

## INTISARI

**Latar Belakang:** Polarisasi makrofag M1 dan M2 merupakan respon yang terjadi akibat teraktivasinya makrofag oleh stimulan. ESAT-6 *M. tuberculosis* dapat menyebabkan makrofag teraktivasi dan mengalami transdiferensiasi serta memicu nekrosis kaseosa yang menjadi karakteristik granuloma tuberkulosis. Polarisasi makrofag pada TB dapat menyebabkan granuloma mengarah pada destruksi atau tanpa destruksi jaringan akibat nekrosis kaseosa. Penelitian ini bertujuan untuk menilai keberadaan ESAT-6 dan perbedaan polarisasi makrofag M1 dan M2 pada granuloma TB dengan atau tanpa nekrosis kaseosa.

**Metode:** Blok paraffin dari jaringan TB ekstra paru dengan dan tanpa nekrosis kaseosa dilakukan pulasan imunohistokimia ESAT-6, pSTAT1 (petanda polarisasi M1) dan CD206 (petanda polarisasi M2). Ekspresi ketiga protein tersebut dinilai dengan *immunoreactive score (IRS) modification* melalui penghitungan manual menggunakan aplikasi ImageJ. *IRS* ESAT-6 dibandingkan dengan hasil *PCR* gen *esat-6*.

**Hasil:** Ekspresi ESAT-6 terlihat pada sitoplasma sel epiteloid, sel datia Langhans dan makrofag berbusa pada 85,4% granuloma kaseosa dan 77,8% granuloma non kaseosa. Tidak terdapat perbedaan ekspresi pSTAT1 dan CD206 secara statistik antara granuloma kaseosa dan non kaseosa (median pSTAT1 6,0:9,0 dan CD206 4,0:2,0). Tidak terdapat kesesuaian *IRS* ESAT-6 dengan hasil *PCR* *esat-6*. Perbandingan temuan histopatologi menunjukkan kesamaan komponen pada kedua tipe granuloma, kecuali ukuran granuloma (*OR*=94,0) dan keberadaan neutrofil (*OR*=24,5) yang sangat berhubungan dengan granuloma kaseosa ( $p<0,05$ ).

**Kesimpulan:** ESAT-6 terekspresikan pada granuloma TB ekstra paru kaseosa dan non kaseosa, hal ini mendukung potensi ESAT-6 sebagai target diagnostik pulasan imunohistokimia pada dugaan TB ekstra paru. Polarisasi M1 dan M2 dapat diamati secara simultan pada kedua tipe granuloma TB ekstra paru seperti halnya temuan histopatologi yang tidak berbeda pada kedua tipe granuloma. Studi lebih jauh terhadap neutrofil dan petanda nekrosis mungkin dapat memberikan prediksi timbulnya lesi destruktif pada granuloma TB.

**Kata kunci:** Granuloma, tuberkulosis ekstra paru, nekrosis kaseosa, ESAT-6, CD206, pSTAT1, polarisasi makrofag, histopatologi, imunohistokimia

## ABSTRACT

**Background:** Macrophage polarization is a response that occurs due to activation of macrophages by stimulant. ESAT-6 *M. tuberculosis* causes macrophages to be activated, transdifferentiated and trigger caseous necrosis which is characteristic of tuberculous granulomas. Polarization of macrophages in TB can lead granulomas into destruction or without tissue destruction due to the presence of caseous necrosis. This study aimed to assess the presence of ESAT-6 and differences in macrophage polarization in extrapulmonary TB granulomas with and without caseous necrosis.

**Method:** Paraffin blocks from extrapulmonary TB with and without caseous necrosis were stained immunohistochemically with ESAT-6, pSTAT1 (M1 polarization marker) and CD206 (M2 polarization marker). The expression of these proteins was assessed by immunoreactive score (IRS) modification through manual counting using the ImageJ application. The ESAT-6 expression was compared with *esat-6* PCR.

**Result:** ESAT-6 expression was seen in epithelioid cell cytoplasm, Langhans giant cells and foamy macrophages in 85.4% of caseous granulomas and 77.8% of non-caseous granulomas. There was no statistically difference pSTAT1 and CD206 expression between caseous and non-caseous granulomas (median pSTAT1 6,0:9,0 and CD206 4,0:2,0). There is no compatibility between ESAT-6 IRS and ESAT-6 PCR results. Comparison of histopathological findings showed the similarity of the components in the two types of granuloma, except for granuloma size (OR = 94.0) and the presence of neutrophils (OR = 24.5) which were strongly associated with caseous granuloma ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** ESAT-6 is expressed in caseous and non-caseous extrapulmonary TB granulomas, this supports the potential of ESAT-6 as a diagnostic target for immunohistochemical staining in suspected extrapulmonary TB. Polarization of M1 and M2 can be observed simultaneously in both types of extrapulmonary TB granuloma as well as the histopathological findings that do not differ in the two types of granuloma. Further studies of neutrophils and markers of necrosis may predict the development of destructive lesions in tuberculous granulomas.

**Keywords:** Granuloma, extrapulmonary tuberculosis, caseous necrosis, ESAT-6, CD206, pSTAT1, macrophage polarization, histopathology, immunohistochemistry