

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi Tumor

Tumor merupakan kelompok sel abnormal di dalam kumpulan sel-sel normal yang tumbuh secara otonom dan tidak terkendali. Tumor secara umum dibedakan menjadi neoplasma dan non-neoplasma. Neoplasma dapat bersifat ganas atau jinak. Neoplasma ganas atau lebih sering disebut kanker ini terjadi akibat berkembang biaknya sel jaringan sekitar infiltrat dan merusak sel normal. Neoplasma jinak tumbuh dengan batas tegas dan tidak menyusup, tidak merusak tetapi menekan jaringan di sekitarnya dan biasanya tidak mengalami metastase (Anshul, 2012; Lukitto, 1984; Pinchuk, 2002).

Suatu neoplasma, sesuai definisi Willis, adalah massa abnormal jaringan yang pertumbuhannya berlebihan dan tidak terkoordinasikan dengan pertumbuhan jaringan normal secara terus-menerus walaupun rangsangan yang memicu perubahan tersebut telah berhenti. Hal mendasar tentang neoplasma adalah hilangnya responsivitas terhadap faktor pengendali pertumbuhan yang normal. Sel neoplastik disebut mengalami transformasi karena terus membelah diri, dan tidak peduli terhadap pengaruh regulatorik yang mengendalikan pertumbuhan sel normal. Selain itu, sel neoplastik berperilaku seperti parasit dan bersaing dengan sel dan jaringan normal untuk memenuhi kebutuhan metaboliknya. Sampai tahap tertentu, neoplasma memiliki otonomi dan sedikit banyak terus membesar tanpa bergantung pada lingkungan lokal dan status gizi sel inangnya. Namun, otonomi tersebut tidak sempurna. Beberapa neoplasma

membutuhkan dukungan endokrin, dan ketergantungan semacam ini kadang-kadang dapat dieksploitasi untuk merugikan neoplasma tersebut. Semua neoplasma bergantung pada sel inang untuk memenuhi kebutuhan gizi dan aliran darah (Kumar *et al*, 2013).

Dalam penggunaan istilah kedokteran yang umum neoplasma sering disebut sebagai tumor. Ilmu tentang tumor disebut *onkologi* (dari *oncos*, "tumor", dan *logos*, "ilmu"). Dalam *onkologi*, pembagian neoplasma menjadi kategori jinak dan ganas merupakan hal penting. Pembagian ini didasarkan pada penilaian tentang kemungkinan perilaku klinis neoplasma (Kumar *et al*, 2013).

Tumor jinak (*benigna*) apabila dilihat dari gambaran histologinya mempunyai kemiripan dengan sel asal, tumor jinak biasanya tetap terlokalisasi, pertumbuhannya lambat, tidak menembus jaringan sekitarnya atau tidak dapat menyebar ke tempat lain, dan pada umumnya dapat dikeluarkan dengan tindakan bedah lokal. Walaupun demikian, tumor jinak dapat menimbulkan kelainan atau masalah klinis yang lebih dari sekedar benjolan lokal, dan kadang-kadang dapat menimbulkan penyakit serius (Kumar *et al*, 2013; Underwood, 1999).

Tumor ganas (*maligna*) disebut kanker, yang berasal dari kata Latin untuk kepiting, tumor melekat erat ke semua permukaan yang dipijaknya seperti seekor kepiting. Tumor ganas pada organ yang solid cenderung mempunyai batas yang tidak jelas, serta dapat merusak struktur di dekatnya dan menyebar ke tempat jauh (metastase), bahkan dapat menyebabkan kematian (Kumar *et al*, 2013; Underwood, 1999).

2.2 Klasifikasi dan Tata Nama

Klasifikasi patologik tumor dibuat berdasarkan hasil pemeriksaan mikroskopik pada jaringan dan sel tumor. Dari pemeriksaan mikroskopik ini tampak gambaran keganasan yang sangat bervariasi mulai dari yang relatif jinak sampai yang paling ganas. Pada satu organ dapat timbul satu atau lebih neoplasma yang sifatnya berlainan. Semua tumor baik yang jinak maupun ganas mempunyai dua komponen dasar yaitu parenkim dan stroma. Parenkim ialah sel tumor yang proliferasif, yang menunjukkan sifat pertumbuhan dan fungsi bervariasi menyerupai fungsi sel asalnya. Stroma merupakan pendukung parenkim tumor, terdiri atas jaringan ikat dan pembuluh darah. Biasanya neoplasma memiliki sifat-sifat umum tertentu terutama tentang sifat pertumbuhan yang tidak terkendali, progresifitas, gambaran makroskopik dan mikroskopiknya (Kumar *et al*, 2013; Sjamsuhidajat, 2004).

Klasifikasi neoplasma ialah pengelompokan neoplasma yang mempunyai sifat yang kurang lebih sama dan memisahkan yang tidak sama, dengan tujuan utama agar dapat menentukan prognosis dan pengobatannya. Klasifikasi yang dipergunakan biasanya berdasarkan sifat biologik tumor dan asal jaringan. Yang penting ialah klasifikasi atas dasar sel atau jaringan. Tumor yang berasal dari jenis jaringan yang sama cenderung mempunyai sifat sama, menunjukkan gambaran makroskopik dan mikroskopik yang sama, membentuk tonjolan yang sama dan jika ganas, invasi dan metastasisnya menunjukkan gambaran yang kurang lebih sama (Pringgoutomo *et al.*, 2002).

2.2.1 Klasifikasi atas dasar sifat biologik tumor

Atas dasar sifat biologiknya, tumor dapat dibedakan atas tumor yang bersifat jinak (tumor jinak), tumor yang bersifat ganas (tumor ganas) dan tumor yang terletak antara jinak dan ganas (*intermediate*) (Pringgoutomo *et al.*, 2002).

2.2.1.1 Tumor Jinak atau benigna

Sel-sel neoplasma yang berproliferasi cenderung sangat kohesif, sehingga ketika massa sel neoplastik itu tumbuh, terjadi perluasan massa secara sentrifugal dengan batas yang sangat nyata. Karena sel-sel yang berproliferasi tidak saling meninggalkan, tetapi neoplasma cenderung bergerak ke luar dengan bebas sambil mendesak jaringan yang berdekatan. Dengan demikian, neoplasma jinak berbatas tegas, mempunyai kapsul jaringan ikat padat yang memisahkan neoplasma dari sekelilingnya. Laju pertumbuhan neoplasma jinak biasanya lambat, dan beberapa neoplasma tampaknya tidak berubah dan kurang lebih tetap pada ukuran yang stabil selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun, biasanya tidak menembus jaringan di sekitarnya atau menyebar ke bagian lain dalam tubuh (Price, 2005; Underwood, 1999; Kumar *et al*, 2013).

2.2.1.2 Tumor ganas atau maligna

Neoplasma ganas umumnya tumbuh lebih cepat dan hampir selalu tumbuh secara progresif, infiltratif dan merusak jaringan sekitarnya. Neoplasma ganas cenderung tidak berbatas jelas karena tidak berkapsul, tidak seperti jinak, biasanya mudah dipisahkan dari sekitarnya. Sel-sel neoplasma ganas yang berproliferasi mampu melepaskan diri dari tumor induk (tumor primer) dan

memasuki sirkulasi untuk menyebar ketempat lain. Jika tersangkut, sel-sel kanker embolik semacam ini mampu keluar dari pembuluh, melanjutkan proliferasi, dan membentuk tumor sekunder (Price, 2005; Underwood, 1999; Kumar *et al*, 2013).

Proses terputusnya penyebaran neoplasma ganas disebut metastasis, dan anak fokus atau daerah pertumbuhan sekunder disebut daerah metastasis. Jadi untuk membedakan kanker atau neoplasma ganas dari yang bukan kanker atau neoplasma jinak dapat dilihat dari kemampuannya menginvasi jaringan normal dan membentuk metastasis (Price, 2005).

Tumor maligna diklasifikasikan lebih lanjut berdasarkan derajat diferensiasi (*grading*) dan luas penyebaran penyakit (*staging*). Tumor dengan derajat tinggi memiliki diferensiasi lebih buruk dan lebih agresif dibandingkan tumor derajat rendah. Kanker yang stadiumnya masih dini akan memberi prognosis yang lebih baik daripada kanker stadium lanjut yang sudah menyebar ke tempat di dekatnya atau bermetastasis ke tempat yang lebih jauh (Kowalak *et al*, 2011).

2.2.1.3 *Intermediate*

Diantara dua kelompok tumor jinak dan tumor ganas terdapat sekelompok kecil tumor yang mempunyai sifat invasif lokal, dan kemampuan metastasisnya yang rendah. Tumor demikian disebut tumor yang agresif lokal atau tumor ganas berderajat rendah. Sebagai contoh ialah karsinoma sel basal kulit (Pringgoutomo, 2002; Chandrasoma, 2005).

2.2.2 Klasifikasi Atas Dasar Sel/ Jaringan (Histogenesis)

2.2.2.1 Tumor Sel Totipoten

Sel totipoten ialah sel yang dapat berdiferensiasi (mengalami maturasi) kedalam tiap jenis sel tubuh. Sebagai contoh ialah zigot yang berkembang menjadi janin. Paling sering sel totipoten dijumpai pada gonad yaitu sel germinal, dapat juga ditemukan pada retroperitoneum, mediastinum, dan regional pineal. Neoplasma sel germinal dapat berdiferensiasi minimal sebagai massa sel germinal primitif ganas, atau mungkin berkembang menjadi berbagai jaringan, mencakup trofoblas atau struktur somatik (teratoma). Teratoma diklasifikasikan sebagai teratoma matur (berdiferensiasi baik) dan mengandung jaringan dewasa serta teratoma immatur yang mengandung jaringan fetus. Teratoma immatur adalah maligna, sedangkan matur adalah benigna (Chrestella, 2009).

2.2.2.2 Tumor Sel Embrional Pluripoten

Sel embrional pluripoten dapat berdiferensiasi ke dalam berbagai jenis sel yang berbeda dan neoplasma yang terjadi berpotensi membentuk elemen struktural yang bermacam-macam. Sel ini hanya ditemukan dalam periode fetus dan beberapa tahun pertama kehidupan pasca-natal. Tumor sel embrional pluripoten biasanya disebut embrioma atau blastoma, misalnya : retinoblastoma, hepatoblastoma, *embryonal rhabdomyosarcoma* (Pringgoutomo *et al*, 2002).

2.2.2.3 Tumor Sel yang Berdiferensiasi

Jenis sel dewasa yang berdiferensiasi, terdapat dalam bentuk sel alat-alat tubuh pada kehidupan postnatal. Kebanyakan tumor pada manusia terbentuk dari sel berdiferensiasi (Pringgoutomo *et al*, 2002).

Tata nama tumor ini merupakan gabungan berbagai faktor yaitu perbedaan antara jinak dan ganas, asal sel epitel dan mesenkim, lokasi, dan gambaran deskriptif lain (Pringgoutomo *et al*, 2002).

2.2.2.3.1 Tumor Epitel

Tumor jinak epitel disebut adenoma jika terbentuk dari epitel kelenjar misalnya adenoma tiroid, adenoma kolon. Jika berasal dari epitel permukaan dan mempunyai arsitektur papiler disebut papiloma. Papiloma dapat timbul dari epitel skuamosa (papiloma skuamosa), epitel permukaan duktus kelenjar (papiloma interaduktual pada payudara) atau sel transisional (papiloma sel transisional). Suatu massa yang menonjol di atas permukaan mukosa, seperti pada usus, membentuk struktur yang terlihat dengan mata disebut polip. Massa kistik berongga yang khas ditemukan di ovarium disebut kistadenoma (Pringgoutomo *et al*, 2002; Kumar *et al*, 2013).

Tumor ganas epitel disebut karsinoma. Jika berasal dari sel skuamosa disebut karsinoma sel skuamosa. Bila berasal dari sel transisional disebut karsinoma sel transisional. Tumor ganas epitel yang berasal dari epitel kelenjar disebut adenokarsinoma (Pringgoutomo *et al*, 2002; Kumar *et al*, 2013).

2.2.2.3.2 Tumor Jaringan Mesenkim

Tumor jinak secara umum diberi nama dengan tambahan akhiran –oma ke jenis sel asal tumor tersebut. Suatu tumor jinak yang berasal dari jaringan fibrosa adalah fibroma, tumor tulang rawan yang jinak disebut kondroma, tumor jinak jaringan lemak disebut lipoma (Pringgoutomo *et al*, 2002; Kumar *et al*, 2013).

Tata nama tumor ganas pada dasarnya mengikuti tata nama tumor jinak, dengan penambahan dan pengecualian tertentu. Neoplasma ganas yang berasal dari jaringan mesenkim atau turunannya disebut sarkoma. Neoplasma ganas yang berasal dari jaringan fibrosa disebut fibrosarkoma, neoplasma ganas yang berasal dari jaringan lemak diberi nama liposarkoma. dan neoplasma ganas yang terdiri atas kondrosit disebut kondrosarkoma. Sarkoma diberi nama berdasarkan histogenesisnya yaitu jenis sel yang membentuknya (Pringgoutomo *et al*, 2002; Kumar *et al*, 2013).

2.2.2.3.3 Tumor campur (*mixed tumor*)

Neoplasma yang terdiri dari lebih dari satu jenis sel disebut tumor campur (*mixed tumor*). Sebagai contoh tumor campur adalah tumor kelenjar liur (adenoma pleomorfik kelenjar liur) yang terdiri atas epitel kelenjar, jaringan tulang rawan dan matriks berdegenerasi musin. Contoh lain ialah fibroadenoma mammae terdiri dari proliferasi kelenjar (adenoma) dan jaringan ikat longgar (fibroma) (Kumar *et al*, 2013).

2.3 Epidemiologi

Tumor merupakan penyakit yang mengkhawatirkan karena menjadi penyebab kematian nomor tujuh di Indonesia dengan persentase 5,7 persen dari keseluruhan penduduk Indonesia yang meninggal, setelah kematian akibat stroke, tuberkulosis, hipertensi, cedera, perinatal, dan diabetes melitus. Riset juga menyatakan bahwa setiap 1000 orang terdapat sekitar 4 orang penderita tumor (Riset Kesehatan Dasar, 2007).

Kanker merupakan salah satu penyakit yang termasuk dalam kelompok penyakit tidak menular (Non-communicable diseases atau NCD). NCD

merupakan penyebab kematian terbesar di dunia. Dari 57 juta kematian pada tahun 2008, 63% (36 juta kematian) disebabkan oleh NCD, terutama oleh karena penyakit kardiovaskuler (17 juta kematian), kanker (7,6 juta kematian), penyakit paru kronis (4,2 juta kematian) dan diabetes (1,3 juta kematian) (WHO, 2010).

Pada dekade mendatang, kanker diprediksi sebagai penyebab kesakitan dan kematian yang semakin penting di seluruh dunia. Tantangan untuk pengendalian kanker sangat besar, ditambah dengan karakteristik populasi dengan usia yang semakin lanjut. Oleh karenanya, peningkatan prevalensi penyakit kanker sulit dihindari. Diperkirakan pada tahun 2030 terdapat 21,4 juta baru. Dua pertiga kasus tersebut terdapat di negara-negara dengan sosial ekonomi rendah-menengah (WHO, 2010).

Kejadian kanker yang terbanyak adalah kanker paru (1,52 juta kasus), kanker payudara (1,29 kasus) dan kanker kolorektal (1,15 juta kasus). Sedangkan kematian tertinggi disebabkan oleh karena kanker paru (1,31 juta kematian), kanker lambung (780.000 kematian) dan kanker hati (699.999 kematian) (IARC, 2008).

Sebagian besar kejadian dan kematian akibat kanker juga terdapat pada negara-negara kurang-sedang berkembang. Secara umum, 53% dari jumlah total kasus kanker baru dan 60% dari jumlah kematian akibat kanker terdapat di negara-negara kurang-sedang berkembang. Pada laki-laki, kanker prostat merupakan penyakit kanker terbanyak di negara-negara maju (643.000 kasus, 20,2% dari total kasus kanker baru), akan tetapi hanya 5,6% (197.000 kasus) di negara kurang berkembang. Sedangkan kanker paru (530.000 kasus atau 15,3%), merupakan penyakit kanker yang terbanyak di negara-negara kurang-sedang berkembang. Pada wanita, jenis kanker yang terbanyak adalah kanker

payudara, yaitu diperkirakan sebesar 715.000 kasus baru di negara maju dan 577.000 di negara kurang-sedang berkembang (IARC, 2008).

Data dari WHO (2010) menunjukkan bahwa pada laki-laki, jenis kanker yang terbanyak di Indonesia adalah kanker paru, sedangkan pada perempuan adalah kanker payudara. Menurut data rawat inap rumah sakit, insidensi kanker tertinggi di Indonesia secara umum adalah kanker payudara sebanyak 8.082 kasus (18,4%), diikuti dengan kanker leher rahim 4.544 kasus (10,3%), kanker hati dan saluran empedu 3.618 kasus (8,2%), leukemia 3.189 kasus (7,3%), Limphoma Non Hodgkin 2.862 kasus (6,5%), kanker bronkhus dan paru 2.537 kasus (5,8%), kanker ovarium 2.314 kasus (5,3%), kanker rektosigmoid rektum dan anus 1.861 kasus (4,2%), kanker kolon 1.635 kasus (3,7%), dan kanker kelenjar getah bening 1.022 kasus (2,3%) (Sistem Informasi Rumah Sakit Indonesia, 2008).

Menurut penelitian yang pernah dilakukan, prevalensi kanker berdasarkan provinsi menunjukkan bahwa ada 5 provinsi yang prevalensi kankernya melebihi prevalensi kanker nasional ($>5,03\%$), yaitu Provinsi DIY sebesar 9,66%, Provinsi Jawa Tengah sebesar 8,06%, Provinsi DKI Jakarta sebesar 7,44%, Provinsi Banten sebesar 6,35%, dan Provinsi Sulawesi Utara sebesar 5,76%. Kemudian jika berdasarkan *odds ratio* dari 12 jenis tumor yang diteliti menunjukkan bahwa tumor ovarium dan servix uteri mempunyai prevalensi sebesar 19,3% dengan 95% CI 17,8 – 20,9, sedangkan *odds ratio* yang terendah adalah tumor saluran pernafasan yang mempunyai prevalensi 0,6% dengan 95% CI 0,4 – 0,9 (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2011).

Tabel 2.1 Kasus Tumor Menurut Provinsi di Indonesia (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2011)

No	Provinsi	Prevalensi	95% CI
1	DI Aceh	2,68	2,06 – 3,49
2	Sumatera Utara	2,88	2,33 – 3,56
3	Sumatera Barat	5,57	4,72 – 6,58
4	Riau	3,24	2,43 – 3,42
5	Jambi	3,34	2,44 – 4,58
6	Sumatera Selatan	1,91	1,33 – 2,74
7	Bengkulu	3,68	2,84 – 4,76
8	Lampung	3,6	2,82 – 4,59
9	Bangka Belitung	2,01	1,32 – 3,06
10	Kepulauan Riau	3,83	2,29 – 6,39
11	DKI Jakarta	7,44	6,02 – 9,20
12	Jawa Barat	5,47	4,89 – 6,12
13	Jawa Tengah	8,06	7,37 – 8,81
14	DI Yogyakarta	9,66	7,92 – 11,76
15	Jawa Timur	4,41	3,94 – 4,94
16	Banten	6,35	5,03 – 8,02
17	Bali	4,93	3,79 – 6,38
18	Nusa Tenggara Barat	2,84	1,99 – 4,03
19	Nusa Tenggara Timur	3,35	2,77 – 4,05
20	Kalimantan Barat	2,45	1,88 – 3,18
21	Kalimantan Tengah	3,84	2,97 – 4,95
22	Kalimantan Selatan	3,91	3,06 – 4,99
23	Kalimantan Timur	3,59	2,80 – 4,60
24	Sulawesi Utara	5,76	4,36 – 7,60
25	Sulawesi Tengah	4,5	3,56 – 5,68
26	Sulawesi Selatan	4,78	4,12 – 5,54
27	Sulawesi Tenggara	2,6	1,99 – 3,41
28	Gorontalo	3,21	2,21 – 4,67
29	Sulawesi Barat	2,45	1,46 – 4,10
30	Maluku	1,54	0,83 – 2,86
31	Maluku Utara	1,95	0,91 – 4,20
32	Papua Barat	2,75	1,44 – 5,26
33	Papua	3,23	2,17 – 4,79
	Indonesia	5,03	4,82 – 5,24

Tabel 2.2 Prevalensi Tumor Menurut Jenis atau Lokasi Tumor (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2011).

No	Jenis Kanker	OR	95% CI
1	Mata, otak, dan SSP	4,6	3,8 – 5,5
2	Bibir, rongga mulut, tenggorokan	5,1	4,3 – 6,0
3	Kelenjar gondok dan kelenjar endokrin	12,5	11,3 – 13,9
4	Saluran pernafasan (paru)	0,6	0,4 – 0,9
5	Payudara	15,6	14,2 – 17,1
6	Saluran cerna (usus, hati)	5,6	4,8 – 6,5
7	Ovarium, servix uteri	19,3	17,8 – 20,9
8	Prostat	3,7	3,0 – 4,5
9	Kulit	14,9	13,5 – 16,5
10	Jaringan lunak	11,8	10,6 – 13,1
11	Tulang dan tulang rawan	4,6	3,9 – 5,6
12	Darah	0,9	0,6 – 1,4
	Total	0,6	0,5 – 0,7

Tabel 2.3 Prevalensi Tumor Ganas Menurut Jenis atau Lokasi Keganasan (Badan Registrasi Kanker, 2010)

No	Jenis Kanker	Jumlah
1	Payudara	4.604
2	Leher rahim	3.279
3	Kulit	1.442
4	Kelenjar Limfe	1.418
5	Rektum	1.399
6	Tiroid	1.209
7	Nasofaring	1.200
8	Ovarium	1.156
9	Kolon	1.073
10	Jaringan lunak	739

2.4 Etiologi

Bukti terakhir menunjukkan bahwa kanker terjadi karena interaksi kompleks antara paparan karsinogen dan mutasi yang sudah menumpuk dalam beberapa gen. Para peneliti telah menemukan kurang lebih 100 gen kanker. Sebagian gen kanker, yang dinamakan onkogen, mengaktifkan pembelahan sel dan memengaruhi perkembangan embrionik. Gen kanker lain, gen supresor tumor, akan menghentikan pembelahan sel. Sel – sel manusia yang normal secara

tipikal mengandung proto – onkogen (prekursor onkogen) dan gen supresor tumor yang tetap berada dalam keadaan tidak aktif atau *dormant* kecuali bila gen tersebut akuisita (didapat). Penyebab umum kerusakan gen yang akuisita adalah virus, radiasi, karsinogen lingkungan serta makanan dan hormon. Faktor – faktor yang lain saling berinteraksi untuk meningkatkan kecenderungan seseorang menderita kanker meliputi usia, status gizi, keseimbangan hormonal, dan respon terhadap stres (Kumar *et al*, 2013).

2.4.1 Genetik

Sebagian kanker dan lesi pra kanker dapat terjadi karena predisposisi genetik langsung ataupun tidak langsung. Penyebab langsung terjadi ketika sebuah gen tunggal menjadi penyebab kanker, seperti pada tumor *Willm's* dan retinoblastoma. Karsinogenesis tidak langsung berkaitan dengan keadaan yang diturunkan, seperti Sindrom Down atau penyakit imunodefisiensi. Karakteristik umum pada kanker dengan predisposisi genetik meliputi :

- Onset penyakit malignan yang dini
- Peningkatan insidensi kanker bilateral pada organ yang berpasangan (payudara, kelenjar adrenal, ginjal, dan nervus kranialis VIII)
- Peningkatan insidensi kanker primer yang multipel pada organ yang tidak berpasangan
- Komplemen kromosom yang abnormal dalam sel – sel tumor

(Kumar *et al*, 2013).

2.4.2 Virus

Protoonkogen virus secara tipikal mengandung DNA yang identik dengan DNA pada onkogen manusia. Dalam penelitian binatang tentang kemampuan virus untuk mentransformasikan sel, sebagian virus yang menginfeksi manusia telah menunjukkan potensinya untuk menimbulkan penyakit kanker. Sebagai contoh, virus *Epstein-Barr*, yang menyebabkan *mononukleosis infeksiosa* ternyata memiliki kaitan dengan limfoma *Burkitt* dan Karsinoma Nasofaring (Kumar *et al*, 2013).

2.4.3 Kegagalan imunosurveilen

Riset menunjukkan bahwa sel kanker tumbuh dan berkembang secara terus-menerus meskipun sistem imun mengenali sel-sel ini dan menghancurkannya. Mekanisme pertahanan ini, yang dinamakan *imunosurveilens*, memiliki dua komponen utama, yaitu : *cell-mediated immunity* dan *humoral immunity*. Kedua komponen ini secara bersama-sama berinteraksi untuk meningkatkan produksi antibodi, imunitas seluler, dan memori imunologik. Para peneliti percaya bahwa sistem imun yang utuh menjadi penyebab regresi spontan sel-sel tumor. Jadi, perkembangan kanker merupakan persoalan bagi pasien yang harus menggunakan obat-obat immunosupresan (Kumar *et al*, 2013).

2.4.3.1 *Cell-mediated immunity*

Sel – sel kanker membawa antigen permukaan sel (molekul protein khusus yang memicu respon imun) yang dinamakan *tumor-associated antigen* (TAA) dan *tumor-specific antigen* (TSA). *Cell-mediated immunity* dimulai ketika limfosit T bertemu dengan TAA atau TSA dan mengalami sensitisasi oleh kedua antigen

tersebut. Setelah mengalami kontak berkali-kali, sel-sel T yang tersensitisasi itu akan melepas faktor kimia limfokin yang sebagian di antaranya mulai menghancurkan antigen tersebut. Reaksi ini memicu transformasi populasi limfosit T yang berbeda menjadi *T killer*. Limfosit ini memiliki sasaran pada sel-sel yang membawa antigen spesifik, yang dalam hal ini, sel-sel kanker (Kumar *et al*, 2013).

2.4.3.2 Humoral immunity

Humoral immunity bereaksi dengan TAA dengan memicu pelepasan antibodi dari sel-sel plasma dan mengaktifkan sistem serum-komplemen untuk menghancurkan sel-sel pembawa antigen. Akan tetapi, faktor imun lawan yang merupakan atibodi penghalang dapat meningkatkan pertumbuhan tumor dengan melindungi sel-sel malignan tersebut terhadap penghancuran oleh sistem imun humoral (Kumar *et al*, 2013).

2.4.3.3 Kerusakan sistem imun

Imunosurveilens bukanlah sistem yang aman dari kegagalan. Jika sistem imun tidak berhasil mengenali sel tumor sebagai sel asing, respon imun tidak akan bekerja aktif. Tumor akan terus tumbuh sampai berada di luar kemampuan sistem imun untuk menghancurkannya. Selain kegagalan surveilens ini, mekanisme lain mungkin turut berperan (Kumar *et al*, 2013).

Sel-sel tumor dapat menekan pertahanan tubuh yang dihasilkan oleh sistem imun. Antigen tumor dapat bergabung dengan antibodi humoral untuk membentuk kompleks yang pada hakikatnya akan menyembunyikan antigen dari pertahanan imun tersebut. Kompleks ini dapat pula menekan produksi antibodi

selanjutnya. Tumor juga dapat mengubah penampilan antigennya atau menghasilkan substansi yang mengganggu pertahanan imun normal. Faktor pertumbuhan tumor bukan hanya menggalakkan pertumbuhan tumor tetapi juga meningkatkan risiko seseorang terhadap infeksi. Akhirnya, paparan yang lama dengan antigen tumor dapat menghabiskan limfosit pasien yang selanjutnya mengganggu kemampuan untuk menghasilkan respon yang tepat (Kumar *et al*, 2013).

Populasi limfosit *T supresor* dalam tubuh pasien mungkin tidak memadai untuk mempertahankan tubuh terhadap tumor yang malignan. Limfosit *T supresor* biasanya membantu mengatur produksi antibodi, limfosit ini juga memberi sinyal kepada sistem imun kalau respon imun sudah tidak diperlukan lagi. Karsinogen tertentu, seperti virus atau zat kimia dapat melemahkan sistem imun dengan menghancurkan atau merusak sel-sel *T supresor* atau prekursornya, dan pada akhirnya akan membiarkan pertumbuhan tumor (Kumar *et al*, 2013).

Secara teoritis, kanker akan tumbuh dan berkembang ketika salah satu dari beberapa faktor ini merusak sistem imun :

- Sel tubuh bertambah tua. Ketika sel tubuh menjadi tua, kekeliruan dalam mengopi materi genetik selama pembelahan sel dapat mengakibatkan mutasi. Jika sistem imun yang menua itu tidak dapat mengenali mutasi sebagai hal yang asing, maka sel-sel yang bermutasi dapat memperbanyak diri dan membentuk tumor.
- Obat-obat sitotoksik atau steroid. Obat-obat ini akan menurunkan produksi antibodi dan menghancurkan limfosit yang beredar.

- Stres yang ekstrem atau infeksi virus tertentu. Keadaan ini dapat menekan respon imun dan dengan demikian membiarkan proliferasi sel-sel kanker.
- Supresi sistem imun. Radiasi, terapi dengan obat sitotoksik dan penyakit *limfoproliferatif* serta *mieloproliferatif* (seperti leukimia limfatik dan *mielositik*) akan menekan produksi sumsum tulang dan mengganggu fungsi leukosit.
- *Acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS). Keadaan ini melemahkan respon imun yang diantarai oleh sel.
- Kanker. Penyakit ini sendiri bersifat *imunopresif*. Penyakit kanker yang lanjut akan melemahkan sistem imun sehingga timbul anergi (keadaan tidak terdapatnya kemampuan kekebalan tubuh untuk bereaksi) (Kumar *et al*, 2013).

2.5 Karakteristik Neoplasma Ganas dan Jinak

2.5.1 Diferensiasi dan Anaplasia

Diferensiasi dan anaplasia hanya mengacu pada sel parenkim pembentuk elemen neoplasma yang mengalami transformasi. Stroma yang mengandung pembuluh darah sangat penting bagi pertumbuhan tumor tetapi tidak membantu untuk memisahkan tumor jinak dari tumor ganas. Namun, jumlah jaringan ikat stroma memang menentukan konsistensi suatu tumor. Kanker tertentu memicu terbentuknya stroma fibrosa padat dalam jumlah besar (*desmoplasia*), sehingga tumornya keras dan disebut *scirrhous* tumor. Diferensiasi sel parenkim mengacu pada seberapa jauh sel tersebut secara morfologis dan fungsional masih mirip dengan sel asal (Kumar *et al*, 2013).

Neoplasma jinak terdiri atas sel berdiferensiasi baik yang sangat mirip dengan padanannya yang normal. Lipoma terdiri atas sel lemak matur yang dipenuhi oleh vakuol lemak di dalam sitoplasmanya, dan kondroma terbentuk dari sel tulang rawan matur yang menyintesis matriks tulang rawan normal, yang merupakan bukti terjadinya diferensiasi morfologik dan fungsional. Pada tumor jinak yang berdiferensiasi baik, mitosis sangat jarang ditemukan dan konfigurasi normal (Kumar *et al*, 2013).

Neoplasma ganas ditandai dengan diferensiasi yang beragam dari sel parenkim, dari yang berdiferensiasi baik sampai yang sama sekali tidak berdiferensiasi. Neoplasma ganas yang terdiri atas sel tidak berdiferensiasi dikatakan bersifat anaplastik. Tidak adanya diferensiasi atau anaplasia, dianggap sebagai tanda utama keganasan. Istilah anaplasia secara harafiah berarti “tumbuh mundur” (*to form backward*). Kata ini mengisyaratkan *dediferensiasi* atau hilangnya diferensiasi struktural dan fungsional sel normal. Namun, sekarang diketahui bahwa kanker berasal dari sel bakal di jaringan sehingga tumor yang tidak berdiferensiasi lebih disebabkan oleh kegagalan berdiferensiasi dan bukan *dediferensiasi* dari sel yang bersangkutan (Kumar *et al*, 2013).

Sel anaplastik memperlihatkan pleomorfisme (yaitu variasi yang nyata dalam bentuk dan ukuran) yang nyata. Umumnya inti sel sangat hiperkromatik dan besar. Ratio inti sel terhadap sitoplasma dapat mendekati 1:1 dibandingkan dalam keadaan normal yang besarnya 1:4 atau 1:6. Mungkin terbentuk sel raksasa yang jelas lebih besar dari sel di sekitarnya dan memiliki satu inti sel yang sangat besar atau beberapa inti sel. Inti sel anaplastik memiliki ukuran dan bentuk sangat beragam. Kromatin kasar dan bergumpal, dan ukuran nukleolus mungkin sangat besar. Yang lebih penting, mitosis banyak ditemukan dan jelas

atipikal, mungkin ditemukan gelondong–gelondong yang kacau dan kadang–kadang tampak sebagai bentuk tripolar atau kuadripolar. Sel anaplastik biasanya juga tidak membentuk pola orientasi yang teratur satu sama lain (sel tersebut kehilangan polaritasnya yang normal). Sel tumor mungkin tumbuh dalam lembaran–lembaran, disertai hilangnya sama sekali struktur komunal, misalnya arsitektur gepeng berlapis atau pembentukan kelenjar. Anaplasia adalah gangguan pertumbuhan sel paling ekstrem yang ditemukan dalam spektrum proliferasi sel. Seperti telah disinggung, tumor ganas memperlihatkan gambaran diferensiasi yang sangat beragam. Di salah satu ekstrem terdapat tumor anaplastik yang tidak berdiferensiasi sama sekali, dan di ekstrem yang lain terdapat kanker yang sangat mirip dengan jaringan asal. Sebagai contoh, adenokarsinoma berdiferensiasi baik di prostat mungkin memperlihatkan kelenjar yang tampak normal. Tumor semacam ini kadang–kadang sulit dibedakan dengan proliferasi jinak. Di antara kedua ekstrem terdapat tumor yang secara umum disebut mengalami diferensiasi cukup baik (Kumar *et al*, 2013).

Semakin baik diferensiasi sel, semakin lengkap sel tersebut mempertahankan kemampuan fungsional seperti yang dimiliki sel normal sejenis. Pada kelenjar endokrin, neoplasma jinak dan bahkan kanker yang berdiferensiasi baik sering menghasilkan hormon yang khas seperti hormon sel normal. Karsinoma sel skuamosa yang berdiferensiasi baik menghasilkan keratin, sama seperti karsinoma hepatoselular berdiferensiasi baik yang menghasilkan empedu. Namun, pada beberapa kasus muncul fungsi yang tidak terduga. Sebagian kanker mungkin menghasilkan protein (antigen) janin yang tidak dihasilkan oleh sel normal pada orang dewasa. Kanker nonendokrin mungkin menghasilkan hormon (hormon ektopik). Sebagai contoh, karsinoma bronkogenik

mungkin menghasilkan hormon *adrenokortikotropik (ACTH)*, hormon mirip paratiroid, insulin, glukagon, dan hormon lain. Walaupun ada pengecualian, semakin cepat tumbuh dan anaplastik suatu tumor, semakin kecil kemungkinannya tumor tersebut memperlihatkan aktivitas fungsional spesifik (Kumar *et al*, 2013).

Secara singkat, sel pada tumor jinak hampir selalu berdiferensiasi baik dan mirip dengan sel asalnya yang normal. Sel pada kanker sedikit banyak mengalami diferensiasi, tetapi diferensiasinya selalu tidak sempurna (Kumar *et al*, 2013).

2.5.2 Laju Pertumbuhan

Sebagian besar tumor jinak tumbuh perlahan, dan sebagian besar kanker tumbuh jauh lebih cepat, akhirnya menyebar ke sekitar dan ke tempat jauh serta menyebabkan kematian. Namun, banyak terdapat pengecualian terhadap generalisasi ini, dan sebagian tumor jinak tumbuh lebih cepat daripada sebagian kanker. Sebagai contoh, laju pertumbuhan leiomioma (tumor otot polos jinak) pada uterus dipengaruhi oleh kadar estrogen dalam darah. Tumor dapat cepat membesar selama kehamilan dan berhenti tumbuh atau menciut dan umumnya mengalami fibrokalsifikasi setelah menopause. Pengaruh lain, seperti cukup tidaknya pasokan darah dan mungkin pembatasan oleh tekanan, juga dapat memengaruhi laju pertumbuhan tumor jinak. Adenoma kelenjar hipofisis yang terkunci di dalam sela tursika pernah dilaporkan menciut secara mendadak. Mungkin tumor ini mengalami gelombang nekrosis karena pembesaran progresif menyebabkan aliran darah tertekan. Di luar variabel ini, sebagian besar tumor jinak yang diawasi secara klinis dalam jangka panjang akan membesar secara

perlahan dalam rentang waktu bulanan atau tahunan, tetapi laju pertumbuhan bervariasi dari satu neoplasma ke neoplasma lain (Kumar *et al*, 2013) .

Laju pertumbuhan tumor ganas secara umum berkaitan dengan tingkat diferensiasinya . Laju pertumbuhan ini sangat bervariasi. Sebagian tumbuh secara perlahan selama be.rtahun-tahun, kemudian masuk ke fase tumbuh pesat, yang mengisyaratkan munculnya subklona sel kanker yang agresif. Ada tumor yang tumbuh relatif lambat, dan terdapat kasus dimana pertumbuhan hampir berhenti sama sekali. Bahkan yang lebih jarang lagi, ada kanker (terutama koriokarsinoma) menghilang secara spontan karena mengalami nekrosis total dan hanya meninggalkan metastasis. Namun, sebagian besar kanker membesar secara progresif seiring dengan waktu, sebagian lambat sebagian cepat. Banyak penelitian dan bukti klinis menyatakan bahwa sebagian besar kanker memerlukan waktu bertahun-tahun atau berpuluh tahun untuk berkembang menjadi lesi yang secara klinis nyata. Tumor ganas yang tumbuh pesat sering memiliki bagian sentral yang mengalami nekrosis iskemik karena pasokan darah yang berasal dari sel inang gagal mengimbangi kebutuhan oksigen massa sel tumor yang tumbuh pesat (Kumar *et al*, 2013).

2.5.3 Invasi Lokal

Suatu tumor jinak tetap berada di tempatnya berasal. Tumor ini tidak memiliki kemampuan untuk menginfiltrasi, menginvasi, atau menyebar ke tempat jauh, seperti yang dilakukan oleh kanker. Sebagai contoh, karena fibroma dan adenoma berkembang secara lambat maka *sebagian* besar dari tumor ini membentuk kapsul fibrosa yang memisahkannya dari sel inang. Kapsul ini mungkin berasal dari stroma jaringan asli karena sel parenkim mengalami atrofi

akibat tekanan tumor yang membesar. Stroma tumor itu sendiri juga mungkin ikut membentuk kapsul. Namun, perlu ditekankan bahwa tidak semua neoplasma jinak memiliki kapsul. Sebagai contoh, leiomioma uterus dipisahkan secara jelas dari otot polos di sekitarnya oleh suatu zona yang terdiri atas miometrium normal yang menggepeng dan tipis, tetapi tidak terdapat kapsul sempurna. Bagaimanapun, di sekitar lesi ini terdapat bidang pemisah yang berbatas tegas. Beberapa tumor jinak tidak berkapsul dan tidak memiliki batas yang jelas; hal ini terutama ditemukan pada beberapa neoplasma jinak vaskular di dermis. Pengecualian tersebut disinggung di sini hanya untuk menekankan bahwa walaupun adanya kapsul merupakan hal yang umum pada tumor jinak, tidak adanya kapsul bukan berarti tumor bersifat ganas (Kumar *et al*, 2013).

Kanker tumbuh dengan cara infiltrasi, invasi, destruksi, dan penetrasi progresif ke jaringan sekitar. Kanker tidak membentuk kapsul yang jelas. Terdapat beberapa kasus yang tumor ganasnya yang tumbuh secara lambat tampak seolaholah terbungkus oleh stroma jaringan asal yang mengelilinginya, tetapi pada pemeriksaan mikroskopik biasanya tampak tonjolan-tonjolan kecil mirip kepiting yang menembus tepi tumor dan menginfiltrasi struktur di sekitar. Cara pertumbuhan yang bersifat infiltratif ini menyebabkan perlunya dilakukan pengangkatan jaringan normal di sekitar secara luas apabila suatu tumor ganas akan diangkat secara bedah. Ahli patologi akan memeriksa secara cermat batas-batas tumor yang direseksi untuk memastikan bahwa tidak terdapat sel kanker di batas-batas tersebut (tepi bersih). Selain terbentuk metastasis, invasi lokal merupakan gambaran paling andal yang membedakan tumor ganas dari tumor jinak (Kumar *et al*, 2013).

2.5.4 Metastase

Istilah *metastase* menunjukkan terbentuknya irnplan sekunder yang terpisah dari tumor primer, mungkin di jaringan yang jauh. Dibandingkan dengan ciri-ciri neoplastik lainnya, kemampuan melakukan invasi dan, terlebih lagi, metastase, menunjukkan secara pasti bahwa suatu neoplasma bersifat ganas. Namun, tidak semua kanker memiliki kemampuan bermetastase yang setara. Contohnya adalah karsinoma sel basal kulit dan sebagian besar tumor primer sistem saraf pusat yang sangat invasif di tempat asalnya, tetapi jarang bermetastase. Sedangkan sarkoma osteogenik, biasanya telah menyebar ke paru pada saat ditemukan (Kumar *et al*, 2013).

Sekitar 30% pasien tumor padat yang baru terdiagnosis sudah memperlihatkan metastase seeara klinis. Sebanyak 20% lainnya telah mengalami metastase tersamar pada saat didiagnosis (Kumar *et al*, 2013).

Secara umum, semakin anaplastik dan besar neoplasma primernya, semakin besar kemungkinan metastase, namun banyak terdapat pengecualian. Kanker yang sangat kecil diketahui dapat bermetastase dan sebaliknya, sebagian kanker yang besar dan menyeramkan mungkin belum menyebar saat ditemukan (Kumar *et al*, 2013).

Neoplasma ganas menyebar melalui salah satu dari tiga jalur: (1) penyemaian di dalam rongga tubuh, (2) penyebaran limfatik, atau (3) penyebaran hematogen. Walaupun transplantasi langsung sel tumor (misalnya pada instrumen bedah atau sarung tangan dokter bedah) secara teoretis dapat terjadi, dalam praktik klinis hal ini sangat jarang ditemukan dan umumnya merupakan cara penyebaran yang artifisial (Kumar *et al*, 2013).

Penyemaian kanker terjadi apabila neoplasma menginvasi suatu rongga alami tubuh. Karsinoma kolon dapat menembus dinding usus dan mengalami reimplantasi di tempat jauh di rongga peritoneum. Rangkaian kejadian yang sama dapat terjadi pada kanker paru di rongga pleura. Cara penyebaran ini terutama khas untuk kanker ovarium, yang sering meliputi permukaan peritoneum seeara luas. Implan secara harafiah mungkin melapisi semua permukaan peritoneum, tetapi belum menginvasi parenkim organ abdomen di bawahnya. Ini adalah contoh tentang kemampuan melakukan reimplantasi di tempat lain yang tampaknya terpisah dari kemampuan melakukan invasi. Neoplasma sistem saraf pusat seperti meduloblastoma atau ependimoma, mungkin menembus ventrikel otak dan terangkut oleh cairan serebrospinalis sehingga tertanam di permukaan meningen, baik di dalam otak maupun di medula spinalis (Kumar *et al*, 2013).

Penyebaran limfatik lebih khas untuk karsinoma, sedangkan rute hematogen disenangi oleh sarkoma. Namun, terdapat banyak hubungan antara sistem limfe dan vaskular sehingga semua bentuk kanker dapat menyebar melalui salah satu atau kedua sistem. Pola keterlibatan kelenjar getah bening terutama bergantung pada letak neoplasma primer dan jalur drainase limfe alami dari letak tersebut. Karsinoma paru yang timbul di saluran napas pertama kali menyebar ke kelenjar getah bening bronkialis regional, kemudian ke kelenjar getah bening trakeobronkus dan hilus. Karsinoma payudara biasanya timbul di kuadran luar atas dan pertama kali menyebar ke kelenjar aksila. Lesi medial mungkin mengalirkan limfanya melalui dinding dada ke kelenjar di sepanjang arteria mamaria interna. Setelah itu, pada keduanya, penyebaran adalah ke kelenjar supraklavikula dan infraklavikula. Pada beberapa kasus, sel kanker

tampaknya melewati saluran limfe di dalam kelenjar terdekat dan terperangkap dalam kelenjar limfe berikutnya sehingga menghasilkan apa yang disebut metastase loncat. Sel mungkin melintasi semua kelenjar getah bening sampai akhirnya mencapai kompartemen vaskular melalui duktus torasikus (Kumar *et al*, 2013).

Perlu dicatat bahwa walaupun pembesaran kelenjar di dekat suatu neoplasma primer seharusnya menimbulkan kecurigaan kuat terjadinya metastase, pembesaran tersebut tidak serta-merta bersifat karsinomatosa. Produk nekrotik neoplasma dan antigen tumor sering memicu perubahan reaktif di kelenjar, misalnya pembesaran dan hiperplasia folikel (limfadenitis) dan proliferasi makrofag di sinus subkapsula (histiositosis sinus) (Kumar *et al*, 2013).

Penyebaran hematogen merupakan konsekuensi suatu kanker yang paling ditakuti. Jalur ini terutama disukai oleh sarkoma, tetapi karsinoma kadang-kadang juga memanfaatkannya. Seperti dapat diperkirakan, arteri lebih sulit ditembus daripada vena. Setelah vena mengalami invasi, sel kanker yang masuk ke dalam darah akan mengikuti aliran vena yang mendrainase tempat tersebut. Hati dan paru adalah tempat sekunder yang paling sering terkena pada penyebaran hematogen ini. Semua drainase daerah portal mengalir ke hati, dan semua darah vena kava mengalir ke paru. Kanker yang timbul dekat dengan kolumna vertebra sering mengalami embolisasi melalui pleksus paravertebra; jalur ini mungkin berperan dalam metastase karsinoma tiroid dan prostat ke vertebra (Kumar *et al*, 2013).

Karsinoma tertentu memiliki kecenderungan menginvasi vena. Karsinoma sel ginjal sering menginvasi vena renalis untuk tumbuh sampai ke vena kava inferior, kadang-kadang hingga ke sisi kanan jantung. Karsinoma hepatoselular

sering menembus radikulus hati dan porta untuk tumbuh di dalamnya dan menuju pembuluh vena utama (Kumar *et al*, 2013).

Banyak pengamatan yang mengisyaratkan bahwa lokalisasi anatomik neoplasma dan jalur alami drainase vena tidak dapat menjelaskan secara lengkap distribusi sistemik metastasis. Sebagai contoh, karsinoma prostat cenderung menyebar ke tulang, karsinoma bronkogenik cenderung mengenai kelenjar adrenal dan otak, dan neuroblastoma menyebar ke hati dan tulang. Sebaliknya, otot rangka jarang menjadi tempat penyebaran. Dasar penyebaran tumor yang spesifik jaringan tersebut akan dibahas kemudian (Kumar *et al*, 2013).

2.6 Diagnosis Tumor

2.6.1 Anamnesis

Anamnesis merupakan bagian penting dalam penegakan diagnosis. Riwayat sakit dan pemeriksaan fisik yang cermat harus dilakukan terlebih dahulu sebelum pemeriksaan atau tes diagnostik yang canggih. Pemilihan uji diagnostik ditentukan oleh tanda dan gejala yang diperlihatkan pasien dan sistem tubuh yang dicurigai terkena dalam proses kanker. Tanyakan kepada pasien ada benjolan atau tidak, jika terdapat benjolan tanyakan benjolan tersebut ada dimana saja, sejak kapan, pertumbuhannya cepat atau lambat, keluhannya seperti apa dan riwayat pasien tentang data-data dan faktor selektif terhadap orang-orang yang mendapatkan resiko besar terkena kanker (high risk group). Faktor selektif berhubungan dengan umur, tempat tinggal, pekerjaan, keluarga dan riwayat pasien mengenai kondisi prakanker (Kowalak, 2011; Koestedjo, 1984).

2.6.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik bertujuan untuk menemukan gejala atau tanda terlokalisasi, difokuskan pada massa tumor, dilakukan dengan 3 tahap yaitu inspeksi, palpasi, dan auskultasi untuk memperkirakan lokasi, ukuran, konsistensi, batasnya tegas atau tidak dan dengan memeriksa bagian-bagian lain dari tubuh pasien untuk memastikan apakah tumor tersebut berasal dari penyebaran dari tempat lain (Koestedjo, 1984).

2.6.3 Pemeriksaan Radiologi

2.6.3.1 Pemindaian dengan isotop radioaktif

Sebuah kamera khusus mendeteksi isotop radioaktif yang disuntikkan ke dalam aliran darah atau yang ditelan. Dokter radiologi mengevaluasi distribusi (ambilan atau *uptake*) isotop tersebut pada semua jaringan, organ dan sistem organ. Tipe pemindaian ini akan memberi gambaran organ dan bagian dalam organ yang tidak bisa dilihat dengan pemeriksaan sinar-X biasa. Daerah *uptake* dinamakan *hot spot* atau *cold spot* (daerah dengan penurunan *uptake*). Secara khas, tumor akan terlihat sebagai *cold spot*, pengecualiannya adalah pemindahan tulang. Pada *scanning* tulang, *hot spots* menunjukkan keberadaan penyakit. Contoh organ yang sering dievaluasi dengan pemindahan isotop radioaktif meliputi kelenjar tiroid, hati, limpa, otak dan tulang (Kowalak, 2011).

2.6.3.2 CT scan atau MRI

CT *scan* menghasilkan sorotan sinar X sempit yang memeriksa bagian tubuh dari berbagai sudut yang berbeda. Pemeriksaan ini mengevaluasi lapisan

jaringan secara berturutan untuk menghasilkan gambar penampang (potongan melintang) struktur yang diperiksa. Pemeriksaan ini juga dapat mengungkapkan karakteristik jaringan yang berbeda didalam organ yang padat. Pemeriksaan ini biasanya dilakukan pada otak, serta kepala, badan, dan abdomen untuk mengevaluasi kanker pada saraf, pelvis, abdomen, dan thoraks (Kee, 2007).

MRI menggunakan medan magnet dan frekuensi radio untuk memperlihatkan gambar potongan melintang organ serta struktur tubuh. Seperti halnya CT scan, pemeriksaan MRI sering dilakukan untuk mengevaluasi kanker pada saraf, pelvis, abdomen, dan thoraks (Kowalak, 2011).

2.6.3.3 Ultrasonografi

Ultrasonografi atau pemeriksaan USG merupakan prosedur diagnostik yang digunakan untuk memvisualisasikan struktur jaringan tubuh, menggunakan gelombang bunyi dengan frekuensi tinggi untuk mendeteksi perubahan densitas jaringan yang sulit atau tidak mungkin dinilai dengan pemeriksaan radiologi atau endoskopi. USG akan membantu membedakan kista dengan tumor yang padat dan umumnya digunakan untuk memberikan informasi tentang kanker abdomen serta pelvis (Kee, 2007).

2.6.3.4 PET scanning

PET scan menggunakan teknologi radioisotop untuk membuat gambar tubuh pada saat bekerja. PET scan menggunakan komputer untuk menyusun gambar-gambar dari emisi elektron positif (positron) melalui substansi radioaktif yang dimasukkan ke dalam tubuh pada molekul biologis aktif kemudian mesin

akan mendeteksi sinar gamma yang dipancarkan secara tidak langsung (Kowalak, 2011).

2.6.4 Pemeriksaan Patologi

Pemeriksaan patologi merupakan pemeriksaan dengan cara pengambilan sampel jaringan yang bertujuan untuk mengetahui diagnosa suatu penyakit. Pemeriksaan patologi anatomi meliputi pemeriksaan pre-operatif, intraoperatif, dan post-operatif (Bhimji, 2010; Kowalak, 2011).

2.6.4.1 Pemeriksaan Patologi Pre-Operatif dari Spesimen Biopsi

Biopsi adalah salah satu teknik diagnosis dimana dilakukan pengambilan jaringan tubuh yang diduga tumor kemudian akan dibuat hapusan dan selanjutnya akan dianalisa di laboratorium dengan menggunakan mikroskop untuk menentukan tipe dan karakteristik sel guna mendapatkan informasi tentang derajat dan stadium penyakit kanker. Biopsi dilakukan pada berbagai organ dan struktur tubuh. Sampel jaringan biopsi dapat diambil melalui aspirasi jarum halus, aspirasi cairan (efusi pleura), endoskopi dan eksisi bedah (jaringan viseral serta nodus). Biopsi ada 2 jenis yaitu biopsi terbuka dan biopsi tertutup (Bhimji, 2010; Kowalak, 2011).

2.6.4.1.1 Biopsi Terbuka

Biopsi terbuka (insisi) biopsi yang telah lama menjadi diagnosis standar emas untuk massa jaringan lunak, dengan akurasi diagnostik 94%-99%. Namun biopsi terbuka jauh lebih mahal dari pada biopsi tertutup, dan dengan tingkat

komplikasi hingga 16%, termasuk hematoma, tumor menyebar, dan bekas luka yang mungkin mengganggu dari sudut kosmetik (Kasraeian, 2010).

2.6.4.1.1 Biopsi Tertutup

Yang kedua adalah biopsi tertutup. Biopsi ini terbagi menjadi 2 yaitu *Core Needle Biopsy* (CNB) dan *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB), keduanya memiliki kelebihan dan kekurangan yang hampir sama. Yang membedakan CNB dan FNAB adalah ukuran jarum yang digunakan, ukuran jarum CNB lebih besar dan lebih lama dibandingkan dengan FNAB (Kasraeian, 2010).

FNAB merupakan suatu metode atau tindakan pengambilan sebagian jaringan tubuh manusia dengan suatu alat aspirasi berupa jarum suntik yang bertujuan untuk membantu mendiagnosis berbagai penyakit tumor. FNAB merupakan metode pengambilan sampel massa solid maupun kistik. Kelebihan FNAB adalah lebih cepat dan tidak membutuhkan waktu yang lama, mudah dilakukan, lebih aman, biaya tidak terlalu mahal, dapat dilakukan tanpa anastesi, dan resiko secara teoritis lebih rendah dari kontaminasi lokal. Kekurangannya adalah hasil dan akurasi sangat tergantung oleh kualitas sampel dan hapusan, spesimen yang diambil sedikit dan hanya berupa sel sehingga dapat menyebabkan negatif palsu (Orell, 2012).

CNB hampir sama seperti FNAB, namun jarum yang digunakan sedikit lebih besar untuk menarik *core* dari jaringan yang abnormal. CNB biasanya dilakukan dengan anastesi lokal, kemudian jarum dimasukkan ke dalam 3 sampai 6 kali untuk mendapatkan sampel. Hal ini membutuhkan waktu lebih lama daripada FNAB, tetapi lebih mungkin untuk memberikan hasil yang jelas karena jaringan yang diambil untuk diperiksa lebih banyak. CNB dapat mengakibatkan

memar, tetapi biasanya tidak meninggalkan bekas luka dalam ataupun di luar. Dokter yang melakukan CNB biasanya menempatkan jarum di daerah yang abnormal menggunakan *ultrasound* atau *x-ray* untuk memandu jarum ke tempat yang tepat. Jika daerah tersebut mudah dirasakan, jarum biopsi dapat dipandu ke dalam tumor sambil merasakan (palpasi) benjolan (*American Cancer Society*, 2014).

2.6.4.2 Pemeriksaan Patologi Intra Operatif (PPI)

Pemeriksaan patologi intra operatif (PPI) merupakan pemeriksaan konsultatif yang dibutuhkan oleh ahli bedah sebagai dasar untuk membuat keputusan penting dan segera yang berhubungan dengan tindakan operasi yang akan dilakukan. Pada umumnya yang ingin diketahui oleh ahli bedah pada saat operasi adalah apakah suatu tumor jinak atau ganas. Pada umumnya pemeriksaan patologi intraoperatif yang dilakukan berupa pemeriksaan histopatologi dengan potong beku, namun juga dapat dilakukan pemeriksaan sitologi yang meliputi *touch imprint cytology*, *scrape preparation* dan *crushed preparation* atau kombinasi dari pemeriksaan potong beku dan pemeriksaan sitologi. Pemeriksaan dilakukan pada saat pasien terbaring di atas meja operasi dalam keadaan teranestesi. Jaringan segar tanpa fiksasi yang dikirim dari kamar operasi akan diperiksa gross dan kemudian dibuat sediaan potong beku untuk diperiksa di bawah mikroskop .Apabila digunakan alat yang modern seperti *cryocut* akan dibutuhkan waktu sekitar 20 menit untuk proses potong beku dan diagnosis nya. Laporan hasil pemeriksaan akan disampaikan segera lewat telpon atau *intercom* kepada ahli bedah di kamar operasi sehingga dapat segera

diambil keputusan tindakan operasi selanjutnya berdasarkan hasil PPI (Khalid *et al*, 2004; Jaafar, 2006; Peters, 2010; Unni *et al*, 2010).

2.6.4.3 Pemeriksaan Patologi Post Operatif

Setelah operasi dilakukan, jaringan sisa operasi yang diperoleh kemudian dipotong untuk pemeriksaan histopatologi potong parafin dan dipergunakan untuk menentukan diagnosa akhir atau diagnosa post-operatif.

2.6.4.3.1 Definisi Histopatologi Potong Parafin

Pemeriksaan histopatologi potong parafin merupakan pemeriksaan morfologi sel atau jaringan secara mikroskopik dengan pewarnaan rutin Hematoksilin Eosin untuk menetapkan diagnosis kemudian diproses sesuai dengan prinsip dehidrasi, clearing, embedding (melekatkan) pada alat otomatis (*autotechnicon/* histokinet), dibuat blok parafin dan dipotong dengan mikrotom untuk dibuat sediaan mikroskopis.

2.6.4.3.2 Alat dan Bahan Pembuatan Preparat Histopatologi Potong Parafin

- Jaringan yang akan dibuat menjadi preparat
- Formalin 10%
- Alkohol 70%, 80%, 90%, dan 100%
- *Xylo*
- Parafin
- Wadah cetakan (kayu segi empat)
- Pisau mikrotom
- *Waterbath* (suhu diatur 45-50°C)

- Kaca objek
- Albumin (putih telur + gliserin)
- Larutan hematoksilin
- Larutan eosin
- *Canada Balsem*
- *Deck glass*
- Label

2.6.4.3.3 Metode Histopatologi Potong Parafin

Metode pembuatan sediaan dengan penyelubungan parafin disebut juga sebagai metode embedding. Pembuatan sediaan dengan pemotongan jaringan menggunakan parafin dan mikrotom sebagai alat pemotongnya. Alat pemotong mikrotom yang digunakan bekerja berdasarkan suatu ulir yang berfungsi untuk mendorong maju blok preparat atau pisau (Pujawati, 2002).

Urutan-urutan kerja pembuatan sediaan irisan dengan metode parafin: fiksasi; pencucian (*washing*); dehidrasi; penjernihan (*clearing*); infiltrasi paraffin; penanaman (*embedding*); penyayatan (*section*); penempelan (*affiksing*); deparafinasi; pewarnaan (*staining*); penutupan (*mounting*); *labelling* (Mcmanus, 1992).

Alat khusus yang dirancang untuk menyayat material atau jaringan dalam sayatan-sayatan yang cukup tipis untuk penelaahan dengan mikroskop. Syarat memperoleh hasil sayatan yang baik :

- Jaringan yang telah dipersiapkan dengan sempurna
- Pisau yang cukup tajam
- Pemilihan jenis mikrotom yang tepat
- Operator yang cukup terampil dan terlatih

Mikrotom dilengkapi dengan alat pengatur ketebalan sayatan. Sayatan yang umum dilakukan untuk pengamatan pada mikroskop berkisar antara 6-12 mikron, untuk maksud dan tujuan tertentu serta jenis jaringan tertentu, ketebalan sayatan dapat berkisar antara 20-30 mikron seperti ketebalan sayatan jaringan kulit. Sayatan yang baik umumnya berbentuk pita. Bila hasil sayatan tidak memuaskan, maka kesalahan mungkin terjadi karena : kesalahan dalam prose pengerjaan jaringan, kesalahan pada alat mikrotom, atau pisau yang tumpul. Di samping berbagai hal di atas, ada satu faktor lagi yang turut berperan, yaitu suhu (Nurliani, 2006).

2.6.4.3.4 Prosedur Pembuatan Preparat Histopatologi Potong Parafin

a. Persiapan jaringan

Persiapkan jaringan yang akan dijadikan preparat, potong jaringan sekitar 1cm x 1cm untuk memudahkan fiksasi, sehingga cairan fiksasi dapat menyerap sampai ke seluruh jaringan.

b. Tahap Fiksasi Pengawetan

Merupakan tahapan untuk menstabilkan dan mengeraskan jaringan dengan distorsi minimal pada sel. Fiksasi menstabilkan protein, membuat sel dan komponennya untuk resisten terhadap autolisis lebih lanjut dengan menginaktivasi enzim lisosom (Suvarna, 2013).

- Rendam jaringan yang sudah dipersiapkan ke dalam cairan formalin 10% selama 24 jam
- Volume cairan fiksasi harus sampai dapat merendam seluruh bagian jaringan dan jangan terlalu banyak karena akan mengganggu aliran reagen di sekitar jaringan

- Pasca fiksasi, jaringan yang keras mendapat perlakuan khusus yaitu : dekalsifikasi dengan *formic acid* 8% (tulang), teknik lendrum (kulit).

c. Tahap Dehidrasi

Merupakan tahap untuk menghilangkan air bebas dan bahan fiksatif yang mengandung air dari jaringan yang akan diperiksa. Agen dehidrasi bisa berupa etanol, etanol aseton, metanol, isopropil, glikol, dan alkohol berdenaturasi.

d. Tahap Pembeningan (*clearing*)

Cairan yang digunakan yaitu *xylene*, toluen, kloroform, dan limonen. Tujuan dilakukan *clearing* adalah untuk menarik sisa alkohol dari jaringan sebagai persiapan jaringan memasuki tahap pembedahan.

e. Tahap Pembedahan (*Impregnation*)

Agar jaringan mudah dipotong maka jaringan harus dipadatkan menggunakan parafin. *Impregnation* adalah proses pengeluaran cairan pembening dari jaringan dan menggantikannya dengan parafin. Dilakukan dengan menggunakan paraffin oven. Cairan pembening yang tersisa dapat mengkristal dalam jaringan sehingga saat dipotong dengan mikrotom jaringan akan robek.

f. Tahap *Blocking*

Tuangkan sedikit parafin cair di bagian pinggir cetakan agar tidak bocor, letakkan jaringan sesuai dengan keinginan, tuangkan parafin secukupnya agar menutupi jaringan seluruhnya, hindari terbentuknya gelembung air, dan diamkan selama 12 jam.

g. Tahap Pemotongan Jaringan

- Letakkan pisau pada mikrotom dengan sudut tertentu
 - Rekatkan blok parafin yang akan dipotong pada *holder* dengan menggunakan spatula atau *scalpel blade* yang panas.
 - Letakkan *holder* beserta blok preparat pada tempatnya di mikrotom
 - Ketebalan irisan kurang lebih 5-10 mikrometer (sesuai kebutuhan)
 - Atur jarak preparat yang dipegang *holder* ke arah pisau sedekat mungkin
 - Gerakan rotor (putaran) pada mikrotom secara ritmis
 - Buang pita-pita parafin awal yang tanpa jaringan
 - Potong blok preparat secara hati-hati
 - Pindahkan secara hati-hati ke atas air di dalam *waterbath* yang diatur pada suhu 55°C, tujuannya agar pita parafin terkembang dengan baik. Setelah itu tempelkan parafin ke kaca objek yang sudah diolesi dengan albumin, dengan cara mencelupkan kaca objek tegak lurus ke dalam *waterbath*, perkirakan agar potongan jaringan yang akan diamati menempel di tengah kaca objek.
 - Simpan kaca objek tersebut selama 12 jam agar benar-benar kering
- h. Tahap Pewarnaan
- i. Tahap Perlekatan (*mounting*)
- Perlekatan menggunakan *canada balsem*
 - Letakkan 1 tetes *canada balsem* di atas *deck glass*, lalu tutupkan ke atas kaca objek, hindari terbentuknya gelembung udara.
 - Observasi di bawah mikroskop

j. Tahap *Labelling*

Tahap akhir dengan memberikan label nama pada preparat jaringan yang telah selesai dibuat.

2.7 Potong Beku

2.7.1 Pendahuluan

Potong beku adalah konsultasi intraoperatif untuk menetapkan diagnosa histopatologi yang cepat dari suatu proses patologi. Indikasi lain dari konsultasi spesial ini termasuk penilaian batas sayatan pembedahan, pembagian jaringan untuk penyelidikan khusus, dan menghasilkan jaringan yang segar atau membeku untuk penelitian (Brender et al, 2005).

Metode pemeriksaan potong beku yang dilakukan di laboratorium saat ini berdasarkan pada uraian Dr. Louis B Wilsson pada tahun 1905. Wilson mengembangkan teknik ini pertama kali atas permintaan Dr. Wiliam Mayo, seorang ahli bedah dan salah satu pendiri Mayo klinik (Keeney dan Leslie, 2008).

Potong beku merupakan metode pengelolaan jaringan dengan tidak memakai proses dehidrasi, *clearing agents* dan pada beberapa kasus tanpa media *embedding*. Potong beku merupakan teknik pemeriksaan histologi, tetapi kemudian digunakan untuk melihat substansi jaringan dan untuk mendiagnosa penyakit pada biopsi jaringan pada kasus – kasus darurat. Keuntungan pemeriksaan dengan teknik potong beku adalah bahwa diagnosa dapat ditegakkan dalam waktu cukup cepat. (Bancroft dan Gamble, 2002; Lubis dan Nadjib, 1999).

Dalam operasi, klinikus tidak begitu mempersoalkan tipe dari tumor ganas, yang paling penting bagi ahli bedah adalah penjelasan tentang apakah lesi bersifat jinak atau ganas dan asal primer dari tumor ganas. Potong beku dianggap cukup unggul dalam menentukan tipe keganasan tapi potong beku sendiri kadang–kadang tidak dapat memberikan informasi yang meyakinkan tentang bagian–bagian dari batas sayatan operasi terutama bila bidang sayatan operasi sangat tidak teratur atau rumit (Lubis dan Nadjib, 1999).

2.7.2 Definisi Potong Beku

Prosedur potong beku adalah prosedur laboratorium patologi untuk melakukan secara cepat analisa mikroskopik spesimen. Biasanya digunakan paling sering pada pembedahan onkologi. Nama teknis dari prosedur ini adalah *cryosection* (Bancroft dan Gamble, 2002).

Instrumen kunci untuk *cryosection* adalah *cryostat*, yang secara esensial adalah mikrotom di dalam pesawat pembeku. Spesimen diletakkan pada gamit metal dan dibekukan secara cepat pada suhu sekitar -20°C . Pada suhu ini, semua jaringan akan mengeras. Selanjutnya dipotong beku dengan mikrotom yang merupakan bagian *cryostat*. Potongan itu diletakkan pada slide kaca dan diwarnai (biasanya dengan hematoksilin dan eosin). Persiapan sampel sangat cepat dibandingkan teknik histologi tradisional (sekitar 10 menit) (Bancroft dan Gamble, 2002).

Pemeriksaan potong beku adalah prosedur yang dilakukan oleh seorang ahli patologi pada saat seorang penderita sedang dalam keadaan dioperasi, yang bertujuan untuk memberi jawaban segera kepada ahli bedah, apakah suatu jaringan itu jinak atau ganas. Dengan kata lain, potong beku adalah suatu

prosedur pembuatan sediaan patologi secara cepat atau segera dengan membekukan organ atau jaringan sehingga dapat diiris dengan mikrotom tanpa melalui fiksasi dengan formalin (Protap, 2000; Coffey, 2005).

Pemeriksaan potong beku merupakan prosedur yang sangat penting dan sulit. Prosedur ini memerlukan pengalaman, pengetahuan klinik dan patologik yang memadai, kemampuan untuk membuat keputusan yang cepat dan tepat dalam kondisi dibawah tekanan keadaan, mampu membuat keputusan yang baik dan benar, dan menyadari bahwa prosedur ini juga mempunyai keterbatasan. Pemeriksaan potong beku mampu memberikan diagnosa yang cepat dengan akurasi yang cukup tinggi namun tetap bukan merupakan pengganti dari pemeriksaan histopatologi rutin dari jaringan yang diproses dengan paraffin. Perlu diingat bahwa pada pemeriksaan potong beku ada keterbatasan berupa spesimen sampling yang minimal, dan kesulitan teknis untuk membuat spesimen slide yang berkualitas sehingga hal ini dapat mempengaruhi interpretasi Patolog. Oleh karena itu, pemeriksaan ini memerlukan seorang ahli patologi yang terlatih dan kegiatan utamanya adalah berkecimpung dalam bidang *surgical pathology* dan benar – benar tahu apa kebutuhan ahli bedah yang telah meminta untuk dilakukan pemeriksaan ini (Rosai, 2004).

2.7.3 Indikasi pemeriksaan potong beku

- Untuk membedakan tumor jinak dengan ganas
- Untuk menentukan jenis keganasan, misalnya limfoma dengan karsinoma
- Untuk memberikan konfirmasi apakah sudah didapatkan sampling jaringan yang adekuat dan representatif untuk didiagnosa.

- Untuk memberikan konfirmasi adanya lesi jinak sehingga dapat langsung dilakukan tindakan operasi definitif.
 - Untuk mengetahui asal dari tumor (primer ataukah metastase dari organ lain).
 - Untuk menetapkan adekuasi margin terutama pada tumor yang infiltratif seperti tumor desmoid .
 - Untuk mengetahui adanya invasi/ metastase (metastase ke kelenjar getah bening).
 - Untuk mengetahui adanya infeksi.
 - Untuk mendapatkan spesimen yang akan diperiksa dengan pemeriksaan khusus seperti pemeriksaan mikrobiologi, mikroskop elektron , analisa sitogenetik dan molekular.
- (Ashford *et al*, 2006; Peters, 2010; Khalid *et al*, 2004; Unni *et al*, 2010; Rosai, 2011; Killpatrick *et al*, 2004; Greenspan *et al*, 2007).

2.7.4 Prosedur Potong Beku

Resiko yang timbul maupun kesalahan dalam proses pemeriksaan patologi intraoperatif dapat dihindari atau diminimalisir apabila ahli bedah dan Patolog melakukan persiapan yang baik dan memiliki suatu prosedur tetap untuk permintaan PPI. Prosedur tetap dan tatacara seleksi kasus yang menjadi indikasi PPI tersebut hendaknya dibicarakan bersama oleh ahli bedah dan Patolog (Ashford *et al*, 2006; Peters, 2010; Rosai, 2011).

Persiapan yang perlu dilakukan ahli bedah sebelum mengirim spesimen adalah sebagai berikut:

1. Karena potong beku merupakan prosedur yang mahal dan sulit, maka sebelum meminta dilakukan potong beku ahli bedah harus bisa menjawab

pertanyaan “Apakah hasil dari potong beku tersebut akan mempengaruhi tindakan pada penderita ?” Apabila jawabannya “Ya”, maka potong beku memang memenuhi indikasi untuk dilakukan. Perlu diingat bahwa potong beku tidak pada tempatnya bila dilakukan dengan alasan lain seperti untuk memenuhi keingintahuan ahli bedah, untuk membantu memastikan jenis jaringan karena kurangnya pengetahuan mengenai struktur anatomis, atau agar dapat menjawab pertanyaan keluarga pasien mengenai jenis tumor segera setelah operasi (Unni *et al*, 2005).

2. Sebaiknya ahli bedah berkomunikasi atau berdiskusi mengenai kasus yang akan dimintakan potong beku bersama dengan Radiolog dan Patolog dan memberitahukan jadwal pelaksanaan operasi sebelumnya, karena perlu diingat bahwa potong beku adalah tindakan elektif dan tidak bisa dijadikan suatu prosedur emergensi karena teknik yang sulit dan perlu adanya tenaga teknis dan Patolog berpengalaman yang siap di tempat (Ashford *et al*, 2006).

3. Ahli bedah harus mengirimkan sampel jaringan dengan menyertakan formulir permintaan yang berisi data lengkap dari pasien meliputi: identitas pasien, riwayat klinis yang relevan, hasil FNAB atau pemeriksaan patologi sebelumnya bila ada, tujuan permintaan potong beku (apakah untuk mengetahui jinak - ganas/ adekuasi sampel, atau tepi bebas tumor), lokasi biopsi, tipe jaringan serta data gambaran radiologis, maupun data temuan saat operasi (Peters, 2010).

Persiapan yang perlu dilakukan Patolog sebelum melakukan potong beku agar mendapatkan hasil diagnosa yang akurat , adalah sebagai berikut;

- Setelah mengikuti diskusi kasus atau mendapat informasi permintaan potong beku, Patolog perlu mempelajari literatur yang berhubungan

dengan kasus tumor yang akan diperiksa untuk mengetahui diagnosa banding tumor serta varian histopatologi dan gradingnya .

- Berdasarkan data klinis dan data radiologis yang telah diinformasikan Patolog perlu memiliki dugaan kuat arah diagnosa.

Apabila ada hasil pemeriksaan sebelumnya (FNAB, dll) Patolog perlu mereview kembali bila ada slide-slide dari pemeriksaan terdahulu (Ashford *et al*, 2006; Peters, 2010).

Selanjutnya perlu disusun prosedur tetap dan tatacara seleksi kasus yang menjadi indikasi potong beku, alur dari prosedur tetap tersebut perlu dibicarakan bersama oleh ahli bedah dan Patolog (Ashford *et al*, 2006; Peters, 2010; Rosai, 2011).

2.7.5 Metode Potong Beku

Alat yang dipergunakan untuk pemeriksaan potong beku adalah *cryocut* (lebih tepat kalau disebut *cryotome*), yang berarti mikrotom di dalam *freezer*. Alat ini sangat akurat, dan dapat membuat irisan hanya setebal 1 mikrometer. Prinsip pemotongan potong beku sederhana, ketika jaringan dibekukan, air di dalam jaringan berubah menjadi es. Pada keadaan ini jaringan menjadi keras, es berperan sebagai media *embedding*. Konsistensi blok beku dapat dipengaruhi oleh variasi temperatur jaringan. Pengurangan suhu akan menghasilkan blok yang lebih keras dan peningkatan suhu akan menyebabkan jaringan menjadi lebih lembut. Mayoritas jaringan non-lemak yang tidak merekat dipotong dengan baik pada suhu -25°C tergantung pada sifat jaringan. Pemotongan jaringan yang melekat membutuhkan suhu blok -10°C atau lebih hangat. Jika lebih banyak air pada blok jaringan, jaringan akan mempunyai konsistensi yang lebih keras,

dibutuhkan suhu yang lebih tinggi untuk memperoleh konsistensi yang ideal untuk pemotongan (Bancroft dan Gamble, 2002).

Untuk memberikan hasil yang baik, ketebalan pemotongan pada *cryostat* merupakan salah satu syarat yang harus dipenuhi. Jaringan harus dalam keadaan baik. Kualitas terbaik pada teknik *cryostat section* dihasilkan dari jaringan yang tidak terfiksasi. Kondisi di dalam *cryostat* harus optimal, meliputi :

- Temperatur blok harus tepat sebelum jaringan dipotong
- Kerja mikrotom harus baik
- Penyesuaian *anti-roll plate* harus tepat

(Bancroft dan Gamble, 2002).

Jaringan yang dibekukan harus dalam keadaan segar dan secepat mungkin dibekukan. Apabila pembekuannya lambat dapat menyebabkan distorsi dan akan terbentuk artefak kristal es pada jaringan. Ketebalan jaringan yang dianjurkan untuk teknik potong beku adalah 6 mikron. Pada ketebalan ini zat warna akan diserap dengan baik dan sediaan akan mudah untuk dibaca sehingga ahli patologi akan dapat mengumpulkan banyak informasi. Pemotongan yang lebih tipis akan menyebabkan pewarnaan yang pucat karena zat warna kurang terserap dan akan banyak bagian yang tidak dapat dibaca (Michael *et al*, 1995).

Metode pewarnaan yang paling sering digunakan adalah modifikasi hematoksilin yang dikombinasikan dengan eosin. Prosedur pewarnaan sama seperti metode lainnya yang memakan waktu 1-2 menit. Pewarnaan yang lebih cepat adalah polikromatik metilen biru yang membutuhkan waktu 1-2 detik.

Biasanya cara pemeriksaan potong beku yang dilakukan di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Dr. Saiful Anwar Malang adalah sebagai berikut :

- Penerimaan bahan, meliputi identitas bahan, identitas penderita, identitas patologik, dan identitas pengirim.
- Pemotongan bahan makros kemudian potongan jaringan diletakkan di atas *specimen disk*.
- Ditetesi dengan cairan *embedding medium* secukupnya dan masukkan pada alat *cryocut*.
- Ditutup dengan *quick freeze shelf* agar jaringan cepat membeku, tunggu 2-4 menit.
- Jaringan yang sudah membeku diambil dan dipasang pada mikrotom, potong permukaan jaringan sampai rata.
- Pasang plastik *roll* pada pisau mikrotom dan potong satu per satu, ambil irisan jaringan terbaik yang berada di atas pisau mikrotom dengan gelas objek yang kering, kemudian masukkan ke alkohol fiksasi, biarkan 1 menit.
- Jaringan diambil dari alkohol fiksasi dengan pinset dan rendam pada waskom berisi air sebentar, ambil dan rendam pada cat HE kurang lebih 1 menit, celup dan cuci dengan alkohol I,II,III, hisap dengan kertas saring, kemudian celup dan cuci dengan *xylo* I, II dan tetesi *entelen*, tutup dengan gelas objek, keringkan sebentar.
- Sediaan siap untuk diperiksa.

(Protap, 2000).

2.7.6 Keterbatasan Potong Beku

Potong beku adalah salah satu prosedur yang penting dan sulit yang dilakukan oleh ahli patologi selama berpraktek. Prosedur ini membutuhkan pengalaman pengetahuan ilmu kedokteran klinis dan patologi, kapasitas untuk membuat keputusan yang cepat di dalam tekanan, penilaian yang baik, sikap yang konservatif tetapi tidak berlebihan, kesadaran akan keterbatasan metode ini. Ada empat alasan keterbatasan potong beku, yaitu sampel salah, terbentuknya artefak kristal es, kekurangan pelajaran khusus, dan keterbatasan konsultasi (Michael *et al*, 1995).

2.7.6.1 Keterbatasan Waktu

Teknik potong beku harus dilakukan dengan cepat untuk mendapatkan diagnosa yang cepat pula. Hal yang perlu dilakukan agar tidak terjadi kesalahan dalam mendiagnosa atau membaca hasil potong beku adalah : percaya diri, keterampilan yang cukup, dan menjalin hubungan baik dengan rekan kerja ahli bedah. Jika seorang ahli patologi memiliki keterampilan dan pengalaman dalam melakukan potong beku, waktu yang dibutuhkan untuk mengambil jaringan, mewarnai, dan membaca slide hanya beberapa menit saja. Bagi ahli patologi yang berpengalaman proses ini dapat dilakukan dalam 10 menit (Michael *et al*, 1995).

2.7.6.2 Keterbatasan Pewarnaan Khusus

Pada saat ini dapat dikatakan malpraktek apabila mendiagnosa limfoma, sarkoma, dan semua kanker yang memiliki gambaran yang mirip dengannya tanpa pewarnaan immunoperoksidase untuk melihat ekspresi gen.(Michael *et al*, 1995).

2.7.6.3 Keterbatasan Konsultasi

Ketika melakukan pemeriksaan, seorang ahli patologi sendirian di dalam ruangan potong beku dengan hanya ditemani buku untuk membantu pekerjaannya (Michael *et al*, 1995).

2.7.6.4 Terbentuknya artefak kristal

Sudah merupakan sifat kimiawi air, bahwa air akan memperluas pembekuan dalam pembentukan ikatan hidrogen. Oleh karena itulah es akan mengapung. Seperti pada umumnya artefak dalam ilmu patologi, diperlukan pengenalan artefak yang berada di sekitar objek yang hendak diperiksa dengan baik, sehingga tetap dapat membaca slide dengan benar (Michael *et al*, 1995).

