

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Kelenjar Getah Bening

2.1.1.1 Anatomi Kelenjar Getah Bening

Sebuah *massa* kecil berbentuk seperti kacang dengan ukuran 10mm-2,5cm yang terletak sepanjang saluran limfatik.¹⁵ Jumlah seluruhnya sekitar 600 yang terletak di permukaan atau di bagian dalam.¹⁶ Kelenjar getah bening tersebar diseluruh bagian tubuh dengan membentuk suatu area seperti pada daerah kelenjar mammae, ketiak, dan *groin*.¹⁶

Kelenjar ini dilapisi oleh sebuah kapsul dari jaringan ikat padat.¹⁶ Perpanjangan dari kapsul membentuk kompartemen yang dinamakan trabekula yang berfungsi untuk jalur pembuluh darah masuk ke bagian dalam dari kelenjar getah bening.¹⁶ Daerah penyokong yang terdiri dari serat retikular dan fibroblas terdapat dibawah kapsul.¹⁶ Kapsul, trabekula, serat retikular, dan fibroblas disebut sebagai bagian penyokong yang dinamakan stroma.¹⁶

Bagian fungsional dari kelenjar getah bening terdiri dari korteks dan medula.¹⁶ Korteks dibagi menjadi dua lapisan yaitu korteks luar dan korteks dalam.¹⁶ Didalam korteks bagian luar terdapat agregasi dari sel B yang berbentuk seperti telur yang dinamakan nodul limfatik.¹⁶ Nodul limfatik dibagi menjadi dua nodul limfatik primer yang berisi daerah awal dari sel B dan nodul limfatik sekunder yang berisi sel B yang telah bermigrasi.¹⁶ Korteks bagian luar berisi sel T dan sel dendrit yang berasal dari jaringan lainnya.¹⁶ Medula merupakan bagian yang

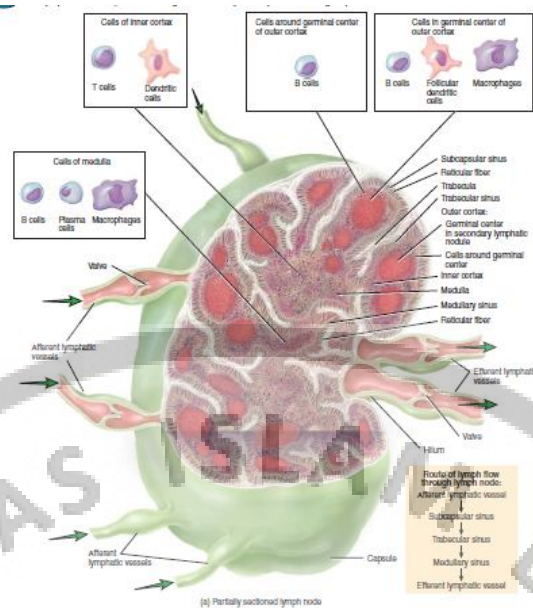
paling dalam dari kelenjar getah bening.¹⁶ Medula berisi sel B, sel plasma yang memproduksi antibodi, dan makrofag.¹⁶

Aliran pada kelenjar getah bening bersifat satu arah dengan ciri mempunyai katup pada salurannya.¹⁶ Aliran ini masuk kedalam kelenjar getah bening melalui beberapa pembuluh limfatik aferen yang berada pada bagian cekung dari kelenjar getah bening.¹⁶ Pembuluh limfatik aferen masuk ke dalam sinus lalu mengalir ke sinus subcapsular yang berada dibawah kapsul.¹⁶ Cairan limfatik akan dialirkan ke sinus medula di bagian dalam medula.¹⁶ Cairan limfatik akan di drainase keluar melalui pembuluh limfatik eferen yang memiliki katup yang menutup kearah dalam kelenjar getah bening.¹⁶ Bagian cekung dari kelenjar getah bening dinamakan hilum yaitu tempat masuk keluarnya pembuluh limfatik aferen, eferen, pembuluh darah dan saraf.¹⁶ Struktur eksternal dan struktur internal dapat dilihat pada gambar 2.1 dan 2.2 sebagai berikut:



Gambar 2. 1 Struktur Eksternal Kelenjar Getah Bening

Dikutip: Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur.¹⁶



Gambar 2. 2 Struktur Internal Kelenjar Getah Bening

Dikutip: Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur.¹⁶

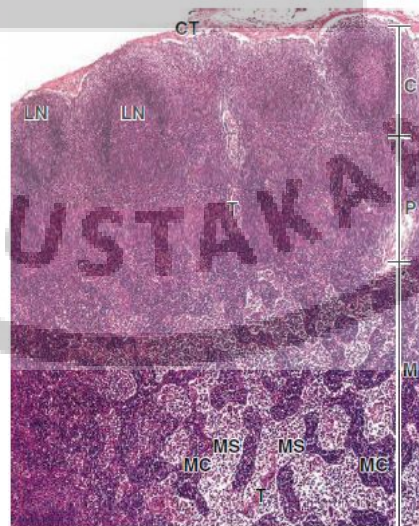
2.1.1.2 Histologi Kelenjar Getah Bening

Secara histologis kelenjar getah bening dibagi kedalam 3 bagian berdasarkan lapisan yaitu korteks, parakorteks, dan medula.¹⁷ Tidak seperti timus, bagian dari kelenjar getah bening tidak terbagi oleh epitel.¹⁷ Korteks didalamnya terdapat subkapsular sinus dan trabecular sinus yang dindingnya dilapisi oleh lapisan tipis endotel dan juluran dari sel dendritik.¹⁷ Cairan limfatik didalamnya terdiri dari antigen, limfosit, dan *Antigen Presenting Cell* (APC).¹⁷ Korteks mempunyai struktur khas yaitu nodul limfatik yang memiliki *germinal center* atau tidak memiliki *germinal center*.¹⁷ Nodul limfatik berisi sel limfosit yang sedang berkembang, tidak memiliki sel T, dan sel makrofag.¹⁷ Setiap nodul limfatik di organisasi oleh sel dendritik folikular.¹⁷

Daerah diantara korteks dan medula disebut parakorteks.¹⁷ Parakorteks tidak mempunyai batas yang jelas dengan lapisan lainnya tapi dapat di bedakan

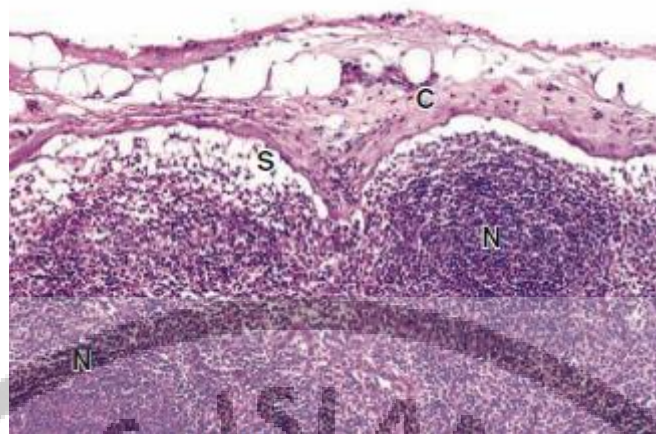
dengan adanya nodul limfatik di lapisan korteks.¹⁷ Berbeda dengan lapisan korteks, parakorteks ini banyak terdapat sel T.¹⁷ *Post capillary venule* terspesialisasi yang dinamakan *High Endothelial Venules* (HEVs) terdapat pada lapisan parakorteks.¹⁷ Struktur ini menjadi tempat masuknya sirkulasi limfosit sebanyak 90% kedalam kelenjar getah bening.¹⁷ Sel endotel pada struktur ini berbentuk lebih besar atau kuboidal dan pada permukaannya mengekspresikan spesifik glikoprotein yang memediasi *tethering* dan diapedesis.¹⁷

Medula pada kelenjar getah bening terdiri dari *medullary cord* dan *medullary sinuses*.¹⁷ *Medullary cord* merupakan massa percabangan dari parakorteks yang berisikan sel T, sel B, dan sel plasma.¹⁷ *Medullary sinuses* pelebaran ruangan yang dilapisi oleh sel endotel *discontinue* untuk memisahkan dengan *medullary cord*.¹⁷ Struktur ini berisi rangkaian retikular sel yang menjadi penyaringan terakhir di kelenjar getah bening, sel makrofag, dan sel neutrophil jika terjadi inflamasi.¹⁷ Gambaran mikroskopis lapisan kelenjar getah bening dapat dilihat pada gambar 2.3 dan 2.4.



Gambar 2. 3 Histologi Kelenjar Getah Bening

Dikutip: Anthony L Mescher.¹⁷



Gambar 2. 4 Histologi Korteks Kelenjar Getah Bening

Dikutip: Anthony L Mescher.¹⁷

2.1.1.3 Fisiologi Kelenjar Getah Bening

Fungsi dari kelenjar getah bening secara struktural adalah sebagai penyaring.¹⁶ Pembuluh limfatik pada kelenjar getah bening bersifat satu arah sehingga benda asing akan terperangkap pada serat retikular didalam sinus.¹⁶ Benda asing yang terperangkap akan difagosit oleh makrofag.¹⁶ Jumlah pembuluh limfatik aferen lebih banyak dibandingkan jumlah pembuluh limfatik eferen sehingga cairan yang masuk lebih banyak di bandingkan yang keluar.¹⁶ Akibat dari itu aliran cairan didalam sinus kelenjar getah bening lebih lambat sehingga memungkinkan terjadinya proses imun.¹⁶

2.1.2 Limfadenitis Tuberkulosis

2.1.2.1 Definisi Limfadenitis Tuberkulosis

Limfadenitis TB adalah manifestasi dari tuberkulosis ekstra paru (TBEP) yang merupakan proses peradangan pada kelenjar getah bening akibat dari aktivitas *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁸

2.1.2.2 Epidemiologi Limfadenitis Tuberkulosis

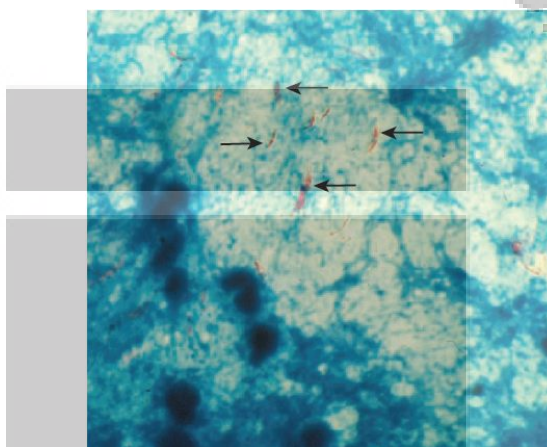
Tuberkulosis merupakan penyakit menular dengan prevalensi tertinggi di dunia dan menjadi masalah utama kesehatan masyarakat di negara berkembang.¹⁹ Pada tahun 2017, WHO melaporkan sebanyak 10.000.000 kasus baru.² TBEP terjadi sebanyak 10%-50% pada pasien TB dengan HIV negatif dan 35%-80% pada TB dengan HIV positif.⁸ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Te Beek dkk., prevalensi TBEP di dunia menunjukkan limfadenitis TB paling banyak terjadi sebanyak 1.963 kasus, diikuti dengan TBEP lainnya.¹⁸

Limfadenitis TB merupakan manifestasi paling sering pada TBEP.²⁰ Limfadenitis TB diperkirakan menyumbang sebesar 40% dari TBEP.²⁰ Menurut penelitian Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Bandung, pada tahun 2014 TBEP paling banyak adalah Limfadenitis TB 22 kasus dari total 32 kasus.¹⁸

2.1.2.3 Etiologi Limfadenitis Tuberkulosis

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan karena infeksi dari *Mycobacterium tuberculosis complex* yang terdiri dari *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium canetti*, dan *Mycobacterium microti*.²¹ *Mycobacterium tuberculosis complex* memiliki ciri umum yaitu *non-motile*, tidak membentuk spora, pertumbuhan lambat, pleomorfik batang, dan ukurannya 1-5 μm .²¹ Setelah dilakukan pewarnaan spesifik, bakteri tidak dapat didekolorisasi dengan alkohol dan asam klorida menjadikan bakteri ini tahan asam.²¹ Teknik pewarnaan *Ziehl-Neelsen* digunakan untuk mengidentifikasi bakteri jenis ini.²² Karakteristik yang khas pada dinding sel terdapat kandungan tinggi lipid yang menyebabkan ketahanan terhadap sinar

matahari, perubahan tingkat keasaman, dan mendukung ketahanan terhadap aktivitas antibodi komplemen.²¹ Lemak yang berada di dinding sel terdiri dari asam mikolik, *wax*, dan *phosphatide*.²² Selain lemak terdapat juga komponen protein dan polisakarida.²² Kompleks protein dan asam mikolik dapat menyebabkan formasi granuloma.²² Sedangkan fosfolipid dapat menyebabkan nekrosis perkejuan. *Mycobacterium tuberculosis complex* membuat dua jenis lesi, lesi eksudatif dan lesi produktif.²² Gambaran bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dapat dilihat pada gambar 2.5.



Gambar 2.5 *Mycobacterium tuberculosis*
Dikutip: Geo F, Karen C, Janet S, Stehen A, Timothy A.²²

2.1.2.4 Patogenesis Limfadenitis Tuberkulosis

Limfadenitis TB merupakan manifestasi klinis lokal pada penyakit sistemik yang terjadi karena TB primer progresif yang menyebar ke kelenjar getah bening mediastinum, pengaktifan kembali lesi yang terlibat pada infeksi primer, penyebaran hematogen karena TB miliari, dan/atau menyebar melalui tonsil.¹⁹⁻²² Jalur penyebaran yang paling sering untuk limfadenitis TB adalah TB primer progresif yang menyebar ke kelenjar getah bening mediastinum dan pengaktifan kembali lesi yang terlibat pada infeksi primer⁸.

Infeksi primer disebabkan karena pajanan dari *Mycobacterium tuberculosis* yang masuk melalui saluran respirasi²³. Bakteri yang terhirup dapat melalui pertahanan mukosa pada bronkus dan menetap di terminal alveolus paru.¹⁹⁻²² Fokus *ghon* merupakan hasil dari perbanyakan bakteri yang berada di paru-paru.²³ Bakteri dapat mencapai kelenjar getah bening di hilum melalui drainase limfatik membentuk kompleks primer.²³ Infeksi dapat menyebar dari kompleks primer ke kelenjar getah bening regional, lalu dapat menyebar lebih jauh ke kelenjar getah bening yang lebih jauh melalui aliran limfatik dan/atau dapat menyebar melalui peredaran darah sehingga dapat mengenai berbagai macam organ pada tubuh.²³ Jarang terjadi penyebaran ke kelenjar getah bening melalui tonsil, adenoid, dan/atau melalui hematogen pada miliari TB.⁸

2.1.2.5 Manifestasi Klinis Limfadenitis Tuberkulosis

Manifestasi yang paling sering terjadi yaitu pada daerah kelenjar getah bening *cervical* diikuti oleh *mediastinal*, *axillary*, *mesenteric*, *hepatic portal*, *perihepatic*, dan *inguinal*.²⁰ Durasi gejala sampai terdiagnosis dapat berjarak dari beberapa minggu samapai beberpa bulan.²³ Terdapat *massa* dengan pertumbuhan lambat, letaknya bisa unilateral atau bilateral dan tidak nyeri.⁸ Biasanya disertai juga dengan gejala klasik diantaranya turun berat badan, *febris*, mudah lelah, dan bisa juga terdapat keringat malam. Sedangkan batuk pada limfadenitis tuberkulosis tidak terlalu menonjol.⁸

Jones and Campbell mengklasifikasikan limfadenitis tuberkulosis dalam 5 *stage*.⁸ *Stage* satu ditandai dengan pembesaran kelenjar getah bening, padat, *mobile*, and *discrete nodules*.⁸ *Stage* dua ditandai dengan pembesaran kelenjar getah bening

dengan konsistensi seperti karet dan terfiksasi pada kelenjar disekelilingnya.⁸ *Stage* tiga ditandai dengan abses yang lunak berada ditengah kelenjar getah bening.⁸ *Stage* empat ditandai dengan *colar stud formation*.⁸ *Stage* lima ditandai dengan *sinus tract formation*.⁸ Gmabaran pembesaran kelenjar getah bening dan *sinus tract formation* dapat dilihat pada gambar 2.6 dan 2.7.



Gambar 2. 6 Pembesaran Kelenjar Getah Bening dengan Abses

Dikutip: Ullah S, Khan MA, Khan G, Aziz-Ur-Rehman, Jehanzeb, Kamal A.⁸



Gambar 2. 7 Sinus Tract Formation

Dikutip: Ullah S, Khan MA, Khan G, Aziz-Ur-Rehman, Jehanzeb, Kamal A.⁸

2.1.2.6 Diagnosis Limfadenitis Tuberkulosis

Diagnosis pada limfadenitis TB dapat terbagi menjadi dua diagnosis primer (FNAB, biopsi, kultur, dan tes molekuler) dan diagnosis tambahan.⁸

2.1.2.6.1 *Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB)*

Pemeriksaan FNAB merupakan pengangkatan sampel sel menggunakan jarum dari massa yang di curigai untuk tujuan diagnosis.⁹ Indikasi dari pemeriksaan FNAB merupakan massa superfisial, pada limfadenitis TB terjadi pembesaran kelenjar getah bening. Pemeriksaan FNAB limfadenitis TB superfisial, kelenjar getah bening yang terkena merupakan lini utama untuk kebutuhan diagnosis.⁸ Pemeriksaan FNAB bersifat sedikit invasif dibandingkan dengan biopsi eksisi.²⁰⁻²³ Akurasi diagnosis menggunakan FNAB mencapai 77%.⁶ Gambaran pemeriksaan FNAB dapat dilihat pada gambar 2.8.



Gambar 2. 8 *Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB)*

Dikutip: Wright C anne, Med ND, Path A.⁹

2.1.2.6.2 **Biopsi Kelenjar Getah Bening**

Pada negara berkembang biasanya dilakukan biopsi untuk menegakan diagnosis sebanyak 70%-90%.²⁰ Biopsi terbuka ditambah dengan kultur jaringan

merupakan standar emas pemeriksaan limfadenitis TB dikarenakan mempunyai sensitifitas yang paling tinggi diantara pemeriksaan lainnya.⁸ Biopsi terbuka baru dilakukan jika melibatkan lebih dari satu kelenjar getah bening, pemeriksaan FNAB menghasilkan kebiasaan, atau pada pasien terduga resistensi obat.⁸ Biopsi terbuka tidak dijadikan lini utama dikarenakan bersifat invasif dibandingkan FNAB yang dapat menyebabkan komplikasi seperti nyeri setelah operasi, infeksi luka, formasi sinus, dan luka parut.⁸

2.1.2.6.3 Kultur

Isolasi *Mycobacterium tuberculosis* dengan kultur masih menjadi diagnosis utama. Kultur dapat dilakukan dari *specimen* aspirasi dan *specimen* biopsi yang memiliki tingkat sensitifitas yang tinggi. Walaupun masih menjadi penentu utama, kultur membutuhkan waktu yang lama untuk menghasilkan diagnosis pasien.²⁰

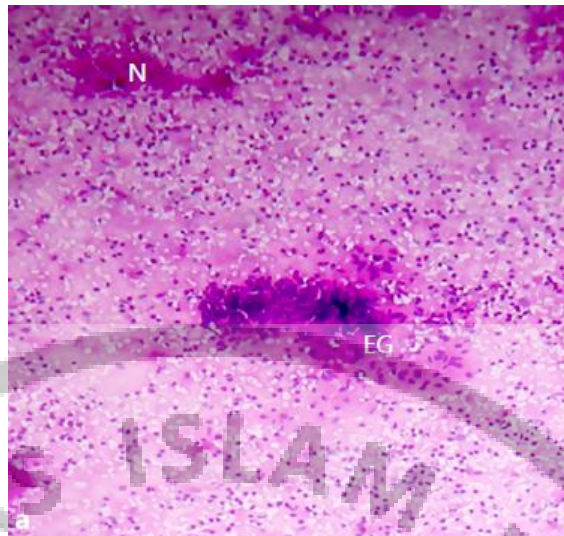
2.1.2.7 Gambaran Sitopatologi Limfadenitis Tuberkulosis

Hasil gambaran sitopatologi pada limfadenitis TB yaitu muncul inflamasi granuloma yang menandakan kelenjar getah bening yang reaktif dengan meningkatnya sel makrofag, epiteloid, dan *multinucleated giant cell*. Granuloma menandakan inflamasi kronis dikarakteristikan dengan agregasi dari makrofag yang sudah teraktifasi dan limfosit yang menyebar.²⁵ Makrofag yang telah teraktifasi memiliki sitoplasma berwarna merah muda dan bergranul dengan batas sel yang tidak tegas disebut sel epiteloid.²⁵ Agregasi dari epiteloid makrofag biasa dikelilingi oleh limfosit kolar²⁵. Granuloma yang sifatnya lebih tua biasanya terdapat batas yang tersusun dari fibroblas dan jaringan ikat.²⁵ Terdapat juga gambaran sel besar

dengan ukuran 40-50 μ m *multinucleate*.²⁵ Sel besar ini terdiri dari sitoplasma yang besar dan banyak inti sel. Sel ini berasal dari penyatuan makrofag yang telah teraktifasi.²⁵

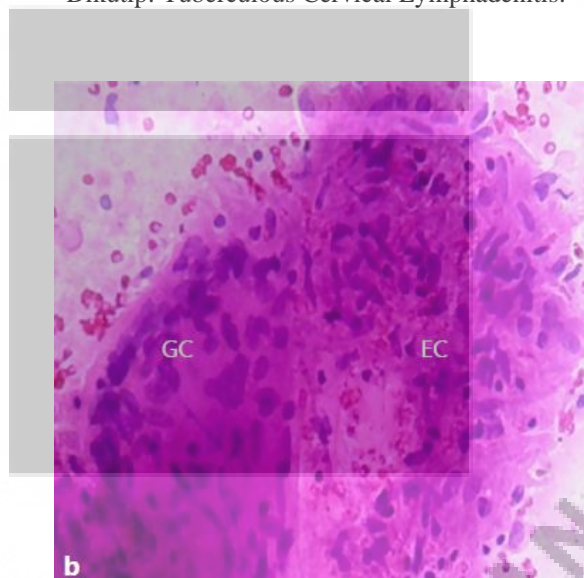
Kombinasi dari hipoksia dan jejas akibat radikal bebas menunjukkan gambaran nekrosis pada zona tengah.²⁵ Pada keadaan makroskopik tampilan nekrosis terlihat seperti keju sehingga dinamakan nekrosis perkejuan.²⁵ Dilihat dari gambaran mikroskopis, gambaran nekrosis muncul dari tumpukan sel yang lisis dengan granul berwarna merah muda tidak berbentuk.²⁵ Struktur dari sel tidak terlihat dan batas dari selnya tidak tegas. Biasanya dikelilingi oleh tipe inflamasi khusus yaitu granuloma.²⁵ Gambaran sitopatologi nekrosis perkejuan, granuloma epiteloid, dan sel besar langhans dapat dilihat pada gambar 2.9 dan 2.10.

Komponen tuberkel lengkap pada gambaran sitopatologi FNAB limfadenitis TB terdiri dari epiteloid granuloma, sel datia langhans, limfosit, dan nekrosis. Komponen tuberkel lengkap ini menjadi indikasi diagnosis dari limfadenitis TB. Studi lain mengemukakan bahwa gambaran sitopatologi epiteloid granuloma dan nekrosis sudah dapat mengindikasikan limfadenitis TB, sehingga gambaran sitopatologi dapat dikelompokkan berdasarkan *cytological pattern* terbagi menjadi 4 yaitu, pola 1 nekrosis dengan epiteloid granuloma, pola 2 nekrosis saja, pola 3 epiteloid granuloma saja, dan pola 4 tidak terdapat gambaran nekrosis dan epiteloid granuloma.²⁵



Gambar 2. 9 Nekrosis Perkejuan dengan Granuloma Epiteloid

Dikutip: Tuberculous Cervical Lymphadenitis.²⁶



Gambar 2. 10 Granuloma Epiteloid disertai Sel Langhans Besar

Dikutip: Gunasekaran N, Krishnan R, Raja KK, Kumar AR.²⁶

2.1.2.8 Pengobatan Limfadenitis Tuberkulosis

Terdapat pengobatan standar yang diberikan untuk limfadenitis TB yaitu:

1. Anti Mikrobial

Berdasarkan ketentuan WHO pasien limfadenitis TB diberikan pengobatan *recommendation 1.1* dengan komposisi 2HRZE/4HR, 2 bulan

isoniazide (H), *rifampicin* (R), *pyrazinamide* (Z), *ethambutol* (E) dan 4 bulan *isoniazide* (H), *rifampicin* (R).²⁷ Dosisnya dapat disesuaikan dengan berat badan pasien.²⁷ Hasil dari treatment pada pasien limfadenitis TB dapat berupa sukses pengobatan yang ditandai dengan pengobatan tuntas dan kesembuhan.²⁸ Hasil lain yang mungkin yaitu pengobatan tuntas, sehat, mati, *drop out*, dan gagal pengobatan.²⁸

2. Reaksi *Paradoxical*

Keadaan unik pasien limfadenitis TB yang mengalami perburukan gejala pada saat menjalani terapi anti-TB.²⁹ Respon imun terhadap kematian dari *Mycobacterium tuberculosis* pada saat menjalani pengobatan dikaitkan dengan muncul reaksi *paradoxical*.²⁰ Reaksi *paradoxical* ini terjadi diantara minggu ketiga dan bulan keempat setelah memulai inisiasi pengobatan.²⁰ Manifestasi dari reaksi *paradoxical* ini biasanya seperti pembesaran kelenjar getah bening (12%), *fluctuance* (11%), eritema, dan *spontaneous discharge*. Keadaan ini tidak mengindikasikan kegagalan dari pengobatan.²⁰

3. Steroid

Steroid biasa digunakan pada pasien TBEP yang difungsikan untuk pencegahan dari komplikasi seperti kematian, disabilitas neural, dan sekuel fibrosis.²⁴ Pada pasien limfadenitis TB penggunaan terapi steroid biasanya digunakan untuk rasa ketidaknyamanan lokal walaupun manfaatnya belum diketahui jelas.²⁹

4. Operasi

Terapi pembedahan pada pasien limfadenitis TB bukan menjadi pilihan utama walaupun menghasilkan hasil yang baik.²⁹ Terapi pembedahan hanya dapat dilakukan pada indikasi tertentu diantaranya:²⁰

- a. Terdapat kegagalan pengobatan secara oral.
- b. Untuk tambahan terapi oral pada pasien yang merasa tidak nyaman dengan pembesaran kelenjar dan fluktuasi kelenjar getah bening.
- c. Terdapat reaksi *paradoxical*.
- d. *Non-tuberculous mycobacteria*.

5. Monitoring pengobatan

Pada pasien limfadenitis TB, kelenjar getah bening yang terkena bisa menjadi penilaian hasil pengobatan.²⁴ Namun jika terdapat sisa dari pembesaran kelenjar getah bening bukan berarti hasil yang buruk.²⁴ Biasanya kelenjar akan terus mengecil sampai akhir pengobatan, tetapi 11%-13% pasien tetap terdapat sisa pembesaran dari kelenjar getah bening semasa hidupnya.²⁴

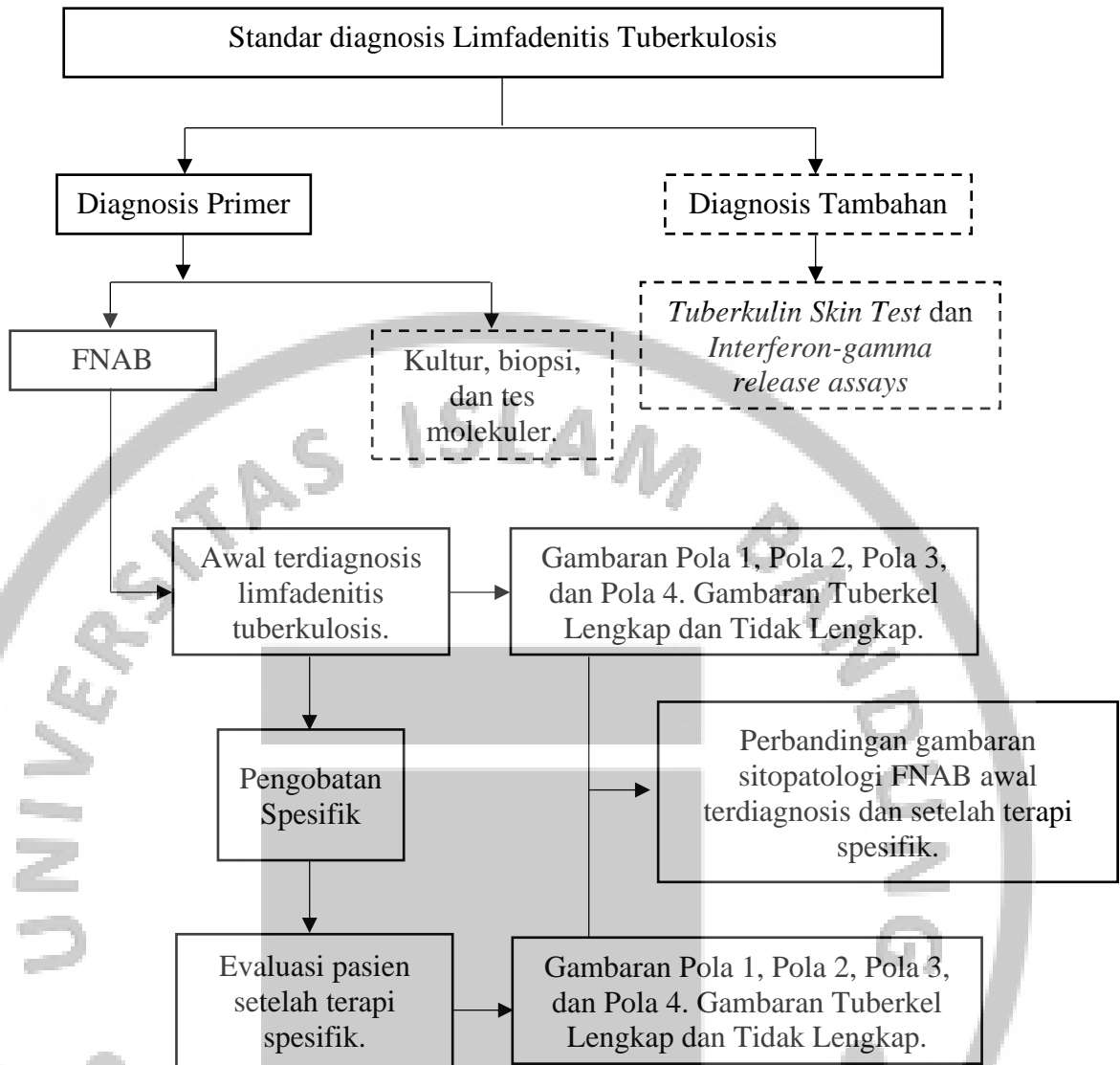
2.2 Kerangka Pemikiran

Limfadenitis TB merupakan TBEP yang insidensinya paling tinggi diantara TBEP lainnya. Diagnosis primer menjadi pilihan utama untuk menegakan diagnosis limfadenitis TB yang terdiri dari FNAB, kultur, biopsi, dan tes molekular. Salah satu pemeriksaan lini utama untuk menegakan diagnosis limfadenitis TB adalah FNAB. Pemeriksaan FNAB dinilai memiliki beberapa keunggulan diantaranya, pemeriksaan FNAB bersifat sedikit invasif dibandingkan pemeriksaan biopsi

eksisi. Ditinjau dari waktu pemeriksaan, FNAB dapat menjadi dasar penunjang diagnosis dengan waktu yang lebih cepat dibandingkan dengan kultur. Ditinjau dari sisi ekonomis FNAB jauh lebih terjangkau dibandingkan dengan pengambilan sampel melalui biopsi eksisi.

Gambaran sitopatologi yang dihasilkan dari sampel yang didapat menggunakan pemeriksaan FNAB dapat berbagai macam yaitu pola satu yang menggambarkan nekrosis dengan epitelioid granuloma, pola dua yang menggambarkan nekrosis saja, pola tiga yang menggambarkan epitelioid granuloma saja, dan pola empat tidak terdapat gambaran nekrosis dan epitelioid granuloma. Gambaran sitopatologi juga dapat dikelompokkan melalui komponen tuberkel, tuberkel lengkap yang terdiri dari gambaran nekrosis, epitelioid granuloma, datia langhans, dan limfosit serta tuberkel tidak lengkap yang tidak terdapat salah satu dari keempat komponen tersebut. Hasil gambaran sitopatologi limfadenitis TB pada awal didiagnosis akan dikategorikan kedalam 2 kriteria dan disajikan dalam bentuk persen.

Evaluasi hasil pengobatan pada pasien limfadenitis tuberkulosis dilakukan dengan pemeriksaan FNAB. Gambaran sitopatologi FNAB limfadenitis TB pada awal diagnosis akan dibandingkan dengan sitopatologi FNAB evaluasi hasil pengobatan. Pada gambaran sitopatologi awal diagnosis akan menggambarkan pola 1 dan komponen tuberkel lengkap secara dominan. Setelah pengobatan diharapkan gambaran pola 1 dan komponen tuberkel lengkap tidak mendominasi gambaran yang lainnya.



Gambar 2. 11 Skema Kerangka Pemikiran

Keterangan:

: Dilakukan penelitian

: Tidak dilakukan penelitian