuberculosis lymphadenitis, well organized granuloma.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi penyebab kematian terbesar di dunia dengan insidensi sebesar 8,8 juta kasus dan 1,1 juta kematian, setara dengan 20 kematian per 100.000 populasi.¹ Terdapat lima negara dengan angka insidensi tuberkulosis tertinggi di dunia, yaitu: India, China, Afrika Selatan, Indonesia dan Pakistan.¹ Perkiraan kasus baru di Indonesia adalah sebesar 528.063 dengan insidensi sebesar 189 kasus dan prevalensi sebesar 289 kasus per 100.000 populasi.²⁻³

Tuberkulosis dapat mengenai berbagai organ, 60-90% terjadi pada paru-paru.⁴ Tuberkulosis yang terjadi di luar paru-paru disebut juga dengan tuberkulosis ekstraparu (TBEP) sebanyak 10-40% dari seluruh kasus tuberkulosis.⁵⁻⁸ Tuberkulosis yang terjadi pada kelenjar getah bening (KGB) disebut dengan limfadenitis tuberkulosa (LTB), merupakan tuberkulosis ekstraparu tersering sekitar 20-50% dari seluruh kasus tuberkulosis ekstraparu.^{4-5,8-9}

LTB disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTC) yang terdiri atas subspecies *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. bovis BCG*, dan *M. ulcerans*. *M. tuberculosis* dan *M. bovis* merupakan penyebab tuberkulosis tersering pada manusia.^{7,10} LTB sering terjadi pada KGB leher sekitar 60%-90% kasus.^{5,7} LTB lebih sering terjadi pada perempuan daripada laki-laki dengan rasio 2:1, dan terutama pada penderita usia muda dengan puncak 10-16 tahun^{7,11} dan usia 20-40 tahun.^{5,8} Mikobakterium yang bukan merupakan MTC dan mikobakterium lepra dikelompokkan dalam *nontuberculous mycobacterial* (NTM) atau *mycobacteria other than tubercle bacilli* (MOTT) atau mikobakterium atipikal.^{7,10} NTM yang sering menyebabkan infeksi pada manusia adalah *M. scrofulaceum*, *M. avium-intracellulare complex* (MAC) dan *M. kansasii*, tersering adalah MAC diperkirakan sekitar 80% kasus.^{5,8}

Diagnosis LTB secara histopatologi dengan pewarnaan hematoksilin eosin (HE) ditegakkan apabila ditemukan pembentukan tuberkel atau granuloma dan nekrosis perikjuan.¹² Mfinanga dkk,¹³ membagi granuloma pada limfadenitis tuberkulosis menjadi 3, yaitu: granuloma *well organized*, *mixed organized* dan *poorly organized*. Granuloma *well organized* (GWO) terdiri atas nekrosis dengan jumlah yang bervariasi mulai dari fokal sampai masif,

dikelilingi oleh granuloma yang terdiri atas sel epiteloid dan sel datia Langhans, daerah mantel berupa limfosit dan jaringan fibrosa. Granuloma *mixed organized* (GMO) terdiri atas GWO di antaranya ditemukan nekrosis kasar di bagian sentral disertai debris inti, daerah mantel tidak berbatas tegas yang terdiri atas sel epiteloid dan makrofag, limfosit dan sel plasma, berbagai macam sel datia dengan sedikit sel datia langhans serta fibrosis. Granuloma *poorly organized* (GPO) ditandai dengan area nekrosis kasar di bagian sentral disertai debris inti dan sel radang PMN, bagian mantel berbatas tidak tegas disertai sel makrofag, limfosit dan sel plasma hanya sedikit sel raksasa yang terlihat dengan sedikit atau tanpa fibrosis. Ahmad HGE dkk,⁶ membagi granuloma menjadi 2 grup yaitu GWO yang ditandai dengan kelompok sel epiteloid, sel datia Langhans, limfosit pada bagian mantel dan fibrosis, dan granuloma *poorly organized* yang ditandai dengan campuran sel-sel limfosit, histiosit, sel plasma dan kadang-kadang sel datia. Purohit dkk,¹⁴ membagi granuloma menjadi granuloma *well organized* dan *poorly organized* dengan komposisi granuloma yang tidak jauh berbeda dengan penelitian lain.

Peradangan granulomatosa dapat juga ditemukan pada keadaan atau penyakit lain, seperti: infeksi oleh NTM atau mikobakterium atipikal, *cat scratch disease* dan sarkodosis.¹⁵⁻¹⁷ Limfadenitis yang disebabkan oleh NTM mikobakterium atipikal dan *cat scratch disease* merupakan peradangan granulomatosa supuratif dengan gambaran histopatologi yang terdiri atas mikroabses, granuloma dengan batas tidak tegas dengan atau tanpa disertai nekrosis dan hanya ditemukan sedikit sel raksasa.^{5,10,18}

Penatalaksanaan LTB berbeda dengan limfadenitis granulomatosa oleh penyebab lain sehingga akurasi diagnosis sangat diperlukan secara histopatologi dengan pewarnaan HE untuk menentukan terapi yang tepat dan efisien serta menghindari penggunaan obat antituberkulosis dan efek resistensi obat.¹⁹ Pemeriksaan histopatologi masih memegang peranan penting dalam menegakkan diagnosis LTB karena pemeriksaan histopatologi merupakan pemeriksaan yang selalu tersedia dan mudah dengan biaya yang lebih murah, terutama di daerah-daerah dengan fasilitas diagnostik yang terbatas.^{6,20-21}

Diagnosis pasti LTB pada sediaan blok parafin ditegakkan jika ditemukan kuman MTC, dapat dilakukan dengan pemeriksaan bakteri tahan asam (BTA) atau teknik amplifikasi asam nukleat. Pemeriksaan BTA memerlukan jumlah kuman $>10^4$ basil per preparat, hasil negatif tidak dapat menyingkirkan kemungkinan diagnosis suatu LTB.²² *Real time polymerase chain reaction* (RT-PCR) merupakan teknik amplifikasi asam nukleat untuk mendeteksi fragmen DNA MTC. Teknik ini sangat sensitif dan spesifik dibandingkan dengan pemeriksaan BTA dan hanya diperlukan 1 sampai 10 bakteri.^{15,23} Teknik RT-PCR yang dilakukan pada spesimen yang berasal dari blok parafin memiliki sensitivitas sebesar 66,7-74,6% dan spesifisitas sebesar 98,5-100%.²⁴⁻²⁵

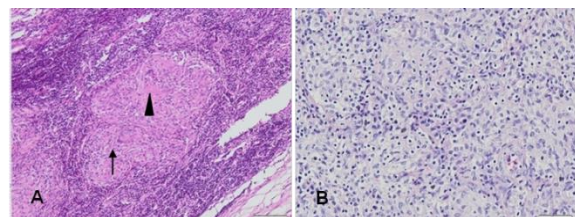
Dilakukan pemeriksaan ulang sediaan histopatologi yang sebelumnya didiagnosis sebagai LTB secara histopatologi dengan pewarnaan HE dan membagi gambaran histopatologinya menjadi GWO dan GPO. Pemeriksaan RT-PCR dilakukan untuk mengetahui etiologi kasus limfadenitis dengan gambaran histopatologi GWO dan GPO. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan hasil pemeriksaan RT-PCR pada kasus limfadenitis dengan gambaran histopatologi GWO dan GPO. Penelitian serupa belum pernah dilaporkan sebelumnya, hasil penelitian ini diharapkan akan dapat lebih memudahkan dan meningkatkan akurasi diagnosis LTB sehingga dapat menentukan terapi yang tepat dan efisien.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi analitik potong lintang, dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi dan Patologi Klinik. Bahan penelitian berupa preparat dan sampel blok parafin biopsi KGB yang didiagnosis sebagai LTB secara histopatologi dengan pewarnaan HE. Sediaan 30 blok parafin yang memenuhi kriteria inklusi diperoleh dari arsip Departemen Patologi Anatomi FK Unpad periode Januari 2005-Juni 2012. Kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologi ulang terhadap seluruh preparat dan analisis gambaran histopatologi GWO dan GPO dengan pewarnaan HE. Penentuan jenis granuloma pada penelitian ini berdasarkan parameter yang telah ditentukan (Tabel 1).

Granuloma disebut *well organized* apabila jumlah skor parameter >13 , terdiri dari nekrosis perkijuan atau nekrosis seluler dengan

jumlah yang bervariasi mulai dari sedikit sampai masif, dengan granuloma yang terdiri dari sel epitelioid, sel datia langhans, sel datia benda asing dan daerah mantel berupa limfosit dan fibrosis (Gambar 1B). Granuloma disebut *poorly organized* apabila jumlah skor <14 , terdiri dari area nekrosis kasar di daerah sentral disertai debris inti dan sel radang PMN, bagian mantel yang berbatas tidak tegas disertai histiosit epitelioid, limfosit dan sel plasma, kadang-kadang PMN, hanya sedikit atau tidak ditemukan sel datia dengan sedikit atau tanpa fibrosis^{6,13-14} (Gambar 1A).



Gambar 1. Granuloma well organized (A) dan Granuloma poorly organized (B). Sel datia Langhans (tanda panah) dan nekrosis (tanda segitiga), pembesaran 200x.

Pemeriksaan RT-PCR dilakukan untuk mengetahui etiologi dari GWO dan GPO pada 30 sampel kasus LTB secara HE, menggunakan 15 sampel GWO dan 15 sampel GPO. Pemeriksaan RT-PCR dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP. Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Primer* yang digunakan adalah IS6110 dan MPB64 untuk mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis complex* dan *primer* 16SrRNA untuk mendeteksi mikobakterium non tuberkulosis atau Mikobakterium atipik.

Analisis statistik yang dilakukan pada penelitian ini adalah analisis deskriptif dan analitik. Analisis deskriptif dilakukan pada data-data klinis yang meliputi usia, jenis kelamin dan lokasi kelenjar getah bening untuk mengetahui karakteristik dari penderita limfadenitis. Analisis statistik analitik digunakan untuk menguji apakah terdapat perbedaan hasil pemeriksaan RT-PCR pada kasus limfadenitis dengan gambaran histopatologi GWO dan GPO dengan menggunakan uji statistik kai kuadrat (X^2) dengan $p=0,05$.

Tabel 1 Definisi operasional variabel penilaian.

Parameter	Definisi operasional	Skor	
Nekrosis Distribusi	Tidak ditemukan nekrosis	0	
	Nekrosis fokal dan tersebar	1	
	Nekrosis < 50% (submasif) area kelenjar getah bening	2	
	Nekrosis > 50% (masif) area kelenjar getah bening ²⁶	3	
Jenis	Tidak ditemukan nekrosis	0	
	Nekrosis seluler (nekrosis disertai debris inti)	1	
	Nekrosis aseluler (perkijuan)	2	
	Nekrosis seluler dan aseluler	3	
Granuloma Ukuran	Tidak ditemukan granuloma	0	
	Mikrogranuloma (kumpulan sel epiteloid dengan inti < 25) dengan/tanpa nekrosis ²⁷	1	
	Makrogranuloma (kumpulan sel epiteloid dengan inti > 24) dengan/tanpa nekrosis ²⁷	2	
	Mikrogranuloma dan makrogranuloma dengan/tanpa nekrosis	3	
	Komposisi	Tidak ditemukan granuloma	0
		Terdiri dari sel epiteloid, limfosit, sel plasma dan PMN	1
Terdiri dari sel epiteloid, limfosit dan sel plasma		2	
Terdiri dari sel epiteloid, limfosit dan sel plasma		3	
Sel datia	Terdiri dari sel epiteloid dan limfosit dengan limfosit tersusun disekeliling granuloma	4	
	Tidak ditemukan sel datia	0	
	Sel datia benda asing (inti sel berkumpul ditengah)	1	
	Sel datia Langhans (inti menyusun tapal kuda)	2	
Fibrosis	Sel datia Langhans dan benda asing	3	
	Fibrosis fokal	0	
	Fibrosis mengelilingi subkapsuler	1	
	Fibrosis mengelilingi granuloma	2	
	Fibrosis mengelilingi granuloma dan subkapsuler	3	

HASIL

Tiga puluh enam kasus yang didiagnosis sebagai limfadenitis tuberkulosis secara histopatologi dengan pewarnaan HE memiliki karakteristik sebagai berikut: umur antara 2-60 tahun dengan usia rata-rata 24 tahun. Jenis kelamin perempuan sebanyak 20 kasus dan laki-laki 10 kasus. Lokasi kelenjar getah bening leher sebanyak 20 kasus, supraklavikula 5 kasus, aksila 4 kasus dan 1 kasus pada kelenjar getah bening submandibula. Karakteristik penderita dengan gambaran histopatologi GWO adalah sebagai berikut: usia antara 2-52 tahun dengan usia rata-rata 21 tahun, kelompok usia diatas 15 tahun merupakan kelompok usia

dengan insidensi tertinggi sebanyak 67% (10/15) kasus, jenis kelamin perempuan lebih banyak dari laki-laki sebesar 67% (10/15) kasus dengan rasio 1:3, lokasi KGB tersering adalah kelenjar getah bening leher sebanyak 80% (12/15). Karakteristik penderita dengan gambaran histopatologi GPO adalah sebagai berikut: usia mulai dari 2-60 tahun dengan usia rata-rata 28 tahun, usia diatas 15 tahun merupakan usia tersering sebanyak 73% (11/15) kasus. Insidensi pada perempuan lebih sering dari laki-laki sebesar 67% (10/15) kasus dan lokasi tersering adalah KGB leher sebanyak 53% (8/15) kasus (Tabel 2).

Tabel 2. Karakteristik penderita LTB dan bukan LTB berdasarkan hasil RT-PCR.

Karakteristik	GWO	GPO
	n=15(%)	n=15(%)
Usia (tahun)		
0-14	5 (33)	4 (27)
15-39	7 (47)	7 (46)
> 40	3 (20)	4 (27)
Jenis kelamin		
Laki-laki	5 (33)	5 (33)
Perempuan	10 (67)	10 (67)
Lokasi		
Leher	12 (80)	8 (53)
Supraklavikula	1 (7)	4 (27)
Aksila	2 (13)	2 (13)
Submandibula	0	1 (7)

Hasil pemeriksaan RT-PCR pada 15 kasus dengan gambaran histopatologi GWO didapatkan 67% (10/15) sampel dengan hasil RT-PCR positif *M. tuberculosis* dan 33% (5/15) dengan hasil negatif *M. tuberculosis* dan mikobakterium non tuberkulosis sedangkan pada 15 kasus dengan gambaran histopatologi GPO ditemukan 53% (8/15) kasus dengan hasil RT-PCR positif *M. tuberculosis* dan 47% (7/15) kasus dengan hasil RT-PCR negatif. Tidak terdapat perbedaan bermakna dari hasil pemeriksaan RT-PCR pada gambaran histopatologi GWO dan GPO dengan nilai p>0,456 (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil pemeriksaan RT-PCR pada gambaran histopatologi GWO dan GPO.

Gambaran histopatologi	RT-PCR		p
	Positif n=15 (%)	Negatif n=15 (%)	
GWO	10 (67)	5 (33)	0,456
GPO	8 (53)	7 (47)	

GWO = Granuloma well organized
GPO = Granuloma poorly organized

DISKUSI

Infeksi mikobakterium merupakan penyebab limfadenitis yang paling sering terutama *M. tuberculosis*. Penelitian ini menemukan bahwa seluruh kasus (30) yang didiagnosis sebagai LTB secara histopatologi dengan pewarnaan HE dengan gambaran histopatologi GWO dan GPO memiliki karakteristik sebagai berikut: umur antara 2-60 tahun dengan usia rata-rata 24 tahun. Jenis kelamin perempuan sebanyak 20 kasus dan laki-laki 10 kasus. Lokasi kelenjar getah bening leher sebanyak 20 kasus, supra-klavikula 5 kasus, aksila 4 kasus dan 1 kasus pada kelenjar getah bening sub-mandibula. Hasil ini serupa dengan penelitian-penelitian dilakukan sebelumnya. Karim dkk,⁴ melaporkan rentang usia terbesar penderita LTB adalah 21-30 tahun sebanyak 40% kasus diikuti usia 12-20 tahun sebanyak 31,2% kasus, kejadian pada perempuan sebanyak 56,3% kasus, lebih sering daripada laki-laki sebanyak 43,7% kasus. Puiu dkk,¹¹ melaporkan LTB yang terjadi pada anak-anak sering pada usia 10-16 tahun sebanyak 39,1% kasus, jenis kelamin perempuan lebih sering daripada laki-laki dengan persentasi sebesar 52% kasus berbanding 48% kasus, lokasi tersering adalah kelenjar getah bening leher sebanyak 50% kasus. Sheikh dkk,²⁸ melaporkan 68,9% kasus LTB terjadi di kelenjar getah bening leher, diikuti oleh aksila sebanyak 9,9% kasus.

Pemeriksaan RT-PCR yang dilakukan pada penelitian ini dengan tujuan untuk menentukan etiologi dari GWO dan GPO memberikan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara etiologi gambaran histopatologi GWO dan GPO. Pada penelitian ini didapatkan bahwa 67% kasus GWO disebabkan oleh *M. tuberculosis* dan 43% kasus bukan disebabkan oleh *M. tuberculosis* dan mikobakterium non tuberkulosis. Sedangkan pada kasus GPO didapatkan 53% kasus disebabkan oleh *M. tuberculosis* dan 47% kasus bukan disebabkan oleh *M. tuberculosis* dan mikobakterium non tuberkulosis. Kasus GWO dengan hasil RT-PCR negatif menunjukkan gambaran histopatologi yang spesifik dan sesuai dengan LTB berupa pembentukan tuberkel. Keterbatasan pada penelitian ini adalah bahwa penelitian dilakukan secara potong lintang dan tidak dilakukan uji diagnostik lain seperti pemeriksaan BTA sebagai pembandingan hasil pemeriksaan RT-PCR apakah betul-betul tidak terdapat kuman atau

DNA mikobakterium. Pemeriksaan BTA dapat dilakukan pada preparat yang berasal dari blok parafin dengan menggunakan pewarnaan Ziehl Neelsen, tetapi memerlukan jumlah kuman $>10^4$ per preparat untuk mendapatkan hasil positif, sedangkan kasus limfadenitis tuberkulosis merupakan kasus pausibasiler dengan jumlah mikobakterium sedikit sehingga kemungkinan hasil negatif sangat besar.¹⁹ Hasil negatif BTA tidak dapat menyingkirkan diagnosis limfadenitis tuberkulosis.²²

Hasil RT-PCR negatif dapat disebabkan oleh berbagai faktor antara lain: sampel berukuran kecil, distribusi mikobakterium yang tidak merata pada sampel jaringan, adanya nekrosis masif, proses fiksasi dan pembuatan blok parafin. Kasus dengan nekrosis masif dapat menyebabkan hasil negatif pada pemeriksaan RT-PCR, hal ini kemungkinan disebabkan tidak ditemukannya kuman mikobakterium atau sel makrofag yang mengandung kuman mikobakterium pada daerah nekrosis.^{15,23} Fiksasi dengan menggunakan formalin dan disimpan dalam waktu lama dapat menyebabkan perubahan struktur dan degradasi DNA.^{16,24,30} Jenis parafin dan proses penanaman jaringan didalam parafin juga turut berpengaruh pada proses amplifikasi DNA. Hasil negatif pada penelitian ini kemungkinan dapat disebabkan oleh faktor-faktor seperti di atas, namun diperlukan penelitian lebih lanjut.

KESIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan bermakna hasil pemeriksaan RT-PCR pada GWO dan GPO dari yang sebelumnya sudah didiagnosis sebagai limfadenitis tuberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO Report 2011. Geneva: WHO Press; 2011.
2. USAID Indonesia. Tuberculosis Profile. 2009. Available from: www.usaid.gov
3. World Health Organization. Tuberculosis Control in the South East Asia Region. The Regional Report: 2012. New Delhi: WHO Press; 2012.
4. Karim M, Chowdhury SA, Hussain MM, Faiz MA. A clinical study on extrapulmonary tuberculosis. *Bangladesh Coll Physic Surg*. 2006; 24: 19-28.

5. Mohapatra P, Janmeja AK. Tuberculous lymphadenitis. Department of Pulmonary Medicine, Government Medical College and Hospital, Chandigarh, India; 2009.
6. Ahmed HG E, Nassar AS, Ginawi I. Screening for tuberculis and its histological pattern in patients with enlarged lymph node. *Pathol Res Int*. 2011: 1-4.
7. Eshete A, Zeyinudin A, Ali S, Abera S, Mohammed MM. Tuberculosis in lymph node biopsy paraffin-embedded section. *Tuberc Res Treat*. 2011: 1-5.
8. Handa U, Mundi I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: A review. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6:6-12.
9. Gupta PR. Difficulties in managing lymph node tuberculosis. *Lung India*. 2003; 21: 50-3.
10. Bayazit Y, Bayazit N, Namiduru M. Mycobacterial cervical lymphadenitis. *ORL*. 2004; 66: 275-80.
11. Puiu I, Stancu P, Nicolescu VE, Stoian F. Diagnosis of tuberculosis adenitis in children. *J Ped*. 2007;10:39-40.
12. McAdam A, Sharpe AH. Acute and Chronic Inflammation. Dalam: Kumar V AA, Fausto N, editor. *Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010.
13. Mfinanga S, Sviland L, Chande H, Mustafa T, Morkve O. How does clinical diagnosis of mycobacterial adenitis correlate with histological findings? *East Afr Pub Health* 2007; 4: 47-50.
14. Purohit MR, Mustafa T, Wiker HG, Morkve O, Sviland L. Immunohistochemical diagnosis of abdominal and lymph node tuberculosis by detecting *Mycobacterium tuberculosis* complex specific antigen MPT64. *Diagnos Pathol*. 2007; 2: 36.
15. Chawla K, Gupta S, Mukhopadhyay C, Rao PS, Bhat SS. PCR for M. Tuberculosis in tissue samples. *J Infect Dev Ctries*. 2009; 3:83-7.
16. Park DY, Kim JY, Choi KU, Lee JS, Lee CH, Sol MY, Suh KS. Comparison of polymerase chain reaction with histopathologic features for diagnosis of tuberculosis in formalin-fixed embedden histologic specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127: 326-30.
17. Asano S. Granulomatous lymphadenitis. *J Clin Exp Hematopathol*. 2012;52:1-16.
18. Kraus MBD, Kaplan D, Sion-Vardy N, Leibermen A, Dima H, dkk. Mycobacterial cervical lymphadenitis: the histological features of non-tuberculous mycobacterial infection. *Histopathol*. 2000; 37: 534-8.
19. Mustafa T, Wiker HG, Mfinanga SGM, Morkve O, Sviland L. Immunohistochemistry using a *Mycobacterium tuberculosis* complex spesific antibody for improved diagnosis of tuberculous lymphadenitis. *Mod Pathol*. 2006; 19: 1606-14.
20. Sarwar A, Hague A, Aftab S, Mustafa M, Moatasim A, Siddique S. Spectrum of morphological changes in tuberculous lymphadenitis. *Int J Pathol*. 2004;2:85-9.
21. Mohan A, Reddi MK, Phaneendra BV, Chandra A. Aetiology of peripheral lymphadenopathy in adult: Analysis of 1724 cases at a tertiary care teaching hospital in southern India. *Nat Med J India*. 2007; 20: 78-80.
22. Ioachim H L, Medeiros LJ. *Mycobacterium tuberculosis* lymphadenitis. in: Ioachim H L, Medeiros LJ, editor. *Ioachim's lymph node pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
23. Van Coppenraet ES B, Lindeboom JA, Prins JM, Peeters MF, Claas ECJ, Kuijper EJ. Real time PCR assay using fine needle aspirates and tissue biopsy specimens for rapid diagnosis of mycobacterial lymphadenitis. *J Clin Microb*. 2004;42:2644-50.
24. Hillemann D, Galle J, Volmer E, Richter E. Real time PCR assay for improved detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in paraffin embedded tissues. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:340-2.
25. Lee H S, Park KU, Park JO, Chang HE, Song J, Choe G. Rapid, Sensitive and specific detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex by real time PCR on paraffin embedded human tissues. *J Mol Diag*. 2011;13:390-4.
26. Eapen MMC, Aravindan KP. Evidence based criteria for histopathological diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy. *J Clin Pathol*. 2005;58:1143-6.
27. Sheikh GM, Samad A. Pattern of tuberculous lymphadenitis: The Isra University Hospital Experience. *JLUMHS*. 2005; 1: 3-5.
28. Saunders B, Britton WJ. Life and death in granuloma: Immunopathology of tuberculosis. *Immunol Cell Biol*. 2007;85:103-11.

Pemeriksaan RT-PCR pada Granuloma Well Organized dan
Dianti Lestari, Birgitta M. Dewayani, Abdul Hadi Hassan, Bethy S. Hernowo

29. loachim HL, Medeiros LJ. Non tuberculous mycobacterial lymphadenitis. Dalam: loachim HL, Medeiros LJ, editor. loachim's lymph node pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
30. Barcelos D, Franco MF, Leão SC. Effects of tissue handling and processing steps on PCR for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in formalin-fixed paraffin-embedded samples. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2008; 50: 321-6.