

Aspek Klinikopatologi Berbagai Radang Granulomatosa

Gandi Haryono
Maria Francisca Ham
Departemen Patologi Anatomik
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia

ABSTRAK

Peradangan granulomatosa adalah peradangan kronis yang mempunyai pola khas dan banyak ditemui dalam keadaan infeksi maupun non infeksi. Mengenali pola histopatologi radang granulomatosa dan menemukan etiologi dalam spesimen biopsi sangat penting dalam memberikan pengobatan spesifik untuk mendapatkan hasil yang diharapkan. Kelainan peradangan granulomatosa dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologinya kedalam golongan infeksi, vaskulitis, kelainan imunologi, defisiensi leukosit oksidase, hipersensitivitas, bahan kimia, dan neoplasia. Penyebab paling umum dari granuloma adalah tuberkulosis, diikuti oleh kusta, granuloma benda asing, infeksi jamur, rhinoscleroma, parasit, tumor granuloma dan actinomycosis. Pemeriksaan histopatologi lesi granulomatosa membantu kita untuk menemukan etiologi yang tepat dari granuloma. Melihat ciri-ciri morfologi, keahlian dalam melakukan interpretasi histologi, gejala-gejala klinis, melakukan diagnosis banding dan penggunaan pewarnaan khusus juga diperlukan untuk dapat membantu kita menemukan etiologi spesifik dari granuloma-granuloma tersebut.

Kata kunci : Granuloma, hipersensitivitas, neoplasia, histopatologi.

PENDAHULUAN

Penyakit granulomatosa kronis pertama kali dikemukakan pada tahun 1954 oleh Janeway CA et al dan Berendes H et al tahun 1957, tapi belum memberikan gambaran karakteristik yang cukup baik. Bridges RA et al tahun 1959, untuk pertama kalinya dapat menggambarkan karakteristik penyakit granulomatosa pada anak-anak.¹ Penyakit granulomatosa kronis adalah penyakit yang berhubungan dengan immunodefisiensi yang dapat diturunkan walaupun jarang terjadi, insiden penyakit ini adalah 1:200.000 sampai 1:250.000 tiap kelahiran hidup. Penyakit granulomatosa awalnya dianggap sebagai penyakit *X-linked* pada laki-laki, tetapi dengan ditemukannya penyakit ini pada anak perempuan tahun 1968 oleh Azimi PH et al maka diduga juga sebagai suatu penyakit autosomal resesif.²⁻⁶

Reaksi inflamasi granulomatosa merupakan tipe khusus peradangan kronis yang ditandai dengan adanya fokus makrofag, sel epithelioid dan *giant cell multinuclear*.¹⁻⁵ Reaksi inflamasi granulomatosa dapat terjadi dalam berbagai macam keadaan yaitu pada penyakit infeksi, penyakit alergi, autoimun dan neoplastik, bahan-bahan beracun, dan juga keadaan-keadaan yang tidak diketahui etiologinya.^{2,3} Reaksi inflamasi ini ditandai oleh lesi fokal yang disebut granuloma. Selain itu biasanya juga terdapat sel-sel lain terutama limfosit, sel plasma dan fibroblas.²

Agen penyebab peradangan granulomatosa tidak dapat didegradasi oleh leukosit polimorfonuklear, makrofag dan mediator kimia lain yang berhubungan dengan reaksi peradangan tersebut. Kegiatan degradasi memerlukan makrofag dengan bantuan sel T CD4⁺, sel T CD4⁺ akan mengeluarkan berbagai mediator seperti *interleukin 2* (IL2), *interferon a* (Ifa), *Tumor Necrotizing Factor*

(TNF) dan limfotoksin yang menyebabkan makrofag menjadi sel epithelioid dan sel raksasa, yang merupakan komponen dari granuloma.³ Oleh karena itu peradangan granulomatosa kronik sangat berhubungan dengan reaksi hipersensitivitas type IV.⁷

Selama 50 tahun terakhir penyakit granulomatosis kronis telah berubah dari penyakit yang fatal dengan komplikasi awal menjadi penyakit kronis dengan *survival rate* yang meningkat. Penyakit ini menjadi paradigma baru dalam kelainan imun primer yang bukan bagian dari kelompok imunodefisiensi, yang memberikan petunjuk kepada kita dalam memahami pentingnya metabolisme oksigen dalam proses fagosit.¹

Tujuan dari penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk lebih mengetahui dan memahami aspek klinikopatologi peradangan granulomatosa sehingga membantu kita menemukan etiologi yang tepat dengan melihat ciri-ciri morfologi, histopatologis, melakukan diagnosis banding dan menggunakan pewarnaan khusus yang sesuai sehingga dapat menemukan etiologi spesifik granuloma tersebut.

Pembentukan granuloma

Pembentukan granuloma dianggap sebagai mekanisme pertahanan tubuh terhadap iritasi persisten yang berasal dari eksogen maupun endogen. Agen penyebab akan difagosit oleh makrofag tetapi tidak dapat didegradasi dengan baik. Keadaan ini akan menyebabkan aktivasi makrofag lainnya yang pada akhirnya akan memberikan respon hipersensitifitas. Hal ini menunjukkan bahwa faktor iritan dan pejamu penting dalam mekanisme pembentukan granuloma.^{2,8}

Normalnya granuloma adalah hasil dari mekanisme pertahanan tubuh ketika proses peradangan akut tidak dapat menghancurkan agen penyebab.⁸ Agen penyebab yang masuk ke tubuh pada awalnya merangsang sel mononuklear melakukan kemotaksis.² Reaksi selanjutnya tergantung pada perlawanannya dari agen penyebab terhadap mekanisme degradasi makrofag. Jika agen penyebab mudah didegradasi maka makrofag akan menjauh setelah proses degradasi selesai. Namun jika agen penyebab sulit untuk didegradasi maka akan terbentuk granuloma.²

Area peradangan ataupun reaksi imunologis merangsang aktivasi makrofag sampai agen penyebab terdegradasi. Makrofag yang

sudah mati akan cepat digantikan dengan yang baru secara terus-menerus sampai agen penyebab habis terdegradasi. Makrofag yang berkumpul dapat berubah menjadi sel epithelioid dan membentuk *multinuclear giant cell*.^{2,8}

Karakteristik granuloma tidak hanya tergantung pada sifat iritan penyebab. Faktor pejamu juga memegang peranan yang penting, hal ini dapat kita gambarkan dalam patologi penyakit kusta dimana reaksi granulomatosa pada masing-masing penderita dapat berbeda.² Faktor penting yang mengatur jenis reaksi ini adalah tingkat resistensi imunologi terhadap agen penyebab yang dimiliki pejamu. Pasien dengan kekebalan yang baik akan memberikan reaksi tuberkuloid sementara mereka dengan kekebalan rendah memberikan reaksi lepromatosa.²

Terdapat hubungan yang erat antara aktifasi makrofag dengan meningkatnya ekspresi molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II dan limposit Th1 CD4⁺. Sel-sel T helper mengenali protein peptida dari *antigen presenting cell* MHC kelas II. Sel T menginduksi *interleukin-1* dari makrofag dan selanjutnya bersama-sama dengan faktor kemotaksis mempromosikan granulomagenesis. Interferon gamma (IFN- δ) meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas II pada makrofag, *activated macrophage receptors* akan diikat oleh *Fcy-receptors* dari IgG (suatu reseptor yang mengikat antibodi dan melekat pada sel yang terinfeksi atau kuman pathogen) untuk merangsang dan mempotensiasi kemampuan fagosit sel-sel fagositik atau sitotoksik menghancurkan kuman pathogen atau sel yang terinfeksi. Hasil akhirnya adalah epithelioid granuloma yang dapat menyebabkan fibrosis karena pengaruh dari *transforming growth factor* dan *platelet-derived growth factor*.^{4,8} Aktivasi sel T juga memerlukan B7-CD28/CTLA-4 *costimulatory pathway*. *CD28 mediated costimulator* akan menyebabkan sel T aktif berproliferasi, tanpa *CD28 mediated costimulator* sel T akan anergi dan mengalami apoptosis. Stimulasi berlebih dari Th1 relatif terhadap sel Th2 akan menyebabkan hiperaktivasi sel, kerusakan jaringan, dan pembentukan granuloma.⁴

Epstein et al 1977 menyatakan bahwa peran mekanisme kekebalan tubuh dalam respon granulomatosa adalah penting sebagai reaksi awal hipersensitifitas terhadap agen penyebab pembentukan granuloma yang ia sebut sebagai hipersensitivitas granulomatosa.²

Klasifikasi peradangan granulomatosis

Klasifikasi peradangan granulomatosa dibagi berdasarkan etiologi yaitu infeksi, vaskulitis, gangguan imunologi, kelainan leukosit oksidase, hipersensitivitas, zat kimia, dan neoplasia (Tabel 1). Menegakkan diagnosis dan diagnosis banding memerlukan keterampilan interpretasi yang baik dari temuan klinis dan temuan histologi (Tabel 2).⁴

Klasifikasi peradangan granulomatosa dibagi berdasarkan etiologi antara lain :

I. INFEKSI

Infeksi adalah penyebab paling sering peradangan granulomatosa. Beberapa mikroorganisme dapat menjadi penyebabnya, disamping itu juga dapat disebabkan oleh infeksi yang belum diketahui jelas etiologinya. *Mycobacterium* merupakan kelompok bakteri yang sering terlibat. Kuman ini menyebabkan peradangan granulomatosa di banyak sistem yang berbeda. Pejamu yang terinfeksi akan memberikan reaksi hipersensitivitas dengan melibatkan makrofag, limfosit Th1 dan cytokines.⁴ Kuman *Mycobacterium* terdiri dari *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. avium complex*, *M. ulcerans* dan *M. marinum*.^{4,8}

I.1. Tuberkulosis

M. tuberculosis adalah penyebab paling sering peradangan granulomatosa karena infeksi. *M. tuberculosis* granuloma klasik ditandai dengan adanya nekrosis perkijuan sentral yang disebut sebagai tuberkulum. Didaerah pusat nekrosis merupakan daerah amorf perkijuan dengan hilangnya struktur seluler. Daerah ini dikelilingi oleh sel epithelioid, limfosit, histiosit, fibroblas, dan kadang-kadang sel-sel datia Langhans. Histologi granuloma tuberkulosis yang cukup karakteristik memungkinkan keakuratan dalam menegakkan diagnosis (gambar 2). Nekrosis perkijuan tidak selalu ditemukan dalam peradangan ini, mungkin saja granuloma tidak diikuti dengan perkijuan.⁸

I.2. Kusta

Kusta atau penyakit *Morbus Hansen* adalah peradangan granulomatosa kronis yang disebabkan oleh *M. leprae*, bakteri intraseluler obligat yang menginfeksi kulit dan saraf. Kusta tipe lepromatosa dapat menyerang kulit yang luas, basil kusta menginfiltrasi lesi secara difus dan dapat diikuti dengan keterlibatan visceral.

Tipe lain yaitu tipe tuberkuloid ditandai oleh satu atau beberapa lesi kulit dan keterlibatan saraf di lokasi lesi. Biopsi kulit dapat mengandung basil tahan asam dan granuloma *giant cell* dengan jelas, invasi granulomatosa dan kerusakan saraf kulit, kadang-kadang dengan nekrosis perkijuan. Diagnosis penyakit kusta didasarkan pada kombinasi temuan klinis dan histologi.⁸ Kusta tipe tuberkuloid dengan pewarnaan imuno-histokimia didapatkan sel T CD3+, histiosit CD68+, sel B CD20+ dan sel plasma dimana predominan sel T CD3+ dan histiosit CD68+ (gambar 3).¹⁰

I.3. Fish-tank granuloma

Kuman penyebab adalah *M. marinum*. Fish-tank granuloma berkembang pada orang dengan luka lecet yang mencelupkan tangan mereka dalam tangki ikan tropis yang terkontaminasi.⁸ Lesi memberikan gambaran eritematos, papulo-nodular atau *plaque-like lesions* pada ekstremitas. Masa inkubasi mulai dari 2-6 bulan sejak terinfeksi.^{11,12} Meskipun infeksi kulit primer jelas namun kelenjar getah bening dapat tidak terlibat dan dapat tidak diikuti nekrosis perkijuan. Biasanya granuloma bersifat soliter, berupa nodul atau pustule, yang dapat membentuk luka bernanah. Beberapa lesi dapat terjadi sepanjang garis pembuluh limfatik (infeksi sporotrichotic).^{4,8,11,12}

Mikroskopis menunjukkan gambaran lesi infiltrat di dermis di bawah epidermis yang akantotik dimana granuloma terdiri atas sel limfosit, histiosit, neutrofil, dan *giant cell* (Gambar 4).¹¹

I.4. Treponema

Treponema pallidum, *Treponema pertenue*, *Treponema carateum* termasuk dalam golongan Spirochaeta, ketiganya memberikan kelainan granuloma yang sulit dibedakan dengan kelainan granuloma lainnya. Lesi mukokutan pada sifilis sekunder menunjukkan histopatologi dari infiltrasi minimal sampai infiltrasi pada seluruh dermis. Granuloma terbentuk dilapisan lamina propria oleh makrofag dengan sel-sel epithelioid, histiosit, sel plasma dan multinuklear *giant cell*. Dapat dijumpai juga jaringan nekrosis di tengah granuloma (gambar 5).^{8,13}

I.5. Infeksi virus

Campak termasuk dalam golongan paramyxovirus, kelompok virus RNA dapat menyebabkan gangguan granulomatosa idiopatik. Ditandai dengan organ limfoid yang mengalami hiperplasia folikular, sentrum germinativum

membesar dan multinuklear *giant cell* terdistribusi difus (sel *Warthin-Finkeldey*), anak inti eosinophilik dan terdapat badan inklusi di sitoplasma.^{4,8}

I.6. Penyakit Kikuchi's

Penyakit Kikuchi's atau *necrotizing granulomatous lymphadenitis* mulai diketahui tahun 1972 oleh ahli patologi Jepang. Penyakit ini jarang dengan etiologi yang belum diketahui dengan jelas. Penyakit ini didasari reaksi autoimun terutama terjadi pada wanita di bawah 30 tahun dengan ratio pria:wanita adalah 1:4, *self-limiting course* dengan *recurrence rate* 3%.⁸ Ditandai oleh limfadenitis dengan hyperplasia fokal sel retikulum, adanya debris nukleus dan fagositosis. Limfadenitis dapat menjadi nekrosis atau xanthomatous. Secara immunohistologi menunjukkan predominasi sel histiosit, sel plasma dan sel T, tidak ditemukan sel B (Gambar 6).^{4,8,14} Diagnosa penyakit kikuchi's sulit dibedakan dengan toxoplasma, tuberculosis, mononukleosis infeksiosa, dan limfoma non-hodgkin's karena etiologinya yang belum diketahui.^{4,8}

II. Kelainan imunologi

II.1. Vaskulitis

Vaskulitis granulomatosa antara lain adalah Wegener's granulomatosis, nekrosis sarcoidal granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, lymphomatoid granulomatosis, polyarteritis nodosa, *granulomatosis bronchocentric*, arteritis giant cell dan sistemik lupus eritematosus (SLE)^{4,8}

Diskoid lupus eritematosus

SLE adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan *pleotropisme*. Jika banyak system organ yang terlibat maka dinamakan SLE. Jika hanya kulit yang terkena dinamakan diskoid lupus eritematosus (DLE). DLE adalah penyakit kronis yang ditandai dengan adanya fibrosis, atrofi dan fotosenstif dermatosis. Pasien dengan DLE dapat berkembang menjadi SLE <5%.¹⁵

Lipid bebas dan vakuola lemak adalah pemicu dari reaksi fagositosis ini yang akhirnya sel epitheloid dan *giant cell* akan membentuk granuloma. Granuloma sebasea terjadi karena destruksi kelenjar sebasea akibat peradangan kronik periappendageal.¹⁵

Histopatologi DLE menunjukkan adanya hyperkeratosis, parakeratosis, atrofi epidermis, vakuolisasi sel basal, kerusakan kolagen, akantosis, inflamasi periappendageal, granuloma sebasea (gambar 7).¹⁵

II.2. Sarkoidosis

Sarkoidosis merupakan kelainan multisistem yang etiologinya tidak diketahui dengan jelas, ditandai dengan formasi *non-necrotizing epitheloid granuloma*. Sering mengenai pasien dewasa muda.^{4,8,16}

Granuloma terdiri dari limfosit dan *macrophage-derived cells*. Bagian sentral granuloma terdiri dari makrofag, sel epitheloid dan *giant cell* yang tersebar, didominasi oleh sel T CD4⁺. Bagian perifer granuloma terdiri dari limfosit, fibroblas, jarang terdapat makrofag dan fibrosit. Sel T CD4⁺ melapisi bagian dalam dari lapisan perifer dan sel T CD8⁺ dilapisi terluarnya. Sel B limfosit biasanya jarang ditemukan. Nekrosis sentral dapat ditemukan sebagai fokus granular asidofilik tanpa detritus nuklear sedangkan nekrosis perkijuan tidak ditemukan (Gambar 8).¹⁶

II.3. Penyakit Crohn's

Penyakit Crohn's adalah kelainan peradangan granulomatosa kronis ileum terminal dan kolon yang mempunyai manifestasi klinis bervariasi. Peradangan terjadi transmural, melibatkan sel-sel radang kronis dengan agregat limfoid yang tersebar di seluruh saluran usus (Gambar 9).⁸

Reaksi sarkoid dapat terjadi di lapisan usus dan kelenjar limfe regional. Reaksi sarkoid ini hampir sama seperti reaksi tuberkuloid pada penyakit tuberculosis, namun granuloma pada penyakit Crohn's tersusun dari sel-sel epitheloid dan *giant cell* yang nampak lebih kecil dan lebih sedikit jumlahnya, histiosit dan tidak terdapat nekrosis perkijuan (Gambar 10).^{17,18}

Studi klinikopatologi di Royal Free Hospital (London) menunjukkan adanya vaskulitis granulomatosa dan trombosis vena pada penyakit Crohn's yang menimbulkan focus-fokus mikroulcer.⁸

III. Zat kimia

Terdapat empat zat kimia yang dapat menyebabkan peradangan granulomatosa yaitu: berilium, zirkonium, silika, dan talc.⁴

Table 1. Klasifikasi peradangan granulomatosa berdasarkan etiologi.⁴

Etiologi	Agen penyebab/penyakit	
1. Infeksi	Jamur	Histoplasma Coccidioides Blastomyces Sporothrix Aspergillus Cryptococcus
	Protozoa	Toxoplasma
	Metazoa	Leishmania
	Spirochaetes	Toxoplasma Schistosoma T pallidum T carateum T pertenue
	Mycobacteria	M tuberculosis M leprae M kansasii M marinum M avian BCG vaccine
	Bacteria	Brucella Yersinia
2. Vasculitis		Wegener's, Necrotizing sarcoidal, Churg-Strauss Lymphomatoid, Polyarteritis nodosa, Bronchocentric <i>Giant cell</i> arteritis, Systemic lupus erythematosus
3. Kelainan immunologi		Sarcoidosis, Crohn's disease, Primary biliary cirrhosis Hepatic granulomatous disease, Langerhan's granulomatosis Orofacial granulomatosis, Peyronie's disease Blau's syndrome, Hypogammaglobulinaemia
4. Defek lekosit oksidase		Histiocytosis X, Immune complex disease
5. Hypersensitivity pneumonitis		Penyakit granulomatosis kronik pada anak dan dewasa Farmer's lung, Bird fancier's, Mushroom worker's, Suberosis (debu gabus), Bagassosis, Maple bark stripper's Paprika splitter's, Coffee bean, Spatlese lung
6. Zat kimia		Beryllium, Zirconium, Silica, Starch, Talc
7. Neoplasia		Reticulum cell sarcoma, Carcinoma, Reticulosis, Pinealoma Dysgerminoma, Seminoma, Malignant nasal granuloma
8. Infeksi lain		Whipple's disease, Kikuchi's, Cat scratch Buruli ulcer, Lymphogranuloma

Tabel 2. Perbandingan histologik berbagai peradangan granulomatosa.⁴

Kelainan	Sarcoid granuloma	Nekrosis	Schaumann bodies	Peradangan sel interstisial	Cavitas	Vasculitis	Mediastinal adenopati
Sarcoidosis	+	—	+++	±	± —	±	+
Tuberculosis	+	++ perkijuan	± —	±	+	±	+ (Primer)
Extrinsic allergic Alveolitis	+	—	±	++	—	++	—
(stadium akut)							
Beryllium disease (kronik)	+	±	++	++	—	—	—
Wegener's granulomatosis	±	++ Infark	—	++ <i>Giant cell</i>	++	++	jarang
Lymphomatoid granulomatosis	±	++	—	++ Immature	±	±	jarang
Bronchocentric granulomatosis	+	+	—	Eosinophil	±	±	jarang
Necrotic sarcoidal granulomatosis	+	++	—	++ Mature	+	++	±
Churg-Strauss granulomatosis	++	++	—	++ Mature	—	++	jarang

Tabel 3. Distribusi pasien berdasarkan umur dan jenis kelamin.²⁰

Umur (tahun)	Pria	Wanita	Total (persentase)
0-9	4	6	10 (5,88%)
10-19	15	11	26 (15,29%)
20-29	25	21	46 (27,06%)
30-39	18	17	35 (20,59%)
40-49	16	14	30 (17,65%)
50-59	8	7	15 (8,82%)
60-69	6	2	8 (4,71%)
Total	96	78	170 (100%)

Tabel 4. Distribusi granuloma berdasarkan etiologi.²⁰

No	Granuloma	Kasus	Percentase
1	Tuberkulosis	84	49,41%
2	Kusta	30	17,65%
3	Rhinoscleroma	20	11,76%
4	Aktinomikosis	2	1,18%
5	Jamur	10	5,88%
6	Granuloma benda asing dengan etiologi yang diketahui	13	7,65%
7	Granuloma dengan etiologi yang tidak diketahui	11	6,47%
	Total	170	100%

Tabel 5. Perbandingan pewarnaan Ziehl Neelsen (ZN) dan Auramine Rhodamine (AR) dalam diagnosis tuberkulosis.²⁰

Pewarnaan	AR+	AR-	Total
ZN+	1	0	1
ZN-	19	5	24
Total	20	5	25

Beryllium granuloma

Penyakit berilium terutama mengenai organ paru setelah terpapar langsung dengan zat partikel-partikel halus berilium.⁴

Reaksi hipersensitifitas memegang peranan dalam pembentukan granuloma ini. Karakteristik granuloma pada penyakit ini adalah terdapatnya granuloma *sarcoid-like epitheloid cell*. Granuloma terdiri dari focus-fokus sel epitheloid, *giant cell*, kadang ditemukan nekrosis sentral. Histiosit, limfosit dan sel plasma lebih ke arah perifer dari sentral granuloma. Granuloma ditemukan di jaringan interstisial yang dapat menyebabkan fibrosis interstisial (Gambar 11).¹⁹

Menegakkan diagnosis radang granulomatosa

Diagnosis granuloma yang tepat dapat ditegakkan oleh patolog dengan melihat morfologi granuloma. Definitif diagnosis ditegakkan berdasarkan etiologi sangat dibutuhkan untuk manajemen pengobatan yang tepat dan sesuai untuk masing-masing granuloma. Histopatologi merupakan pemeriksaan yang digunakan untuk menegakkan diagnosis yang benar. Selain itu riwayat klinis, pemeriksaan histologi yang baik dan hubungan klinikopatologis diperlukan untuk membuat diagnosis akhir.²⁰

Pawale J *et al* pada tahun 2011 melakukan penelitian yang bertujuan untuk menegakkan diagnosis granuloma pada sediaan histopatologi biopsi dengan menggunakan pewarnaan khusus seperti Ziehl-Neelsen, Gomori Methenamine Silver, Fite Faraco dan Auramine Rhodamine (Tabel 5). Sebanyak 170 kasus granuloma didapatkan dari kelompok umur dan etiologi yang berbeda (Tabel 3). Paling sering adalah granuloma TBC berjumlah 84 (49,41%) kasus, diikuti kusta, rhinoscleroma, actinomikosis, infeksi jamur, granuloma benda asing dan granuloma dengan etiologi yang tidak diketahui (Tabel 4).²⁰

Didapatkan bahwa dari 170 kasus granuloma hanya 159 kasus dengan etiologi yang diketahui, 11 kasus dengan etiologi yang tidak diketahui. Walaupun telah menggunakan pewarnaan khusus, etiologi granuloma yang dapat dikonfirmasi hanya sebesar 93.52% kasus saja.²⁰

Pawale *et al* mengemukakan bahwa dibutuhkan kerja sama antara para klinisi dan ahli patologis

untuk menggabungkan semua informasi yang tersedia. Informasi dapat berasal dari riwayat klinis penyakit, pemeriksaan histologi dan hubungan klinikopatologis. Informasi ini penting untuk menegakkan diagnosis yang tepat untuk memberikan pengobatan yang sesuai dan benar.²⁰

RINGKASAN

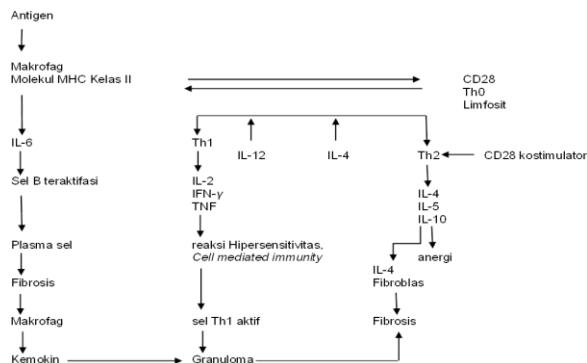
Peradangan granulomatosa adalah peradangan kronis yang mempunyai pola khas dan banyak ditemui dalam keadaan infeksi maupun non infeksi. Reaksi inflamasi granulomatosa merupakan tipe khusus peradangan kronis ditandai adanya fokus makrofag, sel epithelioid dan *giant cell multinuclear*.

Reaksi inflamasi granulomatosa dapat terjadi dalam berbagai macam keadaan yaitu pada penyakit infeksi, alergi, autoimun dan neoplastik, bahan-bahan beracun, dan juga keadaan yang tidak diketahui etiologinya. Reaksi inflamasi ini ditandai oleh lesi fokal yang disebut granuloma. Selain itu biasanya juga terdapat sel-sel lain terutama limfosit, sel plasma dan fibroblas. Mengenali pola histopatologi radang granulomatosa, menemukan etiologi dalam spesimen biopsi dan gejala-gejala klinis sangat penting dalam menegakkan diagnosa guna memberikan pengobatan yang spesifik untuk mendapatkan hasil yang diharapkan.

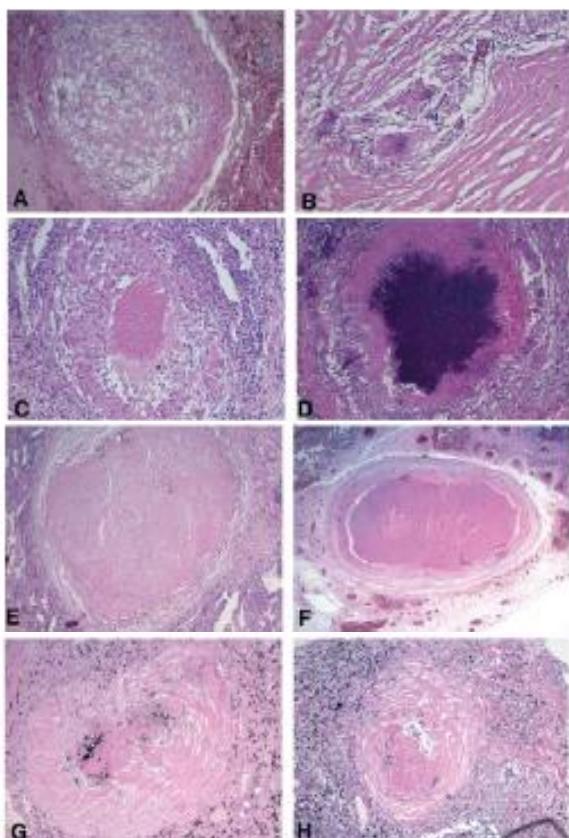
DAFTAR PUSTAKA

1. Holland SM. Chronic granulomatous disease. Clinic Rev Allerg Immunol. 2010; 38: 3-10.
2. Williams GT, Williams WJ. Granulomatous inflammation-a review. J Clin Pathol 1983; 36: 723-33.
3. Permi HS *et al*. A histopathological study f granulomatous inflammation. NUJHS. 2012; 2: 15-19.
4. James DG. A clinicopathological classification of granulomatous disorder. Postgrad Med J 2000;76:457-65.
5. Van den Berg JM *et al*. Chronic granulomatous disease: the european experience. Plos One 2009;4:1-10.

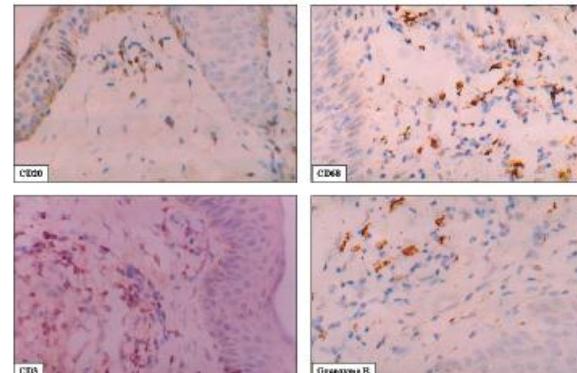
Daftar Pustaka bersambung ke halaman 68



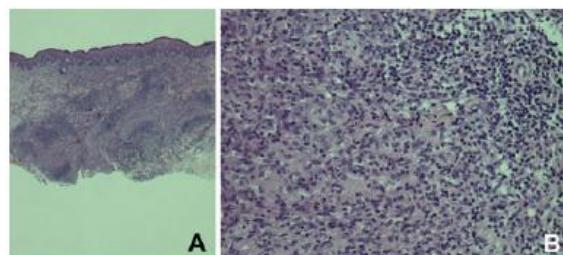
Gambar 1. *Cytokine network.* (IFN- δ = interferon gamma; IL= intrleukin; MHC= major histocompatibility complex; TNF= tumor necrosis factor).⁴



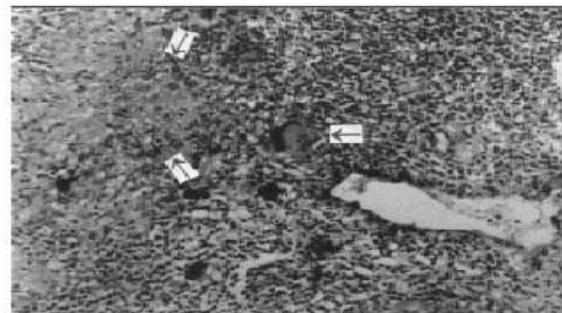
Gambar 2. Tahapan pembentukan granuloma pada paru-paru manusia. A, B. granuloma awal pembesaran 40x dan 100x. C, D. Granuloma kaseosa pembesaran 100x dan 40x. E, F. Granuloma fibrokaseosa pembesaran 40x. G, H. Granuloma resolusi pembesaran 40x.⁹



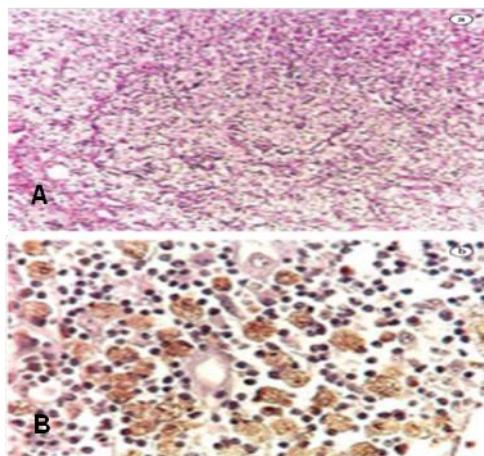
Gambar 3. Kusta tipe tuberkuloid dengan pewarnaan imunohistokimia.¹⁰



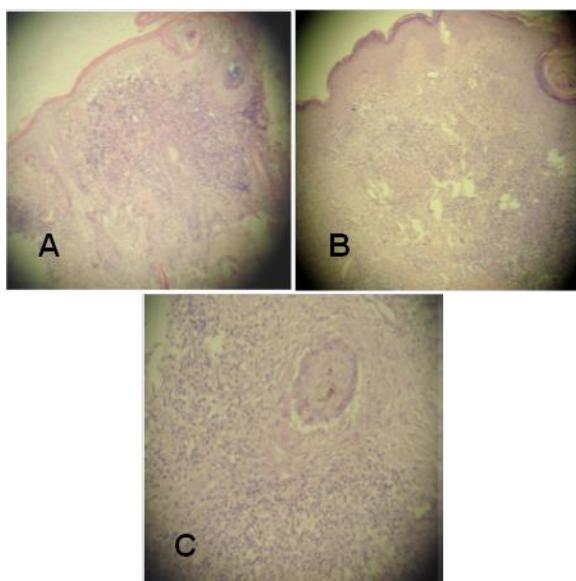
Gambar 4. A. Infiltrat inflamasi terletak di dermis di bawah epidermis yang akantosis (HE 20x). B. Infiltrat granuloma terdiri dari limfosit, histiosit, neutrofil dan giant cell (HE 100x).¹¹



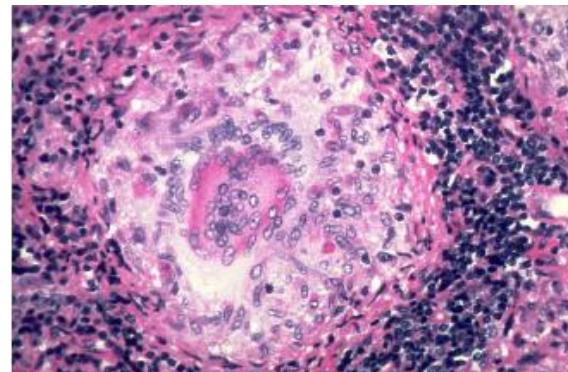
Gambar 5. Granuloma dengan daerah nekrotik dan giant cell Langhans (tanda panah).¹³



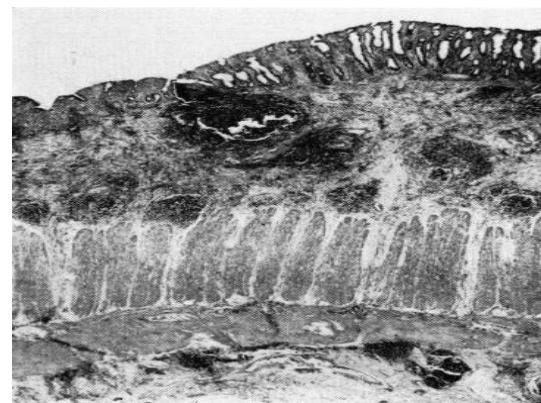
Gambar 6. Histologi kelenjar limfe servikal yang menunjukkan proses necrotizing inflamasi dan xanthogranulomatous tanpa pembentukan granuloma. A. Pewarnaan HE, B. Histiosit CD68⁺.¹⁴



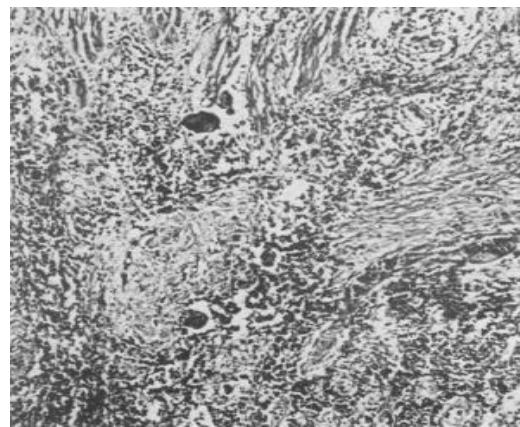
Gambar 7. A. Biopsi kulit dari lesi discoid menunjukkan hyperkeratosis, atrofi epidermis & granuloma sebasea; B. Granuloma sebaseous dengan kelenjar sebasea yang rusak terlihat seperti vakuol putih kecil; C. Granuloma sebaseous dengan *giant cell*. Kelenjar sebasea yang hancur terlihat sebagai lubang putih.¹⁵



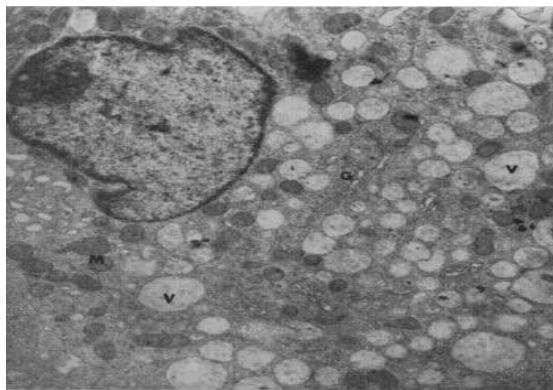
Gambar 8. Sarcoid granuloma atau limpositik-epithelioid granuloma.¹⁶



Gambar 9. Inflamasi transmural kolon pada penyakit Crohn's dengan penebalan submukosa dengan fokus hiperplasi limfadenoid.¹⁷



Gambar 10. Peradangan granulomatosa difus pada kolon (pewarnaan HE 150x).¹⁸



Gambar 11. Granuloma beryllium dengan sel epithelioid, mitokondria (M), kompleks golgi (G), vesikel (V) (Uranyl asetat dan lead sitrat x11000).¹⁹

Lanjutan Daftar Pustaka

6. Grez M et al. Gene therapy of chronic granulomatous disease: the engraftment dilemma. Mol Ther. 2011; 19: 28-35.
7. Qureshi R, Sheikh RA, Ul Haque A. Chronic granulomatous inflammatory disorders of skin at a tertiary care hospital in Islamabad. Inter J Pathol. 2004; 2: 31-4.
8. Zumla AA, James DG. Granulomatous infection: etiology and classification. Clinical Infection Disease 1996;23:146-58.
9. Kim MJ et al. Caseation of human tuberculosis granulomas correlates with elevated plasma lipid metabolism. EMBO Mol Med. 2010; 2: 258-74.
10. Stinco G, Piccirillo F, Patrone P. Immunohistochemical analysis of the immune cells in the epithelioid cell granuloma of tuberculoid leprosy. EJD. 2008; 18: 92-3.
11. Guarneri C, Cannavo SP. 'Fish-tank' granuloma: a diagnostic dilemma. Inter Med J. 2009; 39: 338-40.
12. Gray SF, Smith RS, Reynolds NJ, Williams EW. Fish tank granuloma. Br Med J. 1990; 1069-70.
13. Aarestrup FM, Vieira BJ. Oral manifestation of tertiary syphilis: case report. Braz Dent J. 1999; 10(2): 117-21.
14. Xavier RG et al. Kikuchi-Fujimoto disease. J Bras Pneumol. 2008; 34(12): 1074-78.
15. Yasmin R et al. Granuloma formation in discoid lupus erythematosus: a novel microscopic feature. J Pakistan Association Dermatol. 2011; 21(3): 154-8.
16. Kosjerina Z et al. The sarcoid granuloma: 'epithelioid' or 'lymphocytic-epithelioid' granuloma? MRM J. 2012; 7(11): 1-5.
17. Morson BC. Crohn's disease. Section Med. 1968; 61: 79-81.
18. Williams WJ. Histology of crohn's syndrome. Gut. 1964; 5: 510-16.
19. William WJ. The beryllium granuloma. Proc Roy Soc Med. 1971 ; 64: 946-48.
20. Pawale J, Puranik R, Kulkarni MH. A histopathological study of granulomatous inflammation with an attempt to find the aetiology. J CDR. 2011; 5(2): 301-6.