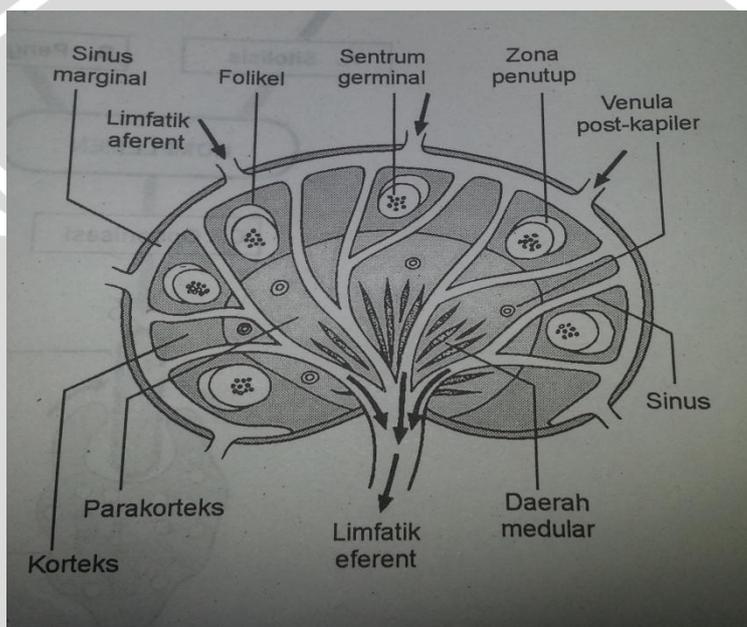


**BAB II**  
**TINJAUAN PUSTAKA**

**2.1 Anatomi, Histologi, dan Fisiologi Kelenjar Getah Bening**

**2.1.1 Anatomi Kelenjar Getah Bening**



**Gambar 2.1 Struktur Kelenjar Getah Bening**

Struktur kelenjar getah bening dapat terlihat di gambar 2.1. Kelenjar getah bening adalah organ yang dibatasi kapsula, biasanya oval dan diameternya dari beberapa milimeter sampai beberapa sentimeter. Kelenjar ini dijumpai di sepanjang pembuluh life dan lebih banyak pada daerah pembuluh limfe ini bertemu (seperti ketiak, leher, pelvis dan mediastinum). Kelenjar getah bening dikelilingi oleh kapsula jaringan ikat dengan trabekula yang menyebar masuk ke dalam substansi kelenjar dan menyediakan kerangka untuk diisi unsur-unsur sel. Di bawah kapsula terdapat ruang sempit yaitu sinus subkapsular tempat aliran limfe aferen

masuk ke dalamnya sesudah menembus kapsula. Limfe dari sinus subkapsular mengalir melalui saluran medula menuju hilus dari kelenjar limfe tempat limfatik eferen diteruskan keluar.

Tiga daerah yang berbeda dapat dikenal dalam kelenjar getah bening yang normal pada gambar 2.1. Ketiga daerah ini adalah :

- Korteks, berisi nodulus dari limfosit B baik sebagai folikel primer ataupun sebagai sentrum germinativum.
- Parakorteks atau korteks dalam, yang merupakan daerah sel T dependen dari kelenjar getah bening.
- Medula, berisi batang medula dan sinus yang mengalir menuju hilus (Underwood, 2005).

### 2.1.2 Histologi Kelenjar Getah Bening

Kelenjar getah bening adalah organ berbentuk ginjal atau lonjong dan bersimpai yang terdiri atas jaringan limfoid yang tersebar di seluruh tubuh sepanjang pembuluh limfe. Kelenjar getah bening ini ditemukan di ketiak, lipat paha, sepanjang pembuluh besar di leher, dan banyak dijumpai di toraks dan abdomen, khususnya dalam mesenterium. Kelenjar getah bening membentuk sederetan saringan yang penting untuk pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme dan penyebaran sel-sel tumor. Semua limfe yang berasal dari cairan jaringan, disaring oleh sekurang-kurangnya satu kelenjar getah bening sebelum masuk ke sirkulasi. Kelenjar getah bening mempunyai sisi konveks dan lekukan konkaf, yakni hilus, tempat masuknya arteri dan saraf serta keluarnya vena dan pembuluh limfe dari organ. Suatu simpai jaringan ikat mengelilingi kelenjar getah bening, dan

menjulurkan trabekula ke bagian dalam organ. Setiap kelenjar getah bening memiliki sebuah korteks luar, korteks dalam, dan medula.

- **Korteks Luar** : pada permukaan korteks luar terdapat sinus sarkapsularis, dengan bagian luarnya yang dibatasi simpai dan bagian dalamnya yang dibatasi korteks dalam. Korteks terdiri atas jaringan longgar makrofag dan sel retikular sertaserat retikulin. Sinus subsarkapsularis berhubungan dengan sinus medularis melalui sinus intermedial (sinus trabekularis) yang berjalan dengan trabekula. Korteks luar dibentuk oleh jalinan sel dan serat retikulin, yang dipenuhi sel B. Di dalam jaringan limfoid korteks terdapat struktur bulat yang disebut nodul limfoid. Nodul ini kaya akan limfosit B yang bereaksi terhadap antigen, bertambah besar, dan berproliferasi melalui mitosis, yang menghasilkan sel-sel besar, basofilik, dengan anak inti jelas, yang disebut imunosit. Beberapa nodul memperlihatkan bagian pusat yang terpulas lebih terang, yang disebut pusat germinal. Pusat germinal biasanya memperlihatkan sejumlah sel yang bermitosis dan banyak mengandung imunosit. Sel-sel ini menghasilkan sel plasma penghasil-antibodi ( Junqueira, 2007 )
- **Korteks Dalam** : regio kelenjar getah bening di antara korteks luar dengan medula disebut korteks dalam atau parakorteks. Korteks dalam ini mengandung banyak limfosit T dan merupakan zona *thymus-dependent* dari kelenjar getah bening (Gartner, 2009)

- **Medula** : Medula terdiri atas korda medularis yang merupakan perpanjangan korteks dalam yang bercabang-cabang dan mengandung limfosit B dan sedikit sel plasma. Korda medularis dipisah-pisahkan oleh struktur mirip kapiler lebar yang disebut sinus limfoid medularis. Sinus-sinus ini merupakan rongga-rongga tak teratur yang mengandung limfe; seperti sinus subskapularis dan sinus trabekularis, sinus limfoid medularis sebagian dilapisi oleh sel retikular dan makrofag. Sel dan serat retikulin seringkali menjembatani sinus-sinus dalam bentuk jaringan longgar (Junqueira, 2007)

### 2.1.3 Fisiologi Kelenjar Getah Bening

Pada saat kelenjar getah bening terkena rangsangan antigen, perubahan histologi yang terjadi menggambarkan jenis respon imun yang sedang memuncak. Pada respon imun yang diperantarai limfosit B (humoral), misalnya terhadap antigen bakteri, folikel akan memperlihatkan hiperplastik disertai mitosis yang terjadi dalam sentrum germinalis. Pada *Cell Mediated Immunity* (CMI) yang diperantarai oleh limfosit T, ditemukan perluasan dari parakorteks, yang mengandung banyak sel T yang besar. Pengaliran antigen tertentu ke kelenjar, dan terdapatnya tumor di dalam zona pembuluh limfe yang mengalir ke kelenjar getah bening, menghasilkan sinus histiosis, dimana sinus medularis terisi penuh oleh histiosit (Underwood, 2005).

## 2.2 Tumor Kelenjar Getah Bening

Menurut Kumar & Robinns (2007) tumor kelenjar getah bening dibagi menjadi non-neoplasma limfoid dan neoplasma limfoid. Non-neoplasma limfoid terbagi menjadi proses akut dan kronis. Sedangkan neoplasma limfoid terbagi menjadi neoplasma sekunder dan neoplasma primer.

### 2.2.1 Non-neoplasma Limfoid

- a. Limfadenitis Nonspesifik Akut
- b. Limfadenitis Nonspesifik Kronis
  - Hiperplasia Folikel
  - Hiperplasia Limfoid Parakorteks
  - Hiperplasia Histiosis Sinus
- c. Infeksi Spesifik Kelenjar Limfe
  - Limfadenitis Piogenik Akut
  - Mononukleosis Infeksiosa
  - Toksoplasmosis
  - Limfadenitis Tuberkulosa
  - Limfadenitis Granulomatosa supuratif
  - Limfadenopati Generalisata Persisten
- d. Limfadenopati dengan sebab yang tidak pasti
  - Sinus Histiosis dengan Limfadenopati Massif
  - Hiperplasia Kelenjar Limfe Raksasa

### a. Limfadenitis Nonspesifik Akut

Limfadenitis nonspesifik akut mungkin terbatas pada sekelompok kelenjar getah bening yang mendrainase suatu fokus infeksi, atau generalisata apabila terjadi akibat infeksi bakteri atau virus sistemik. Morfologinya secara makroskopis, limfonodi terlihat bengkak, berwarna abu-abu kemerahan dan terbungkus. Secara histologis, terlihat pusat germinativum besar memiliki banyak gambaran mitotik. Pada limfadenitis nonspesifik akut akibat mikroorganisme piogenik ditemukan infiltrasi sel neutrofil di sekitar folikel dan di dalam sinus limfoid, pada keadaan parah dapat juga ditemukan nekrosis pada pusat germinativum sehingga terbentuk abses. Gambaran klinis, limfonodi yang terkena membesar dan terasa nyeri, limfonodi menjadi fluktuatif bila terdapat abses yang ekstensif (Kumar, 2007).

### b. Limfadenitis Nonspesifik Kronis

- 1. Hiperplasia folikel** : Hiperplasia dari folikel sekunder ( pusat germinal ) dan plasmatisasi dari korda medularis mengindikasikan terjadinya reaktivitas limfosit B. Reaktif hiperplasia folikel nonspesifik merupakan kondisi ringan, hiperplasia folikel terjadi terutama di korteks kelenjar getah bening. Folikel berbentuk bulat, tidak teratur, dan dapat konfluen. Sel B yang diaktifkan dalam folikel tersusun dari sel kecil yang ireguler, inti terbelah menjadi imunoblas. Gambaran mitotik yang banyak menunjukkan proliferasi cepat dari limfosit B yang aktif. Makrofag tersebar dengan sitoplasma pucat yang mengandung inti piknotik dan debris sitoplasma merupakan karakter dari folikel jinak. Mantel yang terbentuk akibat *small lymphocyte* B mengelilingi folikel

memisahkan mereka dari daerah interfolikular. Penyebab hiperplasia folikel reaktif spesifik sering tidak diketahui, meskipun virus, obat, atau inflamasi adalah etiologi yang sering dicurigai. Hiperplasia folikel juga ditemukan pada AIDS (Kumar, 2007).

**2. Hiperplasia limfoid parakorteks :** Hiperplasia korteks dalam atau parakorteks (interfolikular atau hiperplasia menyeluruh ) ditandai dengan imunoreaktivitas limfosit T . Hiperplasia interfolikel reaktif nonspesifik terutama berhubungan dengan infeksi virus atau reaksi imunologik. Meskipun penyebab pasti sering tidak ditentukan, kondisi ini dapat sembuh dengan segera. Hiperplasia interfolikel kelenjar getah bening sering ditemukan pada penyakit virus, termasuk infeksi mononucleosis, infeksi varicella zoster-herpes, campak, dan cytomegalovirus limfadenitis. Lupus eritematosus sistemik sering dikaitkan dengan limfadenopati yang ditandai dengan hiperplasia interfolikel (Kumar, 2007).

**3. Histiosis sinus :** Pola reaktif ini ditandai dengan peregangan dan menonjolnya sinusoid limfe, akibat hipertrofi hebat sel endotel yang melapisinya dan infiltrasi oleh histiosit. Histiositosis sinus sering ditemukan pada kelenjar getah bening yang merupakan drainase kanker dan mungkin mencerminkan respons imun terhadap tumor atau produknya (Kumar, 2007).

#### **c. Infeksi Spesifik Kelenjar Limfe**

**1. Limfadenitis Piogenik Akut :** Limfadenitis bakterial biasanya terjadi sekunder karena penyebaran bakteri melalui limfatik dari suatu fokus infeksi di dalam daerah yang didrainase oleh kelenjar itu.

Radang akut dengan adanya neutrofil pada kelenjar menyebabkan pembesaran kelenjar limfe, nyeri, dan nyeri tekan. Biasanya terdapat demam, demikian pula leukositosis neutrofil di dalam darah tepi. Pembentukan abses banyak ditemukan. Diagnosis membutuhkan biakan (Kumar, 2007).

**2. Mononukleosis Infeksiosa :** Infeksi ini disebabkan oleh virus Eipstein-Barr, menyebabkan limfadenopati yang tersebar luas dan ditandai terutama pada stadium lanjut, banyak sel T besar yang berubah oleh hiperplasia parakorteks. Gambaran histologisnya dapat keliru dengan limfoma non-Hodgkin gradasi tinggi atau limfoma Hodgkin, bagi spesialis patologi yang tidak berhati-hati (Underwood, 2005).

**3. Toksoplasmosis :** Toksoplasmosis disebabkan oleh suatu protozoa (*Toxoplasma gondii*), dalam *host* yang imunokompeten menyebabkan penyakit mirip flu yang berlangsung singkat disertai limfadenopati lokal, biasanya oksipital atau servikal atas yang menerap dalam beberapa minggu. Kelenjar limfe yang terkena akan membesar dan menunjukkan hiperplasia sentrum germinativum dengan pembentukan granuloma yang berbatas tegas di dekatnya. Di samping itu, sinus kelenjar agak melebar, disertai sel B monomorfik disebut sel B monositoid. Trias histologis hiperplasia folikuler dengan granuloma di dekatnya dan distensi sinus oleh sel B monositoid sugestif suatu diagnosis dari limfadenitis toksoplasmik yang sebaiknya dikonfirmasi dengan pemeriksaan serologi (Underwood, 2005).

**4. Limfadenitis Tuberkulosa :** Limfadenitis TB merupakan peradangan kelenjar getah bening yang disebabkan spesies *Mycobacterium tuberculosis* sehingga dikatakan Limfadenitis Spesifik. Limfadenitis TB mempunyai ciri mikroskopis tampak kumpulan sel epiteloid dikelilingi oleh limfosit membentuk tuberkel (soft maupun hard tubercle) disertai *necrosis caseosa* pada daerah tengah dari *soft tubercle*. Terdapat sel datia langhans (tapal kuda) dan banyak infiltrasi sel-sel radang mononuklear (MN) (Kumar,2007).

Nekrosis benar-benar mendominasi gambaran histologik dan jaringan granulasi khusus hanya terlihat sebagai suatu batas sempit, sebagian besar diganti dengan kapsula fibrosa. Dengan jelas terlihat massa eosinofilik homogen yang besar menggantikan jaringan limfoid. Pembesaran lebih tinggi, menunjukkan daerah nekrosis granular halus yang luas tanpa sisa-sisa jaringan asal. Gambaran makroskopik, permukaan irisan berupa ruangan dengan daerah kuning kering seperti peta (Van de Velde, 1996).

**5. Limfadenitis Granulomatosa supuratif :** Gambaran histologik limfadenitis granulomatosa supuratif mempunyai kesamaan dengan limfadenopati granulomatosa, tetapi ditambah radang akut dan supurasi, dengan neutrofil di tengah granuloma. Granuloma supuratif yang terbentuk sempurna cenderung berbentuk stelata (berbentuk bintang). Beberapa organisme dapat menghasilkan bentuk limfadenopati ini, yang biasanya terletak di dekat tempat infeksi (misalnya, pada penyakit *Limfogranuloma venereum*, kelenjar limfe yang mendrainase tempat goresan kulit menjadi terkena )

- **Limfogranuloma venereum** : Limfogranuloma venereum (LGV) adalah penyakit menular yang paling sering ditemui di daerah tropis dan disebabkan oleh strain *Chlamydia trachomatis*. Papul lokal di tempat infeksi genitalia eksternal secara tipikal diikuti oleh limfadenopati regional, dengan supurasi dan pengeluaran nanah melalui sinus multipel. Diagnosis dapat dilakukan secara histologik (granuloma stelata) dan dipastikan secara serologik (uji komplemen fiksasi) atau dengan uji kulit (menggunakan LGV yang di non-aktifkan dengan panas untuk injeksi intradermal). Sulfonamid dan tetrasiklin merupakan terapi yang efektif (Underwood, 2005).

**6. Limfadenopati Generalisata Persisten** : Sindrom imunodefisiensi didapat (AIDS) biasanya menunjukkan pembesaran kelenjar getah bening persisten, sering kali generalisata dan disertai demam. Pasien ini memiliki antibodi terhadap virus HIV, dan virus tersebut sering dapat diisolasi dari kelenjar limfe yang terserang. Limfadenopati generalisata persisten adalah salah satu manifestasi kompleks terkait AIDS. Saat ini di Amerika Serikat diperkirakan terdapat 2.000.000 orang yang terinfeksi virus ini dengan hasil uji antibodi HIV serum yang positif. Di antara mereka, 10% mengalami limfadenopati generalisata persisten. Diyakini sekitar 25% pasien limfadenopati generalisata persisten berkembang menjadi AIDS dalam 1 tahun, dan naik hingga 50% dalam 5 tahun (Kumar, 2007).

#### d. Limfadenopati dengan sebab yang tidak pasti

1. **Sinus Histiosis dengan Limfadenopati Masif** : Sinus histiosis dengan limfadenopati masif (SHLM atau Sindroma Rosai-Dorfman) jarang ditemukan dan etiologinya tidak diketahui; kelainan ini lebih sering dijumpai pada orang kulit hitam dibandingkan ras yang lain.

Penyakit ini terpaparkan secara khas sebagai limfadenopati yang berbenjol-benjol di daerah leher pada dekade pertama kehidupan dan dapat menetap sampai beberapa tahun. Meskipun demikian, SHML dapat juga mengenai setiap umur dan setiap organ. Gambaran histologisnya, sinus kelenjar limfe sangat melebar dengan infiltrasi sel histiosit yang besar yang secara morfologis sangat berbeda; bercampur dengan sel tersebut yaitu limfosit dan sel plasma, yang sering tampak dalam sitoplasma sel histiosit. Penyakit ini sering diikuti perjalanan yang jinak dan dapat mengalami regresi spontan (Underwood, 2005)

2. **Hiperplasia Kelenjar Limfe Raksasa** : Hiperplasia kelenjar limfe raksasa adalah kondisi yang jarang terjadi dan ditandai dengan limfadenopati non-progresif jinak, biasanya di dalam mediastinum atau retroperineum. Terdapat perdebatan apakah penyakit ini merupakan suatu hamartoma (kelainan perkembangan) atau bentuk respons imun kronis terhadap suatu agen yang tidak di kenal. Terdapat dua jenis yang diketahui, yaitu plasmaselular dan angiofolikular. Tidak jelas apakah jenis-jenis ini merupakan dua penyakit terpisah atau dua ujung suatu spektrum perubahan. Pada bentuk plasmaselular hiperplasia kelenjar limfe raksasa, kelenjar ini memperlihatkan folikel besar

dengan banyak sel plasma di dalam kelenjar limfe. Pada hampir semua kasus, sel plasma bersifat poliklonal. Sering kali terdapat hiperglobulinemia poliklonal disertai demam ringan; keduanya kembali menjadi normal dengan reseksi kelenjar yang terkena. Ditemukan kasus yang berkembang menjadi limfoma ganas dengan jumlah yang cukup besar. Pada bentuk angiofolikular hiperplasia kelenjar limfe raksasa, terdapat banyak folikel kecil disertai dengan banyak pembuluh darah terhialinisasi. Bentuk ini di yakini tidak terkait dengan peningkatan insidensi limfoma maligna (Kumar, 2007).

### **2.2.2 Neoplasma Limfoid.**

Neoplasma limfoid mencakup sekelompok entitas yang gambaran dan perilaku klinisnya sangat beragam sehingga merupakan tantangan tersendiri, baik bagi dokter maupun mahasiswa. Sebagian neoplasma ini bermanifestasi sebagai leukemia, timbul di sumsum tulang dan beredar dalam darah perifer. Yang lain, yaitu golongan limfoma, biasanya bermanifestasi sebagai massa tumor di dalam kelenjar getah bening atau organ lain. Tumor yang terutama terdiri atas sel plasma, diskrasia sel plasma, biasanya bermanifestasi sebagai massa di dalam tulang dan menyebabkan gejala sistemik yang berkaitan dengan produksi polipeptida imunoglobulin monoklonal komplit atau parsial. Selain kecenderungan di atas, semua neoplasma limfoid berpotensi menyebar ke kelenjar getah bening dan berbagai jaringan di seluruh tubuh, terutama hati, limpa, dan sumsum tulang. Pada beberapa kasus, limfoma atau tumor sel plasma tumpah ke darah perifer, menimbulkan gambaran mirip leukemia. Sebaliknya, leukemia sel limfoid, yang berasal dari sumsum tulang, dapat

menginfiltrasi kelenjar getah bening dan jaringan lain, menciptakan gambaran histologi limfoma. Oleh karena itu, pada beberapa kasus perbedaan di antara kategori klinis neoplasia limfoid ini mungkin samar. Berdasarkan asalnya neoplasma primer (limfoma) dan neoplasma sekunder yang berasal dari proses metastase tumor organ lain (Kumar, 2007).

Diketahui terdapat dua kelompok limfoma: limfoma Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin. Walaupun keduanya timbul dalam jaringan limfoid, limfoma Hodgkin terpisah oleh adanya sel raksasa Reed-Sternberg yang jelas neoplastik di lesi dan oleh kenyataan bahwa di kelenjar getah bening yang terkena, sel radang non-neoplastik biasanya jauh lebih banyak daripada sel tumor. Perilaku biologis dan terapi klinis limfoma Hodgkin juga berbeda dengan sebagian besar non-Hodgkin, sehingga perbedaan ini juga memiliki makna klinis (Kumar, 2007).

#### **2.2.2.1 . Limfoma Hodgkin**

Limfoma Hodgkin, adalah suatu gangguan yang terutama mengenai jaringan limfoid. Limfoma ini hampir selalu berasal dari satu nodus atau satu rangkaian kelenjar getah bening dan biasanya menyebar ke kelenjar di sekitarnya. Limfoma Hodgkin dibedakan dengan limfoma non-Hodgkin karena beberapa alasan. Pertama, kelainan ini ditandai secara morfologis dengan adanya sel raksasa neoplastik khas yang disebut sel Reed-Sternberg bercampur dengan infiltrat sel radang reaktif noninflamatorik yang jumlahnya bervariasi. Kedua, tumor ini sering berkaitan dengan gambaran klinis yang agak khas, termasuk manifestasi sistemik seperti demam. Ketiga, pola penyebaran stereotipiknya menyebabkan penyakit ini

diterapi secara berbeda dibandingkan dengan sebagian besar neoplasma limfoid lain (Kumar, 2007).

Di Amerika Serikat terdapat 7500 kasus limfoma Hodgkin setiap tahunnya, dan insiden pada perempuan lebih sering daripada laki-laki. Terdapat distribusi umur bimodal, yaitu pada usia 15-34 tahun dan usia di atas 55 tahun. Infeksi virus diketahui sebagai salah satu faktor resiko dari limfoma Hodgkin, yaitu virus Epstein-Barr, Sitomegalovirus, HIV dan Human Herpes Virus-6 (HHV-6). Faktor resiko lainnya adalah defisiensi imun dan memiliki riwayat keluarga dengan limfoma Hodgkin (Sumantri, 2009).

Gejala Klinis dari limfoma Hodgkin yaitu, terdapat pembesaran kelenjar getah bening yang tidak nyeri, demam (tipe Pel-Ebstein), berkeringat pada malam hari, penurunan berat badan, lemah badan, dan pruritus pada jenis nodular sklerosis. Selain itu terdapat nyeri di daerah abdomen akibat splenomegali atau pembesaran kelenjar yang massif, nyeri tulang akibat destruksi lokal atau infiltrasi sumsum tulang (Sumantri, 2009).

Penentuan *staging* dilakukan menurut Cotswolds (1990) yang merupakan modifikasi dari klasifikasi Ann Arbor (1971), seperti yang ditunjukkan pada tabel 2.1 .

Tabel 2.1 Staging Limfoma berdasarkan Ann Arbor (Sumantri, 2009)

Stadium I	Keterlibatan satu regio kelenjar getah bening atau struktur jaringan limfoid atau keterlibatan satu organ ekstralimfatik.
Stadium II	Keterlibatan lebih dari dua regio kelenjar getah bening pada sisi diafragma yang sama; keterlibatan lokal satu organ ektranodal atau satu tempat dan kelenjar getah bening pada sisi diafragma yang sama (IIE). Jumlah regio anatomik yang terlibat ditulis dengan angka.
Stadium III	Keterlibatan regio kelenjar getah bening pada kedua sisi diafragma (III), dapat disertai lien (IIIs), atau keterlibatan satu organ ektranodal (IIIE), atau keduanya (IIISE).
Stadium III <sub>1</sub>	Dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening splenik, hilar, seliak, atau portal.
Stadium III <sub>2</sub>	Dengan keterlibatan kelenjar getah bening paraaorta, iliaka, dan mesentrika.
Stadium IV	Keterlibatan difus atau diseminata pada satu atau lebih organ ektranodal atau jaringan dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening

Keterangan yang dicantumkan pada setiap stadium:

- A : tanpa gejala
- B : demam (suhu > 38°C), keringat malam, penurunan berat badan > 10% dalam waktu 6 bulan sebelumnya.
- X : *Bulky disease* (pembesaran mediastinum > 1/3, adanya massa kelenjar dengan diameter maksimal 10cm).
- E : Keterlibatan satu organ ektranodal yang contiguous atau proksimal terhadap regio kelenjar getah bening.
- CS: *Clinical stage*.
- PS: *Pathologic stage*.

Klasifikasi limfoma Hodgkin berdasarkan Rye : (1) *lymphocyte predominant*, (2) *nodular sclerosis*, (3) *mixed cellularity*, (4) *lymphocyte depletion* (Sumantri, 2009).

#### 2.2.2.2. Limfoma non-Hodgkin

Limfoma non-Hodgkin (LNH) adalah kelompok keganasan primer limfosit yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T, dan kadang berasal dari sel NK (*natural killer*) yang berada dalam sistem limfe. Pada LNH sebuah sel limfosit berproliferasi secara tak terkendali yang mengakibatkan terbentuknya tumor. Seluruh sel LNH berasal dari satu sel limfosit, sehingga semua sel tumor pasien LNH sel limfosit B memiliki imunoglobulin yang sama pada permukaan selnya (Reksodiputro, 2009).

Pada tahun 2000 di Amerika Serikat diperkirakan terdapat 54.900 kasus baru, dan 26.100 orang meninggal karena LNH. LNH secara umum lebih sering terjadi pada pria, insidensi LNH meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan mencapai puncaknya pada usia 80-84 tahun. Di Indonesia sendiri LNH bersama-sama dengan penyakit Hodgkin dan leukemia menduduki urutan ke enam tersering (Cosphiadi, 2009)

Etiologi sebagian besar LNH tidak diketahui. Namun terdapat beberapa faktor risiko terjadinya LNH, antara lain : (1) imunodefisiensi, 25% kelainan herediter berhubungan dengan terjadinya LNH, (2) agen infeksius, EBV DNA ditemukan pada 95% limfoma Burkitt endemik, (3) paparan lingkungan dan pekerjaan, peternak dan pekerja pertanian memiliki faktor risiko yang lebih tinggi disebabkan paparan herbisida dan pelarut organik, (4) diet dan paparan lain, orang yang mengkonsumsi makanan tinggi lemak hewani, merokok, dan terkena paparan ultraviolet

memiliki risiko lebih tinggi terjadi LNH. Untuk klasifikasi LNH berdasarkan REAL dapat dilihat pada tabel 2.2 (Cosphiadi, 2009).

Tabel 2.2 Klasifikasi limfoma non-Hodgkin menurut REAL/WHO (Cosphiadi, 2009)

Neoplasma sel B	Neoplasma Sel T
Neoplasma prekursor sel B : Akut Limfoblastik Limfoma	Neoplasma prekursor sel T : Akut Limfoblastik Limfoma
Neoplasma sel B perifer : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kronik Limfositik Limfoma</li> <li>2. Sel B prolymphocytic leukemia</li> <li>3. Mantle cell limfoma</li> <li>4. Limfoma Folikular</li> <li>5. Limfoma Nodal Marginal Zona Sel B</li> <li>6. Plasmasitoma</li> <li>7. Limfoma Burkitt</li> </ol>	Neoplasma sel T perifer dan sel NK : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kronik Limfositik limfoma</li> <li>2. Limfoma sel T limfositik granular</li> <li>3. Sezary Sindrom</li> <li>4. Extranodal T/NK cell Lymphoma</li> <li>5. Limfoma Sel Besar Anaplastik</li> </ol>

### 2.2.2.3. Metastase Keganasan

Metastase keganasan merupakan etiologi tersering dari peripheral limfadenopati dibandingkan limfoma, terutama pada usia lebih dari 40 tahun. Kriteria diagnosis tumor kelenjar getah bening karena metastase keganasan, yaitu bila ditemukan gambaran abnormal sel nonlimfoid diantara sel normal / limfoid reaktif (Miliauskas, 2012).

Usia pasien merupakan salah satu pertimbangan penting ketika menilai suatu tumor metastase yang sering dijumpai pada usia muda, seperti kelompok tumor *small round blue cell* dan carcinoma nasofaring (Miliauskas, 2012).

Letak anatomis dari tumor kelenjar getah bening dapat menunjukkan indikasi dari lokasi tumor primernya. Contohnya, pada axila biasanya merupakan metastase dari payudara, paru, ovarium pada wanita berumur. Nodul di fossa supraclavicula kiri dapat menggambarkan keganasan pelvis, seperti prostat, testis atau ovarium (Miliauskas, 2012).

Pola sitologi yang terlihat dengan pengecatan standar dapat memberi petunjuk lokasi dari tumor primer. Sel kolumnar dengan inti yang panjang tersusun di palisade, mucus berserabut, dan nekrosis menggambarkan lokasi primernya berada di usus besar. Sel kelenjar pleomorfik, tersusun di kelenjarnya kelenjar atau pola *cribiform* menunjukkan karsinoma prostat. Sel besar dengan sitoplasma pucat, bergranul atau bervakuola dan rasio inti dibanding sitoplasma kecil menunjukkan karsinoma ginjal. Tumor dengan nukleus sentral yang sangat besar dan sulit dibedakan bentuknya dapat ditemukan pada *large cell* karsinoma anaplastik dari paru dan nasofaring (Miliauskas, 2012).

### 2.3 Diagnosis Tumor Kelenjar Getah Bening

Menurut Bazemore & Smucker (2002) diagnosis tumor kelenjar getah bening dapat ditegakkan melalui anamnesa, pemeriksaan fisik, dan biopsi.

#### a. Anamnesis :

- Pada anak-anak kemungkinan penyebab tumor kelenjar getah bening akibat keganasan sangat rendah, namun akan meningkat seiring bertambahnya usia
- Pembesaran kelenjar getah bening yang berlangsung kurang dari dua minggu atau lebih dari satu tahun tanpa progresivitas

ukuran maka sangat kecil bahwa etiologinya adalah keganasan.

- Anamnesa mengenai pajanan sangat penting untuk mengetahui apa penyebab tumor kelenjar getah bening tersebut.
- Gejala konstitusi, seperti fatigue, malaise, dan demam, sering menyertai limfadenopati servikal dan limfositosis atipikal pada sindrom mononukleosis. Demam, keringat malam, dan penurunan berat badan lebih dari 10% dapat merupakan gejala limfoma sel B.

b. Pemeriksaan Fisik

Kelenjar getah bening yang keras dan tidak nyeri meningkatkan kemungkinan penyebab keganasan, sedangkan kelenjar getah bening dengan konsistensi lunak dan nyeri biasanya disebabkan oleh inflamasi karena infeksi.

c. Biopsi

Tindakan biopsi, idealnya dilakukan pada kelenjar yang paling besar, paling dicurigai, dan paling mudah diakses dengan pertimbangan nilai diagnostiknya. Kelenjar getah bening inguinal mempunyai nilai diagnostik paling rendah. Kelenjar getah bening supraklavikular mempunyai nilai diagnostik paling tinggi. Meskipun teknik pewarnaan imunohistokimia dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifitas biopsi aspirasi jarum halus, biopsi eksisi tetap merupakan prosedur diagnostik terpilih. Adanya gambaran arsitektur kelenjar pada biopsi merupakan hal yang penting untuk

diagnostik yang tepat, terutama untuk membedakan limfoma dengan hiperplasia reaktif yang jinak.

#### 2.4 FNAB (*Fine Needle Aspiration Biopsy*)

Fine needle aspiration biopsy (FNAB) adalah suatu prosedur yang cepat, sensitif, dan tidak mahal untuk mendiagnosa tumor *palpable*. Untuk tumor yang mungkin *unpalpable* atau berada di dalam rongga tubuh, biopsi aspirasi jarum halus dapat dilakukan dengan bantuan gambaran radiologi (Naqvi, 2013).

##### 2.4.1 Indikasi Pemeriksaan FNAB

Pada hampir semua tumor dapat dilakukan biopsi aspirasi, baik yang letaknya superfisial *palpable* ataupun tumor yang terletak di dalam rongga tubuh *unpalpable*

1. Preoperatif biopsi aspirasi pada tumor sangkaan *maligna operable*. Tujuannya adalah untuk diagnosis dan menentukan pola tindakan bedah selanjutnya.
2. *Maligna inoperable*. Biopsi aspirasi merupakan diagnosis konfirmatif.
3. Diagnosis konfirmatif tumor "rekuren" dan metastasis.
4. Membedakan tumor kistik, *solid* dan peradangan.
5. Mengambil spesimen untuk kultur dan penelitian

(Tambunan, 1992).

##### 2.4.2 Kontraindikasi Pemeriksaan FNAB

Tidak terdapat kontraindikasi absolut terhadap pemeriksaan FNAB pada tumor kelenjar getah bening (Jhonson, 2012).

### 2.4.3 Keuntungan dan Kerugian Pemeriksaan FNAB

Keuntungannya FNAB merupakan pemeriksaan yang paling sederhana, mudah, dan cepat serta dapat dipercaya untuk menegakan diagnosis tumor atau massa yang berasal dari kelenjar getah bening. FNAB dapat dikerjakan pada pasien rawat jalan dengan morbiditas yang minimal, sehingga tidak perlu dilakukan perawatan inap. Disamping itu, FNAB juga dapat membedakan tumor jinak atau ganas.

Kerugiannya FNAB memiliki keterbatasan yang diantaranya jangkauan sitologi . FNAB sangat terbatas, luas invasi tumor tidak dapat ditentukan, dapat terjadi negatif palsu, subtype kanker tidak selalu dapat diidentifikasi, harus ada kerja sama klinis dengan patologis, dan akurasinya lebih rendah dibandingkan dengan biopsi (Weydert, 2003).

### 2.4.4 Teknik Biopsi Aspirasi Jarum Halus (FNAB)

Teknik FNAB mencakup kegiatan mulai dari mempersiapkan peralatan, pendekatan pasien, dan pengambilan aspirat tumor (Orell, 2012).

#### a. Persiapan alat

Alat yang digunakan terdiri dari jarum halus 27-22G, tabung suntik 10cc dengan gagang pemegang yang dapat dipegang satu tangan, container, kaca objek , fiksatif (Ethanol) , pewarna (Diff-Quik), dan desinfektan kulit.

#### b. Pendekatan pasien

Prosedur ini harus dijelaskan pada pasien dengan baik agar pasien setuju dan mau bekerjasama. Persetujuan tertulis mungkin dibutuhkan. Pasien diposisikan terlentang ketika prosedur dilakukan. Pemberian anastesi lokal jarang pada biopsy

superfisial, namun disarankan untuk biopsy transpleural, transperitoneal, dan transperiosteal.

c. Pengambilan aspirat tumor

Tumor dipegang lembut kemudian jarum diposisikan pada target jaringan, tarik piston agar terjadi tekanan negatif kemudian jarum manuver mundur-maju di dalam target. Setelah sel masa tumor masuk ke lumen jarum, piston dikembalikan pada posisi semula. Jarum ditarik dari target, aspirat dikeluarkan dan dibuat sediaan.

d. Pengecatan

Aspirat diletakkan di atas gelas objek. Buat 6 hapusan, 3 hapusan difiksasi basah dan dipulas dengan Papanicoulau. Sediaan lainnya dikeringkan di udara untuk dipulas dengan May Gruenwald Giemsa/DiffQuick.

## 2.5 Uji Diagnostik

Uji diagnostik merupakan teknik untuk menilai keakuratan modalitas diagnostik baru dibandingkan dengan modalitas diagnostik standar, yang disebut baku emas. Baku emas (*gold standard*) merupakan standar untuk pembuktian ada atau tidaknya penyakit pada pasien, dan merupakan sarana diagnostik terbaik yang ada dalam hal ini baku emasnya adalah pemeriksaan histopatologi. Uji diagnostik dilakukan untuk menegakkan diagnosis penyakit. Untuk keperluan ini, uji diagnostik harus sensitif (kemungkinan negatif palsu kecil), sehingga apabila didapatkan hasil yang normal dapat dipergunakan untuk menyingkirkan adanya penyakit. Selain itu uji diagnostik juga harus spesifik (kemungkinan hasil positif

palsu kecil), sehingga apabila hasilnya abnormal dapat digunakan untuk menentukan adanya penyakit (Pusponegoro, 2002).

Hasil yang diperoleh dari uji diagnostik adalah sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif dan negatif (Pusponegoro, 2002).

- A. Sensitifitas dan spesifitas : Penilaian suatu uji diagnostik memberi kemungkinan hasil positif sejati, positif palsu, negatif sejati, negatif palsu. Bila uji diagnostik telah dilakukan, maka dapat diperoleh sensitivitas yang memperlihatkan kemampuan alat diagnostik untuk mendeteksi penyakit, dan spesifitas yang menunjukkan kemampuan alat diagnostik untuk menentukan bahwa subyek tidak sakit.
- B. Nilai prediksi (*Predictive value*) : Nilai prediksi suatu uji diagnostik terdiri dari 2 jenis, yakni nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif. Nilai prediksi positif adalah probabilitas seseorang menderita penyakit apabila uji diagnostiknya positif. Nilai prediksi negative adalah probabilitas tidak menderita penyakit bila hasil ujinya negatif.