

## TB MILIARY DISEASE ON NASOFARING CARCINOMA CASE

\*Andi Ichsan Makkawaru<sup>1</sup>, Eva Yunita<sup>2</sup>, Sarifuddin<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Medical Profession Program, Faculty of Medicine, Tadulako University– Palu, INDONESIA, 94118

<sup>2</sup>Departement of Internal Medicine, Undata General Hospital – Palu, INDONESIA, 94118

<sup>3</sup>Departement of Anatomy, Faculty of Medicine, Tadulako University, Anutapura General Hospital – Palu, INDONESIA, 94118

<sup>4</sup>SMF Pulmonology and Respiration Medicine, Faculty of Medicine, Tadulako University, Anutapura General Hospital – Palu, INDONESIA, 94118

\*Correspondent Author : ichsanmakka@gmail.com

### ABSTRACT

*Tuberculosis (TB) is a chronic lung disease caused by infection of Mycobacterium tuberculosis. A 68-year-old male patient was admitted with a complaint of a lump in the neck that was felt 1 year ago. First, patient was diagnosed with nasopharyngeal carcinoma. However, during the treatment, the patient having complaint of coughing, so the chest X-ray was examined, and the result shows that the patient were TB Miliary, in fact. Those bacteria can be dormant in the host's body, and will be reactivated under certain conditions, one of which is a decrease in the immune system caused by a malignancy.*

**Keywords:** Tuberculosis; Miliary TB; Carcinoma; Immune System;

### ABSTRAK

*Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit kronik pada paru yang disebabkan oleh infeksi Mycobacterium tuberculosis. Pasien laki-laki 6 tahun masuk dengan keluhan benjolan pada leher yang dirasakan sejak 1 tahun yang lalu. Awalnya pasien didiagnosis suatu keganasan nasofaring. Tetapi selama perawatan pasien mengeluhkan adanya batuk, sehingga dilakukan pemeriksaan foto thorax, dan hasil pemeriksaannya adalah TB milier. Bakteri ini dapat dormant dalam tubuh hospes nya, dan akan teraktivasi kembali pada kondisi tertentu, salah satunya adalah penurunan sistem imun yang diakibatkan oleh suatu keganasan.*

**Kata Kunci :** Tuberculosis; TB Milier; Keganasan; Sistem Imun;

### PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit kronik pada paru yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit TB merupakan masalah utama kesehatan global karena termasuk dalam 10 penyebab kematian. Jutaan orang terus jatuh sakit akibat infeksi TB setiap tahunnya. Pada 2017, TB menyebabkan sekitar 1,3 juta kematian (kisaran 1,2-1,4 juta) dengan HIV-negatif dan ada 300.000 kematian tambahan akibat TB (kisaran, 266 000-335 000) dengan HIV-positif. Diantara 10 juta orang yang terkena TB pada tahun 2017: 5,8 juta pria, 3,2 juta wanita dan 1,0 juta anak-anak. Dari kesepuluh negara dengan angka kejadian tertinggi, Indonesia menduduki peringkat kedua dengan kisaran 11% dibawah dari Negara India (26%)<sup>1</sup>.

Pada tahun 2016 ditemukan jumlah kasus tuberkulosis sebanyak 351.893 kasus, meningkat bila dibandingkan semua kasus tuberkulosis yang ditemukan pada tahun 2015 yang sebesar 330.729 kasus. Jumlah kasus tertinggi yang dilaporkan terdapat di provinsi dengan jumlah penduduk yang besar yaitu Jawa Barat, Jawa Timur dan Jawa Tengah. Kasus tuberkulosis di tiga provinsi tersebut sebesar 44% dari jumlah seluruh kasus baru di Indonesia. Berdasarkan beban penyakit yang ditimbulkan tuberkulosis, yang diukur dengan *Case Notification Rate (CNR)*, provinsi yang mendapatkan nilai tertinggi yaitu DKI Jakarta (269), sedangkan Sulawesi Tengah berkisar 137<sup>2</sup>.

Bakteri ini merupakan bakteri tahan asam (asam alkohol) dikarenakan sebagian besar dinding dari bakteri ini terdiri dari asam lemak (lipid). Selain itu, salah satu sifat dari bakteri ini adalah bersifat aerob, yakni dapat berkembang pesat didaerah yang memiliki oksigen tinggi, oleh karena itu, bakteri ini sering menyerang organ paru<sup>3</sup>.

Berdasarkan kedua sifat inilah sehingga bakteri ini dapat *dormant* (tidur) didalam jaringan paru, sehingga kuman ini dapat kembali lagi aktif dalam kondisi-kondisi tertentu. Fase inilah yang disebut dengan fase laten dalam siklus infeksi bakteri *M. tuberculosis*<sup>4</sup>.

Secara patogenesis, penyakit TB di bagi dalam 2 kategori, yaitu tuberculosis primer dan sekunder, yang dimana pada tuberculosis primer disebabkan oleh infeksi langsung dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, sehingga akan bersarang di saluran pernafasan termasuk paru, walaupun ada sistem imun tubuh, bakteri ini tetap akan memberikan perlawanan sehingga pasien dalam kondisi ini akan mengalami sembuh tanpa meninggalkan cacat atau sembuh dengan meninggalkan bakteri yang *dormant* atau komplikasi ke seluruh tubuh. Kondisi ini tergantung dari keoptimalan sistem imun kita untuk melindungi tubuh<sup>3</sup>.

Salah satu faktor yang sangat berpengaruh dalam reaktivasi bakteri *M. tuberculosis* yang *dormant* adalah penurunan daya tahan tubuh. Daya tahan tubuh seseorang dapat turun diakibatkan oleh suatu penyakit maupun penggunaan obat-obatan yang berefek pada penurunan sistem imun seseorang. Diabetes mellitus, penyakit ginjal dan suatu keganasan merupakan penyakit yang berhubungan dengan sistem imun, sedangkan obat-obatan yang dapat menurunkan sistem imun diantara lain adalah kortikosteroid dan TNF alfa antagonis<sup>4</sup>.

Salah satu keganasan dalam bidang kepala leher yang sering dijumpai terutama di Indonesia adalah karsinoma nasofaring (60%). Karsinoma naso-faring merupakan kanker yang timbul pada

epitel nasopharing, berada diantara hidung dan faring<sup>5</sup>.

Gejala dini Karsinoma Nasofaring;

- 1) Gejala Telinga berupa telinga berdenging, penurunan pendengaran, dan rasa tidak nyaman di telinga;
- 2) Gejala hidung berupa *blood stain rhinorrhea*
- 3) Gejala saraf berupa sakit kepala kronis yang tidak berespon dengan baik terhadap pengobatan<sup>6</sup>.

## KASUS

Seorang laki-laki, 68 tahun masuk dengan keluhan utama benjolan pada leher sebelah kanan di poli THT-KL RSUD Undata Palu pada bulan agustus 2018. Benjolan tersebut dirasakan sejak kurang lebih 1 tahun yang lalu. Awalnya benjolan berukuran kecil, lama kelamaan membesar sejak 6 bulan belakangan. Benjolan dirasakan nyeri saat ditekan, dan menjalar ke telinga kanan pasien yang bersifat hilang timbul. Keluhan juga disertai telinga berdenging dan penurunan pendengaran sejak 6 bulan. Pada hidung pasien mengeluarkan sering keluar cairan kental yang bercampur dengan darah (*blood stain rhinorrhea*) sejak 6 bulan yang lalu dan saat ini pasien telah mengeluarkan hidung tersumbat. Suara serak sejak 5 bulan belakangan, rasa mengganjal di tenggorokan, sulit menelan makanan padat. Pasien mengeluarkan nyeri kepala hebat yang tidak turun walaupun diberikan obat penghilang nyeri. Batuk dikeluhkan pasien sejak lama, terkadang bercampur dengan lendir, bahkan terkadang bercampur dengan darah. Ketika batuk yang dirasakan sangat berat, pasien terkadang mengalami sesak nafas, tetapi keluhan tersebut tidak dianggap berat oleh pasien dan keluarga.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan status generalisata *karnofsky* 70, status gizi nampak perawakan kurus, tanda tanda vital dalam batas normal, pada pemeriksaan telinga didapatkan tuli konduktif, pada pemeriksaan hidung didapatkan

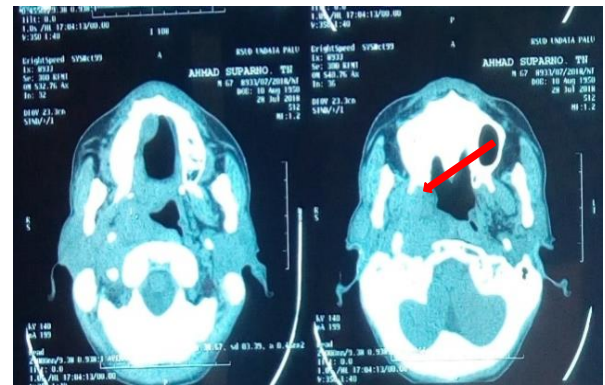
sekret mukopurulen, edema konka inferior dekstra, fenomena palatum mole tidak terlihat. Pada pemeriksaan tenggorokan tidak didapatkan kelainan. Pada pemeriksaan kelenjar limfe regional, inspeksi didapatkan pembesaran kelenjar getah bening sebanyak 5 buah yang warnanya sama dengan kulit sekitar, dan pada pemeriksaan palpasi, teraba benjolan pada kelenjar limfe pada area jugular profunda superior dengan konsistensi padat, immobile, nyeri tekan (+) dengan ukuran 4 cm x 2 cm x 1 cm. Teraba benjolan pada area assesorius spinalis dengan konsistensi padat, immobile, nyeri tekan (+) dengan ukuran benjolan pertama 2 cm x 1 cm x 0,5 cm, kedua 1 cm x 1 cm x 0,5 cm, ketiga 1 cm x 1 cm x 0,5 cm.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan leukositosis. Pada pemeriksaan penunjang berupa CT-scan didapatkan proliferasi jaringan pada *fossa rosenmuller* bagian kanan, hal ini menyebabkan pasien dicurigai adanya kanker nasofaring, tetapi karena keterbatasan diagnostik maka pemeriksaan patologi anatomi tidak dilakukan.



Gambar 1. Foto pasien

Berdasarkan data yang ada, maka pasien ini menderita Tumor Nasofaring Susp. Karsinoma Nasofaring T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.



Gambar 2. Proliferasi jaringan pada fossa rosenmuller

Tetapi pada saat perawatan pasien selalu mengeluhkan batuk, yang tidak kunjung berkurang, selain itu pada pemeriksaan kelenjar limfe didapatkan kelenjar limfe yang bernodul-nodul, yang merupakan khas pada infeksi Tuberculosis, pada saat itu dilakukan pemeriksaan foto thorax dan didapatkan gambaran tuberkel halus difus, yang mengindikasikan TB Milier.



Gambar 3. Tuberkel halus difus pada foto rhorax

Diagnosis sementara pada pasien ini adalah TB milier + kanker nasofaring susp. karsinoma naso-faring T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>. Tindakan selanjutnya, pasien dikonsultasikan ke dokter penyakit dalam untuk penyakit TB Milier, tetapi untuk keganasan nasofaring, pasien dirujuk ke fasilitas pelayanan kesehatan yang lebih mampu untuk melakukan diagnosis serta terapi.

## DISKUSI

*Mycobacterium tuberculosis* ini berbentuk batang lurus atau sedikit melengkung, tidak ber-spora dan tidak berkapsul. Bakteri ini berukuran lebar 0,3 – 0,6 µm dan panjang 1 – 4 µm. Dinding *M. Tuberculosis* sangat kompleks, terdiri dari lapisan lemak cukup tinggi (60%). Penyusun utama dinding sel *M. Tuberculosis* ialah asam mikolat, lilin kompleks (complex-waxes), trehalosa dimikolat yang disebut “cord factor”, dan mycobacterialsulfolipids yang berperan dalam virulensi. Asam mikolat merupakan asam lemak be-rantai panjang (C60 – C90) yang dihubungkan dengan arabinogalaktan oleh ikatan glikolipid dan dengan peptidoglikan oleh jembatan fosfo-diester. Unsur lain yang terdapat pada dinding sel bakteri tersebut adalah polisakarida seperti arabinogalaktan dan arabinomanan. Struktur dinding sel yang kompleks tersebut menyebabkan bakteri *M. tuberculosis* bersifat tahan asam<sup>7</sup>.

### Klasifikasi primer dan sekunder

Secara patogenesis, penyakit TB ini di bagi dalam 2 kategori, yaitu<sup>3</sup>.

#### Tuberculosis Primer

Pada tuberculosis primer bakteri TB yang dibatukkan oleh penderita akan keluar di lingkungan sekitar dalam bentuk *droplet nuclei*, bakteri ini akan bertahan selama 1-2 jam, kondisi lembab dan gelap (tanpa sinar ultraviolet) merupakan kondisi yang akan membuat bakteri ini bertahan selama berhari-hari bahkan berbulan-bulan. Bila partikel infeksi ini terisap oleh orang sehat, maka akan menempel pada saluran nafas atau jaringan paru. Neutrofil merupakan

pertahanan awal terhadap bakteri ini, setelah itu menyusul makrofag yang akan melakukan proses fagositosis, pada kondisi ini bakteri akan mati di dalam sioplasma makrofag, tetapi ketika bakteri ini tidak mati, malah dia akan berkembang biak di dalam sitoplasma makrofag. Perkembangan bakteri ini akan membentuk sarang primer atau terkadang disebut fokus *Ghon*<sup>3</sup>.

Akibat sarang primer tersebut akan timbul peradangan saluran getah bening menuju hilus disertai dengan pembesaran kelenjar getah bening hilus, proses ini yang disebut dengan kompleks primer. Kompleks primer inilah yang selanjutnya akan menjadi;

- a. Sembuh tanpa meninggalkan cacat;
- b. Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas berupa garis fibrotik dan kalsifikasi di hilus, pada fase ini akan mudah terjadi re-aktivasi kembali dari kuman tersebut karena sifat bakteri ini adalah *dormant*.
- c. Berkomplikasi ke seluruh tubuh<sup>3</sup>.

#### Tuberculosis Sekunder

Bakteri yang *dormant* ini akan muncul bertahun-tahun kemudian. Kemunculan TB sekunder ini berkisar 90%. Tuberculosis sekunder terjadi akibat penurunan sistem kekebalan tubuh, salah satu faktor yang dapat menyebabkan penurunan sistem imun adalah suatu keganasan (maligna)<sup>4</sup>.

Pada fase selanjutnya maka infeksi tersebut dapat menyebar ke seluruh tubuh, jika ke pleura dapat menyebabkan efusi pleura, selain itu dapat masuk ke saluran gastro-intestinal, jaringan limfe, orofaring dan kulit, bahkan jikalau *focusghon* ini sampai ke pembuluh darah arteri maka akan menginfeksi seluruh lapang paru, penyakit inilah yang disebut dengan TB Milier. TB Milier ini merupakan komplikasi yang berat pada penderita penyakit TB<sup>3</sup>.

Pada pasien ini ditegakkan mengalami kanker nasofaring dibuktikan dengan adanya gejala awal berupa rasa tidak nyaman di telinga,

rasa penuh ditelinga, dan penurunan pendengaran, pada hidung didapatkan adanya lendir yang bercampur dengan darah disertai dengan adanya nyeri kepala kronik yang tidak hilang walaupun dengan pemberian obat nyeri. Pada pemeriksaan fisik tidak ditemukannya fenomena palatum mole sehingga ini mengindikasikan bahwa ada sesuatu yang menghalangi, dan pada pemeriksaan penunjang terlihat proliferasi jaringan di daerah *fossa rosenmuller* yang dimana ini merupakan predileksi kanker nasofaring sehingga berdasarkan teori mengarah ke karsinoma nasofaring tetapi *gold standard* dalam penegakan kanker adalah dengan pemeriksaan patologi anatomi dan pada saat ini masih terbatas dalam hal diagnostik kanker maka diagnosis awal hanya sebatas kecurigaan (*suspect* karsinoma nasofaring T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>). Tetapi pada anamnesis awal pasien juga mengeluhkan adanya batuk lama yang terkadang disertai dahak bercampur darah bahkan terkadang mengalami sesak akibat batuk tersebut. Pada pemeriksaan foto thorax pun sangat menunjang bahwa pasien ini telah mengalami TB Milier, karena fotonya menggambarkan adanya tuberkel halus difus diseluruh lapang paru. TB milier merupakan komplikasi TB, ketika terkena peredaran darah arteri.

Proses perkembangan bakteri TB yang awalnya hanya merupakan infeksi lokal pada jaringan paru menjadi TB milier akibat menjalar ke pembuluh darah arteri baik itu merupakan proses tuberculosis primer maupun sekunder merupakan proses yang sifatnya kronik, sehingga banyak faktor yang dapat menyebabkan hal tersebut dapat terjadi, salah satu faktor utama yaitu penurunan sistem kekebalan tubuh seseorang. Hal ini dibuktikan dengan pernyataan yang dipaparkan Mulyadi tentang keterkaitan infeksi tuberculosis dengan penyakit HIV, “Penurunan CD4 yang terjadidalam perjalanan penyakit infeksi HIV akan mengakibatkan reaktivasi kuman TB yang *dormant* dan adanya infeksi baru yang progresif<sup>8</sup>.”

Sistem kekebalan tubuh memainkan peran penting tidak hanya dalam mencegah dan mengendalikan perkembangan tumor, tetapi juga mempromosikan pertumbuhan tumor. Hipotesis dari kanker *immunoediting* menggambarkan bahwa interaksi antara tumor dan sistem imun melewati tiga fase yaitu *elimination, equilibrium dan escape*. Pada fase *elimination* ini, sel imun bawaan dan adaptif sistem kekebalan tubuh mengenali dan menghancurkan sel tumor. Jika sistem kekebalan tidak dapat sepenuhnya menghancurkan sel tumor maka akan berlanjut ke fase *equilibrium*, dimana sel imun akan membentuk imunogenisitas sel tumor untuk memperbanyak daya untuk menghancurkan sel tumor tersebut (*escape*). Tetapi sel-sel tumor telah memperoleh berbagai strategi untuk menghindari sistem kekebalan dan membangun toleransi kekebalan tumor dominan. Dalam kondisi ini maka sel tumor akan tetap tumbuh dan menghasilkan berbagai macam faktor *immunosuppressive* berupa TGF- $\beta$ , VEGF, IL-10, CCL21 and indoleamine 2,3-dioxygenase sehingga menyebabkan penurunan sistem kekebalan tubuh<sup>9</sup>.

Penelitian yang dilakukan oleh Fang WL dkk, tahun 2015, mereka menilai keterkaitan antara infeksi tuberculosis dengan kanker lambung, dan kesimpulan dari penelitian tersebut, adalah adanya faktor tidak langsung yang menyebabkan penurunan sistem imun sehingga bakteri tuberculosis sangat cepat berkembang dalam tubuh pasien adalah faktor nutrisi. Faktor nutrisi yang kurang dapat disebabkan oleh suatu keganasan, diakibatkan meningkatnya laju metabolisme tubuh sehingga kebutuhan nutrisi sangat banyak dibutuhkan, ketika hal ini berjalan lama maka pasien akan kekurangan nutrisi sehingga menyebabkan tidak optimalnya kerja dari sistem tubuh, salah satunya adalah sistem kekebalan tubuh<sup>10</sup>.

Berdasarkan kedua faktor inilah yang menyebabkan kondisi pasien ini terkait dengan perjalanan penyakit TB yang dideritanya dapat menjadi suatu penyakit yang lebih parah.

## KESIMPULAN

Salah satu kondisi yang dapat memperburuk kondisi infeksi *Mycobacterium tuberculosis* adalah suatu keganasan, diakibatkan karena pada pasien yang mengalami keganasan sistem kekebalan tubuh menjadi turun. Sehingga ada keterkaitan erat antara kedua faktor ini.

## PERSETUJUAN

Penulis telah menerima persetujuan dari pasien dalam bentuk informed consent.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih banyak kepada seluruh seluruh unit terkait dalam proses penyusunan laporan kasus ini.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan yang terdapat pada tulisan ini.

## REFERENSI

1. WHO, 2018. Global Tuberculosis Report.
2. Kemenkes RI, 2017. Riset Kesehatan Dasar.
3. Aru W. Sudoyo, Siti Setiati, Idrul Alwi, 2016. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, 6th ed. Interna Publishing.
4. Auguste, P., Tsertsvadze, A., Pink, J., Court, R., Seedat, F., Gurung, T., Freeman, K., Taylor-Phillips, S., Walker, C., Madan, J., Kandala, N.-B., Clarke, A., Sutcliffe, P., 2016. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 20, 1–678. <https://doi.org/10.3310/hta20380>
5. Roezin Averdi, Syafril Aninda, 2011. Buku Ajar Ilmu Kesehatan Penyakit Telinga Hidung Tenggorok, 6th ed. FK UI, Jakarta.
6. Kemenkes RI, 2015. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Nasofaring.
7. PDPI, 2017. Pedoman Penatalaksanaan TB.
8. Mulyadi, Y.F., 2011. HUBUNGAN TUBERKULOSIS DENGAN HIV/AIDS. *Ideas Nurs. J.* II, 162–166.
9. Nurieva, R., Wang, J., Sahoo, A., 2013. T-cell tolerance in cancer. *Immunotherapy* 5, 513–531. <https://doi.org/10.2217/imt.13.33>
10. M.-H., Lo, S.-S., Shyr, Y.-M., Wu, C.-W., Yang, M.-H., Chen, T.-J., Chao, Y., 2015. Incidence of and Risk Factors for Tuberculosis (TB) in Gastric Cancer Patients in an Area Endemic for TB: A Nationwide Population-based Matched Cohort Study.
10. Fang, W.-L., Hung, Y.-P., Liu, C.-J., Lan, Y.-T., Huang, K.-H., Chen,