

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Tumor Ovarium

Tumor atau neoplasma adalah pertumbuhan jaringan yang abnormal dan tidak terkoordinasi dengan jaringan sekitarnya, yang terjadi secara progresif dan persisten, bahkan setelah rangsangan yang memicunya berhenti. Neoplasma dapat bersifat jinak (*benign*) atau ganas (*malignant*), tergantung pada karakteristik selnya, kecepatan pertumbuhan, kemampuan menyusup jaringan sekitarnya, dan potensi untuk bermetastasis (menyebar ke organ lain) (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020; Kumar, Abbas and Aster, 2021).

**Tabel 2. Perbedaan Tumor Jinak dan Kanker
(tumor ganas) Ovarium**

Kategori	Tumor Jinak Ovarium	Kanker (Tumor Ganas) Ovarium
Definisi	Pertumbuhan abnormal yang tidak menyebar ke jaringan sekitarnya	Pertumbuhan abnormal yang bersifat invasif dan dapat bermetastasis
Perilaku Sel	Tidak menyusup jaringan	Menyusup dan merusak jaringan sekitar
Risiko	Umumnya tidak mengancam nyawa	Berisiko tinggi dan memerlukan terapi agresif
Contoh	Kista serosa, teratoma matur	Karsinoma serosa, endometrioid, granulosa cell tumor ganas

Sumber : Robbins & Cotran (2021)

Menurut klasifikasi dari WHO (*World Health Organization*) dan Robbins & Cotran (2021), Tumor Ovarium secara umum diklasifikasikan menjadi 3 kelompok besar, yaitu:

a. Tumor Epitelial

Tumor ini berasal dari epitel permukaan ovarium. Tumor epitelial dapat bersifat jinak *borderline* ataupun ganas. Tumor ini merupakan jenis tumor yang paling umum yaitu sekitar 60-70% dari semua tumor ovarium, dan bertanggung jawab atas 90% kasus tumor ovarium ganas. Subtipe tumor epitelial antara lain *Serous Tumor*, *Mucinous Tumor*, *Endometrioid Tumor*, *Clear Cell tumor*, *Brenner Tumor*.

b. Tumor Sel Germinal (*Germ Cell Tumors*)

Berawal dari sel primordial yang membentuk ovum. Umumnya terjadi pada wanita muda dan remaja. Sebagian besar tumor germinal bersifat jinak (seperti teratoma matur), tetapi beberapa dapat sangat ganas dan agresif. Subtipe yang sering ditemukan yaitu antara lain *Teratoma* (mature dan immature), *Dysgerminoma*, *Yolk Sac Tumor*, *Choriocarcinoma*.

c. Tumor Stroma-Seks-Kordat (*Sex Cord-Stromal Tumors*)

Berasal dari jaringan penyokong ovarium dan sel yang berkaitan dengan hormone (sel granulosa, sel teka, dan sel Sertoli-Leydig). Tumor ini sering kali memproduksi hormone, seperti estrogen atau androgen yang dapat menyebabkan gejala hormonal pada pasien.

Jenis jenis sel tumor ini antara lain *Granulosa Cell Tumor*, *Thecoma /Fibroma*, *Sertoli-Leydig Cell Tumor* (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020; Kumar, Abbas and Aster, 2021)

Sedangkan menurut WHO Classification of Female Genital Tumours, 5th Edition (2020) klasifikasi Tumor Ovarium berdasarkan potensi keganasannya menjadi tiga kelompok besar:

a. Tumor Jinak (*Benign Tumor*)

Tumor ini tidak memiliki kemampuan invasive atau metastatik. Pertumbuhannya lambat dan biasanya terbatas hanya di ovarium. Contoh dari tumor ini antara lain *Serous Cystadenoma* dan *Mature Teratoma*.

b. Tumor *Borderline* (*Low Malignant Potential* / Tumor dengan Potensi Ganas Rendah)

Tumor ini biasanya menunjukkan proliferasi sel abnormal, tetapi tidak terdapat invasi stroma (jaringan penyangga). Berpotensi menjadi ganas namun lebih jinak dibandingkan tumor ganas. Contoh dari tumor ini antara lain *Serous Borderline Tumor* dan *Mucinous Borderline Tumor*

c. Tumor Ganas (*Malignant Tumors* / Kanker Ovarium)

Tumor ini memiliki sifat invasive dan kemampuan metastasis ke jaringan sekitar atau organ yang jauh. Memerlukan Penanganan onkologis seperti pembedahan dan kemoterapi. Contoh dari tumor ini antara lain *High-grade Serous Carcinoma*, *Clear Cell*

Carcinoma, Endometrioid Carcinoma (WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020).

2. Kanker Ovarium

a. Definisi

Kanker Ovarium adalah tumor ganas pada ovarium yang memiliki histogenitas yang beraneka ragam. Angka kematian akibat penyakit kanker ovarium hampir separuh dari angka kematian seluruh keganasan ginekologik pada wanita (Padilla, Handini and Irennius, 2018)

Kanker ovarium merupakan kanker primer yang berasal dari ovarium. Kanker ovarium dapat tumbuh pada permukaan ovarium (tipe epitelial) atau pada jaringan lain pada ovarium (non-epitelial). Kanker ovarium non-epitelial yang sering terjadi adalah tumor sel germinal maligna dan tumor *sex cord stromal* (Henderson, Webber and Sawaya, 2018)

b. Epidemiologi

Kanker ovarium menjadi penyebab kematian kelima tertinggi terkait malignansi pada Wanita, diperkirakan 1 dari 54 wanita mengalami kanker ovarium di masa hidupnya. Setiap tahun terdapat 238.700 kasus kanker ovarium baru di dunia (Chien and Poole, 2017)

Di Indonesia, kanker ovarium menempati peringkat ke-10 sebagai jenis kanker yang paling sering ditemukan, dengan 14.979

kasus baru dan angka kematian mencapai 9.581 kasus. Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker ovarium meliputi usia, usia saat menarche, jumlah persalinan (*paritas*), riwayat keluarga dengan kanker, indeks massa tubuh (IMT), serta riwayat penggunaan kontrasepsi (Fatimah *et al.*, 2023)

Kanker ovarium atau kanker indung telur adalah kanker ketiga yang paling sering ditemukan pada wanita Indonesia, dengan angka kejadian di tahun 2022 adalah 15.130 kasus dan angka kematian mencapai 9.673 kasus. Kanker ovarium paling sering terjadi pada wanita usia post menopause yaitu 50-70 tahun. Kanker ovarium adalah kanker ginekologi yang paling mematikan dengan angka ketahanan hidup 5 tahun sekitar 43% (World Health Organization, 2022). Seorang Wanita beresiko untuk mengidap tumor ovarium dengan peluang mencapai 1:75 dengan peluang kematian terjadi pada 1 dalam 100 kasus. Setiap tahun diestimasikan terdapat 239.000 kasus baru dengan 152.000 kematian di dunia. (Dewi, 2009; Reid, Permuth and Sellers, 2017)

c. Klasifikasi dan patogenesis

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengelompokkan kanker ovarium berdasarkan jenis jaringan asalnya, yaitu epitelial permukaan, sel germinal, jaringan *sex cord stromal*, dan tipe sel campuran. Kanker ovarium epithelial menyumbang hamper 90% dari kasus, sel germinal 3% dan sel sex cord stromal 2%

(Surveillance and Health Service Research Program, 2018; WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020)

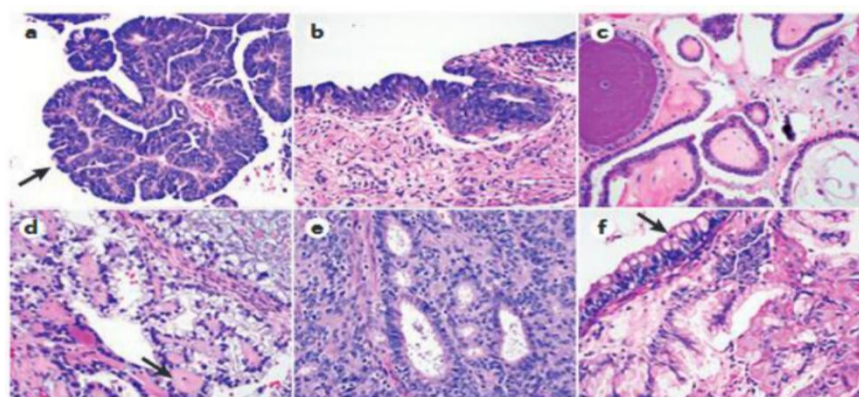
Kanker ovarium dibagi lagi menjadi beberapa jenis seperti kanker ovarium serosa, endometroid, *clear cell*, musinosa, *Malignant Brenner* yang berbahaya, dan tipe campuran. Namun, WHO kini telah mengubah cara mengklasifikasikannya berdasarkan karakteristik klinis, pra-klinis, dan sifat molekuler dari penyakit tersebut (Mehta and Singla, 2019).

Tabel 3. Klasifikasi Utama Karsinoma Ovarium

	Serosa derajat tinggi	Serosa derajat rendah	Musinosa	Endome trioid	Clear Cell
Stadium saat diagnosis	Lanjut	Awal atau lanjut	Awal	Awal	Awal
Jaringan asal / lesi prekursor	Metaplasia tuba melibatkan permukaan epitelium ovarium atau tuba falopi	Tumor serosa <i>borderline</i>	Adenoma <i>borderline</i> karsinoma; teratoma	Endometriososis, adenofibroma	Endometriosis, adenofibroma
Risiko genetik	BRCA 1/2	Belum jelas	Belum jelas	HNPCC	Belum jelas
Abnormalitas molekuler yang signifikan	Jalur P53 dan BRCA	BRAF atau K-RAS	K-RAS, HER2	PTEN, β -catenin, ARIDIA, PIK3CA, K-RAS, MI	HNF-1 β , ARIDIA, PIK3CA, PTEN
Proliferasi	Tinggi	Rendah	Sedang	Rendah	Rendah
Respon terhadap kemoterapi	80%	26-28%	15%	Belum Jelas	15%
Prognosis	Buruk	Baik	Baik	Baik	Sedang

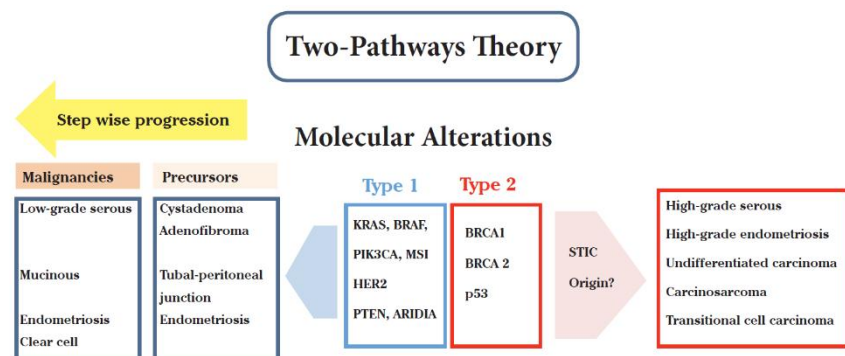
Sumber: Prat and Mutch 2018

Tumor tipe I secara klinis jinak dan terdeteksi pada stadium awal penyakit. Sebaliknya, tumor tipe II bersifat agresif dan terdeteksi pada stadium lanjut penyakit. Tumor Tipe I diperkirakan berasal dari lesi jinak seperti endometriosis atau tumor *borderline*. Sebaliknya, kebanyakan tumor tipe II diperkirakan berasal dari karsinoma intraepitelial tuba serosa. Tumor serosa derajat rendah, endometroid derajat rendah, clear cell, musinosa dan malignan Brenner dikategorikan sebagai tipe I. Kanker ovarium tipe II terdiri dari serosa derajat tinggi, endometroid derajat tinggi, dan karsinoma tidak terdiferensiasi begitu juga tumor mixed mesodermal malignan (karsinosarkoma). Klasifikasi baru ini membagi neoplasma ovarium ke dalam dua tipe untuk membantu klinisi memprediksi prognosis dan menyesuaikan strategi pencegahan dan manajemen yang lebih baik (Mehta and Singla, 2019)



Gambar 1. Subtipe Kanker ovarium secara histologis.

Salah satu teori dari pathogenesis kanker ovarium adalah Teori Dua Jalur. Teori ini awalnya diajukan oleh Kurman dan Shih (2010), yang meneliti integrasi temuan histologis klinis dan genetic kanker ovarium. Mereka membagi kanker ovarium menjadi 2 tipe, tipe I dan tipe II. Kanker ovarium tipe I terdiri dari tipe histologis serosa derajat rendah, musinosa, endometrioid, clear cell dan transisional. Sementara, kanker ovarium tipe II terdiri dari tipe histologis serosa derajat tinggi, tidak terdiferensiasi dan karsinosarcoma (Kurman and Shih, 2010)



Gambar 2. Teori Dua Jalur Kanker Ovarium (Budiana, Angelina and Pemayun, 2019)

d. Diagnosis

Edukasi pasien dan pemberi pelayanan kesehatan sangat penting dalam menangani pasien kanker ovarium karena sering sekali tanda dan gejalanya tidak spesifik. Untuk kebanyakan pasien, gejalanya bisa sama seperti gejala umum yang biasa di alami sehari hari seperti perut kembung, nyeri perut, sering berkemih, cepat kenyang atau perubahan pola buang air besar. Oleh karena itu pasien terkadang

terlambat datang ke pelayanan kesehatan dan mengakibatkan terlambatnya diagnosis (Chien and Poole, 2017)

Hanya ada sedikit perbedaan pada gejala yang dilaporkan wanita dengan penyakit stadium awal dan stadium lanjut serta pasien dan dokter umumnya tidak menghubungkan gejala-gejala ini dengan masalah ginekologis, yang membuat deteksi awal lebih rumit. Satu cara untuk membantu meningkatkan kesadaran pada tanda dan gejala awal kanker ovarium adalah dengan meningkatkan pemahaman gejala-gejala ini antara pemberi pelayanan kesehatan dan kemudian meningkatkan komunikasi antara dokter dan pasien (Triantoro, 2023)

Yang penting juga gejala-gejala yang muncul terlambat ini umumnya terjadi pada High Grade Serous Carcinoma (HGSC). Sebaliknya, jenis karsinoma clear cell dan small cell bisa simptomatik pada stadium lebih dini. Contohnya hiperkalsemia bisa merupakan gejala awal dari kedua jenis ini juga berkaitan dengan banyak gejala yang sama ditemui pada HGSC yang lebih lanjut, seperti distensi abdomen, tekanan dan atau nyeri pelvis, dan juga tekanan massa ovarium pada sistem pencernaan atau urinari (Mehta and Singla, 2019)

Gejala kanker ovarium bisa terlewatkan di awal atau merujuk pada penyakit lain karena biasanya bersifat umum dan non spesifik. Sehingga diagnosis seringkali baru dibuat Ketika kanker

sudah mencapai stadium lanjut (baik stadium III atau stadium IV) dimana gejala baru terlihat dan membutuhkan penanganan, dan atau gejala lebih parah, yang mengindikasikan karsinimatosi peritoneal ekstensif, ascites dan kemungkinan keterlibatan usus. Kombinasi kembung, peningkatan ukuran perut dan gejala berkemih telah ditemukan pada 43% pasien dengan diagnosis akhir kanker ovarium (Goff *et al.*, 2014)

3. Pemeriksaan Histopatologi

a. Definisi

Pemeriksaan histopatologi merupakan pemrosesan specimen berupa jaringan menjadi specimen yang terfiksasi dan tertanam dalam parafin untuk kemudian dipotong tipis diletakkan pada slaid, diwarnai oleh hematoxilin eosin dan Giemsa jika diperlukan, lalu diinterpretasi oleh Spesialis Patologi Anatomi. Pemeriksaan ini merupakan baku emas diagnosis. (IAPAI and ITPAI, 2015)

b. Jenis Sampel

Berbagai jenis specimen yang diperiksa oleh layanan histopatologi, antara lain jaringan kuretase, *transurethral resection*, jaringan biopsy, dan jaringan operasi.

c. Langkah-langkah Pemeriksaan Histopatologi

Berikut Adalah berbagai tahapan secara garis besar yang dijalankan dalam suatu layanan pemeriksaan histopatologi:

- 1) Pengecekan kesesuaian identitas jaringan dan formulir pasien
- 2) Proses pemotongan makroskopik dengan cara melakukan pemeriksaan spesimen dan dilakukan pengukuran, pencatatan kelainan makroskopik sesuai standar pemotongan makroskopik berdasar organ. Spesimen dimasukkan kedalam kaset yang telah diberi identitas penomoran. Dilakukan perendaman didalam formalin buffer 10% sebelum dilakukan proses lanjutan.
- 3) Pemrosesan spesimen dapat berlangsung dengan cara manual ataupun menggunakan mesin otomatis yang mencakup fiksasi, dehidrasi dengan alcohol bertingkat, clearing dengan xylol atau cairan pengganti xylol dan infiltrasi dengan parafin cair. Parafin yang digunakan hendaknya memiliki titik leleh.
- 4) Proses penanaman spesimen (*embedding*) untuk meletakkan dan memposisikan spesimen sedemikian rupa dalam parafin.
- 5) Proses Pemotongan dengan mikrotom meliputi pemotongan kasar (*trimming*) yang berfungsi untuk menghilangkan kelebihan parafin diatas spesimen dan pemotongan halus (*sectioning*) dengan ketebalan 3

mikron. Khusus untuk jaringan biopsi ginjal ketebalan 1 mikron.

- 6) Proses pengembangan pita paraffin spesimen dengan menggunakan *water bath* berisi air hangat dengan suhu tidak lebih dari 60°C (titik didih paraffin-lihat petunjuk produsen) dan tempelkan pada slaid. Slaid yang telah tertempel pita paraffin perlu ditiriskan pada posisi miring secukupnya untuk mencegah gelembung udara yang akan membuat lubang.
- 7) Proses pemanasan dengan *hotplate* dengan suhu sesuai titik leleh paraffin (lihat petunjuk produsen)
- 8) Proses pewarnaan slaid yaitu dengan hematoksilin eosin dan Giemsa untuk biopsi gaster
- 9) Proses penutupan slaid menggunakan kaca penutup yang bersih, rata dan tipis dengan perekat (*mounting medium*) dengan indeks retraksi baik. (IAP1 and ITPAI, 2015)

d. Cara Pelaporan

Diagnosis dan pelaporan disajikan secara lengkap, akurat sesuai kaidah pelaporan dan klasifikasi penyakit yang diacu secara lazim di lingkup Patologi Nasional dan Internasional pada saat itu.

4. Pemeriksaan Potong Beku (*Frozen section*)

a. Definisi

Teknik *Frozen section* adalah alat yang berharga untuk menyiapkan preparat jaringan secara cepat guna interpretasi mikroskopis. Teknik *Frozen section* digunakan dalam berbagai macam pengaturan klinis dan penelitian. Dalam patologi bedah, *Frozen section* secara rutin digunakan untuk diagnosis cepat intraoperatif, memberikan panduan bagi rekan sejawat ahli bedah (Peters, 2010)

Frozen section, atau potong beku, adalah teknik yang digunakan untuk analisis mikroskopis cepat dari spesimen jaringan yang diambil selama operasi. Teknik ini pertama kali diperkenalkan oleh Dr. Louis B. Wilson pada tahun 1905 di Mayo Clinic dan sejak itu telah menjadi alat diagnostik yang sangat berharga di ruang operasi (Digambiro and Parwanto, 2024). Potong beku adalah metode pemotongan jaringan secara cepat dengan membekukan jaringan dengan bantuan cryostat untuk memberi hasil yang segera dari sampel jaringan. Metode ini khususnya diperlukan di rumah sakit besar untuk diagnosis lesi atau luas lesi pada saat operasi. Cryostat adalah instrumen yang mampu membekukan jaringan dan juga memotong jaringan beku untuk section mikroskopik (Lau, 2019)

Dengan menggunakan cryostat, jaringan dipotong menjadi bagian tipis yang kemudian diwarnai dan diperiksa di bawah mikroskop. Hasil dari *Frozen section* biasanya tersedia dalam waktu

20 menit, memungkinkan ahli patologi untuk memberikan diagnosis cepat yang dapat memandu tindakan bedah selanjutnya (Digambiro and Parwanto, 2024)

Konsultasi intraoperasi adalah nama yang diberikan untuk semua intervensi oleh ahli patologi, yang termasuk bukan hanya potong beku tetapi juga evaluasi gross dari spesimen, pemeriksaan sitologi pada bahan pemeriksaan (seperti *imprint*), teknik patologi molekuler, dan *flow cytometry*. Laporan yang diberikan oleh ahli patologi biasanya terbatas pada diagnosa “jinak” atau “ganas”, dan komunikasi kepada ahli bedah melalui intercom (Gal, 2005)

Frozen section terutama dimanfaatkan untuk penegakan diagnosis cepat suatu lesi yang berguna dalam menentukan tata laksana serta mengetahui sejauh mana penyebaran lesi tersebut. Selain itu, *Frozen section* berperan dalam menunjang studi imunokimia dan imunofluoresensi. Metode ini juga kerap digunakan untuk pemeriksaan kandungan lemak dan karbohidrat pada sampel jaringan (Al-Abbadi, 2011)

Penilaian histologis intraoperatif pada tumor ovarium berperan penting dalam membantu dokter menentukan tindakan pembedahan yang paling tepat bagi pasien, sehingga dapat menghindari tindakan yang kurang atau berlebihan. Lesi jinak umumnya ditangani dengan pendekatan konservatif, dan metode serupa dapat diterapkan pada sebagian pasien dengan tumor

borderline atau bahkan beberapa kasus tumor ganas yang ingin mempertahankan kesuburan. Namun, pada kebanyakan pasien dengan tumor *borderline* atau ganas, dilakukan pembedahan panggul lengkap, omentektomi, serta prosedur penentuan stadium yang sesuai. Oleh karena itu, *Frozen section* intraoperatif idealnya digunakan untuk membedakan secara akurat antara tumor ovarium jinak, *borderline*, dan ganas, serta untuk mengidentifikasi keganasan yang berasal dari luar ovarium (Ivan, Chacko and Thomas, 2020)

Selama prosedur pembedahan, apabila tumor tampak telah bermetastasis, jaringan yang dicurigai sebagai metastasis akan dikirim untuk pemeriksaan *cryosection* guna memastikan identitasnya. Hasil ini membantu ahli bedah menentukan apakah operasi perlu dilanjutkan. Apabila tumor telah direseksi namun masih ada keraguan apakah tepi sayatan bebas dari sel tumor, maka dilakukan konsultasi intraoperatif untuk menilai apakah reseksi perlu diperluas hingga mencapai batas yang bersih. Dalam pembedahan eksplorasi, pemeriksaan cepat terhadap lesi dapat membantu mengidentifikasi penyebab gejala pasien. Penting untuk dicatat bahwa ahli patologi sangat bergantung pada kualitas teknis preparat potong beku, sehingga penegakan diagnosis akhir secara intraoperatif jarang dilakukan (Dey, 2023). Beberapa indikasi penggunaan potong beku meliputi:

- 1) Menegakkan diagnosis cepat suatu lesi guna mendukung pengambilan keputusan intraoperatif.
- 2) Menentukan sejauh mana penyebaran lesi.
- 3) Melakukan pemeriksaan imunositokimia berbasis enzim.
- 4) Melaksanakan studi imunofluoresensi.
- 5) Melakukan pewarnaan untuk mendeteksi kandungan lemak dan jenis karbohidrat tertentu pada jaringan.

Intraoperatif *Frozen section* secara signifikan menurunkan tindakan reoperatif pada terapi konservatif tumor payudara. Sebagian besar penurunan angka operasi ulang disebabkan oleh penurunan kebutuhan eksisi ulang margin (Jorns *et al.*, 2012). Selain itu, penggunaan pemeriksaan potong beku dan *imprint* secara bersamaan pada intraoperatif dapat meningkatkan ketepatan diagnosis karsinoma payudara (Dewi, 2009; Liana, Asri and Oktora, 2023)

b. Prinsip dan Prosedur

Frozen section adalah teknik penting dalam patologi klinis yang digunakan untuk menyediakan diagnosis cepat dan akurat selama prosedur bedah. Dengan membekukan dan memotong jaringan menjadi bagian tipis, *Frozen section* memungkinkan ahli patologi untuk mengevaluasi spesimen secara mikroskopik dalam waktu singkat. Teknik ini sangat penting dalam operasi onkologi dan prosedur bedah lainnya di mana keputusan segera diperlukan untuk

menentukan langkah-langkah bedah selanjutnya.(Digambiro and Parwanto, 2024). Proses pembekuan cepat pada sampel jaringan mengubah air di dalam jaringan menjadi kristal es. Kristal es tersebut berperan sebagai media penopang yang memudahkan pemotongan jaringan. Suhu yang lebih rendah akan membuat jaringan lebih keras, sedangkan suhu yang lebih tinggi akan membuatnya lebih lunak.



Gambar 3. Contoh Bilik Cryostat Leica CM1950 (Peters, 2010)

Cryostat umumnya diatur pada rentang suhu 0 °C hingga -35 °C. Pemotongan optimal sebagian besar jenis jaringan terjadi pada suhu -15 °C hingga -25 °C. Jaringan dengan kadar air tinggi dapat dipotong pada suhu yang relatif lebih tinggi, sementara jaringan berlemak memerlukan suhu yang lebih rendah agar pemotongan berjalan baik.(Dey, 2023)

Proses *Frozen section* melibatkan beberapa langkah kunci yang harus dilakukan dengan cepat dan tepat untuk memastikan hasil yang akurat. Berikut adalah langkah-langkah dasar dari teknik *Frozen section*:

1) Pengumpulan dan pemotongan specimen

Selama operasi, ahli bedah mengambil sampel jaringan dari area yang mencurigakan atau dari margin bedah. Sampel ini bisa berupa jaringan tumor, margin tumor, atau limfonodi yang perlu dievaluasi untuk metastasis. Sampel harus diambil dengan hati-hati untuk memastikan bahwa tidak ada kontaminasi atau kerusakan pada jaringan yang dapat mengganggu analisis.

Untuk memastikan pelaporan yang akurat, terdapat beberapa langkah penting dalam pengumpulan sampel, yaitu: Pastikan label pada spesimen jaringan pasien sesuai dengan lembar permohonan pemeriksaan (Identifikasi sampel), Data klinis yang lengkap dan relevan sangat membantu patolog dalam menyusun diagnosis banding yang tepat, Catat karakteristik makroskopis jaringan, seperti warna, tekstur, konsistensi, serta adanya benang jahit yang menunjukkan posisi anatomis tertentu, Penting untuk menandai batas reseksi tumor secara jelas. Penandaan

dapat dilakukan dengan pewarna berbeda untuk membedakan batas lateral dan medial.

Pada tahap pemotongan, jaringan harus dalam kondisi segar tanpa menggunakan fiksatif. Sebaiknya jaringan dalam keadaan kering dan tidak dibungkus dengan kasa atau bahan lain. Benang jahit, staples, atau struktur keras dan tajam perlu dihilangkan terlebih dahulu dari spesimen. Selanjutnya, jaringan dipotong menjadi bagian-bagian kecil untuk mempermudah proses pembekuan.

Beberapa potongan jaringan diambil untuk mendapatkan gambaran patologi utama sekaligus meminimalkan kemungkinan kesalahan. Gunakan pisau skalpel baru yang tajam, dan awali pemotongan pada area yang paling penting untuk pemeriksaan mikroskopis. Hindari penggunaan tekanan berlebihan saat memotong. Permukaan potongan jaringan sebaiknya rata dan halus.

2) Sitologi jaringan

Proses *imprint* jaringan pada slide sering kali menghasilkan detail morfologis yang jelas, misalnya pada kasus limfoma di kelenjar getah bening. Demikian pula, teknik penekanan jaringan dapat memberikan gambaran morfologis yang baik, seperti pada sampel jaringan tumor otak.

3) Pencetakan jaringan

Sejumlah kecil jaringan ditempatkan di bagian tengah cetakan (*chuck*), kemudian ditutup dengan larutan *Optimum Cutting Temperature* (OCT). Setelah itu, penahan jaringan diletakkan secara perlahan di atas spesimen untuk memastikan posisinya stabil.

4) Pembekuan jaringan

Jaringan kemudian ditempatkan di dalam bilik potong beku (*Frozen section chamber*), dan *cold spray* dapat digunakan untuk mempercepat proses pembekuan. Pembekuan cepat ini memastikan bahwa struktur seluler dan jaringan tetap terjaga, memungkinkan potongan tipis yang dapat dianalisis di bawah mikroskop.

5) Pisau potong kemudian ditempatkan dan disesuaikan alignmentnya

6) Pemangkasan jaringan (*trimming*)

Jaringan yang dibekukan berubah warna dari warna normal menjadi keputihan menandakan jaringan telah membeku, jaringan yang membeku kemudian dipindahkan ke mikrotom dan dipangkas untuk menyingkirkan OCT berlebih dan memperoleh permukaan jaringan yang halus untuk *sectioning*

7) *Sectioning*

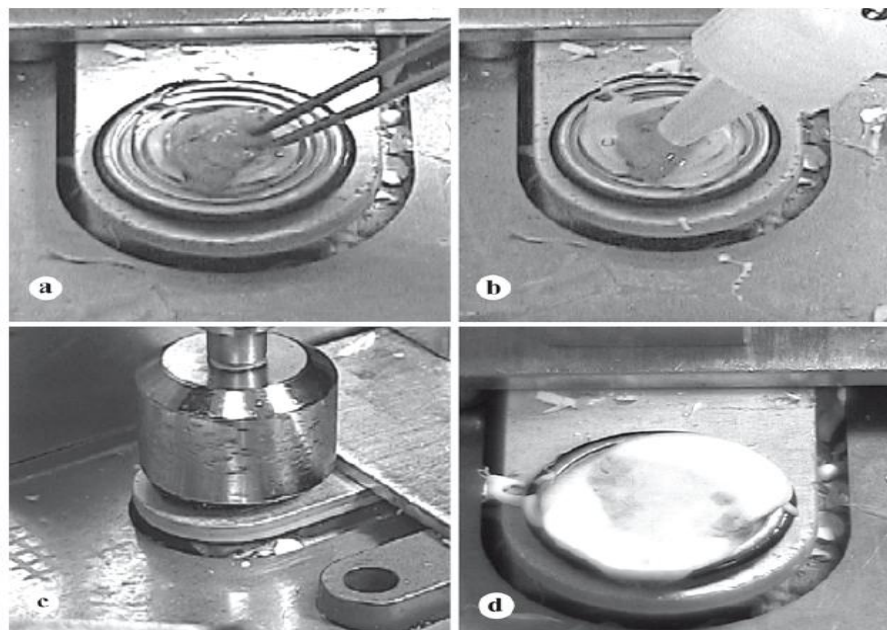
Jaringan dipotong perlahan dan di sebarakan pada plate antiroll dengan bantuan kuas yang telah didinginkan.

8) Pengangkatan hasil *sectioning*

Glass slide dengan suhu ruang ditekan perlahan di atas jaringan dan jaringan akan menempel

9) Fiksasi

Jaringan harus segera difiksasi, baik dengan metanol selama sekitar satu menit atau dengan etanol 95% selama beberapa detik. Proses fiksasi ini harus dilakukan dengan cepat untuk mempertahankan kualitas preparat. Jika fiksasi terlambat, sel dapat mengalami pembengkakan, dan batas sitoplasma dapat pecah sehingga tampakan tepi sel menjadi tidak terlihat.



Gambar 4. Pemeriksaan *Frozen section* ((Peters, 2010)

5. Pemeriksaan Sitologi *Imprint*

Sejak diperkenalkannya konsep sitologi intraoperatif oleh Dudgon dan Patrick pada tahun 1927, teknik sitologi *imprint* telah banyak digunakan dan sering dianggap penting dalam evaluasi berbagai jenis lesi. Dibandingkan dengan potong beku, sitologi intraoperatif memiliki sejumlah keunggulan: prosedurnya lebih sederhana dan cepat, tidak memerlukan peralatan yang kompleks, mampu menampilkan detail sitologi sel tanpa artefak akibat pembekuan dan pemotongan jaringan, menghasilkan jumlah sel yang lebih banyak dari beberapa area lesi, serta memungkinkan pengambilan sampel dari permukaan yang lebih luas (Kar *et al.*, 2015)

Sebagian besar tumor ovarium sulit dibedakan satu sama lain hanya berdasarkan gejala klinis dan gambaran makroskopis. Oleh karena itu, interpretasi sitologi pada tumor ovarium menjadi hal yang menarik sekaligus menantang. Pemeriksaan sitologi jarum halus sebelum operasi kurang ideal, karena pada tumor kistik ganas, tindakan penusukan dapat berisiko menyebabkan penyebaran kanker ke rongga peritoneum (Sireesha *et al.*, 2018)

Sebaliknya, teknik *imprint* sitologi intraoperatif memungkinkan penegakan diagnosis secara cepat tanpa risiko penyebaran pada kasus kanker ovarium. Diagnosis cepat ini sangat bermanfaat, terutama pada wanita muda, karena dapat mencegah pengangkatan ovarium kontralateral yang tidak diperlukan sehingga fungsi reproduksi tetap

terjaga. Selain itu, sitologi *imprint* juga dapat digunakan untuk membantu penatalaksanaan pembedahan secara menyeluruh pada kasus keganasan dan dalam menentukan stadium kanker (Sireesha *et al.*, 2018)

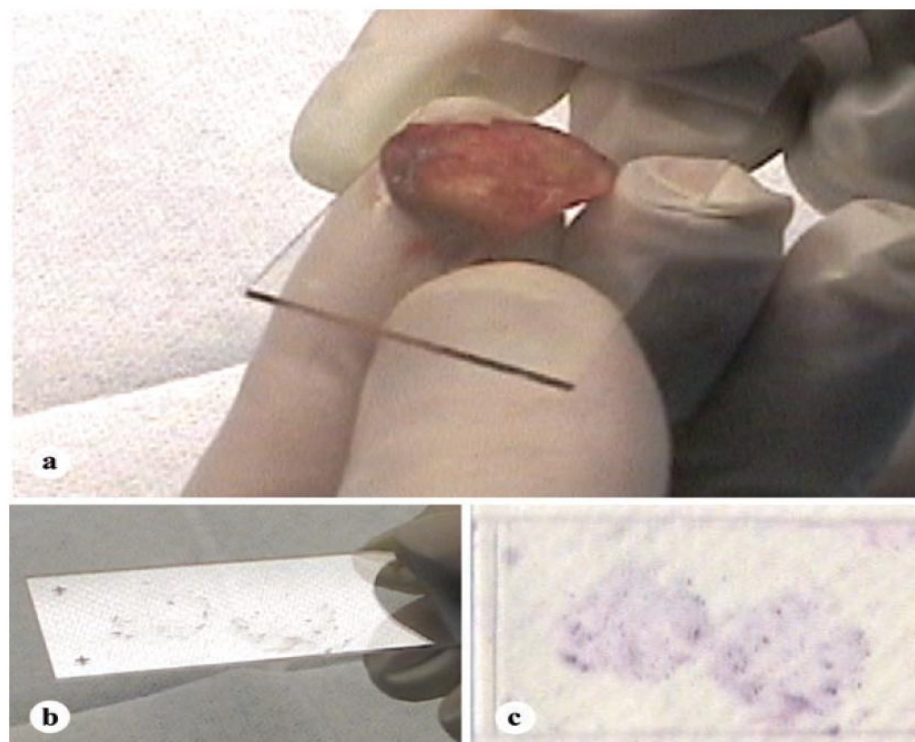
Sitologi *imprint* merupakan pemeriksaan mikroskopis terhadap sel yang diperoleh dengan cara menekan permukaan jaringan pada kaca objek. Meskipun teknik ini memiliki berbagai manfaat, penerapannya dalam diagnosis tumor ovarium belum banyak dikenal. Hanya sedikit laporan yang membahas penggunaan sitologi *imprint* secara khusus untuk diagnosis tumor ovarium (Sireesha *et al.*, 2018)

Pemeriksaan sitologi melalui teknik *imprint* pada tumor tulang dapat memberikan gambaran awal yang berguna bagi dokter klinisi. Manfaat ini menjadi penting karena proses penegakan diagnosis histopatologi definitif memerlukan waktu lebih lama akibat tahapan dekalsifikasi (Darmawan *et al.*, 2019)

Sitologi *imprint* menunjukkan tingkat akurasi yang cukup tinggi dalam pemeriksaan berbagai jenis jaringan lunak, seperti fibroblas, kolagen, pembuluh darah, jaringan lemak, otot rangka, otot polos, serta jaringan saraf. Teknik ini merupakan metode diagnosis intraoperatif yang cepat dan sederhana, sehingga dapat menjadi alternatif yang layak untuk pemeriksaan potong beku, khususnya di daerah pinggiran (Dutta *et al.*, 2017)

Sitologi *imprint* bermanfaat untuk mendiagnosis berbagai jenis lesi neoplastik. Setelah dilakukan korelasi dengan hasil histologi, akurasi

diagnostik metode ini mencapai 83,63%, dan meningkat hingga 91,76% pada lesi yang bersifat ganas (Chandrakar and Srivastava, 2015). Prosedur sitologi *imprint* yaitu menekan dengan perlahan potongan segar jaringan dari permukaan specimen pada kaca objek untuk mencegah distorsi bentuk sel, yang dapat terjadi akibat pergerakan menggeser (*gliding*). Beberapa kaca objek hasil *imprint* dibuat dari massa tumor. Selanjutnya, preparat dapat diwarnai dengan hematoksilin-eosin setelah difiksasi menggunakan alkohol 95% selama 5–6 detik. Tahap penting dalam prosedur ini adalah penekanan cepat fragmen jaringan pada kaca objek, diikuti fiksasi segera, guna mencegah artefak yang timbul akibat pengeringan (Kamatchi *et al.*, 2015).



Gambar 5. Pemeriksaan Sitologi *Imprint* (Peters, 2010)

Teknik sederhana ini memberikan informasi yang sangat berguna jika dibandingkan dengan temuan pada pemeriksaan potong beku, khususnya saat memeriksa jaringan neoplastik. Preparat apus (*smear*) memberikan dimensi informasi yang tidak dapat terlihat pada jaringan yang dipotong, baik pada preparat potong beku maupun sampel yang ditanam dalam parafin. Preparat apus yang dibuat dengan baik akan menampilkan detail inti sel secara optimal dibandingkan dengan artefak yang ditemukan pada preparat potong beku (Peters, 2010)

Sitologi *imprint* bermanfaat pula pada kasus sarkoma alveolar maupun tumor metastatik. Selain itu, teknik ini digunakan sebagai alat diagnostik dalam evaluasi tumor kelenjar saliva, termasuk tumor campuran parotis, adenoma pleomorfik, dan karsinoma mucoepidermoid (Kamatchi *et al.*, 2015)

Prosedur sitologi *imprint* relatif sederhana dan dapat diselesaikan dalam waktu kurang dari 20 menit, bahkan dengan fasilitas terbatas dan teknisi yang belum berpengalaman. Melalui teknik ini, analisis sel secara individual dapat dilakukan dengan cepat, menghasilkan laporan segera dengan artefak minimal. Selain itu, metode ini juga lebih murah (Kamatchi *et al.*, 2015)

Namun teknik sitologi *imprint* tidak dapat memberikan informasi mengenai kedalaman infiltrasi. Selain itu, tumor dengan batas yang tegas dan stroma fibrosa padat juga sulit diinterpretasikan menggunakan metode ini (Kamatchi *et al.*, 2015)

6. Penggunaan potong beku dan sitologi *imprint* pada kanker ovarium

Diagnosis klinis kanker ovarium hingga saat ini masih menantang, karena tanda dan gejala klinisnya sering tidak jelas serta umumnya tidak menimbulkan keluhan pada stadium awal, sementara belum tersedia metode skrining yang efektif untuk deteksi dini. Selain itu, tingkat kesadaran masyarakat terhadap faktor risiko kanker ovarium juga masih rendah.

Saat ini, *cancer antigen* 125 (CA-125) masih menjadi biomarker yang paling banyak digunakan untuk deteksi dan pemantauan (*surveillance*) pada praktik klinis, meskipun memiliki sensitivitas yang rendah dan spesifisitas yang terbatas. Biomarker lain yang masih terus diteliti mencakup HE4 atau kombinasi beberapa marker, seperti indeks risiko malignansi (RMI) dan algoritma risiko malignansi (ROMA). Metode lain yang digunakan untuk mengevaluasi massa adneksa meliputi USG, CT-scan, dan MRI. Namun, tidak satu pun dari metode tersebut mampu memprediksi secara akurat keganasan pada massa ovarium (Arshad *et al.*, 2018)

Pemeriksaan potong beku sebagai prosedur diagnostik intraoperatif dapat memberikan diagnosis awal (*preliminary diagnosis*), sehingga membantu menentukan rencana penatalaksanaan selanjutnya, khususnya terkait sejauh mana operasi perlu dilakukan. Potong beku

juga berguna untuk mengonfirmasi diagnosis klinis keganasan serta menilai status tepi pembedahan (*margin status*) (Arshad *et al.*, 2018)

Secara umum, akurasi pemeriksaan potong beku intraoperatif pada tumor ovarium tergolong tinggi. Sejumlah penelitian juga menunjukkan bahwa nilai sensitivitas dan spesifisitas untuk lesi *borderline* maupun ganas mencapai lebih dari 90%. Penggunaan potong beku dapat membantu menentukan karakteristik tumor ovarium sekaligus menetapkan rencana pembedahan yang tepat. Metode ini juga berperan dalam mencegah pemberian terapi yang kurang (*undertreatment*) atau berlebihan (*overtreatment*), terutama pada pasien muda usia reproduktif. Pelaksanaan potong beku sebaiknya melibatkan tim multidisiplin dalam tahap perencanaan. Untuk memastikan ketepatan diagnosis, data klinis pasien perlu dibahas bersama ahli patologi. Selain itu, ahli bedah harus mampu menilai riwayat klinis, temuan intraoperatif, serta memahami keterbatasan diagnosis potong beku, sehingga tindakan pembedahan dapat disesuaikan dengan tepat (Palakkan *et al.*, 2020)

Selain potong beku, sitologi *imprint* kini semakin sering dimanfaatkan dalam konsultasi intraoperatif. Indikasi utama penggunaannya adalah untuk menetapkan atau mengonfirmasi diagnosis secara cepat. Beberapa keunggulan sitologi *imprint* meliputi: (1) proses preparasi yang cepat dengan akurasi tinggi, (2) metode yang sederhana dan ekonomis, (3) kemampuan mempertahankan detail

seluler tanpa artefak akibat pembekuan—yang merupakan kendala utama pada metode potong beku, (4) meminimalkan kehilangan jaringan, (5) memungkinkan deteksi lesi neoplastik penting atau komponen signifikan dari fragmen jaringan besar, (6) dapat dilakukan meskipun jumlah jaringan terbatas, dan (7) risiko kontaminasi rendah bila penanganan dilakukan dengan tepat. Hingga saat ini, pemeriksaan sitologi intraoperatif dianggap sebagai metode tambahan atau alternatif potong beku, terutama karena beberapa penelitian menunjukkan bahwa potong beku memiliki nilai diagnostik yang lebih tinggi (Chacko, Ivan and Thomas, 2020)

Penggunaan potong beku pada tumor ovarium berukuran besar sering kali menghadapi kendala karena terbatasnya jumlah sampel yang dapat diambil. Sebaliknya, diagnosis melalui sitologi *imprint*, yang memungkinkan pengambilan sampel dari area tumor yang lebih luas, dapat memberikan manfaat signifikan dalam konsultasi intraoperatif. Oleh karena itu, pada kasus tumor ovarium, kedua metode ini sering digunakan secara bersamaan selama konsultasi intraoperatif. Sampel sitologi juga dapat dengan mudah diperoleh dari berbagai bagian tumor. Karena prosedur sitologi tidak memerlukan pembekuan, pemotongan, maupun pewarnaan pada banyak slide, proses ini dapat dilakukan lebih cepat. Selain itu, artefak akibat pembekuan yang kerap muncul pada potong beku dan dapat mengganggu evaluasi detail nukleus maupun

struktur sitologis dapat dihindari pada metode sitologi (Cimic *et al.*, 2019; Chacko, Ivan and Thomas, 2020)

Sitologi *imprint* sangat bermanfaat pada kasus karsinoma primer derajat tinggi. Ciri sitologis karsinoma serosa menyerupai gambaran histologisnya, yaitu nukleus berukuran besar dengan rasio sekitar 3:1 dibandingkan sel di sekitarnya, nukleoli yang menonjol, sering ditemukan figur mitosis, adanya struktur papila, serta badan psammoma. Walaupun ciri-ciri ini dapat terlihat pada potong beku, pengamatannya lebih mudah dilakukan pada preparat sitologi *imprint*. Selain itu, potong beku pada karsinoma serosa padat biasanya lebih menantang. Sitologi *imprint* lebih unggul dalam memperlihatkan struktur papiler, peningkatan kepadatan sel, dan sifat sel yang cenderung tidak kohesif. (Cimic *et al.*, 2019)

Karsinoma sel jernih (*clear cell carcinoma*) sering menjadi tantangan diagnostik pada pemeriksaan potong beku. Pada tumor yang sebagian besar bersifat kistik atau tubulokistik, terdapat risiko salah diagnosis yang dapat berujung pada perlunya operasi kedua. Melalui sitologi *imprint*, dapat terlihat sel-sel dengan derajat keganasan tinggi, terkadang disertai latar belakang hialin (Cimic *et al.*, 2019)

Tumor sel granulosa merupakan jenis tumor lain yang kerap sulit diidentifikasi melalui potong beku. Selain berdasarkan penampakan makroskopis, pemeriksaan sitologi *imprint* dapat memberikan bantuan signifikan. Pada metode ini, ciri khas berupa nukleus dengan tampilan

jinak (*bland*) dan lekukan (*grooves*) dapat terlihat dengan jelas (Cimic *et al.*, 2019)

7. Uji Diagnostik

Penelitian Diagnostik sangat penting dalam mendapatkan suatu metode pemeriksaan atau pengobatan baru yang dapat menggantikan prosedur pemeriksaan standar yang lebih mudah praktis atau lebih murah secara ekonomis (Hardisman, 2021). Prinsip dalam studi akurasi diagnostik adalah hasil dari satu atau lebih hasil tes, dibandingkan dengan hasil yang diperoleh dari *gold standard* yang diberlakukan pada subjek yang sama. Studi akurasi seperti itu Adalah Langkah penting dalam evaluasi teknologi diagnostic baru maupun yang sudah ada. (Mutalazimah, 2025). Contohnya, pemeriksaan standar untuk memastikan atau diagnosis kanker Adalah dengan pemeriksaan histopatologi (patologi anatomi), akan tetapi pemeriksaan patologi anatomi tidak tersedia di semua rumah sakit, membutuhkan dokter spesialis khusus. (Hardisman, 2021)

Penelitian uji diagnostik secara metodologis ditentukan dengan nilai-nilai diagnosis seperti akurasi, spesifisitas, sensitivitas, dan lainnya yang di dapatkan dari hasil analisis penelitian diagnostik. Uji dignostik merupakan penelitian observasional, yang dapat dilakukan dengan rancangan cross sectional (potong lintang) atau case control (kasus control). Analisis yang dilakukan tidaklah untuk melihat hubungan sebab-akibat antara faktor risiko dan efek, akan tetapi melihat

kesesuaian hasil antara suatu prosedur yang di uji dengan baku emas.
(Hardisman, 2021)

a. Sensitivitas (Se) dan Spesifisitas (Sp)

Sensitivitas adalah kemampuan uji diagnostik guna mendeteksi adanya penyakit, sensitivitas adalah proporsi subjek yang sakit dengan hasil uji diagnostik positif dibandingkan dengan seluruh subjek yang sakit. Sensitivitas menunjukkan proporsi subjek dengan hasil positif baik pada baku emas, maupun pada uji yang baru dengan kata lain sensitivitas adalah kemampuan suatu tes atau instrument untuk memberikan hasil positif bagi subjek yang benar menderita penyakit. Suatu uji yang memiliki sensitivitas tinggi (diatas 80%) baik untuk digunakan sebagai penyaringan kasus (skrining) (Hardisman, 2021; Lestari *et al.*, 2024; Mutalazimah, 2025)

Spesifisitas adalah kemampuan uji diagnostik untuk menentukan bahwa subjek tidak sakit, spesifisitas adalah proporsi subjek yang sehat dengan hasil uji diagnostik negatif dibanding dengan seluruh subjek yang sehat. Spesifisitas merupakan proporsi subjek dengan hasil negatif baik pada baku emas maupun pada uji yang baru.

Nilai sensitivitas dan spesifisitas dapat di hitung dan dinyatakan sebagai proporsi atau presentase menggunakan rumus standar (Hardisman, 2021; Mutalazimah, 2025)

b. Nilai Prediksi Positif (NPP) dan Nilai Prediksi Negatif (NPN)

Nilai Prediksi Positif menunjukkan besaran kemungkinan mengalami sakit pada subjek yang hasil pemeriksaannya positif dengan prosedur yang diuji.

Nilai Prediksi Negatif menunjukkan besaran kemungkinan benar benar tidak sakit pada subjek yang didapatkan hasil pemeriksaan Negatif dengan pemeriksaan yang diuji. (Hardisman, 2021)

c. Akurasi

Akurasi adalah proporsi semua hasil pemeriksaan benar (true positif dan true negatif) pada semua subjek yang diperiksa. Akurasi merupakan kemampuan suatu prosedur pemeriksaan mendapatkan hasil pemeriksaan positif pada subjek sakit dan hasil negatif pada subjek yang tidak sakit. (Hardisman, 2021)

d. Hasil Penelitian Diagnostik

Dalam analisisnya, prosedur standar (baku emas) diposisikan sebagai variabel dependen sedangkan prosedur yang di uji sebagai variabel bebas. Prosedur standar (baku emas) harus menggunakan hasil ukur dengan kategori dikotomik. Sedangkan untuk prosedur baru bisa menggunakan kategori dikotomik atau hasil ukur interval rasio ataupun data numerik, apabila prosedur baru dan prosedur standar sama-sama menggunakan data kategori dikotomik maka dilakukan analisis dengan tabel silang 2x2, hasil di ukur dikotomik baik pada prosedur baru maupun

prosedur baku emas yaitu “Ya” (Sakit/Positif) dan “Tidak”(Tidak Sakit/Negatif) (Hardisman, 2021). Prinsip perhitungan analisisnya dapat dilihat di tabel.

Tabel 4. Skematis Analisis Penelitian Diagnostik

Hasil Prosedur Pemeriksaan Baru yang Diuji	Pemeriksaan Baku Emas		Jumlah
	Hasil Uji + (Sakit)	Hasil Uji – (Tidak Sakit)	
Hasil Uji + (Sakit)	TP (a)	FP (b)	TP+FP (a+b)
Hasil Uji – (Tidak Sakit)	FN (c)	TN (d)	FN+TN (c+d)
Jumlah	TP+FN (a+c)	FP+TN (b+d)	TP+FP+FN+TN (a+b+c+d)

Sumber : (Lestari *et al.*, 2024; Mutalazimah, 2025)

Pada tabulasi tersebut terdapat beberapa istilah hasil pemeriksaan,

- 1). TP (True Positif) atau positif benar, merupakan hasil pemeriksaan positif oleh prosedur baru tersebut benar benar positif, atau jumlah yang positif oleh prosedur baru dan baku emas menyatakan sakit.
- 2). FP (False Positif) atau Positif Palsu merupakan hasil pemeriksaan Positif oleh prosedur baru tetapi pada baku emas menyatakan tidak sakit.
- 3). FN (False Negatif) atau Negatif Palsu merupakan hasil pemeriksaan Negatif oleh prosedur baru tetapi didapat Positif pada prosedur baku emas

- 4). TN (True Negatif) atau Negatif Benar merupakan hasil pemeriksaan yang dinyatakan sama-sama negatif oleh prosedur baru maupun baku emas.

e. Rumus Perhitungan

Rumus untuk menghitung nilai Se, Sp, NPP, NPN dan Akurasi (Hardisman, 2021) sebagai berikut :

$$1). \text{Sensitivitas } (Se) = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\%$$

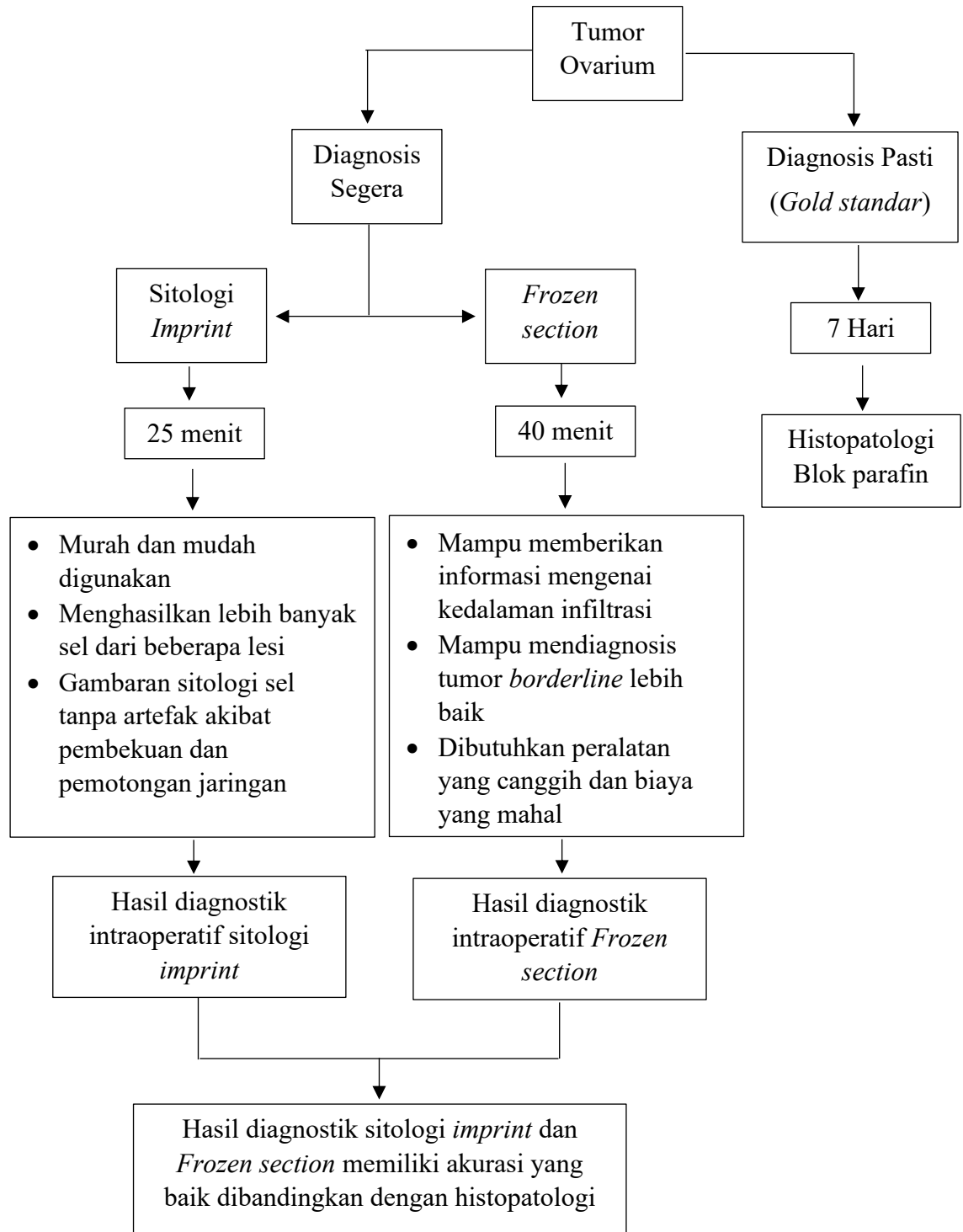
$$2). \text{Sensitivitas } Sp = \frac{TN}{TN + FP} \times 100\%$$

$$3). \text{Nilai Prediksi Positif } (NPP) = \frac{TP}{TP + FP} \times 100\%$$

$$4). \text{Nilai Prediksi Negatif } (NPN) = \frac{TN}{TN + FN} \times 100\%$$

$$5). \text{Akurasi} = \frac{TP + TN}{TP + FP + FN + TN} \times 100\%$$

B. Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori

C. Pernyataan Penelitian

Uji akurasi sitologi *imprint* dan *Frozen section* intraoperatif pada tumor ovarium di RSUP dr Soeradji Tirtonegoro tidak terdapat perbedaan yang signifikan.