

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Limfadenopati

Limfadenopati adalah suatu abnormalitas pada kelenjar getah bening yang terlihat dalam bentuk, perubahan ukuran dengan terjadi pembesaran pada kelenjar getah bening dengan ukuran yang melebihi 1 cm, jumlah, dan konsistensi, yang disebabkan oleh peningkatan jumlah sel pertahanan tubuh yang berasal dari kelenjar getah bening itu sendiri (limfosit, sel plasma, dan lainnya) atau adanya infiltrasi sel ganas. Terdapat dua jenis limfadenopati berdasarkan lokasinya, yaitu limfadenopati generalisata dan limfadenopati lokalisata. Limfadenopati generalisata seringkali diakibatkan oleh infeksi, penyakit autoimun, dan keganasan dan terjadi pada beberapa daerah tubuh. Limfadenopati lokalisata didefinisikan sebagai pembesaran kelenjar getah bening hanya terjadi pada satu daerah tertentu saja.^{1-4,11-13}

2.2 Anatomi dan Fisiologi Sistem Limfatik

2.2.1 Anatomi Limfatik

Jaringan limfoid yang juga dikenal sebagai jaringan limfatik dapat didefinisikan sebagai jaringan penghubung retikuler yang terinfiltrasi oleh limfosit. Jaringan ini memiliki bentuk berupa organ limfoid atau sekelompok dari limfosit dan tersebar luas di dalam tubuh manusia. Organ limfoid adalah massa atau kumpulan jaringan limfoid dengan kapsul jaringan penyambung yang mengelilinginya, organ ini juga dapat dibungkus oleh lapisan epitelium.¹⁴

Sistem limfatik dalam tubuh secara keseluruhan, dikategorikan ke dalam tiga bagian pokok, yakni sistem konduksi, organ limfoid dan jaringan limfoid. Sistem konduksi bertanggung jawab dalam mengangkut limfe dan terdiri dari beberapa struktur tubular seperti kelenjar limfe maupun nodus limfe, pembuluh limfe, saluran limfe, serta organ dan jaringan limfoid. Pembuluh maupun saluran limfe nyaris ditemukan dalam seluruh jaringan tubuh, adapun fungsinya yakni untuk mendistribusikan cairan dari ruang interstisial.¹⁵

1. Pembuluh Limfe

Semakin kecil ukuran pembuluh limfe, semakin besar dan semakin dekat dengan vena. Seperti halnya vena, pembuluh limfe dilengkapi dengan katup-katup yang mencegah aliran balik. Protein-protein yang dipindahkan dari ruang interstisial tidak dapat diserap kembali melalui cara lain. Protein tersebut dapat masuk ke dalam kapiler limfe tanpa hambatan karena struktur khusus pada kapiler limfe tersebut. Pada ujung kapiler, hanya terdapat satu lapisan sel endotel dengan pola saling bertumpang seperti atap, sehingga tepi yang menutupnya bebas membuka ke dalam, membentuk katup kecil yang memungkinkan aliran masuk ke dalam kapiler. Otot polos yang terdapat pada dinding pembuluh limfe berkontraksi secara teratur untuk membantu aliran limfe menuju saluran limfe.^{14,15}

2. Kelenjar limfe

Kelenjar limfe atau nodus limfe berbentuk kecil lonjong atau seperti kacang dan terdapat di sepanjang pembuluh limfe. Kerjanya sebagai

penyaring dan dijumpai di tempat tempat terbentuknya limfosit. Kelompok – kelompok utama terdapat di dalam leher, aksila, toraks, abdomen dan lipat paha.¹⁶⁻¹⁸

3. Saluran limfe

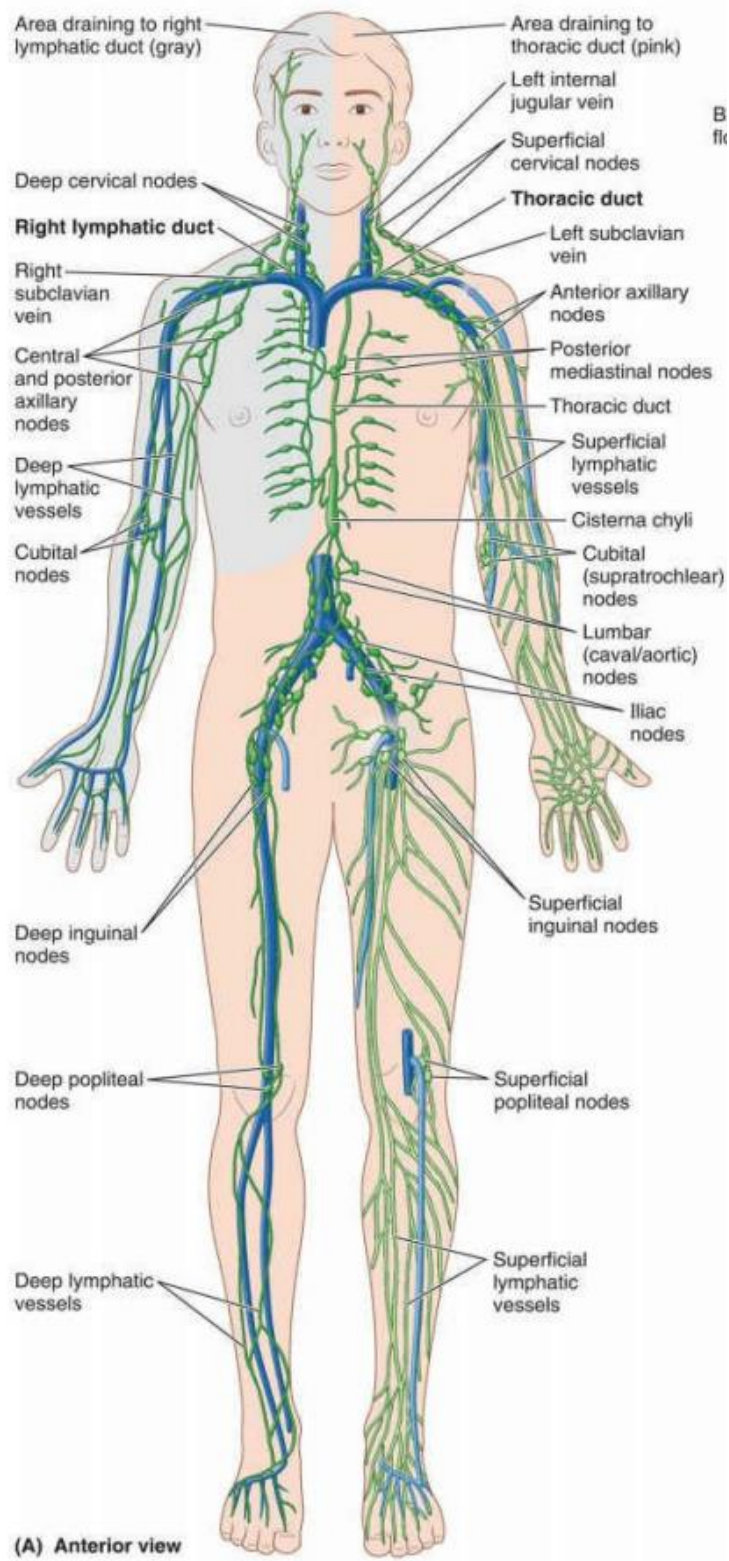
Pembuluh limfe terkecil atau kapiler limfe lebih besar daripada kapiler darah dan terdiri dari lapisan tunggal sel endotel. Pembuluh limfe bermula sebagai jaringan kapiler yang sangat kecil atau sebagai rongga-rongga limfe di dalam jaringan organ-organ yang berbeda. Jenis khusus pembuluh limfe yang disebut lakteal ditemukan di dalam vili usus kecil. Ada dua saluran limfe utama, yaitu duktus torasikus dan saluran kanan.¹⁴

Duktus toraksikus mengangkut limfe yang berasal dari sebelah kiri tubuh dan bermuara di bawah vena subclavian sinistra. Sedangkan ductus limfe kanan mengangkut limfe dari leher kanan, dada kanan, kepala kanan, dan lengan kanan yang bermuara pada vena subclavia dekstra. Ketika infeksi terjadi, pembuluh limfe dan kelenjar dapat meradang. Pembengkakan terlihat di ketiak atau lipat paha jika jari tangan atau jari kaki terkena infeksi.^{14,17}

4. Organ limfoid

Organ limfoid terbagi menurut tahapan perkembangannya :

- 1) Organ limfoid primer atau sentral terdiri dari kelenjar timus, atau organ serupa seperti sumsum tulang. Organ-organ ini berperan dalam produksi limfosit belum matang dari sel progenitor yang belum matang. Proses ini melibatkan pematangan, diferensiasi, dan proliferasi sel T dan sel B sehingga mereka dapat mengenali antigen.^{14,15}
- 2) Organ limfoid sekunder atau perifer berfungsi menciptakan lingkungan yang memungkinkan limfosit mengenali antigen, menangkap dan mengumpulkan antigen secara efisien, serta memfasilitasi proliferasi dan diferensiasi limfosit yang telah disensitisasi oleh antigen spesifik. Organ limfoid sekunder juga merupakan tempat utama produksi antibodi. Beberapa organ limfoid sekunder utama meliputi sistem imun kulit (SALT), jaringan limfoid yang terkait dengan mukosa (MALT), jaringan limfoid yang terkait dengan saluran pencernaan (GALT), kelenjar limfe, dan limpa.¹⁴



Gambar 1 Letak Anatomi Sistem Limfatik¹⁵

2.2.2 Fisiologi Sistem Limfatik

Sistem limfatik merupakan suatu jalan tempat cairan dapat mengalir dari ruang interstitial ke dalam darah dan berperan dalam respon imun tubuh. Secara umum sistem limfatik memiliki tiga fungsi yaitu :

1. Fungsi utama sistem limfe adalah menjaga konsentrasi protein yang rendah dalam cairan interstitial. Hal ini mencegah protein-protein darah yang terfiltrasi oleh kapiler tetap berada dalam jaringan, yang pada akhirnya akan meningkatkan volume cairan dan tekanan cairan interstitial. Peningkatan tekanan ini mengaktifkan pompa limfe untuk memompa cairan interstitial kembali ke dalam kapiler limfe, mengangkut protein berlebih yang terkumpul. Jika sistem ini tidak berfungsi, pertukaran cairan pada kapiler dapat menjadi abnormal dalam beberapa jam berpotensi menyebabkan kematian.¹⁴
2. Sebagai penyerapan asam lemak, transport lemak dan kilus (*chyle*) ke sistem sirkulasi.¹⁵
3. Nodus limfoid berperan dalam produksi sel-sel imun, termasuk limfosit, monosit, dan sel-sel penghasil antibodi yang disebut sel plasma. Nodus limfoid menciptakan lingkungan yang mempersiapkan limfosit untuk menerima paparan pertama terhadap antigen asing seperti virus, bakteri, dan jamur. Paparan ini akan mengaktifkan limfosit dan memungkinkannya menjalankan fungsi imunitas.¹⁵

2.2.3 Etiologi

Ada banyak kondisi yang dapat menyebabkan limfadenopati. Kondisi-kondisi ini dapat diingat menggunakan mnemonik yaitu MIAMI, yang meliputi *Malignancies* (keganasan), *Infections* (infeksi), *Autoimmune* (kelainan imun), kondisi lainnya yang tak lazim (*miscellaneous and unusual conditions*), dan penyebab *Iatrogenic* (sebab-sebab yang disebabkan oleh tindakan medis).^{1-4,14,15}

Tabel 2.1 Contoh Penyakit Berdasarkan Etiologi^{1,15,19}

	Penyebab	Karakteristik	Diagnostik
Keganasan (Malignancy)			
1)	Limfoma	Demam, keringat malam, BB menurun, asimptomatik.	Biopsi kelenjar
2)	Leukimia	Memar, splenomegaly	Pemeriksaan hematologi, aspirasi sumsum tulang.
3)	Neoplasma Kulit	Lesi kulit karakteristik	Biopsi lesi.
4)	Sarcoma Kaposi	Lesi kulit karakteristik.	Biopsi lesi.
5)	Metastasis	Bervariasi dipengaruhi oleh tumor primer.	Biopsi.
Infeksi			
1)	Bruiselois	Menggigil, demam, malaise.	Kultur darah, serologi.
2)	Cat – Scratch Disease	Demam, menggigil atau asimptomatik.	Diagnosis klinis, biopsi.
3)	Cytomegalovirus	Hepatitis, asimptomatik	Antibodi CMV, PCR.
4)	HIV	Nyeri, promiskuitas seksual.	HIV RNA.
5)	Limfogranuloma Venerum	Demam, malaise, splenomegali.	Diagnosis klinis, titer MIF.

Tabel 2.1 Lanjutan

	Penyebab	Karakteristik	Diagnostik
6)	Mononukleosis	Demam, eksudat orofaringeal.	Monospot, pemeriksaan hematologi, serologi EBV.
7)	Rubela	Demam, keringat malam, hemoptysis, riwayat kontak.	Serologi.
8)	Faringitis	Ruam karakteristik, demam.	Kultur tenggorokkan
9)	Tularemia	Demam, konstipasi, diare, sakit kepala, nyeri perut, rose spot.	Kultur darah, serologi.
10)	Tuberkulosis	Demam, ulkus pada tempat gigitan.	PPD, kultur sputum, foto thoraks.
11)	Limfatic Filiriasis	Demam, limfadenopati, kaki membengkak, nyeri inguinal	Kultur darah, kultur sumsum tulang.
12)	Hepatitis Virus	Artritis, nefritis, anemia, ruam, penurunan BB.	Serologi hepatitis, uji fungsi hati.
13)	Sifilis	Demam, mual, muntah, diare, ikterus.	Rapid plasma reagin
	Autoimun		
1)	Sistemik Lupus Eritematous	Artitis simetris, kaku pada pagi hari, demam.	Klinis, ANA, DNA, LED, hematologi.
2)	Rheumatoid Arthritis	Perubahan kulit, kelemahan otot proksimal.	Klinis, radiologi, faktor rheumatoid, LED, hematologi.
3)	Dermatomisitis	Kerato konjungtivitis, gangguan ginjal, vasculitis.	EMG, kreatinin kinase serum, biopsi otot.

Tabel 2.1 Lanjutan

	Penyebab	Karakteristik	Diagnostik
4)	Sindrom Sjogren	Demam, konjungtivitis, strawberry tongue.	Uji Schimmer, biopsi bibir, LED, hematologi.
	Miscellaneous (lain-lain)		
1)	Penyakit Kawasaki	Perubahan kulit, dyspnea, adenopati	Kriteria klinis.
2)	Sarcoidosis	Demam, urtikaria, fatigue.	ACE serum, foto toraks, biopsi paru/ kelenjar hilus.
	Iatrogenik		
1)	Serum Sickness	Limfadenopati asimptomatik.	Klinis, kadar komplemen.
2)	Obat		Penghentian obat.

2.2.4 Patofisiologi

Sistem limfatik memiliki peran penting dalam reaksi peradangan yang sejalan dengan sistem vaskular darah. Biasanya, cairan interstisial perlahan menembus ke dalam saluran limfe dan limfe yang terbentuk dibawa ke pusat tubuh dan akhirnya bergabung kembali dengan vena. Ketika suatu daerah mengalami peradangan, aliran limfe dari daerah tersebut biasanya meningkat secara signifikan.¹⁵

Dalam kasus peradangan akut, telah diketahui bahwa lapisan pembatas pembuluh limfe yang paling kecil sedikit meregang, mirip dengan yang terjadi pada venula, sehingga memungkinkan lebih banyak bahan interstisial masuk ke dalam pembuluh limfe. Namun, selama peradangan akut, peningkatan bukan hanya terjadi pada aliran

limfe, tetapi juga terjadi peningkatan kandungan protein dan sel dalam cairan limfe dengan cara yang sama. Sebaliknya, peningkatan aliran bahan melalui pembuluh limfe memiliki manfaat karena cenderung mengurangi pembengkakan jaringan yang meradang dengan mengosongkan sebagian eksudat. Namun, agen-agen yang dapat menyebabkan cedera dapat dibawa oleh pembuluh limfe dari tempat peradangan primer ke tempat yang jauh di dalam tubuh. Cara ini akan menyebabkan agen infeksi dapat menyebar. Penyebaran ini sering kali dikurangi oleh penyaringan yang dilakukan oleh kelenjar limfe regional yang dilalui oleh cairan limfe yang bergerak dalam tubuh. Namun, agen atau bahan yang terbawa oleh cairan limfe mungkin masih dapat melewati kelenjar dan akhirnya mencapai aliran darah.^{14,15}

Tubuh memiliki sistem pertahanan tubuh untuk terus menerus mempertahankan diri dengan dibantu oleh sistem kekebalan tubuh yang berfungsi untuk mempertahankan diri dari patogen yang berpotensi membahayakan tubuh seperti bakteri, virus, parasit lainnya. Sistem kekebalan tubuh memiliki 3 hal utama yaitu memiliki reseptor untuk benda asing atau antigen yang sangat beragam sehingga memungkinkan untuk mengenali banyak patogen, memiliki memori imun untuk mengenali dan merespon imun dengan cepat ketika ada patogen dan memiliki toleransi imun untuk menghindari imun menyerang jaringan tubuh yang normal. Sistem kekebalan tubuh

memiliki cara dan sistemnya sendiri dalam melindungi tubuh dan sistem kekebalan tubuh dibagi kembali menjadi sistem kekebalan tubuh bawaan (*innate*) dan adaptif (*acquired*). Sistem kekebalan tubuh dapat merespon benda asing atau antigen dan ketika ada benda asing atau antigen yang masuk sistem kekebalan tubuh akan merespon dan menghancurkan benda asing atau antigen tersebut.²⁰

Sistem kekebalan tubuh bawaan (*innate*) merupakan sistem kekebalan tubuh yang sudah dimiliki tiap individu sejak lahir dan dipengaruhi oleh susunan genetik. Komponen yang dimiliki oleh sistem kekebalan tubuh bawaan yaitu NK sel (*Natural Killer*) dan sel fagosit yang terdiri dari monosit, makrofag, basofil, eosinofil, neutrofil, dan sel dendritik. Mekanisme sistem kekebalan tubuh bawaan dalam menyingkirkan patogen dari dalam tubuh yaitu dengan mengenali terlebih dahulu patogen yang masuk ke dalam tubuh oleh makrofag, setelah fase *recognition*, sistem kekebalan tubuh akan merekrut atau mendatangkan komponen yang dimiliki oleh sistem kekebalan tubuh bawaan yaitu NK sel dan sel fagosit yang terdiri dari monosit, basofil, eosinofil, neutrofil, dan sel dendritik untuk melisiskan patogen yang ada di dalam tubuh.²¹

Sistem kekebalan tubuh adaptif (*acquired*) merupakan sistem kekebalan tubuh yang diperoleh oleh individu setelah terpapar agen parasit yang dimediasi oleh antibodi yang diproduksi tubuh. Komponen yang dimiliki oleh sistem kekebalan tubuh adaptif yaitu

limfosit T dan limfosit B. Limfosit T dan Limfosit B di produksi di dalam tubuh tepatnya di organ tymus, sumsum tulang atau *bone marrow* dan paling banyak di produksi di kelenjar getah bening. Limfosit T atau yang disebut juga *cellular immunity* terdiri dari sel CD4+ dan sel CD8+ yang berfungsi untuk mengeliminasi patogen yang ada dalam tubuh. Limfosit B atau yang disebut juga *humoral immunity* terdiri dari sel plasma yang akan memproduksi antibodi spesifik yaitu antibodi IgD, antibodi IgM, antibodi IgG, antibodi IgE, antibodi IgA.^{20,21}

Mekanisme dari sistem kekebalan tubuh adaptif tipe *cellular immunity* yaitu ketika antigen atau patogen masuk akan diproses oleh makrofag dan makrofag akan mengaktivasi CD4+ dan akan menghasilkan *T Helper* yang akan menginduksi inflamasi dan akan mengaktivasi CD8+ untuk mengeliminasi antigen atau patogen dalam tubuh. Mekanisme dari sistem kekebalan tubuh adaptif tipe *humoral immunity* yaitu ketika antigen masuk akan diproses oleh makrofag dan akan menginduksi pembentukan antibody spesifik yaitu antibodi IgD, antibodi IgM, antibodi IgG, antibodi IgE, antibodi IgA dan akan mengeliminasi antigen atau patogen dari dalam tubuh.²⁰⁻²²

2.2.5 Klasifikasi

Leher merupakan salah satu tempat yang sering terjadi pembesaran kelenjar getah bening dan memiliki klasifikasi berdasarkan lokasi di kelenjar getah bening di leher.

Tabel 2.2 Klasifikasi Lokasi Pembesaran Kelenjar Getah Bening di Leher^{15,19}

Kelompok KGB	Keterangan
Level I	KGB dalam batas segitiga antara musculus digastricus bagian anterior dan tulang hyoid. Kelompok ini mempunyai risiko metastasis keganasan dari mulut, anterior lidah, anterior mandibula, bibir bawah.
a. Sublevel I A (submental)	
Level II (Jugular Atas)	KGB di antara vena jugularis interna 1/3 atas, nervus asesorius spinalis mulai dari basis kranii sampai bagian inferior tulang hyoid. Kelompok ini mempunyai risiko untuk metastasis keganasan dari kavum oral, kavum nasi, nasofaring, orofaring, hipofaring, laring dan kelenjar parotis
a. Sublevel II A	
b. Sublevel II B	
Level III (Jugular tengah)	KGB di antara vena jugularis interna 1/3 tengah, mulai bagian inferior tulang hyoid sampai bagian inferior kartilago krikoida. Kelompok ini mempunyai risiko untuk metastasis keganasan dari kavum oral, nasofaring, orofaring, hipofaring dan laring.
Level IV (Jugular Bawah)	KGB di antara vena jugularis interna 1/3 bawah, mulai bagian inferior kartilago krikoida sampai klavikula. Kelompok ini mempunyai risiko untuk metastasis keganasan dari hipofaring tiroid, esofagus bagian servikal dan laring.

Tabel 2.2 Lanjutan

Kelompok KGB	Keterangan
Level V (Posterior Triangle Group)	KGB di sekitar nervus asesoris pertengahan bawah dan arteri servikal transversa
a. Sublevel V A	Kelompok ini mempunyai risiko metastasis keganasan dari nasofaring, orofaring dan struktur kulit pada posterior kepala dan leher
b. Sublevel V B	Di atas batas inferior arkus krikoides anterior, termasuk kelenjar asesoris spinal.
Level VI (Anterior Triangle Group)	Di bawah batas inferior arkus krikoides anterior, termasuk kelenjar supraklavikula (kecuali nodus Virchow di level IV) KGB diantara tulang hyoid dan takik suprasternal (<i>suprasternal notch</i>). Kelompok ini mempunyai risiko untuk metastasis keganasan dari tiroid, laring bagian glotis dan subglotis, apeks sinus piriformis dan esophagus bagian servikal.

2.2.6 Diagnosis Limfadenopati

Pasien limfadenopati harus ditegakan diagnosisnya dengan melihat hasil sitologi menggunakan sampel uji yang diambil dari pembesaran limfa dengan melakukan pemeriksaan Biopsi Aspirasi Jarum Halus/BAJAH atau (*Fine Needle Aspirate Biopsy/FNAB*).²³ Gambarannya ditemukannya gambaran morfologi sel, komposisi sel, dan perubahan struktur jaringan yang meningkat. Untuk diagnosis

limfadenopati bisa dilakukan dengan cara lain seperti histopatologi atau radiologi.²⁴

Fine Needle Aspiration Biopsy

Fine Needle Aspiration Biopsy adalah sebuah teknik pemeriksaan sitologi dan bertujuan untuk menegakan suatu diagnosis penyakit di banyak organ. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang murah, simpel dan aman. Tidak diperlukan persiapan khusus sebelum melakukan aspirasi.²⁵

Tahapan dalam pengambilan spesimen menggunakan teknik FNAB harus mempersiapkan pasiennya dengan menjelaskan prosedur FNAB dan meminta persetujuan untuk melakukan tindakan tersebut terhadap pasien. Periksa lokasi dari limfadenopati yang akan dilakukan pengambilan spesimen untuk memastikan lokasi dan pemilihan ukuran jarum yang digunakan untuk aspirasi serta persiapkan juga *object glass* serta berikan identitas yang sesuai pada pasien. Setelah persiapan selesai dilakukan pemeriksa meminta pasien untuk melakukan posisi supinasi dengan nyaman.²⁶

Persiapkan area limfadenopati dengan membersihkan dengan *alcohol swab*. Persiapkan jarum yang sudah terpasang pada spuit dan fiksasi benjolan agar memudahkan saat aspirasi, lalu tusuk menggunakan jarum dengan perlahan dan pasti dan tarik *plunger* jarum suntik sambil digerakan dengan cepat dan pasti ke depan dan belakang. Tarik jarum keluar apabila sudah mendapatkan spesimen

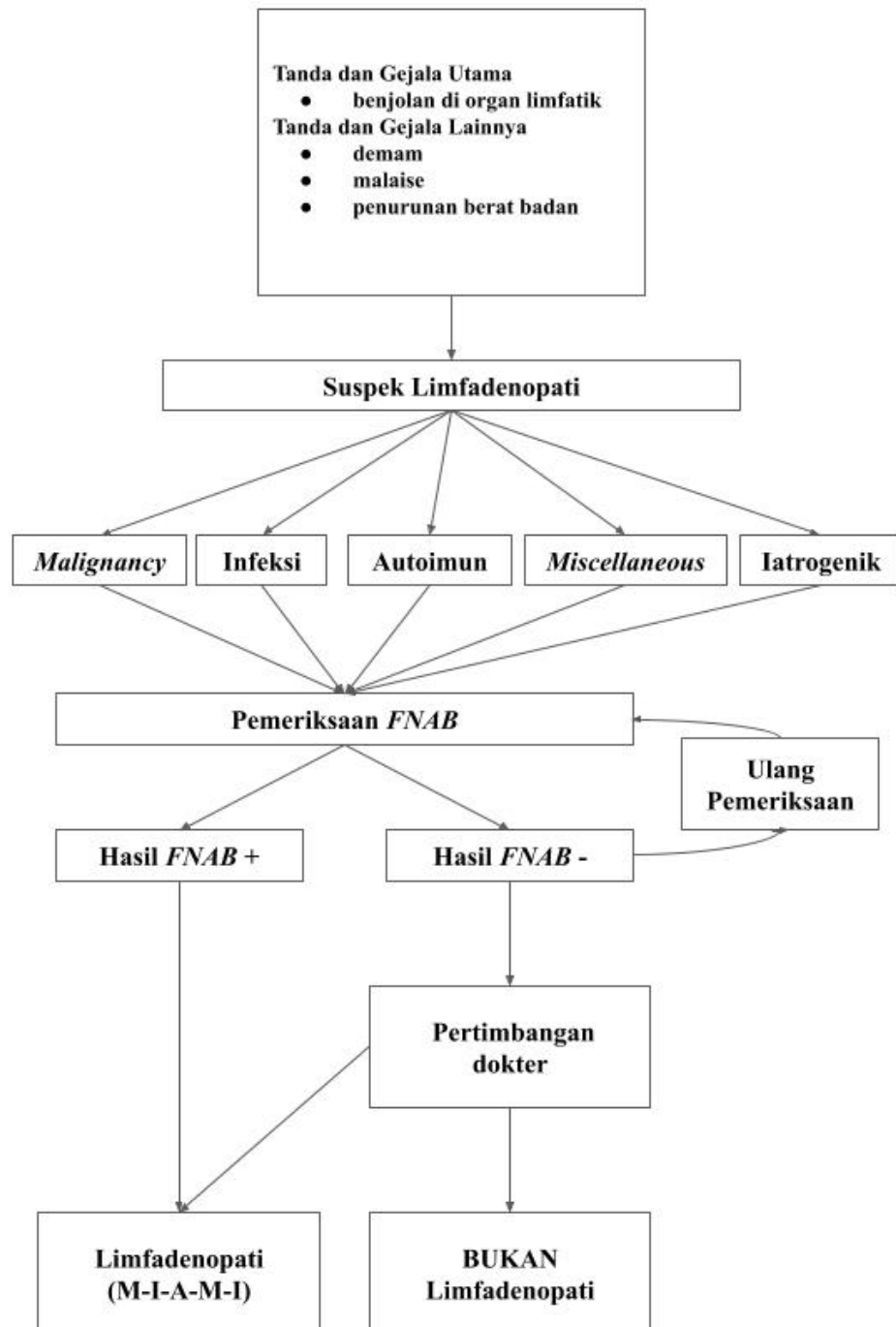
dan tekan area penyuntikan pada pasien dengan kapas kering dan letakan spesimen di *object glass*. Apusan di buat dengan menempatkan spesimen di *object glass* yang sudah diberi label kemudian ambil *object glass* kedua untuk menyebarkan spesimen. Pegang *object glass* kedua dan letakan tegak lurus dengan ujung *object glass* pertama membentuk sudut siku-siku dan terakhir turunkan *object glass* kedua secara perlahan hingga menutupi spesimen dan ditekan agar spesimen menyebar di *object glass* pertama dan spesimen siap untuk diperiksa dibawah mikroskop.²⁷

Walaupun FNAB memberikan diagnosis dengan tingkat akurasi yang tinggi, beberapa diagnosis mungkin tidak memberikan hasil yang definitif. Hal ini bisa terjadi karena jumlah bahan dari lesi yang tidak mencukupi bagi ahli patologi untuk membuat diagnosis yang pasti. Kondisi ini sering kali digambarkan sebagai spesimen yang tidak memadai. FNAB perlu diulang jika pasien memiliki tanda dan gejala yang mengkhawatirkan terkait keganasan.⁴



Gambar 2 Pembesaran Kelenjar Getah Bening²⁸

2.3 Kerangka Pemikiran



Gambar 3 Kerangka Pemikiran

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Pada penelitian ini, merupakan penelitian yang menggunakan desain deskriptif retrospektif dengan menggunakan data sekunder. Rekam medis menjadi acuan dari data tersebut.²⁹

3.2 Populasi, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel

3.2.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah populasi terjangkau atau populasi yang dibatasi oleh tempat dan waktu. Target populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien limfadenopati di Rumah Sakit Umum Rama Hadi Purwakarta dari Januari 2019 – Desember 2022.

3.2.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah seluruh pasien dari populasi yang ada dilakukan pemilihan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi berdasarkan dari rekam medis pasien limfadenopati di RSUD Rama Hadi Purwakarta dari Januari 2019 – Desember 2022 dan yang memenuhi kriteria yang akan diteliti. Kriteria inklusi dan eksklusi dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1) Kriteria inklusi

- Memiliki gejala limfadenopati berdasarkan data rekam medis