

**NILAI DIAGNOSTIK BIOPSI ASPIRASI JARUM HALUS UNTUK
MEMBEDAKAN TUMOR JINAK DAN TUMOR GANAS TIROID
DENGAN BAKU EMAS HISTOPATOLOGI**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



Oleh:

Dewi Ratih Muslimah Samudra Putri

145070107111011

PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2018

DAFTAR ISI

Halaman

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan.....	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Gambar	xiv
Daftar Lampiran	xvii
Daftar Singkatan	xviii

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum	5

2.4.2	Jenis Tumor Ganas Tiroid	33
2.4.2.1	<i>Papillary Carcinoma</i>	35
2.4.2.2	<i>Follicular Carcinoma</i>	37
2.4.2.3	<i>Medullary Carcinoma</i>	39
2.4.2.4	<i>Anaplastic Carcinoma</i>	40
2.4.3	Klasifikasi Derajat Keganasan	42

BAB 3 KERANGKA KONSEP

3.1	Kerangka Konsep	45
-----	-----------------------	----

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1	Rancangan Penelitian	48
4.2	Populasi Sampel Penelitian	48
4.2.1	Populasi Penelitian	48
4.2.2	Sampel Penelitian	49
4.2.3	Kriteria Inklusi	49
4.2.4	Kriteria Eksklusi	50
4.3	Waktu dan Tempat Penelitian	50
4.3.1	Tempat Penelitian	50
4.3.2	Waktu Penelitian	50
4.4	Variabel Penelitian	50
4.5	Definisi Operasional	53
4.6	Alat dan Bahan	53
4.7	Metode Pengumpulan Data	53
4.8	Pengolahan Data	54

4.9 Alur Penelitian	55
---------------------------	----

BAB 5 HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Sampel Penelitian	56
---	----

5.2 Gambaran Sitologi BAJAH Tumor Tiroid	59
--	----

5.3.1 Pleomorfisme	60
--------------------------	----

5.3.2 Nukleoli Prominen	61
-------------------------------	----

5.3.3 <i>Nuclear Cytoplasmic Ratio</i>	62
--	----

5.3.4 Gambaran Kromatin	64
-------------------------------	----

5.3.5 Morfologi Populasi	66
--------------------------------	----

5.3.6 Gambaran Sitologi Jumlah Koloid	67
---	----

5.3.7 Jumlah Sel	68
------------------------	----

5.3 Analisis Statistik	70
------------------------------	----

5.3.1 Nilai Diagnostik BAJAH tanpa Sistem Skor	70
--	----

5.3.2 Kurva ROC	71
-----------------------	----

5.3.3 <i>Area Under Curve (AUC)</i>	72
---	----

5.3.4 Penentuan Titik Potong Skor BAJAH dengan Kurva ROC	73
---	----

5.3.5 Nilai Diagnostik BAJAH dengan <i>Cut-off</i> ≥ 4	74
---	----

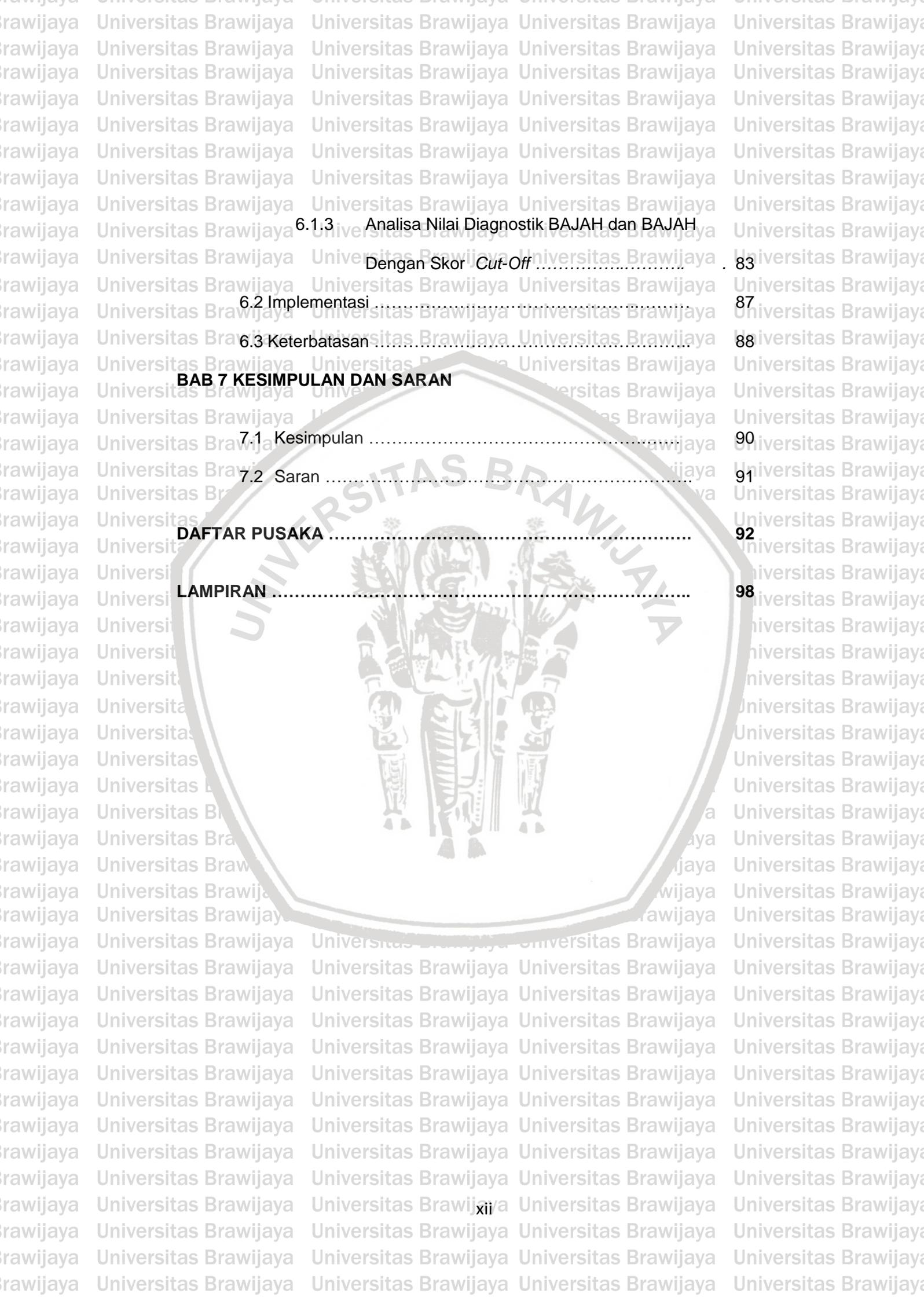
5.3.6 Nilai Diagnostik BAJAH dengan <i>Cut-off</i> ≥ 5	75
---	----

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan	77
----------------------	----

6.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian	77
---	----

6.1.2 Perbedaan Gambaran BAJAH pada Tumor Jinak dan Ganas Tiroid	78
---	----



6.1.3 Analisa Nilai Diagnostik BAJAH dan BAJAH Dengan Skor <i>Cut-Off</i>	83
--	----

6.2 Implementasi	87
------------------------	----

6.3 Keterbatasan	88
------------------------	----

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan	90
----------------------	----

7.2 Saran	91
-----------------	----

DAFTAR PUSAKA	92
----------------------------	-----------

LAMPIRAN	98
-----------------------	-----------



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**NILAI DIAGNOSTIK BIOPSI ASPIRASI JARUM HALUS UNTUK MEMBEDAKAN
TUMOR JINAK DAN TUMOR GANAS TIROID DENGAN BAKU EMAS
HISTOPATOLOGI**

Oleh:

Dewi Ratih Muslimah Samudra Putri
NIM: 145070107111011

Telah diuji pada

Hari : Kamis
Tanggal : 15 Maret 2018
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I



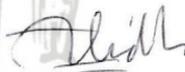
Dr. Ihda Dian Kusuma, M. Biomed
NIP. 20110684080820001

Pembimbing I/Penguji II



dr. Eviana Norahmawati, Sp. PA (K)
NIP.196910281997022001

Pembimbing II/Penguji III



dr. Alidha Nur Rakhmani M. Sc
NIP.2012018608162001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter,



Dr. Tri Wahyu Astuti, M. Kes., Sp. P (K)
NIP. 196310221996012001

ABSTRAK

Putri, Dewi Ratih Muslimah Samudra, 2018. **Nilai Diagnostik Biopsi Aspirasi Jarum Halus untuk Membedakan Tumor Jinak dan Tumor Ganas Tiroid dengan Baku Emas Histopatologi**. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Eviana Norahmawati, Sp. PA (K) (2) dr. Alidha Nur Rakhmani, S.ked.

Nodul tiroid adalah temuan klinis yang sering ditemui di masyarakat. Meskipun kasus keganasan dari sel epitel tiroid relatif jarang, tetapi karsinoma tiroid merupakan keganasan endokrin yang paling sering terjadi dari seluruh keganasan endokrin. Biopsi Aspirasi Jarum Halus adalah pemeriksaan awal yang dapat digunakan untuk mendiagnosa tumor jinak dan ganas tiroid. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai diagnostik FNAB untuk membedakan tumor jinak dan tumor ganas tiroid dengan baku emas histopatologi serta menentukan titik potong skor gambaran FNAB pada tumor jinak dan tumor ganas tiroid dengan baku emas histopatologi. Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Uji diagnostik menggunakan tabel 2x2 dan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) sehingga didapatkan nilai sensitivitas, spesifitas, akurasi dan AUC (*Area Under Curve*). Sampel terdiri dari 35 sampel. Sampel dibaca ulang dan diberi skor sesuai kriteria gambaran sitologi, kemudian Hasil total skor pada pembacaan FNAB akan dibandingkan dengan hasil diagnosis hasil histopatologi menggunakan aplikasi SPSS (*Statistical Package for the Social Science*). FNAB tanpa sistem skor memiliki nilai sensitivitas sebesar 77,78% , spesifitas 88,46%, dan akurasi sebesar 85,71% dengan nilai duga positif sebesar 70% dan nilai duga negatif sebesar 92%. *Skoring* FNAB dengan *cut-off* ≥ 5 memiliki nilai sensitivitas 66,67%, nilai spesifitas 100%, nilai duga positif 100%, nilai duga negatif 89,65% dan akurasi 91,42%. *Fine Needle Aspiration Biopsy* (FNAB) memiliki nilai diagnostik yang tinggi dengan nilai AUC sebesar 90,4% untuk membedakan tumor jinak dan tumor ganas tiroid dibandingkan dengan baku emasnya, yaitu histopatologi. Pemeriksaan FNAB dengan sistem *skoring* mempunyai nilai diagnostik yang lebih baik dibandingkan FNAB tanpa sistem *skoring* tetapi belum bisa menggantikan histopatologi sebagai baku emas

Kata kunci: Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJAH), Tumor Jinak Tiroid, Tumor Ganas Tiroid, Histopatologi, FNAB dengan Sistem *Skoring*.

ABSTRACT

Putri, Dewi Ratih Muslimah Samudra, 2018. **Diagnostic Value of Fine Needle Aspiration Biopsy for Distinguishing Benign and Malignant Tumor of Thyroid Confirmed by Histology Result.** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisor: (1) dr. Eviana Norahmawati, Sp. PA (K) (2) dr. Alidha Nur Rakhmani, S.ked.

Thyroid Nodules is a clinical finding that is commonly found in society. Even though cases of thyroid's epithelial cells' malignancy are thought as a rarity, thyroid carcinoma is an endocrine malignancy, of which, is considered relatively often in term of occurrence among other endocrine malignancies. The Fine Needle Aspiration Biopsy is an early examination that can be used to diagnose benign and malignant thyroid tumors. This research was conducted to examine the diagnostic value of FNAB which later would distinguish between malignant and benign thyroid tumors, and determine the cut off point score of FNAB on benign and malignant thyroid tumors, both with the gold standard of histopathology. This study was observational analytics in nature accompanied with cross sectional approach. The diagnostic test used 2x2 table and ROC (*Receiver Operating Characteristic*) curve to obtained sensitivity score, specificity, accuracy, and AUC (*Area Under Curve*). There were 35 samples used in this study. Each sample was reread and given scores according to the cytologic criterias, the total score results of FNAB readings would later be compared with diagnostic results of histopathology using SPSS. FNAB without scoring system had sensitivity value of 77.78%, specificity of 88.46% and 85.71% of accuracy with positive predictive value of 70% and negative predictive value of 92%. FNAB with cut off of ≥ 5 had 66.67% sensitivity value, specificity and positive predictive value of 100%, negative predictive value of 89.65%, and accuracy of 91.42%. Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) has high diagnostic value with the AUC value of 90.4% to distinguish between benign and malignant thyroid tumors compared to its gold standard, histopathology. FNAB examination with scoring system has a better diagnostic value in contrast of FNAB without scoring sytem, yet it is not able to replace histopathology as the gold standard.

Key Words: Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB), Benign Thyroid Tumor, Malignant Thyroid Tumor, Histopathology, FNAB Scoring System.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nodul tiroid adalah temuan klinis umum yang sering ditemui di masyarakat. Pada pemeriksaan menggunakan palpasi, nodul tiroid ditemukan 3% - 7%. Pada populasi umum dengan keganasan dari sel epitel tiroid relatif jarang yaitu 1% dari semua tumor ganas. (Gharib *et al.*, 2010; Elaraj, 2010; Kumar *et al.*, 2005) Meskipun begitu, karsinoma tiroid merupakan keganasan endokrin yang paling sering terjadi dari seluruh keganasan endokrin yaitu sekitar 90%. Pada tahun 2004, *Association Cancer Society* memperkirakan 22.500 kasus baru karsinoma tiroid ditemukan di Amerika Serikat, dengan perbandingan wanita dan pria 3:1. Dari seluruh kanker pada wanita, sekitar 1,7% adalah karsinoma tiroid dan hanya 0,5 % kejadian kanker tiroid pada pria. Laporan kasus baru tahunan karsinoma tiroid seluruh dunia bervariasi antara 0,5 sampai 10 tiap 100.000 penduduk. (Gharib *et al.*, 2016; Pacini dan De Groot, :2016) Di Jawa Timur khususnya di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang sendiri distribusi kasus tumor primer tiroid edisi 2012 sebesar 31 kasus dengan distribusi kasus pada wanita sebanyak 23 kasus dan menjadi urutan ke 7 sebagai tumor primer yang paling sering terjadi. (PUSDATIN KEMENKES RI, 2015; Badan Registrasi Kanker, 2012) Kanker tiroid banyak terjadi pada dewasa muda dan paruh baya, dan jarang terjadi pada anak-anak. (DeLellis dan Williams, 2002)

Nodul tiroid dapat dibagi menjadi 3 golongan berdasarkan penyebabnya, yaitu gangguan metabolik, imun, dan neoplasma. Contoh penyakit termasuk gangguan metabolik adalah hipertiroidisme dan hipotiroidisme. Contoh penyakit yang disebabkan imun adalah Hashimoto tiroiditis dan *de Quervain thyroiditis*.

(Kumar *et al.*, 2005; Gherardi, 2009; Orell dan Jayaram, 2012) Neoplasma tiroid adalah massa jaringan abnormal yang berasal dari tiroid. Etiologi tumor tiroid dapat disebabkan beberapa hal seperti terpapar radiasi, kadar TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) dan konsumsi iodin. Neoplasma tiroid dibagi menjadi dua yaitu tumor jinak dan ganas. Secara umum yang membedakan tumor jinak dan tumor ganas tiroid adalah karakteristik dasar dari tumor jinak dan ganas itu sendiri, seperti perlekatan tumor pada permukaan yang dipijaknya, gambaran makroskopis dan mikroskopis, kemampuan metastasis, invasif atau tidak, dan kecepatan pertumbuhannya. Persamaan dari tumor jinak dan ganas tiroid adalah sebagian besar berasal dari sel folikel tiroid, kecuali karsinoma medular yang berasal dari sel parafolikular C. (Kumar *et al.*, 2005; DeLellis dan Williams, 2002)

Penegakan diagnosis klinis tumor tiroid diawali dengan anamnesis, pemeriksaan fisik baik umum maupun lokal, laboratorium rutin dan tes penentuan status fungsi seperti pemeriksaan kadar TSH, pemeriksaan spesifik dengan pencitraan seperti ultrasonografi, *Computed Tomography* (CT scan) atau *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), kemudian Pemeriksaan Patologi untuk pengambilan contoh jaringan tumor hasil operasi. (DeLellis dan Williams, 2002;

Desen, 2011)

Pengambilan contoh jaringan tumor untuk pemeriksaan patologi secara umum dapat dilakukan dengan dua cara yaitu biopsi terbuka atau biopsi tertutup.

Pada tumor tiroid tidak dapat dilakukan biopsi terbuka karena resiko metastasis yang tinggi. Oleh sebab itu, diagnosis pasti didapat dari pemeriksaan histopatologi hasil operasi. Biopsi tertutup dapat dilakukan menggunakan teknik CNB/BAJAH (*Core Needle Biopsy / Biopsi Aspirasi Jarum Halus*) dengan pengambilan sedikit sampel. (Basuki dkk., 2015; Orell dan Jayaram, 2012; Desen, 2011)

Metode histopatologi memiliki kelebihan yaitu memperoleh spesimen yang lebih banyak sehingga akurasi diagnosa sangat tinggi. Meskipun demikian pemeriksaan ini juga mempunyai banyak kekurangan, antara lain: teknik lebih sulit sehingga membutuhkan tenaga yang terlatih, mahal, pemrosesan sediaan membutuhkan waktu lebih lama, dapat menimbulkan infeksi, jaringan parut, resiko kontaminasi ke jaringan sekitar, dan secara teknis tidak memungkinkan untuk mengambil sampel multipel dari beberapa tempat. (Desen, 2011; Basuki dkk., 2015) Pemeriksaan BAJAH merupakan salah satu metode pemeriksaan patologi untuk pemeriksaan awal dan dapat dilakukan dengan bantuan ultrasonografi untuk mendapatkan sampel yang representatif. (DeLellis dan Williams, 2002; Desen, 2011) Teknik ini memiliki kelebihan yaitu mudah dilakukan, tidak menimbulkan banyak komplikasi, ekonomis, lokasi pengambilan sampel dapat multipel, cepat, akurasi tinggi bila dilakukan oleh patolog berpengalaman, dan dapat dilakukan pada pasien rawat inap maupun rawat jalan. Teknik ini memiliki nilai sensitivitas sebesar 93,4%, nilai duga positif keganasan sebesar 98,6% dan spesifitas sebesar 74,9%. Meskipun begitu, teknik ini juga memiliki beberapa kekurangan seperti sedikitnya spesimen yang berupa kelompok sel dan sebaran sel yang tidak dapat dilihat arsitekturnya sehingga lebih sulit untuk dilakukan diagnosa, selain itu dibutuhkan pengalaman

dan keahlian yang cukup dari seorang sitopatolog untuk dapat mendiagnosa dengan tepat karena terdapat banyak kemiripan morfologi gambaran sitologi tumor jinak dan ganas. (Desen, 2011; Basuki dkk., 2015; Orell dan Jayaram, 2012; Tamhane dan Gharib, 2015; Widarso dkk., 2015)

Pada pemeriksaan BAJAH dapat dilihat gambaran sitologi dari sampel. Beberapa gambaran sitologi tumor jinak tiroid adalah tidak pleomorfik, tidak didapatkan nukleoli prominen, gambaran kromatin halus dan rata, rasio N:C kurang dari 1:1, morfologi populasi beragam dan tidak hiperseluler. Gambaran sitologi tumor ganas tiroid antara lain didapatkan pleomorfisme, nukleoli prominen, kromatin bergumpal dan kasar, rasio N:C mendekati atau sama dengan 1:1, morfologi populasi seragam dan hiperseluler. (Orell dan Jayaram, 2012; Gherardi, 2009)

Melihat dari kelebihan pemeriksaan BAJAH dibandingkan dengan histopatologi, tentu metode ini seharusnya lebih disukai, akan tetapi karena sedikitnya spesimen yang didapat ditambah lagi banyak kemiripan morfologi yang mempersulit patalog untuk menegakkan diagnosis sehingga sampai saat ini pemeriksaan histopatologi masih menjadi baku emas dalam menegakkan diagnosis tumor tiroid.

Pemeriksaan yang tepat, cepat dan akurat tentu sangat dibutuhkan dalam menegakkan diagnosis tumor tiroid, dengan begitu penatalaksanaan dapat segera dilakukan. Pada kasus tumor tiroid memang jarang berupa keganasan, tetapi banyaknya kasus terutama yang terjadi pada usia produktif dan melihat dari kelebihan FNAB dibandingkan dengan pemeriksaan biopsi terbuka yang lain membuat hal ini penting untuk diteliti, ditambah lagi selama ini belum pernah

dilakukan penelitian terhadap kriteria morfologi sitologi yang mempengaruhi ketepatan diagnosa BAJAH dalam mendiagnosa tumor tiroid. Maka dari itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui nilai diagnostik, akurasi, nilai sensitivitas, spesifisitas, kriteria morfologi sitologi pembeda tumor jinak dan tumor ganas tiroid pada pemeriksaan sitologi BAJAH menggunakan sistem skor dibandingkan histopatologi sebagai baku emas dengan harapan dapat memberikan dasar dalam mengevaluasi tumor tiroid dan memberikan keuntungan dalam ketepatan diagnosis dan kenyamanan pasien.

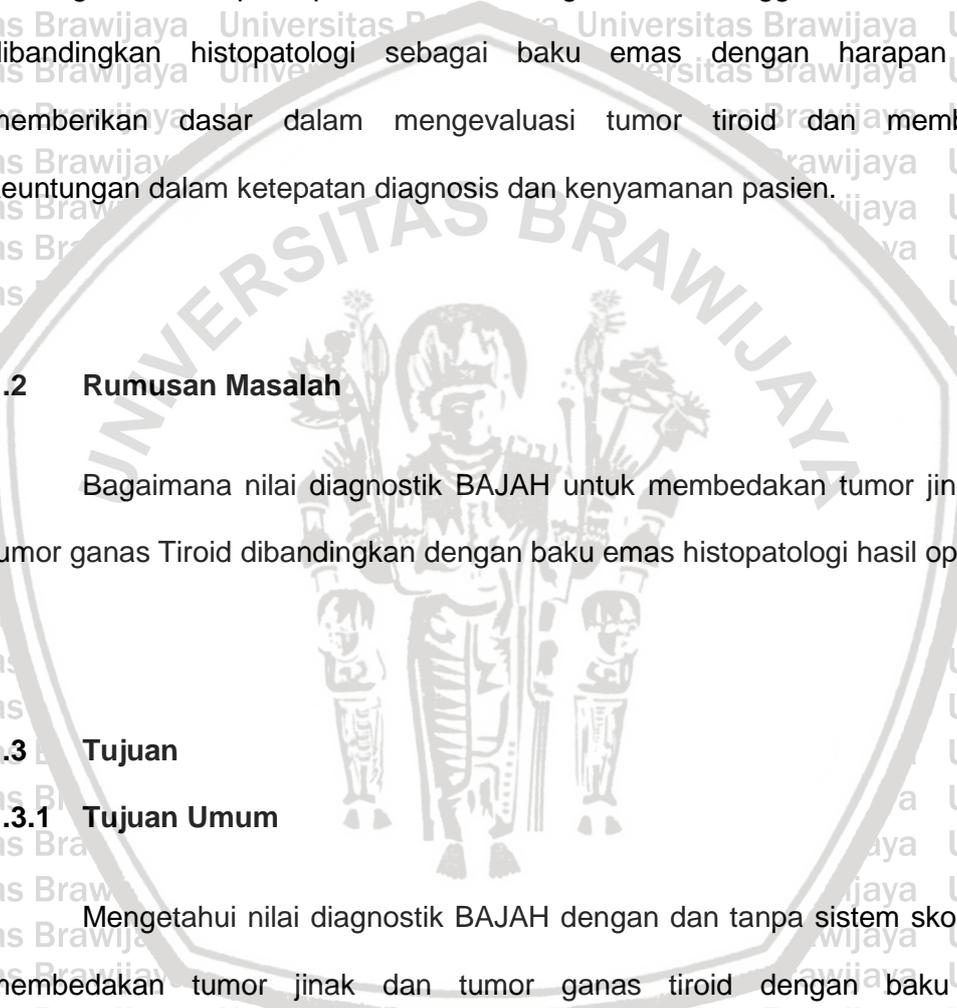
1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana nilai diagnostik BAJAH untuk membedakan tumor jinak dan tumor ganas Tiroid dibandingkan dengan baku emas histopatologi hasil operasi?.

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui nilai diagnostik BAJAH dengan dan tanpa sistem skor untuk membedakan tumor jinak dan tumor ganas tiroid dengan baku emas histopatologi.



1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui sensitivitas dan spesifisitas BAJAH dengan dan tanpa sistem skor dalam diagnostik tumor tiroid.
2. Mengetahui nilai duga positif dan nilai duga negatif BAJAH dengan dan tanpa sistem skor dalam pemeriksaan tumor tiroid.
3. Mengetahui akurasi BAJAH dengan dan tanpa sistem skor dalam penegakan diagnosis tumor tiroid.
4. Mengetahui titik potong skor gambaran BAJAH pada tumor ganas dan jinak tiroid dengan baku emas histopatologi.
5. Mengetahui gambaran sitologi dan kriteria morfologi yang berperan penting dalam menentukan ketepatan diagnosis.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat di Bidang Akademis

Menambah pengetahuan tentang pemeriksaan BAJAH yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis tumor tiroid.

1.4.2 Manfaat di Bidang Praktis

1. Mengetahui kriteria morfologi sitologi yang diharapkan dapat menjadi dasar untuk membedakan tumor jinak dan tumor ganas tiroid.
2. Menjadi masukan pada penelitian tentang BAJAH tumor tiroid.

3. Dapat memberikan informasi tentang sensitifitas, spesifitas, dan akurasi pemeriksaan BAJAH tumor tiroid.
4. Dapat memberikan informasi tentang hal-hal yang dapat menyebabkan terjadinya positif palsu pada pemeriksaan BAJAH tumor tiroid.
5. Dapat memberikan informasi tentang hal-hal yang dapat menyebabkan terjadinya negatif palsu pada pemeriksaan BAJAH tumor tiroid.
6. Mampu menilai performa BAJAH untuk membantu dalam mendiagnosis tumor tiroid.
7. Dapat mengevaluasi ketepatan diagnosis patologi dalam melakukan pemeriksaan BAJAH tumor tiroid.

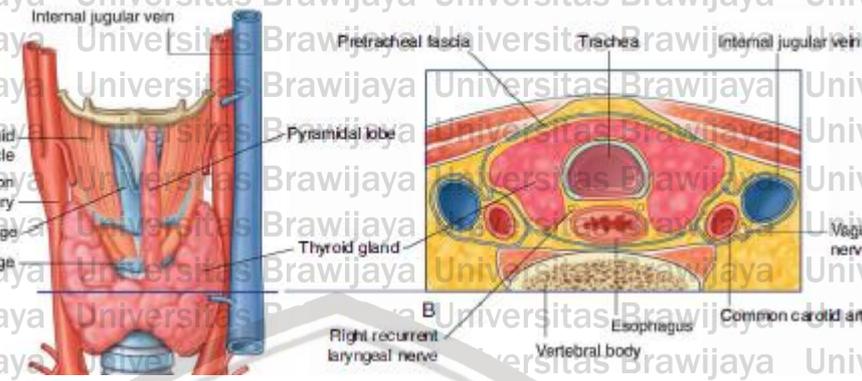


BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kelenjar Tiroid

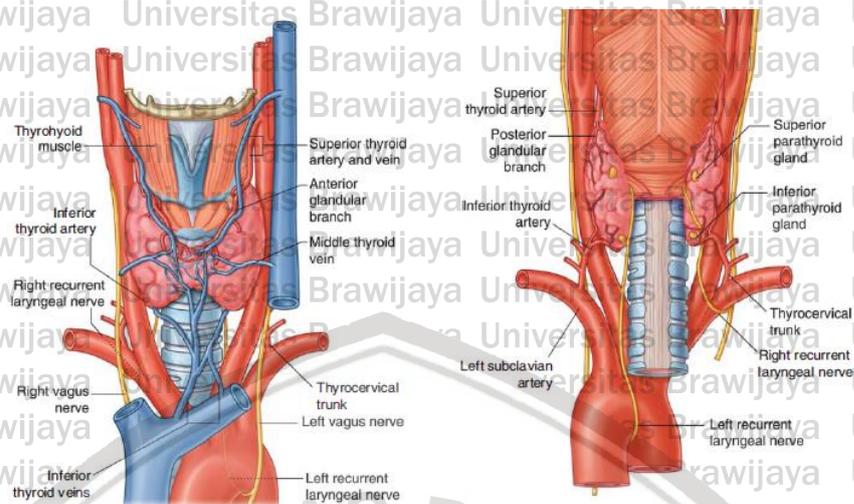
Kelenjar tiroid adalah kelenjar endokrin yang menghasilkan tiroksin yang sangat penting untuk mengatur metabolisme tubuh. Kelenjar ini terletak di bagian anterior leher, dibawah dan lateral dari kartilago tiroid. Kelenjar tiroid dimulai sebagai pertumbuhan pada daerah faring yang kemudian bermigrasi kearah kaudal menuju posisi akhir seiring dengan berjalannya perkembangan. Kelenjar tiroid berukuran besar, terdiri dari 2 lobus lateral dan dihubungkan oleh *isthmus* yang melewati permukaan anterior dari cincin trakea kedua dan ketiga. Lobus lateral menutupi permukaan anterolateral trakea, kartilago krikoid 5 - 9, dan bagian bawah dari kartilago tiroid. Kelenjar ini berada di dalam dari otot sternohioid, sternotiroid, dan omohioid. Tiroid termasuk kompartemen viseral di leher. Kompartemen ini juga berisi faring, trakea, dan esofagus yang dibungkus oleh selubung lapisan pretrakeal. Tiroid muncul sebagai *median outgrowth* dari dasar faring didekat basis lidah. Foramen cecum pada lidah adalah asal dan saluran *thyroglossal* adalah tanda migrasi dari kelenjar tiroid menuju lokasi akhirnya. Saluran *thyroglossal* biasanya menghilang pada perkembangan awal.

(Drake et al., 2015)



Gambar 2.1 Kelenjar Tiroid: a. anterior view b. transverse view (Drake, 2015)

Kelenjar tiroid mendapat vaskularisasi dari 2 arteri yaitu Arteri Tiroid Superior dan Arteri Tiroid Inferior. Arteri Tiroid Superior adalah cabang pertama dari Arteri Karotid Eksterna. Arteri ini berjalan melewati batas lateral dari otot tirohoid untuk mencapai bagian superior dari lobus lateral dan terbagi menjadi cabang glandular anterior dan posterior. Cabang anterior akan beranastomosis dengan cabang anterior pada sisi yang lain melewati isthmus, sedangkan cabang posterior akan beranastomosis dengan Arteri Tiroid Inferior. Arteri Tiroid Inferior adalah cabang dari trunkus tiroservikal yang berasal dari bagian pertama Arteri Subklavia. Perjalanan arteri ini naik sepanjang medial dari otot *scalene anterior*, melewati *posterior carotid sheath* dan mencapai bagian inferior lobus lateral kemudian terbagi menjadi cabang inferior yang mensuplai dan beranastomosis dengan cabang posterior dari Arteri Tiroid Superior dan cabang *ascending* yang mensuplai kelenjar paratiroid. Vena Tiroid Superior mendapat suplai dari Arteri Tiroid Superior. Vena Tiroid Inferior dan Medial menerima darah dari arteri yang lainnya. Vena Tiroid Superior dan medial akan bermuara pada Vena Jugularis Interna, sedangkan Vena Tiroid Inferior akan menuju Vena *Brachiocephalic* dextra dan sinistra. (Drake *et al.*, 2015)



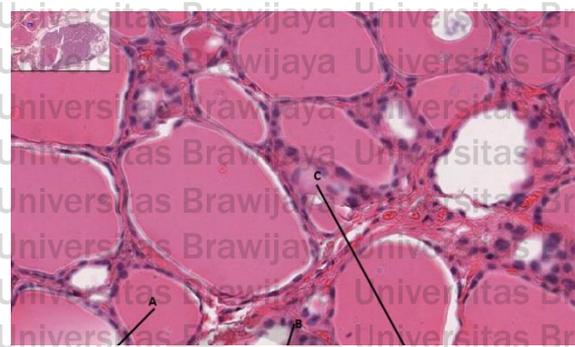
Gambar 2.2 Vaskularisasi Tiroid Bagian Anterior dan Posterior
(Drake *et al.*, 2015)

Kelenjar tiroid dibungkus kapsul jaringan ikat fibrous lalu terbagi menjadi bagian-bagian yang lebih kecil yaitu lobus, lobulus, dan folikel. Folikel atau disebut juga sel folikular adalah unit fungsional dari kelenjar tiroid yang terdiri dari kumpulan sel-sel yang mengelilingi massa koloid. Sel folikular berfungsi mensintesis dan mensekresi hormon tiroid. Morfologi sel folikular dapat berbentuk kubus, kubus rendah atau pipih ataupun silindris tergantung aktivitas kelenjar. Apabila kelenjar aktif sel folikular akan berbentuk kuboid-silindris dengan koloid sedikit, kelenjar normal akan berbentuk kuboid dengan jumlah koloid normal, dan apabila kurang aktif akan berbentuk kuboid-pipih dengan jumlah koloid lebih banyak. (Nussey S dan Saffron W, 2001)

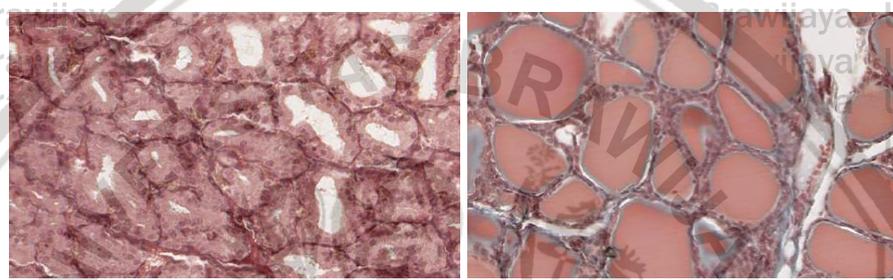
Tabel 2.1 Perbedaan Hipertiroid, Eutiroid, dan Hipotiroid

	Folikel aktif (hipertiroid)	Folikel normal (eutiroid)	Folikel tidak aktif (hipotiroid)
Bentuk sel	Kuboid-kolumnar	Kuboid	Kuboid-pipih
Jumlah koloid	Sedikit	Normal	Banyak
Fungsi	Meningkat	Normal	Menurun
Tanda	Exophthalmus		

Sel parafolikular memiliki ukuran yang lebih besar dari sel folikular dan tercat lebih pucat. Morfologi sel parafolikular dapat berbentuk lonjong ataupun bervariasi. Jumlah sel ini lebih sedikit dibandingkan sel folikular. Pada pengecatan, warna sel parafolikular lebih asidofil. Pada hasil aspirat normal didapatkan hapusan dengan latar bahan koloid berwarna biru, violet, atau pink dan sel epitel folikular sitoplasma berwarna biru pucat dengan batas tegas. Fungsi sel ini adalah mensintesis kalsitonin. Lokasi sel parafolikular terletak diantara sel-sel folikular atau jaringan ikat interfolikel. Massa koloid berisi *tri-iodothyronine* (T3) dan *thyroxine* (T4). Dalam massa koloid tiroglobulin berikatan dengan glikoprotein beriodin yang belum aktif. (Nussey S dan Saffron W, 2001; Jayaram dan Orell, 2012)



Gambar 2.3 Histologi Kelenjar Tiroid: a. koloid b.sel folikular c. sel para folikular (Pacini dan De Groot:2016)



Gambar 2.4 (a) Kelenjar Tiroid Hiperaktif (b) Kelenjar Tiroid Hipoaktif (Pacini dan De Groot:2016)



Gambar 2.5 (a) Kelenjar Tiroid Normal (b) Batas Kelenjar Tiroid dan Paratiroid (Pacini dan De Groot:2016)

2.2 Tumor Tiroid

Tumor tiroid adalah tumor yang berasal dari kelenjar tiroid. Berupa massa jaringan abnormal. Dapat berupa tumor jinak maupun ganas yang memiliki gambaran khas. (Desen, 2011)

Nodul tiroid dapat dibagi menjadi 3 golongan berdasarkan penyebabnya. Yaitu gangguan metabolik, autoimun, dan neoplasma. Beberapa penyakit yang masuk kedalam gangguan metabolik adalah hipertiroidisme, hipotiroidisme, nontoksik goiter difusa, dan multinodular goiter. Beberapa penyakit yang disebabkan karena autoimun adalah Hashimoto tiroiditis, de Quervain tiroiditis, dan tiroiditis limfositik subakut. (kumar *et al.*, 2005, Gherardi, 2009) Neoplasma tiroid dapat dibagi menjadi dua yaitu tumor jinak dan tumor ganas. Tumor Jinak tiroid adalah tumor dengan gambaran makroskopis relatif tenang, tidak menyebar dan terlokalisir, sedangkan tumor ganas tiroid adalah tumor yang melekat erat kesemua permukaan yang dipijak, dapat metastasis dan merusak jaringan sekitarnya. (Kumar *et al.*, 2005) Beberapa contoh tumor jinak tiroid adalah Nodular Koloid Goiter dan Adenoma Folikular, sedangkan contoh tumor ganas tiroid adalah Karsinoma Papilar, Karsinoma Folikular dan Karsinoma Medular. (DeLellis dan Williams, 2002; kumar *et al.*, 2005, Gherardi, 2009)

Secara umum yang membedakan tumor jinak dan tumor ganas tiroid adalah Karakteristik dasar dari tumor jinak dan ganas itu sendiri, seperti perlekatan tumor pada permukaan yang dipijaknya, gambaran makroskopis dan mikroskopis, kemampuan metastasis, invasif atau tidak, dan kecepatan pertumbuhannya. Persamaan dari tumor jinak dan ganas tiroid adalah sebagian besar berasal dari sel folikel tiroid, kecuali karsinoma medular yang berasal dari sel parafolikular C. (Kumar *et al.*, 2005; DeLellis dan Williams, 2002)

2.2.1 Etiologi, Patogenesis dan Faktor Resiko Tumor Tiroid

Perkembangan karsinoma tiroid papilar dipengaruhi oleh lingkungan, genetik, dan faktor hormonal. Faktor lingkungan dibagi menjadi efek genotoksik contohnya kerusakan DNA karena radioaktif iodine dan nongenotoksik contohnya stimulasi TSH hasil dari defisiensi iodine. Radiasi pada usia anak-anak merupakan faktor resiko utama terjadinya keganasan tiroid terutama pada tipe papilar. Selain itu, radiasi juga menjadi faktor penyebab untuk adenoma folikular dan karsinoma folikular, meskipun karsinoma folikular lebih jarang terjadi dari karsinoma papilar. (DeLellis dan Williams, 2002)

Karsinoma folikular biasanya dikaitkan dengan defisiensi iodine, selain itu defisiensi iodine dan pengaruh genetik juga dapat dikaitkan dengan riwayat nodular goiter. Kerja iodine dapat dilihat dari efek stimulasi pertumbuhan dari level TSH yang tinggi, hal ini mendukung pengamatan bahwa pada karsinoma tiroid dengan peningkatan TSH biasanya merupakan tipe folikular. (DeLellis dan Williams, 2002)

Faktor resiko untuk keganasan nodular tiroid dibagi menjadi: *low risk* yaitu masa kistik, *hot scan*, resolusi sempurna pada respon supresi tiroid, *intermediate* yaitu wanita, riwayat keluarga dengan nodul tiroid, massa multipel, *warm scan*, FNA (-), respon parsial pada supresi dan *high risk* pada lansia atau anak-anak, massa solid, tidak merespon dengan supresi, terpapar dosis kecil radiasi pada masa kanak-kanak, adanya pertumbuhan massa, FNA (+), dan *cervical adenopathy*. (DeLellis dan Williams, 2002)

2.2.2 Epidemiologi dan Klasifikasi

Nodul tiroid adalah temuan klinis umum yang sering ditemui di masyarakat. Pada pemeriksaan menggunakan palpasi, nodul tiroid ditemukan 3%-7%. Pada populasi umum (Gharib *et al.*, 2010; Elaraj, 2010) Menurut WHO kanker tiroid diperkirakan sekitar 1% dari semua keganasan di negara berkembang dengan angka kejadian baru tahunan sekitar 122.000 kasus diseluruh dunia. (DeLellis dan Williams, 2002)

Secara nasional prevalensi penyakit kanker pada penduduk semua umur di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 1,4% atau diperkirakan sekitar 347.792 orang. Provinsi DI Yogyakarta memiliki prevalensi tertinggi untuk penyakit kanker yaitu sebesar 4,1%. Jumlah penderita berdasarkan estimasi kanker terbanyak adalah di provinsi Jawa Tengah dan Jawa Timur yaitu sekitar 68.638 dan 61.230 orang. Di Jawa Timur khususnya di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang sendiri distribusi kasus tumor primer tiroid sebesar 31 kasus dengan distribusi kasus pada wanita sebanyak 23 kasus dan menjadi urutan ke 7 sebagai tumor primer yang paling sering terjadi. (PUSDATIN KEMENKES RI, 2015; Badan Registrasi Kanker, 2012)

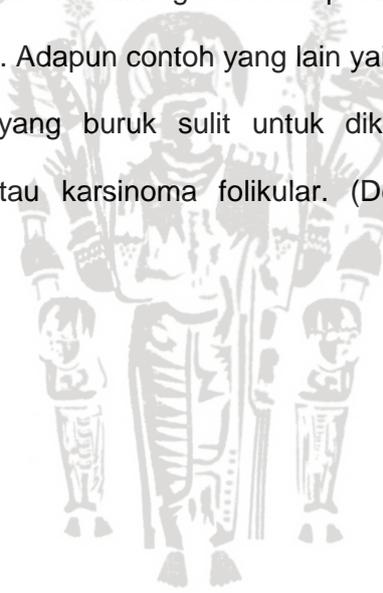
Kanker tiroid sering terjadi pada dewasa muda dan paruh baya, dan jarang terjadi pada anak-anak. Umur rata-rata saat didiagnosis adalah pertengahan 40 tahun sampai awal 50 tahun untuk tipe papilar, 50 tahun untuk tipe folikular dan medular, dan 60 tahun termasuk jarang untuk tipe dengan diferensiasi buruk dan *undifferentiated*. Pada beberapa studi didapatkan bahwa kanker tiroid 2 - 4 kali lebih sering pada wanita dibanding laki-laki diperkirakan karena gen spesifik pada elemen reseptor sex *hormone* yang berperan dalam

patogenesis. Faktor reproduktif lainnya seperti umur saat *menarche* berhubungan dengan karsinoma tiroid papilar, tetapi efeknya sangat lemah.

(DeLellis dan Williams, 2002)

WHO mengklasifikasikan tumor tiroid berdasarkan gambaran histologi tumor itu sendiri. Pada karsinoma tiroid dipisahkan dalam grup besar yaitu papilar, folikular, medular, dan anaplastik berdasarkan morfologi dan gambaran klinisnya. Pada penegakkan diagnosis terkadang diperlukan klarifikasi lebih lanjut

karena gambaran yang mirip pada hasil pemeriksaan, sebagai contoh karsinoma papilar variasi folikular memiliki gambaran perubahan onkogen yang mirip dengan tumor folikular. Adapun contoh yang lain yaitu gambaran karsinoma tiroid dengan diferensiasi yang buruk sulit untuk diketahui apakah berasal dari karsinoma papilar, atau karsinoma folikular. (DeLellis dan Williams, 2002; Neiderhuber, 2014)



Thyroid Carcinoma	
Papillary carcinoma	8260/3
Follicular carcinoma	8330/3
Poorly Differentiated Carcinoma	
Undifferentiated (anaplastic) carcinoma	8020/3
Squamous cell carcinoma	8070/3
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia	8480/4
Mucinous carcinoma	8345/3
Medullary carcinoma	8346/3
Mixed medullary and follicular cell carcinoma	8588/3
Spindle cell tumour with thymus-like differentiation	8589/3
Carcinoma showing thymus-like differentiation	
Thyroid Adenoma and related tumours	
Follicular adenoma	8330/0
Hyalinizing trabecular tumour	8336/0
Other Thyroid Tumours	
Teratoma	9080/1
Primary lymphoma and plasmacytoma	
Ectopic thymoma	8580/1
Angiosarcoma	9120/3
Smooth muscle tumours	
Peripheral nerve sheath tumours	
Paraganglioma	8693/1
Solitary fibrous tumours	8815/0
Follicular dendritic cell tumour	9758/3
Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Secondary tumours	

Gambar 2.6 Klasifikasi Tumor Tiroid Menurut WHO (DeLellis dan Williams, 2002)

2.2.3 Manifestasi klinis

Tumor tiroid tidak selalu dapat dideteksi dan tidak selalu menimbulkan gejala. Tumor tiroid apabila menimbulkan gejala umumnya dikarenakan toksikasi tiroid ataupun karena tekanan. Gejala kompresif atau tekanan muncul pada pasien dengan nodul tiroid yang besar, beberapa gejala yang muncul adalah penekanan terhadap trakea sehingga kesulitan bernafas, penekanan pada esophagus mengakibatkan kesulitan menelan, suara serak, sindroma horner, dan gangguan pada vena jugularis interna atau *innominate vein*. (Desen, 2011)

Gejala yang sering ditemukan pada tumor atau nodul tiroid sejak dini adalah adanya nodul keras dalam kelenjar tiroid dan ikut bergerak naik turun sesuai gerakan menelan. Ketika tumor membesar sampai batas tertentu, sering mendesak trakea hingga posisinya berubah disertai gangguan bernapas yang bervariasi intensitasnya. Ketika tumor menginfiltrasi trakea, dapat timbul dyspnea atau hemoptoe, bila mendesak esophagus dapat timbul disfagia, bila menginfiltrasi nervus laringeus rekuren dapat timbul suara serak. Pembesaran kelenjar limfe leher terjadi apabila tumor bermetastasis ke kelenjar limfe sehingga teraba pembesaran kelenjar limfe leher profunda superior, media, dan inferior. (Desen, 2011)

2.2.4 Penegakkan Diagnosis

2.2.4.1 Pemeriksaan Klinis

Pemeriksaan tumor atau nodul tiroid yang terpenting adalah dapat membedakan sifat nodul tersebut. Pada anamnesis harus menitik beratkan pada usia, jenis kelamin, riwayat paparan radiasi daerah kepala dan leher, ukuran dan laju pertumbuhan tumor di leher, ada tidaknya manifestasi sindrom karsinoid, riwayat keluarga dengan adenoma tiroid, kromafinoma, karsinoma medular tiroid, atau tumor endrokin multipel dan beberapa hal lainnya. (Gherardi, 2009; Desen, 2011)

Pemeriksaan fisik harus menitik beratkan pada jumlah, ukuran, bentuk, konsistensi, mobilitas, permukaan licin atau tidak, nyeri tekan, pergerakan sesuai gerakan menelan atau tidak, pembesaran kelenjar limfe, dan gerakan pita suara.

Pada pasien apabila terdapat kondisi berikut harus mewaspadai kemungkinan kanker tiroid: usia anak-anak dengan jenis kelamin laki-laki, bertambah membesar mendadak dalam waktu singkat, timbul gejala desakan, konsistensi tumor keras, permukaan kasar tidak rata, mobilitas tumor terbatas atau terfiksasi, pembesaran kelenjar limfe dan pada aspirasinya mengeluarkan cairan berwarna hijau rumput. (Gherardi, 2009; Desen, 2011)

2.2.4.2 Pemeriksaan Radiologi

Ultrasonografi mencakup USG biasa dan dopler warna. USG ini cukup sensitif untuk memeriksa ukuran dan jumlah tumor tiroid, ada tidaknya tumor, sifat tumor yang padat atau kistik, dan ada tidaknya kalsifikasi. Pada dopler warna dapat diketahui situasi aliran darah dalam tumor dan kelenjar limfe yang sangat membantu dalam diagnosis banding tumor ganas atau jinak. USG juga sangat membantu dalam pemeriksaan BAJAH. Pemeriksaan sinar X data menunjukkan kalsifikasi dalam tumor, kondisi desakan, pergeseran posisi dan penyempitan trakea, serta bayangan jaringan lunak prevertebral, kondisi batas inferior tumor berekstensi ke posterior sternum dan mediastinum. Pemeriksaan *CT-scan* menunjukkan lokasi, jumlah, kalsifikasi, struktur internal, dan batas. Pemeriksaan *CT-scan* dan MRI tidak menunjukkan hasil yang lebih baik daripada USG. (Desen, 2011; DeLellis dan Williams, 2002, Orell dan Sterrett, 2012)

2.2.3.3 Pemeriksaan Serologi

Mencangkup fungsi tiroid, TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*), T3 (Triiodotironin), dan T4 (Tiroksin). Kelainan kadar TSH jarang pada pasien keganasan walaupun peningkatan TSH dapat terjadi karena tiroiditis, dan beberapa pasien limfoma. TSH yang rendah dapat mengindikasikan adanya hipertiroidisme (toksik) nodul. Tiroglobulin dapat meningkat di sirkulasi pada karsinoma papilar maupun folikular tetapi dapat juga ditemukan pada kondisi jinak. Kadar TSH tidak berperan pada evaluasi pasien dengan tiroid nodular tetapi berperan pada pasien karsinoma tiroid metastatis atau rekuren yang menjalani tiroidektomi. Pengukuran kadar kalsitonin rutin digunakan untuk diagnosis dan *follow up* karsinoma medular. (Desen, 2011; DeLellis dan Williams, 2002)

2.2.3.4 Pemeriksaan Patologi Anatomi

Pemeriksaan patologi anatomi dengan histopatologi merupakan metode diagnostik pilihan dan merupakan *gold standard* dalam menentukan jenis nodul tiroid. Pemeriksaan ini bersifat invasif dengan mengambil seluruh jaringan untuk kemudian diperiksa menggunakan mikroskop oleh ahli patologi. Kelebihan teknik ini dibandingkan dengan biopsi aspirasi jarum halus adalah dapat memperoleh hasil lebih luas dan memperoleh sampel berupa jaringan sehingga didapatkan hasil yang lebih sensitif dan spesifik. Meskipun demikian, pemeriksaan ini juga mempunyai banyak kekurangan, antara lain: teknik biopsi lebih sulit sehingga membutuhkan tenaga yang terlatih, biaya lebih mahal, pemrosesan sediaan

membutuhkan waktu lebih lama, Selain itu tindakan yang dilakukan dapat menimbulkan infeksi, jaringan parut, resiko kontaminasi ke jaringan sekitar, dan secara teknis tidak memungkinkan untuk mengambil sampel multipel dari beberapa tempat. (Basuki dkk., 2015; Tamhane dan Gharib, 2015; Widarso dkk., 2015)

BAJAH (Biopsi Aspirasi Jarum Halus) dilakukan untuk pemeriksaan awal dan penegakkan diagnosis preoperatif dan bergantung pada ukuran nodul, gambaran pada ultrasonografi dan faktor resiko pasien. Prosedur ini memiliki kelebihan yaitu invasif minimal, mudah dilakukan, tidak menimbulkan banyak komplikasi, ekonomis, lokasi dapat multipel, cepat, akurasi tinggi bila dilakukan oleh patolog berpengalaman dan dapat dilakukan pada pasien rawat inap maupun rawat jalan. Teknik ini lebih disukai, aman, dan akurat. BAJAH sebagai alat diagnostik pada tumor tiroid memiliki sensitivitas sebesar 93,4%, nilai duga positif keganasan sebesar 98.6% dan spesifitas sebesar 74,9%. meskipun begitu teknik ini juga memiliki beberapa kekurangan seperti sedikit spesimen berupa kelompok dan sebaran sel yang tidak dapat dilihat arsitekturnya, sehingga lebih sulit untuk melakukan diagnosa. Pengalaman dan keahlian yang cukup dari seorang sitopatolog untuk dapat mendiagnosa dengan tepat juga sangat berpengaruh dalam BAJAH dikarenakan terdapat banyak kemiripan morfologi gambaran sitologi tumor jinak dan ganas. Nodul tiroid dengan bentukan limfonodi servikal yang mencurigakan terutama apabila ipsilateral harus dilakukan BAJAH begitu juga limfonodinya. (Gharib *et al.*, 2010; Orell dan Sterrett, 2012; Orell dan Jayaram, 2012)

2.3 Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJAH)

Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJAH) adalah suatu pemeriksaan terhadap sel-sel tumor dimana spesimen diperoleh dari aspirasi jaringan pada nodul yang terlokalisir menggunakan jarum halus berukuran 27G – 23 G. Tujuan dari prosedur ini adalah konfirmasi kecurigaan klinis kanker lokal atau metastasis tanpa intervensi operasi, membedakan lesi yang neoplastik dan non neoplastik, membedakan tumor ganas dan jinak, diagnosis cepat emergensi, dan menentukan *staging* tumor. Pemeriksaan BAJAH sangatlah bergantung dengan kemampuan dan pengalaman dari operator. (Orell dan Sterrett, 2012; Jayaram dan Orell, 2012, Gherardi, 2009; Basuki dkk., 2015)

Pemeriksaan ini adalah prosedur diagnosis yang paling efektif dan efisien untuk mempelajari nodul tiroid karena memiliki nilai sensitivitas 93,4%, nilai duga positif keganasan 98,6%, dan spesifitas 74,9%. (Jayaram dan Orell, 2012) Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar didapatkan akurasi BAJAH pada tumor tiroid sebesar 92,4% ,sensitivitas 93,4% , spesifitas 97,12%, Nilai duga positif 66,5% dan nilai duga negatif 93,52%. (Widarso *et al.*, 2015) Indikasi utama dilakukannya BAJAH pada tiroid adalah mengevaluasi nodul soliter untuk membedakan ganas dan jinak, mengevaluasi lesi tiroid difus untuk membedakan lesi inflamasi/autoimun dari goiter nodular, mengkonfirmasi dan mengkategorikan keganasan tiroid secara klinis, mendapat materi untuk *ancillary test/orgnostic parameters*, evaluasi nodul yang sudah dilakukan imaging dengan diameter nodul 1 – 1,5 cm yang dicurigai suatu keganasan. (Jayaram dan Orell, 2012; widarso dkk., 2015)

Menurut *Guidelines* dari ATA merekomendasikan BAJAH dilakukan pada semua nodul berukuran $>1 - 1,5$ cm. NCCN dan AACE/AME merekomendasikan BAJAH dilakukan pada semua nodul >1 cm atau <1 cm dengan kecurigaan menggunakan *ultrasound* dengan peningkatan *tracer uptake* pada PET scan atau pada pasien dengan faktor resiko kanker tiroid. (AACE/AAES, 2001; Gharib *et al.*, 2010) SRU merekomendasikan BAJAH pada nodul ≥ 1 cm yang soliter dengan mikrokalsifikasi, nodul $\geq 1,5$ cm nodul solid soliter atau mengandung kalsifikasi kasar, nodul ≥ 2 cm dengan campuran solid dan kistik atau hampir seluruhnya kistik dengan komponen mural solid. Nodul kistik atau campuran solid dan nodul kistik tiroid biasanya jinak, tetapi beberapa tiroid papilar bisa jadi berbentuk kistik. Pada multinodular goiter, penggunaan BAJAH harus berdasarkan kecurigaan *ultrasound* daripada ukuran nodul. (Gharib *et al.*, 2010; Haugen, 2016)

Keberhasilan BAJAH bergantung pada 4 prinsip yang harus dipenuhi, yaitu sampel harus representatif dari lesi yang diperiksa. Sampel harus memiliki sel dan komponen jaringan lain yang adekuat, pembuatan hapusan dan pemrosesan sampel harus benar, dan biopsi harus didukung informasi klinis dan radiologis yang cukup dan benar. Sampel yang representatif bisa didapatkan apabila palpasi dilakukan dengan benar, dan tuntunan gambaran radiologisnya sesuai. Sampel yang adekuat bergantung pada pilihan jarum, penggunaan aspirasi atau tidak, dan manipulasi jarum dalam target. Pembuatan hapusan, fiksasi dan pewarnaan penting dilakukan untuk pengawetan optimal dan gambaran presentasi sel. (Orell dan Vielh, 2011)

Diagnosis sitologi secara umum akurat untuk mendiagnosis tiroiditis, karsinoma papilar, karsinoma medular, karsinoma anaplastik, dan *high grade lymphoma*. Negatif palsu umumnya terjadi pada lesi kistik *borderline* keganasan, *low grade* atau *intermediate grade lymphoma* yang terjadi pada latar hashimoto tiroiditis, dan karsinoma anaplastik dengan nekrosis. Negatif palsu berhubungan dengan kualitas spesimen yang buruk dan dapat ditekan dengan penggunaan *US-guided FNA*. Selain itu, BAJAH sulit untuk membedakan karsinoma folikular dan adenoma folikular (Orell dan Jayaram, 2012)

Sampel dengan sebaran koloid yang banyak tanpa darah atau debris umumnya suatu lesi jinak, adanya sel folikular yang intak harus didapatkan pada hapusan untuk dianggap sebagai sampel yang memuaskan. Pada sampel dari nodul tiroid dianggap memuaskan apabila didapatkan 6 kluster sel jinak dengan minimal 10 sel pada sekurang-kurangnya 2 preparat yang didapat dari 2 kali pengambilan tusukan jarum. (Gherardi, 2009; Orell dan Jayaram, 2012)

Bahan yang diperlukan untuk melakukan biopsi adalah Spuit dan holder, dan jarum sekali pakai ukuran *Gauge* 22 – 27. Jarum dengan panjang 30 - 50 mm cocok digunakan untuk lesi superfisial yg teraba dengan palpasi. Pada pemeriksaan tiroid, biasanya digunakan jarum ukuran G 27. (Gherardi, 2009; Orell dan Vielh, 2011) selain itu, diperlukan juga wadah steril kecil berisi *saline* dan preparat. *Saline* diperlukan apabila suspensi sel atau blok sel diperlukan, atau untuk membilas spuit dan jarum. Pembuatan hapusan dapat difiksasi dengan fiksasi kering ataupun basah. Fiksasi basah dilakukan dengan ethanol 70 – 80%. (Gherardi, 2009; Orell dan Viehl, 2011)

Pada prinsipnya BAJAH bertujuan untuk memperoleh sampel sel-sel nodul tiroid yang teraspirasi melalui penyusukan jarum ke jaringan nodul tiroid.

Untuk itu dibutuhkan jarum steril 23-27G serta spuit. Pertama kelenjar tiroid harus dipalpasi secara hati-hati dan nodul diidentifikasi dengan baik dan benar.

Kemudian, pasien ditempatkan pada posisi supinasi dengan leher hiperekstensi, untuk mempermudah tempatkan bantal pada bawah bahu. Setelah

mengidentifikasi nodul yang akan diaspirasi, kulit tersebut dibersihkan dengan alkohol. Spuit 10cc dipasangkan ke *syringe holder* dan dipegang dengan tangan

kanan. Jari pertama dan kedua tangan kiri menekan dan memfiksasi nodul, sehingga dapat mempertahankan arah tusukan jarum oleh tangan lainnya yang

dominan. Tangan kanan memegang jarum dan spuit ditusukkan dengan tenang.

Saat jarum sudah berada dalam nodul, dibuat tarikan 2-3cc pada spuit agar tercipta tekanan negatif. Jarum ditusukkan 10- 15 kali tanpa mengubah arah,

selama 5-10 detik. Pada saat jarum akan dicabut dari nodul, tekanan negatif dihilangkan kembali. Setelah jarum dicabut dari nodul, jarum dilepas dari

spuitnya dan sel-sel yang teraspirasi akan masih berada di dalam lubang jarum.

Kemudian isi lubang ditumpahkan keatas gelas objek. Buat 6 sediaan hapusan, 3 sediaan hapusan difiksasi basah dan dipulas dengan *Papanicoulau*. Sediaan

lainnya dikeringkan di udara untuk dipulas dengan *May Gruenwald Giemsa / DiffQuick*. kemudian setelah dilakukan BAJAH daerah tusukan harus ditekan

kira-kira 5 menit, apabila tidak ada hal-hal yang dikhawatirkan daerah leher dibersihkan dan diberi *small bandage*. BAJAH sangat aman dan jarang terjadi

komplikasi. Komplikasi yang serius selain tumor *seeding* yang dapat terjadi adalah kerusakan saraf, trauma jaringan, dan cedera vaskular. komplikasi yang

paling sering terjadi adalah hematoma, hal ini sering disebabkan karena pasien

melakukan gerakan menelan atau berbicara saat tusukan. Komplikasi lainnya yang perlu diperhatikan adalah vasovagal dan jarum menusuk trakea. (Basuki *et al.*, 2015; Gharib *et al.*, 2010; Haugen, 2016; Elaraj, 2010)

Pada pembacaan sampel tiroid dibutuhkan evaluasi dari latar dan komponen *ancillary cell* terlebih dulu, kemudian diikuti sel tiroid. Pada latar dapat ditemukan darah, sebaran koloid, *stromal fragments*, sel radang dan Kristal. Apabila pada spesimen banyak didapatkan sebaran koloid jumlah darah yang menkontaminasi hapusan akan berkurang, begitu juga sebaliknya. Sel radang yang sering ditemui pada hapusan adalah limfosit, sel plasma, dan histiosit. Tipe sel tiroid pada hapusan adalah tirosit folikular, *oxyphil cell*, dan sel tipe lain. (Gherardi, 2009)

2.4 Gambaran Sitologi Tumor Tiroid

Pada pemeriksaan BAJAH didapatkan sel-sel yang akan dilakukan pembacaan mulai dari gambaran sel. Inti sel, nukleoli, morfologi populasi dan latar dari sampel. Hasil yang didapat dari pembacaan sampel dapat memberikan informasi mengenai kemungkinan jenis nodul tiroid. Beberapa gambaran sitologi secara umum membedakan tumor jinak dan tumor ganas tiroid, selain gambaran umum ada gambaran sitologi khusus lain yang merupakan kriteria diagnostik jenis tumor tertentu yang bisa didapatkan seperti gambaran *psommoa bodies*, *nuclear groove* dan *intranuclear cytoplasmic inclusion* pada karsinoma papilar atau gambaran *amyloid* pada karsinoma medular. (Orell dan Jayaram, 2012; Basuki dkk., 2015)

Gambaran umum sitologi tumor jinak biasanya relatif tenang dan dekat dengan gambaran sitologi tiroid normal seperti tidak didaparkannya pleomorfisme, morfologi populasinya beragam, tidak didapatkan nukleoli prominen, rasio inti dengan sitoplasma tidak mendekati 1:1 umumnya berkisar antara 1:4 sampai dengan 1:6, kromatin tersebar merata dan halus, sebaran bahan koloid banyak dan tidak hiperseluler. Gambaran sitologi tumor ganas tiroid biasanya lebih rapat dan penuh, gambaran umum tersebut adalah didaparkannya pleomorfisme, morfologi populasi seragam, didapatkan nukleoli prominen, rasio inti dengan sitoplasma mendekati atau sama dengan 1:1, dan gambaran hiperseluler. (Orell dan Jayaram, 2012; Gherardi, 2009)

2.4.1 Jenis Tumor Jinak Tiroid

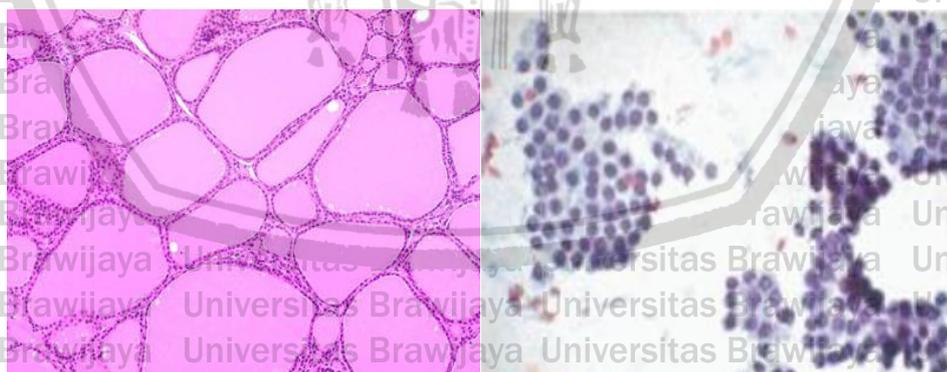
Tumor jinak tiroid lebih sering menjadi temuan klinis dibandingkan tumor ganas tiroid. Tumor jinak tiroid tidak selalu harus disingkirkan, kecuali menyebabkan beberapa gejala seperti tersedak atau sulit menelan. Ada beberapa jenis dari tumor jinak tiroid, seperti goiter, kista, dan tiroiditis. Dalam sebuah penelitian di Taiwan yang dilakukan pada 7700 orang, tumor jinak yang paling sering terjadi adalah adenoma goiter *unspecified* (2365 orang), nodular (1797 orang), multinodular (513 orang), difusa (300 orang), *thyrotoxicosis* (445 orang), kista tiroid (129 orang), subakut tiroiditis (80 orang) dan akut tiroiditis (3 orang). Tumor jinak memiliki gambaran mikroskopis dan makroskopis yang relatif tenang, terlokalisasi, tidak menyebar ketempat lain dan penatalaksanaannya masih dapat dilakukan pengangkatan lokal. Kecepatan pertumbuhan umumnya lambat dan berdiferensiasi baik. (Haugen *et al.*, 2016; Li ying-huang *et al.*, 2015; Basuki dkk., 2015)

2.4.1.1 Colloid Goiter

Disebut juga *adenomatous goiter*, *diffuse / nodular colloid goiter*, *simple goiter*, *endemic goiter*, *multinodular goiter* dan *nodular hyperplasia*. Disebut *endemic goiter* karena sering ditemukan pada daerah endemik yang kekurangan iodin. *Colloid goiter* disebabkan hiperplasia kelenjar tiroid karena defisiensi iodin.

Pada gambaran sitologinya bergantung pada tipe lesi itu sendiri. Pada aspirat dapat berupa solid atau semi-solid yang sering berisi sebaran tebal atau tipis koloid maupun cairan. Sel folikular selapis, sel tunggal dan koheisi kelompok buruk, hiperplastik, sel folikular *oxyphillic*, sediaan mengandung sel kuboid kecil secara tunggal atau kelompok *flatsheet* dengan inti bulat kecil dan batas sitoplasma. *Foam cell*, gambaran degeneratif seperti darah dan debris. Terdapat gambaran *honeycomb*. (Khatawar dan Awati, 2015; Jayaram dan Orell, 2012)

Kesulitan dalam pembacaan apabila sampel tidak adekuat. Nodular goiter sulit dibedakan dari neoplasma folikular, karsinoma papilar kistik, sel transisional dan *hot nodule*. (Orell dan Jayaram, 2012; Gherardi, 2009)



Gambar 2.7 Gambaran Histopatologi Koloid Goiter dan Sitologi Koloid Goiter dengan Gambaran *honey comb* (Khatawar dan Awati, 2015)

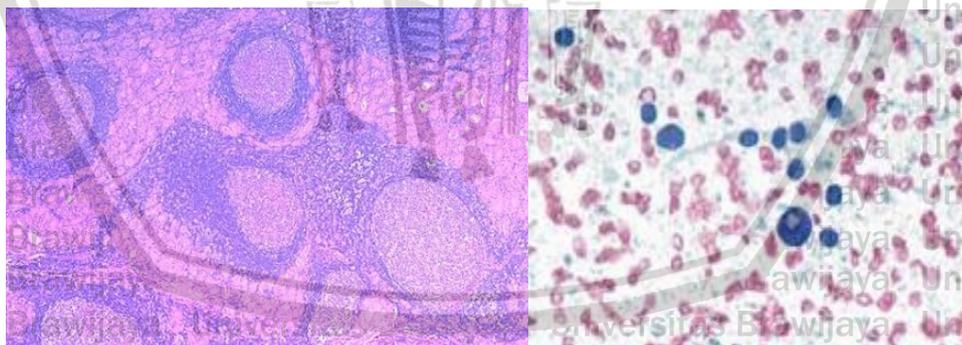
2.4.1.2 Hashimoto *Thyroiditis*

Lesi tiroid kedua setelah goiter yang sering ditemui. Pembengkakan kronis kelenjar tiroid ini menimbulkan hipotiroidisme. Perjalanan penyakit dimulai perlahan-lahan sehingga memerlukan waktu berbulan-bulan hingga bertahun-tahun untuk dapat dideteksi. Pada lesi, kedua lobus terlibat dengan pembesaran yang difus dan padat, kapsul intak dan berbatas tegas. Komponen mayor gambaran aspirasinya adalah campuran limfosit dan *oncocytes (hurthle cell)*.

limfoid dan sel plasma pada latar, tidak ada koloid dan terdapat banyak darah.

(BN gayathri *et al.*, 2011)

Keterbatasan pada pembacaan sampel adalah membedakan limfosit dengan nukleolus tiroid, populasi limfoid pada lesi lain, hipertiroiditis, membedakan dengan limfoma, membedakan dengan neoplasma folikular dan sel *hurthle*, *granulomatus tiroiditis*, dan *psommoma bodies*. (Orell dan Jayaram, 2012)



Gambar 2.8 Gambaran Histopatologi Hashimoto Tiroiditis dan Sitologi Sel Hurthle dengan Inklusi Sitoplasma Intranuklear

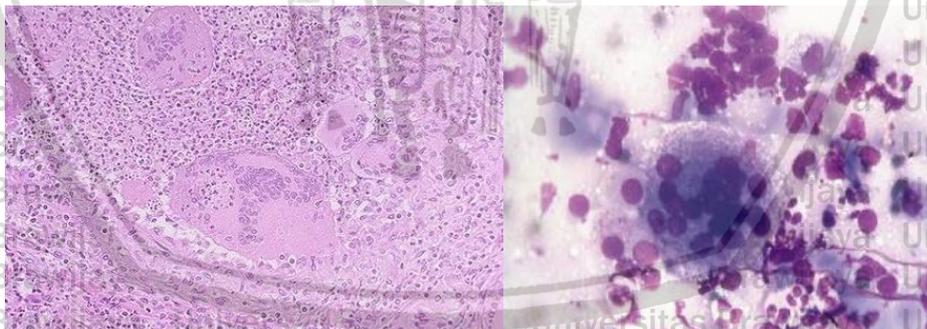
(BN Gayathri *et al.*, 2011)

2.4.1.3 Subacute/ de Quervain/Granulomatus Thyroiditis

Subakut tiroiditis dianggap sebagai penyebab tersering dari tiroiditis nyeri.

Penyakit ini diduga karena infeksi virus seperti hepatitis B dan C, mumps, dan enterovirus. Tiroiditis ini umumnya terjadi pada wanita usia pertengahan dengan radang tenggorokan, kelenjar tiroid lembut disertai demam dan malaise. Kelenjar tiroid dapat membesar hingga dua kali ukuran normal. Gambaran aspirat ditandai dengan inflamasi dan granuloma mengandung benda asing *giant cell* yang menelan koloid. Granuloma mengelilingi folikel-folikel. Nekrosis dapat dijumpai tetapi bukan nekrosis kaseosa, latar berisi sel debris, koloid, neutrofil, limfosit dan makrofag. (Orell dan Jayaram, 2012; Cigdem vural *et al.*, 2015; Alfadda *et al.*, 2014)

Subakut tiroiditis memiliki gambaran yang hampir sama dengan hashimoto tiroiditis. Diagnosis banding lain yaitu tiroiditis palpasi, tirotoksik dan tiroiditis tipe tenang. (Orell dan Jayaram, 2012)



Gambar 2.9 Gambaran Histopatologi Subakut Tiroiditis dan Sitologi dengan *Multinucleated Giant Cell* Dikelilingin Debris dengan Pewarnaan *diffquick* (BN Gayathri *et al.*, 2011)

2.4.1.4 Kista Tiroid

Kista tiroid adalah cairan yang dibungkus kantong pada kelenjar tiroid.

Cairan dapat berwarna jernih, keruh, coklat atau berdarah, pada hapusan didapatkan *foam cell* yang dapat berisi hemosiderin dan hasil epitel folikular yang terdegenerasi. Patogenesis kista tiroid belum diketahui, kemungkinan disebabkan oleh proses infark, destruksi folikel tiroid, dan proses degenerasi dari tumor jinak maupun ganas. (Orell dan Jayaram, 2012; Lin JD *et al.*, 2007)

Diagnosa definitif dari kista tiroid yang berasal dari *nodular goiter* membutuhkan sampel yang adekuat dari komponen solid apapun. Cairan kista yang hanya berisi makrofag tanpa sel epitel tidak menggugurkan kemungkinan neoplasma kistik. (Orell dan Jayaram, 2012)

Diagnosis banding dari kista tiroid adalah neoplasma tiroid kistik, kista jinak intratiroid lain, kista paratiroid dan kista timus. (Orell dan Jayaram, 2012)



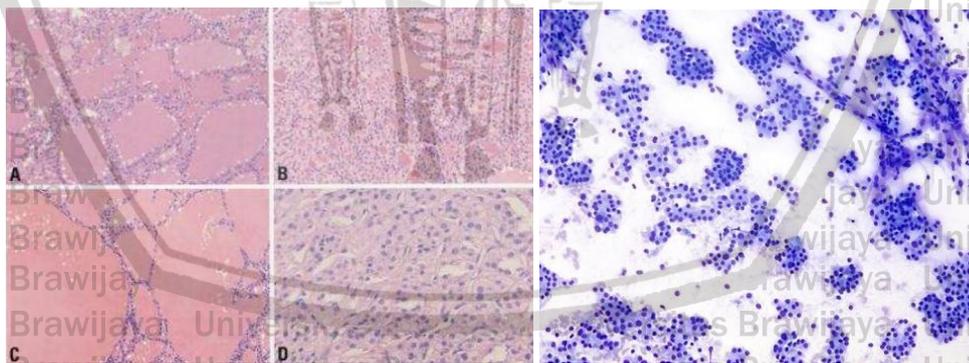
Gambar 2.10 Gambaran Kapsul Kista Tiroid dan Hasil Aspirasi (BN Gayathri *et al.*, 2011)

2.4.1.5 Adenoma Folikular

Adenoma folikular adalah nodul soliter dengan diferensiasi sel folikular yang memiliki bentuk mikrofolikular dan memiliki kapsul. Benjolan ini juga dimiliki oleh karsinoma folikular, yang dapat membedakan adalah ada atau tidaknya invasi kapsular. Etiologi dari tumor ini diduga defisiensi iodin ataupun *endemic goiter*. Perbedaan histologis yang dominan terletak pada bentuk folikel, yaitu *Normofollicular*, *Macrofollicular*, dan *Microfollicular*. (McHenry, 2011)

Secara makroskopis adenoma folikular umumnya soliter, bulat atau oval, nodul dikelilingi kapsul tipis, permukaan tumor berwarna putih-abu, atau coklat.

Pada gambaran histopatologi didapatkan kapsul fibrous, sel kuboid, kolumnar, atau poligonal, dan biasanya terdapat nukleolus yang seragam, gelap dan bulat. Gambaran sitologinya didapatkan sel folikular dengan koloid sedikit atau tidak ada, mikrofolikular. (Orell dan Jayaram, 2012; DeLellis dan Williams, 2002; Gherardi, 2009)



Gambar 2.11 Gambaran Histopatologi dan Sitologi Adenoma Folikular

a. normofolikuler b. mikrofolikuler c. makrofolikuler d. trabekular
(Pacini dan De Groot:2016)

2.4.2 Jenis Tumor Ganas Tiroid

Kanker tiroid adalah kanker endokrin yang paling sering, mulai dari *indolent, well differentiated* atau anaplastik. Pada tahun 2004 Association Cancer Society memperkirakan 22.500 kasus baru karsinoma tiroid ditemukan di Amerika Serikat, dengan perbandingan wanita dan pria 3:1. Laporan angka kasus baru tahunan karsinoma tiroid seluruh dunia bervariasi antara 0,5 sampai 10 tiap 100.000 penduduk. Pada sebuah studi insiden kanker tiroid di Amerika dilaporkan sebanyak 7,7 setiap 100.000 orang pertahun, dengan wanita 11,3 per 100.000 orang pertahun dan laki-laki 4,1 per 100.000 orang pertahun. Insiden karsinoma papiler 5,7 per 100.000 orang pertahun dengan wanita 8,8 per 100.000 wanita pertahun dan 2,7 per 100.000 laki-laki pertahun. Pada wanita, insiden karsinoma papilar lebih tinggi pada orang asia (10,96 per 100.000 orang pertahun) dan lebih rendah pada orang kulit hitam (4,9 per 100.000 orang pertahun). Pada pria, insiden karsinoma papilar lebih tinggi pada orang kulit putih (3,58 per 100.000 orang pertahun) dan lebih rendah pada orang kulit hitam (1,56 per 100.000 orang pertahun). Insiden karsinoma folikular di Amerika adalah 0,82 per 100.000 orang pertahun dengan wanita 1,06 per 100.000 orang pertahun dan 0,59 per 100.000 orang pertahun. Insiden karsinoma folikular tidak berbeda pada tiap ras. Insiden karsinoma medular dan karsinoma anaplastik adalah 0,11 dan 0,21 per 100.000 orang pertahun, tidak ada perbedaan antar ras/etnis dan jenis kelamin. (Gharib *et al.*, 2001; Niederhuber *et al.*, 2014; Pacini *et al.*, 2012)

tabel 2.2 Insiden Kanker Dalam Temuan Histologi (Niederhuber et al., 2014)

Histologi Tumor	Incidence (%)
Differentiated carcinomas	81-87
Medullary	6-8
Anaplastic	5
Lymphoma	1-5
Metastatic	<1

Etiologi dari kanker tiroid adalah paparan radiasi pada daerah servikal dan asupan iodin. Insiden PTC (*Papillary Thyroid carcinoma*) tinggi pada daerah dengan konsumsi iodin yang tinggi seperti *Pacific rim* dan *Iceland*, sedangkan insiden FTC (*Follicular Thyroid Carcinoma*) dan goiter tiroid meningkat pada daerah dengan konsumsi iodin rendah. (Niederhuber et al., 2014)

Kanker tiroid dapat diklasifikasikan menjadi beberapa tipe yaitu *Differentiated thyroid cancer* (DTC) yang berasal dari sel folikular tiroid, *Medullary thyroid cancer* (MTC) yang berasal dari sel parafolikular C, dan *Anaplastic Thyroid Cancer* (ATC) yang sangat agresif dan dapat berakibat fatal. Tipe yang paling sering ditemukan adalah *Papillary thyroid cancer* (PTC) dan yang kedua adalah *Follicular thyroid cancer* (FTC). Kedua tipe ini masuk kedalam *Differentiated thyroid cancer*. ATC dapat berkembang dari DTC yang terus berdiferensiasi ataupun muncul secara *de novo*. Secara umum *well-differentiated* PTC memiliki prognosis yang bagus dengan *5-year survival* lebih dari 97%. Ukuran tumor yang lebih kecil juga memiliki prognosis yang lebih baik

dibandingkan tumor dengan ukuran yang besar. PTC berukuran kurang dari 1 cm disebut *papillary microcarcinomas*. (Niederhuber *et al.*, 2014)

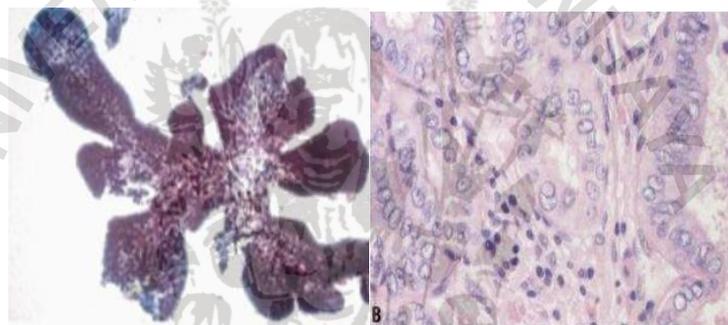
2.4.2.1 Papillary Carcinoma

Karsinoma papilar adalah keganasan yang sering ditemukan (75 – 85%) biasanya muncul pada akhir masa kanak-kanak atau awal kehidupan dewasa.

Karsinoma ini berkaitan dengan riwayat terpapar radiasi pengion. Tumor tidak tumbuh dengan cepat dengan penyebaran melalui kelenjar limfe. Prognosis karsinoma papilar cukup baik diantara jenis karsinoma tiroid lainnya. Pada tumor primer karsinoma papiler memiliki bentukan soliter, berukuran kecil atau bahkan tidak teraba tetapi bermetastasis ke kelenjar getah bening dengan massa yang besar. Gambaran makroskopis dari karsinoma papiler bervariasi. kebanyakan merupakan massa padat, abu-abu keputihan dengan batas tidak teratur, beberapa terdapat kalsifikasi dan terkadang menunjukkan pembentukan tulang.

Secara mikroskopis tumor tidak berkapsul dengan struktur berpapil dan bercabang. Gambaran sitologi inti sel berlapis-lapis (*overlapping*) dan gambaran inti *Orphan Annie-eyed nuclei* dengan kromatin terdorong ke pinggir dan nukleoli kecil berada di tengah. Ada beberapa varian dari karsinoma papilar yaitu *microcarcinoma variant*, *encapsulated variant*, *follicular variant*, *tall cell variant*, *columnar-cell variant*, dan *diffuse sclerosing carcinoma variant*. (DeLellis dan Williams, 2002; Livolsi., 2004)

Gambaran sitologi dari karsinoma papilar adalah hapusan sel yang biasanya berkelompok dalam fragmen jaringan papilar, selapis dengan kelompok sel tiga dimensi, fragmen jaringan biasanya menunjukkan pola bercabang dengan *regular external contour* dan *nuclear palisading*, *nuclear crowding* dan *overlapping*, inklusi intranuklear sitoplasma, *nuclear grooves*, *psammoma bodies*, *chewing gum colloid*, perbesaran nukleolus, makrofag dan debris (bukti dari degenerasi kistik), *multinucleated giant cell* dan limfosit, kromatin granular dengan nukleolus kecil, membesar, dan iregular. (Orell dan Jayaram, 2012; Gherardi, 2009; DeLellis dan Williams, 2002)



Gambar 2.12 Gambaran Histopatologi Karsinoma Papilar

a. fragmen papilar yang multilayer b. inti *overlapping*, *ground glass* dengan *inclusion bodies* (Livolsi:2014)

Beberapa penyulit diagnosa dan diagnosa banding karsinoma papilar antara lain perubahan kistik, limfosit dan *multinucleated giant cell*, *hurthle cell* metaplasia, hiperplasia papilar pada lesi lain, *hyalinising trabecular tumor*, gambaran yang mirip / tumor dengan menyerupai karsinoma papilar, varian folikular – karsinoma papilar, gambaran yang mirip / menyerupai *psammoma bodies*. (Orell dan Jayaram, 2012)

2.4.2.2 Follicular Carcinoma

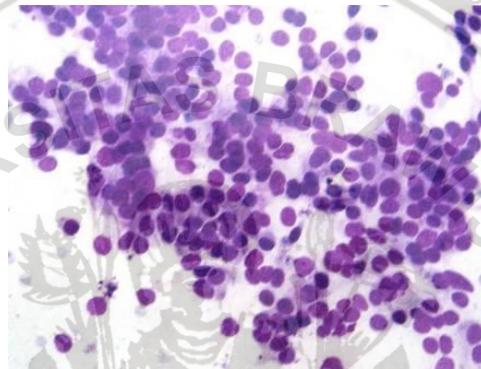
Karsinoma folikular meliputi 10-20% keganasan tiroid yang biasa ditemukan pada usia dewasa pertengahan atau diatas 40 tahun. Karsinoma ini dapat menyebabkan tirotoksikosis tetapi sangat jarang terjadi. Nodul karsinoma folikular pada gambaran *imaging* adalah homogen isoeoik atau hipoekoik ringan dengan vaskularisasi intranodular dan *well defined halo*. Secara sitologi tumor ini sulit dibedakan dengan adenoma folikular. Pada karsinoma folikular metastatis utamanya melalui pembuluh darah menuju paru, tulang, hati, dan jaringan lunak. Berdasarkan morfologinya folikular karsinoma terbagi atas dua kategori mayor berdasarkan derajat invasinya yaitu invasi minimal (*minimally invasive follicular carcinoma*) dimana invasi terbatas pada kapsul dan/atau vaskular dan invasi luas (*widely invasive follicular carcinoma*), bila invasi mencapai jaringan sekitar tiroid atau pembuluh darah. Pada invasi minimal mirip dengan adenoma folikular tetapi kapsul tumor cenderung lebih tebal dan ireguler. Secara histopatologi tumor ini memiliki varian antara lain *oncocytic variant* dan *clear cell variant*. (Livolsi, 2004; Gharib, 2016)



Gambar 2.13 Karsinoma Folikular Invasi Minimal dan Invasi Luas
(Pacini dan De Groot:2016)

Gambaran sitologi karsinoma folikular adalah hiperseluler dengan mikrofolikula dari sel tumor dan koloid sedikit dengan latar banyak darah.

Mikrofolikel terdiri dari kelompok sel folikular dengan 6 – 12 nukleoli membentuk seperti cincin, *rossetes*, *synctical group*, dengan gambaran kluster yang seragam, *nuclear crowding* dan *overlapping*. (DeLellis dan Williams, 2002; Orell dan Jayaram, 2012)



Gambar 2.14 Gambaran Sitologi Karsinoma Folikular
(Pacini dan De Groot:2016)

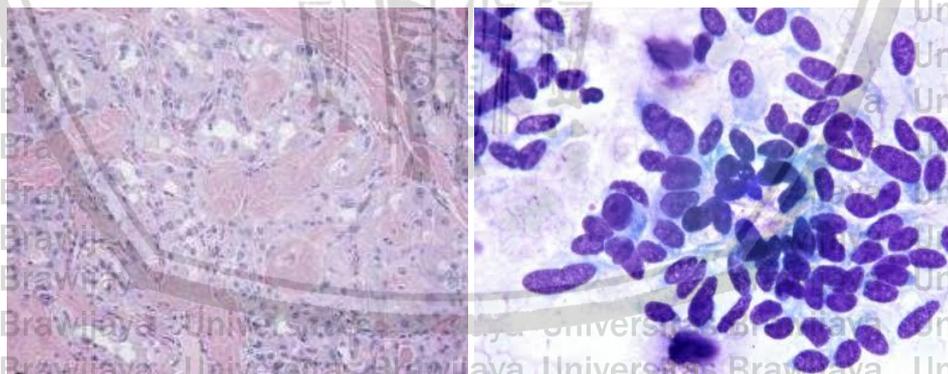
Beberapa penyulit diagnosa dan diagnosa banding karsinoma folikular adalah nodular goiter, membedakan antara adenoma dan karsinoma folikular dikarenakan gambaran sitologinya yang mirip, varian folikular-karsinoma papilar, tumor- tumor paratiroid, vaskularitas, *inspissated colloid* yang gambarannya menyerupai *psammoma bodies* sehingga sulit membedakan dengan varian folikular karsinoma papilar, dan perubahan kistik pada tumor dikarenakan degenerasi sel-sel tiroid. (Orell dan Jayaram, 2012) Pada neoplasma folikular tiroid apabila didapatkan *nuclear atypia* tidak selalu berkorelasi dengan keganasan. (DeLellis dan Williams, 2002)

2.4.2.3 Medullary Carcinoma

Karsinoma medular meliputi sekitar 5% keganasan tiroid yang berasal dari sel parafolikular atau sel C yang memproduksi kalsitonin. Karsinoma ini timbul secara sporadik (80%) dan familial (20%). Tumor ini diturunkan sebagai sifat dominan autosom yang berhubungan dengan endokrinopati. Bentuknya massa pada karsinoma medular berbatas tegas dan keras pada perabaan, pada tumor yang lebih luas tampak daerah nekrosis dan pendarahan, dapat meluas sampai ke kapsul. Pada gambaran sitologi tampak kelompokan sel-sel berbentuk poligonal sampai lonjong dan membentuk folikel atau trabekula, adanya deposit amyloid pada stroma yang merupakan gambaran khas pada karsinoma medular.

(Livolsi, 2004; Orell dan Jayaram, 2012; Gherardi, 2009)

Diagnosa banding karsinoma medular adalah variasi lain karsinoma medular, gabungan karsinoma medular dan folikular, *hyalinising trabecular tumor*, paraganglioma, dan amyloid pada kondisi lain. (Orell dan Jayaram, 2012)



Gambar 2.15 Gambaran Histopatologi dan sitologi Tumor Medular dengan Jaringan Fibrous dan Materi Amyloid dan Sitologi Karsinoma Medular (Livolsi, 2004)

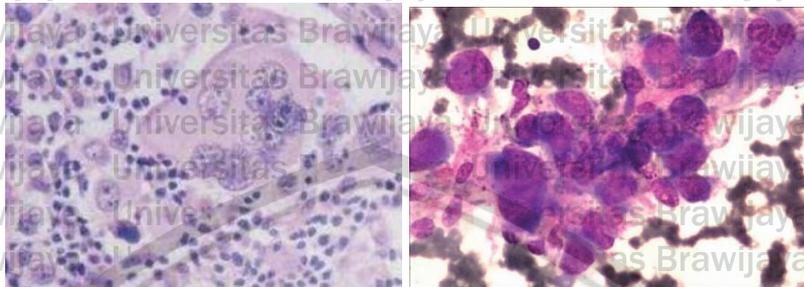
2.4.4.4 Anaplastic Carcinoma

Karsinoma anaplastik tiroid merupakan salah satu keganasan pada manusia yang paling agresif yang jarang dijumpai. Tumor ini terutama muncul pada usia lanjut, terutama daerah endemik gondok dan lebih banyak terjadi pada wanita. Sebagian besar kasus muncul dengan riwayat pembengkakan yang cepat membesar pada leher disertai kesulitan bernafas dan menelan serta suara parau karena infiltrasi ke nervus rekurens. Walaupun diterapi pertumbuhan tumor ini sangat cepat dan metastasis ke tempat yang jauh sering terjadi. Umumnya kematian terjadi dalam waktu kurang dari setahun. Tampak massa tumor tumbuh meluas ke daerah sekitarnya. Gambaran mikroskopis tampak sel-sel anaplastik (*undifferentiated*) dengan gambaran sangat pleomorfik, serta tidak terbentuknya gambaran folikel, papil maupun trabekula. (Ilivolsi, 2004; DeLellis dan Williams, 2002)

Gambaran sitologi karsinoma anaplastik adalah hiperseluler, sel tunggal, solid, pola trabekular dan insular, ditandai sel *crowding* dan rasio N:C yang tinggi. Latar darah tanpa koloid, pleomorfisme, kromatin bergumpal dan kasar, nukleoli prominen dan didapatkan mitosis. Karsinoma ini sulit dibedakan dengan karsinoma metastase dan *poorly differentiated foci* pada *differentiated carcinoma thyroid*. (DeLellis dan Williams, 2002, Orell dan Jayaram, 2012, Gherardi, 2009)

Kriteria diagnosis dari karsinoma anaplastik antara lain apabila didapatkan latar belakang nekrosis dengan disosiasi kelompok sel yang sangat pleomorfik dan gambaran keganasan, *multinucleate*, *bizarre giant cells* dan/atau

spindle atau skuamoid sel dengan gambaran atipik, sering didapatkan mitosis atipik. (Orell dan Jayaram, 2012)



Gambar 2.16 Gambaran Karsinoma Anaplastik dengan **Giant Cell** yang Atipik (Livolsi, 2014)

Pada aspirasi banyak didapatkan nekrosis, fibrosis, dan inflamasi.

Kesalahan diagnostik biasanya terjadi karena kesalahan teknik pengambilan sampel seperti sampel yang tidak representatif. Untuk menghindari hal tersebut maka pada massa tumor yg besar dilakukan 3 – 4 tusukan jarum pada tempat yang berbeda dan berpusat pada area lesi yang padat. *Paucicellular variant* dari karsinoma anaplastik sulit didiagnoskan secara sitologi karena mirip dengan gambaran *Riedel's thyroiditis*. (Orell dan Jayaram, 2012)

Diagnosa banding dan penyulit diagnosa pada pemeriksaan sitologi karsinoma anaplastik adalah sampel yang mengarah pada diagnosis negatif palsu, tumor mesenkimal, neoplasma tiroid lain, karsinoma laringeal, keganasan dengan metastasis, dan perubahan reaktif. (Orell dan Jayaram 2012)

2.4.3 Klasifikasi Derajat Keganasan

Dalam menentukan derajat atau *staging* dari tumor dapat dilakukan menggunakan beberapa cara, yang paling sering digunakan adalah AJCC *staging system* atau dikenal sebagai sistem TNM karena meliputi ukuran tumor (T), metastase limfonodi (M), dan distant metastase (M). Pada *staging* ini juga diklasifikasikan menurut umur, dibawah atau diatas 45 tahun. Pada usia kurang dari 45 tahun pasien dengan metastase limfonodi termasuk dalam *stage I* kecuali terdapat *distant metastase* (II). Cara lain dalam mengevaluasi derajat pada tumor dapat menggunakan *AGES system* yaitu umur, *grade*, ekstensi ekstratiroidal, dan *size* atau *AMES system* yaitu umur, *distant (non-lymph node) metastase*, ekstensi tumor primer, dan ukuran. Kedua cara diatas tidak memasukan limfonodi pada *staging system*. Dari semua tumor tiroid yang ada prognosis anapastik tiroid paling buruk karena sangat agresif dengan *5 year-disease-free survival* dan *cause-specific-survival* 0 persen.(Neiderhuber *et al*, :2014; Pacini dan De Groot, 2012)

TNM Classification of Malignant tumors of the Thyroid Glands

PRIMARY TUMOR (T STAGE)

Tx	Tumor cannot be assessed
T0	No clinical evidence of tumor
T1	Tumor \leq 2 cm limited to the thyroid
T2	Tumor \geq 2 cm and $<$ 4 cm limited to the thyroid
T3	Tumor \geq 4 cm limited to the thyroid or any tumor with minimal extrathyroid extension
T4a	Tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade the subcutaneous soft tissue, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve
T4b	Tumor that invade prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels

ANAPLASTIC CARCINOMAS

T4a	Intrathyroidal – surgically resectable
T4b	Extrathyroidal – surgically unresectable

REGIONAL LYMPH NODES (N STAGES)

Nx	Regional nodes cannot be assessed
N0	No palpable nodes
N1	Regional nodal metastases
N1a	Level VI nodes (preteacheal, paratracheal, prelaryngeal)
N1b	Metastasis to unilateral, bilateral or contralateral cervical or superior mediastinal nodes

DISTANT METASTASE (M STAGE)

Mx	Metastases cannot be assessed
M0	No evidence of distant metastases
M1	Distant metastases present

Gambar 2.17 Klasifikasi TNM (Neiderhuber *et al*, 2014)

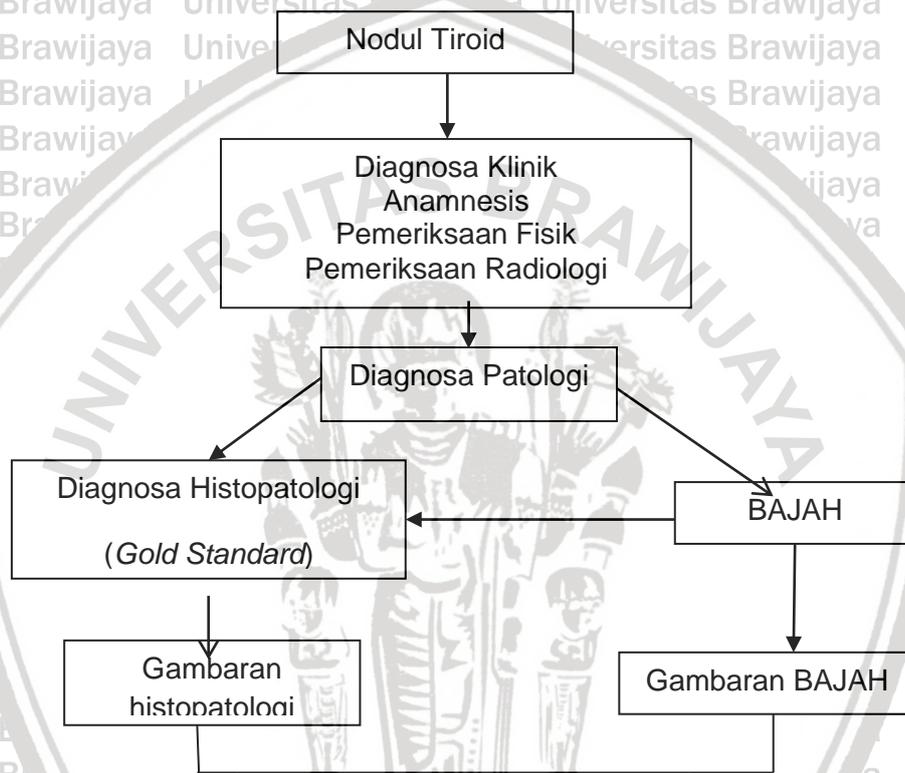
Staging of Thyroid Cancer	
Patient < 45 years	Medullary Thyroid Cancer
I Any T, any N, M0	I T1, N0, M0
II Any T, any N, M1	II T2 – 3, N0, M0
Patient ≥ 45 years	III T1 – 3, N1a, M0
I T1, N0, M0	IVA T4a, N0 – 1a, M0
II T2, N0, M0	T1- 4a, N1b, M0
III T3, N0, M0	IVB T4b, any N, M0
T1-3, N1a, M0	IVC Any T, any N, M1
IVA T4a, N0 – 1a, M0	Anaplastic cancer
T1- 4a, N1b, M0	IVA T4a, any N, M0
IVB T4b, any N, M0	IVB T4b, any N, M0
IVC Any T, any N, M1	IVC Any T, any N, M1

Gambar 2.18 Staging Kanker Tiroid (Neiderhuber et al., 2004)

BAB 3

KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konsep



Gambaran Tumor Ganas:

1. pleomorfisme
2. Morfologi populasi seragam
3. nukeoli prominen
4. rasio inti dan sitoplasma mendekati atau sama dengan 1:1
5. Kromatin bergumpal, kasar dan tidak teratur
6. Koloid sedikit/ tidak ada
7. Hiperseluler (Orell dan Jayaram, 2012)

Gambaran Tumor Jinak:

1. tidak didapatkan pleomorfisme
2. Morfologi populasi beragam
3. nukeoli tidak prominen
4. rasio inti dan sitoplasma normal atau rendah (normal: 1:4 sampai dengan 1:6)
5. Kromatin tersebar merata dan halus
6. Koloid banyak
7. Tidak Hiperseluler (Orell dan Jayaram, 2012)

----- : Diteliti

Diagnosis klinis tumor tiroid ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta dilanjutkan dengan pemeriksaan radiologis. Untuk menentukan jenis tumor tiroid jinak atau ganas dapat dilakukan pemeriksaan biopsi tertutup, sedangkan diagnosis pasti jenis tumor ditegakkan atas dasar pemeriksaan histopatologi dari hasil operasi. Pada tumor tiroid tidak dapat dilakukan biopsi terbuka dikarenakan resiko terjadinya metastasis dan komplikasi lain yang besar.

Biopsi tertutup tidak harus dilakukan, tetapi pemeriksaan histopatologi harus dilakukan. Pada biopsi tertutup dilakukan dengan jarum halus 22 – 27 G untuk mengambil sel dalam tumor yang kemudian akan dibuat hapusan dan dianalisis dibawah mikroskop. Hasil dari operasi pengambilan kelenjar tiroid selanjutnya akan diperiksa dengan histopatologi yang masih menjadi baku emas dalam diagnosis tumor tiroid. Dalam penelitian ini akan diketahui nilai diagnostik BAJAH (Biopsi Aspirasi Jarum Halus) untuk membedakan tumor jinak dan ganas tiroid dengan cara membandingkan hasil sitologi BAJAH dengan baku emas histopatologi.

Gambaran tumor jinak antara lain tidak didapatkan pleomorfisme, nukeoli tidak prominen, rasio inti dan sitoplasma normal atau rendah (normal: 1:4 sampai dengan 1:6), Kromatin tersebar merata, morfologi populasi tidak seragam, tidak hiperseluler dan banyak sebaran bahan koloid. Gambaran sitologi tumor ganas adalah pleomorfisme, nukeoli prominen, rasio inti dan sitoplasma mendekati atau sama dengan 1:1, kromatin bergumpal dan kasar, sebaran koloid sedikit / tidak ada, morfologi populasi seragam, dan hiperseluler. (Orell dan Jayaram, 2012)

Selain itu, pada penelitian ini akan diketahui juga nilai akurasi, sensitivitas, spesifitas, nilai duga positif, dan nilai duga negatif. Pada kurva ROC (Receiver Operating Characteristic) akan didapatkan nilai diagnostik BAJAH dengan sistem skor dengan AUC (Area Under Curve).

Apabila pada pemeriksaan BAJAH ditemui jenis tumor tiroid jinak, tetapi hasil pemeriksaan histopatologi dinyatakan sebagai tumor tiroid ganas disebut negatif palsu (*false negative*). Apabila pada pemeriksaan BAJAH ditemui tumor tiroid ganas tetapi hasil pemeriksaan histopatologi dinyatakan sebagai tumor tiroid jinak disebut positif palsu (*false positive*). Apabila pada pemeriksaan BAJAH dan histopatologi dinyatakan sebagai tumor tiroid jinak disebut negatif sejati (*true negative*) dan apabila dinyatakan sebagai tumor tiroid ganas disebut positif sejati (*true positive*).

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Uji diagnostik dilakukan menggunakan tabel 2x2 dan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) sehingga didapatkan nilai sensitivitas, spesifitas, akurasi, nilai duga negatif dan nilai duga positif pemeriksaan BAJAH untuk membedakan tumor jinak dan ganas tiroid dengan baku emas hasil histopatologi.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah hasil BAJAH semua penderita yang didiagnosis dengan tumor tiroid pada Januari 2015 – Januari 2017 dari data rekam medis dan dilanjutkan dengan hasil histopatologi di Instalasi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah dr.Saiful Anwar Malang.

4.2.2 Sampel Penelitian

Besar sampel minimal untuk uji diagnostik tumor jinak dan tumor ganas tiroid diperoleh dengan rumus:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 P (1-P)}{d^2} \quad (\text{Wibowo, 2005})$$

n = besar sampel

Z_{α} = 1,96

P = 0,9

d = 0,1

Maka,

$$n = \frac{(1,96)^2 0,9 (1-0,9)}{0,1^2}$$

$n = 34,57$

dibulatkan 35, sehingga dibutuhkan 35 sampel.

Sampel diambil dengan tahap sebagai berikut: diambil data pasien dengan diagnosis tumor tiroid melalui hasil histopatologi pada kurun waktu tahun 2015 - 2017, secara retrospektif data tersebut dicari arsip dan preparat BAJAHnya di bagian patalogi anatomi. Preparat BAJAH diperiksa ulang kemudian hasil dicocokkan dengan hasil histopatologi.

4.2.3 Kriteria Inklusi

Hasil pemeriksaan BAJAH dengan diagnosis tumor ganas atau jinak tiroid pada tahun 2015 - 2017 yang telah dilakukan pemeriksaan histopatologi di

instalasi Patologi Anatomi di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang

4.2.4 Kriteria Eksklusi

Hasil BAJAH inkonklusif atau tidak representatif untuk dilakukan diagnosis, tidak representatif, terdapat fragmen jaringan yang banyak, atau hasil BAJAH banyak mengandung darah.

4.3 Waktu dan Tempat Penelitian

4.3.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang.

4.3.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Maret hingga November 2017

4.4 Variabel Penelitian

Variabel yang dianalisis dalam penelitian adalah hasil pembacaan ulang preparat BAJAH, hasil pembacaan preparat histopatologi serta skor gambaran BAJAH pada kasus tumor ganas dan jinak tiroid.

4.5 Definisi Operasional

BAJAH

Teknik pemeriksaan sitologi yang dilakukan dengan memasukkan jarum halus ke dalam tumor. Dapat dilakukan dengan cara aspirasi maupun non aspirasi kemudian dilakukan diagnosis sitologi dari spesimen yang didapat (Orell dan Sterret, 2012)

Histopatologi

Teknik pemeriksaan dengan spesimen makroskopik jaringan yang didapat dari biopsi, endoskopi, reseksi maupun hasil operasi untuk melakukan pemeriksaan mikroskopik. (segen's medical dictionary, 2011)

Sensitivitas

Kemampuan uji diagnostik untuk mendeteksi adanya penyakit (ketepatan diagnosis), proporsi subjek yang sakit dengan hasil uji diagnostik positif dibandingkan seluruh subjek sakit (Budiarto, 2002)

Spesifisitas

Kemampuan uji diagnostik untuk menentukan tumor bersifat ganas atau jinak, proporsi subjek sehat yang memberi hasil uji diagnostik negatif dibandingkan subjek yang tidak sakit (Budiarto, 2002)

Nilai Duga Positif

Frekuensi dari penyakit pada mereka dengan hasil uji positif, probabilitas bahwa pasien benar-benar mengalami penyakit tersebut. (Budiarto, 2002)

Nilai Duga Negatif

Frekuensi bukan penyakit pada individu dengan hasil uji negatif, probabilitas untuk tidak mengalami penyakit ini jika uji negatif atau jika tidak ada gejala dan tanda (Budiarto, 2002)

Tumor Tiroid

Tumor yang berasal dari kelenjar tiroid. Berupa massa jaringan abnormal. Dapat berupa tumor jinak maupun ganas yang memiliki gambaran khas. (Desen, 2011)

Tumor Jinak

Tumor dengan gambaran makroskopis relatif tenang, tidak menyebar, terlokalisir, dapat dikeluarkan dengan tindakan bedah. (Kumar *et al.*, 2005)

Tumor Ganas

Tumor yang melekat erat kesemua permukaan yang dipijaknya, dapat metastasis, dan merusak jaringan didekatnya. (Kumar *et al.*, 2005)

Preparat yang tidak baik

Preparat dikategorikan tidak baik apabila tidak sesuai dengan kriteria inklusi, tidak representatif, terdapat fragmen jaringan yang banyak, atau hasil BAJAH banyak mengandung darah.

Skor Gambaran Sitologi

Ditentukan dari gambaran ciri diagnosis yang berperan antara BAJAH dengan histopatologi kemudian di beri skor (1) apabila gambaran morfologi ganas atau (0) apabila tidak.

Tabel 4.1 Kriteria Gambaran untuk Skor BAJAH

Jumlah sel	Normal/hiposeluler (0)	Hiperseluler (1)
Inti	Seragam (0)	Pleomorfisme (1)
Nukleoli	Tidak prominen (0)	Prominen (1)
	N : C normal (0)	N:C mendekati atau 1:1 (1)
Morfologi populasi	Kromatin halus dan merata (0)	Kromatin kasar dan bergumpal
	Beragam (0)	Seragam (1)
Bahan koloid	Normal / banyak (0)	Sedikit/ tidak ada (1)

4.6 Alat dan Bahan

4.6.1 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah formulir rekam medis, preparat BAJAH, dan preparat Histopatologi.

4.6.2 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian adalah alat tulis dan mikroskop Olympus CX-21 untuk membaca preparat BAJAH.

4.7 Metode Pengumpulan data

Pengumpulan data dimulai dari pengumpulan sampel penelitian. Sampel didapat dengan mencari nomer registrasi pasien dengan hasil pemeriksaan BAJAH (Biopsi Aspirasi Jarum Halus) yang didiagnosa tumor tiroid baik jinak

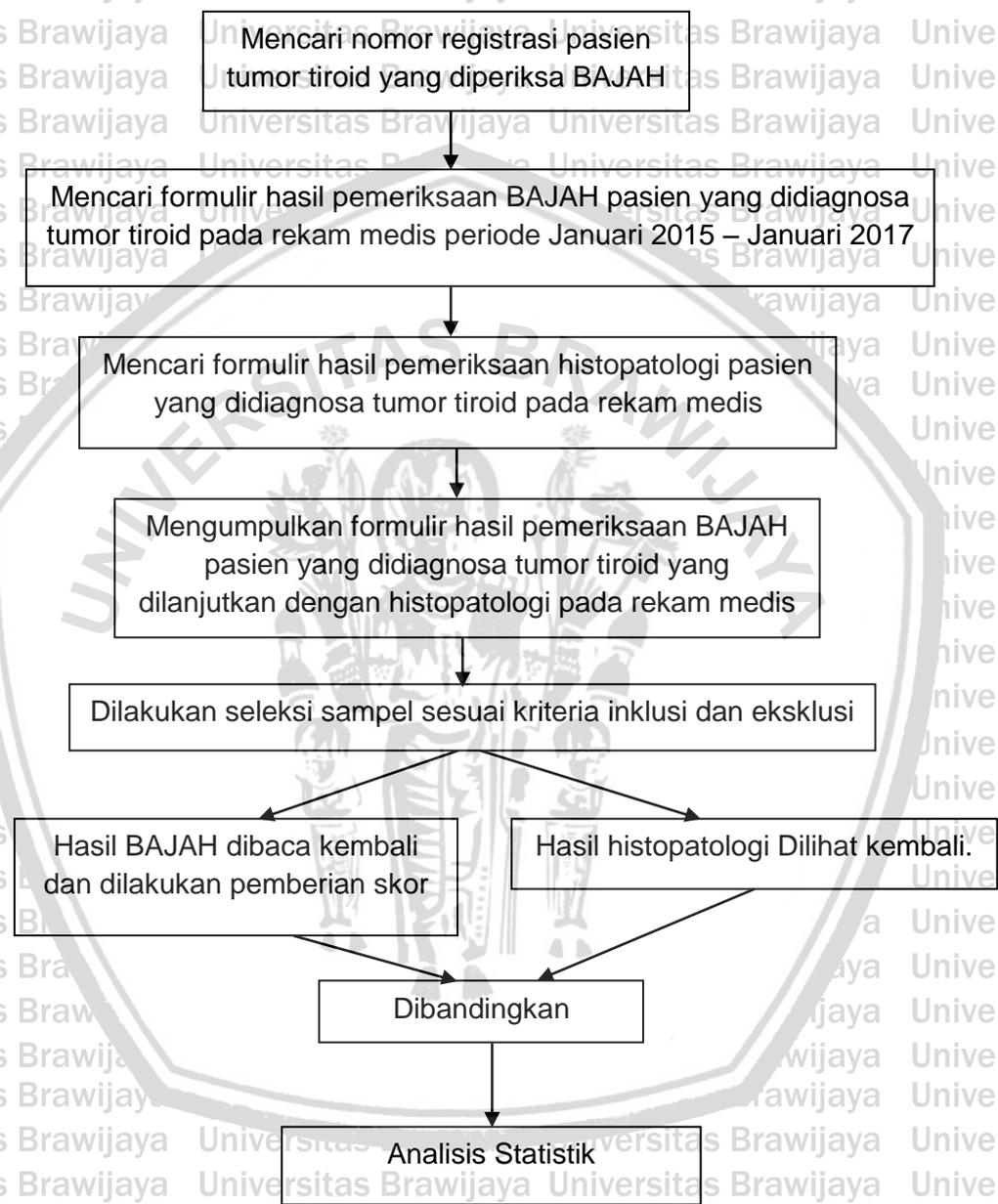
maupun ganas pada rekam medis kemudian dilanjutkan dengan mencari formulir hasil pemeriksaan BAJAH pasien yang sesuai dengan nomor registrasi dan diagnosa tumor tiroid yang dilanjutkan dengan histopatologi. Formulir hasil histopatologi juga dicari, setelah itu preparat BAJAH dan histopatologi yang sesuai dengan formulir dipersiapkan. Pada preparat BAJAH dilakukan pembacaan ulang dan dicari gambaran yang sesuai dengan gambaran sitologi yang akan diteliti kemudian dari hasil tersebut dilakukan skor. Pada preparat histopatologi dilihat kembali kemudian kedua hasil tersebut dibandingkan dan dilakukan analisa statistik.

4.8 Pengolahan Data

Semua data yang diperoleh dari hasil penelitian akan dicatat secara manual dan disimpan dalam bentuk *file* dalam komputer. Uji diagnostik untuk membedakan tumor jinak dan tumor ganas tiroid dianalisis menggunakan tabel 2x2 dan kurva ROC, sehingga didapatkan nilai sensitivitas, spesifitas, akurasi, nilai duga positif, nilai duga negatif dan AUC. Hasil dinyatakan bermakna apabila $p < 0,05$.

Kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) adalah kurva yang dihasilkan dari tarik ulur antara sensitivitas dan spesifitas pada berbagai titik potong. Dari prosedur ini akan didapatkan nilai AUC (*Area Under Curve*). Nilai AUC berada diantara 50% hingga 100%. Interpretasi nilai AUC dengan cara mengklasifikasikan kekuatan nilai diagnostik menjadi sangat lemah (>50 – 60%), lemah (>60-70%), sedang (70 – 80%), baik (>80-90%), dan sangat baik (>90-100%) . (Dahlan, 2009)

4.9 Alur Penelitian



BAB 5

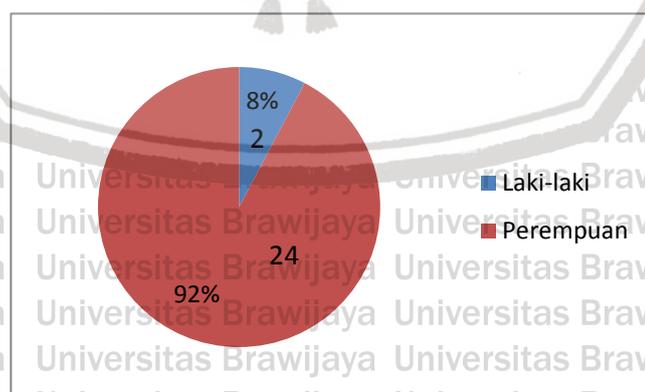
HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Pengambilan data penelitian dilakukan secara retrospektif dari hasil pemeriksaan gambaran BAJAH tumor tiroid di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang selama kurun waktu 2 tahun (Januari 2015 sampai Desember 2016) ditambah 1 sampel dari tahun 2017. Dari data tersebut diperoleh sampel penelitian sesuai kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 35. Sampel tersebut terdiri dari 4 laki-laki dan 31 perempuan dengan usia minimal 24 tahun dan usia maksimal 72 tahun. Baku emas diagnostik tumor jinak tiroid dan tumor ganas tiroid adalah hasil histopatologi yang dilakukan di bagian instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang. Pada sampel BAJAH dilakukan pembacaan ulang dengan melihat dan mencari gambaran sitologi yang ada pada kriteria yang sudah ditentukan dan diberi skor sesuai dengan gambaran sitologi yang ditemukan kemudian hasil pembacaan gambaran sitologi BAJAH dengan sistem *skoring* ini akan dibandingkan dengan hasil pemeriksaan histopatologi. Karakteristik dasar sampel tumor ganas dan jinak tiroid menurut usia dan jenis kelamin tertulis dalam tabel sebagai berikut:

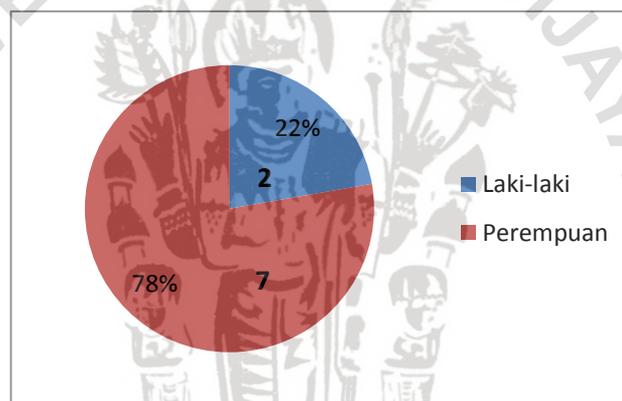
Tabel 5.1 Karakteristik Dasar Sampel Tumor Tiroid Diagnosa Histopatologi

	Tumor Jinak ($\Sigma, \%$)	Tumor Ganas ($\Sigma, \%$)
Usia (Tahun)		
0 – 20	0 (0%)	0 (0%)
21 – 40	9 (34.6%)	2 (22.22%)
41 – 60	16 (61.6%)	5 (55.56%)
>60	1 (3.8%)	2 (22.22%)
Keterangan	Usia Rerata \pm SD (tahun) : 44.24 \pm 9.97(tahun) Mean : 44.24 tahun Usia maksimal (tahun) : 61 Median : 44 tahun Usia minimal (tahun) : 24	Usia Rerata \pm SD (tahun) : 48.67 \pm 14.19(tahun) Mean : 48.67 tahun Usia maksimal (tahun) : 72 Median : 47 tahun Usia minimal (tahun) : 29
Jenis Kelamin	($\Sigma, \%$)	($\Sigma, \%$)
Laki – laki	2 (8%)	2 (22.2%)
Perempuan	24 (92%)	7 (77.8%)
Jenis Tumor	26 (74,3%)	9 (25,7%)



Gambar 5.1 Proporsi Sampel Tumor Jinak Tiroid Menurut Jenis Kelamin

Berdasarkan tabel di atas menunjukkan bahwa rata-rata usia pada hasil histopatologi kategori jinak yaitu sebesar 44,24 dengan usia maksimal yaitu 61 tahun dan usia minimal yaitu 24 tahun dan sebagian besar sampel berjenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 24 orang atau sebesar 92% sedangkan untuk sampel dengan jenis kelamin laki – laki pada histopatologi kategori jinak yaitu sebanyak 2 orang atau sebesar 8%. Sampel tumor jinak tiroid pada usia dibawah 20 tahun tidak didapatkan, pada usia 21 – 40 tahun didapatkan 9 sampel atau 34,6%, usia 41 – 60 tahun 16 sampel atau 61,6%, dan usia diatas 60 tahun 1 sampel atau 3,8%



Gambar 5.2 Proporsi Sampel Tumor Ganas Tiroid Menurut Jenis Kelamin

Berdasarkan data di atas menunjukkan bahwa rata-rata usia pada histopatologi kategori ganas yaitu sebesar 48,67 dengan usia maksimal yaitu 72 tahun dan usia minimal yaitu 29 tahun, serta berdasarkan jenis kelamin sebagian besar sampel adalah perempuan yaitu sebanyak 7 orang atau sebesar 77.8% dan laki – laki sebanyak 2 orang atau sebesar 22.22%. Sampel tumor gansa tiroid pada usia 0 – 20 tahun tidak didapatkan, sampel pada usia 21- 40 tahun didapatkan 2 sampel atau 22,2%, usia 41 – 60 tahun 5 sampel atau 55,56%, dan usia diatas 60 tahun 2 sampel atau 22,2%.

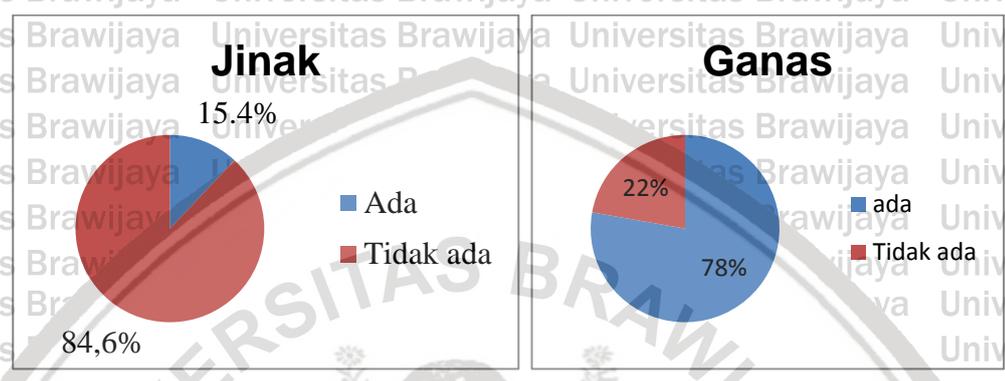
5.2 **Gambaran Sitologi BAJAH Tumor Tiroid**

Pada penelitian ini dilakukan pembacaan ulang pada sampel BAJAH untuk melihat gambaran sitologi tumor jinak dan tumor ganas pada tiroid. Dalam melakukan pembacaan sampel maka diambil beberapa kriteria gambaran sitologi menurut literatur yang dipaparkan oleh Orell dan Jayaram (2012) dan diperkuat dengan pendapat Gherardi (2009) dapat membedakan tumor jinak dan tumor ganas tiroid.

Gambaran sitologi yang diamati meliputi ditemukannya inti yang seragam atau pleomorfik, nukleoli prominen atau tidak, rasio N:C kurang dari satu atau mendekati sama dengan satu, kromatin halus dan rata atau bergumpal dan kasar, morfologi populasi beragam atau seragam, jumlah koloid yang banyak atau sedikit, dan hiperseluler atau hiposeluler. Dari tujuh kriteria tersebut diberi skor nol (0) atau satu (1). Skor (1) diberikan apabila ditemukan pleomorfisme, nukleoli prominen, N:C mendekati atau sama dengan 1, kromatin bergumpal dan kasar, morfologi populasi seragam, koloid sedikit atau tidak ada, dan hiperseluler. Hasil pembacaan sitologi BAJAH dengan sistem skor ini kemudian di bandingkan dengan hasil histopatologi sebagai baku emas.

5.2.1 Pleomorfisme

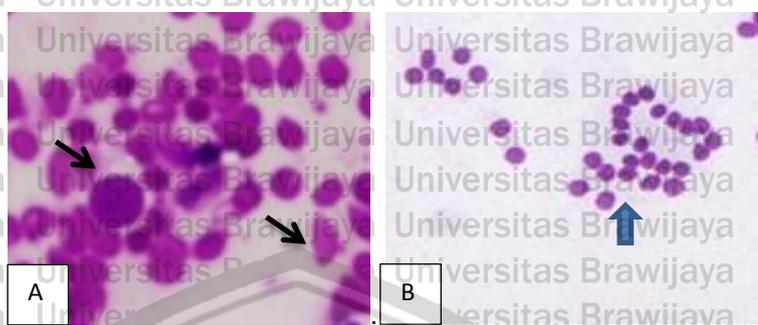
Pleomorfisme adalah adanya lebih dari satu bentuk yang berbeda, baik bentuk maupun ukuran dalam siklus hidup sel.(Dorland, 2007)



Gambar 5.3 Gambaran Pleomorfisme Pada Tumor Jinak dan Ganas Tiroid

Berdasarkan diagram di atas menunjukkan bahwa sampel pada kategori histopatologi dengan diagnosa jinak didapatkan sebanyak 22 orang atau sebesar 84.6% tidak ditemukan gambaran sitologi BAJAH pleomorfisme, sedangkan untuk sampel yang ditemukan pleomorfisme yaitu sebanyak 4 orang atau sebesar 15.4%. Sampel pada kategori histopatologi dengan diagnosa ganas yang memiliki gambaran sitologi BAJAH pleomorfisme yaitu sebanyak 7 orang atau sebesar 77.80% sedangkan untuk sampel yang tidak ditemukan pleomorfisme yaitu sebanyak 2 orang atau sebesar 22.20%.

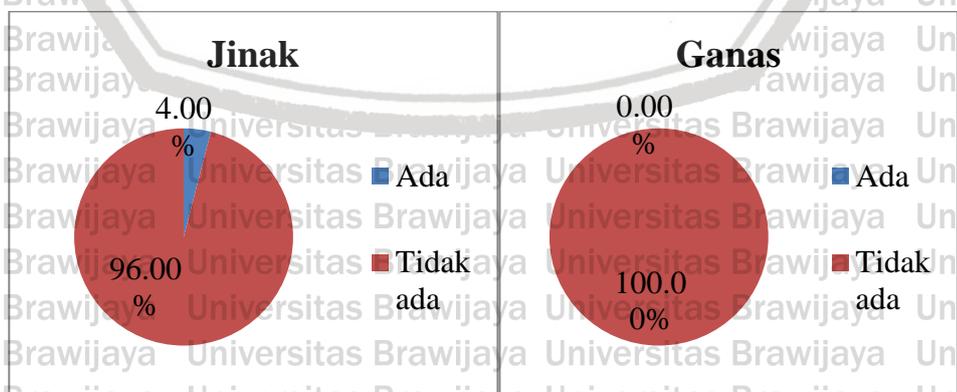
Pada sampel yang didiagnosa histopatologi sebagai tumor jinak tiroid gambaran sitologi BAJAHnya sebagian besar menunjukkan tidak adanya pleomorfisme sedangkan sampel yang didiagnosa histopatologi sebagai tumor ganas tiroid sebagian besar menunjukkan adanya pleomorfisme.



Gambar 5.4 Gambaran Pleomorfisme dan Tidak pada Tumor Tiroid
 Pemeriksaan BAJAH dengan pengecatan *Diff-quick*, perbesaran 400x dan 100x (A)Gambaran pleomorfisme pada sediaan BAJAH FNA/943/2015 diagnosa histopatologi kasus M/2804/2015 *Follicular carcinoma thyroid*. (B)Tidak adanya gambaran pleomorfisme pada sediaan FNA/1111/2016 diagnosa histopatologi kasus M/3131/2016 Adenomatous goiter.

5.2.2 Nukleoli Prominen

Nukleolus adalah segala struktur kecil dan padat yang terdiri dari asam ribonukleat yang berada di dalam sitoplasma sel, nukleoli berperan penting dalam pembentukan ribosom yang mensintesis protein sel.(mosby,2009) Prominen adalah menonjol atau timbul dibandingkan dengan permukaannya.(American Heritage, 2007) Sel dengan nukleoli prominen dari definisi di atas adalah sel yang pada inti selnya tampak nukleoli yang berukuran lebih besar dari normal sehingga mudah terlihat pada gambaran sitologi.



Gambar 5.5 Gambaran Nukleoli Prominen Pada Tumor Jinak dan Ganas tiroid

Berdasarkan diagram di atas menunjukkan bahwa sampel pada kategori dengan histopatologi diagnosis jinak sebanyak 25 orang atau sebesar 96% tidak didapatkan gambaran sitologi nukleoli prominen sedangkan sampel yang didapatkan nukleoli prominen yaitu sebanyak 1 orang atau sebesar 4%. Sampel pada kategori histopatologi dengan diagnosa ganas secara keseluruhan tidak ada gambaran sitologi BAJAH nukleoli prominen yaitu sebanyak 9 orang atau sebesar 100%.

Pada sampel histopatologi dengan diagnosa sebagai tumor tiroid jinak maupun ganas gambaran sitologi BAJAHnya sebagian besar menunjukkan tidak adanya nukleoli prominen.

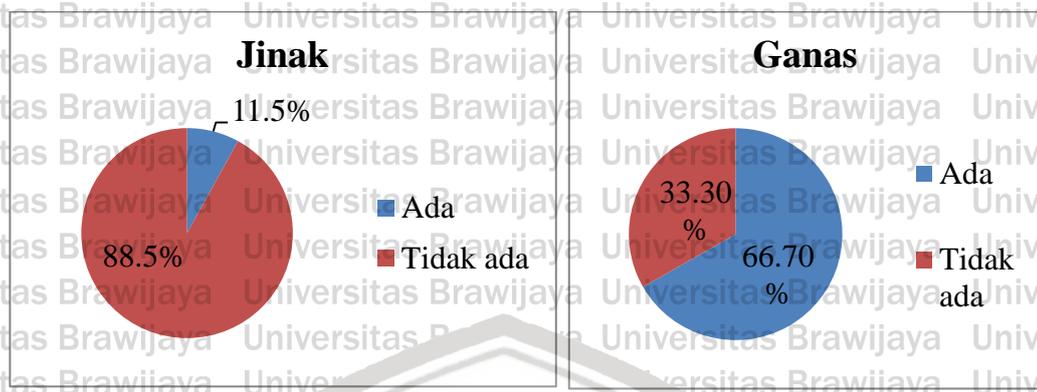


Gambar 5.6 Gambaran Nukleoli tidak Prominen pada Tumor Tiroid

(kiri) Nukleoli prominen dengan pengecatan *Diff-Quick* perbesaran 400x (humaph.com) (kanan) Pemeriksaan BAJAH dengan pengecatan *Diff-Quick* perbesaran 400x. tidak ditemukan nukleoli prominen pada FNA/394/2015 diagnosa dengan histopatologi M/4297/2015 dengan kasus Adenomatous goiter.

5.2.3 Nuclear – Cytoplasmic Ratio

Nuclear-cytoplasmic ratio adalah rasio ukuran (volume) dari nukleus sel dengan ukuran dari sitoplasma sel. Rasio ini menggambarkan maturitas dari sel. (Turgeon, Mary L :2005)



Gambar 5.7 Gambaran Rasio N:C Pada Tumor Jinak dan Ganas Tiroid

Berdasarkan diagram di atas menunjukkan bahwa sampel pada kategori histopatologi dengan diagnosa jinak sebanyak 23 orang atau sebesar 88.5% memiliki gambaran sitologi BAJAH N:C kurang dari 1 sedangkan untuk gambaran dengan N:C mendekati sama dengan 1 yaitu sebanyak 3 orang atau sebesar 11.5%. Sampel pada kategori histopatologi dengan diagnosa ganas dengan gambaran sitologi BAJAH N:C mendekati sama dengan 1 yaitu sebanyak 6 orang atau sebesar 66.70% sedangkan sampel dengan N:C kurang dari 1 yaitu sebanyak 3 orang atau sebesar 33.30%.

Pada sampel histopatologi yang didiagnosa sebagai tumor jinak tiroid gambaran sitologi BAJAHnya sebagian besar menunjukkan N:C kurang dari 1, sedangkan pada sampel histopatologi yang didiagnosa sebagai tumor ganas tiroid sebagian besar menunjukkan gambaran sitologi BAJAH N:C mendekati sama dengan 1.

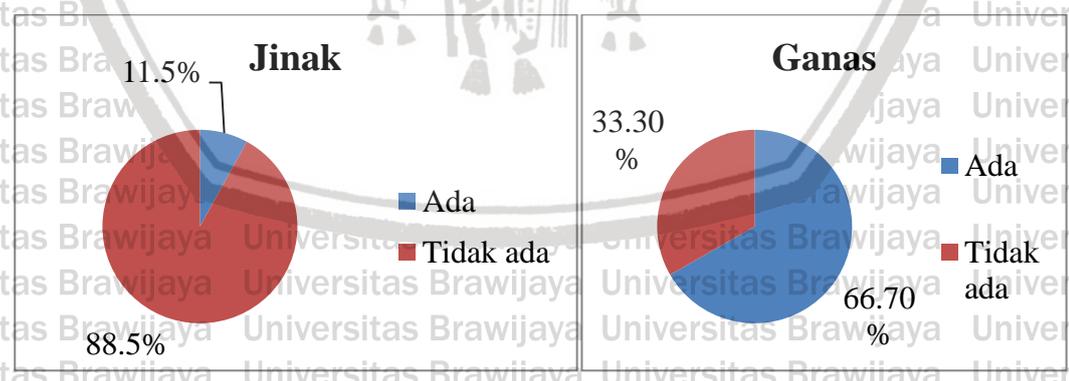


Gambar 5.8 Gambaran Sitologi Rasio N:C Pada Tumor Ginjal dan Ginjal Tiroid

Pemeriksaan BAJAH dengan pengecatan *Diff-Quick* perbesaran 400x. Sediaan FNA/504/2017 dengan gambaran ratio N:C mendekati sama dengan 1 dengan diagnosa histopatologi M/1717/2017 kasus *carcinoma follicular thyroid widely invasive* (kiri) dan sediaan FNA/1111/2016 menunjukkan ratio N:C kurang dari 1 dengan diagnosa histopatologi M/3131/2016 kasus adenomatous goiter. (kanan)

5.2.4 Gambaran Kromatin

Hiperkromatisme adalah perkembangan yang berlebihan dari kromatin hiperpigmentasi, atau pewarnaan nuklear berlebihan yang abnormal terutama dalam proses patologis. (Farlex:2012)

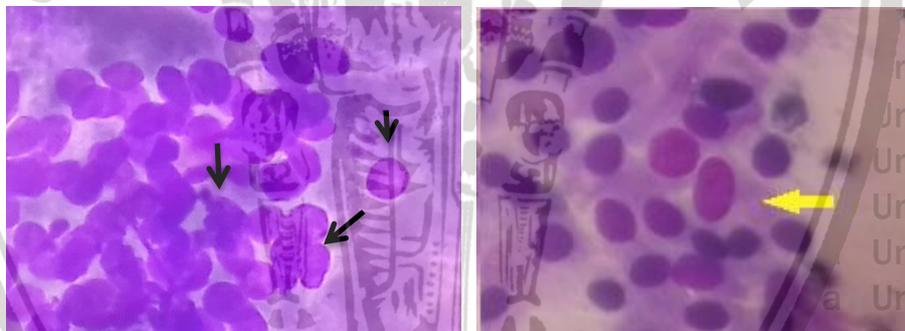


Gambar 5.9 Gambaran Kromatin Menggumpal pada Tumor Jinak dan Ganas Tiroid

Berdasarkan diagram diatas menunjukkan bahwa sampel pada kategori histopatologi dengan diagnosa jinak dengan gambaran sitologi BAJAH tidak

adanya kromatin gumpal dan kasar yaitu sebanyak 23 orang atau sebesar 88.5% sedangkan untuk sampel dengan gambaran sitologi ditemukan kromatin gumpal sebanyak 3 orang atau 11.5%. Sampel pada kategori histopatologi dengan diagnosa ganas dengan gambaran sitologi adanya kromatin bergumpal yaitu sebanyak 6 orang atau sebesar 66.70% sedangkan untuk sampel yang tidak ditemukan kromatin bergumpal yaitu sebanyak 3 orang atau sebesar 33.30%.

Pada sampel histopatologi yang didiagnosa sebagai tumor tiroid jinak gambaran sitologi BAJAHnya sebagian besar menunjukkan tidak adanya kromatin bergumpal dan kasar, sedangkan pada sampel histopatologi yang didiagnosa tumor tiroid ganas sebagian besar menunjukkan gambaran sitologi BAJAH adanya kromatin bergumpal dan kasar.

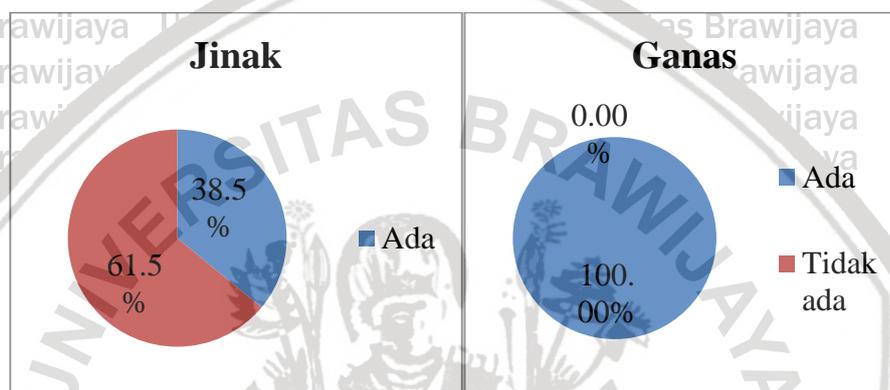


Gambar 5.10 Gambaran Sitologi Kromatin Pada Tumor Ganas dan Jinak Tiroid

Pemeriksaan BAJAH dengan pengecatan *Diff-Quick* perbesaran 400x. Sediaan FNA/504/2017 dengan gambaran kromatin gumpal dan kasar, diagnosa dengan histopatologi M/1717/2017 kasus *carcinoma follicular thyroid widely invasive* (kiri) dan sediaan FNA/394/2015 dengan tidak adanya kromatin gumpal dan kasar, diagnosa dengan histopatologi M/4297/2015 kasus Adenomatous goiter. (kanan)

5.2.5 Morfologi Populasi

Morfologi populasi yang dimaksud adalah gambaran populasi dalam sampel. Apabila dalam sampel ditemukan morfologi populasi sel lebih dari satu maka tidak termasuk dalam morfologi populasi yang seragam, sedangkan apabila pada sampel hanya ditemukan satu jenis morfologi populasi sel maka dianggap morfologi populasinya seragam.



Gambar 5.11 Gambaran Seragam Pada Tumor Jinak dan Ganas Tiroid

Berdasarkan diagram di atas menunjukkan bahwa sampel pada kategori histopatologi dengan diagnosa ganas secara keseluruhan ditemukan gambaran sitologi morfologi yang seragam yaitu sebanyak 9 orang atau sebesar 100%. Sampel pada kategori histopatologi yang didiagnosa sebagai tumor jinak dengan gambaran sitologi tidak adanya morfologi sel tumor yang seragam yaitu sebanyak 16 orang atau sebesar 61.5% sedangkan untuk sampel dengan morfologi populasi seragam yaitu sebanyak 10 orang atau sebesar 38.5%.

Pada sampel histopatologi yang didiagnosa sebagai tumor tiroid jinak sebagian besar menunjukkan gambaran sitologi BAJAH dengan tidak adanya morfologi populasi yang seragam, sedangkan pada sampel histopatologi dengan diagnosa tumor tiroid ganas menunjukkan semua sampel memiliki gambaran sitologi BAJAH morfologi populasi yang seragam.

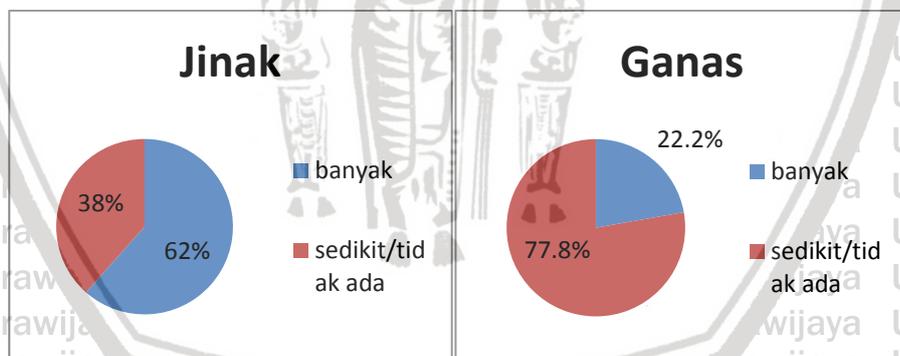


Gambar 5.12 Gambaran Sitologi Populasi Seragam Pada Tumor Ganas dan Jinak Tiroid

Pemeriksaan BAJAH dengan pengecatan *Diff-Quick* perbesaran 400x. Sediaan FNA/943/2016 dengan gambaran populasi seragam,diagnosa histopatologi M/2804/2016 kasus *follicular carcinoma thyroid* (kiri) dan sediaan FNA/ FNA/394/2015 dengan gambaran sitologi populasi lain, diagnosa histopatologi M/4297/2015 kasus Adenoamtous goiter.(kanan)

5.2.6 Gambaran Sitologi Jumlah koloid

Pada gambaran sitologi koloid dilihat sebaran bahan koloid pada pembacaan BAJAH.

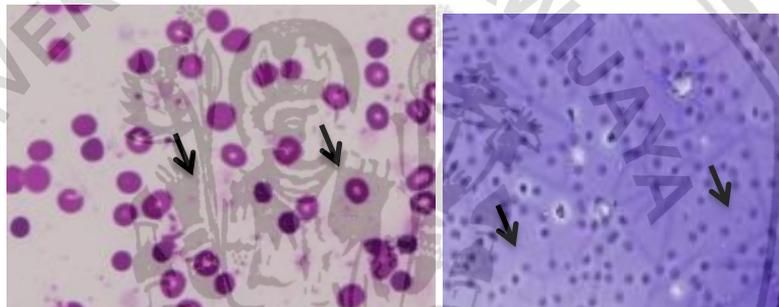


Gambar 5.13 Gambaran Koloid Pada Tumor Jinak dan Ganas Tiroid

Berdasarkan diagram di atas menunjukkan bahwa sampel pada kategori histopatologi yang didiagnosa ganas dengan gambaran sitologi bahan koloid sedikit/tidak ada yaitu sebanyak 7 orang atau sebesar 77.8% sedangkan untuk sampel dengan gambaran sitologi bahan koloid banyak yaitu sebanyak 2 orang atau sebesar 22.2%. Sampel pada kategori histopatologi yang didiagnosa jinak

dengan gambaran sitologi bahan koloid yang banyak yaitu sebesar 16 orang atau sebesar 61.5% sedangkan untuk sampel yang memiliki gambaran bahan koloid yang sedikit yaitu sebanyak 10 orang atau sebesar 38.5%.

Pada sampel histopatologi yang didiagnosa sebagai tumor tiroid jinak sebagian besar gambaran sitologi BAJAHnya menunjukkan gambaran sebaran bahan koloid yang banyak sedangkan pada sampel histopatologi dengan diagnosa tumor tiroid ganas sampel sebagian besar menunjukkan gambaran sitologi BAJAHnya sebaran bahan koloid yang sedikit/tidak ada.

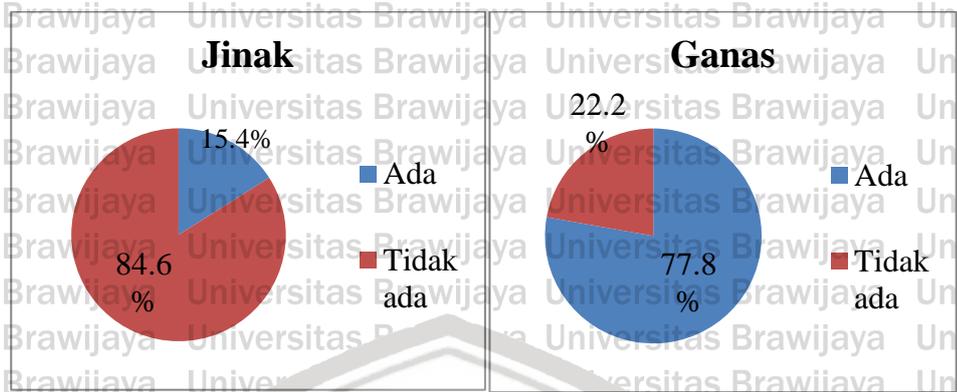


Gambar 5.14 Gambaran Sitologi Latar Bahan Koloid pada Tumor Ganas dan Jinak Tiroid

Pemeriksaan BAJAH dengan pengecatan *Diff-Quick* perbesaran 400x dan 100x. Sediaan FNA/943/2016 dengan gambaran latar belakang koloid sedikit, diagnosa histopatologi M/2804/2016 kasus *Follicular carcinoma thyroid* (kiri) dan sediaan FNA/1997/2015 gambaran latar belakang bahan koloid banyak, diagnosa histopatologi M/1429/2015 kasus *Adenomatous goiter* (kanan)

5.2.7 Jumlah Sel

Pada gambaran sitologi BAJAH akan dilihat jumlah sel pada sampel, ada tidaknya peningkatan jumlah sel. Hiper seluler adalah adanya peningkatan jumlah sel yang abnormal sedangkan hiposeluler adalah gambaran jumlah sel yang sedikit. (Dorland:2007)



Gambar 5.15 Gambaran Hiperseluler Pada Tumor Jinak dan Ganas Tiroid

Berdasarkan diagram di atas menunjukkan bahwa sampel pada kategori histopatologi yang didiagnosa tumor tiroid ganas dengan gambaran hiperseluler yaitu sebanyak 7 orang atau sebesar 77.80% sedangkan sampel yang tidak ditemukan gambaran sitologi hiperseluler yaitu sebanyak 2 orang atau sebesar 22.2%. Sampel pada kategori histopatologi dengan diagnosa jinak dengan gambaran tidak adanya hiperseluler yaitu sebanyak 22 orang atau sebesar 84.6% sedangkan sampel yang ditemukan hiperseluler yaitu sebanyak 4 orang atau sebesar 15.4%.

Pada sampel histopatologi yang didiagnosa sebagai tumor jinak tiroid gambaran sitologi BAJAHnya sebagian besar menunjukkan gambaran tidak adanya hiperseluleritas, sedangkan pada sampel histopatologi yang didiagnosa sebagai tumor ganas tiroid pada sampel sebagian menunjukkan gambaran sitologi BAJAH hiperseluler.



Gambar 5.16 Gambaran Sitologi Hiperseluler dan Tidak Pada Tumor Ganas dan Jinak Tiroid

Pemeriksaan BAJAH dengan pengecatan *Diff-Quick* perbesaran 100x. (kiri) Sediaan FNA/943/2016 dengan gambaran hiperseluler, dengan histopatologi M/2804/2016 kasus *Follicular carcinoma thyroid*. (kanan) sediaan FNA/237/2015 gambaran sitologi tidak hiperseluler, dengan histopatologi M/1168/2016 kasus adenomatous goiter.

5.3 Analisis Statistik

5.3.1 Nilai diagnostik BAJAH tanpa Sistem Skor

Penentuan nilai diagnostik BAJAH tanpa sistem skor menggunakan uji

Chi-Square dengan *Pearson Chi-square*.

Tabel 5.2 Tabel 2x2 Diagnosis BAJAH Tanpa Sistem Skor

		PA		Total
		ganas	jinak	
BAJA	ganas	7	3	10
	jinak	2	23	25
Total		9	26	35

Berdasarkan tabel di atas menunjukkan bahwa dari 35 sampel yang tergolong pada histopatologi dan BAJAH dengan diagnosa ganas yaitu sebanyak 7 orang dan sampel yang tergolong pada histopatologi dengan diagnosa ganas dan BAJAH dengan diagnosa jinak sebanyak 2 orang. Sedangkan untuk sampel yang tergolong pada histopatologi dengan diagnosa jinak dan BAJAH dengan

diagnosa ganas yaitu sebanyak 3 orang dan responden yang tergolong pada histopatologi dan BAJAH dengan diagnosa jinak sebanyak 23 orang. Dari data diatas didapatkan nilai sebagai berikut:

$$\text{Nilai sensitivitas} = \left(\frac{a}{a+c} \right) \times 100\% = \left(\frac{7}{7+2} \right) \times 100\% = 77.78\%$$

$$\text{Nilai spesifisitas} = \left(\frac{d}{b+d} \right) \times 100\% = \left(\frac{23}{3+23} \right) \times 100\% = 88.46\%$$

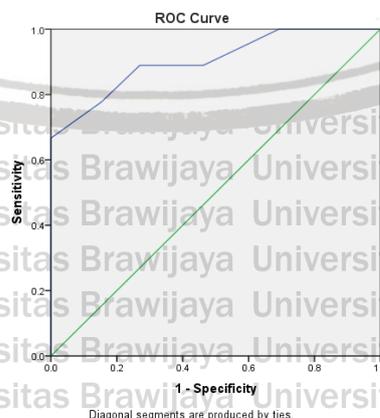
$$\text{Nilai duga positif} = \left(\frac{a}{a+b} \right) \times 100\% = \left(\frac{7}{7+3} \right) \times 100\% = 70\%$$

$$\text{Nilai duga negatif} = \left(\frac{d}{c+d} \right) \times 100\% = \left(\frac{23}{2+23} \right) \times 100\% = 92\%$$

$$\text{Nilai akurasi} = \left(\frac{a+d}{\text{total}} \right) \times 100\% = \left(\frac{7+23}{35} \right) \times 100\% = 85.71\%$$

5.3.2 Kurva ROC

Pada penelitian ini kurva ROC digunakan untuk menghitung nilai diagnostik BAJAH dengan sistem *skoring*. Hasil total skor pada pembacaan BAJAH akan dibandingkan dengan hasil diagnosis hasil histopatologi menggunakan aplikasi SPSS.



Gambar 5.17 Kurva Receiver Operating Characteristic (ROC)

Kurva ROC di atas menunjukkan bahwa BAJAH dengan sistem *skoring* mempunyai nilai diagnostik yang baik karena kurva jauh dari garis 50% (garis hijau) dan mendekati 100%. Pada kurva ROC bisa didapatkan nilai sensitivitas, spesifisitas, dan nilai titik potong terkait. Kurva ini digunakan untuk menguji *performance* dari sebuah tes dalam suatu nilai tertentu, sedangkan uji *Chi-square* digunakan untuk menilai perbedaan antara 2 kelompok data yang berskala nominal.

5.3.3 Area Under Curve (AUC)

Tabel 5.3 Area Under the Curve

Test Result Variable(s): skor

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.904	.066	.000	.775	1.000

The test result variable(s): skor has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

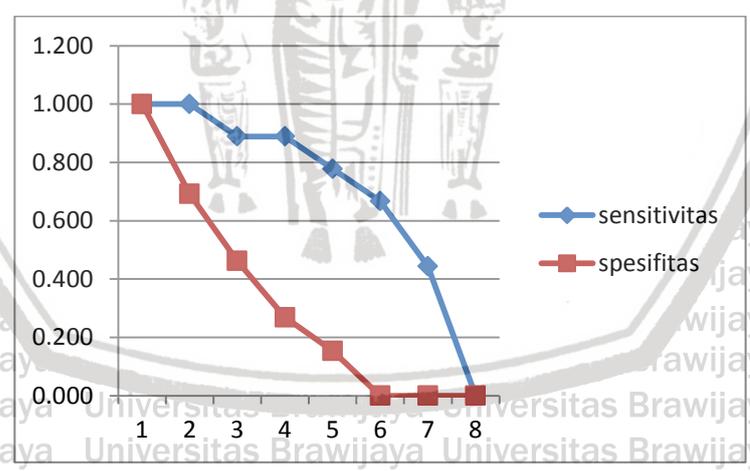
- a. Under the nonparametric assumption
- b. Null hypothesis: true area = 0.5

Nilai AUC yang diperoleh dari kurva ROC adalah sebesar 90,4% (95% confidence interval 77,5% - 100%). Secara statistik, nilai AUC sebesar 90,4% tergolong sangat baik dan memiliki arti apabila skor gambaran sitologi BAJAH digunakan untuk mendiagnosa ada tidaknya tumor ganas atau jinak pada 100 orang pasien, maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 90 orang pasien. Uji Hipotesis yang dilakukan dengan SPSS dengan nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$) artinya nilai AUC BAJAH dengan sistem skor berbeda signifikan dengan nilai AUC 50%.

5.3.4 Penentuan Titik Potong Skor BAJAH dengan ROC

Tabel 5.4 Koordinat Kurva ROC dengan Sensitivitas dan Spesifisitas

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
-1.0000	1.000	1.000
.5000	1.000	.692
1.5000	.889	.462
2.5000	.889	.269
3.5000	.778	.154
4.5000	.667	.000
5.5000	.444	.000
7.0000	.000	.000



Gambar 5.18 Grafik Berdasarkan Koordinat kurva ROC

Gambar di atas tidak menunjukkan titik potong antara nilai sensitivitas (garis biru) dan nilai spesifisitas (garis merah) pada ROC. Titik potong pada gambar tidak ditemukan, sehingga perlu diambil titik potong berdasarkan nilai spesifisitas dan sensitivitas. Menurut nilai spesifisitas dan sensitivitasnya diambil titik potong bernilai $\geq 3,5$ dengan nilai spesifisitas 88,46% dan nilai sensitivitas 77,78%, titik potong bernilai $\geq 4,5$ dengan nilai spesifisitas 100% dan nilai sensitivitas 66,67%. Pada penentuan skor BAJAH tidak didapatkan nilai setengah maka akan dibulatkan menjadi ≥ 4 dan ≥ 5 .

5.3.5 Nilai diagnostik BAJAH dengan Skor *Cut-Off* ≥ 4

Tabel 5.5 Tabel 2x2 dengan Skor BAJAH *Cut-Off* ≥ 4

		PA		Total
		Ganas	Jinak	
Skor BAJAH cut-off ≥ 4	Ganas	7	3	10
	Jinak	2	23	25
Total		9	26	35

Tabel diatas menunjukkan bahwa BAJAH dengan skor ≥ 4 memiliki nilai Sensitivitas 77,78%, nilai spesifisitas 88,46%, nilai duga positif 70%, nilai duga negatif 92% dan akurasi 85,71%.

Nilai diagnostik BAJAH dengan sistem skoring sitologi ini apabila dibandingkan dengan nilai diagnostik tanpa sistem skor maka akan memberikan hasil sensitivitas, spesifitas, nilai duga negatif, nilai duga positif, dan akurasi yang sama. Menurut hasil di atas maka BAJAH dengan sistem *skoring* sitologi memiliki nilai diagnostik yang sama dengan pembacaan BAJAH tanpa sistem skor dan belum bisa menggantikan histopatologi sebagai baku emas dalam mendiagnosis tumor jinak dan tumor ganas tiroid. Dalam membantu menegakkan diagnosis baik menggunakan BAJAH dengan sistem skoring sitologi maupun menggunakan BAJAH tanpa sistem skor dapat digunakan,

5.3.6 Nilai diagnostik BAJAH dengan Skor *Cut-Off* ≥ 5

Tabel 5.6 Tabel 2x2 dengan Skor BAJAH *Cut-Off* ≥ 5

		PA		Total
		Ganas	Jinak	
Skor BAJAH cut-off ≥ 5	Ganas	6	0	6
	Jinak	3	26	29
Total		9	26	35

Tabel diatas menunjukkan bahwa BAJAH dengan skor ≥ 5 memiliki nilai Sensitivitas 66,67%, nilai spesifisitas 100%, nilai duga positif 100%, nilai duga negatif 89,65% dan akurasi 91,42%.

Nilai diagnostik BAJAH dengan sistem skoring sitologi ini apabila dibandingkan dengan nilai diagnostik tanpa sistem skor maka akan memberikan hasil spesifitas, nilai duga positif dan akurasi yang lebih baik tetapi sensitivitas, nilai duga negatif yang lebih rendah. Menurut hasil di atas maka BAJAH dengan sistem skoring sitologi memiliki nilai diagnostik yang lebih tinggi dari pembacaan BAJAH tanpa sistem skor tetapi belum bisa menggantikan histopatologi sebagai baku emas. Dalam membantu menegakkan diagnosis sebaiknya menggunakan BAJAH dengan sistem skor dikarenakan walaupun sensitivitasnya lebih rendah tetapi nilai spesifitas dan akurasinya yang lebih tinggi, tetapi sistem skor ini pun belum bisa menyamai histopatologi sebagai baku emas dalam penegakan diagnosis tumor ganas dan jinak tiroid.



BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan

6.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Hasil sampel penelitian berdasarkan diagnosa histopatologi menunjukkan jumlah sampel tumor jinak tiroid sebesar 29 pasien dan tumor ganas tiroid sebesar 9 orang. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa nodul tiroid merupakan temuan klinis umum yang sering ditemukan di masyarakat tetapi jarang merupakan keganasan (Gharib *et al.*, 2010; Elaraj, 2010; Kumar, 2005). Menurut kepustakaan barat, sekitar 50% orang dalam masyarakat memiliki nodul yang sangat kecil, 15% dengan struma atau goiter, dan 3,5 % dengan karsinoma papilar. (Nagarkar R *et al.*, 2015; John M, 2008)

Distribusi sampel tumor jinak tiroid berdasarkan jenis kelamin yaitu 2 laki-laki (8%) dan 23 perempuan (92%) dengan rata-rata usia 44,24 tahun dan rentang usia antara 24 sampai 61 tahun. Presentase terbesar tumor jinak tiroid terjadi pada rentang usia 41 – 60 tahun. Pada penelitian yang dilakukan di Framingham insiden nodul tiroid dijumpai pada wanita sekitar 6,4% dan 1,5% pada pria. (Vanderpump, 2011) Pada nodular goiter prevalensinya meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Tumor jinak tiroid dapat ditemukan pada kelompok usia 26-30 tahun sebanyak 2,7% wanita dan 2,0% pada pria,

kelompok usia 36-40 tahun sebesar 8,7% wanita dan 6,7% pada pria, selanjutnya pada kelompok usia 45 - 50 tahun sebanyak 14,1% pada wanita dan 12,14 % pada pria, sedangkan diatas usia 55 tahun dijumpai 18% pada wanita dan 14,5 % pada pria (Reiners *et al.*, 2004).

Distribusi sampel tumor ganas tiroid pada diagnosis histopatologi berdasarkan jenis kelamin adalah 2 laki-laki (22,2%) dan 7 perempuan (77,8%) dengan rata-rata usia 48,67 tahun dan rentang usia antara 29 sampai 72 tahun.

Menurut WHO, insiden kanker tiroid pada pria sekitar 0,8 – 5 per 100.000 populasi dan wanita sekitar 1,9 – 19,4 per 100.000 populasi dan sering terjadi pada pertengahan 40 tahun sampai awal 50 tahun. (DeLellis dan Williams, 2002)

Berdasarkan data dari Badan Registrasi Kanker (2012), tumor ganas tiroid di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang dapat ditemukan pada kelompok usia 35 – 44 tahun 3,2% pada laki-laki dan 19,3% pada wanita, kelompok usia 45 – 54 tahun 9,8% pada laki-laki dan 22,6% pada wanita, kelompok usia 55 – 64 tahun 3,2% pada pria dan 19,3% pada wanita, dan pada kelompok usia 55 – 64 tahun 9,8% pada pria dan 6,5% pada wanita.

6.1.2 Perbedaan Gambaran BAJAH pada Tumor Jinak dan Ganas Tiroid

Pleomorfisme merupakan gambaran ukuran dan bentuk sel, yang bervariasi, sel dapat berukuran lebih besar atau lebih kecil (Basuki dkk., 2015; Dorland, 2007) Pada sampel didapatkan bahwa pada kategori hasil diagnosa histopatologi sebagai tumor tiroid jinak sebagian besar gambaran sitologi BAJAHnya tidak menunjukkan pleomorfisme yaitu sebanyak 22 orang atau sebesar 88% sedangkan sampel yang ditemukan gambaran sitologi pleomorfisme yaitu sebanyak 4 orang atau sebesar 15,4%. Hasil yang berbeda

didapatkan pada sampel pada kategori hasil diagnosa histopatologi sebagai tumor tiroid ganas yang menunjukkan bahwa sampel sebagian besar memiliki gambaran sitologi BAJAH pleomorfisme yaitu sebanyak 7 orang atau sebesar 77.80% sedangkan sampel yang tidak ditemukan gambaran pleomorfisme yaitu sebanyak 2 orang atau sebesar 22.20%. Pleomorfisme merupakan gambaran yang sering ditemui pada keganasan. Pada tumor tiroid, sulit untuk membedakan gambaran *Follicular adenoma* dan *Follicular carcinoma* menggunakan BAJAH dikarenakan gambaran selnya yang serupa. Tumor ganas tiroid yang sering ditemui adalah karsinoma papilar (75 – 85%), karsinoma folikular (10 – 20%), karsinoma medular (5%), dan karsinoma anaplastik (<5%) yang ke empatnya memiliki gambaran pleomorfisme. (Kumar *et al.*, 2007; Orell dan Jayaram, 2012)

Berdasarkan hasil yang didapat dari sampel penelitian menunjukkan bahwa pada kategori yang didiagnosa dengan histopatologi sebagai tumor jinak tiroid sebagian besar menunjukkan gambaran sitologi BAJAH tidak adanya nukleoli prominen yaitu sebanyak 25 orang atau sebesar 96% sedangkan sebanyak 1 orang atau sebesar 4% didapatkan nukleoli prominen. Pada sampel kategori yang didiagnosa dengan histopatologi sebagai tumor ganas tiroid secara keseluruhan tidak didapatkan gambaran sitologi nukleoli prominen yaitu sebanyak 9 orang atau sebesar 100%. Hal ini tidak sesuai dengan literatur bahwa salah satu tanda dari keganasan yaitu didapatkan adanya gambaran sitologi nukleoli yang prominen terutama pada karsinoma anaplastik dan karsinoma medular. (Norahmawati E, 2014; Basuki dkk., 2015; Wenig, 2014; Orell dan Jayaram, 2012) Tidak ditemukannya nukleoli prominen pada pembacaan sampel penelitian dapat disebabkan beberapa hal, seperti pewarnaan yang kurang sempurna atau jenis pewarna yang digunakan.

Gambaran nukleoli prominen sangat jelas dapat terlihat pada pengecatan *papanicolaou* dibandingkan pada pengecatan *diff-quick*. Beberapa kelebihan lain pengecatan *papanicolaou* dibandingkan *diff-quick* antara lain pada gambaran jaringan epitel diferensiasi squamous/ keratinisasi, pola nuclear kromatin, nukleoli, dan *nuclear grooves* lebih jelas terlihat, tetapi untuk gambaran sebaran koloid, pengecatan *diff-quick* lebih baik. (Orell dan Sterret, 2012, Gherardi, 2009)

Berdasarkan hasil penelitian, maka gambaran nukleoli prominen saja tidak bisa menjadi dasar untuk membedakan tumor jinak dan tumor ganas tiroid.

Rasio inti dibandingkan dengan sitoplasma (N:C ratio) merupakan salah satu kriteria untuk menilai morfologi inti sel, dapat dikatakan normal apabila rasio kurang dari 1 dan curiga keganasan apabila mendekati atau sama dengan 1.

Pada hasil penelitian didapatkan pada kategori yang didiagnosa histopatologi sebagai tumor jinak tiroid menunjukkan bahwa sampel sebagian besar tidak memiliki gambaran sitologi N:C mendekati atau sama dengan 1 yaitu sebanyak 23 orang atau sebesar 88,5% sedangkan untuk sampel dengan N:C mendekati atau sama dengan 1 yaitu sebanyak 3 orang atau sebesar 11,5%. Sampel pada kategori yang didiagnosa histopatologi sebagai tumor ganas tiroid sebagian besar menunjukkan gambaran sitologi adanya N:C mendekati atau sama dengan 1 yaitu sebanyak 6 orang atau sebesar 66.70% sedangkan untuk sampel dengan gambaran sitologi BAJAH N:C kurang dari 1 yaitu sebanyak 3 orang atau sebesar 33.30%. Hasil penelitian di atas sesuai dengan literatur bahwa rasio inti dibandingkan dengan sitoplasma apabila mendekati atau sama dengan satu dapat dicurigai sebagai suatu keganasan. (Norahmawati E, 2014; Basuki dkk., 2015; Wenig, 2014; Orell dan Jayaram, 2012)

Sampel penelitian pada kategori yang didiagnosa histopatologi sebagai tumor jinak tiroid sebanyak 23 orang atau sebesar 88,5% sebagian besar menunjukkan gambaran sitologi BAJAH tidak didapatkannya kromatin yang menggumpal dan kasar, sedangkan untuk sampel dengan gambaran sitologi kromatin bergumpal dan kasar yaitu sebanyak 3 orang atau sebesar 11,5%. Sebaliknya pada sampel pada kategori yang didiagnosa dengan histopatologi sebagai tumor ganas tiroid sebagian besar menunjukkan gambaran sitologi adanya kromatin bergumpal dan kasar yaitu sebanyak 6 orang atau sebesar 66.70% sedangkan untuk sampel yang tidak ditemukan gambaran kromatin bergumpal dan kasar yaitu sebanyak 3 orang atau sebesar 33.30%. kromatin menggumpal atau tidak termasuk salah satu kriteria dalam menilai morfologi inti sel, pada tanda neoplasma ganas ditemukan adanya kromatin yang menggumpal. (Norahmawati E, 2014; Basuki dkk., 2015; Kumar *et al.*, 2005; Orell dan Jayaram, 2012)

Berdasarkan hasil penelitian di atas menunjukkan bahwa sampel pada kategori yang didiagnosa histopatologi sebagai tumor jinak tiroid sebagian besar menunjukkan tidak adanya morfologi populasi sel yang seragam atau monoton yaitu sebanyak 16 orang atau sebesar 61,5% sedangkan untuk sampel dengan temuan morfologi populasi sel seragam atau monoton yaitu sebanyak 10 orang atau sebesar 38,5%. Pada sampel kategori dengan diagnosa histopatologi sebagai tumor ganas tiroid secara keseluruhan menunjukkan gambaran sitologi BAJAH morfologi sel yang seragam atau monoton yaitu sebanyak 9 orang atau sebesar 100%. Gambaran morfologi yang seragam dapat ditemukan pada keganasan terutama karsinoma folikular. (Deveci, 2006)

Pada sampel pada kategori yang didiagnosa histopatologi sebagai tumor jinak tiroid menunjukkan bahwa sampel sebagian besar menunjukkan gambaran sitologi banyak sebaran bahan koloid yaitu sebanyak 16 orang atau sebesar 61,5% sedangkan untuk sampel yang didapatkan gambaran sitologi BAJAH sedikit/ tidak ada bahan koloid yaitu sebanyak 10 orang atau sebesar 38,5%.

Pada sampel kategori dengan diagnosa histopatologi sebagai tumor ganas tiroid menunjukkan bahwa sebagian besar sampel dengan gambaran sitologi koloid sedikit atau tidak ada koloid yaitu sebanyak 7 orang atau sebesar 87,8% sedangkan untuk sampel dengan bahan koloid yang banyak yaitu sebanyak 2 orang atau sebesar 22,22%. Bahan koloid adalah salah satu kriteria sitologi yang dievaluasi untuk membedakan tumor jinak dan ganas tiroid. Gambaran sebaran koloid sedikit atau tidak ada banyak ditemukan pada tumor ganas tiroid. (Orell dan Jayaram, 2012; Gherardi, 2009)

Hiperseluler adalah adanya peningkatan jumlah sel yang abnormal (Dorland, 2007). Pada sampel dengan diagnosa histopatologi sebagai tumor jinak tiroid sebanyak 22 orang atau sebesar 84,6% tidak ditemukan gambaran sitologi hiperseluler, hasil ini lebih banyak dibandingkan dengan sampel yang ditemukan gambaran sitologi hiperseluler yaitu sebanyak 4 orang atau sebesar 15,4%. Pada sampel kategori yang didiagnosa histopatologi sebagai tumor ganas tiroid menunjukkan bahwa sampel sebagian besar gambaran sitologi BAJAHnya hiperseluler yaitu sebanyak 7 orang atau sebesar 77,80% sedangkan untuk sampel yang tidak ditemukan gambaran hiperseluler yaitu sebanyak 2 orang atau sebesar 22,2%. Hiperseluler adalah kriteria yang digunakan dalam membedakan tumor jinak dan ganas tiroid dengan BAJAH maupun histopatologi.

hiperseluler merupakan salah satu kriteria dari tumor ganas tiroid. (Kumar *et al.*, 2007; Orell dan Jayaram, 2012; Gherardi, 2009; DeLellis dan Williams, 2002)

6.1.3 Analisa Nilai Diagnostik BAJAH dan BAJAH dengan Skor *Cut – Off*

Dalam penelitian ini untuk mendapatkan nilai diagnostik BAJAH pada sampel dilakukan pembacaan ulang kemudian hasilnya dibandingkan dengan baku emasnya, yaitu histopatologi. Hasil dari pembacaan ulang BAJAH tanpa sistem skor ini memiliki nilai sensitivitas sebesar 77,78%, spesifitas 88,46%, dan akurasi sebesar 85,71% dengan nilai duga positif sebesar 70% dan nilai duga negatif sebesar 92%. Pada penelitian sebelumnya yang disebutkan oleh Orell dan Jayaram (2012), BAJAH memiliki nilai sensitivitas sebesar 93,4%, nilai duga positif 98,6% dan spesifitas 74,9%, pada literatur lain menyebutkan nilai sensitivitas BAJAH sebesar 65-98%, spesifitas 72-100%, nilai duga positif 50-96%, nilai positif palsu 0-7% dan nilai negatif palsu 1-11%. (DeLellis dan Williams, 2002)

Nilai diagnostik BAJAH dengan sistem skor didapatkan dengan menggunakan kurva ROC. Pada Kurva ROC menunjukkan bahwa pembacaan BAJAH dengan sistem skor memiliki nilai diagnostik yang baik karena kurva jauh diatas garis 50 % dan mendekati nilai 100%. dengan nilai AUC sebesar 90,4% (nilai $p=0,001$. Pada uji hipotesis dengan yang dilakukan dengan SPSS dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Nilai AUC memiliki rentang antara 50% (nilai terburuk) sampai dengan 100% (nilai terbaik). (Dahlan, 2009) Nilai AUC 90,4% termasuk sangat baik karena memiliki akurasi yang tinggi, sehingga dapat disimpulkan apabila BAJAH dibaca dengan menggunakan sistem skor sitologi untuk mendiagnosis 100 pasien maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 90 pasien.

Titik potong pada kurva ROC tidak ditemukan, sehingga perlu diambil titik potong berdasarkan nilai spesifisitas dan sensitivitas. Titik potong yang diambil adalah $\geq 3,5$ dan $\geq 4,5$, karena pada *cut-off* tidak didapatkan nilai setengah maka akan dibulatkan menjadi ≥ 4 dan ≥ 5 . Pemilihan titik potong tersebut berdasarkan hasil dari kurva ROC dengan mempertimbangkan nilai diagnostik yang paling baik diantara hasil dari kurva ROC tersebut.

Skor BAJAH dengan *cut-off* ≥ 4 memiliki nilai sensitivitas 77,78%, nilai spesifisitas 88,46%, nilai duga positif 70%, nilai duga negatif 92% dan akurasi 85,71%. Nilai diagnostik ini apabila dibandingkan dengan nilai diagnostik tanpa sistem skor maka akan memberikan hasil sensitivitas, spesifitas, nilai duga negatif, nilai duga positif, dan akurasi yang sama. Skor BAJAH dengan *cut-off* ≥ 5 memiliki nilai Sensitivitas 66,67%, nilai spesifisitas 100%, nilai duga positif 100%, nilai duga negatif 89,65% dan akurasi 91,42%. Nilai diagnostik ini apabila dibandingkan dengan nilai diagnostik tanpa sistem skor maupun skor BAJAH dengan *cut-off* ≥ 4 maka akan memberikan hasil spesifitas, nilai duga positif dan akurasi yang lebih baik tetapi sensitivitas, nilai duga negatif yang lebih rendah. Nilai duga negatif pada *cut-off* ≥ 5 memang lebih rendah dibandingkan *cut-off* ≥ 4 tetapi nilainya masih cukup tinggi.

Nilai sensitivitas memperlihatkan kemampuan BAJAH dengan sistem skor untuk mendeteksi adanya penyakit atau kemungkinan hasil positif (*true positive*) pada sekelompok subjek sakit. Nilai 66,67% masih kurang baik dalam mendiagnosa tumor jinak dan ganas tiroid, sehingga dibutuhkan pemeriksaan penunjang lain seperti pemeriksaan radiologi.

Nilai spesifisitas menunjukkan kemampuan uji diagnostik untuk menunjukkan subjek tidak sakit atau kemungkinan hasil uji diagnostik negatif pada sekelompok subjek sehat. Nilai spesifisitas dapat dipengaruhi oleh jumlah sampel. (Widarso dkk, 2015)

Nilai duga positif menunjukkan probabilitas seseorang menderita penyakit apabila hasil uji diagnostiknya positif. Nilai ini dipengaruhi oleh positif sebenarnya atau positif asli (*true positive*) dan positif semu (*false positive*). Beberapa literatur mengatakan bahwa tingkat diagnosa positif palsu rendah, sekitar 1- 3% dari total keganasan apabila nodul folikular yang tidak bisa bedakan tidak diikursertakan.

Untuk memastikan dan menghindari positif palsu sebelum melakukan total tiroidektomi dilakukan pemeriksaan konfirmasi histopatologi dengan *frozen section* atau blok paraffin. (Widarso dkk., 2015; Orell dan Sterret, 2012)

penyebab positif palsu adalah kesalahan interpretasi hasil BAJAH yaitu sel jinak yang dianggap sebagai sel ganas, hal ini dapat disebabkan oleh kurangnya data pendukung seperti hasil radiologis atau temuan klinisyang kurang. (Orell dan Sterret, 2012)

Nilai duga negatif menunjukkan probabilitas seseorang tidak menderita penyakit apabila hasil uji diagnostiknya negatif. Negatif palsu biasanya berhubungan dengan neoplasma kistik umumnya *cystic papillary carcinoma*. Hal-hal yang dapat menyebabkan negatif palsu adalah sampel yang tidak adekuat, lokasi keliru, patologi rangkap contohnya nodul jinak yang lebih dominan sehingga menutupi karsinoma yang lebih kecil atau tumbuh menyebar, dan kesalahan interpretasi. Interpretasi yang salah dapat disebabkan miripnya gambaran morfologi, hal ini juga mempengaruhi sensitivitas suatu alat diagnostik.

(Widarso dkk., 2015; Orell dan Sterret, 2012)

Nilai akurasi 91,42% pada penelitian ini memiliki nilai yang masih rendah dari nilai akurasi pada penelitian yang dilakukan oleh Iqbal *et.al* (2016) dan Sharma (2015) dengan nilai akurasi sebesar 94,06% dan 97% maupun pada penelitian akurasi diagnosa BAJAH dibandingkan pemeriksaan histopatologi pada tumor tiroid yang dilakukan di RSUD DR. Saiful Anwar pada Januari 2008 – Desember 2010. Nilai yang didapat pada penelitian tersebut yaitu sensitivitas sebesar 50%, spesifisitas 97,12% dan akurasi sebesar 92,24%. (Widarso dkk., 2015). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa walupun nilai akurasi pada penelitian ini lebih rendah dari penelitian sebelumnya tetapi penggunaan BAJAH dengan sistem skor masih memiliki tingkat akurasi diagnosa yang cukup tinggi dan dapat digunakan sebagai saran penunjang pemeriksaan diagnostik untuk membedakan tumor jinak dan tumor ganas tiroid yang cukup akurat.

Tabel 6.1 Hasil Uji Diagnostik Sampel BAJAH Tanpa Sistem Skor dan Dengan Sistem Skor

Metode	Sensitivitas	Spesifisitas	Nilai Duga Positif	Nilai Duga Negatif	Akurasi
FNAB Tanpa Sistem Skor	77,78%	88,46%	70%	92%	85,71%
FNAB dengan sistem skoring sitologi <i>cut-off</i> ≥ 4	77,78%	88,46%	70%	92%	85,71%
FNAB dengan sistem skoring sitologi <i>cut-off</i> ≥ 5	66,67%	100%	100%	89,65%	91,42%

6.2 Implementasi

Sampai saat ini baku emas yang digunakan untuk diagnosis masih menggunakan histopatologi, sedangkan BAJAH sendiri hanya menjadi penunjang. Untuk tumor tiroid tidak dapat dilakukan pemeriksaan biopsi sehingga BAJAH menjadi penunjang yang paling sesuai dalam membantu penegakkan diagnosis.

BAJAH (Biopsi Aspirasi Jarum Halus) dapat dikatakan berhasil apabila memenuhi 4 syarat, yaitu; sampel harus representatif dari lesi yang diperiksa, sel dan komponen jaringan lain harus adekuat untuk diperiksa, sampel harus benar dalam proses dan pembuatan hapusan, BAJAH harus diikuti dengan informasi klinis atau radiologi yang sufisien dan benar. (Orell dan Sterret, 2012)

Sampel BAJAH dapat dikatakan representatif apabila didapatkan sel folikular yang intak dan terfiksasi dengan baik pada hapusan dan jumlah sel yang adekuat (*poor cellularity*: 200-500 sel, *moderate cellularity*: tidak lebih dari 1000 sel). Pada lesi jinak umumnya ditemukan gambaran bahan koloid tanpa darah pada latar. Sampel nodul jinak tiroid dianggap memuaskan apabila ditemukan gambaran 6 *cluster* sel jinak pada setidaknya 2 sediaan dari 2 kali pengambilan. (Orell dan Jayaram, 2012; Gherardi, 2009)

BAJAH pada lesi tiroid dilakukan apabila ada indikasi sebagai berikut; evaluasi nodul tiroid soliter untuk membedakan jinak dan ganas, evaluasi lesi tiroid difus untuk membedakan lesi inflamasi/autoimun dari nodular goiter, memastikan dan mengkategorikan keganasan tiroid yang jelas secara klinis terutama karsinoma anaplastik yang mungkin membutuhkan penatalaksanaan paliatif sebelum operasi, limfoma dan keganasan dengan metastase yang mana

biasanya tidak indikasi untuk operasi, mendapatkan bahan untuk *ancillary tests*/parameter prognostik, dan evaluasi lesi dengan diameter 1 -11,5 cm yang terdeteksi dengan *imaging* dan dicurigai sebagai suatu keganasan. (Orell dan Jayaram, 2012)

Diagnosis sitologi BAJAH secara umum akurat untuk tiroiditis, karsinoma papilar tipe umum, karsinoma medular, karsinoma anaplastik, dan limfoma *high grade*. Negatif palsu umumnya terjadi pada lesi kistik *borderline* keganasan, limfoma *low-grade* atau *intermediate-grade*, limfoma yang terjadi pada latar dari hashimoto tiroiditis, karsinoma anaplastik dengan nekrosis, dan membedakan lesi folikular terutama folikular adenoma dengan karsinoma folikular. (Orell dan Jayaram, 2012)

Menurut hasil yang didapat diatas, BAJAH belum dapat dipergunakan untuk menggantikan diagnosa baku emas histopatologi, tetapi dapat digunakan sebagai pemeriksaan awal untuk penegakan diagnosa *pre-operative* dan perlu dilanjutkan dengan pemeriksaan histopatologi hasil operasi. Diagnosis pasti tumor jinak dan ganas tiroid ditegakkan dengan pemeriksaan histopatologi baik pada pasien yang telah melakukan pemeriksaan BAJAH maupun tidak dan dari hasil tersebut dapat membantu dalam mengambil langkah untuk penatalaksanaan selanjutnya.

6.3 Keterbatasan

Keterbatasan pada penelitian adalah sampel penelitian diambil secara retrospektif tetapi pada pengambilan datanya tidak bisa didapatkan data yang

lengkap mengenai hasil BAJAH maupun histopatologi pada rekam medis karena didapatkan beberapa pasien yang telah dilakukan pemeriksaan BAJAH maupun histopatologi lebih dari satu kali tetapi memiliki nomor rekam medis yang berbeda.

Akurasi diagnosa sitologi sangat dipengaruhi oleh adekuasi spesimen yang didapatkan dan pembacaan serta interpretasi dari sampel. Spesimen yang adekuat ditentukan oleh kemampuan, pengalaman dan keterampilan dari operator yang melakukan pengambilan sampel maupun operator yang membuat hapusan, sehingga mempengaruhi kualitas spesimen. Pembacaan dan interpretasi sampel sangat dipengaruhi oleh ketepatan dan ketelitian para ahli Patologi Anatomi yang melakukan interpretasi (Orell dan Sterret, 2012; Gherardi, 2009)

Pada beberapa tumor tiroid didapatkan gambaran yang sulit dibedakan antara tumor jinak dan ganas, sehingga dapat kemungkinan kesalahan dalam pembacaan BAJAH meningkat.

Pada penelitian ini tidak didapatkan persinggungan dari garis tarik ulur antara nilai sensitivitas dan spesifisitas sehingga nilai *cut-off* harus ditentukan secara manual.

Keterbatasan lain yaitu, pada penelitian ini hanya menguji 7 variabel dalam menentukan tumor ganas dan jinak tiroid, sehingga hasil dari variabel lain tidak dapat diketahui.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJAH) memiliki nilai diagnostik yang tinggi dengan nilai AUC sebesar 90,4% untuk membedakan tumor jinak dan tumor ganas tiroid.
2. BAJAH tanpa sistem skor memiliki nilai sensitivitas sebesar 77,78% dengan nilai spesifisitas 88,46%, BAJAH dengan sistem skor *cut-off* ≥ 5 memiliki nilai sensitivitas 66,67% dan nilai spesifisitas 100%, sedangkan *cut-off* ≥ 4 memiliki nilai sensitivitas 77,78% dan nilai spesifisitas 88,46%.
3. BAJAH tanpa sistem skor memiliki nilai duga positif 70% dan nilai duga negatif 92%, BAJAH dengan sistem skor *cut-off* ≥ 5 memiliki nilai duga positif 100% dan nilai duga negatif 89,65% sedangkan *cut-off* ≥ 4 memiliki nilai duga positif 70% dan nilai duga negatif 92%.
4. BAJAH tanpa sistem skor memiliki nilai akurasi 85,71% dan BAJAH dengan sistem skor *cut-off* ≥ 5 memiliki nilai akurasi sebesar akurasi 91,42%, sedangkan *cut-off* ≥ 4 memiliki nilai akurasi 85,71%.
5. Pada penelitian ini titik potong pada kurva ROC tidak ditemukan, sehingga perlu diambil titik potong berdasarkan nilai spesifisitas dan sensitivitas yaitu ≥ 4 dan ≥ 5 .

6. Gambaran sitologi yang berperan dalam membantu membedakan tumor jinak dan ganas tiroid adalah pleomorfisme, rasio N:C, gambaran kromatin, morfologi populasi seragam dan hiperseluler.

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian dengan variabel yang berbeda untuk mencari kemungkinan didapatkannya nilai yang lebih baik pada pembacaan FNAB dengan sistem skor.
2. Pengambilan sampel dilakukan minimal 2 kali tusukan jarum pada tempat yang berbeda pada nodul tiroid kemudian dilanjutkan pembuatan hapusan sesuai dengan prosedur.
3. Pembenahan sistem rekam medis di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang khususnya di Instalasi Patologi Anatomi untuk memudahkan memperoleh data yang akurat dan dapat digunakan untuk penelitian-penelitian selanjutnya.
4. Sistem skor BAJAH dengan *cut-off* ≥ 5 lebih baik digunakan untuk membedakan tumor jinak dan tumor ganas tiroid, dan *cut-off* ≥ 4 lebih baik digunakan sebagai *screening* pada pemeriksaan awal tumor tiroid.
5. Pada pengecatan specimen tumor tiroid sebaiknya dilakukan 2 pengecatan yaitu *diff-quick* dan *papanicolaou* untuk mendapatkan gambaran sitologi yang baik.

DAFTAR PUSTAKA

AACE/AAES (American Association of Clinical Endocrinologi/American Association of Endocrine Surgery). Thyroid Carcinoma Task Force

AACE/AAES Medical /Surgical Guidelines for Clinical Practice Management of Thyroid Carcinoma. *Endocrine Practice*, 2001, 7(3).

Alfadda AA., Sallam RM., Elawad GE. Aldhukair H., Alyahya M. Subacute Thyroiditis Clinical Presentation and long term outcome, *Int. journal Endocrinology*, 2014, doi: 10.1155/2014/794843.

Badan Registrasi Kanker. *Kanker di Indonesia tahun 2012 data histopatologik*. Departemen kesehatan RI; 2012.

Budiarto E. 2002. Metodologi Penelitian Kedokteran. Penerbit Buku Kedokteran EGC; Jakarta 10042

BN Gayathri, R. Kalyani, Kumar ML., Prasad KK. Fine Needle Aspiration Cytology of Hashimoto's Thyroiditis - A diagnostic Pitfall with Review of Literature. *Journal of Cytology*, 2011, 28 (4) :210-213.

Cigdem Vural , Nadir Paksoy , Nazli DG., Kadri Y. Subacute Granulomatous (De Quervain's) thyroiditis: Fine Needle Aspiration Cytology and Ultrasonographic Characteristic of 21 Cases. *Journal of Cytology*, 2015, 12:9.

Dahlan, S. 2009. *Penelitian Diagnostik:Dasar –dasar teoritis dan aplikasi dengan program SPSS dan Stata*. Salemba Medika, Jakarta

DeLellis R.A., Williams E.D. 2002. Pathologi and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. IARC WHO Classification of Tumours ; *Tumours of the Thyroid and Parathyroid* IARC Press International Agency for Reaserch on Cancer, Vol 8.

Desen Wan. 2011 *Buku Ajar Onkologi Klinis*, Jakarta: Balai Penebit Fakultas Kedokteran Universtitas Indonesia. P. 105 – 296.

Deveci, MS., Deveci G., Virgina AL., Zubair WB. Fine Needle Aspiration of Follicular Lesions of The Thyroid, Diagnosis and follow up. *Journal of Cytology*, 2006, 3:9. Doi: 10.1186/1742-6413-3-9

Dorland WAN. 2007. *Dorland's Medical Dictionary for Health Consumers*. Saunders, an imprint of Elsevier, Inc, P. 789

Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. 2015. *Gray's Anatomy*. 3rd ed. , Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia , PA 19103 – 2899.

Elaraj, DM. 2010. Evaluation Thyroid Nodule. *Endocrine Neoplasia*. C.sturgeon ed. Springer : 153(34).

Gherardi G. 2009. Method Chapter 1. *Fine Needle Biopsy Of Superficial Deep Masses*. Springer: Dorcdrecht Heidelberg London Milan New York.

Haugen BR., Erick KA., Keith CB., Gherard MD., Susan JM., Yuri EN. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *American Thyroid Association*, 2015, vol 26 (1): 133.

Histopathology.(n.d.) *Segen's Medical Dictionary*.2011. Retrieved October 13 2016 from <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Histopathology>.

Hyperchromatic. (n.d.). *Farlex Partner Medical Dictionary*. 2012. Retrieved January 4 2018 from:<https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/hyperchormatic>.

Hossein Gharib EP., Ralf P., Daniel SD., Papini E., Valcavi R., Hegediis L., et al. American Association of Clinical Endocrinologist, Associazione Medici Endocrinology and European Thyroid Association (AAACE/AME/ETA) Medical Guideline for Clinical Practice for The Diagnosis and Management of Thyroid nodules *Endocrine Practice* , 2010, vol 16.

Hossein Gharib EP., Ralf P., Daniel SD., Papini E., Valcavi R., Hegediis L., et al. American Associaton of Clinical Endocrinologist, Associazione Medici Endocrinologi and European Thyroid Association (AAACE/AME/ETA) Medical Guideline for Clinical Practice for The Diagnosis and Management of Thyroid nodules Appendix. *Endocrine Practice*, 2016, vol 22.

Huang L-Y, Lee Y-L, Chou P, Chiu W-Y, Chu D. Thyroid Fine-Needle Aspiration Biopsy and Thyroid Cancer Diagnosis: A Nationwide Population-Based Study.2015,PLoS ONE10(5):e0127354, doi:10.1371/journal.pone.0127354

Iqbal J., Omer BAZ., Naveed A., Muhammad T., Zahid A. Diagnostic Accuracy of Fine Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Malignant Solitary Thyroid Nodule. *Pak Armed Forces Med J*,2016, 2016: 66(4):475-78

Khatawar AV, Awati SM. Multi-nodular Goiter: Epidemiology, Etiology, Pathogenesis and Pathology. *IAIM* , 2015, 2 (9). P 152-156.

Kumar V, Abbas A K, Fausto N. 2005. *Robins and Cotran pathologic basis of disease* 7th Ed, Philadelphia. WB Saunders Co. p 1273-1324.

Lin JD., Hsuen C., Chen JY., Liou MJ., Chao TC. Cystic Change in Thyroid Cancer. *Pubmed US National Library of Medicine, National Institute of Health*, 2007, 2007;77:450-4

LiVolsi, VA. Mixed Follicular Medullary Thyroid Carcinoma. *Diagnostic Cytopathology*. 2004, 31:434. DOI: 10.1002/dc.20137

McHenry CR , Roy Phitayakorn . Follicular Adenoma and Carcinoma of The Thyroid Gland. *Journal of Cytology*, 2011, P 585 – 593.

Niederhuber John E. JOA, James H. Doroshov, Michael B. Kastan , Joel E. Tepper. 2014. Cancer of The Endocrine System. *Abeloff's Clinical Oncology 5th ed*. Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier.

Norahmawati E. 2014. Dasar- Dasar Diagnosis Patologi Tumor Tulang. Malang. UB Press.

Nucleoli. (n.d.) *Mosby's Medical Dictionary, 8th edition*. 2009. Retrieved January 3 2018 from <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/nucleoli> .

Nussey S., Saffron W. 2001. *Endocrinology - An Integrated Approach*. London, UK: Oxford : BIOS Scientific Publisher.

Orell SR., Jayaram G. 2012. Thyroid In: Orell SR, Sterrett GF, Whitaker D. *Fine needle aspiration cytology*. 5th ed. Philadelphia Elsevier Churchill

Livingstone PA 19103-2899. Chapter 6 p. 119 - 147

Pacini F., De Groot LJ. The Thyroid and Its Disease, Thyroid Nodule.

<http://www.thyroidmanager.org>, 2016, Chapter 18 (diakses 11 September 2016)

Pacini F., MG Castagna, L Brilli, G Pentheroudakis. Thyroid Cancer: ESMO

Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 23, 2012, Supp 7 : vii 110 –vii 119.

Prominent. (n.d.) *The American Heritage Medical Dictionary*. 2007. Retrieved

January 3 2018 from <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/prominent>.

Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Situasi Penyakit Kanker.

Kementerian Kesehatan RI : 2015.

Reiners C., Wegscheider K., Schicha H., Theissen P., Vauper R., Wrbitzky R., et

al. Prevalence of thyroid disorders in the working population of Germany:

ultrasonography screening in 96,278 unselected employees. 2004, 14

(11):926-32. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed

Sharma, Chetna. Diagnostic Accuracy of Fine needle aspiration cytology of

thyroid and evaluation of discordant cases. *Journal of the Egyptian*

National Cancer Institute, 2016, Volume 3 issue 3: Pages 147-153.

<https://doi.org/10.1016/j.jnci.2015.06.001>

Tamhane S, Hossein G. Thyroid Nodules Update in Diagnosis and Management.

Clinical Diabetes and Endocrinology, 2016, 2: 17.

Basuki S, Karyono M, Mudjiwiyono H.E, Imam S, Eviana N, Kenty W.A,

Rachmad S.B., dkk. 2015. *Dasar-dasar patologi umum dan pemeriksaan patologi*, Malang, Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Brawijaya.

Turgeon, Mary Louise. 2005. *Clinical Hematology: Theory and Procedures*.

Hagerstwon, MD: Lippincott Williams & Wilkins. P.67. ISBN 0-7817-5007-5

Vanderpump, Mark P.J. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical*

Bulletin. volume 99, issues 1,1 September 2011. P:39-51.

<https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030.access>: 23 Januari 2018

Wenig, Bruce M. 2016. *Atlas of head and neck pathology 3rd ed.* Philadelphia:

Elsevier 19103-2899

Wibowo, dr Kun Sri. 2005. Akurasi Biopsi Aspirasi Jarum Halus Sebagai Sarana

dalam Menegakkan Diagnosa Neoplasma Ganas Jaringan Lunak. Tugas

Akhir. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang

Widarso Amalia P, Eviana Norahmawati, Nanik Setjowati. Akurasi Diagnosa

FNAB (*Fine Needle Aspiration Biopsy*) dibandingkan dengan

Pemeriksaan Histopatologi pada Tumor Tiroid. *Majalah Kesehatan FKUB*,

2015, vol 2.

LAMPIRAN

Lampiran 1

Tabel Hasil Pembacaan Sitologi BAJAH dengan Histopatologi

No	Nomor Sediaan	Nama	Usia/Jenis Kelamin	Hasil PA	Hasil Review BAJAH	Ket.
1	F/237/2015	Tn. Istanto	44 th / L	jinak	Jinak	TN
	M/947/2015					
2	F/297/2015	Ny.Sulistyowati	49 th / P	jinak	Jinak	TN
	M/1168/2015					
3	F/341/2015	Ny.Tiwik W	40 th / P	jinak	Jinak	TN
	M/1559/2015					
4	F/208/2015	Ny.Lilianah	58 th / P	jinak	Jinak	TN
	M/1928/2015					
5	F/205/2015	Ny.Puji A	43 th / P	jinak	Ganas	FP
	M/5761/2015					
6	F/353/2015	Ny.Ratna S	40 th / P	jinak	Jinak	TN
	M/3831/2015					
7	F/15/2015	Ny.Syafiatul A	26 th / P	jinak	Jinak	TN
	M/995/2015					
8	F/555/2015	Ny.endyah W	49 th / P	jinak	Jinak	TN
	M/5158/2015					
9	F/525/2015	Ny.suprihatin	43 th / P	jinak	Ganas	FP
	M/3561/2015					
10	F/483/2015	Ny.hanik N	48 th / P	jinak	Jinak	TN
	M/2981/2015					
11	F/564/2015	Ny.Farida	32 th / P	ganas	Jinak	FN
	M/4763/2015					
12	F/795/2015	Ny.Ning H	44 th / P	jinak	Jinak	TN
	M/3136B/2015					
13	F/526/2015	Ny.Urip	61 th / P	jinak	Jinak	TN
	M/1323/2015					
14	F/519/2015	Tn.Abdul R	67 th / L	ganas	Ganas	TP
	M/1741/2015					
15	F/797/2015	Ny.Wasiah	39 th / P	jinak	Jinak	TN
	M/5937/2015					
16	F/428/2015	Ny.Partini	52 th / P	jinak	Jinak	TN
	M/2374/2015					

17	F/899/2015 M/2925/2015	Ny.Sumilah	47 th / P	jinak	Jinak	TN
18	F/2414/2015 M/857/2016	Ny.Rusmini	54 th / P	ganas	Ganas	TP
19	F/943/2015 M/2804/2015	Ny.Sunarsi	72 th / P	ganas	Ganas	TP
20	F/1539/2016 M/3971/2016	Ny.Desi K	29 th / P	ganas	Ganas	TP
21	F/680/2016 M/1824/2016	Ny. Wahyu I.A	24 th / P	jinak	Jinak	TN
22	F/1997/2015 M/1429/2016	Ny.sumiyati	59 th / P	jinak	Jinak	TN
23	F/142/2016 M/1940/2016	Ny.Misijem	48 th / P	ganas	Ganas	TP
24	F/504/2017 M/1717/2017	Ny. Sri Utami	45 th / P	ganas	Ganas	TP
25	F/2030/2016 M/68/2016	Tn.Adib A	45 th / L	jinak	Jinak	TN
26	F/291/2015 M/707/2015	Ny. Aktaviani	44 th / P	ganas	Jinak	FN
27	F/177/2015 M/1119/2015	Ny.Daifah	41 th / P	jinak	Jinak	TN
28	F/61/2015 M/1858/2015	Ny.sulindawati	34 th / P	jinak	Jinak	TN
29	F/99/2015 M/558/2015	Ny.endrawati	51 th / P	jinak	Jinak	TN
30	F/2154/2016 M/5478/2016	Ny.Maryam M	34 th / P	jinak	Jinak	TN
31	F/1015/2015 M/3142/2015	Ny.Mustiati	35 th / P	jinak	Jinak	TN
32	F/1111/2016 M/3131/2016	Ny.Darmini	51 th / P	jinak	Jinak	TN
33	F/125/2016 M/3385/2016	Tn.Isngadi S	47 th / P	ganas	Ganas	TP
34	F/743/2016 M/2088/2016	Ny.Sumartin	59 th / P	jinak	Ganas	FP
35	F/786/2016 M/2013/2016	Ny.Wahyuni H	59 th / P	jinak	Jinak	TN

Keterangan :

TN : True Negative

FN : False Negative

TP : True Positive

FP : False Positive

Lampiran 2

Tabel Hasil Pembacaan Sitologi BAJAH dengan Sistem Skoring

No	Nomor Slide	Nama	jenis kelamin	Gambaran Sitologi							Hasil PA	Hasil Formulir BAJAH	Hasil Review BAJAH tanpa Sistem Skor
				1	2	3	4	5	6	7			
1	F/237/2015	Tn. Istanto	L	0	0	0	0	0	0	0	Jinak (Adenomatous goiter)	Jinak (Adenomatous goiter)	Jinak
	M/947/2015												
2	F/297/2015	Ny. Sulistyowati	P	0	0	0	0	0	0	0	Jinak (adenomatous goiter)	Jinak (nodular colloid goiter)	Jinak
	M/1168/2015												
3	F/341/2015	Ny.Tiwik W	P	0	0	0	0	1	0	1	Jinak (follicular carcinoma minimal invasive)	Jinak (Follicular Neoplasma)	Jinak
	M/1559/2015												
4	F/208/2015	Ny.Lilianah	P	0	0	0	0	1	1	1	Jinak (adenomatous goiter)	Jinak (adenomatous goiter)	Jinak
	M/1928/2015												
5	F/205/2015	Ny.Puji A	P	0	0	0	1	1	0	1	Jinak (Adenoamtous goiter)	DD: 1..Follicular neoplasma 2. Papillary Ca Thyroid	Ganas
	M/5761/2015												
6	F/353/2015	Ny.Ratna S	P	1	0	0	0	0	0	0	Jinak (follicular adenoma)	Jinak (follicular adenoma)	Jinak
	M/3831/2015												
7	F/15/2015	Ny.Syafiatul	P	0	0	0	0	0	0	0	Jinak	jinak	Jinak

	M/995/2015	A									(Adenomatous goiter)	Nodular koloid goiter dengan nodul hiperplasia	
8	F/555/2015	Ny.endyah W	P	0	0	0	0	0	0	0	Jinak (adenomatous goiter)	jinak Nodular koloid goiter	Jinak
	M/5158/2015												
9	F/525/2015	Ny.suprihatin	P	1	0	1	0	1	1	0	Jinak (adenomatous goiter)	DD: 1.Nodular koloid goiter dengan nodul hiperplasia 2. Folikular neoplasma	Ganas
	M/3561/2015												
10	F/483/2015	Ny.hanik N	P	0	0	0	0	0	0	0	Jinak (adenomatous goiter)	jinak DD: 1.Nodular koloid goiter dengan nodul hiperplasia 2. Folikular neoplasma	Jinak
	M/2981/2015												
11	F/564/2015	Ny.Farida	P	0	0	0	0	1	0	0	Ganas (papillary carcinoma. Follicular variant)	Jinak (adenomatous goiter)	Jinak
	M/4763/2015												
12	F/795/2015	Ny.Ning H	P	0	0	0	0	0	0	0	Jinak (adenomatous goiter)	jinak (colloid cystic nodular goiter)	Jinak
	M/3136B/2015												
13	F/526/2015	Ny.Urip	P	0	0	0	0	0	0	1	Jinak (adenomatous goiter)	.Nodular koloid goiter dengan nodul hiperplasia	Jinak
	M/1323/2015												
14	F/519/2015	Tn.Abdul R	L	1	0	1	1	1	1	1	Ganas	Susp. Ca Papillary	Ganas

	M/1940/2016										(papillary carcinoma thyroid, classic type)	(Papillary carcinoma thyroid)	
24	F/504/2017	Ny.Sri Utami	P	1	0	1	1	1	1	1	Ganas (carcinoma follicular thyroid widely invasive)	Follicular neoplasma	Ganas
	M/1717/2017												
25	F/2030/2016	Tn.Adib A	L	0	0	0	0	1	1	0	Jinak (follicular adenoma)	jinak (adenomatous goiter)	Jinak
	M/68/2016												
26	F/291/2015	Ny. Aktaviani	P	0	0	0	1	1	1	0	Ganas (papillary thyroid carcinoma, varian follicular)	DD: 1..Follicular neoplasma 2. Papillary Ca Thyroid	Jinak
	M/707/2015												
27	F/177/2015	Ny. Daifah	P	0	0	0	0	0	1	0	Jinak (adenomatous goiter)	Jinak (adenomatous goiter)	Jinak
	M/1119/2015												
28	F/61/2015	Ny. Sulindawati	P	0	0	0	0	1	1	0	Jinak (adenomatous goiter)	Jinak (adenomatous goiter)	Jinak
	M/1858/2015												
29	F/99/2015	Ny.Endrawati	P	0	0	0	1	0	0	0	Jinak (adenomatous goiter)	Jinak (adenomatous goiter)	Jinak
	N/558/2015												
30	F/2154/2016	Ny.Maryam M	P	1	0	0	0	1	1	0	Jinak (adenomatous goiter)	jinak	Follicular neoplasma
	M/5478/2016												
31	F/1015/2015	Ny.Mustiati	P	0	0	1	0	0	0	0	Jinak (adenomatous goiter)	Jinak (adenomatous goiter)	Jinak
	M/3142/2015												

32	F/1111/2016	Ny. Darmini	P	0	0	1	0	1	1	0	Jinak	Jinak	Jinak
	M/3131/2016										(adenomatous goiter)	(adenomatous goiter)	Jinak
33	F/1251/2016	Tn. Isngadi S	L	1	0	1	1	1	1	1	Ganas	Ganas	Ganas
	M/3385/2016										(Invasive follicular adenocarcinoma)	(Follicular carcinoma)	Ganas
34	F/743/2016	Ny. Sumartin	P	1	0	0	1	1	1	0	Jinak	Follicular neoplasma	Ganas
	M/2088/2016										(adenomatous goiter)	DD: adenomatous goiter	Ganas
35	F/786/2016	Ny. Wahyuni H	P	1	1	0	0	1	1	0	Jinak	Follicular neoplasma	Jinak
	M/2013/2016										(adenomatous goiter)	DD: adenomatous goiter	Jinak

Keterangan:

1. inti seragam (0) / pelomorfisme (1)
2. nukleoli tidak prominen (0) / prominen (1)
3. $N: C \leq 1$ (0) / $N:C \geq 1$ (1)
4. kromatin halus dan rata (0) / kromatin gumpal dan kasar (1)
5. morfologi populasi seragam (0) / seragam (1)
6. koloid banyak (0) / koloid sedikit atau tidak ada (1)
7. hiposeluler (0) / hiperseluler (1)



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia

Telp. (0341) 551611 Ext. 168; 569117; 567192 ; Fax: (0341) 564755

http://www.fk.ub.ac.id e-mail : kep.fk@ub.ac.id

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
("ETHICAL CLEARANCE")

No. 144 / EC / KEPK – S1- PD / 04 / 2017

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA,
SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN,
DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL : Nilai Diagnostik Biopsi Aspirasi Jarum Halus Untuk Membedakan
Tumor Jinak dan Ganas Tiroid dengan Baku Emas Histopatologi.

PENELITI : Dewi Ratih Muslimah Samudra Putri

UNIT / LEMBAGA : S1 Pendidikan Dokter - Fakultas Kedokteran – Universitas Brawijaya
Malang.

TEMPAT PENELITIAN : Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang.

DINYATAKAN LAIK ETIK.

Malang,

10 APR 2017

Ketua,

Komisi Etik Penelitian Kesehatan

Prof. Dr. dr. Moch. Istiadid ES, SpS, SpBS(K), M.Hum

NIK. 160746683

Catatan:

Keterangan Laik Etik Ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan

Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEPK-FKUB Dalam Bentuk Soft Copy.

Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian, Harus Mengajukan Kembali Permohonan Kajian Etik
Penelitian (Amandemen Protokol).



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia

Telp. (0341) 551611 Pes. 213,214; 569117, 567192 - Fax: (62) (0341) 564755

<http://www.fk.ub.ac.id>

e-mail : sekr.fk@ub.ac.id

SURAT KETERANGAN

Nomor : 057/UN10.F08.08/PN/2018

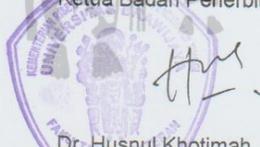
Berdasarkan pemindaian dengan perangkat lunak Turnitin, Badan Penerbitan Jurnal (BPJ), Fakultas Kedokteran menyatakan bahwa Artikel ilmiah berikut :

- Judul : Nilai Diagnostik Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJAH) Untuk Membedakan Tumor Jinak dan Tumor Ganas Tiroid Dengan Histopatologi
- Penulis : Dewi Ratih Muslimah Samudra Putri
- NIM : 145070107111011
- Jumlah Halaman : 11
- Jenis Artikel : Tugas Akhir (Program Studi Sarjana Kedokteran)
- Kemiripan : 7%

Demikian surat keterangan ini agar dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

01 FEB 2018

Ketua Badan Penerbitan Jurnal,



Dr. Husnul Khotimah, S.Si, M.Kes
NIP-19751125 200501 2 001