

Mastitis Granulomatosa: Sebuah Tantangan Diagnosis

¹Citra Dewi, ²Ella Amalia, ¹Nyaiyu Fauziah Kurniawati, ¹Maria Ulfa,
¹Eka Putra Pratama, ¹Krisna Murti

¹Bagian Patologi Anatomi, ²Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
RSUP Mohammad Hoesin, Palembang

Penulis korespondensi: dr. Krisna Murti, M. Biotech, PhD., SpPA.
Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Rumah Sakit Mohammad Hoesin, Jl. Jend. Sudirman Km 3.5, Palembang 30126
e-mail: krisnamurti@unsri.ac.id citradewi@fk.unsri.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang

Mastitis granulomatosa (MG) merupakan lesi yang sering dijumpai pada wanita usia reproduksi. Sering kali terapi pasien MG merujuk pada pemberian obat antituberkulosa. Pada pemeriksaan sitologi dan histopatologi sulit untuk menentukan apakah penyebab pasti dari MG. Berbagai penyebab seperti tuberkulosis, *sarcoidosis*, benda asing bahkan penyakit imunologi dapat memberikan gambaran granulomatosa pada jaringan. Pemeriksaan yang memiliki sensitivitas tinggi seperti PCR dapat membantu memastikan apakah lesi ini disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MT). Penegakkan diagnosis yang tepat akan meningkatkan kualitas terapi yang berimbas pada meningkatnya kualitas hidup pasien. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah lesi mastitis granulomatosa pada pasien-pasien di RSMH disebabkan oleh bakteri MT.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif observasional. Sebanyak 30 sampel penelitian berupa blok parafin pasien MG yang datang ke Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya (FK UNSRI)/RS. Dr. Moh. Hoesin Palembang periode 1 Oktober 2018-29 September 2020. Ekstraksi DNA berasal dari kerokan jaringan pada slaid, kemudian dilakukan analisis PCR setiap sediaan menggunakan primer spesifik IS6110 dan produk PCR sekitar 200 bp.

Hasil

Rerata usia sampel adalah 40,8 tahun (rentang: 23-67). Dari analisis PCR didapatkan sebanyak enam sampel (20%) MG yang menghasilkan amplicon yang diharapkan yaitu sekitar 200 bp. Namun hanya tiga dari enam sampel menunjukkan gambaran histopatologi spesifik MG akibat tuberkulosis.

Kesimpulan

Reaksi radang granulomatosa pada payudara tidak hanya disebabkan oleh infeksi tuberkulosis, walaupun gambaran histopatologi jaringan menunjukkan sebaliknya. Perlu pemeriksaan lanjutan untuk menentukan apakah tuberkulosis adalah penyebab dari lesi ini. Walaupun biaya tinggi namun pemeriksaan PCR dapat dijadikan alternatif dalam menentukan etiologi dari MG.

Kata kunci: mastitis granulomatosa, PCR, primer spesifik IS6110, produk PCR 200 bp.

Granulomatous Mastitis: A Diagnostic Challenge

ABSTRACT

Background

Granulomatous mastitis (GM) is often found in reproductive-age women. These patients are treated by the administration of antituberculosis drugs. It is difficult to determine the exact cause of GM cytologically and histopathologically. Various etiologies i.e., tuberculosis, sarcoidosis, foreign bodies and immunological diseases may provide granulomatous inflammation features in the tissue. High-sensitivity tests such as PCR can help to detect the presence of *Mycobacterium tuberculosis* (MT) as one of possible etiologic agent. Accurate diagnosis will improve the treatment quality thus a better quality of life. The aim of this study was to determine whether the granulomatous mastitis patients who referred to the Department of Anatomic Pathology Faculty of Medicine Universitas Sriwijaya/Dr. Moh. Hoesin Palembang Hospital were caused by MT.

Methods

A descriptive observational study was performed. Thirty paraffin blocks of GM patients during the period of 1st October 2018 to 29th September 2020 were collected. DNAs were extracted from tissue scrapings of the slides. Then, PCR analysis was conducted using a specific primer IS6110 with around 200 bp PCR product.

Results

The mean age of the patients was 40.8 years (range: 23-67 years). There were six samples (20%) of GM produced the expected amplicon. However, only three of six samples morphologically consistent with tuberculosis.

Conclusion

Granulomatous inflammatory reactions in the breast are not only caused by tuberculosis. Further study is needed to determine the exact cause of this lesion. Despite high costs, PCR examination may become an alternative approach in determining the etiology of GM.

Key words: granulomatous mastitis, PCR, specific primer IS6110, PCR product of 200 bp.

PENDAHULUAN

Terminologi radang granulomatosa sering kali dihubungkan dengan infeksi *M. tuberculosis* (MT). Meskipun basil MT tidak ditemukan secara empiris melalui pemeriksaan laboratorium mikrobiologi, pasien biasanya langsung diberikan terapi antituberkulosis. Beberapa studi mendapatkan bahwa sitologi aspirasi jarum halus (*Fine needle aspiration cytology*/FNAC) menjadi metode invasif awal yang paling banyak digunakan dalam diagnosis tuberkulosis payudara. Sekitar 73% kasus tuberkulosis payudara didiagnosis berdasarkan adanya gambaran granuloma sel-sel epiteloid dan nekrosis pada sediaan FNAC.¹

Pada pemeriksaan hematoksilin dan eosin rutin di bagian Patologi Anatomi (PA), sulit untuk menentukan suatu lesi granulomatosa spesifik diakibatkan oleh tuberkulosis atau karena penyebab lainnya, karena gambaran granuloma yang kurang jelas serta adanya keterlibatan sel radang xantogranulomatosa yang luas. *Gold standard* diagnosis lesi ini adalah melalui kultur bakteriologi jaringan payudara atau dengan pulasan Ziehl Neelsen (ZN). Namun, dari seluruh kasus MG, basil didapatkan hanya pada sekitar 25% kasus dan BTA hanya ditemukan pada 12% pasien.²

Beberapa studi lain mendapatkan bahwa persentase MT sebagai penyebab mastitis granulomatosa rendah, bahkan sangat jarang pada negara dengan insidensi tuberkulosis paru dan ekstraparu yang tinggi. Sehingga di negara-negara endemik, adanya granuloma pada FNAC dijadikan dasar pemberian terapi antituberkulosis walaupun hasil pemeriksaan histopatologi rutin, pemeriksaan basil tahan asam (BTA), maupun hasil kultur negatif.³

Kelainan ini menyebabkan permasalahan diagnosis pada pemeriksaan patologi anatomi, radiologi dan mikrobiologi sehingga meningkatkan *index of suspicion*. Pemeriksaan yang memiliki sensitivitas tinggi seperti *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dapat membantu memastikan apakah lesi ini disebabkan oleh bakteri MT, meskipun tidak semua pasien dapat menjalani tes ini karena biayanya yang tinggi.²

Penegakan diagnosis yang tepat akan mengarahkan terapi yang adekuat dan berkualitas sehingga berdampak pada meningkatnya kualitas hidup pasien. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui apakah lesi mastitis granulomatosa

pada pasien-pasien yang dirujuk ke Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya (FK UNSRI)/RS. Dr. Moh. Hoesin Palembang disebabkan oleh bakteri MT.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif observasional. Sebanyak 30 sampel blok parafin pasien yang didiagnosis MG pada pemeriksaan histopatologi dan belum menjalani terapi, yang dirujuk ke Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/R.S. Dr. Moh. Hoesin Palembang periode 1 Oktober 2018-29 September 2020. Isolasi DNA menggunakan dua metode, yaitu dengan KAPA *express extract kit* (KK7100) dan menggunakan metode ekstraksi DNA *chelex-100* dengan menggunakan *Phosphate Buffer Saline (PBS)* pH 7,4; safonin 0,5% dalam PBS; dan *chelex 20%* dalam ddH₂O pH 10,5.

Pada metode KAPA, tidak ditemukan gen IS6110 pada semua sampel, namun ditemukan gen IS6110 pada kontrol positif. Hal ini mungkin dikarenakan kegagalan isolasi DNA pada metode KAPA. Atau DNA *Mycobacterium tuberculosis* yang didapat terlalu sedikit. Sehingga untuk selanjutnya, hanya digunakan DNA dari metode isolasi menggunakan *chelex*.

Untuk mendeteksi gen IS6110, pertama kali digunakan amplifikasi dengan primer 5'-CTCGTCCAGCGC-CGCTTTCGG-3' dan 5'-CTGCGAGCGTAGGCGTTCGG-3, dengan siklus predenaturasi pada 95°C selama 5 menit, diikuti dengan satu siklus 95°C selama 1 menit, 45°C selama 6 menit, 72°C selama 2 menit, kemudian 30 siklus 95°C selama 20 detik, 62°C selama 1 menit, 72°C selama 3 menit. Dari hasil amplifikasi ini hanya ditemukan dua hasil positif dari 30 sampel DNA yang diujikan.

Selanjutnya amplifikasi untuk mendeteksi gen IS6110 diganti dengan primer 5'-GGATCCTGCGAGCGTAGGCGTTCGG-3' dan 5'-CCTGTCCGGACCACCCGCGGCAA -3' dengan pre-denaturasi pada 95°C selama 5 menit, diikuti dengan 40 siklus denaturasi pada suhu 95°C dalam 30 detik, *annealing* pada suhu 60°C selama 50 detik dan ekstensi pada suhu 72°C selama 60 detik, kemudian ekstensi final pada suhu 72°C selama 5 menit. Hasil amplifikasi PCR dielektrofisis pada gel *agarose 2%* dengan 1X Tris-buffer EDTA, 100 volt selama 60 menit, diwarnai dengan etidium bromida 10µg/mL. Produk PCR gen IS6110

adalah sebesar 200bp. Pada prosedur kedua ini didapatkan enam sampel positif, termasuk dua sampel dari prosedur sebelumnya.

HASIL

Terdapat 30 sampel penderita dengan gambaran histopatologi MG selama periode penelitian. Semua pasien berjenis kelamin perempuan dengan rata-rata usia 40,8 tahun

(rentang: 23-67 tahun). Sebanyak 16 lesi terletak pada payudara kanan dan 14 pada payudara kiri. Terhadap lesi pada payudara dilakukan biopsi, kemudian dikirim ke Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya (FK UNSRI)/RS. Dr. Moh. Hoesin Palembang. Selanjutnya, jaringan diproses dan hasil akhirnya berupa slaid.

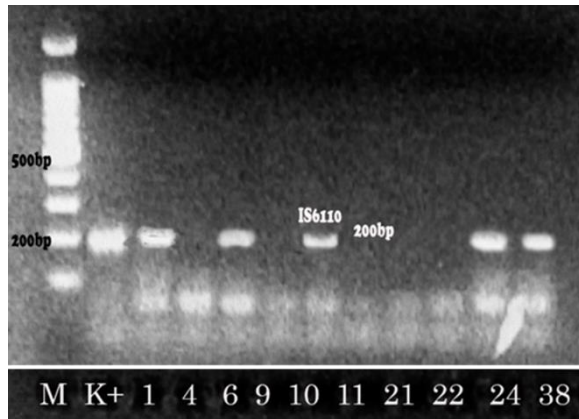
Tabel 1. Distribusi sampel penelitian.

No	Usia (tahun)	Histopatologi mastitis granulomatosa	PCR + Tuberculosis	Lesi penyerta
1	47	+	-	-
2	28	+	-	-
3	40	+	-	Periductal abses
4	40	+	+	Duct ectasia
5	23	+	-	-
6	33	+	-	-
7	42	+	-	-
8	34	+	-	Duct ectasia
9	44	+	-	Duct ectasia
10	26	+	-	-
11	25	+	-	Duct ectasia
12	67	+	+	Fat nekrosis
13	33	+	-	-
14	45	+	-	-
15	40	+	+	-
16	45	+	-	Duct ectasia
17	30	+	-	-
18	19	+	-	-
19	56	+	+	FCC
20	48	+	+	-
21	63	+	-	-
22	33	+	-	-
23	58	+	-	-
24	57	+	-	Atypical ductal hyperplasia, FCC
25	44	+	-	FCC
26	42	+	-	-
27	47	+	+	-
28	44	+	-	-
29	51	+	-	-
30	24	+	-	-

FCC, *fibrocystic changes*

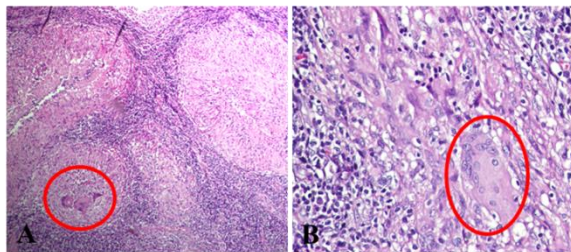
Setelah DNA diekstraksi dari kerokan jaringan pada slaid masing-masing sampel, kemudian dilakukan analisis PCR setiap sediaan tersebut. Saat pertama kali dilakukan analisis PCR, hasil amplifikasi PCR menggunakan primer spesifik IS6110 pertama menunjukkan bahwa hanya dua sampel yang memberikan

hasil positif. Kemudian dilakukan analisis ulangan dengan mengubah primer, sehingga didapatkan sebanyak enam sampel subjek kelompok mastitis granulomatosa yang menghasilkan amplicon yang berukuran seperti yang diharapkan yaitu sekitar 200 bp (Gambar 1).



Gambar 1. Gel elektroforesis fragmen DNA. Produk amplifikasi PCR menggunakan primer IS6110 pada sampel pasien dengan histopatologi mastitis granulomatosa didapatkan 5 sampel menunjukkan pita DNA dengan ukuran yang diharapkan (200 bp). M=marka 1 kb.

Dari enam subjek dengan MG yang memberikan produk PCR dengan pita sesuai ukuran seperti pada kontrol positif terdapat tiga subjek mempunyai morfologi histopatologi yang khas yaitu berupa tuberkel atau granuloma yang terdiri dari jaringan nekrosis perkijuan atau kaseosa di bagian sentral serta adanya sel-sel epiteloid, *Langhans giant cell*, limfosit, *fibroblast* dan ditemukan sel-sel apoptotik (Gambar 2A dan 2B). Salah satu dari enam subjek yang memiliki produk PCR TB positif disertai adanya limfadenopati pada kelenjar getah bening leher (Tabel 1).



Gambar 2. Morfologi mikroskopik mastitis granulomatosa. A. Tampak struktur tuberkel/granuloma terdiri atas fokus nekrosis perkijuan/kaseosa di sentral dikelilingi epiteloid, sel-sel datia Langhans, limfosit, sel plasma dan *fibroblast*. B. Sel datia Langhans. Hematoksilin dan eosin, perbesaran 100x (A) dan 400x (B).

DISKUSI

Inflamasi granulomatosa adalah salah satu bentuk peradangan kronik yang ditandai dengan adanya kelompok makrofag aktif yang

sering kali disertai dengan akumulasi limfosit T dan kadang-kadang dengan nekrosis sentral.³ Jenis inflamasi ini merupakan jenis inflamasi yang sering dijumpai pada wanita usia reproduksi dan sering dihubungkan dengan periode laktasi dan pasca-melahirkan. Lesi granulomatosa dapat terbentuk dalam dua jenis: disebabkan oleh aktivasi respons imun yang melibatkan sel T dan respons imun yang tidak dimediasi oleh sel T. Bentuk yang pertama umumnya disebabkan oleh infeksi selular, sedangkan bentuk yang kedua umumnya akibat benda asing.⁴

Beberapa etiologi yang dapat menyebabkan terbentuknya inflamasi granulomatosa antara lain sarkoidosis, lepra, fungi, *cat scratch disease*, atau benda asing (silikon). Namun, yang paling umum adalah infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Beberapa mikroorganisme lain yang dapat menimbulkan lesi granulomatosa adalah *Mycobacterium leprae*, *Treponema pallidum* dan beberapa basil gram negatif. Hipersensitivitas terhadap produk laktasi yang mengalami ekstrasvasasi ke jaringan payudara, trauma lokal, dan penyakit autoimun seperti penyakit Crohn juga dapat menginduksi MG. Kondisi lain seperti *duct ectasia* juga dapat menyebabkan MG.^{1,5,6} Faktor lain yang dapat menyebabkan MG adalah *alpha-1-antitrypsin* (AAT), kontrasepsi oral dan kebiasaan merokok. *Alpha-1-antitrypsin* (AAT) termasuk dari famili serine-protease disintesis oleh sel hepar. Schefout *et al*, tahun 2001 menemukan 1 kasus MG disebabkan oleh AAT.⁷

Kontrasepsi oral dapat menyebabkan sekresi dari kelenjar payudara yang potensial sebagai faktor penyebab MG. Penjelasan mengenai hubungan kebiasaan merokok dan MG masih belum dipastikan namun dari penelitian Asoglu *et al.*, pada 18 kasus GM, 14 di antaranya memiliki kebiasaan merokok.^{8,9}

Gambaran klinis MG secara umum berupa massa dengan pertumbuhan yang lambat, unilateral, terkadang disertai dengan abses dan pembentukan sinus. Massa yang keras dan puting yang retraksi dapat memberikan penampakan seperti karsinoma payudara. Pembesaran kelenjar getah bening aksila yang ipsilateral terkadang dapat dijumpai pada beberapa kasus. Walaupun telah mendapatkan pengobatan, rekurensi MG tidak dapat dihindari pada beberapa persen kasus.^{2,10-13}

Pemeriksaan PA yang dapat dilakukan pertama kali pada penderita MG adalah peme-

riksaan aspirasi jarum halus atau *fine needle aspiration biopsy (FNAC)*. Gambaran sitologi MG yang biasa dijumpai adalah latar belakang nekrosis, sel epiteloid yang berkelompok ataupun tersebar satu-satu, sel radang limfosit, *giant cell*, dan neutrofil. Namun pemeriksaan ini tidak dapat membedakan etiologi dari MG sehingga masih dibutuhkan pemeriksaan histopatologi dan pemeriksaan lanjutan lainnya.^{1,14}

Saat ini, yang menjadi baku emas pemeriksaan untuk mendiagnosis mastitis tuberkulosis adalah ditemukannya BTA pada pemeriksaan patologi anatomik. Akan tetapi, sensitivitas pemeriksaan ini sangat rendah yaitu sekitar 25% atau dengan kata lain akan ditemukan kasus yang tidak terdiagnosis sebanyak 75% bila hanya mengandalkan ditemukannya BTA pada spesimen. Oleh karena itu, pada beberapa fasilitas layanan kesehatan menggunakan pemeriksaan patologi anatomik baik FNAC maupun histopatologi sebagai dasar pemberian terapi obat antituberkulosis.²

Mastitis tuberkulosis umumnya menyerang wanita pada usia produktif dan pada 15% kasus disertai adanya limfadenopati regional.¹⁵⁻
¹⁷ Pada penelitian ini didapatkan rerata usia subjek penelitian 40,8 tahun yang merupakan

usia produktif. Selain itu, didapatkan satu subjek yang disertai dengan limfadenopati pada kelenjar getah bening leher.

Lima dari 30 (17%) sampel penelitian MG ini disertai adanya *duct ectasia*. *Duct ectasia* adalah suatu lesi pada duktus ekstralobular dengan karakteristik seperti inflamasi periduktal, fibrosis periduktal dan dilatasi duktus. Tiga sampel menyertai lesi proliferasif seperti *fibrocystic changes* sedangkan dua sampel dijumpai pada kasus karsinoma payudara pasca-mastektomi. Pada kondisi ini MG diasumsikan merupakan akibat dari ekstrasvasi isi duktus ke jaringan sekitar dan reaksi terhadap benda asing pascatindakan biopsi sebelumnya.

Pemeriksaan PCR pada lesi tuberkulosis memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Dari 30 subjek dengan mastitis granulomatosa yang dilakukan pemeriksaan PCR, didapatkan hasil positif pada enam subjek (20%). Terdapat beberapa penelitian lain yang memberikan hasil yang tidak terlalu berbeda. Rata-rata positivitas PCR TB pada mastitis granulomatosa berdasarkan penelitian tersebut adalah 29,8% dengan rentang: 13-82% (Tabel 2).¹

Tabel 2. Berbagai penelitian gambaran PCR TB pada mastitis granulomatosa.¹

No	Tahun	Penulis	Lokasi	Durasi	Kasus	PCR TB
1	2018	Agarwal, <i>et al.</i>	India	3 tahun	10	4
2	2017	Ail, <i>et al.</i>	India	8 tahun	21	5
3	2016	Tse, <i>et al.</i>	Hongkong & Malaysia	2 tahun	19	1
4	2012	Soe, <i>et al.</i>	Korea	10 tahun	68	10
5	2009	Nemenqami, <i>et al.</i>	Arab Saudi	8 tahun	15	2
6	2003	Elsiddiq, <i>et al.</i>	Sudan	10 tahun	11	9
7	2020	Penelitian ini	Indonesia	3 tahun	30	6

Bervariasinya angka positivitas PCR TB pada mastitis granulomatosa memberikan tantangan tersendiri bagi ahli patologi dalam memberikan jawaban akurat sehingga klinisi dapat memberikan terapi yang tepat. Pada penderita dengan tanda dan gejala mastitis granulomatosa perlu dipastikan penyebabnya. Apalagi dicurigai kemungkinan adanya keganasan maka perlu dilakukan pemeriksaan histopatologi baik dari *core needle biopsy* atau biopsi eksisi.

Pemeriksaan PCR terhadap jaringan dengan mastitis granulomatosa yang dicurigai penyebabnya adalah MT, sampai saat ini belum menjadi standar dalam diagnostik histopatologi. Oleh sebab itu, penting untuk menyarankan klinisi melakukan konfirmasi pemeriksaan PCR terhadap jaringan pasien sebelum pasien diberi terapi.

Seorang dokter spesialis patologi anatomik akan memberi tanda pada slaid fokus-fokus jaringan yang akan dikerok.¹⁸

Sensitivitas pemeriksaan PCR ini bisa berkurang jika jumlah bakteri di bawah ambang batas deteksi. Untuk mendapatkan jumlah bakteri yang adekuat tidak diperlukan banyak jaringan, asalkan kerokan jaringan diambil pada fokus yang tepat. Oleh sebab itu, seseorang dokter spesialis patologi anatomik untuk menandai fokus yang dicurigai mengandung banyak bakteri misalnya fokus nekrosis atau fokus kumpulan makrofag dengan gambaran sitoplasma berbuih. Pasien sebaiknya belum menerima terapi antibiotik pada saat biopsi.¹⁸

Jaringan yang difiksasi dengan formalin akan membuat DNA mengalami fragmentasi,

sehingga sulit untuk dilakukan pemeriksaan PCR jika ukuran produk PCR besar (Vitošević *et al.*, 2018). Produk PCR untuk mendeteksi MT hanya 200 kb jadi pemeriksaan PCR cukup efektif dalam mendeteksi adanya MT pada jaringan yang telah difiksasi formalin. Jaringan segar mungkin akan memberikan hasil yang lebih baik.¹⁸⁻²⁰

Penggunaan jaringan beku lebih disarankan untuk digunakan dalam pemeriksaan genomik dibandingkan jaringan yang difiksasi dengan formalin. Jaringan FFPE (*formalin-fixed, paraffin-embedded*) seringkali memiliki mRNA yang terdegradasi. Penyimpanan sampel yang lama dalam formalin juga dapat menyebabkan perubahan pada DNA. Hal ini yang mungkin membuat sebagian gen mampu dideteksi oleh satu primer, tetapi tidak ditemukan saat diamplifikasi dengan primer lain.¹⁹

Pada subjek dengan hasil amplikon negatif pada penelitian ini belum dapat diketahui penyebab mastitis tersebut, sehingga perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk menemukan kemungkinan penyebab mastitis granulomatosa pada pasien-pasien tersebut. Hal ini akan menentukan regimen terapi yang diberikan kepada penderita. Pemberian steroid pada kasus mastitis tuberkulosis dan non-tuberkulosis seperti *idiopathic granulomatous mastitis* (IGM) dapat memberikan manfaat, namun di sisi lain dapat memperburuk mastitis tuberkulosis. Sebaliknya, pemberian obat antituberkulosis yang tidak perlu dapat meningkatkan efek samping obat.¹²

Penelitian ini memiliki keterbatasan antara lain: tidak dapat membandingkan hasil pemeriksaan PCR dengan menggunakan DNA yang diekstraksi dari jaringan segar dengan jaringan yang berasal dari blok parafin; serta tidak membandingkan hasil menggunakan kultur dengan PCR, mengingat kultur masih menjadi baku emas infeksi tuberkulosis.

KESIMPULAN

Reaksi radang granulomatosa pada payudara tidak hanya disebabkan oleh infeksi tuberkulosis, walaupun gambaran histopatologi jaringan menunjukkan suatu peradangan granulomatosa dengan dijumpainya granuloma dan *giant cell*. Diperlukan pemeriksaan dengan seksama pada kasus mastitis granulomatosa sehingga klinisi dapat secara bijak memberikan terapi antituberkulosa pada pasien dengan lesi ini. Pemeriksaan PCR dapat dijadikan sebagai salah satu alternatif bagi klinisi untuk memastikan

etiologi dari MG, namun pemeriksaan ini masih memiliki kelemahan dari sisi beban biaya bagi pasien.

SARAN

Mencari kemungkinan penyebab lain mastitis agar pengobatan lebih tepat. Jika memungkinkan dilakukan penelitian prospektif sehingga dapat membandingkan hasil pemeriksaan PCR dengan menggunakan DNA yang diekstraksi dari jaringan segar dengan jaringan dari blok parafin. Jika memungkinkan dilakukan penelitian yang membandingkan hasil pemeriksaan kultur dan PCR.

DAFTAR PUSTAKA

1. Agarwal C, Singh K, Pujani M, Raychaudhuri S, Sharma M, Chauhan V. Are all granulomatous mastitis case tuberculous?: a study on the role of cytology in evaluation of granulomatous mastitis. *Turk Patoloji Derg.* 2019;35:128-33.
2. Baharoon S. Tuberkulosis of the breast. *Ann Thorac Med.* 2008;3:110-14.
3. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Hisham AN. Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic considerations. *World J Surg.* 2003;27:515-8.
4. Veerysami M, Freeth M, Carmichael AM, *et al.* Wegener's granulomatosis of the breast. *Breast J.* 2006;12:268-20.
5. Lester SC: Differential diagnosis of granulomatous mastitis. *Breast J.* 2005;11:534-5.
6. Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, Coeman DC, Colpaert CG, Buytaert PM. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;97:260-2.
7. Ayeva-Derman M, Perrotin F, Lefrancq T, Roy F, Lansac J, Body G. Idiopathic granulomatous mastitis: Review of the literature illustrated by 4 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1999;28:800-7.
8. Zhou F, Yu LX, Ma ZB, Yu ZG. Granulomatous lobular mastitis. *CDTM.* 2016;2:17-21.
9. Asoglu, O, Ozmen V, Karanlik H, *et al.* Feasibility of surgical management inpatients with granulomatous mastitis. *Breast J.* 2005;11:108-14.
10. Kessler E, Wooloch Y: Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Path.* 1972;58:642-6.

11. Heer R, Shrimanker J, Griffith CDM. Granulomatous mastitis can mimic breast cancer on clinical, radiological and cytological examination: a cautionary tale. *Breast*. 2003;12:283-6.
12. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalaka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *J Breast*. 2004;10:318-22.
13. Memis A, Bilgen I, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y, Kapkac M. Granulomatous mastitis: imaging findings with histopathologic correlation. *Clin Radiol*. 2002;57:1001-6.
14. Tse GMK, Poon CSP, Ramachandram K, Ma TKF, Pang LM, Law BKB, *et al*. Granulomatous mastitis: a clinicopathological review of 26 cases. *Pathology*. 2004;36:254-7.
15. Bakaris G, Yuksel M, Ciragil P, Guven MA, Ezberci F, Bulbuloglu E. Granulomatous mastitis including breast tuberculosis and idiopathic lobular granulomatous mastitis. *Can J Surg*. 2006;49:427-30.
16. Akcan A, Akyndiz H, Deneme M, Akgun H, Aritas Y. Granulomatous lobular mastitis: a complex diagnostic and therapeutic problem. *World J Surg*. 2006;30:1403-9.
17. Ozturk M, Mavili E, Kahriman G, Akcan AC, Ozturk F. Granulomatous mastitis: radiological findings. *Acta Radiologica*. 2007;48:150-5.
18. Vitošević K, Todorović M, Varljen T, Slović Z, Matić S, Todorović D. Effect of formalin fixation on pcr amplification of DNA isolated from healthy autopsy tissues. *Acta Histochem*. 2018;120:780-8.
19. Medeiros F, Rigl CT, Anderson GG, Becker SH, Halling KC. Tissue handling for genome-wide expression analysis: a review of the issues, evidence, and opportunities. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:1805-16.
20. Seo AN, Kim JH, Lee D, Jeong JY, Park JY. Comparison of the DNA preservation in neutral-buffered formalin fixed paraffin-embedded tissue and in non-buffered formalin fixed paraffin-embedded tissue. *Korean J Pathol*. 2011;45:549-56.