

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Payudara

Kanker payudara dapat dikatakan sebagai (*Carcinoma Mammae*) sebuah kelainan pada jaringan payudara yang disebut juga dengan tumor ganas. Tumor tersebut dapat hidup pada kelenjar susu (*the milk pasage, milk duct*) saluran pada kelenjar serta jaringan penunjang pada payudara terdiri dari jaringan lemak ataupun jaringan ikat payudara. Kelainan tersebut bisa tersebar ke semua tubuh disebutkan sebagai *metastase* (Iqmy, Setiawati, & Yanti, 2021; Nurrohmah, Aprianti, & Hartutik, 2022).

Kanker payudara sebagai kelainan dengan banyak ditemui di perempuan sedunia namun mungkin juga bisa ditemui pada pria walaupun hal tersebut amat kecil yakni 1% serta berada pada nomor urut dua yang menyebabkan orang meninggal berhubungan dengan kanker (Hero, 2021; De Jong, 2014).

Kanker payudara bisa tersebar dengan nyata serta bisa tanpa adanya suatu tanda nyatanya. Ketika didiagnosa oleh karena kanker payudara, di 5-15% korban sudah adanya metastasis dengan bisa mencapai 40% sudah tersebar dengan regional (Rasjidi, 2010). Beberapa faktor risiko kanker payudara lainnya adalah riwayat keluarga (faktor genetik) hormonal serta yang lainnya dengan sifat eksogen (Cardoso et al., 2019; Javaeed, 2018; Puspitawati, 2018; De Jong, 2014).

B. Pemeriksaan Histopatologi

Histologi ialah bagian dari ilmu kedokteran dengan yang dipelajari yakni struktur serta sifat jaringan terkait dengan dengan adanya penyakit (Sumanto, 2014). Pemeriksaan Histopatologi dapat dilakukan dengan metode histoteknik. Histoteknik adalah metode pembuatan sediaan dari spesimen tertentu yang terfiksasi kemudian ditanam ke parafin lalu dipotong diletakkan pada slide, diwarnai dengan hemaxtoxylin-eosin lalu diinterpretasikan oleh dokter Spesialis Patologi Anatomi. Preparat Histopatologi ini dapat melihat perubahan patalogis jaringan dan perbuhan suatu sel pada jaringan. Pemeriksaan ini merupakan baku emas diagnosis (Kemenkes RI,2015).

Pelayanan patologi anatomi adalah pelayanan mendiagnosa serta laboratorium untuk jaringan ataupun cairan pada tubuh. Pada pelayanan tersebut memiliki peran yakni baku emas untuk penegakan diagnose terhadap perolehan data dalam bentuk slide ataupun data kualitatif serta kuantitatif gen dengan memiliki kualitas serta disesuaikan pada standarnya. Pencapaian ini memerlukan tahap penyempurnaan ada beberapa tahap-tahap pada pelaksanaan pelayanan patologi anatomi, yakni yahap pra analitik, analitik, serta pasca analitik (Kemenkes, 2015).

1. Tahapan Pra Analitik

Pada tahap pra analitik, dokter penanggung jawab pasien (DPJP) serta perawat memiliki peran sebagai petugas medis dengan kewenangan klinis terkait penyakit pasien. Ada beberapa tahapan dalam menentukan spesimen itu pada sebuah lokasi utama diagnostik patologi anatomi yakni.

- a. Dokter pengirim spesimen menulis data diri penderita (nama, umur, jenis kelamin, tanggal lahir, alamat) data diri dokter pengirim dan menghubungi dokter pengirim; nama; alamat; jenis spesimen; diagnosa/keterangan klinis; jenis cairan fiksasi; caradan waktu pengambilan; pemeriksaan laboratorium yang diminta; serta hasil penyidikan Patologi Anatomi yang telah dilakukan dahulu (jika ada), di form permintaan pemeriksaan.
- b. Pada waktu kurang dari 30 menit spesimen jaringan dimasukkan kedalam tempat dengan memiliki besar yang mampu mencangkup semua specimen
 - 1) Jaringan di fiksasi dengan formalin buffer fosfat 10% sampai terendam sempurna (2 kali volume jaringan)
 - 2) Melakukan pemotongan pada jaringan yang besar dengan setara tidak putus agar cairan fiksasi bisa diserap tersebar keseluruh anggota dari jaringan
 - 3) Waktu fiksasi tergantung besarnya jaringan serta tipe jaringan. Apabila suatu jaringan telah menunjukkan warna yang berubah (tidak kemerahan lagi serta kecoklatan) dan konsistensi (perabaan) menunjukkan jaringan tersebut kenyal padat berarti fiksasi sudah selesai (minimal selama 8 jam). Sebelum melanjutkan tahapan prosesing jaringan diwajibkan untuk dapat terfiksasi dengan sempurna yang menjadi indikator yang harus dipenuhi. Guna dilanjutkan untk diperikasa sebelum spesimen terendam lebih dari 72 jam, periode optimal dalam fiksasi adalah 8-72 jam (sesuai panduan *college of*

american pathologis)

4) Suhu/Temperatur

Meningkatnya suhu mampu menambah percepatan dari reaksi kimia antar bagian fiksatif dan sel ataupun jaringan. fiksasi dengan penggunaan tekniknya yakni memanaskan dengan saran dimulai dengan suhu kamar dengan terus meningkatkannya sedikit demi sedikit sampai suhu 45°C tercapai. Suhu ini adalah suhu yang bisa dipakai secara baik sebagai morfologi sel serta jaringan dan juga melalui kualitas yang baik. Meningkatnya suhu di larutan fiksasi bisa pula pada suhu tinggi mencapai 65°C, tetapi yang harus menjadi perhatian yakni penggunaan waktu diharuskan lebih singkat (Khristian & Inderiati, 2017).

Jaringan yang sudah dapat untuk pemrosesan ialah jaringan dengan telah terfiksasi sempurna, dengan konsistensi yang telah mengeras serta tidak memiliki warna memerah lagi (putih pucat ataupun kecoklatan) (IAPI, 2008).

2. Tahapan Analitik

Tahapan analitik dimulai setelah jaringan diterima di sentra Patologi Anatomi untuk n Spesialis Patologi Anatomi. Mengolah sampai membuat blok parafin yang disesuaikan standarnya bisa memiliki hasil blok parafin dengan memiliki kesiapan dan baik berbagi pulasan atau pemeriksaan berkelanjutan serta canggih. Ada beberapa langkah-langkah pemeriksaan Histopatologi.

a. Penerimaan Spesimen

Ketika penerimaan spesimen, sesudah staff loket selesai dengan administrasinya yakni data diri penderita (nama lengkap, jenis kelamin, usia, jumlah spesimen) kemudia akan menyerahkannya pada petugas kamar potong. Petugas kamar potong melakukan pemeriksaan berulang yang disesuaikan antar spesimen dan keterangan pada form pengantarnya. Selanjutnya petugas melakukan pemeriksaan benarkah fiksasi telah tepat, apabila fiksasi belum tepat kemudian melakukan perbaikan kembali.

b. Pemotongan dan Pemeriksaan Makroskopik

Melakukan proses pemotongan supaya dapat diambil unsur dari jaringan dengan representatif. Pelaksanaan pemotongan melalui tebal maksimal dengan tanpa lebih tebal dari kaset jaringan serta memasukkannya pada kaset jaringan yang telah diberikan penomoran yang disesuaikan pada nomor formulir. Proses

selanjutnya potongan disesuaikan pada jenis jaringan dan besarnya jaringan. Kemudian memasukkan jaringan pada kaset serta ditutupkan, selanjutnya memasukkan kaset didalam tempat dengan bersisi formalin 10% buffer fosfat ataupun alkohol, dikarenakan kaset jaringan itu tidak diperbolehkan untuk dibiarkan kering dengan udara. memerlukan perlakuan tambahan pada bahan dengan jaringan tulang melalui teknik perendaman tulang pada cairan dekalsifikasi, misalnya HNO₃, EDTA untu menghilangkan kalisiumnya (IAPI, 2008).

c. Pematangan Jaringan

Pemrosesan jaringan dapat dilakukan secara manual atau menggunakan mesin. Pemrosesan yakni rangkaian cara dalam menggantikan usur air serta fiksatif pada suatu jaringan melalui parafin sehingga diperoleh persatuan yang sempurna antar jaringan dengan parafinn pada satu blok. Apabila persatuan tersebut tidak sempurna menyebabkan dapat memperoleh blok parafin dengan tidak homogen serta dapat pecah dengan mudah pada proses memotong ataupun pada aktivitas berikutnya. Proses selanjutnya melalui proses penarikan air diganti alkohol. Selanjutnya menggunakan xylol yakni alat untuk mengantarkan dengan bisa larut pada air serta parafin, maka xylol dapat menggantikan alkohol. Tahap selanjutnya perendaman (ompregnasi/infiltrasi) pada cairan parafin, menyebabkan semua ruangan pada jaringan dengan awal mula berisikan xylol digantikan dengan parafin dengan titik leburnya tertinggi yakni 60°C (IAPI, 2008).

d. Pembuatan Blok Parafin (Embedding)

Pada proses membuat blok parafin, yang terpenting menjadi perhatian ialah orientasi jaringan yang sesuai dengan demikian bisa memperoleh potongan persediaan dengan representatif. Metode meletakkan jaringan permukaan/mukosa (usus, endometrium, buli, ureter, pembuluh darah besar dan lain-lain) harus diperhatikan, dinding kista serta kulit supaya bisa mempresentasikan semua bagian dengan penuh. Melakukan embeding jaringan kerokanpun perlu diyakinkan jika semua bagian dari jaringan ada dipermukaan yang kemudian dapat dapat hadir dengan penuh pada proses memotong melalui mikrotom. Sebelum melakukan pemotongan kondisi blok parafin beku/ingin agar

memudahkan pemotongan (IAPI, 2008).

e. Proses Pemotongan

Pemotongan jaringan hanya dapat dilakukan menggunakan mikrotom. Untuk hasil yang baik dalam pemotongan jaringan dikondisikan sejajar antar bagian kiri dan kananya maka pita potongan jaringan hasilnya bisa disusun dengan baik serta berderetan. Proses memotong blok jaringan dengan baik bisa memberi hasil pita potongan jaringan panjang serta potongannya sama dari kepingan jaringan paling luar sampai terdalam (Sumanto, 2014).

f. Aktivitas mengembangkan pita parafin melalui penggunaan waterbath

Pita parafin dimekarkan dengan menggunakan waterbath dengan suhu 60°C dan ditempelkan pada slide. Slide yang ditempelkan pita parafin dikeringkan yang cukup dalam memberi pencegahan adanya gelembung udara yang bisa berlubang (Khristian & Inderiati, 2017).

g. Proses Pemanasan dengan Menggunakan Hotplate

Sesudah pita ditempelkan kepada kaca objek, hal yang kemudian dilaksanakan ialah melakukan pengeringan pada sediaan agar air sisa pada perangkap bawah pita jaringan dapat hilang. Aktivitas pengeringannya biasa dilakukannya dalam oven ataupun hotplate. Proses memanaskannya dengan suhu terjaga tidak kepanasan, hanya di titik leleh parafin. Penggunaan suhu dengan panas yang lebih bisa memberikan dampak pada berubahnya struktur jaringan. Proses mengeringkan pada banyak jaringanpun disarankan dengan suhu 37°C dengan waktu semalaman. dilakukan penjagaan pada suhu agar tidak kepanasan, dipaskan dengan titik leleh paraffin (Khristian & Inderiati, 2017).

h. Proses Pewarnaan (Staining)

Mewarnai jaringan bisa melalui beberapa cara yang disesuaikan pada maksud diakukannya memeriksa serta tipe jaringan pada pewarnaan. Mewarnai sediaan jaringan patologi anatomi biasanya menggunakan pewarnaan HE. Zat warna hematoxylin memiliki peran pada pewarnaan inti sel yang tampilannya berwarna ungu ataupun biru tua sementara zat warna eosin bisa memberi pewarnaan di sitoplasma sel yang berwarna merah jambu (Sumanto, 2014).

i. Proses Penutupan Sediaan (Mounting)

Sediaan dengan sudah diberi pewarnaan secara benar bisa dilakukan pengawetan pada panjang waktu yang lama jika dilaksanakan dengan menutup secara permanendisebut dengan mounting. Moaunting membutuhkan suatu kaca untuk menutup dengan terbuat dari fiberglass tipis serta perekat. Aktivitas mounting dilaksanakan pada situasi sediaan basahlarutan xylol supaya perekatnya sungguh-sungguh bersatu pada jaringan. Perekatnya diberikan pada situasi telah kering sehingga akan menimbulkan bercak-bercak hitam yang bisa memberikan gangguan pada penampilan mikroskopis yang menyebabkan sediaan terlihat memiliki kotoran yang banyak (Sumanto, 2014).

3. Tahapan Pasca Analitik

Tahap pasca analitik meliputi pelaporan dan pengolahan arsip. Diagnosa serta hasil untuk dilaporkan dipresentasikan dengan utuh tepat disesuaikan pada tata tertib pelaporan serta klarifikasi penyakit saat itu dirujuk dengan umum pada lingkup Patologi Nasional serta Internasional (Kemenkes, 2015).

C. Prosesing Jaringan (Pematangan Jaringan)

1. Faktor-faktor yang mempengaruhi prosesing jaringan

Adanya proses penukaran antar cairan yang berada pada jaringan dan cairan disekitar pada saat jaringan matang. Tingkat penukaran cairan di jaringan bergantung ke muka jaringan yang menyentuh cairan dalam proses mematangkan jaringan. Ada berbagai faktor yang memberi pengaruh proses pematangan dalam tingkatan penukaran cairan pada jaringan, yakni (Khristian da Inderiati, 2017).

a. Agistasi

Agistasi dalam dunia histokenik adalah proses pendorongan akibat 2 larutan dengan perbedaan tipe ataupun konsentrasinya yang disatukan. Terdapat agistasi tersebut, sehingga aliran larutan pada sekitaran jaringan akan meningkat. Proses agistasi dapat mempercepat proses pematangan jaringan, mekanisme agistasi ini yang efisien bisa mengurangkan waktu secara keseluruhan pada aktivitas pematangan jaringan sampai 30%.

b. Suhu

Suhu adalah sebuah indikator lingkungan dengan memiliki hubungan pada aktivitas berpindahnya cairan dengan cepat. Suhu memiliki pengaruh pada melebarnya celah membran sel dengan memiliki dampak pada proses bertukarnya cairan yang meningkat. Penggunaan suhu perlu diatur agar mengurangi kemungkinannya jaringan untuk mengalami penyusutan, spesimen jaringan menjadi keras ataupun rapuh. Penggunaan suhu memiliki pembatasan hingga 45°C. Hal tersebut karena tingginya suhu bisa memberikan kerusakan pada bagian-bagian imuhistokimia serta juga bisa memberikan penilaian negatif palsu terhadap pengecekan imuhistokimia.

c. Viskositas

Viskositas ialah ciri ketahanan pada aliran sebuah suhu fluida. Bertambah kecilnya molekul pada sebuah larutan, bertambah juga kecepatan penetrasi cairan ataupun viskositas kecil serta berkebalikannya. Hampir seluruh penggunaan larutan pada proses mematkan jaringan, terdehidrasi serta membeningkan, mempunyai viskositas sama.

d. Vakum

Vakum pada pembahasan ini merupakan situasi yang mana tekanan pada sebuah alat untuk mematkan jaringan dilakukan pada situasi tinggi. Melalui pengadaan tekanan tinggi memiliki harapan agar laju berpindahnya cairan yang satu dengan cairan lainnya meningkat yang kemudian memberi pengurangan pada pemakaian waktu dalam penyelesaian tiap metode untuk mematkan jaringan.

e. Jenis Jaringan

Jenis jaringan, ukuran jaringan serta yang lainnya dengan memiliki hubungan pada berpindahnya suatu cairan. Pemrosesan jenis jaringan dapat berpengaruh pada aktivitas pematangan jaringan. Yang mana jenis jaringan ditetapkan berdasarkan jenis sel penyusun sel tersebut. Ada berbagai jenis jaringan yang terdapat pada tubuh diantaranya:

- 1) Jaringan dengan disusun oleh sel dengan kandungan air melimpah seperti mata, hepar, ginjal serta bagian tubuh lainnya
- 2) Jaringan dengan tersusun atas sel dengan kandungan air yang sedikit, seperti tulang. Jaringan dengan kandungan lemak, seperti jaringan mammae.

D. Pewarnaan

Pewarnaan jaringan amat dibutuhkan dalam pewarnaan bagian-bagian jaringan transparan dengan melewati kegiatan pematangan jaringan. serta prevalensi sel-sel suatu jaringan. Pewarnaan secara berulang kali dan biasa digunakan sebagai Histopatologi ialah Hematoxylin Eosin (HE). Pewarnaan jaringan sudah melewati aktivitas pematangan jaringan tetapi tetap ada banyaknya kandungan parafin, selain itu aktivitas pewarnaan ialah aktivitas dengan banyaknya kandungan air, menyebabkan sebelum aktivitas perwarnaan, parafin diharuskan untuk lebih dulu dilakukan pelunturan. Kegiatan tersebut pada parafin pada jaringan dinamai defarafinisasi. Setelah itu ialah menarik air dikatakan dengan rehidrasi (Khristian & Inderiati, 2017).

1. Prosedur Pewarnaan

Prosedur pewarnaan menggunakan hematoxylin eosin waktu yang di tentukan, penentuan bergantung dengan berdasarkan penggunaan larutan apakah masih baru di buat atau sebelumnya telah dipergunakan.

Tabel 2.1 Pewarnaan Hematoxylin Eosin

NO	Tahap	Zat	Waktu
1	Defarafinisasi (menghilangkan paraffin)	Xylol(2x)	30 menit
2	Dehidrasi (memasukan air)	Alkohol dengan penurunan Etanol Absolut -Alkohol 95% - Alkohol 70% - Aquades	5 menit 5 menit 5 menit 30 menit
3	Pewarnaan hematoxylin Baru	Hematoxylin Mayer	45 menit
4	Pencucian	Air Mengalir	5 menit
5	Diferensiasi (dekolorisasi sitoplasma)	Asam alkohol 1% (1% HCl dalam 70%) Alkohol dalam waktu 5-10 detik	3 celup
6	Pencucian	Air mengalir	1 menit
7	Blueing (proses memperjelas warna biru pada inti sel) diikuti dengan pencucian dengan air mengalir	Lithium Carbonat	3 celup
8	Pewarnaan eosin	Eosin 1% dalam waktu 10 menit	3-5 menit
9	Dehidrasi (menghilangkan air)	Alkohol dengan kenaikan konsentrasi (70% - Absolut) Alkohol 70% - Alkohol 80% - Alkool 95% - Etanol Absolut - Etanol Absolut	1-3 menit

10	Clearing	Xylo (2x)	3 menit
11	Mounting (proses penutupan jaringan diantara <i>cover glass</i> dengan <i>objek glass</i> oleh entelan)	Entelan	

Sumber : Khristian, 2017 yang dimodifikasi

2. Hematoxylin

Hematoxylin dihasilkan dengan kayu bulat Amerika yakni haematoxylon campechianum. Hematoxylin berdasarkan asalnya yakni bahasa Yunani, merupakan haimatodec (darah) serta xylon (kayu). Hematoxylin bisa mengikat inti sel dengan lemah, selain jika ditambah senyawa yang lain misal aluminium, besi, krom serta tembaga. Senyawa hematoxylin yang dipakai ialah bentukan dari oksidasi yakni hematin. aktivitas oksidasi senyawa hematoxylin diketahui dengan repening serta mampu mempercepat proses melalui penambahan senyawa yang bertindak menjadi oksidator (Khristian dan Inderiati, 2017).

3. Eosin

Eosin merupakan pewarna sintetis dengan tergolong pada xanthene. Eosin memiliki sifat asam serta melakukan pengikatan pada molekul protein dengan muatan positif pada sitoplasma serta jaringan ikat. Eosin ialah counterstain memiliki kemampuan memberi warna pada sitoplasma serta jaringan ikat menjadikan bernuasa merah serta oranye. Eosinpun memberikan warna pada inti sel yang sudah diwarnai hematoxylin mulai pada warna biru ke ungu. Eosin dengan berbentuk komersial seperti eosin Y (eosin dengan warna kekuningan serta larut pada air). Menjadi pewarna bagi sitoplasma, eosin biasa dipergunakan dengan konsentrasi 0,5-1% ditambah pada aquades.kristal thymol dalam pencegahan tumbuh jamur. Selanjutnya penambahan asam asetat (0,5 ml dalam 1000 ml zat warna) dalam jumlah sedikit agar menajamkan warna. Mencuci dengan air keran menyebabkan deferensiasi, serta saat melakukan dehidrasi melalui alkohol. Tingkat paduan dari warna H&E ditetapkan berdasar pada kita yang menjadi pengamat, warna yang seimbang harus dapat dilihat saat preparat tersebut.

E. Penilaian Kualitas Pewarnaan Dengan Modifikasi

Menurut Sravya 2018, kualitas pewarnaan dinilai dari 5 parameter, dan masing-masing diberikan skor. Skor maksimum yang mungkin diperoleh untuk satu kasus dengan mempertimbangkan kelima faktor. Sediaan dinilai baik apabila rerata skor antara 6-10 dan tidak baik 1-5. Adapun parameter penilaian dapat dilihat pada tabel 2.2 berikut:

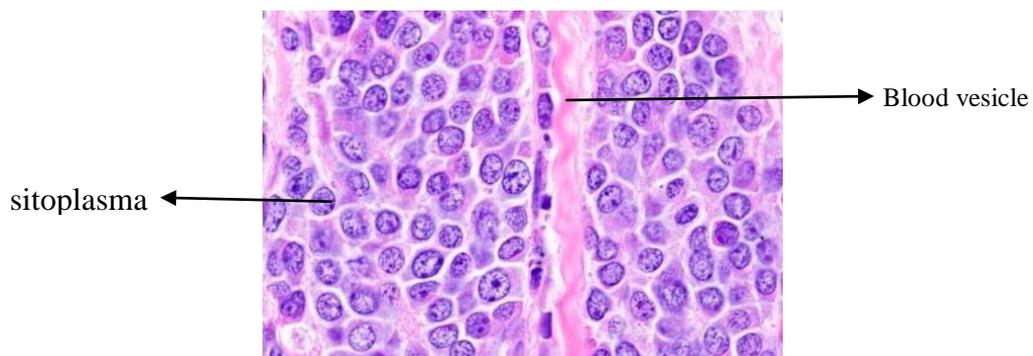
Tabel 2.2 Penilaian Kualitas sediaan

No	Parameter penilaian	skor
1.	Pewarnaan Inti	
	Tidak Baik	1
2.	Baik	2
	Pewarnaan Sitoplasma	
3.	Tidak Baik	1
	Baik	2
4.	Creaking/Sediaan Pecah	
	Inti sel tidak jelas	1
5.	Inti sel jelas	2
	Penyusutan Jaringan	
6.	Tidak baik	1
	Baik	2
7.	Sediaan Jaringan Pecah	
	Tidak Baik	1
8.	Baik	2

Sumber : BPMPPPI, 2020 yang dimodifikasi Sravya dkk, 2018

1. Hasil

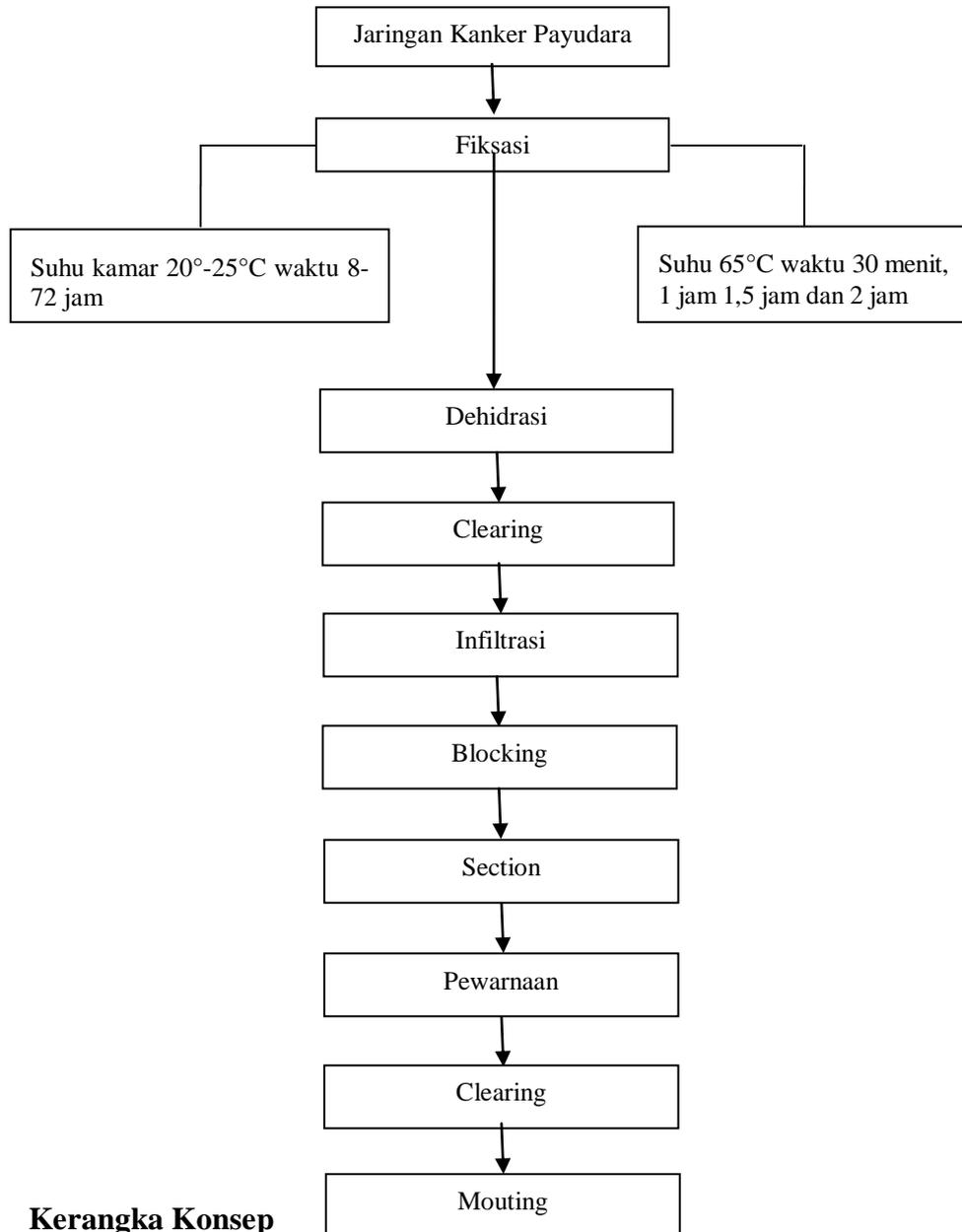
Nukleus memiliki warna biru/hitam, sitoplasma bernuasa memiliki warna merah muda, otot memiliki serat dengan warna pink gelap, sel darah merah memiliki warna oranye/merah, fibrin pink gelap. Diluar dari nukleus pewarnaan dilakukan oleh hematoxylin misal hifa jamur, serta endapan kalsium dengan sebagian besar memiliki warna hitam/biru.



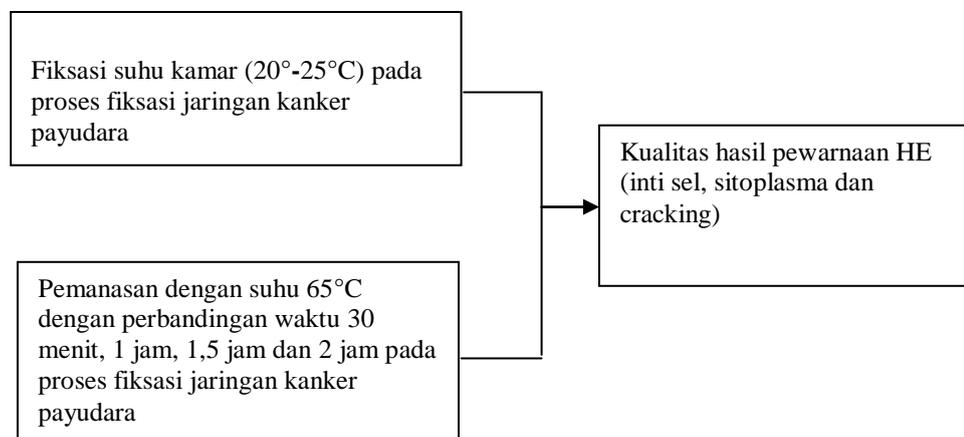
Sumber : Sitohistoteknologi_sc

Gambar 2.1 Hasil Pewarnaan Sediaan

F. Kerangka Teori



G. Kerangka Konsep



H. Hipotesis

H0 : Tidak ada perbedaan kualitas sediaan pada proses fiksasi dengan pemanasan suhu 65°C dalam waktu 30 menit, 1 jam, 1,5 jam, 2 jam dan tanpa pemanasan.

H1: Adanya perbedaan kualitas sediaan pada proses fiksasi dengan pemanasan suhu 65°C dalam waktu 30 menit, 1 jam, 1,5 jam, 2 jam dan tanpa pemanasan.