

1. BIOPSY
2. TIROID NODULE

Diterbitkan untuk
Ujian Disertasi Tahap II

KK
DIS k B1/02
Tja
P

DISERTASI

PENDEKATAN MORFOMETRIK DAN MORFOFUNGSI SEL EPITEL FOLIKEL KELENJAR TIROID SEBAGAI UPAYA MENINGKATKAN KETEPATAN DIAGNOSIS BIOPSI ASPIRASI JARUM HALUS PRABEDAH NODUL TIROID



M I I K
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

TJAHJONO

PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
1995

**PENDEKATAN MORFOMETRIK DAN MORFOFUNGSI
SEL EPITEL FOLIKEL KELENJAR TIROID SEBAGAI
UPAYA MENINGKATKAN KETEPATAN DIAGNOSIS
BIOPSI ASPIRASI JARUM HALUS PRABEDAH
NODUL TIROID**

DISERTASI

Untuk memperoleh gelar Doktor
dalam Ilmu Kedokteran
pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga Surabaya
di bawah pimpinan Rektor Universitas Airlangga

Prof. H. Bambang Rahino Setokoesoemo, dr.

untuk dipertahankan di hadapan
Rapat Terbuka Senat Universitas Airlangga

oleh :

**TJAHJONO
NIM 098910665/D**



Lembar Pengesahan

Karya tulis ilmiah ini telah disetujui
pada tanggal 10 November 1995

oleh:

Pembimbing Utama



Prof. Rachmat Santoso, dr
NIP 130445294

Pembantu Pembimbing I



Prof. Dr. RRJ Djokomoeljanto, dr
NIP 130661032

Pembantu Pembimbing II



Prof. Dr. Sarjadi, dr
NIP 130352547

Telah diuji/dinilai pada ujian tahap I
Tanggal 30 - 9 - 1995

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : Prof. Dr. Juliati Hood Alsagaf, dr, MS.

Anggota : 1. Prof Rachmat Santoso, dr
2. Prof. Dr. RRJ Djokomoeljanto, dr
3. Prof. Dr. Sarjadi, dr
4. Prof. Martatko Marmowinoto, dr
5. Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr
6. Dr. M. Zainuddin, Apt.
7. Dr. Suhartono Taat Putra, dr, MS.

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Rektor Universitas Airlangga
Nomor 8521/PT03.H/I/1995
Tanggal 9 Oktober 1995

Dipersembahkan kepada

Nusa, Bangsa
Almamater
Penderita kanker
Pengabdian pelayanan kesehatan
Ayah, Ibu
Isteri dan ketiga Anakku

"Fine needle aspiration biopsy is a bridge between the lesion and final diagnosis"
Linsk JA, Franzen S, 1983

*"The future of fine needle aspiration biopsy is bright.....
.....Fine needle aspiration biopsy has unlimited application
in the future practice in medicine"*
Tilde Kline, 1980

ABSTRACT

The current approach of fine needle aspiration biopsy cytology (FNAC) diagnosis of the thyroid nodule poses difficulties to differentiate follicular adenoma, follicular carcinoma and some cases of adenomatous goiter. The FNAC smears of follicular adenoma and follicular carcinoma have the same appearance such as hypercellularity, present of microfollicle structure and follicular pattern with syncytium. It is very difficult to differentiate follicular adenoma and follicular carcinoma using the morphological cellular arrangement approach. False negative and false positive cases are present and the diagnostic accuracy is low. This current approach of FNAC is based on morphological cellular arrangement of the aspirate. The aim of this research is to improve the diagnostic accuracy of the FNAC of thyroid nodule using morphometric and cellular morphofunctional approaches. The morphometric and cellular morphofunctional approaches were used to quantify the morphological thyroid cells aspirate, cellular DNA content and proliferative activity of the thyroid follicular cells. Cell cycle analysis and AgNORs reaction were done to determine proliferative activity of the cells

The method of this research is a combination of observational (cross sectional/ transversal analytical) and quasi experimental studies.

A total of 193 thyroid aspirates (FNAC) with histopathological confirmed diagnosis, consisting of 58 follicular adenoma, 40 follicular carcinoma, 33 papillary carcinoma, 8 undifferentiated carcinoma and 54 cases of adenomatous goiter, was analyzed using "interactive video overlay system". Eleven morphometric nuclear variables were selected for analysis. These variables were nuclear size factors (nuclear area, nuclear diameter, nuclear perimeter, short axis

and long axis) and nuclear shape factors (axis ratio, form Ar, form Pe, nuclear contour index, contour ratio and nuclear roundness). These nuclear variables were calculated on 100 cells with intact nuclei in each smear. Syntactic structure analysis were also be done in order to analyze the differences of the neighbourhood nuclear distance between follicular adenoma, follicular carcinoma and adenomatous goiter. These morphometric variables were analyzed statistically using multivariate, univariate and discriminant analysis.

The results of the morphometric approach are as follows:

- a. Eight of twenty cellular size, shape and neighbourhood nuclear distance variables were being the potent discriminator between follicular adenoma, follicular carcinoma and adenomatous goiter smears. These variables were nuclear diameter, nuclear area, maximum distance between cells, number of cells related to one neighbourhood cells, two neighbourhood cells, total of long distance between cells, nuclear perimeter and short axis.
- b. Eight of eleven cellular size and shape variables showed significant difference between adenomatous goiter, follicular adenoma, follicular carcinoma, papillary and undifferentiated carcinomas of the thyroid. The most potent discriminator was mean nuclear diameter, followed by mean nuclear area, short axis, form Pe, nuclear perimeter, form Ar, nuclear roundness and nuclear long axis. Using these morphometric variabls, the morphometric numerical pattern can be defined and this morphometric approach would improve the diagnostic accuracy of FNAC of the thyroid nodules.

The study of cellular morphofunctional approach conducted on 71 cases of thyroid nodules, consisting of 18 follicular adenoma, 19 follicular carcinoma, 14 papillary carcinoma, 6 undifferentiated carcinoma and 14 cases of adenomatous

goiter. The DNA flowcytometric analysis was done and DNA index, percentage of cells of G₀/G₁ phase, S-phase and G₂/M phase were the results. These four variables called as cellular morphofunctional variables. The next 5 cellular morphofunctional variables was adapted of AgNORs dots from the results of "one step silver staining" procedures (Ploton et al., 1980). These AgNORs variables were small, intermediate, large round and large not round AgNORs dots. This eight cellular morphofunctional variables were analyzed statistically using multivariate, univariate and discriminant analysis.

The results of the cellular morphofunctional approach are as follows:

Six of eight cellular morphofunctional variables showed significant difference between adenomatous goiter, follicular adenoma, follicular carcinoma, papillary and undifferentiated carcinomas of the thyroid. The most potent discriminator was mean of the small AgNORs dots, followed by total percentage of G₀/G₁ cells, intermediate AgNORs dots, large not round AgNORs dots, DNA index and total percentage of S-phase cells.

The results of this research confirm that the morphometric and cellular morphofunctional approaches would improve the diagnostic accuracy of the FNAC of the thyroid nodules.

Key words:

- *Morphometric approach*
- *Cellular morphofunctional approach*
- *Fine Needle Aspiration Biopsy Cytology*
- *Thyroid nodule*
- *Thyroid follicular epithelial cell*
- *Diagnostic accuracy*

DAFTAR ISI

BAB 1.	PENDAHULUAN	1
1.1	Latar Belakang	1
1.2	Identifikasi Pendekatan	5
1.2.1	Pendekatan morfometrik	5
1.2.2	Pendekatan morfofungsi sel	7
1.3	Rumusan Masalah	9
1.4	Tujuan Penelitian	10
1.4.1	Tujuan umum	10
1.4.2	Tujuan khusus	10
1.5	Manfaat Penelitian	11
BAB 2.	TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1	Kelenjar Tiroid	12
2.1.1	Embriologi kelenjar tiroid	12
2.1.2	Anatomi kelenjar tiroid	13
2.1.3	Histologi kelenjar tiroid	14
2.1.4	Fungsi kelenjar tiroid	15
2.2	Nodul Tiroid	16
2.2.1	Definisi nodul tiroid	16
2.2.2	Insidens nodul tiroid	17
2.2.3	Kemungkinan keganasan pada nodul tiroid	17
2.2.4	Penatalaksanaan klinik nodul tiroid	19
2.2.5	Karsinoma tiroid	23
	a. Klasifikasi karsinoma tiroid	23
	b. Insidens karsinoma tiroid	25
	c. Faktor timbulnya karsinoma tiroid	29
2.3	Biopsi Aspirasi Jarum Halus (BAJAH) Nodul Tiroid	33
2.3.1	Indikasi, indikasi kontra dan komplikasi BAJAH nodul tiroid	33
2.3.2	Prosedur aspirasi	34
	a. Persiapan penderita	34
	b. Teknik aspirasi	35

2.3.3	Gambaran sitologik BAJAH nodul tiroid	35
a.	Gambaran sitologik BAJAH kelenjar tiroid normal	35
b.	Gambaran sitologik BAJAH nodul tiroid non-neoplastik	36
c.	Gambaran sitologik BAJAH nodul tiroid neoplastik	38
2.3.4	Ketepatan diagnosis BAJAH nodul tiroid	41
2.3.5	Usaha untuk meningkatkan ketepatan diagnosis BAJAH Nodul Tiroid	42
2.4	Pendekatan Morfometrik Sel Epitel Folikel Kelenjar Tiroid	43
2.4.1	Perubahan patologi sel neoplastik	43
2.4.2	Morfometri	44
a.	Definisi morfometri	44
b.	Dasar pertimbangan morfometri	45
c.	Kuantifikasi perubahan morfologi sel	46
d.	Analisis hubungan antar sel	47
2.5	Pendekatan Morfofungsi Sel Epitel Kelenjar Tiroid	50
2.5.1	Perubahan kandungan DNA sel neoplastik	50
a.	Flowsitometri	54
b.	Sitometri statik	57
2.5.2	Siklus sel	58
a.	Berbagai fase dalam siklus sel	58
b.	Waktu yang diperlukan siklus sel	62
c.	Regulasi siklus sel	63
d.	Siklus sel dan aktivitas proliferasi sel neoplaastik	64
2.5.3	Aktivitas proliferasi sel	64
a.	Onkogen dan produknya	64
b.	Faktor pertumbuhan dan reseptornya	65
c.	Faktor pertumbuhan yang berperan pada proliferasi sel epitel folikel kelenjar tiroid	69
d.	Metode analisis aktivitas proliferasi sel	70
e.	Nucleolar organizer regions	73
BAB 3	HIPOTESIS	76
BAB 4	METODE PENELITIAN	77

4.1	Rancangan Penelitian	77
4.2	Populasi, Sampel dan Unit Analisis	77
4.3	Materi Penelitian	78
4.3.1	Cara pengambilan materi penelitian	78
4.3.2	Besar sampel	79
	a. Besar sampel penelitian	79
	b. Besar sampel sel tiap unit analisis	79
4.4	Bagan Metode Penelitian	81
4.5	Variabel	82
4.6	Tahapan Analisis Data	84
4.7	Tempat Penelitian	86
4.8	Waktu Penelitian	86
4.9	Bahan dan Cara Kerja	86
4.10	Reliabilitas Data	101
4.11	Pendekatan Statistik	103
BAB 5	HASIL PENELITIAN	104
BAB 6	PEMBAHASAN	141
BAB 7	KESIMPULAN	161
BAB 8	SARAN	164
BAB 9	RINGKASAN	165
	SUMMARY	170
	RUJUKAN	175
	LAMPIRAN	185

SINGKATAN

AgNORs	<i>The argyrophilic staining of nucleolar organizer regions associated proteins.</i>
ASCAR	<i>Age standardized cancer ratio.</i>
ASR	<i>Age standardized cancer incidence rate</i>
AF	Adenoma folikuler kelenjar tiroid.
BAJAH	Biopsi aspirasi jarum halus.
BrdU	<i>Bromodeoxy uridine.</i>
CR	<i>Contour ratio.</i>
CrudeR	<i>Crude rate</i>
DNA	<i>Deoxyribo nucleic acid</i>
FCM	<i>Flowcytometry.</i>
KA	Karsinoma anaplastik kelenjar tiroid.
KF	Karsinoma folikuler kelenjar tiroid.
KP	Karsinoma papiler kelenjar tiroid.
KM	Karsinoma meduler kelenjar tiroid.
LI	<i>Labelling index.</i>
LNH	Limfoma non Hodgkin.
NCI	<i>Nuclear contour index.</i>
NF	Neoplasma folikuler kelenjar tiroid.
NN	Negatif nyata
NORs	<i>Nucleolar organizer regions.</i>
NORAPs	<i>Nucleolar organizer regions associated proteins.</i>
NP	Negatif palsu
NR	<i>Nuclear roundness.</i>
NT	Nodul Tiroid
PCNA	<i>Proliferating cell nuclear antigen.</i>
PN	Positif nyata

PP	Positif palsu
RNA	Ribonucleic acid.
SB	Struma Basedow
SH	Struma Hasimoto
SPF	<i>S phase fraction</i>
TI	Tiroiditis
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Persentase karsinoma tiroid dari tiroidektomi di Indonesia	18
Tabel 2.2	Urutan dan angka insidens karsinoma tiroid di Indonesia	25
Tabel 2.3	ASCAR dan ASR kanker tiroid di Indonesia	28
Tabel 2.4	Korelasi gambaran kualitatif dengan ukuran kualitatif yang mencerminkan perubahan morfologi dan aktivitas proliferasi sel.	47
Tabel 5.1	Jumlah kelainan tiroid yang diperiksa di 5 laboratorium PA di Semarang	104
Tabel 5.2	Distribusi histopatologik kelainan tiroid pada 5 laboratorium PA di Semarang	105
Tabel 5.3	Pola kelainan tiroid pada penduduk Kotamadya Semarang.....	107
Tabel 5.4	Distribusi umur kelainan tiroid pada penduduk Kotamadya Semarang	108
Tabel 5.5	Kasus BAJAH NT di Semarang yang disertai konfirmasi histopatologik selama 8 tahun (1985-1992)	110
Tabel 5.6	Hasil pemeriksaan sitologik BAJAH NT (Pendekatan Morfologik) dibandingkan diagnosis histopatologik (1985-1992)	111
Tabel 5.7	Ketepatan diagnosis pendekatan morfologik antara SA, AF, dan KF pada 104 kasus yang dianalisis dengan pendekatan morfometrik	112
Tabel 5.8	Hasil pemeriksaan sitologik BAJAH NT (Pendekatan Morfologik) dibandingkan dengan hasil pemeriksaan sitologik pada 104 kasus SA, AF dan KF	113
Tabel 5.9	Ketepatan diagnosis pendekatan morfologik pada 193 kasus SA, AF, KF, KP dan KA yang dianalisis dengan pendekatan	

	morfometrik	114
Tabel 5.10	Hasil pemeriksaan sitologik BAJAH NT (Pendekatan Morfologik) dibandingkan dengan hasil pemeriksaan histologik pada 104 kasus SA, AF, KF, KP dan KA	115
Tabel 5.11	Ketepatan diagnosis pendekatan morfologik pada 71 kasus SA AF, KF, KP dan KA yang dianalisis dengan pendekatan morfofungsi sel	116
Tabel 5.12	Hasil pemeriksaan BAJAH pada 71 kasus SA, AF, KF, KP dan KA yang dianalisis dengan pendekatan morfofungsi sel	117
Tabel 5.13	Signifikansi pada test univariat (104 kasus)	120
Tabel 5.14	Hasil test signifikansi multivariat (104 kasus)	121
Tabel 5.15	Variabel morfometrik ukuran, bentuk dan hubungan antar inti sel epitel folikel kelenjar tiroid yang berpengaruh sebagai pembeda diagnosis sitologik BAJAH NT	122
Tabel 5.16	Hasil analisis pembeda diagnosis sitologik BAJAH SA, AF, dan KF dengan menggunakan 8 variabel pembeda morfometrik ukuran, bentuk dan hubungan antar sel	123
Tabel 5.17	Hasil pemeriksaan sitologik BAJAH (pendekatan morfometrik) dibandingkan dengan hasil pemeriksaan histopatologik pada 104 kasus SA, AF dan KF	124
Tabel 5.18	Signifikansi pada test univariat (193 kasus)	127
Tabel 5.19	Hasil test signifikansi multivariat (193 kasus)	127
Tabel 5.20	Variabel morfometrik ukuran dan bentuk inti sel epitel folikel kelenjar tiroid yang berpengaruh sebagai pembeda diagnosis sitologik BAJAH NT	128
Tabel 5.21	Hasil analisis pembeda diagnosis sitologik BAJAH SA, AF, KF KP dan KA dengan menggunakan 8 variabel pembeda morfometrik ukuran dan bentuk sel epitel folikel tiroid	129

Tabel 5.22	Hasil pemeriksaan sitologik BAJAH (pendekatan morfometrik) dibandingkan dengan hasil pemeriksaan histopatologik pada 193 kasus SA, AF, KF, KP dan KA	130
Tabel 5.23	Pola kandungan DNA sel epitel folikel kelenjar tiroid	133
Tabel 5.24	Jumlah kasus SA AF, KF, KP dan KA berdasar persentase SPF	134
Tabel 5.25	Signifikansi pada test univariat (71 kasus)	134
Tabel 5.26	Hasil test signifikansi multivariat (71 kasus)	135
Tabel 5.27	Variabel morfofungsi sel seepitel folikel kelenjar tiroid yang berpengaruh sebagai pembeda diagnosis NT	136
Tabel 5.28	Hasil analisis pembeda diagnosis SA, AF, KF, KP dan KA dengan menggunakan 6 variabel pembeda morfofungsi sel epitel folikel kelenjar tiroid	137
Tabel 5.29	Hasil pemeriksaan pendekatan morfofungsi sel dibandingkan dengan hasil pemeriksaan histopatologik pada 71 kasus SA, AF, KF, KP dan KA	138
Tabel 5.30	Analisis <i>cluster</i> SA, AF, KP, KP dan KA berdasar variabel morfologi	139

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Penatalaksanaan nodul tiroid (Gobien, 1979)	20
Gambar 2.2	<i>Minimum spanning tree</i> (Meijer et al., 1992)	48
Gambar 2.3	Tahapan karsinogenesis, perubahan klinik dan kariotip	51
Gambar 2.4	Flowsitometri DNA	54
Gambar 2.5	Histogram kandungan DNA	56
Gambar 2.6	Berbagai fase dalam siklus sel	60
Gambar 2.7	Model pengendalian proliferasi sel epitel folikel tiroid	69
Gambar 2.8	Perangkat <i>Interactive video overlay system</i>	87
Gambar 2.9	Tampilan layar program Prodit 3.0 (Pascal, Amsterdam)	88
Gambar 2.10	Prosedur pengukuran morfometrik pada kelompok sediaan BAJAH NF	89
Gambar 2.11	Prosedur pengukuran morfometrik sediaan BAJAH KP	89
Gambar 2.12	Prosedur pengukuran morfometrik sediaan BAJAH KA	90
Gambar 2.13	Analisis struktur sintaks hubungan antar sel	90
Gambar 2.14	Kurve histogram kandungan DNA diploid (Flowsitometri)	93
Gambar 2.15	Kurve histogram kandungan DNA aneuploid (Flowsitometri) ..	94
Gambar 2.16	Histogram kandungan DNA aneuploid (<i>Scilimage DNA cytometry</i>)	96
Gambar 2.17	Histogram kandungan DNA diploid (<i>Scilimage DNA cytometry</i>)	96
Gambar 2.18	Distribusi AgNORs pada AF	99
Gambar 2.19	Distribusi AgNORs pada KF	99
Gambar 2.20	Distribusi AgNORs pada KP	100
Gambar 2.21	Distribusi AgNORs pada KA	100
Gambar 2.22	Distribusi AgNORs pada SA	101

UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama-tama saya dan keluarga memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayahNya kepada saya sekeluarga dengan selesainya disertasi ini. Alhamdulillah robil 'alamien, terima kasih ya Allah atas rahmatMu yang sedemikian besar sehingga saya tidak sanggup menghitung-hitungnya, rahmat yang telah Engkau turunkan melalui uluran kebaikan hamba-hambaMu yang telah membantu saya dalam melaksanakan penelitian disertasi ini. Oleh karena itu, perkenankan saya ya Allah untuk mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan, nasehat, dorongan dan perhatian sehingga memungkinkan terlaksananya penelitian ini disertai permohonan maaf atas kesalahan dan kekhilafan yang mungkin saya perbuat dengan sengaja maupun tidak sengaja.

Kepada Prof. dr. H. Rahmat Santoso, guru besar Ilmu Patologi Anatomi FK Universitas Airlangga, selaku pembimbing utama, saya sangat berhutang budi. Perkenankan saya mengucapkan penghargaan saya dan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingan, nasehat dan dorongan dalam penyelesaian disertasi ini. Dalam keadaan suka maupun duka, beliau tetap memberikan perhatian, bimbingan, dorongan sehingga selesainya disertasi ini.

Kepada Prof. Dr. dr. RRJ Sri Djokomoeljanto, guru besar Ilmu Penyakit Dalam, *endocrinologist* pada FK Universitas Diponegoro, selaku pembantu pembimbing I, saya menyampaikan penghargaan dan terimakasih yang sebesar-besarnya. Beliau dengan sabar dan tekun selalu memberikan rangsangan, bimbingan, nasehat dan dorongan dalam penelitian ini. Sikap, tindakan dan prestasi beliau di bidang ilmu merupakan sumber inspirasi serta dorongan bagi diri

saya maupun sejawat staf pengajar lainnya di lingkungan Universitas Diponegoro.

Kepada Prof. Dr. dr. H. Sarjadi, guru besar Patologi Anatomi Universitas Diponegoro, selaku pembantu pembimbing II, saya menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya. Bimbingan, dorongan dan nasehat dalam memecahkan masalah yang timbul sangat saya hargai. Dalam kesibukan beliau sebagai Pembantu Rektor Bidang Kemahasiswaan Universitas Diponegoro, beliau masih meluangkan waktu yang cukup untuk memberikan bimbingannya. Sesuai dengan falsafah sifat tokoh wayang Werkudoro yang dikaguminya, maka kedisiplinan merupakan ciri beliau yang patut diteladani.

Kepada Prof. dr. Tirtosugondo, guru besar Patologi Anatomi FK Universitas Diponegoro, guru saya dalam ilmu Patologi Anatomi sejak mahasiswa Strata 1 sampai Spesialis 1, saya sampaikan rasa hormat, penghargaan dan terima kasih saya yang sebesar-besarnya. Dorongan, bantuan dan saran beliau dalam penelitian ini sungguh sangat besar. Di samping itu ketekunan, ketelitian, kesabaran dan kemampuan beliau dalam mendidik dan mengajar mahasiswa merupakan suri tauladan bagi kami. Falsafah pendidikan dari Ki Hajar Dewantoro tampak tercermin dalam sikap dan tindakan beliau.

Kepada Prof. dr. Soebowo, mantan Dekan FK Universitas Diponegoro, saya sampaikan penghargaan dan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya. Dorongan dan nasehat beliau sangat saya rasakan sepanjang perjalanan penelitian ini. Kemudahan dalam menjalin hubungan dengan institusi di Jepang (Fukuoka University) maupun di Belanda (Vrije Universiteit, Amsterdam) merupakan bantuan yang tak ternilai dalam penyelesaian penelitian ini.

Kepada dr. Anggoro DB Sachro, DTM&H, Dekan FK Universitas Diponegoro, perkenankan saya mengucapkan terimakasih atas perhatian serta

dorongan untuk menyelesaikan disertasi ini.

Kepada Prof. dr. H. Moeljono S. Trastotenojo dan Prof. Dr. H. Muladi, SH sebagai mantan Rektor dan Rektor Universitas Diponegoro, perkenankan saya mengucapkan terima kasih atas ijin yang diberikan kepada saya guna mengikuti Program Doktor di Universitas Airlangga. Perhatian, dorongan dan nasehat selalu diberikan kepada saya maupun staf pengajar Universitas Diponegoro lainnya dalam menempuh Program Doktor.

Kepada Prof. dr. HR Soedarso Djojonegoro dan Prof. dr. H. Bambang Rahino Setokoesoemo sebagai mantan Rektor dan Rektor Universitas Airlangga, perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Kepada Prof. Dr. Sutarjadi, Apt. dan Prof. Dr. dr. Sudijono, sebagai mantan Direktur dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga beserta staf dan karyawan, perkenankan saya mengucapkan terimakasih atas kesediaannya menerima saya sebagai peserta Program Doktor, memberi nasehat, fasilitas dan bantuan selama saya menempuh Program Doktor sampai selesai ini.

Kepada dr. H. Anityo Mochtar, Direktur RSUP dr. Kariadi Semarang dan dr. Ag. Soewito, Direktur RS Elisabeth Semarang perkenankan saya mengucapkan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk melakukan penelitian terhadap kasus nodul tiroid di rumah sakit dr. Kariadi dan St Elisabeth Semarang. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi peningkatan pelayanan kesehatan di rumah sakit.

Kepada dr. R. Saleh Mangunsudirdjo, FICS, mantan Dekan FK Universitas

Diponegoro dan mantan Kepala Bagian Bedah RS dr Kariadi saya ucapkan terimakasih atas ijin beliau untuk menempuh Program Pendidikan Doktor di Universitas Airlangga dengan melakukan penelitian terhadap penderita nodul tiroid.

Kepada Prof. Dr. dr. Hj. Roemwerdiniadi Soedoko, kepala Bagian Patologi Anatomi FK Unair saya merasa berhutang budi. Beliau secara aktif mengorganisasi Kursus Sitologi di Universitas Airlangga bekerjasama dengan The Royal Australian College of Obstetric and Gynaecologist sejak tahun 1982 sampai 1988. Kursus Sitologi Berkelanjutan ini membuka wawasan saya dan peserta kursus lainnya dalam memahami sitologi. Aktivitas ini bahkan dikembangkan sampai ke tingkat internasional dengan mengikuti kegiatan *The International Academy of Cytology di Sydney (1985), Brussels (1986), Chicago (1988) dan Melbourne (1992)*. Dewasa ini empat alumni peserta kursus tersebut telah berhasil lulus ujian sitopatologi yang diselenggarakan oleh *The International Board of Cytopathology Examination* sehingga diakui sebagai *Fellow of the International Academy of Cytology (FIAC)*.

Kepada Prof. Dr. dr. Juliati Hood Alsagaff, MS., FIAC, saya mengucapkan terima kasih atas dorongan dan saran perbaikan naskah serta kesediaan beliau menjadi ketua Tim Penguji Disertasi ini.

Kepada Prof. dr. Martatko Marmowinoto, Prof. dr. Purnomo Suryohudoyo saya mengucapkan terima kasih atas nasehat dan saran perbaikan naskah serta kesediaan beliau menjadi anggota Tim Penguji Disertasi.

Kepada Dr. M. Zainuddin, Apt., saya sangat berhutang budi atas kuliah Metodologi dan Statistik penelitian yang sangat bermanfaat serta bimbingannya dalam memecahkan metodologi dan masalah statistik penelitian ini.

Kepada Dr. dr. Suhartono Taat Putra, MS., saya sampaikan hormat dan terima kasih saya. Berdiskusi dengan beliau tentang konsep keilmuan serta pola pikir yang berkonsep patobiologi sangat bermanfaat dalam pemecahan masalah penelitian ini.

Kepada Sdr. Abdul Kholik dari FMIPA ITS saya sampaikan terima kasih atas bantuan dalam perhitungan statistik penelitian ini.

Kepada Prof. Dr. dr. IDG Sukardja, dr. Sugeng Sukamto, PhD, dr. JH Lunardhi, FIAC saya mengucapkan terima kasih atas nasehat dan saran perbaikan naskah dalam seminar hasil penelitian ini.

Kepada Prof. Dr. dr. Thomas VM Kardjito saya mengucapkan terima kasih atas dorongan yang terus menerus saya rasakan dan nasehat filosofis tentang kehidupan serta kemampuan untuk menghadapi stress kehidupan yang ditamsilkan sebagai reaksi pertahanan sel dan jaringan.

Kepada dr. Endang Yuwarini Troef, dr. Syahjenny, dr. Eka dan teman sejawat staf laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Airlangga, saya mengucapkan terima kasih atas bantuan selama saya menempuh Program Doktor di Universitas Airlangga sampai pelaksanaan ujian tahap II ini.

Kepada teman sejawat di laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Diponegoro, yaitu Dr. dr. H.M. Rofiq Anwar, dr. Kasno, dr. Indrawijaya, dr. Bambang Endro Putranto, dr. H. Noor Yazid AD, dr. Siti Amarwati Yulianto, dr. Sumaryanto, dr. H.J. Sutoto, dr. Sulamto MS., dr. Udadi Sadana serta dr. Ika Prawita Miranti saya sangat berhutang budi. Perkenankan saya mengucapkan terimakasih atas kerjasamanya selama ini, sehingga saya mempunyai cukup waktu untuk menyelesaikan disertasi ini. Saya sampaikan terima kasih saya kepada

semua karyawan di laboratorium Patologi Anatomi FK Undip/RS dr Kariadi, RS St Elisabeth dan laboratorium Waspada Semarang atas bantuannya dalam penyiapan sediaan pada penelitian ini.

I would like to express my gratitude to:

1. Prof. Jan PA Baak, MD, Ph.D, FRCPath, chairman of the Department of Quantitative Pathology Institute of Pathology Free University Amsterdam, who gave me guidance concerning quantitative analysis, especially morphometry and DNA static-cytometry of the thyroid aspirates. I also very thank to Paul van Diest, MD, PhD, Jeroen Belien, Jan William Theeuwes, Jane Brugghe and staff members of the Department of Quantitative Pathology, who help me during my stay at Free University, Amsterdam the Netherland.
2. Prof. Masahiro Kikuchi, MD, chairman of the First Department of Pathology and Director of Fukuoka University Hospital, Fukuoka Japan, who gave me the opportunity to perform DNA flowcytometry and AgNORs analysis of the thyroid specimens. I also thank to Kenzo Yoshitake MD, Keichi Ohshima MD, Mohtai MD and staff members of the First Department of Pathology Fukuoka University Hospital during my stay at Fukuoka University, Japan.

Kepada para guru saya sejak di Sekolah Dasar Negei III di Weleri, SMP Negeri di Kendal, SMAB Negeri I di Semarang, FK Universitas Diponegoro di Semarang dan Program Pascasarjana Universitas Airlangga di Surabaya, saya sampaikan terima kasih atas bekal ilmu yang diberikan sehingga akhirnya saya mampu menyelesaikan disertasi ini.

Kepada kedua orangtua saya serta almarhum nenek dan kakek, pada kesempatan ini saya sampaikan hormat dan terimakasih saya atas jerih payah dan pengorbanannya dalam mendidik dan membesarkan saya dengan penuh kasih sayang, sehingga saya mampu menyelesaikan pendidikan sampai tingkat Strata 3 ini.

Akhirnya kepada isteriku, dr. Hj. Siti Ruskamtini, DSM serta ketiga anakku Irawan, Erwin Kresnodi dan Irastri Anggraini, saya sampaikan rasa terima kasih atas perhatian, pengertian dan dorongannya selama saya mengikuti pendidikan doktor ini. Tak lupa saya sampaikan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas pengorbanannya selama ini. Banyak waktu yang seharusnya saya curahkan untuk mereka, tetapi saya gunakan untuk menyelesaikan disertasi ini.

Semoga Allah SWT membalas budi baik berbagai pihak yang telah memberikan bantuan kepada saya dalam menyelesaikan disertasi ini sebagai amal ibadahnya. Semoga disertasi ini juga merupakan amal ibadah yang bermanfaat bagi nusa dan bangsa Indonesia khususnya penderita nodul tiroid, para pelayan medik dan bagi ilmu pengetahuan. Amien.

BAB I

PENDAHULUAN



1.1 Latar Belakang

Nodul Tiroid (NT) adalah benjolan pada kelenjar tiroid yang bersifat noduler. Dalam keadaan normal kelenjar tiroid tidak teraba. Pembesaran kelenjar tiroid dapat merupakan benjolan yang difus atau noduler. Benjolan difus bersifat tidak ganas, sedangkan benjolan noduler dapat merupakan kelainan kongenital, proses radang, hiperplasia atau neoplasma.

NT banyak ditemukan di Indonesia maupun di negara lain terutama di daerah gondok endemik. Studi Vander, Gaston, Dawber (1954), Sokal (1959), Turnbridge (1977), Ramaciotti (1984) pada populasi di negara maju seperti di Amerika Utara dan Inggris menunjukkan insidens NT berkisar antara 3%-7% di daerah bukan gondok endemik (*non iodine deficiency*) (Becker, 1979; Silverman et al., 1984). Di Indonesia belum ada penelitian khusus mengenai insidens NT di masyarakat (*population based registration*). Sebagian besar NT berupa struma adenomatosa (SA), sedangkan sisanya dapat merupakan keganasan. Insidens terjadinya keganasan pada NT ini bervariasi antara 9% sampai 35%, rata-rata 25%. (Silverman et al., 1986).

Pengelolaan NT dilakukan dengan terapi bedah atau non-bedah. Penentuan jenis tindakan ini berdasar diagnosis histopatologik kelenjar tiroid. Oleh karena itu apabila diagnosis ditegakkan setelah dilakukan pembedahan (pasca bedah) maka banyak kasus yang seharusnya tidak memerlukan tindakan bedah akan terlanjur dilakukan pembedahan. Diperlukan diagnosis pra-bedah yang tepat guna seleksi

terapi penderita. Penentuan jenis tindakan bedah berdasar pada diagnosis NT pra-bedah sangat penting. Apabila diagnosis NT yang akurat dapat ditegakkan sebelum dilakukan pembedahan, maka seleksi penderita bedah atau nonbedah dan penentuan tehnik operasi NT dapat ditegakkan tanpa menunggu diagnosis histopatologik jaringan hasil pembedahan. Proses diagnosis histopatologik jaringan umumnya memerlukan waktu 3 - 5 hari (diagnosis pasca bedah) atau sekitar 1 jam dengan pemeriksaan sediaan beku intrabedah. Adalah suatu kerugian yang amat besar bila NT yang diduga jinak, tetapi setelah diagnosis secara histopatologik pasca bedah ternyata suatu neoplasma ganas. Pada kasus yang demikian harus dilakukan bedah lanjutan yang bersifat radikal. Tindakan demikian berarti pemborosan waktu, tenaga dan biaya, yang sangat merugikan penderita, dokter spesialis bedah dan rumah sakit.

Diagnosis NT ditegakkan dengan melakukan anamnesis riwayat penyakit, pemeriksaan fisik diagnostik dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang diagnosis ini meliputi pemeriksaan laboratorium, ultrasonografi, sidik tiroid (skintigram) dan biopsi aspirasi jarum halus (BAJAH). Diagnosis histopatologik dipercaya sebagai diagnosis pasti suatu lesi. Radioterapi maupun kemoterapi suatu keganasan baru dilaksanakan setelah diagnosis histopatologik ditegakkan. Namun diagnosis tersebut baru ditegakkan setelah dilakukan tindakan operasi. BAJAH merupakan cara pengambilan sampel jaringan untuk pemeriksaan sitologik tanpa melakukan tindakan operasi. Berbeda dengan pemeriksaan histopatologik, maka pemeriksaan sitologik mempunyai berbagai kesulitan lain, oleh karena sediaan yang didiagnosis berupa kumpulan sel yang teraspirasi. Namun demikian dibanding dengan berbagai pemeriksaan penunjang diagnosis NT, BAJAH merupakan pemeriksaan prabedah yang mempunyai nilai lebih, selain

keakuratannya mendekati diagnosis pasti histopatologik, pemeriksaan ini dapat dilakukan sebelum tindakan operasi.

BAJAH merupakan pemeriksaan sitologik terhadap sel kelenjar tiroid didapat dengan cara melakukan aspirasi menggunakan jarum injeksi berukuran 22G, 23G atau 25G. Berbagai sel yang didapat dibuat sediaan hapus, dipulas dengan prosedur tertentu (Papanicolaou, MGG atau Diff Quick) kemudian diagnosis ditegakkan oleh dokter spesialis patologi anatomik dengan mikroskop cahaya. Di negara maju pemeriksaan prabedah dengan metode BAJAH banyak dilakukan sejak tahun 1970-an. Metode aspirasi yang dirintis oleh Martin dan Ellis pada tahun 1930 ini semula kurang disukai oleh karena sering menimbulkan komplikasi perdarahan dan ditakutkan terjadi penyebaran sel ganas di daerah tusukan. Hal ini disebabkan karena waktu itu digunakan jarum aspirasi berdiameter relatif besar (18G). Akan tetapi setelah metode ini disempurnakan para spesialis hematologik dari Institut Karolinska Swedia dengan menggunakan jarum halus yang berukuran 21G, 23G, 25G, metode ini semakin berkembang luas. Menurut *The International Union Against Cancer (UICC)* dalam *The manual of clinical oncology* 1990 metode BAJAH dewasa ini telah digunakan secara ekstensif di seluruh dunia. Keuntungan metode ini adalah sederhana, tidak mahal, aman, dan dilakukan prabedah. Ketidaktepatan diagnosis BAJAH (apabila dibandingkan dengan diagnosis histopatologik yang dianggap sebagai diagnosis pasti NT) sangat dipengaruhi oleh faktor pengambilan aspirasi, teknik laboratorium dan pengalaman dokter spesialis patologi anatomik.

Ketidaktepatan diagnosis sitologik BAJAH ini terutama dalam menegakkan diagnosis adenoma folikuler (AF), karsinoma folikuler (KF) serta sebagian kasus struma adenomatosa (SA). Ketidaktepatan diagnosis ini timbul karena gambaran

morfologi arsitektur sel yang teraspirasi menunjukkan gambaran mikroskopik yang hampir sama.

Ketepatan diagnosis BAJAH dinilai dari angka sensitivitas. Sensitivitas dihitung berdasar jumlah kasus negatif palsu. Sensitivitas BAJAH NT di kepustakaan bervariasi antara 60%-90%. Di Semarang sensitivitas BAJAH NT adalah 82% (Tjahjono, dkk 1987). Penyebab utama terdapatnya kasus negatif palsu maupun positif palsu adalah: (Lowhagen, 1974, WHO 1984, Tirtosugondo dkk 1990, Tjahjono dkk. 1987, 1992).

1. Sulit membedakan AF dengan KF. Sebagian kasus SA juga memberi gambaran serupa dengan sediaan hapus BAJAH AF dan KF.
2. Beberapa kasus tiroiditis sulit dibedakan dengan limfoma maligna (LNH)

Kesulitan diagnosis AF dan KF pada sediaan BAJAH prabedah terjadi oleh karena pada kedua kelainan ini didapatkan gambaran morfologik pola arsitektur sel yang serupa yaitu sediaan bersifat hiperseluler, mengandung struktur mikro folikel dan terdapat pola folikuler (*folicular like pattern*). Karena diagnosis AF dan KF sulit dibedakan, maka WHO menganjurkan agar kedua kelainan ini didiagnosis sebagai neoplasma folikuler (NF) (WHO).

Masalah kesulitan diagnosis AF dan KF dan sebagian kasus SA disebabkan oleh karena perubahan patobiologi sel yang diperiksa berupa perubahan morfologik pola arsitektur sel yang teraspirasi menurut metode BAJAH. Metode pemeriksaan sitologik BAJAH ini disebut sebagai pendekatan morfologik pola arsitektur sel. Pendekatan morfologik ini mempunyai banyak keterbatasan di antaranya faktor subjektivitas dari dokter spesialis Patologi Anatomi. Untuk mengatasi masalah ini perlu dilakukan usaha mendapatkan pendekatan lain yang

dapat mengurangi faktor subjektivitas, yaitu pendekatan morfometri dan morfofungsi sel.

Pendekatan morfometrik merupakan suatu pendekatan untuk mengatasi masalah dengan melakukan pengukuran terhadap morfologi sel yang teraspirasi. Sedang pendekatan morfofungsi sel adalah pemeriksaan terhadap perubahan kandungan DNA yang mencerminkan perubahan siklus sel dan perubahan aktivitas proliferasi sel. Djoko Sunarto (1983) berhasil menggunakan pendekatan morfometri pada limfoma untuk memecahkan masalah diagnosis limfoma maligna. Pendekatan morfofungsi yang berkonsep imunopatologik pada kelenjar getah bening regional telah dilaporkan oleh Putra (1990) untuk mendapatkan prognostikator kanker payudara.

1.2 Identifikasi Pendekatan

1.2.1 Pendekatan morfometrik

Kemajuan di bidang sarana diagnostik pada awal 1980-an adalah digunakannya mikroskop yang dilengkapi dengan *program image analysis* di komputer. Dengan alat ini dimungkinkan menghitung ukuran luas inti, diameter, perimeter sel atau jumlah partikel dalam suatu sel. Apabila perbedaan morfologi sel tidak dideteksi dengan pemeriksaan morfologik atas arsitektur sel dengan mikroskop cahaya, maka diharapkan dengan memanfaatkan sarana elektronik dan komputer ini dapat dideteksi perbedaan ukuran dan bentuk morfologik sel epitel folikel tersebut. Dengan demikian maka masalah diagnosis BAJAH prabedah NT akibat kesulitan membedakan gambaran morfologik sel epitel folikel dapat diatasi.

Perubahan bentuk dan ukuran sel neoplastik adalah inti sel menjadi makin besar, bentuk pleimorf, terdapat anisositosis, rasio inti dengan sitoplasma

meningkat dan sel menjadi hiperkromatik serta terdapat mitosis. Analisis kuantitatif terhadap perubahan ukuran dan bentuk inti sel epitel folikel kelenjar tiroid yang disebut sebagai pendekatan morfometri akan digunakan dalam penelitian ini.

Variabel morfometrik yang diperiksa adalah ukuran dan bentuk sel. Terdapat 5 variabel ukuran, yaitu luas inti sel, diameter, perimeter, aksis terpanjang dan aksis terpendek inti sel. Sedangkan variabel bentuk sel yang akan dianalisis adalah rasio aksis, *form Ar*, *form Pe*, *nuclear contour index (NCL)*, *nuclear roundness (NR)* dan *contour ratio (CR)*.

Beberapa peneliti terdahulu telah memanfaatkan pendekatan morfometrik untuk memecahkan masalah NT. Boon et al. (1980 dan 1982), Wright et al. (1987) dan Chrissman et al. (1991) melakukan penelitian morfometri terhadap sediaan BAJAH NT yang dipulas menurut metode May Gruenwald Giemsa (MGG). Rosa et al. (1990) meneliti dengan menggunakan pulasan Papanicolaou akan tetapi yang diteliti hanya luas inti sel. Di samping menggunakan pulasan MGG Wright et al. (1987) juga meneliti sediaan BAJAH NT pulasan Papanicolaou akan tetapi variabel yang diteliti hanya luas dan perimeter inti. Dibanding dengan berbagai penelitian yang sudah dilakukan terdahulu, penelitian ini dirancang pada sediaan BAJAH NT yang dipulas dengan metode Papanicolaou dan menggunakan variabel yang lebih lengkap, yaitu 11 variabel inti sel (5 variabel ukuran dan 6 variabel bentuk). Di samping itu pada penelitian ini dianalisis variabel hubungan antar sel dengan melakukan analisis struktur sintaks. Dengan menganalisis struktur sintaks ini didapat angka panjang jarak antar inti sel meliputi panjang jarak rata-rata, panjang maksimum dan minimum. Di samping itu dapat diketahui pula jumlah inti sel yang mempunyai hubungan dengan 1, 2 atau 3 intisel yang terdekat.

1.2.2 Pendekatan morfofungsi sel

Pendekatan morfofungsi merupakan paradigma atau model berpikir untuk menjelaskan perubahan patobiologik. Dalam penelitian ini pendekatan morfofungsi digunakan untuk menganalisis perubahan patobiologik sel epitel folikel kelenjar tiroid dengan tujuan menjelaskan perubahan neoplastik yang tercermin pada perubahan ukuran dan bentuk sel epitel folikel kelenjar tiroid. Untuk mencapai tujuan ini dilakukan dengan cara menganalisis perubahan kandungan DNA, perubahan siklus sel dan aktivitas proliferasi sel. Pada tahun 1890 von Hansemann mengajukan hipotesis bahwa *asymetrical cell division* yang terjadi pada sel neoplastik disebabkan oleh perubahan kuantitatif kromosom. Menurut Atkins (1987) perubahan yang terjadi pada kromosom sel neoplastik adalah perubahan numerik, struktur, duplikasi segmen atau translokasi. Pada saat neoplasma telah invasif dan mampu bermetastasis, pada kromosom telah terjadi perubahan numerik atau struktur. Pada saat ini tiap jenis neoplasma telah mempunyai gambaran karyotip yang khas.

Kromatin merupakan substansi kromosom yang terdiri atas DNA, histon dan protein. Jumlah kromosom pada sel benih disebut haploid (n), sedangkan 23 pasang kromosom pada sel soma disebut diploid ($2n$). Jumlah kromosom pada sel neoplastik sering lebih besar atau lebih sedikit dari $2n$. Jumlah kromosom abnormal ini disebut aneuploid. Analisis jumlah kandungan DNA dalam kromosom sel neoplastik (ploidi DNA) dilakukan dengan metode pemeriksaan sitometri DNA. Dengan demikian metode sitometri DNA di samping didapat gambaran histogram ploidi DNA juga akan didapat gambaran siklus sel yaitu persentase sel dalam fase G_0/G_1 , fase sintesis (fase S) dan fase G_2/M . Dari gambaran siklus sel ini dapat dianalisis aktivitas proliferasi sel yaitu dengan

mengevaluasi jumlah prosentase sel yang berada dalam fase sintesis (fase S).

Pola siklus sel pada neoplasma umumnya sesuai dengan siklus sel jaringan normal, tetapi dapat ditemukan fase S yang memanjang untuk mempersiapkan mitosis. Fase S merupakan fase dalam siklus sel untuk mempersiapkan sel memasuki fase mitosis (fase M). Menurut Oberling & Bernhard, 1961, Hubbel & Tsu, 1977) transformasi sel neoplastik ditandai oleh peningkatan sintesis protein yang diperlukan pada saat mitosis (Ruschoff et al., 1987). Fase S dalam siklus sel mencerminkan aktivitas proliferasi sel.

Aktivitas proliferasi sel juga dapat dianalisis dengan mengevaluasi aktivitas *nucleolar organizer regions* (NORs). NORs adalah daerah di sekitar *loop of DNA* yang merupakan lokasi nukleolus, yaitu pada lengan pendek kromosom akrosentrik 13, 14, 15, 21 dan 22 (kromosom kelompok D dan G menurut Ferguson dan Smith, 1964). Menurut Albert et al., (1983), pada NORs terdapat sekuens DNA yang berfungsi mengkode sintesis rRNA. Protein golongan *NOR-associated protein* (NORAPs) dapat dideteksi dengan metode pulsan perak (AgNORs) oleh Howell & Black, 1980 serta Ploton et al., 1983. Keberadaan NORAPs ini mencerminkan sintesis rRNA, yang berarti cerminan aktivitas proliferasi sel. Menurut Valente et al. (1991) jumlah, ukuran dan distribusi titik AgNORs mencerminkan aktivitas proliferasi sel. Dengan demikian maka aktivitas proliferasi sel epitel folikel tiroid dapat dianalisis dari jumlah, ukuran dan distribusi titik-titik AgNORs. Berbagai titik AgNORs yang berupa endapan warna hitam dapat diperinci sebagai titik kecil, sedang, besar bulat dan besar tidak bulat.

Dari pembahasan di atas maka untuk mengatasi kesulitan yang terjadi pada diagnosis BAJAH NT serta untuk mengungkap secara jelas perubahan pada DNA, siklus sel neoplastik dan aktivitas proliferasi sel epitel folikel tiroid diperlukan

pengamatan yang lebih mendalam. Pengamatan ini disebut pendekatan morfofungsi sel yang mencerminkan perubahan kandungan DNA dalam kromosom, perubahan siklus sel, serta aktivitas NORs. Variabel pendekatan morfofungsi sel dalam penelitian ini adalah persentase sel dalam fase G_0/G_1 , fase S, fase G_2/M , indeks DNA, jumlah titik kecil, sedang, besar bulat dan besar tidak bulat AgNORs dalam sel epitel folikel tiroid.

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian tersebut di atas, maka dapat disimpulkan bahwa keterbatasan BAJAH dalam proses diagnosis NT disebabkan metode diagnosis yang ada menggunakan pendekatan morfologik pola arsitektur sel belum dapat memecahkan sebagian masalah diagnosis BAJAH NT. Pemecahan masalah penelitian ini berkisar pada pengungkapan perubahan ukuran dan bentuk morfologik sel (morfometri) dan perubahan morfofungsi patobiologik pada inti sel epitel folikel tiroid yang dapat digunakan sebagai pembeda diagnosis maupun perandai NT. Perubahan sel epitel folikel kelenjer tiroid ini diteliti pada SA, neoplasma jinak dan neoplasma ganas asal sel epitel folikel. Neoplasma kelenjar tiroid yang berasal dari sel epitel folikel adalah adenoma folikuler (AF), karsinoma folikuler (KF), karsinoma papiler (KP) dan karsinoma anaplastik (KA). Karsinoma meduler, limfoma non Hodgkin dan tumor metastasis tidak diteliti oleh karena tidak berasal dari sel epitel folikel.

Perubahan pada inti sel epitel folikel tiroid ini diungkap mulai dari perubahan morfologik (ukuran dan bentuk inti), perubahan jarak antar inti sel, perubahan kandungan DNA (ploidi) dan siklus sel serta aktivitas proliferasi sel. Langkah pendekatan tersebut dalam penelitian ini disebut sebagai pendekatan

morfometrik dan morfofungsi sel. Penelitian ini akan menghasilkan metode pendekatan yang baku yang dapat meningkatkan ketepatan diagnosis sitologik BAJAI NT serta mempunyai nilai prognostik yang tinggi. Gambaran morfologi sel karsinoma tiroid yang sama ternyata mempunyai perngai klinik yang berbeda. Ini menunjukkan bahwa walaupun grading histologinya sama tetapi potensi keganasan sel neoplastik tersebut berbeda. Potensi keganasan sel tumor ini mencerminkan prognosis dan *survival rate* penderita. Potensi keganasan ini dapat ditunjukkan oleh gambaran DNA serta persentase sel dalam fase S. Nilai ini diperlukan oleh dokter spesialis patologi anatomik dan spesialis klinik dalam pengelolaan NT prabedah, intrabedah maupun pasca bedah sehingga peran BAJAI dalam penatalaksanaan klinik NT dapat ditingkatkan.

Berdasarkan uraian masalah tersebut di atas, maka rumusan masalah penelitian adalah sebagai berikut:

Apakah pendekatan morfometrik dan morfofungsi sel dapat meningkatkan ketepatan diagnosis sitologik biopsi aspirasi jarum halus nodul Tiroid dibanding dengan pendekatan morfologik pola arsitektur sel?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Meningkatkan ketepatan diagnosis sitologik biopsi aspirasi jarum halus nodul tiroid.

1.4.2 Tujuan khusus

- a. Untuk membuktikan perbedaan morfometrik ukuran dan bentuk inti sel dan perbedaan morfofungsi antara sel epitel folikel pada berbagai jenis

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA



2.1 Kelenjar Tiroid

2.1.1 Embriologi kelenjar tiroid

Kelenjar tiroid berasal dari proliferasi atau invaginasi endoderm faringeal dan merupakan derivat dari kavitas bukokofaringeal primitif. Pertumbuhan dimulai pada minggu ke-3 atau ke-4 kehidupan embrio, berawal dari daerah yang sesuai dengan *foramen coecum* lidah dewasa. Kelenjar tiroid tumbuh dari 3 primordia, yaitu *anlage median* dan sepasang *anlage lateral*. *Anlage median* merupakan penebalan pada dasar faring, sedangkan *anlage lateral* merupakan prolonsasi kaudal dari *brachial pouch IV (V)*.

Anlage median yang merupakan pertumbuhan utama terlihat pada hari ke-16 atau ke-17 gestasi, tumbuh menjadi divertikel kecil (*flash-like*) bilobus. Divertikel bilobus ini dilekarkan pada dasar faring di dasar lidah oleh duktus tiroglosus. Akibat proliferasi seluler, lumen divertikel menjadi obliterasi. Bagian yang menjadi tiroid median ini kemudian tumbuh ke arah lateral menjadi lobus. Oleh karena berhubungan secara anatomik dengan bagian yang akan tumbuh menjadi jantung, maka tiroid median ini akan terdorong ke kaudal dan mencapai lokasi tetap pada bagian depan leher pada minggu ke-6 sampai ke-7 gestasi.

Anlage lateral tumbuh pada waktu yang bersamaan dengan pertumbuhan *anlage median*. Pada minggu ke-7 bagian posteriornya berfusi. Proliferasi seluler menyebabkan obliterasi lumen, hubungan dengan *brachial pouch* menjadi hilang dan masa seluler ini akan dikelilingi oleh proliferasi sel dari *anlage median*.

Duktus tiroglosus obliterasi dan kelenjar tiroid secara definitif telah terbentuk pada minggu ke-8 atau ke-9. (Toran-Alleran, 1986).

Arah pertumbuhan ini mula-mula ke arah ventral di antara arkus brakialis I dan II. Pada saat setinggi tulang tiroid, pertumbuhan mengarah ke kaudal dan pada saat mencapai kira-kira setinggi rawan trakea ke II ke arah lateral tumbuh membentuk lobus kelenjar tiroid kanan dan kiri.

Diferensiasi histologi pada kelenjar tiroid fetus manusia terbagi atas 3 tingkat, yaitu tingkat prekoloid (minggu 7-13 gestasi), tingkat pembentukan awal koloid (minggu 13-14) dan tingkat folikuler (setelah minggu ke-14). Pada fase folikuler ini diameter folikel meningkat dengan cepat dan penimbunan koloid juga meningkat sampai mencapai bentuk mirip pada dewasa. (Toran-Aleran, 1986).

2.1.2 Anatomi kelenjar tiroid

Kata tiroid berasal dari kata Yunani yang berarti konfigurasi perisai, oleh karena bentuknya mirip perisai Yunani. Kelenjar tiroid merupakan kelenjar endokrin terbesar dalam tubuh manusia dan terletak di leher bagian depan lateral. (Halimi, 1986) Berat kelenjar tiroid antara 15 - 35 gram pada keadaan dewasa (tidak lebih dari 0.35 gram/kg berat badan). Studi Mualif Muchya (1984) di laboratorium Ilmu Kedokteran Kehakiman FK Undip/RSUP dr. Kariadi Semarang, mendapatkan angka rata-rata berat kelenjar tiroid pada 60 mayat orang Indonesia. Didapatkan berat rata-rata tiroid normal = 19.15 gram dengan ukuran lobus kanan = 4.13 x 2.21 x 0.81 cm, lobus kiri = 3.96 x 2.23 x 0.93 cm dan isthmus = 1.83 x 1.20 x 0.39 cm. (Mualif, 1984)

Kelenjar tiroid terdiri atas 2 buah lobus yang dihubungkan oleh suatu *isthmus*. Masing-masing lobus terbagi menjadi beberapa lobulus oleh sekat

jaringan ikat. Tiap lobulus mengandung 30-40 folikel yang dibatasi oleh jaringan ikat yang kaya akan anyaman pembuluh darah halus. Folikel kelenjar tiroid berupa kantung berisi koloid yang secara histologi merupakan struktur mirip cincin yang dilapisi sel epitel folikel. (Rosai, 1989).

2.1.3 Histologi kelenjar tiroid

Kelenjar tiroid normal menunjukkan gambaran folikel-folikel berisi masa koloid. Folikel kelenjar tiroid berupa kantung berisi koloid yang secara histologi merupakan gambaran struktur mirip cincin yang dilapisi oleh satu lapis sel epitel folikel. Penampang tangensial folikel secara histologi memberi gambaran kelompok sel epitel folikel yang tersusun mirip sarang tawon.

Ukuran folikel maupun sel epitel folikel bervariasi, tergantung pada aktivitas kelenjar. Ukuran folikel rata-rata adalah 200 μm (Rosai, 1989), sedangkan tinggi sel epitel folikel 14-15 μ (Robbins, 1987). Pada masa istirahat, folikel dilapisi oleh sel bentuk kuboid. Pada hipertiroid, sel epitel folikel tampak lebih tinggi berbentuk kolumnar, nukleus sedikit membesar dengan banyak vakuol sitoplasmik yang mengandung koloid. Pemberian *radioiodine* menyebabkan atrofi sel folikel dengan inti atipik. Demikian pula pemberian *anti thyroid drug* (ATD) dapat menyebabkan hiperplasi sel epitel folikel.

Sel epitel folikel ini dapat pula mengalami transformasi menjadi sel onkosit. Gambaran ini diamati oleh Hürthle pada kelenjar tiroid anjing, sehingga disebut sebagai sel Hürthle. Sel Hürthle pada manusia merupakan sel epitel folikel yang besar dan bulat, bersitoplasma banyak granuler dan eosinofilik, berinti hiperkromatik dengan nukleoli yang nyata. (Hamperl, 1962 dikutip oleh Koss, 1984). Di antara sel epitel folikel normal sering terdapat sel tunggal yang besar

berinti bulat hiperkromatik. Menurut Askanazy, kemungkinan sel tunggal yang besar ini merupakan sel Hürthle yang terisolasi. Sel ini disebut sebagai sel Askanazy. (Koss, 1979).

Pada kelenjar tiroid terdapat pula sel parafolikel (sel C). Sel C ini berupa sel jernih, tergolong sel neurosekretori dan memproduksi hormon kalsitonin. Sel C terletak di antara sel epitel folikel dan membran basal serta dalam jaringan ikat interfolikuler. Sel parafolikel mempunyai sitoplasma yang lebih jernih dibanding dengan sel epitel folikel. Sel ini berasal dari badan ultimobrakial, bentuknya lebih besar dibanding sel epitel folikel mempunyai inti yang terletak eksentrik. Sel ini dapat diidentifikasi dengan reaksi imunoperoksidase terhadap hormon kalsitonin. (Koss, 1984).

2.1.4 Fungsi kelenjar tiroid

Kelenjar tiroid berfungsi memproduksi hormon tiroid triyodotironin (T_3) dan tiroksin (T_4). Produksi hormon T_3 dan T_4 ini melalui tahapan: transpor yodium secara aktif, yodinasi residu tiroksin tiroglobulin, *coupling* molekul yodotirosin sehingga membentuk T_3 dan T_4 , proteolisis tiroglobulin dengan melepaskan yodotirosin bebas dan yodotironon, sekresi yodotironin ke dalam darah, deyodinasi yodotirosin dalam kelenjar tiroid serta pemanfaatan kembali yodium yang dibebaskan (Taurog, 1986). Aktivitas produksi ini dikendalikan melalui jalur mekanisme hipotalamus-hipofisis-tiroid serta otheregulasi intratiroidal.

2.2 Nodul Tiroid

2.2.1 Definisi nodul tiroid

Nodul tiroid (NT) adalah pembesaran noduler kelenjar tiroid tanpa mengingat fungsi maupun gambaran histopatologinya. Kelenjar tiroid normal tidak teraba. Pembesaran kelenjar tiroid disebut struma atau *goiter*. Struma adalah istilah untuk pembesaran kelenjar tiroid tanpa mengingat fungsi maupun gambaran histopatologinya. Dahulu kelainan ini disebut sebagai *bronchocele* (Galen, Yunani), *tumid guttur* (Pliny dan Juvenal), *goiter* (Amerika Serikat), *goitre* (Inggris, Prancis). Albrech Haller (1700-1777) adalah penulis pertama yang menggunakan istilah *goiter* untuk pembesaran kelenjar tiroid.

Struma dapat diklasifikasikan berdasar fungsi atau morfologinya. Berdasar fungsinya, struma dibagi menjadi struma toksik dan nontoksik, sedangkan berdasar morfologinya dibagi atas pembesaran difus (*struma difus*) dan pembesaran noduler (*struma noduler*). Dengan demikian yang dimaksud dengan nodul tiroid (NT) adalah pembesaran noduler dari kelenjar tiroid, yang secara klinik dapat merupakan benjolan tunggal (*nodul soliter*) ataupun benjolan multipel (*multinodul*). Nodul tiroid ini mempunyai arti penting oleh karena kemungkinan daerah benjolan ini merupakan keganasan.

Gambaran patologi NT dapat berupa: kelainan kongenital, radang, hiperplasi atau neoplasia. Secara umum gambaran patologi anatomi NT adalah sebagai berikut: (Matovinovic, 1986)

a. Nodul non-neoplastik:

1. Nodul koloid soliter atau multipel (*Struma adenomatosa*)
2. Tiroiditis

b. Nodul neoplastik

1. Jinak: Adenoma
2. Ganas: Karsinoma folikuler, papiler, anaplastik, meduler, limfoma dan metastasis.

2.2.2 Insidens nodul tiroid

Studi pada populasi Framingham oleh Vander, Gaston dan Dawber (1954) menunjukkan bahwa NT terdapat pada 3% dari populasi dalam kurun waktu 5 tahun masa penelitian. Di Amerika Utara, Sokal (1959) mendapatkan angka 4%. Sedangkan di Inggris, Turnbridge et al. (1977) melaporkan terdapatnya NT sebanyak 5.3% dari populasi wanita di daerah *non-iodine deficiency*. (Beckers, 1979) NT lebih banyak didapatkan pada wanita dibanding pria. Di Indonesia belum ada penelitian khusus mengenai insidens NT pada populasi.

2.2.3 Kemungkinan keganasan pada nodul tiroid

Menurut Ramaciotti (1984) sebagian besar NT merupakan struma adenomatosa (SA) yang frekuensinya sekitar 4% sampai 7% dari penduduk Amerika Utara (Silverman et al, 1986). Ditemukan bahwa sekitar 25 kasus baru per satu juta penduduk tiap tahun terkena kanker tiroid. Insidens keganasan pada nodul dingin tiroid (*cold nodule*) bervariasi antara 9% sampai 35% (rata-rata 25%), insidens karsinoma tiroid pada lesi kistik yang berdiameter kurang dari 4 cm adalah kurang dari 2% (Silverman et al, 1986).

Pada umumnya angka keganasan tiroid pada populasi NT dilaporkan berkisar antara 10-20% (Robinson, Horn dan Hochmann, 1966; Taylor dan Psarras, 1967; Psarras et al, 1972; Richardson, 1973 dikutip oleh Silvermann et al,

1989). Apabila ditinjau dari kasus-kasus yang dilakukan bedah tiroid, Silverman et al. (1986) melaporkan bahwa sekitar 20% kasus bedah tiroid adalah karsinoma.

Data di Indonesia menunjukkan bahwa angka kejadian keganasan pada kasus bedah tiroid bervariasi antara 10-18%. Di Semarang, Tirtosugondo dan Indra Wijaya (1979) melaporkan 16% (13 dari 79 tiroidektomi). Priyono dan Suliadi (1975) melaporkan 12% dari 159 tiroidektomi di Yogyakarta. Pisi Lukito mendapatkan angka 13% dari 327 tiroidektomi di Bandung dalam kurun waktu 1977-1980.

Tabel 2.1
PERSENTASE KARSINOMA TIROID DARI TIROIDEKTOMI
DI INDONESIA

Sentra Patologi	Peneliti	Tahun	%	Keterangan
Semarang	Tirtosugondo	1979	16	(dari 79 tiroidektomi)
Jakarta	Ramli dkk	81-84	15	(dari 324 tiroidektomi)
Bandung	Pisi Lukitto	77-80	13	(dari 327 tiroidektomi)
		82-85	9.6	(dari 167 tiroidektomi)
		1991	15	(dari 110 tiroidektomi)
		1992	18	(dari 106 tiroidektomi)
Yogyakarta	Priyono dkk	1975	12	(dari 159 tiroidektomi)
Surakarta	Ambar Mudigdo	80-84	16	(dari 613 tiroidektomi)
Ujung Pandang	Nurdin AM dkk	80-84	4.3	(dari 1164 tiroidektomi)

2.2.4 Penatalaksanaan klinik nodul tiroid

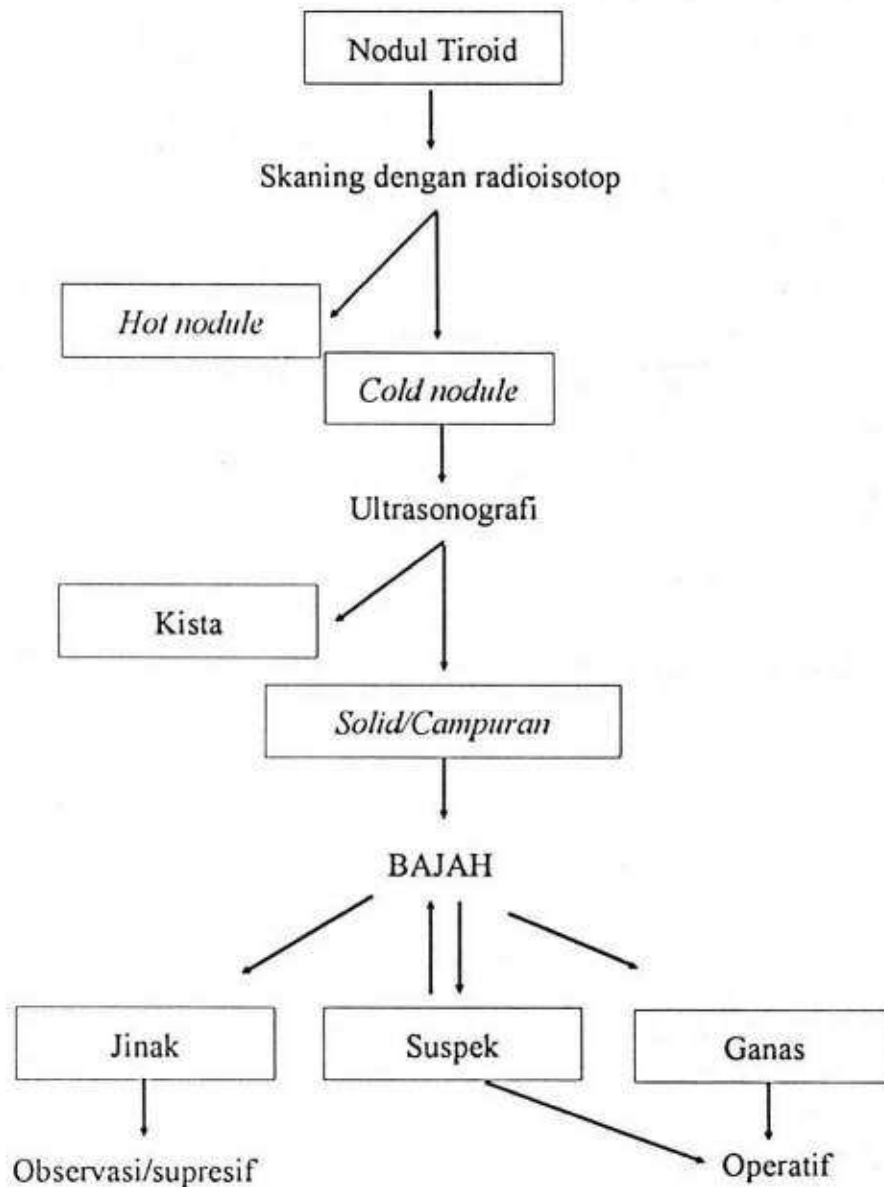
Terapi terhadap NT adalah terapi bedah atau terapi non-bedah (terapi medik). Untuk menentukan pengelolaan yang tepat diperlukan diagnosis NT yang tepat pula. Dengan demikian prediksi diagnosis prabedah menjadi sangat penting.

Pemeriksaan penunjang diagnosis prabedah setelah dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik adalah: pemeriksaan laboratorium darah (kadar T_3 , T_4 kalsitonin), ultrasonografi, skaning dengan radioisotop dan BAJAH.

Gobien (1979) menganjurkan skema pengelolaan NT sebagai berikut:

1. Tentukan apakah NT tersebut suatu *hot nodule* atau *cold nodule* (dengan pemeriksaan skaning dengan radioisotop). *Hot nodule* umumnya tidak ganas, sehingga umumnya tidak memerlukan terapi bedah. Menurut Gobien, 25% NT tergolong *hot nodule* (nodul hiperfungsi).
2. Terhadap *cold nodule* dilakukan pemeriksaan ultrasonografi untuk menentukan apakah NT tersebut merupakan struma kistika ataukah campuran solid-kistik. Tindakan BAJAH pada struma kistik dapat merupakan suatu tindakan terapeutic apabila cairan kista teraspirasi seluruhnya, kemudian pada palpasi NT sangat mengecil. Apabila pada saat *follow up* ternyata masih didapatkan adanya benjolan NT (berarti campuran solid-kistik) maka kemungkinan ganas masih ada. Sebagian kasus struma kistik ternyata merupakan proses ganas, sehingga terhadap cairan aspirat seyogyanya dilakukan pemeriksaan sitologi hapusan dan balok parafin. Menurut Gobien, 15% NT merupakan struma kistik sedangkan 60% berupa struma non-kistik dan lesi campuran.
3. Terhadap NT non-kistik maupun lesi campuran (solid dengan bagian-bagian

kistik), dilakukan BAJAH: apabila hasil pemeriksaan sitologi aspirasi menunjukkan proses ganas dilakukan terapi bedah, sedangkan bila tidak ganas dilakukan terapi supresi. Terhadap kasus yang mencurigakan keganasan maupun yang tidak berhasil dengan terapi supresi dilakukan BAJAH ulangan.



Gambar 2.1 Skema penatalaksanaan NT menurut Gobien

Sumber : Gobien R.P. (1979)

Walaupun para ahli belum sepakat mengenai alur penatalaksanaan ini, tetapi pada umumnya hanya masalah modifikasi unsur pemeriksaan mana yang terlebih dahulu dilakukan antara pemeriksaan skaning, USG dan BAJAH. Beberapa modifikasi yang dipublikasikan adalah menurut van Herle, Smeds dan Velde: (Herle et al, 1982):

1. Konsensus penatalaksanaan Nodul Tiroid di Nederland
2. Konperensi penatalaksanaan Nodul Tiroid di UCLA
3. Bagan pilihan terapi bedah terhadap Nodul Tiroid (Lennquist, Swedia)

Di Indonesia masih banyak beda pendapat antara yang setuju dilakukan BAJAH prabedah dan yang tidak setuju. Banyak sentra langsung melakukan terapi bedah pada NT tanpa pemeriksaan BAJAH prabedah.

Menurut Muchlis Ramli dan Kamajaya (1991) dari Subbagian Bedah Onkologi FKUI/RSCM Jakarta, terdapat beberapa hal yang menyebabkan BAJAH belum bisa diterima secara luas di Indonesia, yaitu:

1. Jaringan yang memadai atau jaringan tumor sukar didapat walaupun dikerjakan oleh yang berpengalaman.
2. Kekhawatiran terjadinya penyebaran sel ganas dan implantasi di kulit.
3. Keengganan dan kesukaran dalam pembacaan untuk membuat diagnosis oleh dokter spesialis Patologi Anatomi dari jaringan yang sedikit.
4. Ahli bedah sering menemukan perlengketan sebagai akibat tindakan BAJAH, sehingga yang mempersulit tindakan bedah.

Demikian juga menurut Pisi Lukito (1993) dari Subbagian Onkologi FK Unpad/RS Hasan Sadikin Bandung, penanganan NT di RS Hasan Sadikin Bandung, tidak memasukkan BAJAH sebagai salah satu unsur penunjang

diagnosis prabedah. Terhadap NT langsung dilakukan pembedahan sebagai tindakan terapi sekaligus diagnostik. Biopsi hanya dilakukan pada kasus ganas inoperabel. (Pisi Lukito, 1993).

Laboratorium Ilmu Bedah FK Unair/RSUD dr. Sutomo/Surabaya menganut sistem skoring tabel risiko menurut Riccabona yang mengevaluasi segi klinik dari anamnesis, pemeriksaan fisik serta pemeriksaan tambahan. Apabila nilai skoring lebih dari 14 (dari kemungkinan nilai terbanyak 43), maka ada kecurigaan keganasan. Berdasar kecurigaan inilah dilakukan terapi bedah, di mana pada intrabedah dilakukan pemeriksaan sediaan beku guna menentukan ada tidaknya keganasan guna pengambilan keputusan mengenai teknik operasi. (Martatko dan Sunarto, 1991) Walaupun demikian Klinik Aspirasi di laboratorium Patologi Anatomi FK Unair/RSUD yang telah dirintis sejak 1989 mulai berkembang. Di FK Undip/RSUP dr. Kariadi pengambilan aspirasi BAJAH NT dilakukan di Klinik Penyakit Dalam dan Bedah. Kerjasama ahli klinik dan ahli patologi sangat diperlukan dalam pengelolaan NT ini.

Pemeriksaan radioisotop di Indonesia masih langka, demikian pula ultrasonografi belum dimiliki oleh setiap pelayanan kesehatan. Masih dibutuhkan banyak dana dan waktu untuk mencapai keadaan seperti yang dianjurkan para ahli di luar negeri. Keuntungan BAJAH yang menonjol adalah kemampuan prediksi diagnosis prabedah, sehingga dapat dimanfaatkan untuk seleksi kasus-kasus bedah, mengatai prioritas antrian bedah dan rawat tinggal serta deteksi dini keganasan tiroid.

2.2.5 Karsinoma tiroid

a. Klasifikasi karsinoma tiroid

Kelenjar tiroid mengandung sel epitel folikel, parafolikel, sel jaringan ikat seperti fibrosit dan endotel vaskuler dan sel limfosit. Neoplasma primer berasal dari sel epitel folikel, parafolikel serta sel limfoid. Fibrosarkoma maupun sarkoma lainnya sangat jarang. Karsinoma yang berasal dari sel epitel folikel terbagi dalam 2 kelompok yaitu karsinoma berdiferensiasi dan karsinoma anaplastik (*undifferentiated*), sedangkan karsinoma yang berasal dari sel parafolikel adalah karsinoma meduler. Karsinoma tiroid berdiferensiasi terdiri atas 2 tipe, yaitu karsinoma papiler (KP) dan folikuler (KF). Karsinoma papiler merupakan tumor bersimpai, multifokal, invasi limfatik serta metastasis ke kelenjar limfe, sedangkan karsinoma folikuler juga bersimpai, multifokal, akan tetapi mengadakan invasi ke pembuluh darah serta ke tulang. Karsinoma anaplastik menunjukkan pola sel kumpanan serta sel datia. Sebelum berkembangnya teknik imunohistokimia dikenal karsinoma sel kecil yang dikelompokkan ke dalam karsinoma anaplastik, akan tetapi kemudian ternyata dapat dibuktikan dengan pulasan imunohistokimia sebagai limfoma maligna tiroid.

Struma Basedow, struma adenomatosa, struma kistik, Hashimoto, struma Riedel, kelenjar tiroid ektopik dikelompokkan sebagai *tumor-like lesion*.



Menurut "*Histological typing of thyroid tumours*, WHO 1988", klasifikasi neoplasma tiroid adalah sebagai berikut:

- a. Tumor epitel
 - a). Jinak:
 - 1. Adenoma folikuler
 - 2. Lain-lain
 - b). Ganas
 - 1. Karsinoma folikuler
 - 2. Karsinoma papiler
 - 3. Karsinoma meduler
 - 4. Karsinoma anaplastik
 - 5. Lain-lain
- b. Tumor non-epitel
- c. Limfoma maligna
- d. Tumor *miscellaneous*
- e. Tumor sekunder
- f. Tumor *unclassified*
- g. Tumor-like lesions

b. Insidens karsinoma tiroid

Karsinoma tiroid merupakan tumor ganas dengan survival rate yang tinggi, tetapi insidensnya sangat rendah. Angka gabungan dari 13 sentra patologi seluruh Indonesia yang dihippoun oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia yang bekerjasama dengan Yayasan Kanker Indonesia, menunjukkan bahwa karsinoma tiroid pada umumnya termasuk dalam urutan 10 besar tumor ganas pada wanita untuk tahun 1989 (kecuali Malang dan Manado). Sedangkan pada pria, umumnya di luar kelompok 10 besar tumor ganas, kecuali di Padang, Surakarta dan Ujung Pandang.

TABEL 2.2.
URUTAN DAN ANGKA INSIDENS KARSINOMA TIROID
DI INDONESIA (1989)

Sentra patologi	Wanita		Pria	
	Urutan ke-	ASCAR	Urutan ke-	ASCAR
Medan	6	2.75		
Padang	6	5.94	4	7.20
Palembang	6	4.47	11	2.59
Bandung	6	4.10	13	2.17
Semarang	5	4.23	11	2.76
Surakarta	8	3.65	10	2.70
DI Yogyakarta	10	2.44	23	0.43
Surabaya	6	3.32	13	2.01
Malang	11	1.88	16	1.25
Denpasar	8	3.63	14	1.77
Ujung Pandang	5	5.56	9	4.00
Manado	14	0.65	11	2.2

Sumber: Marvoto, Rukmini (1989)

Karsinoma tiroid merupakan 1% dari seluruh kanker. Pada umumnya insidens karsinoma tiroid pada pria sekitar 3 per 100.000 penduduk, sedangkan pada

wanita 2-3 kali lipat bervariasi sesuai dengan daerah geografik.

Menurut Brennan dan MacDonald (1970) insidens karsinoma tiroid pada wanita lebih banyak dibanding pada pria (5.5 : 2.4 per 100.000) dengan kasus terbanyak terdapat pada usia 25-65 tahun. ASR gabungan pada kedua jenis kelamin menunjukkan kecenderungan meningkat dari 2.4 (1947) menjadi 3.9 per 100.000 penduduk (1971). Data di atas merujuk pada *the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program* dari Institut Kanker Nasional di Amerika Serikat. Pada otopsi penderita yang meninggal akibat kelainan bukan tiroid didapat prevalensi karsinoma tiroid sebesar 5.7%, sedangkan prevalensi karsinoma tiroid pada nodul tiroid soliter dan multipel adalah 10-15%. (Brennan dan MacDonald, 1970).

Insidens karsinoma tiroid yang didapat pada studi *population-based* oleh Ron et al. (1987) di Connecticut Amerika Serikat adalah 2.0 pada pria dan 4.1 pada wanita. Menurut studi SEER, ASR karsinoma tiroid pada kulit putih adalah 5.8 (wanita) dan 2.2. (pria), sedangkan pada kulit hitam 2.7 (wanita) dan 1.0 (pria). Di negara maju lainnya, misalnya Jepang ASR di Miyagi: 5.8 (wanita) dan 1.4 (pria).

Pada populasi daerah lain data bervariasi. Pada wanita kepulauan Polinesia di Pasifik ASR 18.1, sedangkan wanita Filipina yang migrasi ke Hawaii angkanya 18.2 (dibanding 6.1. pada pria) dan yang migrasi ke Amerika Serikat 12.2 pada wanita dan 5.2 pada pria. ASR yang tinggi didapat pada wanita penduduk Manila (8.6) dibanding pada pria (3.5) (Sherman, 1990). ASR untuk negara Asean lainnya: Singapura (Cina wanita 5.9, pria 2.0; Melayu wanita 4.8, pria 2.8), Thailand (Chiang Mai: wanita 2.6, pria 1.2). Data menunjukkan bahwa insidens karsinoma tiroid pada wanita lebih banyak

dibanding pria. Angka dari kepustakaan umumnya menunjukkan insidens pada wanita adalah 2-3 kali lebih tinggi dibanding pria. Menurut Waterhouse et al. (1982) yang dikutip oleh Preston-Martin et al. (1987) pada anak dibawah 10 tahun insidens pada anak pria masih sama dengan pada wanita, pada usia pubertas (10-19 tahun) insidens pada wanita meningkat 3 kali lebih banyak dibanding pria. Angka perbandingan ini konstan sampai wanita mengalami menopause, kemudian menurun mencapai rasio 1.5 kali pada umur 65 tahun. (Preston-Martin, 1987).

Prosentase jenis histopatologi karsinoma tiroid sangat dipengaruhi oleh faktor geografik, yaitu kondisi daerah tersebut termasuk daerah kekurangan yodium atau tidak. Pada daerah kekurangan yodium lebih banyak ditemukan karsinoma tiroid jenis KF, sedangkan pada daerah lainnya jenis terbanyak adalah KP. Dari 108 kasus karsinoma tiroid pada wanita berusia dibawah 40 tahun yang didiagnosis di Los Angeles, California selama tahun 1980-1981, ternyata jenis papiler yang terbanyak (52.78%=57 kasus), folikuler (13.89%)=15 kasus), campuran (29.63%=32 kasus) dan jenis lainnya hanya 4 kasus. (Preston-Martin, 1987).

TABEL 2.3.
 ASCAR, ASR KARSINOMA TIROID DI INDONESIA (PATHOLOGY BASED)

Sentra	Peneliti	Tahun	Karsinoma tiroid					
			Pria			Wanita		
			Crude R	ASR	ASCAR	Crude R	ASR	ASCAR
Semarang	Tirtosugondo dkk	70-74	0.6	0.9	---	1.6	2.1	---
	Tirtosugondo	80-81	0.4	0.6	1.3	1.3	1.8	3.1
	Sarjadi	89			2.7			4.2
	Tjahjono	85-92		0.81			2.62	
Medan	Sugito H	89			0.0			2.7
Padang	Zuryati	89			7.2			5.9
Palembang	Mezfi	89			2.1			4.4
Bandung	Bethy	89			2.1			4.1
Surakarta	Ambar	89			2.7			3.6
Yogyakarta	Socripto	80-81			1.4			2.7
		89			0.4			2.4
Surabaya	Kusumowardoyo	89			2.0			3.2
Malang	Karyono	89			1.2			1.9
Denpasar	Inne Susanti	89			1.8			3.6
U-Pandang	Gunawan	89			3.0			5.6
Manado	Siagian	89			2.3			0.7

Sumber: Tirtosugondo dkk, 1982; Marvoto dan Rukmini, 1989; Sarjadi, 1990; Tjahjono, 1994

Laporan dari berbagai sentra di Indonesia menunjukkan bahwa ASCAR dan ASR kanker tiroid umumnya di bawah 5.00. Tabel 2.3 menunjukkan bahwa ASCAR tertinggi terdapat di Ujung Pandang dan Padang.

Berdasar jumlah kasus yang diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomi di Semarang selama 8 tahun (1985-1992), dengan memperhitungkan faktor jumlah penduduk kotamadya Semarang dan standard penduduk dunia hipotetik perhitungan ASR kanker tiroid pada wanita penduduk Semarang adalah 2.62 sedangkan pada pria 0.81 (Tjahjono 1994).

Evaluasi selama 8 tahun tersebut menunjukkan bahwa kanker tiroid di

Kotamadya Semarang merupakan 9.60% kasus nodul tiroid, terdiri atas 59.15% (84 kasus) KP, 31.69% (45 kasus) KF, 6.34% (9 kasus) KA, 2.11% (3 kasus) KM serta 0.71% (1 kasus) LNH. Pola distribusi kanker tiroid ini mencerminkan pola non-gondok endemik. Rasio KP/KF pada wanita = 1.55 (62/40) pada pria = 4.4 (22/5) dengan rasio KP/KF keseluruhan = 1.87 (84/45).

c. Faktor risiko timbulnya karsinoma tiroid

Studi untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang berperan pada timbulnya karsinoma tiroid pada awal abad 20. Pada 1928 Wegelin melaporkan hasil pengamatannya tentang adanya hubungan antara daerah gondok endemik dengan kemungkinan timbulnya karsinoma tiroid. Defisiensi yodium yang diduga merupakan salah satu faktor penyebab karsinoma tiroid, akibat tingginya kadar TSH yang berkepanjangan. Akan tetapi Pendergrast, Milmore dan Marcus (1961) gagal membuktikan adanya hubungan antara struma dan karsinoma tiroid. Demikian pula hasil inkonklusif didapatkan oleh Costa et al. (1966) dan Correa, Cuello, Eisenberg (1969). (Williams, 1979).

a). Ionizing radiation

Radiasi diduga menyebabkan mutasi gen, sehingga pemberian terapi radiasi daerah kepala dan leher pada awal kehidupan mempunyai hubungan dengan meningkatnya insidens karsinoma papiler tiroid pada akhir kehidupan. Hubungan ini pertamakali diamati oleh Duffy dan Fitzgerald (1950) kemudian dikonfirmasi oleh pengamatan Hempelmann (1969) pada individu kembar yang mendapat terapi radiasi daerah timus. Winship dan Rosvoll (1961) melaporkan adanya riwayat terapi radiasi daerah kepala dan leher pada masa

kanak-kanak pada 80% kasus karsinoma tiroid di Amerika. (Williams, 1979).

Shore et al. (1985) melakukan studi pada 2.650 penduduk yang pada waktu bayi mendapat terapi radiasi sinar X di Rochester, New York antara tahun 1926-1957 akibat pembesaran timus. Dosis radiasi yang diberikan 5 sampai 1000 *rads* (62% di antaranya dibawah 50 *rad*). Pada kelompok ini ditemukan 59 kasus adenoma dan 30 karsinoma tiroid, sedangkan pada 4823 kontrol hanya ditemukan 8 kasus adenoma dan 1 karsinoma. (Shore et al, 1985).

Ron dan Modan (1980) melakukan studi populasi terhadap 10.842 penduduk yang mendapatkan radiasi terhadap *tinea capitis* pada kurun waktu 1948-1960. Pada saat mendapat terapi radiasi tersebut mereka berumur antara 1-15 tahun, dengan dosis rata-rata 9 *rads*. Didapat hasil bahwa 45 dari populasi yang mempunyai riwayat radiasi dilakukan tiroidektomi, sedangkan dari kontrol 14 kasus. Ditemukan 23 karsinoma tiroid (dari 45 tiroidektomi) yang terdiri atas 14 KP, 4 KF dan 5 campuran. (Ron dan Modan, 1980).

Penelitian Ron et al. (1987) pada 159 kasus karsinoma tiroid di Connecticut, Amerika Serikat juga memberikan konfirmasi bahwa radiasi sinar X merupakan faktor yang sangat kuat terhadap timbulnya KP maupun KF. Riwayat radiasi pada daerah kepala dan leher ditemukan pada 12% karsinoma tiroid dibanding 4% dari 285 kontrol. (Ron et al, 1987). Demikian pula laporan Parker et al. (1974) pada studi 40 kasus di Hiroshima dan Nagasaki yang mempunyai riwayat terkena paparan radiasi bom atom, terdapat 29 kasus KP dan 11 KF. Studi McTiernan et al. Pada 183 karsinoma tiroid dengan riwayat radiasi di Washington Barat, Amerika Serikat mendapatkan KP (RR 19.4), RR 16.6) dan campuran (RR 11.4) (McTiernan, 1984).

b). Penyakit tiroid

Penderita dengan riwayat NT atau struma mempunyai risiko tinggi terhadap timbulnya karsinoma tiroid. Mekanisme terjadinya masih belum jelas, tetapi kemungkinan diet defisiensi yodium yang berlangsung menahun dapat menimbulkan karsinoma tiroid melewati beberapa tingkat, seperti hiperplasia folikel, adenoma yang secara klinik berbentuk nodul tiroid. Kesemuanya ini akibat tingginya kadar TSH. Menurut Ron et al. (1987), 14% kasus keganasan tiroid mempunyai riwayat pernah menderita struma atau adenoma.

Studi McTiernan et al. (1984) menunjukkan bahwa wanita dengan riwayat NT mempunyai risiko timbul KP 20 kali lebih besar dibanding kontrol. Sedangkan risiko terhadap timbulnya karsinoma tiroid jenis campuran adalah 8 kali lebih besar. (Mc Tiernan et al., 1984).

c). Hormonal dan reproduksi

Di Amerika insidens karsinoma tiroid pada wanita yang menikah ternyata 60% lebih tinggi dibanding wanita tidak menikah. Demikian juga pada wanita hamil dan pengguna obat yang mengandung estrogen menyebabkan meningkatnya kadar TSH. Pada binatang coba, TSH diduga merupakan suatu *promotor* terhadap timbulnya karsinoma tiroid. Pada saat pubertas dan kehamilan sekresi TSH ternyata meningkat. Keadaan ini ternyata mempunyai kontribusi dalam etiologi karsinoma tiroid. Studi McTiernan et al. (1984), Preston-Martin et al. (1987) serta Ron et al. (1987) menunjukkan adanya hubungan antara riwayat kehamilan dengan meningkatnya risiko timbulnya karsinoma tiroid. Walaupun demikian peningkatan risiko ini relatif masih ringan (Ron et al., 1987).

Studi Ron et al. (1987) menunjukkan pada wanita usia lebih dari 35 tahun tak ada hubungan dengan timbulnya karsinoma tiroid, tetapi insidens meningkat pada bila banyak melahirkan serta pada *menarche* yang lebih tua.

d). Diet

Ada 2 jenis bahan dalam makanan yang mempengaruhi risiko terjadinya karsinoma tiroid, yaitu yodium dan bahan goitrogen. Studi korelasi antara daerah gondok endemik dengan terjadinya karsinoma tiroid menunjukkan adanya hubungan antara kedua faktor ini. Daerah endemik, seperti Kolumbia dan Swiss, mempunyai insidens karsinoma tiroid yang tinggi. Demikian juga daerah Islandia yang kaya yodium didapat insidens yang tinggi. Pada umumnya para peneliti berasumsi bahwa diet defisiensi yodium mempunyai hubungan dengan terjadinya struma dan KF, sedangkan diet kaya yodium merupakan faktor predisposisi terhadap timbulnya KP. Studi William et al. (1977) menunjukkan bahwa ASR karsinoma papiler di Islandia yang kaya yodium 5 kali lebih tinggi dibanding daerah kontrol (Skotlandia Utara yang yodiumnya normal), sedangkan KF relatif sedikit. Akan tetapi studi Ron et al. (1987) menunjukkan bahwa risiko timbulnya KF meningkat bila mengkonsumsi banyak kerang-kerangan (*shellfish*) yang kaya yodium, sedangkan KP tidak terpengaruhi.

Uji eksperimental pada binatang menunjukkan bahwa diet goitrogen dalam jumlah besar dapat menyebabkan timbulnya karsinoma tiroid. (Dikutip oleh Ron et al., 1987) Diet goitrogen menyebabkan *blocking uptake* yodium dan sintesis hormon tiroid, sehingga menyebabkan meningkatnya sekresi TSH oleh hipofisis.

2.3. Biopsi aspirasi jarum halus prabedah

Diagnosis mikroskopik NT prabedah dengan metode biopsi aspirasi pada kelenjar tiroid pertama kali dilakukan oleh Martin dan Ellis pada awal tahun 1930. Pada mulanya selama hampir 30 tahun metode ini tidak berkembang karena tidak disukai spesialis klinik. Penyebabnya antara lain kekhawatiran terjadinya infiltrasi sel ganas pada daerah tusukan dan perdarahan pasca biopsi aspirasi. Kekhawatiran ini disebabkan oleh karena waktu itu digunakan jarum aspirasi yang relatif besar (18G).

Pada tahun 1960-an para spesialis hematologik dan sitologik di Karolinska Hospital, Swedia mengembangkan teknik ini dengan menggunakan jarum halus (berukuran 22G, 23G dan 25G). Dengan jarum halus ini kekhawatiran terjadinya perdarahan dan infiltrasi sel ganas pada *needletract* dapat diatasi.

Di bidang diagnosis mikroskopik biopsi aspirasi terjadi perubahan kriteria diagnosis akibat sampel sediaan yang didapat untuk diagnosis adalah kumpulan sel yang teraspirasi. Gambaran sediaan hapus sitologik BAJAH ini sangat berbeda dengan gambaran sediaan biopsi aspirasi sebelumnya yang merupakan keping kecil jaringan. Sodestrom dkk. mempublikasikan kriteria diagnosis sitologik BAJAH berdasarkan studi korelasi sitologik-histopatologik di R.S. Karonska Swedia. Sejak itu BAJAH dilakukan oleh para spesialis di seluruh dunia. Mulai tahun 1989 diagnosis BAJAH menjadi suatu mata ujian *National Board* di Amerika Serikat.

2.3.1 Indikasi, kontra indikasi dan komplikasi BAJAH

BAJAH merupakan suatu alat diagnostik dalam penatalaksanaan klinik NT di samping pemeriksaan diagnosis lainnya (anamnesis, palpasi, tes laboratorik,

skaning, ultrasonografi) dan bukan untuk menggantikannya. Dengan demikian evaluasi terhadap NT seyogyanya dilakukan oleh suatu tim. Setidaknya diperlukan hubungan erat antara dokter spesialis klinik dengan spesialis patologi anatomik.

Sering timbul pertanyaan: siapa yang melakukan aspirasi? Dalam hal ini yang menjadi orientasi adalah bagaimana memperoleh spesimen yang adekuat untuk dapat didiagnosis.

Indikasi utama BAJAH NT adalah untuk diagnosis prabedah. Ini sangat bermanfaat dalam seleksi kasus prabedah sebab sebagian kasus NT sebenarnya dapat dilakukan terapi non bedah. Oleh karena letak tiroid di depan traken maka proses aspirasi memerlukan kerjasama yang baik dengan penderita. Dengan demikian kontra indikasinya adalah: penderita yang tidak dapat bekerjasama. Biopsi aspirasi NT pada anak tidak dianjurkan.

Komplikasi yang dapat terjadi pada BAJAH NT adalah:

1. Perdarahan jaringan lokal yang menimbulkan hematoma. Untuk mengurangi hematoma maka pada daerah tusukan ditekan selama beberapa menit.
2. Tertusuknya trakea

2.3.2. Prosedur Aspirasi

a. Persiapan penderita

Langkah pertama adalah melakukan persiapan mental maupun fisik penderita. Rasa nyeri akan sangat terasa apabila penderita merasa takut. Penerangan terhadap prosedur yang akan dilakukan terhadap penderita sangat perlu. Penderita diminta tidak menelan pada saat dilakukan aspirasi.

b. Teknik aspirasi

Biopsi aspirasi dilakukan dengan jarum suntik 25 G yang dihubungkan dengan semprit plastik 10 cc atau 20 cc yang steril dan kedap udara (*disposable syringe*). Penderita berbaring terlentang dengan leher ditegangkan dengan cara meletakkan sebuah bantal di bawah leher atau pundak. Kulit di atas nodul dibersihkan dengan larutan antiseptik. Pada umumnya tidak diperlukan anestesi lokal. Sewaktu jarum ditusukkan ke dalam nodul, penghisap ditarik sehingga terdapat tekanan negatif di dalam semprit. Dilakukan gerakan jarum ke depan dan belakang beberapa kali dengan cara yang lazim. Sebelum jarum dicabut dari nodul, penghisap dilepas guna meniadakan tekanan negatif untuk menghindari bahan aspirasi masuk ke dalam semprit.

Bahan yang teraspirasi ditumpahkan pada gelas obyektif, dibuat beberapa sediaan hapus. Fiksasi dilakukan dengan cara kering (*air dried*) untuk pulasan *May Gruenwald Giemsa* (MGG) atau *Diff Quick*, sebagian difiksasi dalam etil alkohol 96% untuk pulasan Papanicolaou.

2.3.3. Gambaran sitologik BAJAH nodul tiroid

a. Gambaran sitologik BAJAH kelenjar tiroid normal

Gambaran umum sitologik BAJAH tiroid normal tersusun atas banyak sel darah, fragmen dinding folikel, koloid tebal. Potongan melintang folikel tampak sebagai kelompok sel epitel kuboid tersusun melingkar bentuk cincin dengan lumen bulat terletak ditengah. Sel ini mempunyai inti di tengah ber-sitoplasma. Pada potongan *view en face* tampak kelompok sel tersusun dalam *monolayered sheet* mirip sarang tawon, dengan inti sel bulat/agak oval, tidak

tampak nukleous, sitoplasma bergranula halus, dengan batas tepi tak jelas.

Terdapatnya beberapa vakuol pada sitoplasma dianggap masih dalam batas normal. Aktivitas kelenjar tiroid yang meningkat akan menyebabkan vakuolisasi menjadi makin menonjol. Ukuran/bentuk sel epitel juga merupakan indikasi adanya aktivitas hormonal. Dalam hal ini sel tampak kuboid atau kolumner. Pada umumnya sel epitel yang kuboid rendah mempunyai sitoplasma relatif sedikit, sedangkan sel epitel folikel yang kolumner tinggi memiliki sitoplasma yang banyak.

b. Nodul tiroid non-neoplastik

a). Struma koloid dan struma adenomatosa

Gambaran sitologik BAJAH struma koloid noduler non-kistik secara umum mirip dengan tiroid normal. Aspirat bersifat hiposeluler dengan latar belakang koloid tebal. Kelompok sel epitel folikel tampak serba sama, inti sel bulat atau agak oval dengan sitoplasma sedikit, nukleolus tak ditemukan. Kelompok sel ini tersusun dalam *monolayered sheet* bentuk sarang lebah, monomorfik.

Adanya folikel yang *overdistended* menyebabkan ikatan bentuk kluster sel menjadi lemah sehingga sebagian besar sel epitel folikel tampak tersebar secara tunggal dalam koloid. Sitoplasma sering tidak terlihat sehingga menyebabkan gambaran *naked nuclei* yang mirip limfosit. Struktur mikrofolikel yang mengandung koloid dapat ditemukan. Pada struma koloid kistik ditemukan sel fagosit dengan sitoplasma yang berbuih (*foamy*).

Kesulitan diagnosis sitologik BAJAH SA timbul akibat sebagian kasus

SA menunjukkan gambaran hiperseluler, struktur mikrofolikel dengan *follicular-like pattern*. Gambaran sitologik BAJAH semacam ini sulit dibedakan dengan AF maupun KF.

b). Struma tirotoksik

Gambaran sitologik BAJAH struma tirotoksik menunjukkan sediaan hapus yang kaya akan sel darah dengan koloid tipis. Seringkali ukuran sel epitel folikel sangat bervariasi. Yang mencolok adalah sitoplasma granuler yang relatif cukup banyak dengan banyak vakuol (dari yang kecil sampai sebesar inti selnya sendiri). Vakuol ini mengandung massa tipis homogen yang mengumpul pada tepi sitoplasma dan pada pulasan papanicolaou tidak teridentifikasi, sedangkan dengan MGG terpulas merah muda menunjukkan gambaran *fire flare*. Adanya kelompok sel limfosit maka kemungkinan diagnosis struma Hashimoto harus disingkirkan terlebih dahulu. Vakuolisasi marginal merupakan tanda penting guna menegakkan diagnosis penyakit Graves ini,

c). Tiroiditis

Terdapat 4 tipe utama radang kelenjar tiroid, yaitu tiroiditis akut supuratif, tiroiditis subakut, tiroiditis kronik limfositik dan tiroiditis fibrosa. Tiroiditis akut supuratif termasuk kelainan yang jarang. Secara klinik tampak tanda radang akut sehingga pada saat aspirasi terasa nyeri sekali. Aspirat mengandung cairan edema, fragmen jaringan serta partikel nekrotik. Gambaran sitologik BAJAH khas proses radang akut dengan kelompok sel yang rusak, banyak granulosit dengan latar belakang presipitat.

Gambaran sitologik tiroiditis subakut (*de Quervain*) bersifat hiposeluler, sebagian besar sel epitel folikel mengalami perubahan retrogresif dengan granula gelap parafolikuler pada sitoplasma disertai sekumpulan sel radang. Ditemukan banyak makrofag, limfosit dan yang khas adalah ditemukan sel datia. Sebagian karsinoma papiler juga mengandung banyak limfosit dan kadang-kadang terdapat sel datia.

Pada tiroiditis kronik limfositik (Hashimoto) sel yang teraspirasi lebih banyak, didominasi oleh sel limfoid yang berdiferensiasi baik, di samping sel epitel folikel.

Tiroiditis fibrosa invasif (*Struma Riedel*) merupakan tiroiditis yang jarang ditemukan. Folikel telah hancur dan diganti oleh jaringan ikat fibrosa serta infiltrasi sel radang. Dengan struktur seperti ini, BAJAH sulit dilakukan, sehingga diagnosis terutama berdasarkan gambaran klinik.

Reaksi radang sering ditemukan pada karsinoma anaplastik sehingga apabila ditemukan sel yang mencurigakan disarankan BAJAH ulang.

c. Nodul tiroid neoplastik

Pada nodul neoplastik folikel menjadi ireguler. Pada potongan melintang maupun pada *view en face* didapatkan fragmen jaringan berbentuk sinsisium, tetapi sel tidak nyata serta inti tumpang tindih dan *crowding*. Sinsisium adalah fragmen jaringan yang mengandung kelompok sel yang tersusun ireguler, tepi sel tidak nyata sedangkan polaritas inti sel telah berubah. Struktur semacam ini terutama terdapat pada neoplasma folikuler.

a). Adenoma folikuler (AF)

Gambaran sitologik BAJAH AF bersifat hiperseluler dengan koloid tipis.

Sel epitel folikel memberi kesan sedikit lebih besar dari sel epitel folikel pada struma adenomatosa. Inti berbentuk bulat, berkromatin halus tersebar rata, nukleolus jarang terlihat. Kelompok sel tumor ini sering tumpang tindih dengan kesan pola folikuler (*follicular pattern*) atau adanya mikrofolikel. Batas sitoplasma kurang jelas. Adenoma Hürthle merupakan bentuk khas AF, terdiri atas kelompok sel epitel folikel yang besar dengan inti sel besar bulat hiperkromatik, nukleolus menonjol sitoplasma eosinofilik dan banyak mengandung granula merah muda pada pulasan Papanicolaou.

Kesulitan diagnosis sitologik BAJAH AF timbul akibat sering ditemukannya kelompok inti sel dengan ukuran yang bervariasi, disertai pola folikuler. Gambaran ini sulit dibedakan dengan KF.

b). Karsinoma folikuler (KF)

Gambaran sitologik BAJAH KF bersifat hiperseluler. Kelompok sel epitel folikel tersusun dalam *cluster*, terdapat pola folikuler disertai banyak sel epitel yang tersusun tunggal. Struktur nukleus bervariasi tergantung derajat diferensiasi tumor. Pada KF yang berdiferensiasi baik sel epitel folikel sedikit lebih besar dari sel epitel folikel normal disertai anisokariosis dan anisokromatosis ringan. Sedangkan pada KF yang berdiferensiasi kurang baik, terdapat sel epitel folikel yang tersusun tumpang tindih dengan ukuran dan bentuk yang bervariasi. Dapat ditemukan kelompok sel bentuk ireguler, hiperkromatik dengan nukleoli menonjol. (Koss LG, 1984). Menurut Orell SR (1986) dalam *The manual atlas of fine needle aspiration biopsy*, gambaran sitologik BAJAH AF maupun KF sangat mirip. Walaupun KF secara umum lebih hiperseluler dengan

inti sel epitel yang lebih besar dibanding AF, akan tetapi perbedaan ini sangat halus dan tidak begitu nyata sehingga sulit membedakannya. Oleh karena itu dianjurkan kedua kelainan ini didiagnosis sebagai neoplasma folikuler (NF). (WHO, 1974; Orell SR, 1986).

c). Karsinoma papiler (KP)

Gambaran sitologik BAJAH KP bersifat hiperseluler terdiri atas sel tunggal, tersusun dalam *cluster* atau fragmen mirip jari tangan (fragmen papiler), *monolayered* dan *multilayered sheet*. Epitel mengalami *folding* tersusun atas kelompok sel epitel yang menonjol ke dalam lumen, inti sel di basal dengan polaritas yang berubah. Sel tumor berinti oval, tepi sitoplasma berbatas tegas dan tampak lebih padat. Di antara kelompok sel terdapat jaringan ikat fibrovaskuler yang dalam sediaan aspirasi tampak sebagai *intranuclear hole* atau *nuclear groove* (pseudonukleolus) dapat ditemukan pada sebagian besar kasus. Dan seringkali ditemukan *psammoma bodies*. Pada KP koloid bersifat kental dan lengket (*chewing gum like*). Sel tumor sering bercampur dengan sel buih, sel datia dan limfosit sehingga harus selalu diingat kemungkinan terjadinya diagnosis negatif palsu dengan tiroiditis.

d). Karsinoma anaplastik (KA)

Gambaran sitologik BAJAH KA menunjukkan kelompok sel ganas berbentuk fusiform, pleiomorfik, berinti hiperkromatik disertai sel datia.

e). Karsinoma meduler (KM)

Tumor ini berasal dari sel parafolikuler (sel C) yang memproduksi kalsitonin. Gambaran sitologik BAJAH KM bersifat hiperseluler. Sel

tumor terdapat tunggal atau dalam kelompok, tidak ditemukan struktur papiler, struktur folikuler atau koloid. Akan tetapi sering didapatkan amiloid yang pada pulasan MGG berwarna biru pucat. Sel tumor berbentuk memanjang dengan inti bulat atau oval, kromatin kasar dan sering ditemukan nukleolus. Sitoplasma granuler berwarna merah.

f). Limfoma non-Hodgkin

Dahulu tergolong dalam karsinoma anaplastik jenis sel kecil. Gambaran mikroskopik, baik histopatologik maupun sitologik menunjukkan kelompok sel ganas berbentuk kecil. Gambaran BAJAH LNH sering sulit dibedakan dengan struma Hashimoto.

g). Tumor metastasis

Kelenjar tiroid sangat kaya vaskularisasi sehingga sering terdapat metastasis tumor yang dapat berasal dari ginjal, payudara, melanoma maligna atau karsinoma bronkogenik paru. Gambaran sitologik BAJAH tumor metastasis sesuai dengan tumor primernya.

2.3.4. Ketepatan diagnosis BAJAH nodul tiroid

BAJAH tidak untuk menggantikan peran pemeriksaan histopatologik. Diagnosis akhir NT adalah diagnosis histopatologik jaringan. BAJAH merupakan suatu diagnosis prediksi berdasar sel yang berhasil didapat melalui metode biopsi aspirasi.

Ketepatan diagnosis BAJAH sangat tergantung pada terdapatnya kelompok sel yang berhasil dilakukan aspirasi. Apabila sel tersebut mampu mewakili populasi sel dalam jaringan NT, maka ketepatan diagnosis akan mendekati angka

100%. Dalam hal ini ketepatan diagnosis BAJAH sangat dipengaruhi oleh 3 faktor, yaitu faktor pengambilan aspirasi dan pembuatan sediaan hapus, faktor prosesing di laboratorium, pengalaman spesialis patologi yang mendiagnosis. Angka sensitivitas yang dilaporkan pada berbagai kepustakaan antara 60% sampai 90%. Tjahjono dkk. (1987) melaporkan angka sensitivitas di Semarang sebesar 82%. Di RSUD Dr. Sutomo Surabaya, I Wayan Sudarsa (1994) melaporkan angka sensitivitas BAJAH NT pada penderita yang akan dilakukan operasi sebesar 100%, akan tetapi yang dievaluasi adalah sifat NT (jinak/ganas) dibandingkan dengan histopatologik jinak/ganas, bukan diagnosis sitologik - histopatologik.

Ketepatan diagnosis tercermin dari angka sensitivitas, nilai perkiraan positif dan akurasi yang diperoleh dengan memperhitungkan angka negatif palsu dan positif palsu. Kasus negatif palsu maupun positif palsu pada umumnya disebabkan sulitnya membedakan AF, KF dengan sebagian kasus SA yang menunjukkan bagian yang hiperplastik. Pada AF maupun KF didapatkan gambaran serupa yaitu adanya struktur mikrofolikel dalam hapusan yang bersifat hiperseluler serta ditemukan pola folikuler pada sinsisium. Gambaran serupa juga terdapat pada sebagian kasus SA.

2.3.5. Usaha untuk meningkatkan ketepatan diagnosis BAJAH nodul tiroid

Kesulitan diagnosis BAJAH tersebut di atas terjadi akibat diagnosis sitologik aspirasi NT dilakukan berdasar pendekatan morfologik pola arsitektur sel yang teraspirasi. Pada penelitian ini akan digunakan pendekatan morfometrik dan morfofungsi sel. Pendekatan morfometrik adalah mengevaluasi perubahan kuantitatif ukuran dan bentuk inti sel serta jarak antar inti sel epitel folikel tiroid, sedangkan pendekatan morfofungsi mengevaluasi perubahan kandungan DNA (ploidi DNA), siklus serta aktivitas proliferasi sel.

2.4. Pendekatan Morfofungsi Sel Epitel Folikel Kelenjar Tiroid Neoplastik

2.4.1 Perubahan patologik sel neoplastik

Rudolf Virchow (1838) mengemukakan bahwa proses patologi terjadi dalam sel, sehingga dasar penyakit terletak pada sel. Kesimpulan tulisan-tulisannya sampai sekarang sangat terkenal yaitu *omnis cellula e cellula*. Pada tahun 1890 von Hansemann mengajukan hipotesis bahwa sel kanker mempunyai karakteristik: *asymetrical cell division* yang disebabkan adanya perubahan kuantitatif kromosom. Abnormalitas morfologi inti sel diduga mempunyai hubungan dengan biologi dan perangai klinik. Stroebe (1892) tidak sependapat, sebab mitosis tidak hanya terdapat pada tumor ganas tetapi terdapat juga pada jaringan regeneratif maupun tumor jinak. Berlawanan dengan Hansemann, Theodore Boveri (1914) mengajukan hipotesis bahwa pada sel kanker terdapat perubahan kualitatif kromosom sel. Dewasa ini terbukti bahwa aneuploidi sering ditemukan pada sel kanker.

Perubahan yang terjadi pada sel neoplastik adalah:

1. Perubahan morfologi sel

Telah diketahui bahwa hampir seluruh DNA pada sel eukariotik terdapat pada inti sel. Hanya sedikit yang berada di mitokondria. DNA dan histon membentuk kromatin pada *interfase*.

Di dalam inti sel terdapat nukleolus. Nukleolus ini terbentuk di sekitar *loops of DNA* yang disebut *nucleolar organizer regions* (NORs), terletak pada kromosom akrosentrik dan mengkode sintesis rRNA. Menurut Alberts et al. (1983), di samping mengandung sekuens DNA dan rRNA, nukleolus mengandung protein-protein seperti *RNA polymerase 1*.

Dengan ditemukan mikroskop, abnormalitas inti sel neoplastik dapat diketahui. Bentuk inti sel didukung oleh *nuclear envelope* yang tersusun oleh membrana bagian luar dan dalam yang dibatasi *perinuclear space*. Membrana bagian dalam ini dilapisi oleh lamina fibrosa yang mengandung protein yang membentuk *nuclear pore* serta melekat dengan kromatin. Pada sel neoplastik terdapat perubahan bentuk inti sel, kromatin dan nukleolus. Perubahan ini menyebabkan sel menjadi pleiomorf, anisositosis, rasio nukleositoplasma meningkat, hiperkromatik dan mitosis. Perubahan morfologi sel ini terlihat pada pengamatan mikroskopik, tetapi apabila perubahan masih pada tahap ringan sulit terlihat dengan mata lewat mikroskop cahaya. Pemeriksaan morfometri dengan menggunakan sarana komputer memungkinkan deteksi perubahan morfologi sel tahap ringan.

2. Perubahan kandungan DNA pada inti sel

Di samping perubahan morfologi, pada sel neoplastik terjadi perubahan kandungan inti sel. Telah diketahui bahwa pada inti sel terkandung informasi genetik yang berada pada kromosom. Pada 1944 kode genetik ini terbukti dilakukan oleh DNA dalam kromosom. Dengan demikian pada sel neoplastik terdapat perubahan inti sel yang bersifat perubahan morfologi maupun perubahan kandungan DNA.

3. Perubahan aktivitas proliferasi sel

2.4.2. Morfometri

a. Definisi morfometri

Morfometri secara harfiah berarti pengukuran bentuk (*form* = bentuk, Yunani). Akan tetapi definisi morfometri sebenarnya lebih luas. Weibel

(1969) mendefinisikan morfometri sebagai *the quantitative description of a structure*, kemudian diperluas lagi menjadi *quantitative morphology; the measurement of structures by any method, including stereology*. Akan tetapi definisi ini terlalu luas, sebab pada umumnya yang diukur adalah gambaran geometrik sel dan jaringan. Menurut Baak (1991) dalam buku *The Manual of Quantitative Pathology in cancer diagnosis and prognosis*, morfometri didefinisikan sebagai *the quantitative description of geometric features of structures with any dimensional*. Sebenarnya gambaran geometrik struktur (sel maupun jaringan) lebih tepat disebut planimetri akan tetapi studi geometrik struktur ini sering disebut sebagai studi morfometri. Planimetri adalah *measurement of geometric features of structures in a two-dimensional image, although these structure themselves originally may not be two-dimensional*. Sel dan inti sel pada sediaan hapus sitologi terlihat berdimensi 2 apabila faktor pembesarannya tidak terlalu tinggi. Walaupun sebenarnya mempunyai ukuran tebal, tetapi untuk pengukuran luas inti sel aspek ukuran tebal menjadi kurang berarti.

b. Dasar pertimbangan morfometri

Dasar pertimbangan pemeriksaan morfometri

- a). Menurut Gestalt, pada memori kita terdapat *template (typical image)*. Apabila kita melihat objek, misalnya terlihat sediaan sitologi/histologi, *image* yang kita lihat dikonstruksi oleh aktivitas subjektif untuk dibandingkan dengan *template* yang telah tercetak pada memori.
- b). Apabila kita menghadapi bayangan cermin (*mirror image*) suatu

terdapat perbedaan pendapat dalam mendiagnosis suatu gambaran patologik akibat faktor ilusi optik atau perbedaan *typical image memory*. Apabila perubahan morfologik tersebut dinyatakan dalam nilai (dikuantifikasi), maka kesulitan tersebut diharapkan dapat diatasi.

TABEL 2.4
KORELASI GAMBARAN KUALITATIF DENGAN UKURAN
KUANTITATIF YANG MENCERMINKAN PERUBAHAN
MORFOLOGI DAN AKTIVITAS PROLIFERASI SEL

Gambaran kualitatif	Ukuran kuantitatif
Mitos banyak, sering abnormal:	<i>Mitos Activity Index</i> meningkat, <i>Thymidine Labelling Index</i> meningkat, % BrdU, % sel dengan Ki-67 positif, % sel dalam fase S, Ekspresi EGF, Onkogen dan <i>oncogene product amplification</i>
inti sel membesar, pleiomorfik:	<i>Mean</i> dan <i>SD</i> luas inti sel meningkat, Aksis inti sel meningkat, Perubahan <i>shape factors</i> .
Nukleoli membesar	Mean nucleolar area meningkat
Kromatin kasar, menggumpal (klumping)	Abnormalitas ploidi
Perubahan sitoplasma	Luas sitoplasma berkurang, rasio nukleositoplasma meningkat
Haemorrhagia, nekrosis	Persentase eritrosit/nekrosis meningkat

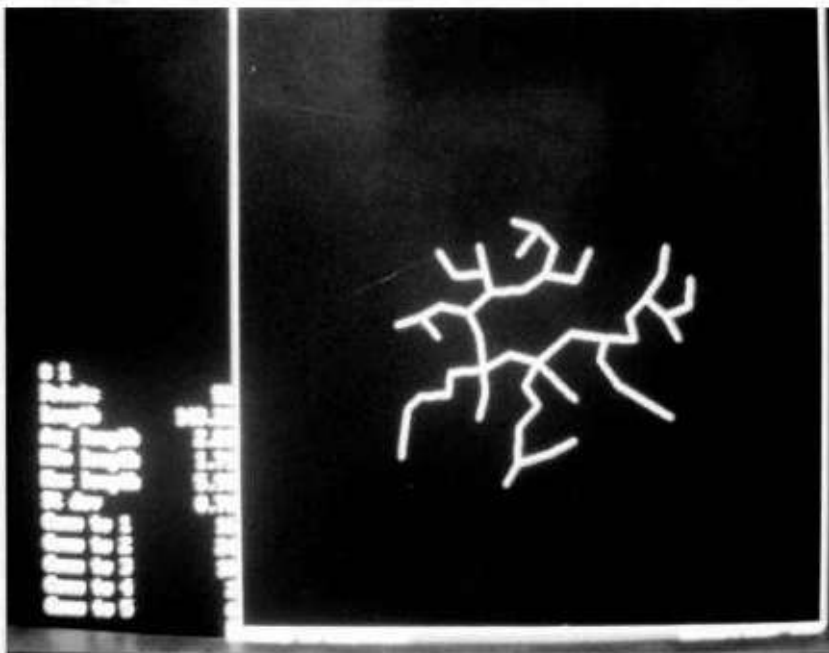
Sumber: Baak JPA (1991)

d. Analisis hubungan antar sel (struktur sintaks)

Menurut P'Callahan (1975), hubungan antar sel dalam kelompok (*the geometrical arrangement of cells*) dapat dianalisis dengan

menghubungkan antar titik pusat inti sel sehingga membentuk suatu *network* dimulai dengan menghubungkan jarak terpendek antar sel yang berdekatan. Anyaman (*network*) sel dapat dianalisis dengan membandingkan beberapa lesi kelompok sel dalam berbagai lesi. Anyaman ini disebut juga sebagai *Voronoi's network*. (Kayser, 1987, 1989).

Syntactic structure analysis adalah suatu metode pengukuran kuantitatif interaktif secara mikroskopik berdasarkan teori *network* di atas. Arsitektur sel yang merupakan suatu struktur dirubah menjadi bentuk titik. Kemudian antar titik dihubungkan secara perhitungan matematik yang disebut *minimum spanning tree* (MST). Hubungan akan diawali antar 2 titik yang mempunyai jarak terpendek (minimum), kemudian diteruskan ke titik terdekat berikutnya yang mempunyai jarak terpendek sehingga akan terbentuk suatu gambaran struktur MST. (Kayzer et al., 1991; Meijer et al., 1992; van Diest, 1992).



Gambar 2.2. *Minimum spanning tree* MST. Sumber: Meijer et al., (1992)

Adapun variabel analisis hubungan antar inti sel yang terdekat adalah:

- a. Jarak rata-rata antar sel
- b. Jarak minimum antar sel
- c. Jarak maksimum antar sel
- d. Jarak keseluruhan
- e. Jumlah inti sel tiap kelompok
- f. Jumlah sel terdekat yang membentuk *branching point* (*neighbouring point*) yaitu:
 1. Jumlah sel yang mempunyai hubungan dengan 1 sel terdekat
 2. Jumlah sel yang mempunyai hubungan dengan 2 sel terdekat
 3. Jumlah sel yang mempunyai hubungan dengan 3 sel terdekat
 4. Jumlah sel yang mempunyai hubungan dengan 4 sel terdekat

2.5. Pendekatan Morfofungsi Sel Epitel Folikel Kelenjar Tiroid

2.5.1. Perubahan kandungan DNA sel neoplastik

Pertumbuhan neoplasma merupakan proses yang bertahap (*multistep*). Neoplasma ganas berkembang melalui tahap inisiasi, promosi dan progresi. Gambaran morfologi maupun perubahan kromosom pada masing-masing tahap berbeda-beda.

a. Tahap inisiasi

Menurut Love dalam "*The natural history of cancer in humans*, UICC 1990", pada tahap inisiasi jaringan masih normal dengan populasi sel euploid. Inisiasi merupakan proses yang berlangsung cepat, ireversibel, akibat paparan bahan karsinogen. Tahap inisiasi ditandai adanya mutasi, sedangkan pada tahap berikutnya (tahap promosi) baru terjadi perubahan ekspresi gen.

b. Tahap promosi

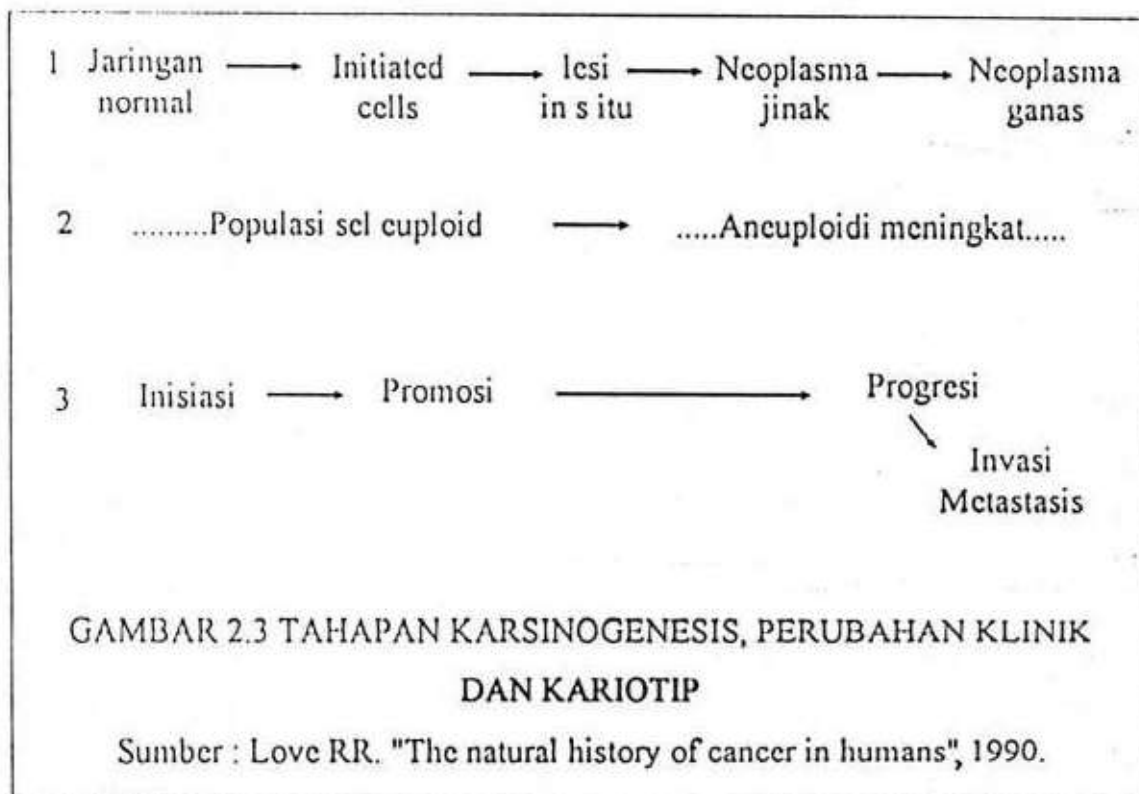
Tahap promosi merupakan proses yang berlangsung lebih lama, bersifat ireversibel, sebagai akibat paparan karsinogen atau bahan lainnya secara terus-menerus atau berulang. Dikenal istilah inisiator yaitu karsinogen yang berfungsi memicu proses inisiasi, sedangkan *promotor* adalah yang memicu proses promosi. Karsinogen yang mempunyai pengaruh sebagai pemicu tahap inisiasi maupun promosi disebut karsinogen lengkap. Inisiator mampu menimbulkan mutasi atau perubahan pada komponen gen DNA. Promotor memicu perubahan ekspresi informasi genetik yang ditandai dengan meningkatnya sintesis DNA dan replikasi sel. Pada tahap promosi sel yang telah berubah

menjadi *initiated cells* (=transformed cells) dapat melanjut menjadi lesi *in-situ*. *Initiated cells* masih menunjukkan populasi sel euploid, tetapi pada tahap akhir lesi *in-situ* sebagian telah berubah menjadi aneuploid.

c. Tahap progresi

Pada tahap progresi, sel sudah tidak reversible seperti pada tahap promosi. Pada tahap ini telah terjadi perubahan kariotip sel kanker dan secara klinik pada tumor superfisial telah dapat diamati timbulnya suatu neoplasma.

Pemahaman terhadap bahan karsinogen yang berperan sebagai inisiator maupun promotor, akan sangat bermanfaat dalam pencegahan timbulnya kanker.



Neoplasma timbul secara bertingkat (*multistage*). Perubahan tingkat terjadi akibat perubahan gen dalam kromosom. Menurut Atkin (1987) perubahan yang terjadi pada kromosom adalah:

1. Perubahan numerik, yaitu hilangnya sebagian kromosom.
2. Perubahan struktur, yaitu terjadinya kromosom baru.
3. Duplikasi segmen atau translokasi segmen antara 2 kromosom atau lebih.

Pada saat neoplasma telah mencapai invasi sehingga mampu untuk bermetastatis, pada kromosom telah terjadi perubahan numerik maupun struktural sehingga tiap jenis tumor kemudian mempunyai gambaran kariotip yang khas. Walaupun pemeriksaan analisis kromosom telah banyak dilakukan pada kasus leukemia, tetapi pada neoplasma solid pemeriksaan lebih sulit. Hanya sekitar 10-20% kasus yang dapat dilakukan, sehingga dapat dipahami kenyataan jumlah laporan studi *karyotyping* pada neoplasma solid sangat sedikit.

Jumlah kromosom dalam sel benih (*germ cell*) disebut haploid (n), sedangkan jumlah 46 kromosom (23 pasang) dalam sel soma disebut diploid ($2n$). Kadang-kadang beberapa sel soma menunjukkan tetraploid ($4n$) atau bahkan oktaploid ($8n$).

Jumlah kromosom dalam sel neoplastik seringkali lebih besar dari $2n$ (*hiperdiploid*=lebih dari 46 kromosom) atau mungkin kurang dari 46 kromosom (*hipoploid*). Jumlah kromosom yang abnormal ini disebut aneuploid. Terdapatnya aneuploid ini dapat dievaluasi dari perubahan jumlah kandungan DNA dalam inti sel. Dengan pulasan Feulgen atau teknik fluoresensi dapat diketahui jumlah kandungan DNA pada inti sel. Analisis kandungan DNA (ploidi DNA) ini dilakukan dengan metode sitometri statik maupun *flowcytometry*. Jumlah

kandungan DNA dalam inti sel dapat diekspresikan dalam indeks DNA, yaitu perbandingan jumlah kandungan DNA dalam kelompok sel yang diperiksa dengan kandungan DNA pada kelompok sel diploid normal.

Panjang kromosom sel normal bervariasi, dan dapat berubah pada neoplasma akibat timbulnya abnormalitas kromosom (menjadi sangat luas atau sangat sempit). Pada kromosom neoplasma umumnya terdapat peningkatan kandungan DNA rata-rata 5-10%. Oleh karena itu kandungan DNA tumor hipodiploid (jumlah kromosom 42-44) dapat memberikan gambaran histogram ploidi DNA yang normal.

Berdasarkan kandungan DNA dalam inti sel, sel dapat dibagi menjadi 3 kelompok:

1. Sel pada fase G_0 dan G_1 mempunyai nilai kandungan DNA sesuai dengan 2 set haploid kromosom ($2c$).
2. Sel pada fase G_2 dan M mempunyai nilai kandungan DNA sesuai dengan 4 sel haploid kromosom ($4c$).
3. Sel pada fase S mempunyai nilai kandungan DNA di antara $2c$ dan $4c$.

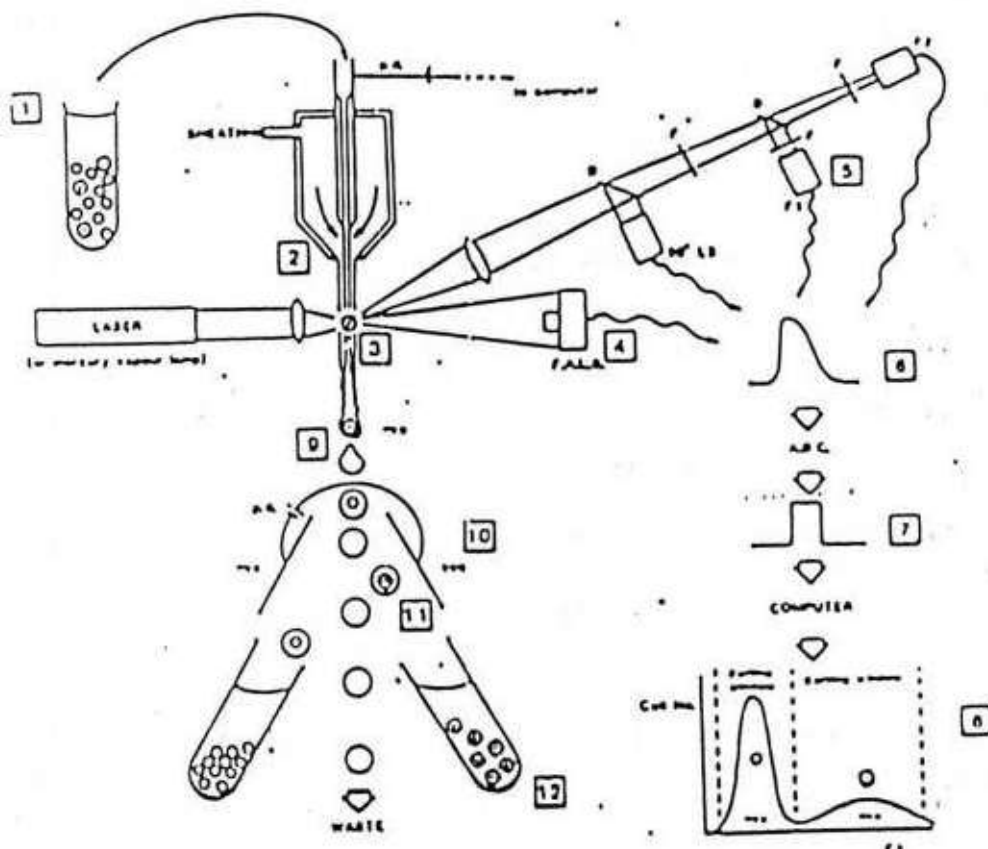
Salah satu cara untuk mengetahui aktivitas proliferasi suatu lesi/neoplasma adalah dengan menganalisis distribusi kandungan DNA dalam inti kelompok sel lesi tersebut. Distribusi kelompok sel dalam berbagai fase siklus sel mencerminkan perangai dan potensi keganasan neoplasma tersebut. Analisis distribusi kandungan DNA inti sel ini dilakukan dengan metode sitometri.

Sitometri kandungan DNA inti sel dilakukan dengan menilai *image* sel pada sediaan mikroskopik (*image cytometry*) atau mengevaluasi interaksinya terhadap cahaya apabila dilewatkan pada daerah tembakan cahaya yang terfokus

(flowcytometry).

a. Flowsitometri

Alat ini sudah berkembang lama tetapi pemanfaatannya guna menggali informasi diagnosis dan prognosis baru dimulai sejak 1970-an. Ada beberapa sinonim, yaitu *cytofluorometry*, *pulse cytophotometry*, *flowcytophotometry*. Walaupun menggunakan berbagai teknik, akan tetapi dasarnya tetap sama yaitu melakukan akuisisi informasi kuantitatif dari kelompok sel yang dialirkan lewat suatu saluran kecil. Pengukuran kandungan DNA pada inti sel berdasarkan pulsan fluoresensi DNA.



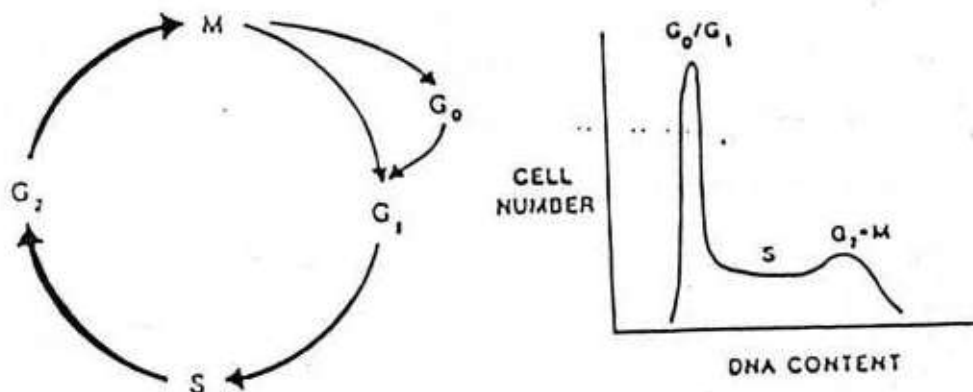
GAMBAR 2.4. FLOWSITOMETRI DNA

Sumber: Quirke P. (1990)

Fluoresitometri merupakan analisis dan *sorting* populasi sel atau partikel. Faktor yang dievaluasi dapat bersifat fisik atau optik, misalnya ukuran sel, penyebaran cahaya, kuantifikasi fluoresens akibat eksitasi atau emisi panjang gelombang yang bervariasi. Variasi ini dipengaruhi oleh macam sumber cahaya (lampu merkuri atau laser) dan filter yang digunakan untuk seleksi emisi panjang gelombang.

Syarat agar dapat dianalisis adalah bentuk larutan sel tunggal. Larutan sel tunggal dapat diperoleh dari jaringan segar atau yang telah diproses dalam balok parafin (Hedley et al. 1983, 1985; Schutte et al. 1985; Stone et al. 1985).

Larutan sel tunggal (1) yang telah dipulas dengan fluoresens, dialirkan ke dalam *flow cell* dengan sistem hidrodinamik tekanan udara. Terjadi eksitasi akibat tembakan sinar (laser atau lampu merkuri) pada sel yang dialirkan pada saat melewati *sensing point* (2). Penyebaran sinar yang timbul akan menyebar pada 2 arah, yaitu yang lurus mencerminkan ukuran sel, sedangkan yang menyebar arah 90^0 mencerminkan tingkat refraksi kandungan struktur internal sel. Panjang gelombang diseleksi oleh beberapa cermin dikroik diteruskan ke detektor fotomultiplier (5). Penyebaran sinar maupun fluoresens yang tidak diinginkan diblok oleh beberapa filter optik tertentu. Sinyal elektrik (6) dirubah menjadi sinyal digital (7) untuk kemudian diproses oleh perangkat lunak komputer menjadi bentuk histogram. Pada penelitian kandungan DNA ini sebagai absis histogram adalah jumlah kandungan DNA sedangkan jumlah sel yang dianalisis sebagai ordinat.



GAMBAR 2.5 HISTOGRAM KANDUNGAN DNA

Sumber: Quirke P. (1990)

Metode flowsitometri mempunyai tingkat presisi yang tinggi dan kecepatan pengukuran yang sangat tinggi pula. Tiap detik dapat diukur kandungan DNA pada 1000 sel yang terdapat dalam suspensi yang mengandung inti sel tunggal dengan pulasan fluorokrom khusus. Hasil pemeriksaan disajikan dalam histogram kandungan DNA tiap sel pada populasi 10000 inti sel. Pada penelitian ini diukur sekitar 10000 sel epitel folikel tiroid dari jaringan hasil operasi.

Pulasan fluoresens yang digunakan pada metode flowsitometri biasanya *propidium iodide* atau *ethidium bromide* yang akan terikat langsung secara *intercalating* pada *double stranded nucleic acids* DNA. Agar ikatan yang terjadi hanya mencerminkan ikatan terhadap DNA, maka diberikan *RNA-nase* sebelum pulasan guna menghilangkan RNA. Kemudian dilewatkan ke *sensing point* dengan mendapat tembakan sinar laser yang mempunyai eksitasi panjang gelombang 488 nm.

Di samping 2 pulasan tersebut terdapat beberapa pulasan lain yang digunakan pada flowsitometri tergantung pada substansi yang akan

diukur serta eksitasi panjang gelombang sumber cahaya.

b. Sitometrik statik

Salah satu teknik analisis sitometri statik DNA adalah *scil-image DNA cytometry*. Prinsip sitometri statik adalah mengukur kandungan DNA dengan menilai absorpsi DNA yang terpulas berdasar prosedur Feulgen-Schiff. Mula-mula dilakukan hidrolisis asam agar basa purin dilepas dari DNA. Kemudian grup aldehyd dari deoksiribosa ditampilkan dengan aldehyd spesifik dari reagen Schiff, kemudian inti sel tunggal yang telah dipulas tersebut dilihat dengan mikroskop cahaya. Nilai kandungan DNA tiap sel diukur berdasarkan absorpsi cahaya. *Image* yang didapat oleh sistem komputer akan diproses dan hasil pengukuran disajikan dalam bentuk histogram. Histogram dari sejumlah sel yang diukur mencerminkan kandungan DNA (aksis) dan jumlah sel yang dianalisis (ordinat). Pada penelitian ini diukur kandungan DNA pada sekitar 500 sel epitel folikel tiroid yang berada dalam sediaan sitologi BAJAH.

Keuntungan teknik sitometrik statik DNA adalah kemampuannya untuk mengukur kandungan DNA pada sediaan hapus sitologi maupun jaringan. Pada layar monitor kelompok sel yang dianalisis dapat dipantau bentuk maupun ukurannya secara mikroskopik, sehingga kelompok sel non-neoplastik dapat dieliminasi. Gambaran histogram akan mencerminkan hanya sel neoplastik tanpa tercampur sel lainnya yang tidak ingin diukur. Kemampuan ini tidak didapatkan pada metode flowsitometri yang sulit menghindari tercampurnya suspensi dengan kelompok sel yang tidak ingin diukur pada jaringan tersebut. Dalam hal ini eliminasi dapat

dilakukan dengan menggunakan kontrol jaringan histopatologi balok parafin tersebut.

Kerugian sitometri statik adalah lamanya waktu pemeriksaan. Pemeriksaan sitologi statik DNA membutuhkan waktu 2-5 jam tiap sediaan, sangat berbeda dengan flowsitometri yang berlangsung sangat cepat.

2.5.2 Siklus Sel

Siklus sel adalah interval antara titik tengah mitosis pada sel sampai dengan titik tengah mitosis pada anak sel hasil pembelahan. (Lipkin, 1971).

a. Berbagai fase dalam siklus sel

Untuk kelangsungan hidup organisme, sel membelah diri membentuk sel baru. Proses pembelahan sel ini ada yang dapat dilihat dengan mikroskop, tetapi ada fase yang tidak dapat dilihat dengan mikroskop. Fase yang tidak dapat dilihat dengan mikroskop adalah fase sebelum dan sesudah fase mitosis (fase M). Fase yang dapat dilihat dengan mikroskop adalah fase pembelahan inti sel (mitosis) dan pembelahan sitoplasma (sitokenesis). Kedua proses ini dikelompokkan dalam fase M dalam siklus sel.

Sebelum masuk ke fase M untuk mengadakan pembelahan inti sel dan sitoplasma, inti sel mempersiapkannya dengan cara menggandakan kandungan inti sel. Penggandaan kandungan inti sel ini dilakukan guna membentuk 2 buah sel baru (*new daughter cells*) yang identik. Proses ini berlangsung dalam fase antara 2 mitosis (*interfase*). Sepanjang *interfase* persiapan pembelahan sel berlangsung, tetapi proses ini tidak dapat dilihat dengan mikroskop. Dengan demikian secara umum siklus sel dapat dibagi dalam fase mitosis (M) dan *interfase*.

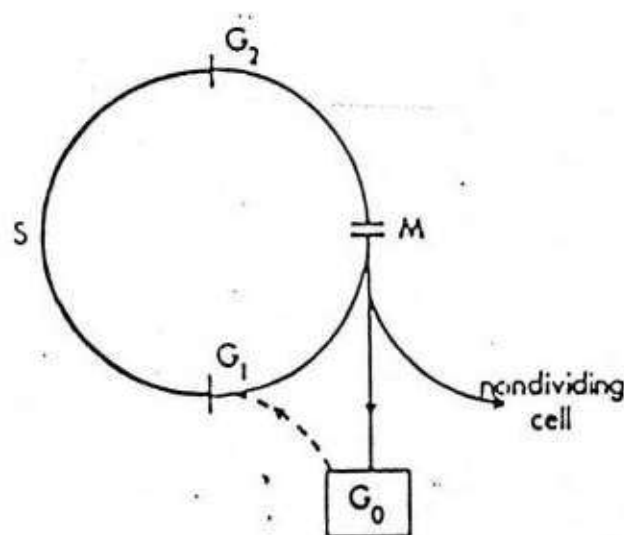
Pembagian subdivisi *interfase* muncul setelah laporan penelitian Howard dan Pelc. Howard dan Pels (1953) berhasil membuktikan bahwa dalam *interfase* terjadi proses replikasi DNA. Menggunakan metode otoradiografi, Howard dan Pelc dapat mengidentifikasi ikatan radioaktif fosfor dalam DNA yang baru disintesis. Sintesis DNA adalah replikasi DNA di dalam inti sel. Proses sintesis DNA ini berjalan singkat, tidak berlangsung sepanjang waktu interfase. Jadi terdapat fase gap, yang terdiri atas fase G^1 dan G_2 . Fase G_1 dimulai setelah akhir fase M sampai fase sintesis (S) dimulai, sedangkan fase G_2 berawal pada akhir fase S sampai mulainya fase M. Dengan demikian siklus sel berlangsung terus-menerus dari fase M, G_1 , G_2 , M dan seterusnya.

Pada fase M, pembelahan inti sel dan sitoplasma dapat digolongkan dalam urutan sebagai berikut: *profase*, *anafase*, *metafase* dan *telofase*. Setelah fase M selesai, dihasilkan sel baru (anak sel = *daughter cell*). Tidak semua sel baru ini kembali ke siklus sel melalui fase G_1 . Sebagian sel baru berdiferensiasi menjadi sel jenis lain. Sebagian sel baru lainnya tidak tumbuh./membelah diri, berada dalam fase G_0 . Diduga setelah fase M berakhir, kelompok sel baru akan masuk ke fase G_1 . Pada awal fase G_1 terdapat titik R (*restriction point*) yang berfungsi sebagai mekanisme kendali. Apabila kelompok sel baru berhasil melewati titik, R, sel akan masuk ke fase G_1 . Kelompok sel yang tidak mampu melewati titik R akan masuk ke fase G_0 , dan sel akan beristirahat serta tidak membelah.

Sel pada fase G_0 pada suatu saat akan dapat diaktifkan kembali, masuk ke fase G_1 dan mengikuti siklus pembelahan sel. Fenomena sel hati yang cepat berkembang kembali setelah dilakukan operasi pengangkatan

sebagian jaringan hati merupakan contoh pengaktifan kembali sel hati yang berada dalam fase G_0 . Sel hati termasuk sel yang mampu berada dalam fase G_0 dalam jangka waktu yang panjang. Dalam hubungannya dengan sintesis DNA dan mitosis, populasi sel pada mamalia dapat dibagi dalam 3 kelompok sel.

- a). Sel yang membelah terus-menerus.
- b). Sel yang meninggalkan siklus, akan tetapi akan dapat mensintesis DNA lagi dengan rangsang tertentu (sel dalam fase G_0)
- c). Sel yang meninggalkan siklus secara permanen dan akan mati tanpa dapat membelah lagi (*non-dividing cells*).



GAMBAR 2.6 BERBAGAI FASE DALAM SIKLUS SEL

Sumber: Lipkin M. (1971)

Fase M merupakan fase yang sangat singkat. Dalam fase ini terjadi mitosis dan sitokinesis, sedangkan aktivitas biosintesis dalam fase ini berjalan

sangat lambat. Sel baru yang terbentuk pada fase M, memasuki *interfase* yang tak dapat dilihat dengan mikroskop. *Interfase* terbagi atas 3 fase, yaitu fase G_1 , S dan G_2 .

Permulaan *interfase* disebut fase G_1 . Dalam fase G_1 terjadi proses biosintesis yang sangat cepat guna mempersiapkan sintesis DNA pada fase S. (Lipkin, 1971) Pada fase ini disintesis RNA dan protein yang diperlukan untuk sintesis DNA.

Fase S diawali dengan dimulainya sintesis DNA dan berakhir pada saat DNA inti sel telah menjadi ganda, dalam hal ini DNA dalam kromosom telah replikasi. Dengan replikasi DNA, tiap kromosom saat ini mengandung *identical sister chromatids*. Sepanjang fase S ini, jumlah kandungan DNA meningkat sampai menjadi 2 kali.

Pada saat jumlah kandungan DNA telah 2 kali lipat, sel akan melakukan pembelahan menjadi 2 sel baru yang identik (fase M). Tetapi sebelum memasuki fase M, sel berada dalam fase G_2 yang berakhir pada saat mitosis dimulai. Pada fase G_2 ini DNA sudah tidak dibuat lagi, tetapi pembuatan RNA berjalan terus guna persiapan mitosis. Jumlah kandungan DNA pada fase G_2 maupun fase M saat pembelahan sel berlangsung adalah 2 kali lipat kandungan sel induk.

Fase M dimulai dengan pembelahan inti sel (*profase, metafase, anafase* dan *telofase*), kemudian diikuti dengan pembelahan sitoplasma (sitokinesis). Terjadi sel baru yang identik, masing-masing dengan kandungan DNA yang sama dengan sel induk pada G_1 .

Pada awal fase M kromosom yang telah mengalami replikasi dapat dilihat

dengan mikroskop cahaya. Sampul inti sel (*nuclear envelope*) akan pecah, kandungan inti sel terbagi menjadi 2 bagian. Terjadi pembagian *sister chromatids* yang masing-masing akan dibungkus kembali oleh sampul inti sel. Akhirnya terjadi sitokinesis yang mengakhiri fase M. Selanjutnya masing-masing sel baru memulai siklus sel berikutnya.

E. Waktu yang diperlukan siklus sel

Berdasarkan waktu yang diperlukan siklus sel, Messier dan Leblond (1960) membagi sel dalam 3 tipe:

- a). Tipe statik, contohnya sel neuron
- b). Tipe ekspansi lambat misalnya sel otot, jaringan ikat, hati, dan ginjal.
- c). Tipe cepat diperbarui, misalnya paru, kornea, epidermis, elemen darah, dan gastrointestinal.

Waktu yang diperlukan pada tiap fase (G_1 , S, G_2 , M) berbeda untuk tiap jenis sel, tetapi untuk tipe yang sama variasinya sangat kecil. Variasi waktu terbesar adalah pada fase G_1 . Pada sel yang siklusnya panjang maka perpanjangan waktu terletak pada fase G_1 . Sebaliknya pada sel yang siklusnya singkat (misalnya sel telur), fase G_1 sangat pendek. Pada embrio binatang terjadi pembelahan yang sangat cepat. Siklus sel bisa berlangsung dalam 1 jam tanpa terdapat fase G_1 . (Gavosto & Pileri, 1971). Waktu yang diperlukan selama interfase (fase G_1 , fase S dan fase G_2) umumnya 90% atau bahkan lebih dari seluruh waktu siklus sel. Pada populasi sel normal, waktu yang dipergunakan fase M sangat singkat, mulai kurang dari 1 jam sampai dengan beberapa jam. Demikian pula fase G_2 walaupun lebih lama dibanding fase M, biasanya hanya berlangsung selama beberapa jam saja.

Waktu G_2 memanjang secara bervariasi pada pemberian antimetabolit, sel dalam kultur jaringan atau sel yang menjadi ganas (Celis & Celis, 1985).

Fase S biasanya lebih lama dibanding fase G_2 . Lamanya fase S pada binatang rodent berkisar 6-8 jam, sementara pada jaringan manusia normal berkisar 10-20 hari. Fase S ini akan memanjang pada sel neoplastik (Gavosto & Pileri, 1971).

c. Regulasi siklus sel

Siklus sel merupakan suatu proses yang terorganisasi dengan sangat baik, terbagi dalam beberapa sekuens, diregulasi oleh berbagai jalur biokimia secara bertahap yang juga berfungsi sebagai kendali waktu. Beberapa regulator siklus sel adalah: *cyclin*, *statin*, *prohibitin* dan *TGF beta*.

Menurut Hall (1991) *cyclin* adalah kelompok protein yang berfungsi mengaktifkan aktivitas kinase enzim regulator seperti *p34cdc2*. Siklus sel dapat dianggap sebagai suatu siklus fosforilasi. Jumlah *cyclin* yang meningkat akan menyebabkan peningkatan aktivitas kinase dan menghasilkan peningkatan fosforilasi protein tertentu yang berperan pada mitosis. Degradasi *cyclin* secara cepat pada akhir mitosis merupakan tanda defosforilasi. Dibuktikan bahwa *cyclin* berperan dalam regulasi fase G_1 ke S dan fase G_2 ke M.

Statin adalah antigen spesifik yang merupakan produk gen penghambat pertumbuhan (Wang, 1985). Mekanisme kontrol proliferasi sel melibatkan mekanisme penghambat pertumbuhan. Melalui reaksi antigen-antibodi, Wang et al. (1985) berhasil mengidentifikasi *statin* yang diekspresi kelompok sel fase G_0 . Bissonette dan Wang (1990) melaporkan keberhasilan

imunoreaksi *statin* dalam mengidentifikasi kelompok sel G_0 pada jaringan manusia. Imunoreaksi *statin* pada jaringan mampu mengidentifikasi daerah sel proliferasi dan daerah sel non-proliferasi (G_0). Kemampuan deteksi ini bermanfaat dalam menilai potensi kelompok sel dalam suatu jaringan neoplasma.

Pada tahun 1990, Laiho et al. menunjukkan bahwa *TGF beta* mampu mencegah terjadinya fosforilasi produk gen retinoblastoma dan *arrest cell* pada fase akhir G_1 . Produk gen retinoblastoma terekspresi pada semua sel normal. *TGF beta* berfungsi sebagai *negatif regulator of growth*. Hambatan terhadap pertumbuhan ini terjadi pada fase akhir G_1 .

Pada tahun 1991, Nuell et al. Berhasil mengidentifikasi suatu gen yang mampu mengekspresikan *prohibitin*. *Prohibitin* adalah suatu *272 amino acid protein* yang diekspresikan oleh sel-sel G_0 .

d. Siklus dan aktivitas proliferasi sel neoplastik

Pola siklus sel pada neoplasma umumnya sesuai dengan siklus normal, tetapi dapat ditemukan fase S yang memanjang akibat mitosis yang berlebihan. Jumlah sel yang mengalami mitosis lebih banyak. Fase S merupakan fase mempersiapkan diri untuk mitosis. Memanjangnya fase S mencerminkan terjadinya peningkatan aktivitas proliferasi sel.

2.5.2 Aktivitas proliferasi sel

a. Onkogen dan produknya

Studi patologi molekuler mengenai karsinogen dilakukan secara intensif pada dasawarsa terakhir. Kajian molekuler pada sel normal dan sel

neoplastik menunjukkan peran onkogen terhadap timbulnya karsinoma.

Onkogen adalah suatu gen yang telah mengalami transformasi dari proto onkogen pada sel normal menjadi sel gen sel kanker. Ada 2 jenis onkogen yaitu eksogen dan endogen. Onkogen virus (*v-onc*) tergolong eksogen, sedangkan onkogen seluler (*c-onc*) adalah onkogen endogen yang merupakan perubahan dari proto-onkogen (*p-onc*).

Proto-onkogen merupakan gen yang terdapat pada sel normal dengan ekspresi yang normal. *P-onc* dapat berubah menjadi *c-onc* akibat pengaruh bahan muatan seperti karsinogen kimia, radiasi. Perubahan *p-onc* menjadi *c-onc* dapat terjadi akibat proses alamiah yaitu perubahan akibat insersi, delesi, penataan kembali gen atau mutasi titik. Akan tetapi perubahan alamiah ini sangat kecil frekuensinya di samping kemungkinan timbulnya *gene repair*.

P-onc dapat mengalami proses transduksi akibat virus yang bergabung pada sekuens gen normal (*v-onc*). Melalui proses infeksi, *v-onc* menyebar menginfeksi sel lainnya. Terjadi *v-onc* yang mempunyai kontrol terhadap sel yang sama sekali baru, yaitu ekspresi abnormal gen *v-onc*. Timbul neoplasma yang tak dapat dikontrol pertumbuhannya.

Sampai saat ini dikenal 4 macam *v-onc*, yaitu *retrovirus*, *adenovirus*, *papovavirus* dan *herpesvirus*. Onkogen yang teridentifikasi sampai saat ini sekitar 20 *v-onc* dan 40 *c-onc* pada berbagai karsinoma.

b. Faktor pertumbuhan dan reseptornya

Perubahan gen dan ekspresi abnormal protein akan mengubah proliferasi sel dan diferensiasinya. Dalam hal ini neoplastik mampu menghasilkan

protein yang dapat merangsang dirinya sendiri (*autocrine*). Sel neoplastik mampu menyediakan faktor pertumbuhan (*growth factor-GF*) dan reseptornya sendiri, sehingga tidak tergantung pada *GF* eksogen. Dengan demikian sel neoplastik dapat berkembang secara otonom.

Menurut Sporn & Todato (1980) fenomena okogen *v-sis* mengkode rantai β *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) menunjukkan kebenaran teori tumorigenesis yang diduga merupakan *autocrine stimulation of a cell by production of its own GF*. Onkogen retrovirus *erb-B* mengkode reseptor *Epidermal Growth Factor* (EGF), kemudian akan mengaktifkan tirosin kinase intraseluler. Pada kasus *non-viral induced tumor* telah dapat dibuktikan bahwa produksi *autocrine GF* merupakan penyebab pertumbuhan yang berlebihan. Beberapa *autocrine loop* mempunyai spesifikasi pada organ-organ tertentu, misalnya bombesin diproduksi oleh karsinoma sel kecil paru, *Transforming Growth Factor* (TGF) α pada tumor epitelial. (Wynford-Thomas, 1991). Ekspresi berlebihan reseptor GF menyebabkan pertumbuhan otonom yang tak terkendali.

Terdapat 2 masalah penting pada pertumbuhan neoplasma yaitu abnormalitas struktur dan ekspresi berlebihan reseptor normal. Kadang-kadang tidak ditemukan abnormalitas struktur (gen), tetapi amplifikasi gen. Contoh amplifikasi gen adalah pada onkogen *erbB2* yang menyebabkan adenokarsinoma mamma tanpa kelainan struktur kualitatif pada *point mutation* (Slamon et al 1987; Yokota et al 1986; Falck et al 1989; Leimone et al 1990). Menurut Kraus et al, (1989) ditemukan onkogen *erbB3* menyebabkan ekspresi berlebihan reseptor pada karsinoma mamma.

GF merupakan protein penting untuk pertumbuhan sel normal. GF dan

reseptornya merupakan produk proto-onkogen. Ikatan GF dengan reseptornya mampu mengaktifkan sel dalam fase istirahat (G_0) untuk masuk ke siklus sel. Pengaktifan ini tercakup dalam proses *signal transduction* (ST) yang akan menyebabkan pengaktifan gen dan meningkatkan transkripsi *mRNA*. GF merupakan glikopeptida yang menginduksi proliferasi sel. Tiadanya GF menyebabkan sel berada dalam fase G_0 , bahkan akan mati.

Beberapa macam GF telah dapat diidentifikasi, yaitu *Epidermal growth factor* (EGF), *Platelet-derived growth factor* (PDGF), *Insulin-like growth factor* (IGF), *Fibroblast growth factor* (FGF), *Colony stimulating growth factor* (CSF) dan *Transforming growth factor* (TGF).

GF yang paling awal diketahui adalah *epidermal growth factor* (EGF) sebagai komponen mitogen berasal dari ekstrak kelenjar submaksila tikus (Cohen, 1962). EGF adalah polipeptida dengan BM 6 kDa, terdiri atas 53 asam amino. EGF menstimulir membukanya kelopak mata dan erupsi gigi tikus yang baru lahir. Kemudian ternyata EGF tidak hanya spesifik terhadap pertumbuhan epidermal saja tetapi juga terhadap berbagai tipe sel lain seperti sel jaringan ikat. EGF disintesis pada kelenjar submaksila dan ginjal tikus.

Efek mitogen serum pada kultur sel (terutama mesenchym) terdapat pada *platelet-derived growth factor* (PDGF). Pada trombosit, PDGF merupakan polipeptida heterodimerik rantai α (14-18 kDa) dan rantai β (16 kDa) yang dihubungkan dengan rantai sulfida. PDGF dilepaskan oleh trombosit. PDGF berperan pada penyembuhan luka.

Insulin dikenal sebagai GF untuk *cultivated cells*, *Insulin-like growth*

factor (IGF) 2 macam yaitu IGF-1 yang identik dengan somatomedin C dan IGF-2 yang identik dengan somatomedin A. IGF-1 terdiri atas 70 asam amino, sedangkan IGF-2 terdiri atas 67 asam amino.

Fibroblast growth factor (FGF) terdapat pada ekstrak kelenjar hipofisis dan otak, merupakan 14-18 kDa dan berfungsi menstimulir sel fibroblas, endotel dan kondrosit, terutama menginduksi angiogenesis.

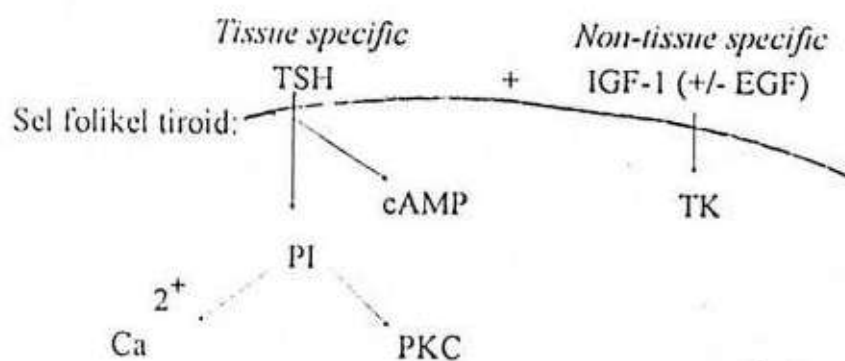
Colony stimulating factor (CSF) mempunyai potensi untuk menginduksi pertumbuhan koloni dan maturasi sel pada kultur agar. CSF mempunyai BM 14-18 kDa, terdiri atas CSF-1 (*granulosit*), CSF-2 (*monosit dan granulosit*), granulosit CSF, multi CSF (*Interleukin-3 = IL-3*) *T-cell growth factor* (TCGF atau interleukin-2 (IL-2) merupakan glikoprotein dengan BM 15 kDa mempunyai efek mengaktifkan limfosit T (*sel helper*) serta menginduksi limfosit *T killer*.

Transforming growth factor (TGF) terdapat dalam 2 bentuk yaitu TGF α dan TGF β (Moses et al.) TGF α suatu peptida 5,4 kDa strukturnya sangat dekat dengan EGF, sedangkan TGF β yang merupakan protein homodimerik 25 kDa tidak menunjukkan hubungan dengan TGF α . TGF α dan EGF mempunyai reseptor bersama. Diduga EGF α merupakan bentuk embrio EGF, karena TGF α terdapat pada tumor embrio tikus. Peran fisiologik TGF β belum jelas, di samping merangsang atau menghambat proliferasi sel-sel tertentu juga mengendalikan aktivitas GF lainnya.

Bombesin adalah tetradekapeptida yang terdapat pada kulit katak dan merupakan mitogen pada beberapa tipe sel tumor.

c. Faktor pertumbuhan yang berperan pada proliferasi sel epitel folikel kelenjar Tiroid.

Menurut Stringer dan Wynford-Thomas (1990), proliferasi sel epitel kelenjar tiroid dikendalikan oleh *tissue specific growth factor* dalam hal ini TSH, dan satu atau lebih *non-tissue specific factor* (IGF-1 dengan/tanpa EGF). Secara umum, proliferasi sel pada mammalia dikendalikan oleh *non-tissue specific factor* yaitu IGF-1 dengan/tanpa EGF, kemudian pada sel yang berdiferensiasi dilanjutkan oleh *tissue spesific growth factor*, dalam hal ini *Thyroid Stimulating Hormon* (TSH). Pengendalian pertumbuhan oleh IGF-1 (+/- EGF) dilakukan melalui aktivitas tyrosin kinase, sedangkan faktor spesifik TSH melalui *cAMP* dan *PI pathway*.



GAMBAR 2.7 MODEL PENGENDALIAN PROLIFERASI SEL EPITEL FOLIKEL KELENJAR TIROID

Sumber: Stringer dan Wynford-Thomas (1990)

d. Metode analisis aktivitas proliferasi sel

Untuk menganalisis aktivitas proliferasi sel dapat digunakan berbagai metode berikut ini:

a) Mengevaluasi *labelling index* (LI) dan lamanya fase S, dengan:

1. Melabel dengan H_3 *thymidine*.

Howard dan Pelc (1953) dengan menggunakan H_3 *thymidine labelling* berhasil mengidentifikasi terdapatnya fase S dalam *interfase*. H_3 -*thymidine* ini secara spesifik terikat ke dalam DNA yang disintesis setelah dilakukan injeksi. Teknik analisis proliferasi sel dengan menggunakan H_3 -*thymidine* tidak dapat dilakukan pada manusia karena bersifat radioaktif.

2. Melabel dengan *Bromodeoxyuridine* (BrdU)

Gratzner (1982) serta Dolbeare et al. (1983) mengembangkan teknik pengukuran kinetik sel dengan BrdU yang mengalami penggabungan dengan DNA. BrdU bukan senyawa radioaktif sehingga secara etik dapat dibenarkan penggunaannya pada manusia. BrdU tidak toksik pada dosis yang memungkinkan studi kinetik sel. Penggunaan BrdU dapat untuk mengukur LI dan lamanya fase S dengan biopsi tunggal setelah diinjeksikan.

b). Mengenal protein yang diekspresi sel proliferasi dan non-proliferasi:

1. Antibodi monoklonal Ki-67 (pada sediaan beku/segar).

Pembelahan sel secara aktif memproduksi sejumlah protein yang khas. Hal ini dapat dimanfaatkan sebagai petanda antigen untuk

studi proliferasi sel. Gerdes et al. (1983) melaporkan suatu *murine monoclonal antibody* yang dapat mengenal antigen inti sel yang terekspresi pada semua fase siklus sel kecuali pada fase G_0 . Antibodi monoklonal ini disebut Ki67. Apabila sel dalam fase G_0 ditransformasi agar masuk ke dalam siklus menjadi sel yang berproliferasi (misalnya limfosit distimulasi dengan phytohemagglutinin A), maka timbul antigen tertentu pada inti sel. Antigen yang timbul ini dapat dideteksi oleh Ki67. Penelitian Gerdes et al, 1983 membuktikan bahwa antigen Ki67 terdapat sepanjang siklus sel, kecuali pada sel yang berada pada fase G_0 . Apabila sel yang berproliferasi tersebut dirangsang agar masuk ke fase G_0 (misalnya sel HL-60 direaksikan dengan *phorbol ester*), maka reaksi dengan antibodi monoklonal Ki67 menjadi negatif. Ini menunjukkan bahwa sel pada fase G_0 tidak mengandung antigen Ki 67. (Gerdes et al, 1983, 1984)

2. *Proliferative cell nuclear antigen (PCNA)*.

Protein lain yang diekspresi oleh sel proliferasi adalah *proliferative cell nuclear antigen (PCNA)*. Menurut Bravo et al, (1987) dan Prelich et al. (1987) PCNA merupakan suatu *auxiliary protein of DNA polymerase delta*. PCNA merupakan protein inti sel non-histone (BM 36 kD) yang tingkat sintesisnya mempunyai korelasi langsung dengan proliferasi sel pada sintesis DNA. Level PCNA meningkat dalam inti sel sepanjang fase G_1 akhir menjelang terjadinya sintesis DNA, menjadi maksimal pada fase S kemudian menurun pada fase G_2 dan M.

Studi Celis dan Celis (1985) menunjukkan bahwa distribusi PCNA pada fase S sesuai dengan gambaran yang ditunjukkan oleh otoradiograf H_3 thymidine labelling. Sepanjang fase G_1 , pulasan PCNA tampak lemah. Peningkatan pulasan mulai timbul pada awal fase S, pola granular PCNA menyebar ke seluruh inti sel kecuali nukleoli. Pola pulasan ini berjalan sepanjang fase S dan intensitas pulasan makin kuat. Pada akhir fase S menjelang sintesis DNA maksimum, distribusi PCNA tampak sebagai pola berbagai titik dalam inti sel. Akhirnya terdapat struktur globuler yang terpusat pada nukleoli. Kemudian intensitas pulasan melemah dan menjadi sangat lemah pada fase G_2 dan M.

Antibodi monoklonal (PC10) dapat mengenal PCNA pada sediaan sayatan balok parafin Robbins et al (1987) menggunakan metode imunoperoksidase *Avidin Biotin Complex* guna mengevaluasi PCNA dan distribusi pada berbagai tumor solid manusia.

- c). Mengevaluasi kandungan DNA inti sel pada fase S siklus sel:

Analisis kandungan DNA inti sel pada fase S siklus sel mencerminkan aktivitas proliferasi sel. Pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan metode flowsitometri atau sitometri statik

- d). Mengevaluasi aktivitas *nucleolar organizer regions* (NORs)

Menganalisis aktivitas proliferasi sel dapat dilakukan dengan pemeriksaan reaksi Ag dengan NORs (AgNORs).

e. Nucleolar organizer regions (NORs)

Dalam inti sel terdapat paling sedikit satu nukleolus. Pada sel manusia, regio kromosom yang berhubungan dengan pembentukan nukleolus terletak pada lengan pendek kromosom akrosentrik 13, 14, 15, 21 dan 22 (kelompok D dan G). (Ferguson dan Smith, 1964), Nukleolus terbentuk di sekitar *loop of DNA* yang disebut *nucleolar organizer regions* (NORs). Menurut Alberts et al, (1983) pada NORs terdapat sekuens DNA yang berfungsi mengkode sintesis RNA. Kemampuan NORs dalam menentukan produksi ribosom 18S dan 28S telah dibuktikan dengan studi hibridisasi *in situ* dengan menggunakan RNA yang dilabel (Henderson et al, 1972; Hsu et al, 1975 dikutip oleh Ruschoff et al, 1989).

Protein yang mempunyai hubungan dengan NORs (*NORs associated proteins* = NORAPs) tersusun atas beberapa protein non-histon, terutama nukleolin (C_{23}) dan *RNA polymerase I* (RP-I). Nukleolin diduga berfungsi untuk regulasi RP-I sehingga sangat diperlukan dalam transkripsi rRNA. Menurut Hernandez et al. (1986) berbagai protein yang terdapat pada NORs adalah:

- a). Protein AgNORs yaitu protein non-histon yang berhubungan dengan NORs, dan terpulau dengan pulasan Ag. Ikatan Ag berhubungan dengan protein gugus karboksil atau yang mengandung sulfur. Fiksasi dengan menggunakan ion merkuri, dikromat atau asam pikrat akan menghapuskan reaksi AgNORs akibat oksidasi. Sebaliknya fiksasi formalin, alkohol dan aseton akan meningkatkan hasil pulasan. (Ruschoff et al, 1989). Protein AgNORs berperan dalam dekondensasi, transkripsi dan maturasi rRNA. Dengan demikian

pulasan AgNORs dapat merupakan petanda (*marker*) terhadap aktivitas transkripsi rDNA.

- b). Protein 100 kD yang mempunyai peran dalam sintesis rRNA (bagian yang terletak pada dens-fibriler) dan maturasi prekursor 45S (bagian yang terletak pada komponen granuler). Protein ini dapat dideteksi dengan pulasan imun.
- c). Protein 80 kD terletak pada pusat fibriler, tetapi tidak ditemukan pada komponen granuler. Peran protein ini belum diketahui.

Protein lain yang dapat diisolasi dari ekstrak nukleolus dan terpulas oleh Ag adalah protein B23, 90kD, fosfoprotein pp 135 dan pp 105. Fungsinya belum diketahui. (Ruschoff, 1989).

Perubahan nukleolus pada neoplasia adalah ukuran membesar, bentuk menjadi ireguler, marginasi letak ke bagian perimeter inti sel. Seringkali jumlahnya meningkat. (Haguenau, 1969; Robbins & Angel, 1976; Ghadially, 1982). Transformasi sel neoplastik ditandai adanya peningkatan sintesis protein. (Oberling & Bernhard, 1961; Hubbel & Tsu, 1977). (Ruschoff et al., 1989) Dengan demikian peningkatan jumlah protein yang berhubungan dengan NORs (NORAPs) menggambarkan peningkatan transkripsi rRNA. Gambaran ini mencerminkan peningkatan aktivitas proliferasi sel.

Nukleolus merupakan tempat rDNA pada sel *interfase*, yang disebut *fibrillar centres* dan komponen sekitarnya yang padat. Banyak NORAPs terlokalisasi disekitarnya dan berperan pada kondensasi dan transkripsi rRNA. Komponen granuler di sekitarnya dibuat dari *ribonucleoprotein* yang berhubungan untuk maturasi produk transkripsi.

Keberadaan NORAPs, yang juga berarti NORs, berhasil divisualisasikan pada tahun 1980 oleh Howell dan Black dengan menggunakan teknik AgNORs. *Argyrophillia-NORAPs*, protein C_{23} (nukleolin), B_{23} , *RNA polymerasi I* dan fosfoprotein lain (Fakan dan Hernandez-Verdun, 1986; Jordan, 1987; Crocker, 1988). *Argyrophilia* ini kemungkinan merupakan hasil kandungan *high sulphhydryl and disulphide* seperti gugus karboksil (Buys dan Osinga, 1984). NORs pada interfase berhubungan dengan *nucleolar fibrillar centre* dan *dense fibrillar component* di sekitarnya seperti yang dibuktikan adanya *argyrophillia* oleh Ploton et al. (1984) serta Fakan dan Hernandez-Verdun (1986) pada pemeriksaan mikroskop elektron.

Menurut Valente et al. (1991) jumlah, ukuran dan distribusi NORs mencerminkan aktivitas sel. Keadaan ini dapat digunakan sebagai pembeda aktivitas proliferasi pada proses jinak ataupun ganas. NORs berukuran kecil, jumlah banyak dan tersebar menunjukkan sel yang sangat aktif sehingga kemungkinan besar merupakan lesi ganas. Sedangkan NORs berukuran besar, jumlah sedikit, berkelompok (*cluster distribution*) mencerminkan sel yang kurang aktif sehingga kemungkinan besar merupakan lesi jinak. Pemeriksaan AgNORs telah diteliti manfaatnya sebagai pembeda pada *nevocellular nevi* dengan melanoma (Crocker dan Skilberg, 1987), limfoma non Hodgkin (Crocker dan Nar, 1987), tumor kulit (Egan et al, 1988), lesi mesotelial pleura (Ayres et al, 1988) dan karsinoma sel kecil paru (Crocker et al., 1988)

BAB 3

HIPOTESIS

Kerangka Konsep

Dalam penelitian ini terdapat 3 konsep, yaitu konsep morfologik pola arsitektur sel, morfometrik dan morfofungsi sel. Konsep morfologik yang merupakan dasar diagnosis sitologik BAJAH NT mempunyai masalah yaitu sulit mendiagnosis AF, KF serta sebagian SA oleh karena gambaran morfologik yang serupa, sehingga ketepatan diagnosis sitologik BAJAH NT menjadi berkurang. Pemecahan masalah dengan melakukan pendekatan berdasar konsep morfometrik dan morfofungsi sel.

Perubahan neoplastik ditandai dengan perubahan ukuran dan bentuk yaitu anisositosis, sel menjadi pleiomorf, rasio nukleositoplasmik meningkat. Perubahan ini akan dianalisis dengan melakukan kuantifikasi ukuran dan bentuk inti sel (pendekatan morfometrik, yaitu perubahan ukuran (luas, diameter, perimeter, aksis terpendek dan aksis terpanjang) serta perubahan bentuk (rasio aksis, *form Ar*, *form Pe*, NCI, CR dan NR) inti sel.

Di samping itu sel menjadi hiperkromatik, mitosis kemudian sel mampu mengadakan invasi dan metastasis. Perubahan ini akan dianalisis dengan melakukan kuantifikasi perubahan kandungan DNA (ploidi), analisis siklus sel serta aktivitas proliferasi sel. Pendekatan ini disebut pendekatan morfofungsi sel.

Dengan demikian hipotesis penelitian ini adalah:

Pendekatan morfometrik dan morfofungsi sel dapat meningkatkan ketepatan diagnosis sitologik biopsi aspirasi jarum halus nodul tiroid dibanding dengan pendekatan morfologik pola arsitektur sel.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Dalam penelitian ini terdapat beberapa konsep, yaitu konsep morfologik pola arsitektur sel, konsep morfometrik serta konsep morfofungsi sel. Konsep morfologik pola arsitektur sel yang merupakan dasar diagnosis BAJAH NT ternyata mempunyai masalah yaitu kesulitan membedakan sebagian kasus SA dengan neoplasma jinak AF dan neoplasma ganas KF kelenjar tiroid. Pemecahan masalah dilakukan dengan mengadakan pendekatan morfometrik dan morfofungsi sel. Berbagai konsep ini mempunyai variabel berupa besaran terukur sehingga dapat dianalisis secara statistik. Penelitian dilakukan secara observasional (*cross-sectional/transversal analytic*), selanjutnya untuk uji hipotesis dilakukan penelitian eksperimental semu.

4.2 Populasi, Sampel dan Unit Analisis

Populasi pada penelitian ini adalah penderita NT yang diagnosis histopatologiknya berupa SA, AF, KF, KP dan KA. KM tidak diikuti sertakan dalam penelitian ini karena karsinoma jenis ini berasal dari sel parafolikuler. LNH tiroid juga tidak diikuti sertakan dalam penelitian oleh karena tidak berasal dari sel epitel folikel. Kelainan non neoplastik selain SA juga tidak diikuti sertakan oleh karena gambaran sitologik BAJAH yang menimbulkan kesulitan diagnosis adalah kelompok struma adenomatosa.

Sampel penelitian berasal dari populasi NT yang diperiksa di laboratorium

Patologi Anatomi di Semarang, dalam kurun waktu 8 tahun (1985-1992). Hanya kasus yang dilakukan tindakan BAJAH dan tiroidektomi yang diteliti. Terhadap sampel dilakukan pemeriksaan BAJAH dan operasi pengangkatan jaringan tiroid sehingga didapat kelompok sel epitel folikel tiroid sebagai unit analisis. Sampel dibagi dalam 3 kelompok unit analisis.

Unit analisis ini didiagnosis dengan pendekatan morfologik pola arsitektur sel, kemudian dilakukan perlakuan dengan: analisis morfometrik bentuk, ukuran inti, dan jarak antar sel epitel folikel tiroid serta pendekatan morfofungsi sel dengan analisis kandungan DNA pada inti sel, analisis siklus sel dan analisis aktivitas proliferasi sel epitel folikel tiroid. Dengan demikian metode penelitian ini adalah eksperimental semu.

Sebagai *gold-standard* adalah diagnosis histopatologik jaringan hasil tiroidektomi (berdasar *Histological Typing of Thyroid tumours*, WHO, 1984)

4.3 Materi Penelitian

4.3.1 Cara pengambilan materi penelitian

Sediaan sitologi didapat dengan melakukan BAJAH pada NT dengan cara yang lazim (Lowhagen). Aspirat paling sedikit 2 buah sediaan hapus, difiksasi dengan alkohol 96% selama 15 menit, dipulas dengan metode Papanicolaou. Kemudian didiagnosis dengan menggunakan mikroskop cahaya. Pendekatan diagnosis sitologik BAJAH ini didasarkan pada konfigurasi sel epitel folikel yang teraspirasi (pendekatan morfologik pola arsitektur sel).

4.3.2 Besar sampel

a. Besar sampel penelitian

Besar sampel ditentukan sebagai berikut (Pocock S.J, 1983):

$$N = \frac{p_1 (100-p_1) + p_2 (100-p_2)}{(p_1 - p_2)^2} f_{(\alpha, \beta)}$$

Apabila sensitivitas yang baru (p_1) = 98%, dan sensitivitas penelitian lama (p_2) = 82%

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.1$$

$$f(0.05, 0.1) = 10.5$$

Maka perhitungan jumlah kasus (sampel) minimal:

$$N = \frac{98 (100-98) + 82 (100-82)}{(98-82)^2} \times 10.5$$

$$= 69 \text{ kasus}$$

b. Besar sampel sel pada tiap unit analisis:

Jumlah sel yang di nilai pada tiap unit analisis dihitung dengan menggunakan formula DeHoff (Baak, 1991).

$$n = [(z \times 100 \times SD)/(CE \times X)]^2$$

Dengan asumsi presisi (CE) = 5%, tingkat kepercayaan (*level of confidence*) = 95% dan skor Z standard = 1.96 serta berdasarkan hasil penelitian terdahulu di kepustakaan bahwa *mean* luas inti sel epitel folikel kelenjar

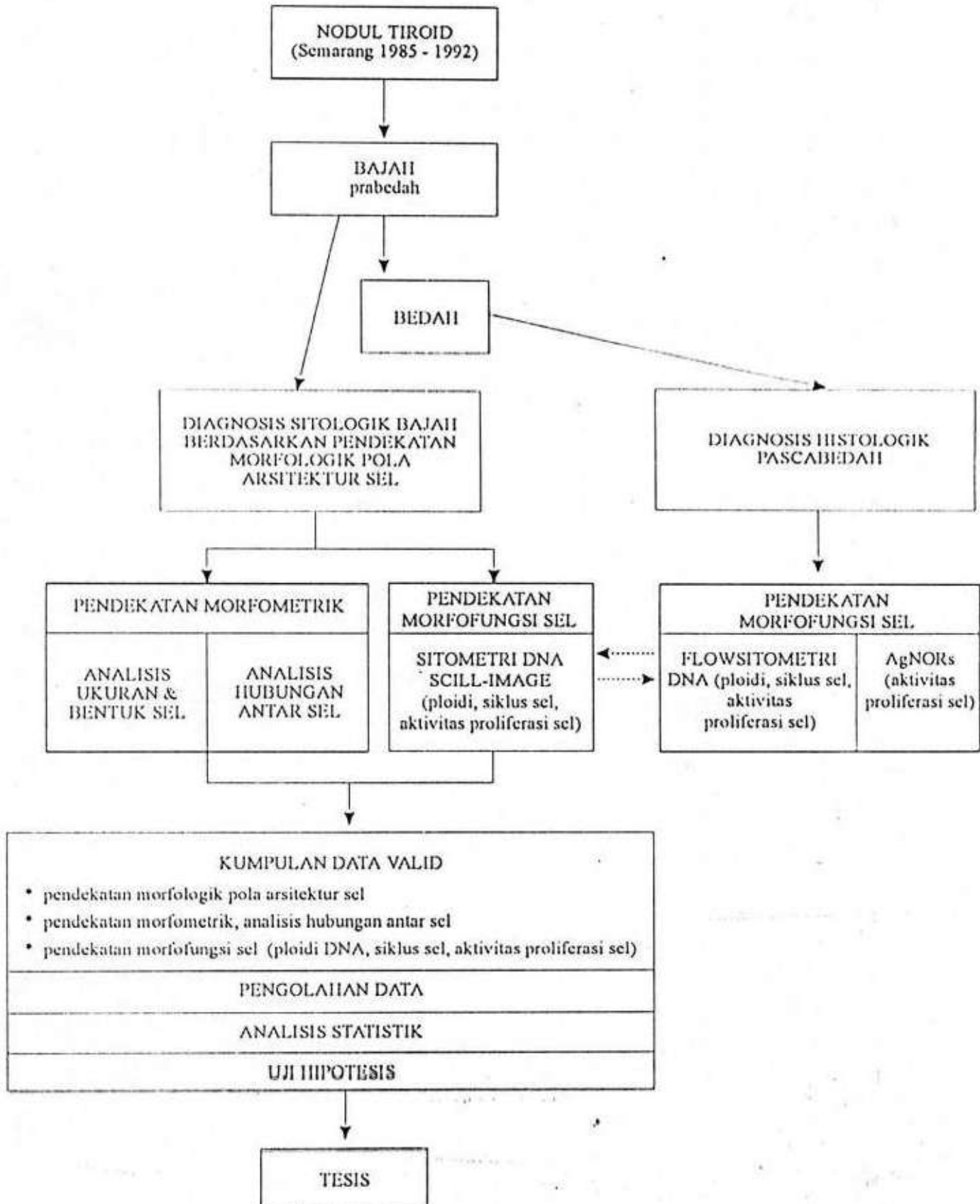
tiroid kira-kira $60 \mu\text{m}^2$ dengan $sd = 5 \mu\text{m}^2$; maka jumlah sel yang harus dinilai tiap unit analisis adalah :

$$n = [(1.96 \times 100 \times 15) / (5 \times 60)]^2 \\ = 96 \text{ sel.}$$

Pada penelitian ini tiap unit analisis di nilai 100 sel.

Untuk penelitian kandungan DNA dan analisis siklus sel DNA dalam inti sel dengan metode *scilimage DNA cytometry* di nilai lebih dari 100 sel dengan pertimbangan kurve histogram akan lebih baik, sedangkan dengan metode flowsitometri diperiksa sekitar 10.000 sel epitel folikel.

4.4 BAGAN METODE PENELITIAN



4.5 Variabel

Masalah penelitian ini dijabarkan dalam berbagai variabel yang mempunyai besaran terukur sehingga dapat dianalisis. Perubahan morfometrik meliputi perubahan ukuran dan bentuk morfologik inti sel. Diteliti pula hubungan antar sel (analisis struktur sintaks). Perubahan morfofungsi sel meliputi perubahan kandungan DNA, siklus sel dan perubahan aktivitas proliferasi sel.

Adapun variabel morfometrik (ukuran dan bentuk sel epitel folikel kelenjar tiroid) adalah sebagai berikut:

1. Luas inti sel
2. Perimeter (panjang kontour objek)
3. Diameter inti sel
4. Aksis terpanjang inti sel
5. Aksis terpendek inti sel
6. Rasio aksis inti sel (aksis terpanjang dibagi aksis terpendek)
7. Form AR, merupakan ukuran bentuk inti sel yang diperoleh dari rumus perhitungan: $1/4 \times \Pi \times$ aksis terpanjang \times aksis terpendek
8. Form Pe, merupakan ukuran bentuk inti sel yang diperoleh dari rumus :

$$4 \times \Pi \times \frac{\text{luas area}}{\text{perimeter}^2}$$

9. *Nuclear contour index* (NCI) adalah suatu ukuran bentuk inti sel yang diperoleh dari rumus:

$$\frac{\text{Perimeter}}{\text{area}}$$

10. *Contour ratio* (CR), merupakan ukuran bentuk inti sel yang diperoleh dari rumus:

$$\frac{\text{Perimeter}^2}{4 \pi \times \text{luas area}}$$

11. *Nuclear roundness* (NR), merupakan ukuran bentuk inti sel yang didapat dari rumus:

$$\frac{\text{Perimeter}}{2 \pi}$$

Variabel analisis struktur sintaks hubungan antar inti sel epitel folikel kelenjar tiroid adalah :

1. Jarak rata-rata antar sel
2. Jarak minimal antar sel
3. Jarak maksimal antar sel
4. Panjang jarak antar sel keseluruhan
5. Jumlah inti sel tiap kelompok
6. Jumlah sel yang mempunyai hubungan dengan 1 sel terdekat
5. Jumlah sel yang mempunyai hubungan dengan 2 sel terdekat
6. Jumlah sel yang mempunyai hubungan dengan 3 sel terdekat

Variabel morfofungsi sel epitel folikel kelenjar tiroid adalah:

1. Indeks DNA (Ploidi)
2. Persentase sel pada fase G_0/G_1
3. Persentase sel pada fase S

4. Persentase sel pada fase G_2/M
5. Titik kecil AgNORs
6. Titik sedang AgNORs
7. Titik besar dan bulat AgNORs
8. Titik besar, tetapi tidak bulat AgNORs
9. Jumlah rata-rata titik AgNORs dalam 100 sel.

4.6 Tahapan Analisis Data

4.6.1 Penelitian ketepatan diagnosis BAJAH nodul tiroid (pendekatan morfologik pola arsitektur sel)

Penelitian ini dilakukan dengan menghitung sensitivitas, spesifisitas, nilai perkiraan positif, nilai perkiraan negatif, dan akurasi BAJAH NT dengan diagnosis histopatologik sebagai *gold standard*.

4.6.2 Penelitian morfometrik sel epitel folikel tiroid

Variabel yang dianalisis adalah variabel bentuk dan ukuran sel, yaitu: luas, perimeter, diameter, aksis terpanjang, aksis terpendek, aksis rasio, *form Pe*, *form Ar*, NCI, CR dan NR inti sel. Analisis hubungan antar sel dilakukan dengan mengevaluasi jarak antar sel serta hubungan sel dengan sel sekitarnya.

- a. Dengan tujuan untuk memecahkan kesulitan diagnosis sitologik BAJAH SA, AF dan KF dilakukan uji randomisasi data, kemudian di analisis terdapatnya perbedaan ukuran, bentuk dan hubungan antar inti sel epitel folikel kelenjar tiroid pada 104 kasus SA AF dan KF (digunakan analisis multivariat). Kemudian dilakukan analisis

diskriminan untuk menentukan variabel yang berpengaruh sebagai pembeda diagnosis BAJAH SA, AF dan KF.

- b Dengan tujuan menganalisis perbedaan sel epitel folikel non neoplasma, neoplasma jinak dan ganas kelenjar tiroid yang sekaligus dapat dipergunakan sebagai pembeda diagnosis sitologik BAJAH, maka dilakukan uji randomisasi data, kemudian dianalisis terdapatnya perbedaan ukuran dan bentuk sel epitel folikel kelenjar tiroid pada 193 kasus SA, AF, KF, KP dan KA (digunakan analisis multivariat). Kemudian dilakukan analisis diskriminan untuk menentukan variabel yang berpengaruh sebagai pembeda diagnosis BAJAH SA, AF, KF, KP dan KA. Ketepatan diagnosis dinilai dari sensitivitas, nilai perkiraan positif dan akurasi.

4.6.3 Penelitian morfofungsi sel epitel folikel kelenjar tiroid

Variabel morfofungsi sel epitel folikel kelenjar tiroid yang dianalisis adalah persentase sel dalam fase G_0/G_1 , fase S, fase G_2/M , indeks DNA, jumlah titik kecil AgNORs, titik sedang, titik besar bulat, titik besar tidak bulat, dan jumlah rata-rata titik dalam 100 sel. Kemudian dilakukan:

- a. Analisis adanya perbedaan berbagai variabel morfofungsi sel epitel folikel pada SA, AF, KF, KP dan KA. Digunakan analisis multivariat.
- b. Analisis diskriminan untuk menentukan variabel yang berpengaruh sebagai pembeda diagnosis NT.

4.7 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di laboratorium Patologi Anatomik FK Undip/RSUP dr. Kariadi Semarang, di RS. St. Elisabeth Semarang, di *First Department of Pathology Fukuoka University Hospital* Fukuoka Jepang serta di *Institute of Pathology Free University Hospital* Amsterdam Belanda.

4.8 Waktu Penelitian

Peneliti mengumpulkan sediaan hapus aspirasi jarum halus NT dan sediaan histopatologik serta balok parafin sejak tahun 1985. Penulisan kerangka landasan teori penelitian mulai tahun 1987 dan dilanjutkan dengan penulisan laporan ilmiah sebagai disertasi.

4.9 Bahan dan Cara Kerja

4.9.1 Pendekatan morfologik pola arsitektur sel

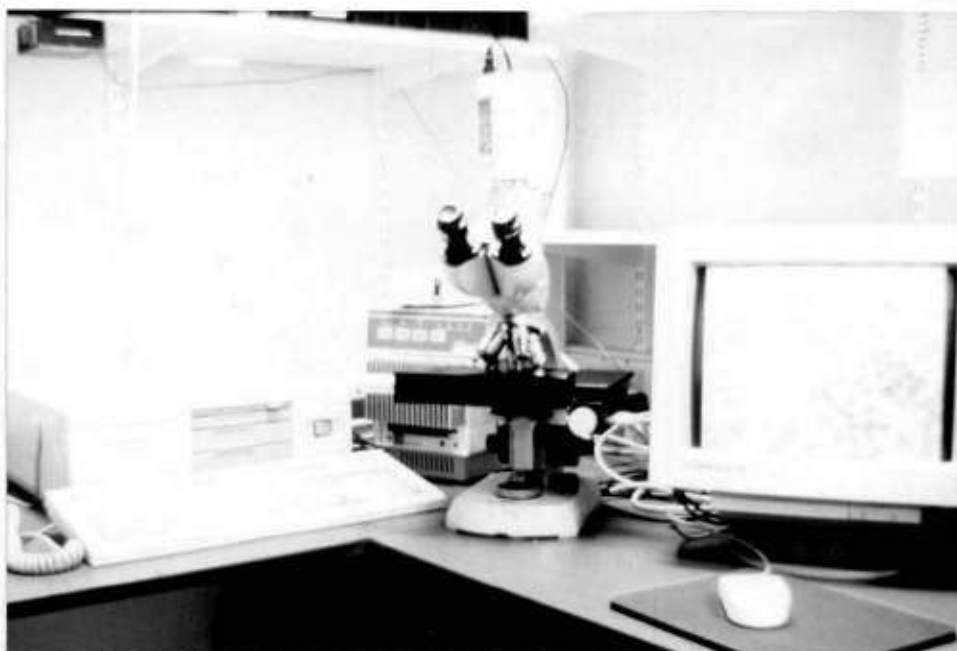
Terhadap penderita NT dilakukan BAJAH sesuai dengan prosedur Lowhagen. Dibuat paling sedikit 2 buah sediaan hapus BAJAH, kemudian difiksasi dalam alkohol 96% selama 15 menit, dan dipulas dengan prosedur Papanicolaou. Diagnosis sitologik ditegakkan berdasar kriteria W.H.O. Pendekatan diagnosis sitologik ini berdasar atas konfigurasi morfologik pola arsitektur kelompok sel epitel folikel yang teraspirasi.

Terhadap penderita NT dilakukan terapi bedah pengambilan jaringan tiroid. Difiksasi dalam formalin buffer, kemudian diproses untuk dibuat balok parafin. Sediaan histopatologik ini dipulas dengan pulasan HE, kemudian didiagnosis berdasar klasifikasi WHO (1988). Pada kasus AF dan KF dilakukan pulasan

tambahan yaitu PAS dan van Giesson guna mengevaluasi adanya invasi sel tumor ke dalam simpai atau pembuluh darah.

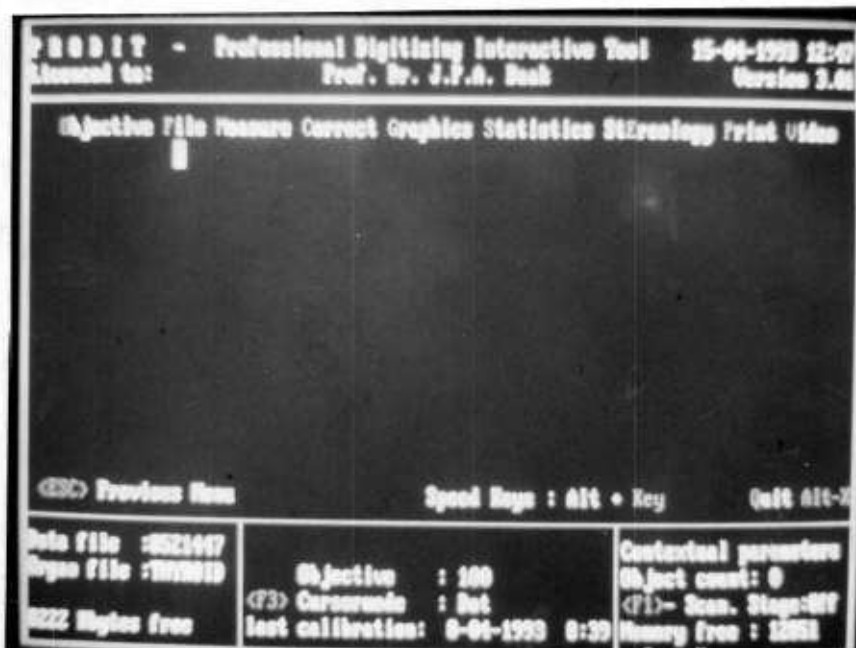
4.9.2 Pendekatan morfometrik sel epitel kelenjar tiroid

Terhadap sediaan sitologi BAJAH yang dipulas menurut metode Papanicolaou dilakukan analisis morfometri sel epitel folikel kelenjar tiroid dengan menggunakan *interactive video overlay system*. Sistem analisis morfometri ini terdiri atas mikroskop triokuler (*Axioscope*, Jerman) dengan kamera video CDD merk JVC (Jepang), dihubungkan dengan komputer pribadi merk Olivetti (Italia) serta monitor. Sebagai perangkat lunak adalah program Prodit 3.0 (*Professional Digitizing Interactive Tools*) dari Pascal, Amsterdam (Belanda).



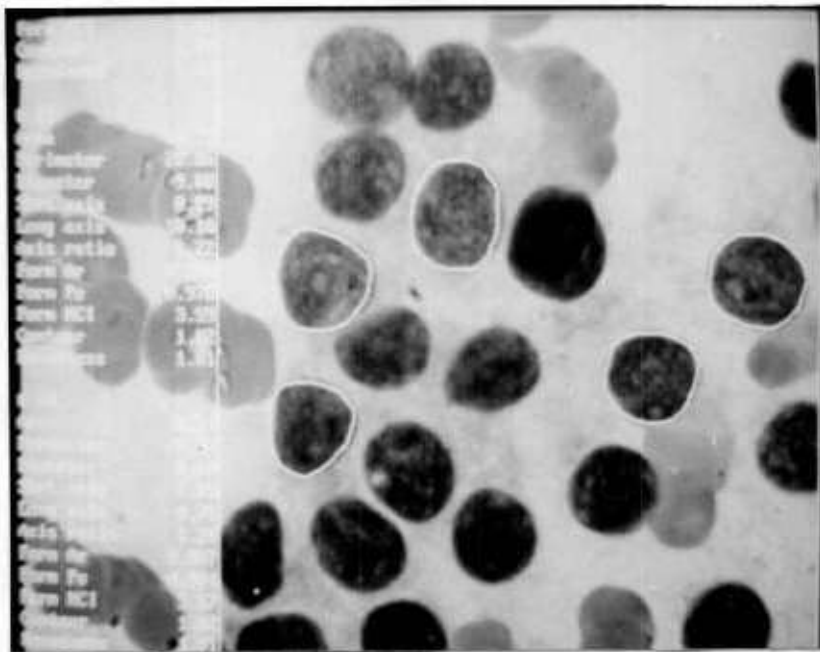
Gambar 2.8 Perangkat "*interactive video overlay system*"

Sediaan sitologik BAJAH yang dipulas dengan metode Papanicolaou mengandung minimal 20 kelompok sel epitel folikel. Dengan label diletakkan pada posisi sebelah kiri, dilakukan skaning dari sudut kanan atas ke arah sudut kiri bawah (*meander*) dengan lensa okuler dan objektif masing-masing 10 kali. Hanya kelompok yang mengandung lebih dari 5 inti sel yang dinilai.

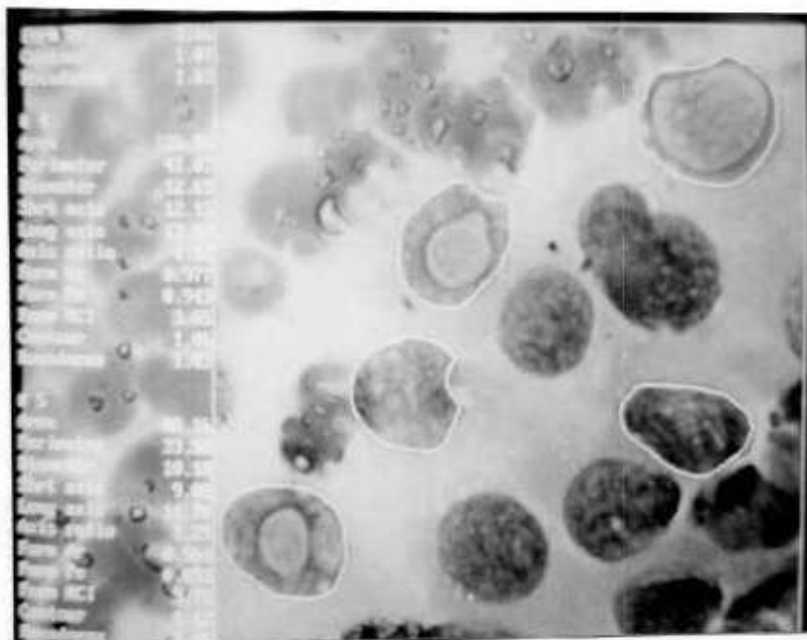


Gambar 2.9 Tampilan layar program Prodit 3.0 (Pascal, Amsterdam)

Inti sel dinilai dengan menggunakan lensa okuler 10 kali dan objektif 100 kali serta minyak imersi. Pengukuran dilakukan pada 5 inti sel tiap kelompok menggunakan *mouse* yang dihubungkan pada komputer. Proses ini dimulai dari inti yang paling dekat dengan garis lintang sebelah kiri tiap lapang pandang, kemudian dilanjutkan pada inti yang berada di arah kanan atau (*clockwise rotation*). Hanya sel epitel folikel tunggal yang diukur. Inti yang saling *tumpang tindih* atau yang saling bersentuhan tidak diukur. Komputer akan mencetak hasil perhitungan rata-rata ukuran dan bentuk inti sel.



Gambar 2.10 Prosedur pengukuran morfometrik pada kelompok sel BAJAH NF
(No. sediaan: 912-0973)



Gambar 2.11 Pengukuran morfometrik pada sediaan BAJAH KP
(No. sediaan: 911-2944)

Analisis struktur sintaks hubungan antar sel dilakukan menggunakan peralatan *interactive video overlay system* dan program Prodit (Pascal, Amsterdam), dengan lensa okuler dan objektif 10 kali (pembesaran 100 kali).

4.9.3 Pendekatan morfofungsi sel epitel folikel kelenjar tiroid

Pendekatan morfofungsi sel epitel folikel kelenjar tiroid dilakukan dengan menganalisis variabel siklus sel, kandungan DNA, serta aktivitas proliferasi sel. Variabel siklus sel dan kandungan DNA diukur dengan pemeriksaan sitometri DNA (flowsitometri). Variabel aktivitas proliferasi sel dianalisis dari persentase kelompok sel yang berada dalam fase G_0/G_1 , fase S, fase G_2/M serta analisis AgNORs.

a. Flowsitometri DNA

Analisis sitometri DNA dilakukan terhadap kelompok sel epitel folikel pada balok parafin dengan cara *DNA flowcytometry* menurut metode Hedley et al. dengan modifikasi sebagai berikut:

Pada balok parafin dibuat 5-6 buah sayatan 40 mikron, dimasukkan dalam basket. Dibuat kontrol sayatan 5 mikron untuk dipulas Hematoksin Eosin.

Dilakukan deparafinisasi dengan memasukkan basket yang berisi 5 sayatan 40 mikron ke dalam larutan *xylene* selama 2 jam, kemudian diganti larutan *xylene* lagi (selama 1-2 jam). Kemudian berturut-turut dimasukkan ke dalam alkohol 99%, 90%, 75%, 50% dan *aquabidest* (masing-masing 30 menit)

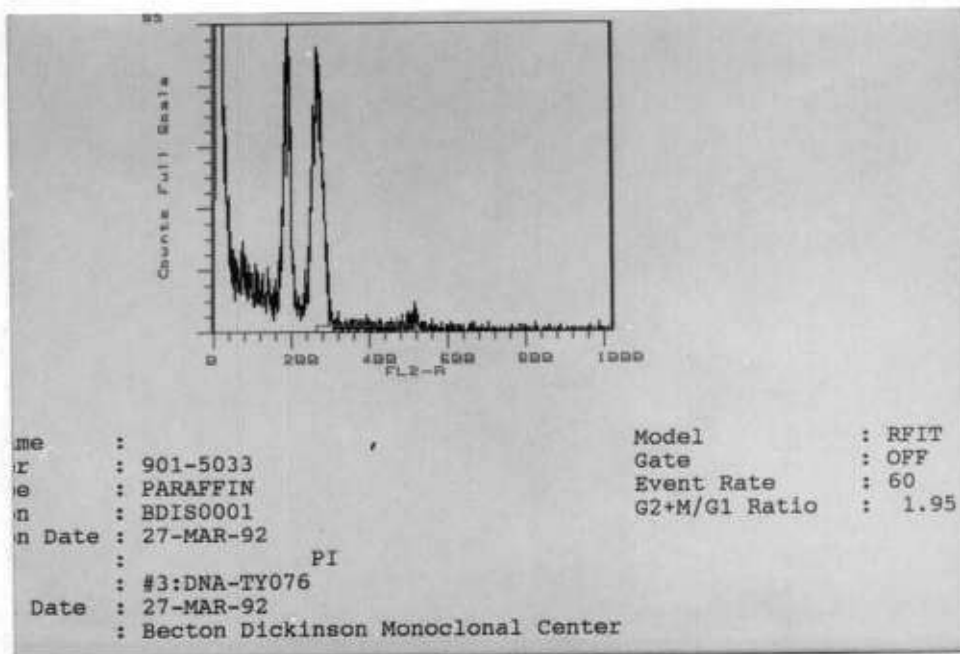
Sayatan yang telah dilakukan deparafinisasi tersebut dimasukkan ke dalam tabung *sentrifuge*, diinkubasikan dalam larutan pepsin 0.5% (Sigma P7012. Sigma Ltd.) dan diletakkan pada *shaking bath* dengan suhu 37^0 Celcius,

overnight, untuk melepaskan inti sel.

Dilakukan filtrasi dengan menggunakan *stainless mesh*. Endapan akan menempel pada saringan, sedangkan larutan yang berisi inti sel ditampung dalam *jar*. Langkah berikutnya berturut-turut adalah:

- a) Larutan yang mengandung inti sel dihisap dengan Eppendorf, kemudian disaring lewat *nylon mesh* ke dalam tabung sentrifuge;
- b) Larutan dalam tabung disentrifuge dengan *Kubota KN-70 centrifuger*, 1.000 rpm, selama 10 menit.
- c) Supernatan dibuang dan endapan diberi 400 μ l larutan buffer sitrat, pH 7.6 di *sentrifuge*;
- d) Supernatan dibuang, endapan diberi larutan 1.8 ml larutan A, kemudian *disentrifuge* 10 menit (Larutan A terdiri atas 15 mg tripsin dalam 500 ml *stock solution*, pH 7.6);
- e) Supernatan dibuang, endapan diberi 1.5 ml larutan B, di *sentrifuge* 10 menit (Larutan B terdiri atas 250 mgr *trypsin inhibitor*, 50 mg *ribonuclease* (Sigma R4875) dengan 500 ml *stock solution*, pH 7.6);
- f) Supernatan dibuang, endapan diberi 1.5 ml. Larutan C, diinkubasi dan *disentrifuge* selama 10 menit. (Larutan C terdiri atas 208 mg *Propidium iodide* (Sigma P4170, Sigma Ltd.), 580 mg *spermine* dengan 500 ml *stock solution*, pH 7.6);
- g). Supernatan dibuang, endapan ditambah dengan larutan buffer fosfat. Suspensi difiltrasi dengan 50 mikron *nylon mesh* ke dalam tabung *sentrifuge*.

Sampel berupa larutan ini dianalisis dengan menggunakan *flowcytometer*



Gambar 2.15 Kurva histogram kandungan DNA aneuploid (Flowsitometri)
 (No. Sediaan: 901-5033)

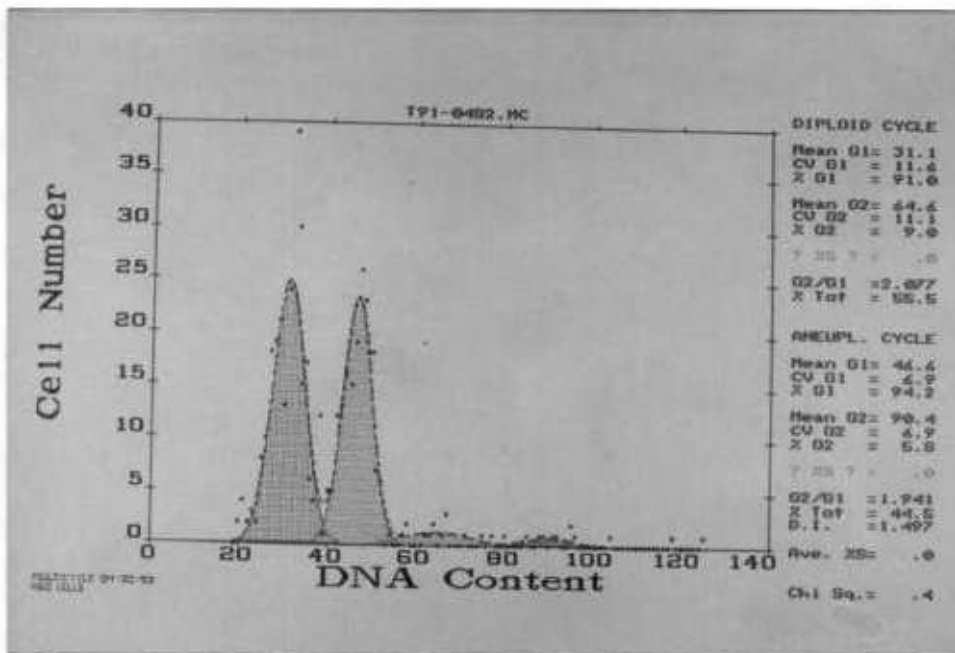
b. *Scilimage DNA-cytometry*

Terhadap kelompok sel dalam sediaan sitologik BAJAH yang dipulas menurut metode Papanicolaou dan telah dilakukan analisis morfometri, dilakukan pemeriksaan sitometri DNA dengan cara *scilimage DNA cytometry*. Pemeriksaan ini tergolong simetri statik. Pada prinsipnya gugus aldehyd dari deoksipentosa pada DNA ditampilkan dengan pemberian larutan HCl lemah. Gugus aldehyd kemudian dapat dipulas dengan mereaksikan dengan reagen Schiff, memberikan hasil warna merah jingga. Intensitas warna merah jingga ini dikuantifikasi dengan teknik *scilimage DNA cytometry*.

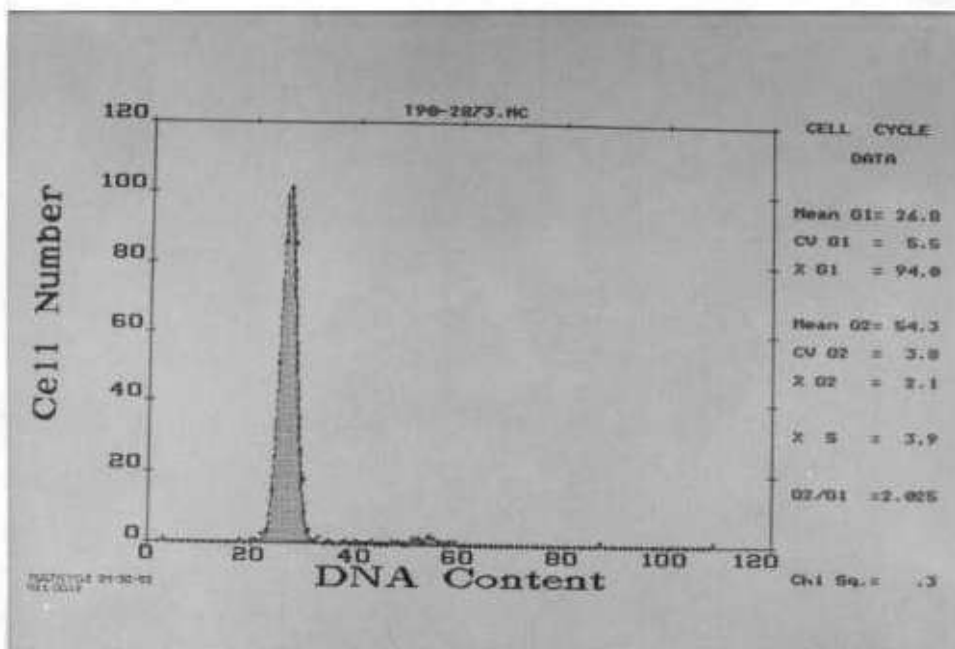
Analisis sitometri statik dilakukan sebagai berikut:

- a). Destaining pulasan Papanicolaou: *Deck-glass* pada sediaan hapus BAJAH (pulasan Papanicolaou) dilepaskan dengan *xylene (overnight)*, kemudian pulasan Papanicolaou dihilangkan dengan metanol absolut (*overnight*).
- b). Refiksasi: Setelah pulasan Papanicolaou dihilangkan, sediaan hapus BAJAH difiksasi ulang dengan larutan alkohol bufer (larutan alkohol: larutan bufer = 1:9) selama 12-24 jam. Pada penelitian ini dilakukan pada waktu maksimal yaitu mendekati 24 jam.
- c). Hidrolisis asam: Sebelum dilakukan pulasan Feulgen, terlebih dahulu kelompok sel epitel folikel diberi perlakuan hidrolisis asam selama 30 menit HCl 5 N. (Larutan HCl 5N diperoleh dengan melarutkan 43 ml HCl 37% dalam 57 ml *aquadest*. Setelah 30 menit, kemudian dicuci dengan *aquadest* sebanyak 3 kali.
- d). Pulasan Feulgen: Pulasan Feulgen dilakukan dengan reagen Schiff (Brunschwig, Amsterdam) selama 45 menit. Kemudian dicuci dalam air mengalir selama 15 menit.
- e). Dehidrasi: Dehidrasi dilakukan dengan alkohol bertingkat dari 50% sampai 100%, kemudian pada larutan *xylene*. Mounting dengan DPX.

Sediaan dianalisis dengan teknik *scilimage DNA cytometry*. Dinilai kandungan DNA pada 500 sel epitel folikel pada tiap sediaan hapus BAJAH, sehingga didapat kurve histogram.



Gambar 2.16 Histogram kandungan DNA aneuploid (*Scilimage DNA cytometry*)
(No. Sediaan: 911-0482)



Gambar 2.17 Histogram kandungan DNA diploid (*Scilimage DNA cytometry*)
(No. Sediaan: 911-2873)

c. Analisis aktivitas proliferasi sel epitel folikel tiroid

a). Analisis fase siklus sel

Analisis aktivitas proliferasi sel epitel folikel tiroid dapat dilakukan dengan menganalisis persentase sel yang berada dalam fase sintesis (tercermin pada persentase fase S pada kurva histogram) sitometri DNA. Di samping itu aktivitas proliferasi sel ini dapat dinilai dengan melakukan pemeriksaan AgNORs.

b). Pemeriksaan AgNORs

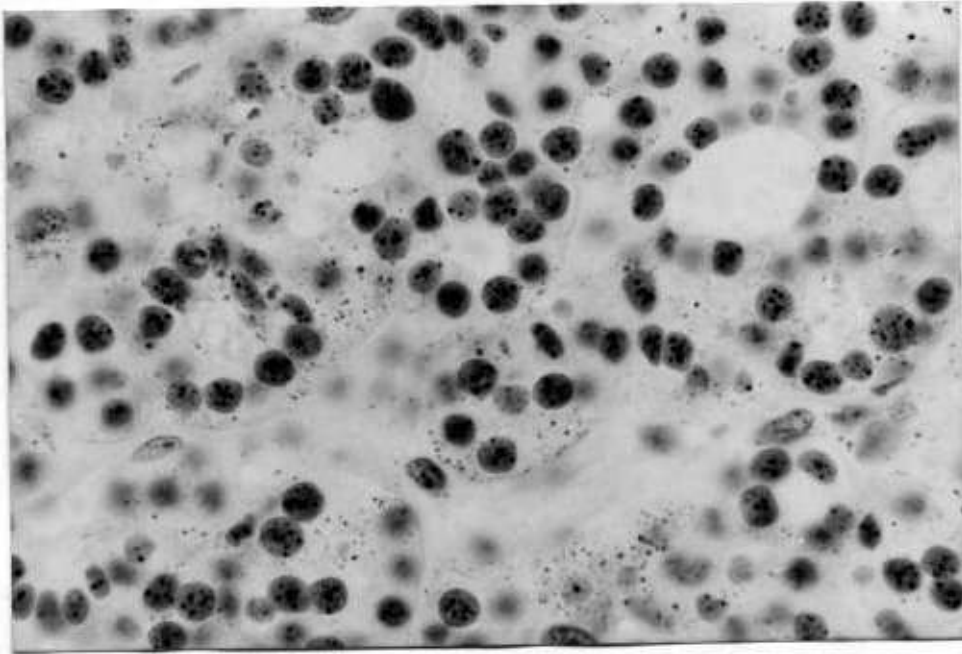
Pemeriksaan AgNORs dilakukan sebagai berikut:

1. Penyiapan sediaan yang akan dipulas:
 - 1.1 Dibuat sediaan dengan sayatan 5 mikron dari balok parafin jaringan yang akan diperiksa,
 - 1.2. Disusun pada *staining jar*, kemudian dilakukan dehidrasi dengan: *xylene I* (100%) selama 1-3 menit, *xylene II* (100%) selama 3 menit, *xylene III* (100%) selama 3 menit, aseton I (100%), aseton II (100%), aseton III (75%), aseton IV (50%), dicuci dengan *aquadest*, 3 kali.
2. Penyiapan larutan untuk pulasan AgNORs:
 - 2.1. Disiapkan larutan I (untuk 10 sediaan) sejumlah 0.3 gram gelatin (Wako Pure Chemical Industry, Japan) dilarutkan dalam 15 ml *aquadest*, pada *waterbath* (suhu 60⁰ Celsius).
 - 2.2 Disiapkan larutan II sejumlah 15 gram Ag-nitrat (Ishizu Seiyaku Ltd. Osaka, Japan) dilarutkan dalam 30 ml *aquadest* dengan

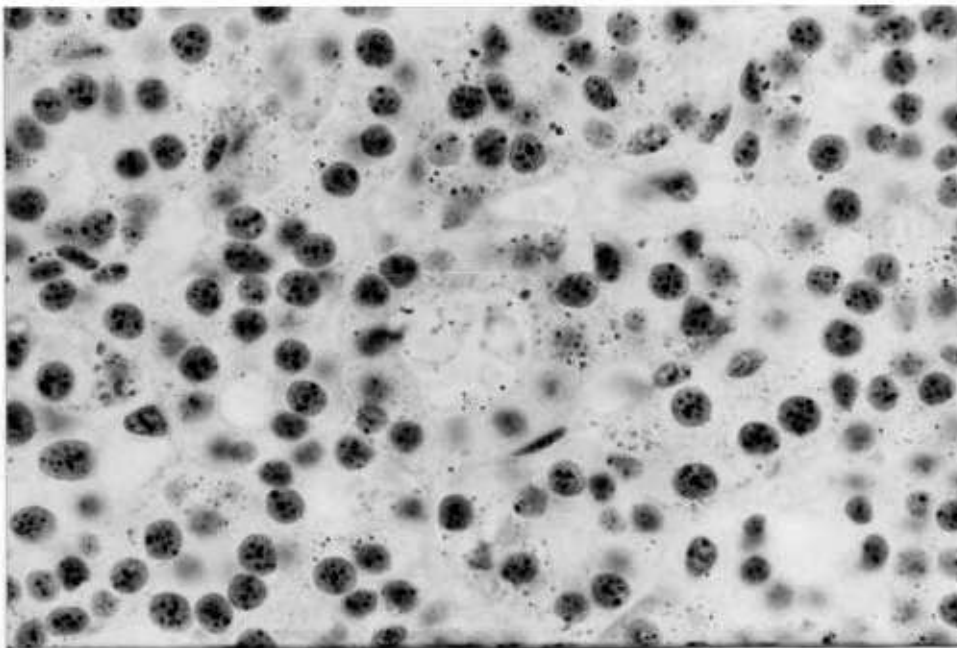
menggunakan pengaduk non-metal.

- 2.3. Disiapkan *staining jar* dengan bungkus *aluminium foil*
 - 2.4. Apabila larutan I, larutan II, *staining jar* dengan sediaan tersebut telah disiapkan, maka 0.15 *formic acid* (Katayama Chemical, Japan) dilarutkan dalam larutan I.
3. Pewarnaan AgNORs dilakukan sebagai berikut:
- 3.1. Larutan I dan larutan II secepatnya dituangkan bersama-sama ke dalam *staining jar* yang telah disiapkan, kemudian sediaan dimasukkan satu demi satu ke dalam *staining jar*, dan ditutup dengan *aluminium foil*.
 - 3.2. *Staining jar* dimasukkan ke dalam tempat gelap, selama 50 menit. Setelah 50 menit, *staining jar* dikeluarkan dari tempat gelap, sediaan dipindahkan ke *staining jar* lain, lalu dicuci 3 kali dengan *aquadest*.
 - 3.3. Disiapkan larutan fiksatif, yaitu Super Fujifix (A dan B) ditambah dengan *aquadest* (perbandingan 1:2).
 - 3.4. Sediaan yang telah dipulas dimasukkan dalam larutan fiksatif ini selama 20 menit.
 - 3.5. Dicuci dengan *aquadest*, 3 kali. *Mounting* dengan DPX.

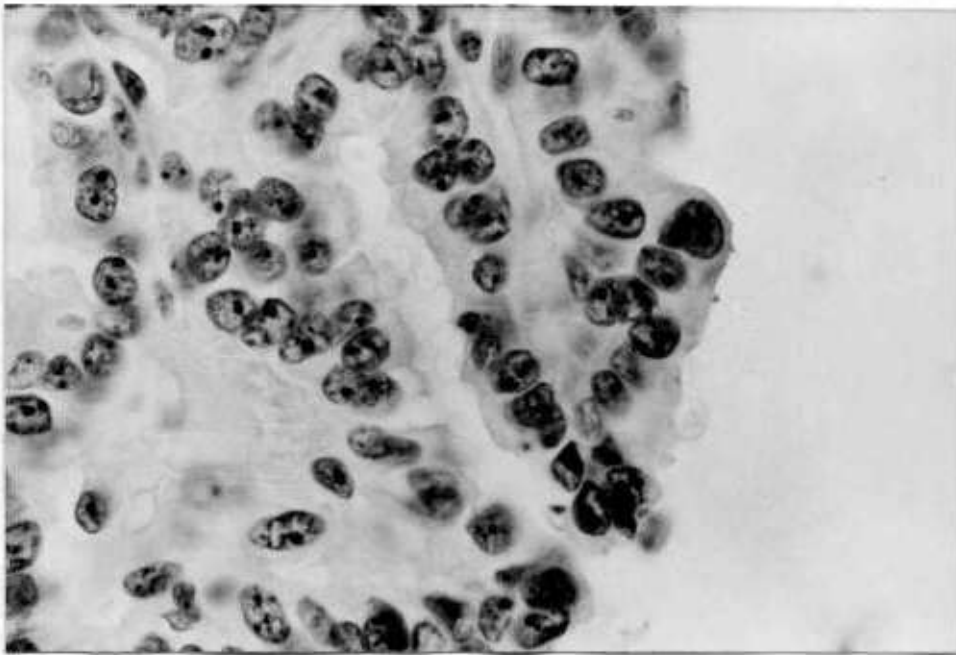
Diperiksa di bawah mikroskop dengan lensa okuler 10 kali dan lensa objektif 100 kali (pembesaran 10000 kali) dengan minyak imersi. Dinilai penyebaran dan bentuk butir endapan Ag warna hitam pada sediaan.



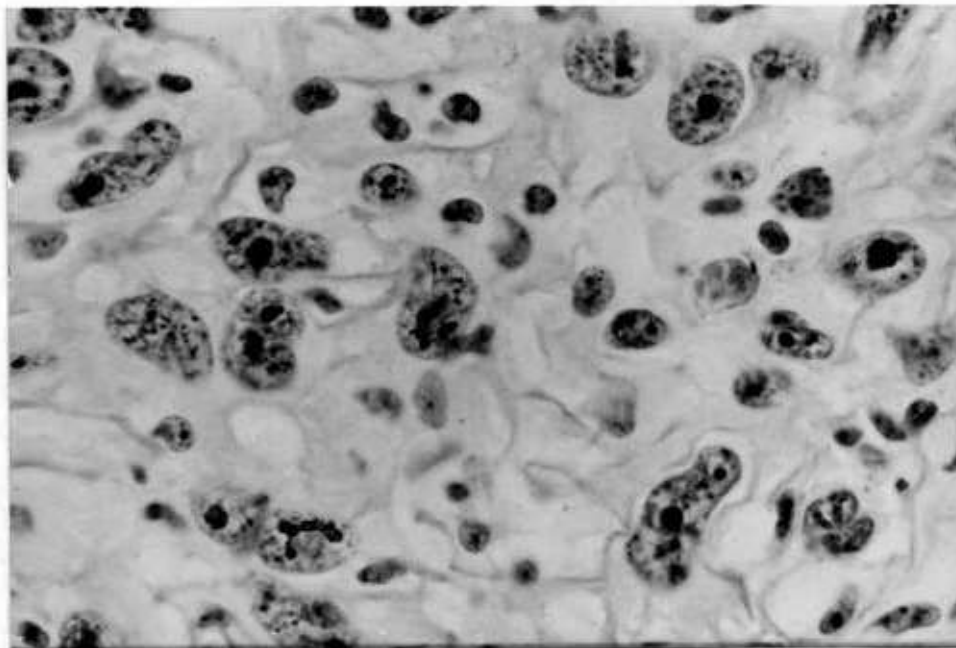
Gambar 2.18 Distribusi AgNORs pada AF
(No. Sediaan: 911-34488)



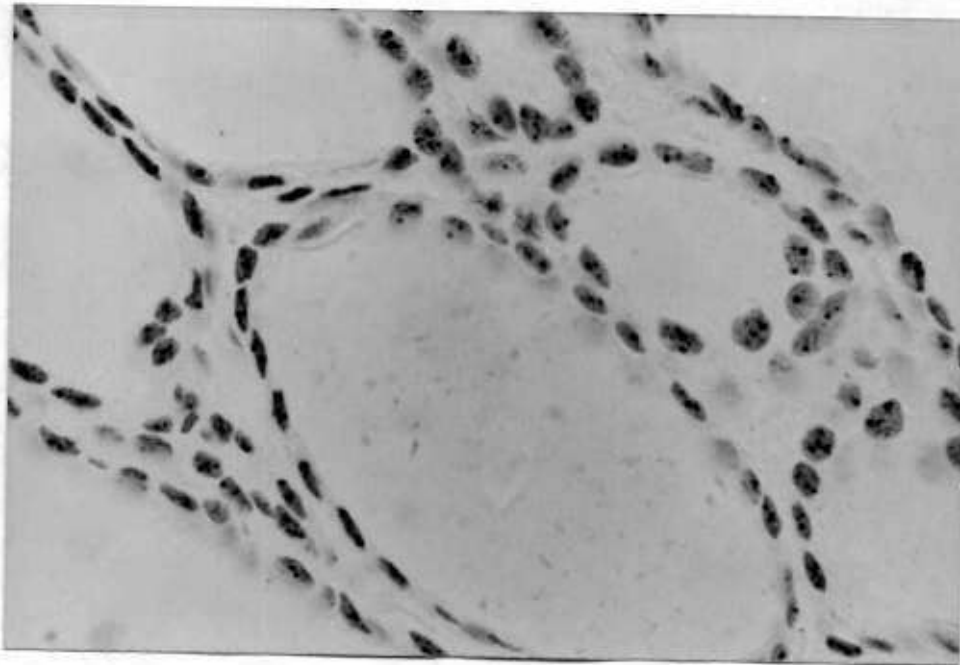
Gambar 2.19 Distribusi AgNORs pada KF
(No. Sediaan: 912-0973)



Gambar 2.20 Distribusi AgNORs pada KP
(No. Sediaan: 911-2944)



Gambar 2.21 Distribusi AgNORs pada KA
(No. Sediaan: 902-1472)



Gambar 2.22 Distribusi AgNORs pada SA
(No. sediaan: 902-5135)

4.10 Reliabilitas Data

Reliabilitas data dipengaruhi oleh faktor sediaan, alat yang dipakai untuk pemeriksaan sediaan, serta faktor pemeriksa.

4.10.1 Faktor sediaan

Sediaan yang dianalisis adalah sediaan sitologik BAJAH dan jaringan hasil operasi NT. Digunakan cara *prosesing* dan pulasan yang sudah baku, yaitu dengan pulasan H & E, PAS, van Gieson, Papanicolaou, Feulgen, Propidium iodide, dan AgNORs. Diagnosis sitologi BAJAH ditegakkan berdasarkan *Aspiration Biopsy, Cytologic Interpretation and Histologic Bases* (Koss LG, et al., 1984), sedangkan diagnosis histopatologik berdasarkan kriteria W.H.O. 1988 (*Histological Typing of Thyroid Tumours*). Diagnosis dilakukan oleh paling sedikit 2 ahli patologi.

4. 10.2 Faktor alat yang digunakan dalam penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh suatu metode (pendekatan morfometri dan morfofungsi sel) dengan melakukan uji statistik dari pengaruh metode ini. Oleh karena itu maka penelitian ini harus ditunjang oleh tersedianya alat yang akurat.

Adapun instrumen utama yang digunakan adalah:

- a. Mikroskop cahaya, merk Nikon.
- b. *Interactive video overlay system* guna pemeriksaan morfometri, yang terdiri atas:
 - a). Mikroskop triokuler, merk *Axioskope* (Zeiss, Jerman)
 - b). Kamera video jenis CDD-JVC (Jepang).
 - c). Komputer Olivetti, M 290 S.
 - d). Monitor *Princeton graphyc system*, Ultrasync.
 - e). Perangkat lunak: Program *Professional Digitizing Interactive Tools* (Prodit, Pascal, Belanda).

Sebelum pengukuran, dilakukan Köhlering pada mikroskop dan kalibrasi ukuran.

- c. *Scilimage DNA cytometer* guna pemeriksaan sitometri DNA yang terdiri atas:
 - a). Mikroskop triokuler, merk Zeiss (Jerman).
 - b). *CCD video-camera module* (Hitachi, Jepang)
 - c). *Motor Controlled Processor* (MCP).
 - d). Komputer dengan CPU *Sparc station 2* dan monitor I untuk *software* (program *Scil image*) dan monitor II untuk kamera Hitachi.

Standardisasi internal dilakukan dengan pemeriksaan limfosit.

- d. Flowcytometer merk *FAC Scan* (Becton Dickinson, San Jose, CA) untuk analisis flowsitometri DNA. Setiap pengukuran juga dilakukan standardisasi internal.

Selain itu cara pulasan yang dipergunakan adalah pulasan yang baku pula, yaitu pulasan HE, PAS, von Giesson, Papanicolaou, Feulgen, Propidium iodide dan AgNORs.

4.11 Pendekatan Statistik

Pendekatan statistik yang dipakai dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Uji randomisasi dengan normalitas, *identically* dan *independency*.
2. Analisis diskriminan, multivariat.
3. Uji beda dengan *Chi-square*
4. Ketepatan diagnosis tercermin pada sensitivitas dan nilai peramalan positif dan akurasi dari suatu metode yang diteliti.

BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Penelitian Ketepatan Diagnosis BAJAH Nodul Tiroid di Semarang

Selama kurun waktu 8 tahun, mulai dari tahun 1985 sampai dengan 1992 terdapat 3949 kasus kelainan tiroid yang diperiksa di seluruh laboratorium Patologi Anatomi di Semarang, yaitu di laboratorium Patologi Anatomi FK Undip/RSUP dr. Kariadi, RS St Elisabeth, RS Sultan Agung, RS Telogorejo dan laboratorium Waspada. Kelima laboratorium Patologi Anatomi ini terutama melayani pemeriksaan konsultasi patologi anatomi untuk daerah Jawa Tengah bagian utara (bekas Karesidenan Semarang, Pekalongan, Pati), Sebagian kecil kasus berasal dari Jawa Tengah bagian selatan (bekas Karesidenan Kedu, Surakarta dan Daerah Istimewa Yogyakarta).

TABEL 5.1
JUMLAH KELAINAN TIROID YANG DIPERIKSA
DI 5 LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI
DI SEMARANG (1985-1992)

Laboratorium PA	Non N	%	NJ	%	NG	%	NF	%	Jmlh
1. FK Undip/RSDK	883	74.4	134	11.3	148	12.5	21	1.8	1186
2. RS St Elisabeth	993	70.0	124	8.7	111	7.8	190	13.4	1418
3. Waspada	729	59.1	287	23.3	216	17.5	1	0.1	1233
4. RS Telogoredjo	48	59.3	15	18.5	18	22.2	0	0	81
5. RS Sultan Agung	22	71.0	5	16.1	4	12.9	0	0	31
	2675	67.7	565	14.3	497	12.6	212	5.5	3949

Tabel 5.1 menunjukkan bahwa selama 8 tahun, terdapat 3949 kasus NT yang dilakukan pemeriksaan patologi anatomi di Semarang. Kelainan terbanyak adalah kelainan non-neoplastik (Non N) 67.7%, sedangkan neoplasma ganas tiroid (NG) 12.6% dan neoplasma jinak (NJ) 14.3%. Terdapat pula 5.4% kasus yang didiagnosis sebagai neoplasma folikuler (NF) yang dapat merupakan AF, KF atau mungkin suatu SA. Kasus NT terbanyak didiagnosis di RS St. Elisabeth (35.9%), kemudian disusul oleh Laboratorium Patologi Anatomi Waspada (31.2%), RSUP dr. Kariadi (30.0%).

TABEL 5.2
DISTRIBUSI HISTOPATOLOGIK KELAINAN TIROID
PADA 5 LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI DI SEMARANG
BERDASAR DAERAH ASAL (1985-1992)

Daerah Asal	SA	SK	Non N lain	NF	AF	KF	KP	KA	KM	LNH	JLH
Kares Semarang	366	873	102	111	239	63	108	11	3	1	1877
Kodya Semarang	(282)	(702)	(80)	(92)	(58)	(45)	(84)	(9)	(3)	(1)	(1479)
Kares Pati	240	258	43	32	153	58	77	9	1	3	874
Kares Pekalongan	167	173	31	18	117	49	55	6	1	1	618
Kares Kedu	39	73	22	18	12	6	9	-	-	1	180
Lain-lain	79	176	33	33	44	16	21	-	-	1	400
	891	1553	231	212	565	191	269	26	5	6	3949

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa jumlah kasus SA terbanyak berasal dari bekas Karesidenan Semarang (41.1%). Kasus SA yang merupakan penduduk Kotamadya Semarang adalah 31.7%. Jumlah kasus SK terbanyak berasal dari bekas Karesidenan Semarang (55.2%) termasuk penduduk Semarang yang meliputi 45.2% kasus. Kasus AF terbanyak berasal dari bekas Karesidenan Semarang (42.3%). Kasus AF yang merupakan penduduk Kotamadya Semarang adalah 32.0%. Kasus KF terbanyak berasal dari bekas Karesidenan Semarang (33.0%). Sedangkan kasus yang merupakan penduduk Kotamadya Semarang adalah 23.6%. Kasus KF yang berasal dari bekas Karesidenan Pati cukup banyak yaitu 30.4%, demikian pula dari bekas Karesidenan Pekalongan (25.7%). Kasus KP terbanyak berasal dari bekas Karesidenan Semarang (40.1%) dan yang merupakan penduduk Kotamadya Semarang adalah 31.2%.

TABEL 5.3
POLA KELAINAN TIROID
PADA PENDUDUK KODYA SEMARANG (1985-1992)

Kelainan Tiroid	Wanita	Pria	Jumlah
NON-NEOPLASTIK:			
SK	627	75	702
SA	256	26	282
SB	20	4	24
SH	12	0	12
DQ	12	2	14
SR	2	0	2
KD	15	13	28
NEOPLASMA JINAK			
AF	164	17	181
NEOPLASMA GANAS (KANKER)			
KF	40	5	45
KP	62	22	84
KA	6	3	9
KM	3	0	3
LNH	1	0	1
SUSPEK (NF)	83	9	92
Jumlah	1303	176	1479

Tabel 5.3 ini menunjukkan bahwa di kotamadya Semarang, selama kurun waktu 8 tahun (1985-1992) terdapat 1479 kasus NT, terdiri atas 71.94% (1064 kasus) non-neoplastik, 13.13% (181 kasus) neoplasma jinak, 9.60% (142 kasus) neoplasma ganas dan 6.22% (92 kasus) yang didiagnosis sebagai NF

Dari 142 neoplasma ganas (kanker) tiroid tersebut terdapat 59.15% (84 kasus) KP, 31.69% (45 kasus KF), 6.34% (9 kasus) KA, 2.11% (3 kasus KM) serta 0.71% (1 kasus) LNH. Rasio P/F = 1.87 (84/85).

Dari 142 kasus kanker tiroid pada penduduk Semarang terdapat 78.87% (112 kasus) wanita dan 21.13% (30 kasus) pria. Secara keseluruhan rasio W/P kanker tiroid adalah 3.73. Rasio W/P untuk KP adalah 2.82 (62/22 kasus), sedangkan untuk KF adalah 5.00 (40/5 kasus). Untuk kelainan neoplasma jinak (AF) maka rasio W/P adalah 9.65 (164/17 kasus), sedangkan untuk kelainan non-neoplastik adalah 9.85 pada SA dan 8.6 pada SK.

TABEL 5.4
DISTRIBUSI UMUR KELAINAN TIROID
PADA PENDUDUK KODYA SEMARANG (1985-1992)

Tahun	0-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75+	?	JLH
SA	3	47	76	60	50	36	4	3	3	282
SK	12	129	207	147	118	51	12	5	16	702
AF	3	46	59	35	20	11	4	2	1	181
KF	0	12	4	13	9	3	3	1	0	45
KP	0	11	22	13	19	13	4	2	0	84
KA	-	1	1	1	3	-	3	-	-	9
KM	-	-	-	1	1	-	-	1	-	3
LNH	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1
NF	1	13	34	20	15	6	1	1	1	92

Tabel 5.4 menunjukkan distribusi umur SK di kotamadya Semarang. Terbanyak adalah pada kelompok umur 25-34 tahun, disusul kelompok umur 35-44 dan 15.24 tahun. Dua kasus termuda pada wanita berumur 10 tahun, sedangkan kasus tertua pada pria 82 tahun.

Distribusi umur SA di kotamadya Semarang, jumlah terbanyak terdapat pada kelompok umur 25-34 tahun, disusul kelompok umur 35-44, 45-54 dan 15-24 tahun. Kasus termuda adalah wanita berumur 10 tahun, sedangkan tertua juga pada wanita berumur 80 tahun. Jumlah kasus AF di kotamadya Semarang, terbanyak pada kelompok umur 25-34 tahun, disusul kelompok umur 15-24 dan 35-44 tahun. Kasus termuda adalah wanita berumur 12 tahun, sedangkan kasus tertua juga pada wanita berumur 80 tahun.

Distribusi umur pada neoplasma ganas KP menunjukkan jumlah terbanyak adalah pada kelompok umur 25-34 tahun, disusul kelompok umur 45-54 tahun. Dua kasus termuda pada wanita dan pria berumur 16 tahun, sedangkan kasus tertua pada wanita 83 tahun. Distribusi umur pada KF menunjukkan jumlah terbanyak adalah pada kelompok umur 45-54 tahun, disusul kelompok umur 15-24 tahun. Dua kasus termuda pada wanita berumur 17 tahun, sedangkan kasus tertua pada pria 80 tahun.

Perhitungan ASR pada wanita penduduk Kotamadya Semarang adalah 2.62 per 100.000 penduduk. Perhitungan ASR pada pria penduduk Kotamadya Semarang adalah 0.81 per 100.000 penduduk.

Selama 8 tahun (1985-1992) di Semarang dilakukan 260 BAJAH NT yang disertai konfirmasi pemeriksaan histopatologi jaringan tiroidektomi. Kasus-kasus ini terdiri atas 23 SK, 67 SA, 4 SB, 2 SH, 1 TI, 78 AF, 41 KF, 38 KF, 8 KA dan 3 LNH

TABEL 5.5
KASUS BAJAH NT DI SEMARANG YANG DISERTAI KONFIRMASI
HISTOPATOLOGIK SELAMA 8 TAHUN (1985-1992)

DIAGNOSIS BAJAH		DIAGNOSIS HISTOPATOLOGIK	
NON-NEOPLASMA			
SK	29	SK	24
		SB	3*
		SH	1*
		TI	1*
SA	79	KP	1* (NP)
		SA	56
		AF	20* (NP)
		KF	2* (NP)
SB	1	SB	1
SH	1	SH	1
NEOPLASMA			
NF	102	AF	53
		KP	39
		SA	10* (PP)
KP	37	KP	37
KA	8	KA	8
LNH	3	LNH	3
JUMLAH	260		260

* : Ketidaksesuaian diagnosis

NP : Negatif palsu

PP : Positif palsu

Selama kurun waktu 8 tahun (1985-1992) dari 260 kasus BAJAH NT yang disertai konfirmasi pemeriksaan histopatologik jaringan tiroid, terdapat 163 kasus neoplasma tiroid dan ditemukan 23 kasus negatif palsu (NP), sedangkan kelainan non-neoplasma tiroid adalah 97 kasus dengan positif palsu (PP) sebanyak 10 kasus. Dengan demikian terdapat 140 kasus positif nyata (PN) dan 87 kasus negatif nyata (NN).

Dalam hal ini yang disebut kasus negatif palsu adalah diagnosis sitologik BAJAH merupakan kelainan non neoplasma akan tetapi diagnosis histopatologiknya merupakan kelainan neoplasma tiroid. Sedangkan kasus positif palsu terjadi apabila diagnosis BAJAH adalah kelainan neoplasma, tetapi diagnosis histopatologiknya ternyata suatu kelainan non neoplasma. Kasus positif nyata adalah kasus yang diagnosis secara sitologik BAJAH maupun histopatologik diagnosisanya adalah neoplasma kelenjar tiroid, sebaliknya kasus negatif nyata adalah kasus yang diagnosis secara sitologik BAJAH maupun histopatologik berupa kelainan non neoplasma kelenjar tiroid.

TABEL 5.6
HASIL PEMERIKSAAN SITOLOGIK BAJAH NT (PENDEKATAN MORFOLOGIK)
DIBANDINGKAN DIAGNOSIS HISTOPATOLOGIK (1985-1992)

BAJAH (PENDEKATAN MORFOLOGIK)	HISTOPATOLOGIK		JUMLAH
	POSITIF	NEGATIF	
POSITIF	140	10	150
NEGATIF	23	87	110
JUMLAH	163	97	260

$$\text{Sensitivitas} = \text{PN}/(\text{PN}+\text{NP}) \times 100\% = 140/(140+23) \times 100\% = 85.89\%$$

$$\text{Spesifisitas} = \text{NN}/(\text{NN}+\text{PP}) \times 100\% = 87/(140+10) \times 100\% = 58.00$$

$$\text{Nilai perkiraan positif} = \text{PN}/(\text{PN}+\text{PP}) \times 100\% = 140/(140+10) \times 100\% = 93.3\%$$

$$\text{Nilai perkiraan negatif} = \text{NN}/(\text{NN}+\text{NP}) = 87/(87+23) \times 100\% = 79.09\%$$

$$\text{Akurasi} = \frac{\text{NN} + \text{PN}}{\text{NN} + \text{PN} + \text{NP} + \text{PP}} \times 100\% = \frac{87 + 140}{87 + 140 + 23 + 10} \times 100\% = 87.31\%$$

TABEL 5.7
KETEPATAN DIAGNOSIS PENDEKATAN MORFOLOGIK
ANTARA SA, AF DAN KF PADA 104 KASUS YANG DIANALISIS
DENGAN PENDEKATAN MORFOMETRIK

DIAGNOSIS BAJAH (PENDEKATAN MORFOLOGIK)		DIAGNOSIS HISTOPATOLOGIK		
NON-NEOPLASMA				
SA	53	SA	38	
		AF	13*	(NP)
		KF	2*	(NP)
NEOPLASMA				
NF	51	AF	14	
		KF	29	
		SA	8*	(PP)
JUMLAH	104	104		

* : Ketidaksesuaian diagnosis

Tabel 5.7 menunjukkan ketepatan diagnosis BAJAH pada 104 kasus SA, AF dan KF yang akan dianalisis dengan pendekatan morfometrik ukuran, bentuk dan hubungan antar sel. Terdapat 15 kasus negatif palsu (13 kasus AF dan 2 KF yang secara sitologik BAJAH didiagnosis sebagai SA) dan 8 kasus positif palsu (8 kasus SA yang secara sitologik BAJAH didiagnosis sebagai NF). Jumlah kasus

positif nyata adalah 43 dan negatif nyata 38. Dengan demikian maka sensitivitas, spesifisitas, nilai perkiraan positif, nilai perkiraan negatif dan akurasi dapat dihitung setelah tabel 5.7 dijabarkan menjadi tabel 5.8.

TABEL 5.8
HASIL PEMERIKSAAN SITOLOGIK BAJAH (PENDEKATAN MORFOLOGIK)
DIBANDINGKAN DENGAN HASIL PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGIK
PADA 104 KASUS SA, AF DAN KF

BAJAH (PENDEKATAN MORFOLOGIK)	HISTOPATOLOGIK		JUMLAH
	POSITIF	NEGATIF	
POSITIF	43	8	51
NEGATIF	15	38	53
JUMLAH	58	46	104

$$\text{Sensitivitas} = \frac{\text{PN}}{\text{PN} + \text{NP}} \times 100\% = \frac{43}{43 + 15} \times 100\% = 74,14\%$$

$$\text{Spesifisitas} = \frac{\text{NN}}{\text{PP} + \text{NP}} \times 100\% = \frac{38}{8 + 38} \times 100\% = 82,61\%$$

$$\text{Nilai perkiraan positif} = \frac{\text{PN}}{\text{PN} + \text{PP}} \times 100\% = \frac{43}{43 + 8} \times 100\% = 84,31\%$$

$$\text{Nilai perkiraan negatif} = \frac{\text{NN}}{\text{NN} + \text{NP}} \times 100\% = \frac{38}{38 + 15} \times 100\% = 71,70\%$$

$$\text{Akurasi} = \frac{\text{NN} + \text{PN}}{\text{NN} + \text{PN} + \text{NP} + \text{PP}} \times 100\% = \frac{38 + 43}{37 + 43 + 15 + 8} \times 100\% = 78,88\%$$

Untuk menganalisis ketepatan diagnosis sitologik BAJAH NT berdasar pendekatan morfometrik ukuran dan bentuk sel epitel folikel kelenjar tiroid pada 193 kasus SA, AF, KF, KP dan KA maka terlebih dahulu diteliti ketepatan diagnosis sitologik BAJAH berdasar pendekatan morfologik pada 193 kasus SA, AF, KF, KP dan KA tersebut (Tabel 5.9).

TABEL 5.9
KETEPATAN DIAGNOSIS PENDEKATAN MORFOLOGIK
PADA 193 KASUS SA, AF, KF, KP DAN KA YANG DIANALISIS
DENGAN PENDEKATAN MORFOMETRIK

DIAGNOSIS BAJAH (PENDEKATAN MORFOLOGIK)		DIAGNOSIS HISTOPATOLOGIK		
NON-NEOPLASTIK				
SA	67	KP	1*	(NP)
		SA	44	
		AF	20*	(NP)
		KF	2*	(NP)
NEOPLASTIK				
NF	82	AF	38	
		KF	38	
		SA	10*	(PP)
KP	33	KP	32	
KA	8	KA	8	
JUMLAH	193		193	

* : Ketidaksesuaian diagnosis

Tabel 5.9 menunjukkan ketepatan diagnosis BAJAH pada 193 kasus NT yang dianalisis ukuran dan bentuk inti sel secara morfometrik. Terdapat 23 kasus negatif palsu (20 AF, 2 KF dan 1 KP yang secara sitologik BAJAH didiagnosis

sebagai SA), dan 10 kasus positif palsu (10 SA yang secara sitologik BAJAH didiagnosis sebagai NF). Jumlah kasus positif nyata adalah 116 kasus, sedangkan negatif nyata 44 kasus.

TABEL 5.10
HASIL PEMERIKSAAN SITOLOGIK BAJAH (PENDEKATAN MORFOLOGIK)
DIBANDINGKAN DENGAN HASIL PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGIK
PADA 193 KASUS SA, AF, KF, KP DAN KA

BAJAH (PENDEKATAN MORFOLOGIK)	HISTOPATOLOGIK		JUMLAH
	POSITIF	NEGATIF	
POSITIF	116	10	126
NEGATIF	23	44	67
JUMLAH	139	54	193

$$\text{Sensitivitas} = \frac{\text{PN}}{\text{PN} + \text{NP}} \times 100\% = \frac{116}{116 + 23} \times 100\% = 83.45\%$$

$$\text{Spesifisitas} = \frac{\text{NN}}{\text{PP} + \text{NN}} \times 100\% = \frac{44}{10 + 44} \times 100\% = 81.48\%$$

$$\text{Nilai perkiraan positif} = \frac{\text{PN}}{\text{PN} + \text{PP}} \times 100\% = \frac{116}{116 + 10} \times 100\% = 92.06\%$$

$$\text{Nilai perkiraan negatif} = \frac{\text{NN}}{\text{NN} + \text{NP}} \times 100\% = \frac{44}{44 + 23} \times 100\% = 65.67\%$$

$$\text{Akurasi} = \frac{\text{NN} + \text{PN}}{\text{NN} + \text{PN} + \text{NP} + \text{PP}} \times 100\% = \frac{44 + 116}{44 + 116 + 23 + 10} \times 100\% = 82.90\%$$

TABEL 5.11
KETEPATAN DIAGNOSIS PENDEKATAN MORFOLOGIK
PADA 71 KASUS SA, AF, KF, KP DAN KA YANG DIANALISIS
DENGAN PENDEKATAN MORFOFUNGSI SEL.

DIAGNOSIS BAJAH (PENDEKATAN MORFOLOGIK)		DIAGNOSIS HISTOPATOLOGIK		
NON-NEOPLASTIK				
SA	16	SA	8	
		AF	5*	(NP)
		KF	2*	(NP)
		KP	1*	(NP)
NEOPLASTIK				
NF	36	AF	13	
		KF	17	
		SA	6*	(PP)
KP	13	KP	13	
KA	6	KA	6	
JUMLAH	71		71	

* : Ketidaksesuaian diagnosis

Tabel 5.11 menunjukkan ketepatan diagnosis BAJAH pada 71 kasus SA, AF, KF, KP dan KA yang dilakukan analisis pendekatan morfologi sel. Terdapat 8 kasus negatif palsu (5 AF, 2 KF dan 1 KP yang secara sitologik BAJAH didiagnosis sebagai SA) dan 6 kasus positif palsu (6 SA yang secara sitologik BAJAH didiagnosis sebagai NF). Jumlah kasus positif nyata adalah 49, sedangkan negatif nyata adalah 8 kasus.

TABEL 5.12
HASIL PEMERIKSAAN BAJAH PADA 71 KASUS SA, AF, KF, KP & KA
YANG DILAKUKAN ANALISIS PENDEKATAN MORFOFUNGSI SEL

BAJAH (PENDEKATAN MORFOLOGIK)	HISTOPATOLOGIK		JUMLAH
	POSITIF	NEGATIF	
POSITIF	49	6	55
NEGATIF	8	8	16
JUMLAH	57	14	104

$$\text{Sensitivitas} = \frac{\text{PN}}{\text{PN} + \text{NP}} \times 100\% = \frac{49}{49 + 8} \times 100\% = 85.96\%$$

$$\text{Spesifitas} = \frac{\text{NN}}{\text{PP} + \text{NN}} \times 100\% = \frac{8}{6 + 8} \times 100\% = 57.14\%$$

$$\text{Nilai perkiraan positif} = \frac{\text{PN}}{\text{PN} + \text{PP}} \times 100\% = \frac{49}{49 + 6} \times 100\% = 89.09\%$$

$$\text{Nilai perkiraan negatif} = \frac{\text{NN}}{\text{NN} + \text{NP}} \times 100\% = \frac{8}{8 + 8} \times 100\% = 50\%$$

$$\text{Akurasi} = \frac{\text{NN} + \text{PN}}{\text{NN} + \text{PN} + \text{NP} + \text{PP}} \times 100\% = \frac{8 + 49}{8 + 49 + 8 + 6} \times 100\% = 54.81\%$$

Kesimpulan Penelitian Ketepatan Diagnosis BAJAH Nodul Tiroid

Berdasarkan data di atas maka penelitian ketepatan diagnosis BAJAH NT di Semarang dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Ketidaksesuaian diagnosis BAJAH NT secara keseluruhan dari tahun 1985-1992 terdapat 13.85% (36 dari 260 kasus), sedangkan kesesuaian diagnosis didapat 86.62% (224/260).

Penyebab ketidaksesuaian diagnosis sebagian besar oleh karena 20 kasus AF dan 2 kasus KF secara BAJAH didiagnosis sebagai SA, sedangkan sebaliknya 10 kasus SA secara BAJAH didiagnosis sebagai NF. Terdapat 1 kasus KP yang secara BAJAH didiagnosis sebagai SA

2. Sensitivitas BAJAH NT secara keseluruhan menunjukkan 85.9%. Apabila dihitung berdasar jumlah kasus yang akan dilakukan analisis pendekatan morfometrik dan morfofungsi sel, maka didapatkan sensitivitas pada 104 SA, AF, dan KF yang akan dilakukan pendekatan morfometrik adalah 74,14%, pada 193 kasus yang akan dilakukan pendekatan morfometrik ukuran dan bentuk inti sel adalah 81.43% dan pada 71 kasus yang akan dilakukan pendekatan morfofungsi sel adalah 85.96%.
3. Spesifisitas BAJAH NT secara keseluruhan adalah 89.7%
4. Nilai perkiraan positif BAJAH NT secara keseluruhan adalah 93.3%, sedangkan evaluasi berdasar 3 kelompok yang akan dilakukan pendekatan morfometrik 104 kasus SA, AF dan KF, adalah 84.31%, pada pendekatan morfometrik 193 kasus SA, AF, KF, KP dan KA adalah 92.06% dan pada pendekatan morfofungsi sel 71 kasus adalah 85.96%.

5.2 Penelitian Morfometrik

5.2.1 Pendekatan morfometrik ukuran, bentuk dan hubungan antar sel epitel folikel kelenjar tiroid pada SA, AF dan KF

Analisis morfometrik ukuran, bentuk dan hubungan antar sel epitel folikel kelenjar tiroid dilakukan di laboratorium Patologi Kuantitatif *Free University Amsterdam* Belanda di bawah bimbingan Prof. Jan P.A. Baak, MD, PhD, FRCPath.

Diteliti 104 sediaan BAJAH NT yang diperiksa di laboratorium Patologi Anatomi Semarang dalam kurun waktu 8 tahun (1985-1992). Sediaan BAJAH telah dilakukan konfirmasi pemeriksaan histopatologik jaringan tiroidektomi pascabedah, terdiri atas 46 kasus SA, 27 AF dan 31 KF. Sediaan BAJAH difiksasi dengan alkohol 96% kemudian dipulas dengan metode Papanicolaou. Dilakukan pemeriksaan dengan pendekatan morfometrik untuk menganalisis ukuran, bentuk dan hubungan antar inti sel epitel folikel tiroid dengan menggunakan *interactive video overlay system*.

Dengan menggunakan komputer dan perangkat lunak program *Pascal, Amsterdam* dilakukan analisis 11 variabel inti sel epitel tiroid, yaitu 5 variabel ukuran inti sel dan 6 variabel bentuk inti sel. Variabel ukuran inti sel epitel folikel adalah luas area inti sel, perimeter, diameter, aksis terpendek dan aksis terpanjang inti sel. Variabel bentuk inti sel epitel folikel adalah rasio aksis, form AR, form Pe, NCI, CR, NR. Analisis ukuran dan bentuk inti sel menggunakan *video overlay system* ini dilakukan dengan mengukur 100 sel tiap sediaan BAJAH dengan prosedur yang telah disepakati, sehingga hasil pengukuran memenuhi persyaratan *reproduksibel* (Prosedur pengukuran *meander* dari kiri ke kanan, tiap kelompok sel diukur hanya 5 sel secara *clockwise rotation*). Analisis hubungan antar sel menggunakan perangkat lunak program *Prodit (Pascal, Amsterdam)*. Diukur *mean* jarak antar sel, jarak terpanjang, jarak terpendek serta jumlah sel yang

berhubungan dengan 1 sel, 2 sel, 3 sel dan sel terdekatnya. Garis hubungan antar sel terbentuk mulai dari sel yang mempunyai jarak terpendek, sehingga terbentuk *minimum spanning tree* (MST). *Mean* dan SD hasil pengukuran dicetak dengan printer komputer.

Hasil pengukuran ukuran, bentuk dan hubungan antar sel epitel folikel tiroid pada SA, AF, dan KF dapat dilihat pada Lampiran II. Adapun hasil analisis univariatnya adalah sebagai berikut:

TABEL 5.13
SIGNIFIKANSI PADA TES UNIVARIAT (104 KASUS)

	Variabel	F	Sig. T
1	Luas inti	172.92387	0.000
2	Perimeter	227.58121	0.000
3	Diameter	230.30022	0.000
4	Aksis terpendek	218.71946	0.000
5	Aksis terpanjang	210.97855	0.000
6	Rasio aksis	2.03002	0.137
7	Form Ar	3.36623	0.038
8	Form Pe	4.41153	0.015
9	NCI	1.17743	0.312
10	Contour index	1.41670	0.247
11	Nuclear roundness	3.47087	0.035
12	Jumlah titik	0.01382	0.986
13	Panjang keseluruhan	12.33903	0.000
14	Panjang rata-rata	102.18934	0.000
15	Panjang minimum	66.23916	0.000
16	Panjang maksimum	101.97141	0.000
17	Sel yang berhubungan dengan 1 sel terdekat	0.09577	0.909
18	Sel yang berhubungan dengan 2 sel terdekat	0.01468	0.985
19	Sel yang berhubungan dengan 3 sel terdekat	0.06098	0.941
20	Sel yang berhubungan dengan 4 sel terdekat	0.44045	0.645

Pada tabel 5.13 terlihat bahwa uji univariat setiap variabel pada umumnya menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0.0001$), kecuali variabel rasio aksis, NCI, *contour index*, *nuclear roundnes*, jumlah titik inti sel keseluruhan serta jumlah sel yang mempunyai hubungan dengan 1,2,3 dan 4 inti sel terdekat.

TABEL 5.14
HASIL TES SIGNIFIKANSI MULTIVARIAT

Tes	Nilai	Sig. of F
Wilks	0.06265	0.000

Tabel 5.14 menunjukkan hasil analisis multivariat. Terbukti bahwa dilihat secara keseluruhan data terdapat perbedaan bermakna antara variabel ukuran dan bentuk inti sel epitel folikel kelenjar tiroid (Didapat Wilks lambda (F) = 0.06265 lebih besar dari F tabel ($p < 0.0001$)).

Untuk identifikasi variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis sitologi BAJAH NT dilakukan analisis diskriminan. Hasil analisis mendapatkan 8 variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis yaitu diameter, luas inti sel, jarak maksimal rata-rata antar inti sel, jumlah sel yang berhubungan dengan 1 inti sel terdekat, dengan 2 inti sel terdekat, panjang keseluruhan garis penghubung antar inti sel, perimeter dan aksis terpendek inti sel (Tabel 5.15)

TABEL 5.15
VARIABEL MORFOMETRIK UKURAN, BENTUK DAN HUBUNGAN ANTAR
INTI SEL EPITEL FOLIKEL KELENJAR TIROID YANG BERPENGARUH
SEBAGAI PEMBEDA DIAGNOSIS SITOLOGIK BAJAH SA, AF DAN KF

Lang- kah	Variabel inti sel		Urutan Variabel	Wilks' Lambda	Sig	Kode analisis statistik
	Masuk	Keluar				
1.	Diameter inti sel	-	1	0.17984	0.0000	DIA-MEN
2.	Luas inti sel	-	2	0.09945	0.0000	ARE-MEAN
3.	Panjang mak- simal rata-rata	-	3	0.08362	0.0000	MAKS_P
4.	Nuclear roundness	-	4	0.07892	0.0000	ROU-MEAN
5.	Sel yang ber- hubungan dgn. 1 sel terdekat	-	5	0.07721	0.0000	HUB_1
6.	Sel yang ber- hubungan dgn. 2 sel terdekat	-	6	0.07555	0.0000	HUB_2
7.	Panjang kese- luruhan	-	7	0.07114	0.0000	PANJANG
8.	Perimeter inti sel	-	8	0.06960	0.0000	PER-MEAN
9.	-	Nuclear roundness	7	0.07094	0.0000	ROU-MEN
10.	Aksis terpendek	-	8	0.06942	0.0000	SHO-MEAN

Hasil analisis perbedaan diagnosis sitologik BAJAH pada 104 kasus SA, AF, dan KF dengan menggunakan 8 variabel pembeda tersebut di atas dapat dilihat pada tabel 5.16 (kekuatan pembeda 93.27%). Apabila dijabarkan untuk menghitung sensitivitas, spesifisitas, nilai perkiraan positif, nilai perkiraan negatif dan akurasi maka perinciannya dapat dilihat pada tabel 5.17.

TABEL 5.16
HASIL ANALISIS PEMBEDA DIAGNOSIS SITOLOGIK BAJAH SA, AF DAN KF
DENGAN MENGGUNAKAN 8 VARIABEL PEMBEDA MORFOMETRIK UKURAN,
BENTUK DAN HUBUNGAN ANTAR SEL

ACTUAL GROUP	PREDICTED GROUP MEMBERSHIP			JUMLAH
	NON NEOPLASMA	NEOPLASMA		
	SA	AF	KF	
NON-NEOPLASMA 46 SA	45	1	0	46
NEOPLASMA 27 AF 31 KF	1 0	24 3	2 28	58
JUMLAH	46	58		104

Tabel 5.16 diatas menunjukkan bahwa kemampuan pembeda 8 variabel morfometrik ukuran, bentuk dan hubungan antar sel pada SA, AF, dan KF adalah 93.27%. Apabila ditinjau kemampuan pembeda diagnosis antar kelompok non neoplastik (SA) dan neoplastik kelenjar tiroid (AF, KF), maka terdapat 1 kasus positif palsu, 1 kasus negatif palsu, 45 kasus negatif nyata dan 57 kasus positif nyata.

Untuk perhitungan sensitivitas, spesifisitas, nilai perkiraan positif, nilai perkiraan negatif dan akurasi dapat dijabarkan pada tabel 5.17



TABEL 5.17
HASIL PEMERIKSAAN SITOLOGIK BAJAH
(PENDEKATAN MORFOMETRIK) DIBANDINGKAN DENGAN
HASIL PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGIK PADA 104 KASUS SA, AF DAN KF

BAJAH (PENDEKATAN MORFOMETRIK)	HISTOPATOLOGIK		JUMLAH
	POSITIF	NEGATIF	
POSITIF	57	1	58
NEGATIF	1	45	46
JUMLAH	58	46	104

$$\text{Sensitivitas} = \frac{\text{PN}}{\text{PN} + \text{NP}} \times 100\% = \frac{57}{57 + 1} \times 100\% = 98.28\%$$

$$\text{Spesifitas} = \frac{\text{NN}}{\text{PP} + \text{NN}} \times 100\% = \frac{45}{45 + 1} \times 100\% = 97.83\%$$

$$\text{Nilai perkiraan positif} = \frac{\text{PN}}{\text{PN} + \text{PP}} \times 100\% = \frac{57}{57 + 1} \times 100\% = 98.28\%$$

$$\text{Nilai perkiraan negatif} = \frac{\text{NN}}{\text{NN} + \text{NP}} \times 100\% = \frac{45}{45 + 1} \times 100\% = 97.83\%$$

$$\text{Akurasi} = \frac{\text{NN} + \text{PN}}{\text{NN} + \text{PN} + \text{NP} + \text{PP}} \times 100\% = \frac{45 + 57}{45 + 57 + 1 + 1} \times 100\% = 98.08\%$$

Apabila hasil pembedaan dengan pendekatan morfometrik tersebut di atas dibandingkan dengan hasil diagnosis berdasar pendekatan morfologik (Tabel 5.7 dan 5.8) maka terlihat peningkatan sensitivitas dari 74.14% menjadi 98.28% (Tabel 5.16). Demikian pula nilai perkiraan positif meningkat dari 84.31% menjadi 98.28%) sedangkan akurasi menjadi 9.8% (Tabel 5.8 dan 5.17).

Kesimpulan Penelitian Morfometri Ukuran, Bentuk dan Hubungan Antar Sel Epitel Folikel Kelenjar Tiroid

Berdasarkan hasil penelitian di atas maka analisis pendekatan morfometrik sel pada 104 kasus SA, AF dan KF dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Identifikasi variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis sitologik BAJAH NT didapat 8 variabel pembeda, yaitu: diameter, luas inti sel, jarak maksimal rata-rata antar inti sel, jumlah sel yang berhubungan dengan 1 inti sel terdekat, dengan 2 inti sel terdekat, panjang keseluruhan garis penghubung antar inti sel, perimeter dan aksis terpendek inti sel.

Hasil analisis multivariat ukuran dan bentuk sel epitel folikel tiroid menunjukkan bahwa secara keseluruhan data, terdapat perbedaan bermakna (Wilks lambda (F) > F tabel; $p < 0.0001$).

Analisis univariat, setiap variabel menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0.0001$), kecuali variabel rasio aksis, NCI, *contour index*, *nuclear roundness*, jumlah titik sel keseluruhan serta jumlah sel yang mempunyai hubungan dengan 1,2,3 dan 4 inti sel terdekat.

2. Hasil analisis pendekatan morfometrik ukuran, bentuk dan analisis hubungan antar inti sel menunjukkan terdapatnya peningkatan ketepatan diagnosis sitologik BAJAH SA, AF dan KF yang tercermin dari peningkatan sensitivitas dan nilai perkiraan positif dibanding dengan diagnosis sitologik BAJAH SA, AF dan KF berdasar pendekatan morfologik pola arsitektur sel.

5.2.2 Pendekatan morfometrik ukuran dan bentuk sel epitel folikel kelenjar Tiroid

Analisis morfometrik ukuran dan bentuk sel epitel folikel kelenjar tiroid dilakukan pada 193 sediaan BAJAH NT yang diperiksa di laboratorium Patologi Anatomi di Semarang dalam kurun waktu 8 tahun (1985-1992). Sediaan BAJAH tersebut terdiri atas 54 kasus SA, 58 AF, 40 KF, 33 KP dan 8 KA telah dilakukan konfirmasi dengan pemeriksaan histopatologik jaringan tiroidektomi pascabedah. Sediaan sitologi BAJAH difiksasi dengan alkohol 96% kemudian dipulas dengan metode Papanicolaou. Analisis morfometrik ukuran dan bentuk inti sel epitel folikel tiroid dilakukan dengan menggunakan *interactive video overlay system*.

Dengan menggunakan komputer analisis dan perangkat lunak program Pascal, Amsterdam dilakukan analisis 11 variabel inti sel epitel tiroid, yaitu 5 variabel ukuran inti sel dan 6 variabel bentuk inti sel. Variabel ukuran inti sel epitel folikel yang dianalisis adalah luas inti sel, perimeter, diameter, aksis terpendek dan aksis terpanjang. Variabel bentuk inti sel epitel folikel yang dianalisis adalah AR, form AR, form Pe, NCI, CR, NR.

Analisis menggunakan *video overlay system* ini dilakukan dengan mengukur 100 sel tiap sediaan BAJAH dengan prosedur yang telah disepakati, sehingga hasil pengukuran memenuhi persyaratan *reproduksibel* (Prosedur pengukuran meander dari kiri ke kanan, tiap kelompok sel diukur hanya 5 sel secara *clockwise rotation*). Didapat *mean* dan SD hasil pengukuran yang kemudian dicetak oleh printer komputer. Hasil pengukuran ukuran dan bentuk inti sel epitel folikel tiroid pada SA, AF, KF, KP dan KA dapat dilihat pada lampiran III.

Hasil uji univariat ukuran dan bentuk inti sel epitel folikel tiroid pada SA, AF, KF, KP dan KA adalah sebagai berikut:

TABEL 5.18
SIGNIFIKANSI PADA TES UNIVARIAT (193 KASUS)

Variabel inti sel	F	Sig. T
1 Luas area	105.16351	0.000
2 Perimeter	132.24514	0.000
3 Diameter	139.02623	0.000
4 Aksis terpendek	135.46842	0.000
5 Aksis terpanjang	125.80790	0.000
6 Rasio aksis	21.88150	0.000
7 Form Ar	11.85634	0.000
8 Form Pe	27.59502	0.000
9 NCI	18.39265	0.000
10 Contour index	15.83523	0.000
11 Nuclear roundness	22.43113	0.000

Pada tabel 5.18 terlihat bahwa uji univariat setiap variabel menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0.0001$)

TABEL 5.19
HASIL TES SIGNIFIKANSI MULTIVARIAT

Tes	Nilai	Sig. of F
Wilks	0.04514	0.000

Tabel 5.19 menunjukkan hasil analisis multivariat. Terbukti bahwa dilihat secara keseluruhan data terdapat perbedaan yang bermakna antara variabel ukuran dan bentuk inti sel epitel folikel kelenjar tiroid (Didapat Wilks lambda (F) = 0.04514 yang lebih besar dari F tabel) ($p < 0.0001$).

Untuk identifikasi variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis sitologik BAJAH NT dilakukan analisis diskriminan. Hasil analisis mendapatkan 8 variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis (Tabel 5.20)

TABEL 5.20
VARIABEL MORFOMETRIK UKURAN DAN BENTUK INTI SEL EPITEL
FOLIKEL KELENJAR TIROID YANG BERPENGARUH SEBAGAI
PEMBEDA DIAGNOSIS SITOLOGIK BAJAH NT

Lang- kah	Variabel inti sel		Urutan Variabel	Wilks' Lambda	Sig	Kode Analisis Statistik
	Masuk	Keluar				
1.	Diameter	-	1	0.25265	0.0000	DIA-MEAN
2.	Luas	-	2	0.09076	0.0000	ARE-MEAN
3.	Aksis terpendek	-	3	0.06833	0.0000	SHO-MEAN
4.	Form Pc	-	4	0.06156	0.0000	FOP-MEAN
5.	Perimeter	-	5	0.05441	0.0000	PER-MEAN
6.	Form Ar	-	6	0.05215	0.0000	FOA-MEAN
7.	Roundness	-	7	0.04995	0.0000	ROU-MEAN
8.	Aksis terpanjang	-	8	0.04694	0.0000	LON-MEAN

Hasil analisis perbedaan diagnosis sitologik BAJAH pada 193 kasus SA, AF, KF, KP dan KA dengan menggunakan 8 variabel pembeda tersebut di atas dapat dilihat pada tabel 5.21 (kekuatan pembeda: 81.87%). Apabila dijabarkan untuk menghitung sensitivitas, spesifisitas, nilai perkiraan positif, nilai perkiraan negatif dan akurasi, maka perinciannya dapat dilihat pada tabel 5.22.

TABEL 5.21
HASIL ANALISIS PEMBEDA DIAGNOSIS SITOLOGIK BAJAH
SA, AF, KF, KP DAN KA DENGAN MENGGUNAKAN 8 VARIABEL
PEMBEDA MORFOMETRIK UKURAN DAN BENTUK SEL EPITEL
FOLIKEL KELENJAR TIROID

ACTUAL GROUP	PREDICTED GROUP MEMBERSHIP					JUMLAH
	NON NEOPLASMA	NEOPLASMA				
	SA	AF	KF	KP	KA	
NON NEOPLASMA						
54 SA	52	2	-	-	-	54
NEOPLASMA						139
58 AF	1	52	1	4	-	
40 KF	-	4	26	8	2	
33 KP	-	4	6	23	-	
8 KA	-	1	1	1	5	
JUMLAH	53				140	193

Kekuatan pembeda: 81.87%

Tabel 5.21 di atas menunjukkan bahwa kemampuan pembeda 8 variabel morfometrik ukuran dan bentuk sel epitel folikel pada SA, AF, KF, KP dan KA adalah 81.87%. Apabila ditinjau kemampuan membedakan diagnosis kelainan tiroid non neoplasma dengan neoplasma maka terdapat 2 kasus negatif palsu, 1 kasus positif palsu, 52 kasus negatif nyata dan 138 kasus positif nyata.

Untuk perhitungan sensitivitas, spesifisitas, nilai perkiraan positif, nilai perkiraan negatif dan akurasi dapat dijabarkan pada tabel 5.22

TABEL 5.22
HASIL PEMERIKSAAN SITOLOGIK BAJAH
(PENDEKATAN MORFOMETRIK) DIBANDINGKAN DENGAN
HASIL PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGIK
PADA 193 KASUS SA, AF, KF, KP DAN KA

BAJAH (PENDEKATAN MORFOMETRIK)	HISTOPATOLOGIK		JUMLAH
	POSITIF	NEGATIF	
POSITIF	138	2	140
NEGATIF	1	52	53
JUMLAH	139	54	193

$$\text{Sensitivitas: } \frac{\text{PN}}{\text{PN} + \text{NP}} \times 100\% = \frac{138}{139} \times 100\% = 99.28\%$$

$$\text{Spesifisitas: } \frac{\text{NN}}{\text{NN} + \text{PP}} \times 100\% = \frac{52}{52 + 2} \times 100\% = 96.30\%$$

$$\text{Nilai Perkiraan Positif: } \frac{\text{PN}}{\text{PN} + \text{PP}} \times 100\% = \frac{138}{138 + 2} \times 100\% = 98.57\%$$

$$\text{Nilai perkiraan negatif: } \frac{\text{NN}}{\text{NN} + \text{NP}} \times 100\% = \frac{52}{52 + 1} \times 100\% = 98.11\%$$

$$\text{Akurasi: } \frac{\text{NN} + \text{PN}}{\text{NN} + \text{PN} + \text{NP} + \text{PP}} \times 100\% = \frac{52 + 138}{52 + 138 + 2 + 1} \times 100\% = 98.45\%$$

Apabila hasil pembedaan dengan pendekatan morfologik tersebut di atas dibandingkan dengan hasil diagnosis berdasar pendekatan morfometrik (Tabel 5.9 dan 5.10) maka terlihat peningkatan sensitivitas dari 83.45% menjadi 99.28%

(Tabel 5.17). Demikian pula nilai perkiraan positif meningkat dari 92.06% menjadi 98.57%, sedangkan akurasi meningkat menjadi 98.45% (Tabel 5.10 dan 5.22).

Kesimpulan penelitian morfometrik ukuran dan bentuk sel epitel folikel kelenjar tiroid

Berdasarkan hasil penelitian di atas maka analisis pendekatan morfometrik ukuran dan bentuk inti sel dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Identifikasi variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis sitologik BAJAH SA, AF, KF, KP dan KA didapat 8 variabel pembeda, yaitu: diameter inti sel, luas, aksis terpendek, form Pe, perimeter, form Ar, *roundness nuclear* dan aksis terpanjang.

Hasil analisis multivariat ukuran dan bentuk sel epitel folikel tiroid menunjukkan terdapatnya perbedaan yang bermakna. (Wilks lambda (F) > F tabel; $p < 0.0001$).

Analisis univariat setiap variabel menunjukkan perbedaan bermakna. ($p < 0.0001$)

2. Hasil analisis pendekatan morfometrik ukuran, bentuk sel epitel folikel kelenjar tiroid menunjukkan terdapatnya peningkatan ketepatan diagnosis sitologik BAJAH NT, yang tercermin dari peningkatan sensitivitas dan nilai perkiraan positif dan akurasi dibanding dengan diagnosis sitologik BAJAH berdasar pendekatan morfologik pola arsitektur sel.

5.6 Penelitian Morfofungsi Sel Epitel Folikel Kelenjar Tiroid

Pemeriksaan flowsitometri kandungan DNA dan pulasan AgNORs ini dilakukan di *First Department of Pathology*, Fukuoka University Hospital, Fukuoka Jepang di bawah bimbingan Prof. Masahiro Kikuchi, MD.

Sejumlah 101 kasus SA, AF, KF, KP dan KA dilakukan pemeriksaan flowsitometri. Sebagian kasus dikeluarkan dari penelitian oleh karena sulit dinilai hasilnya akibat banyak debris atau sebagian lagi CV yang lebih dari 10. Hanya 71 kasus yang memberikan hasil yang dapat dianalisis, terdiri atas 14 kasus SA, 18 AF, 19 KF, 14 KP dan 6 KA. Sediaan diproses dan diperiksa dengan menggunakan flowsitometer merk *FACScan* (Becton Dickinson, San Jose, Ca) untuk mengukur kandungan DNA. Dari sekitar 10.000 sel yang diukur pada tiap sediaan didapat gambaran histogram kandungan DNA.

Dari histogram dapat dianalisis pola distribusi kandungan DNA (ploidi) maupun jumlah sel yang berada dalam fase (*S phase fraction* = SPF). Didapat kelompok sediaan yang termasuk diploid ataupun aneuploid. Analisis aktivitas proliferasi sel tercermin dalam SPF histogram.

Pendekatan morfofungsi sel epitel folikel kelenjar tiroid dilakukan dengan melakukan analisis terhadap variabel persentase sel dalam fase G_1/G_0 , fase S, fase G_2/M , indeks DNA, jumlah titik kecil AgNORs, titik sedang, titik besar bulat, titik besar tidak bulat dan jumlah titik AgNORs rata-rata dalam 100 sel. Variabel fase G_1/G_0 , fase S, fase G_2/M dan indeks DNA didapat dari hasil analisis flowsitometri kandungan DNA, sedangkan variabel titik kecil, sedang, besar bulat, besar tidak bulat dan jumlah rata-rata titik AgNORs dalam 100 sel diperoleh dari hasil pemeriksaan pulasan AgNORs.

Diteliti 71 kasus NT, terdiri atas 18 kasus AF, 19 KF, 14 KP, 6 KA dan 14 SA. Kasus ini merupakan bagian dari 193 kasus yang telah dilakukan pemeriksaan morfometrik.

TABEL 5.23
POLA KANDUNGAN DNA SEL EPITEL FOLIKEL KELENJAR TIROID

DIAGNOSIS	FLOWSITOMETRI		
	DIPLOID	ANEUPLOID	JUMLAH
SA	14	0	14
AF	15	3	18
KF	15	4	19
KP	13	1	14
KA	6	0	6
	63	8	71

Chi Square: $\chi^2 = 5.12227$

d.f. = 4 $\alpha = 0.05$

Kesimpulan secara keseluruhan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kandungan DNA pada SA, AF, KF, KP dan KA

Dari tabel 5.23 terlihat bahwa kasus aneuploid terdapat 16.67% pada AF, 21.05% pada KF serta 7.14% pada KP, sedangkan pada SA maupun KA tidak didapatkan pola aneuploid.

Apabila dievaluasi persentase sel yang berada dalam fase S, maka terdapat 16,6% kasus AF yang nilai SPF-nya lebih besar dari 10%, pada KF terdapat 47.37%, pada KF 23.08% dan pada KA terdapat 100%. Seluruh kasus SA nilai SPF-nya di bawah 10%.

TABEL 5.24
JUMLAH KASUS SA, AF, KF, KP DAN KA BERDASAR PERSENTASE SPF

JENIS	SPF < 10%	SPF > 10%	JUMLAH
SA	14	0	14
AF	15	3	18
KF	10	9	19
KP	11	3	14
KA	0	6	6
	50	21	71

Chi Square: $X^2 = 24.93974$

d.f. = 4 $\alpha = 0.05$

Kesimpulan: secara keseluruhan terdapat perbedaan bermakna antara jumlah kasus SA, AF, KF, KP dan KA yang nilai SPF-nya lebih 10%.

Hasil analisis variabel morfofungsi adalah sebagai berikut:

TABEL 5.25
SIGNIFIKANSI PADA TES UNIVARIAT (71 KASUS)

VARIABEL	F	Sig T
1. % sel pada fase G ₀ /G ₁	4.17247	0.005
2. % sel pada fase S	7.18644	0.000
3. % sel pada G ₂ /M	0.90995	0.463
4. Indeks DNA	0.80220	0.528
5. Titik kecil AgNORs	94.52150	0.000
6. Titik sedang AgNORs	6.41866	0.000
7. Titik besar bulat AgNORs	9.12843	0.000
8. Titik besar tak bulat AgNORs	2.59545	0.044

Pada tabel 5.25 terlihat bahwa uji univariat variabel menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0.05$). Variabel persentase sel pada G_2/M dan indeks DNA tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0.05$)

TABEL 5.26
HASIL TES SIGNIFIKANSI MULTIVARIAT (71 KASUS)

Tes	Nilai	Sig. of F
Wilks	0.04996	0.000

Tabel 5.26 menunjukkan hasil analisis multivariat. Terbukti bahwa dilihat secara keseluruhan terdapat perbedaan yang bermakna antara variabel morfofungsi sel epitel folikel kelenjar tiroid (Didapat Wilks lambda (F) = 0.04996 yang lebih besar dari F tabel).

Untuk identifikasi variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis NT dilakukan analisis diskriminan. Hasil analisis mendapatkan 6 variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis NT yaitu titik kecil, sedang, besar tidak bulat AgNORs indeks DNA, persentase sel pada fase S, dan titik besar bulat AgNORs (Tabel 5.27)

TABEL 5.27
 VARIABEL MORFOFUNGSI SEL EPITEL FOLIKEL TIROID
 YANG BERPENGARUH SEBAGAI PEMBEDA DIAGNOSIS NT

Lang- kah	Variabel morfofungsi sel		Urutan Variabel	Wilks' Lambda	Sig.	Kode Analisis Statistik
	Masuk	Keluar				
1	Titik kecil AgNORs	-	1	.14862	0.0000	KECIL
2	% sel pada fase G ₀ /G ₁	-	2	.12345	0.0000	G ₀ _G ₁
3	Titik sedang AgNORs	-	3	.08986	0.0000	INTER
4	Titik besar tak bulat	-	4	.06683	0.0000	BESAR_TB
5	Indeks DNA	-	5	.06178	0.0000	DI
6	% sel pada fase S	-	6	.05498	0.0000	S
7	% sel pada fase G ₀ /G ₁	G ₀ /G ₁	5	.05807	0.0000	G ₀ _G ₁
8	Titik besar, bulat	-	6	.05411	0.0000	BESAR_B

Hasil analisis perbedaan diagnosis pada 71 kasus SA, AF, KF, KP dan KA dengan menggunakan 6 variabel pembeda tersebut di atas dapat dilihat pada lampiran IV (kekuatan pembeda: 76.06%).

TABEL 5.28
HASIL ANALISIS PEMBEDA DIAGNOSIS SA, AF, KF, KP DAN KA
DENGAN MENGGUNAKAN 6 VARIABEL PEMBEDA MORFOFUNGSI SEL
EPITEL FOLIKEL KELENJAR TIROID

ACTUAL GROUP	PREDICTED GROUP MEMBERSHIP					JUMLAH
	NON NEOPLASMA	NEOPLASMA				
	SA	AF	KF	KP	KA	
NON NEOPLASMA 14 SA	13	-	-	1	-	14
NEOPLASMA						57
18 AF	5	12	1	-	-	
19 KF	-	6	13	-	-	
14 KP	2	1	-	11	-	
6 KA	-	-	1	0	5	
JUMLAH	20	51				71

Kekuatan pembeda: 76.06%

Tabel di atas menunjukkan bahwa dengan menggunakan 6 variabel pembeda morfofungsi, kekuatan pembeda 76.06%. Terdapat 1 kasus negatif palsu, 7 kasus positif palsu, 13 kasus negatif nyata dan 50 kasus positif nyata.

Untuk perhitungan sensitifitas, spesifisitas, nilai perkiraan positif, nilai perkiraan negatif dan akurasi, tabel di atas dapat dijabarkan menjadi tabel 5.29.

TABEL 5.29
HASIL PEMERIKSAAN PENDEKATAN MORFOFUNGSI SEL DIBANDINGKAN
DENGAN HASIL PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGIK PADA 71 KASUS
SA, AF, KF, KP DAN KA

PENDEKATAN MORFOFUNGSI	HISTOPATOLOGIK		JUMLAH
	POSITIF	NEGATIF	
POSITIF	50	1	51
NEGATIF	7	13	20
JUMLAH	57	14	71

$$\text{Sensitivitas: } \frac{\text{PN}}{\text{PN+NP}} \times 100\% = \frac{50}{50 + 7} \times 100\% = 87.71\%$$

$$\text{Spesifisitas: } \frac{\text{NN}}{\text{PN+PP}} \times 100\% = \frac{13}{1 + 13} \times 100\% = 92.86\%$$

$$\text{Nilai perkiraan positif: } \frac{\text{PN}}{\text{PN + PP}} \times 100\% = \frac{50}{50 + 1} \times 100\% = 98.04\%$$

$$\text{Nilai perkiraan negatif: } \frac{\text{NN}}{\text{NN + NP}} \times 100\% = \frac{13}{13 + 7} \times 100\% = 65\%$$

$$\text{Akurasi: } \frac{\text{NN + PN}}{\text{NN + PN + NP + PP}} \times 100\% = \frac{13 + 50}{13 + 50 + 7 + 1} \times 100\% = 87.73\%$$

Apabila hasil pembedaan dengan pendekatan morfofungsi sel tersebut di atas dibandingkan dengan hasil diagnosis berdasar pendekatan morfologik (Tabel 5.11 dan 5.12) maka terlihat peningkatan sensitivitas dari 85.96% menjadi 87.71% (Tabel 5.29). Demikian pula nilai perkiraan positif meningkat dari 85.96% menjadi 98.04%, sedangkan akurasi menjadi 87,73% (Tabel 5.12 dan 5.29).

TABEL 5.30
ANALISIS "CLUSTER" SA, AF, KF, KP DAN KA
BERDASARKAN VARIABEL MORFOFUNGSI

	1	2	3	4	5	6	7	8
SA					1			13
AF					11	3		4
KF					4	15		
KP	1	6			1			6
KA			3	2			1	

$$X^2 = 164,31741$$

$$\text{d.f.} = 16 \quad \alpha = 0.05$$

Hasil analisis *cluster* berdasarkan variabel morfofungsi SA, AF, KF, KP dan KA menunjukkan terdapatnya 8 sub-kelompok yang masing-masing mempunyai kumpulan variabel yang homogen. Tiap sub-kelompok menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0.05$).

Kesimpulan penelitian pendekatan morfofungsi sel epitel folikel tiroid

Berdasarkan penelitian tersebut di atas, maka hasil penelitian pendekatan morfofungsi sel epitel folikel tiroid dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Dari 71 kasus NT yang dilakukan pemeriksaan flowsitometri DNA, ditemukan kasus aneuploid terdapat pada 16.6% kasus AF, 21.05% kasus KF, dan 7.14% kasus KP. Sedangkan untuk SA dan KA tidak ditemukan kasus aneuploid.
2. Identifikasi variabel morfofungsi yang menentukan sebagai pembeda diagnosis NT mendapatkan 6 variabel pembeda, yaitu jumlah titik kecil AgNORs pada 100 sel, persentase sel dalam fase G_0/G_1 , jumlah titik sedang AgNORs pada 100 sel, jumlah titik besar tetapi tidak bulat pada 100 sel, indeks DNA dan persentase sel dalam fase S.

Hasil analisis multivariat variabel morfofungsi menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna (Wilks lambda > F tabel, $p < 0.0001$). Hasil analisis univariat menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0.05$), kecuali variabel persentase sel pada G_2/M dan indeks DNA ($p > 0.05$).

3. Hasil analisis pendekatan morfofungsi sel epitel folikel kelenjar tiroid menunjukkan terdapatnya peningkatan ketepatan diagnosis NT, yang tercermin dari peningkatan sensitivitas, apabila dibanding dengan diagnosis berdasar pendekatan pada morfologik arsitektur sel. Hasil analisis *cluster* menunjukkan terdapatnya 8 sub-kelompok mengandung variabel morfofungsi yang homogen.
4. Uji beda *chi-square* menunjukkan, tidak terdapatnya perbedaan bermakna antara kandungan DNA pada SA, AF, KF, KP dan KA ($p > 0.05$), sedangkan antara nilai SPF > 10% terdapat perbedaan bermakna ($p < 0.05$).

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1. Metode

Penelitian ini dirancang selain untuk mengungkap terdapatnya perbedaan sel epitel folikel kelenjar tiroid pada neoplasma jinak, ganas dan struma adenomatosa, juga dirancang untuk membuat model penetapan diagnosis NT dan mengembangkan pemikiran terdapatnya teori *multihits* pada NT. Terdapatnya perbedaan sel epitel folikel tersebut digunakan untuk menyusun konsep pendekatan yang mampu untuk memecahkan masalah penelitian.

Masalah penelitian ini timbul akibat proses diagnosis BAJAH NT tidak berhasil membedakan sediaan hapus AF, KF serta sebagian kasus SA. Gambaran morfologi kelompok sel epitel folikel pada sediaan hapus ketiga kelainan tersebut relatif sama, yaitu: hiperseluler, mengandung struktur mikro folikel, serta terdapatnya pola folikuler. Ketidakmampuan pembedaan ini terjadi akibat diagnosis BAJAH NT dilakukan berdasarkan pendekatan morfologik pola arsitektur sel. Pemecahan masalah penelitian dilakukan dengan pendekatan morfometrik dan morfofungsi sel. Dengan demikian dalam penelitian ini terdapat 3 konsep pendekatan terhadap sel epitel folikel kelenjar tiroid, yaitu konsep pendekatan morfologik pola arsitektur sel, pendekatan morfometrik dan pendekatan morfofungsi.

Konsep morfologik pola arsitektur sel yang merupakan dasar diagnosis BAJAH NT mempunyai masalah yaitu kesulitan membedakan sebagian kasus SA dengan neoplasma jinak AF dan neoplasma ganas KF kelenjar tiroid.

Konsep pendekatan morfometrik adalah usaha pemecahan masalah dengan cara melakukan kuantifikasi bentuk dan ukuran sel yang menyusun pola arsitektur morfologik. Di samping itu dilakukan usaha untuk mengkaji masalah penelitian dengan melakukan pendekatan ke jenjang yang lebih dalam, yaitu pendekatan morfofungsi sel.

Konsep pendekatan morfofungsi sel adalah kuantifikasi perubahan patobiologik tingkat sel dan dilanjutkan dengan kuantifikasi perubahan patobiologik tingkat molekuler pada DNA, dalam penelitian ini adalah kuantifikasi kandungan DNA yang mencerminkan aktivitas proliferasi sel. Evaluasi aktivitas proliferasi sel ini dilakukan dengan menganalisis siklus sel serta AgNORs.

Berbagai konsep ini mempunyai variabel berupa besaran terukur sehingga dapat dianalisis secara statistik. Untuk memperoleh kesimpulan dari berbagai variabel tersebut, pada awalnya dilakukan penelitian yang bersifat observasional (*crosssectional/transversal analytic*). Selanjutnya untuk uji hipotesis sebagai akibat perlakuan yang diberikan, dilakukan penelitian eksperimental semu (kuasi). Penempatan anggota sampel pada kelompok berdasarkan waktu diagnosis setiap tahun. Cara yang demikian menghasilkan data yang memerlukan uji randomisasi.

Sampel penelitian berasal dari populasi NT yang diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomi di Semarang, dalam kurun waktu 8 tahun (1985-1992). Hanya kasus yang dilakukan tindakan BAJAH dan tiroidektomi yang diteliti. Sampel dibagi dalam 3 kelompok unit analisis. Diberikan perlakuan yang berbeda pada 2 kelompok perlakuan, sedangkan kelompok ke-3 merupakan kelompok kontrol. Kelompok perlakuan adalah kelompok unit analisis yang diberi perlakuan pemeriksaan morfometrik dan pemeriksaan morfofungsi (pemeriksaan ploidi DNA serta aktivitas proliferasi sel). Sedangkan kelompok kontrol adalah kelompok yang

diagnosis BAJAH-nya dilakukan berdasar pendekatan morfologik pola arsitektur sel. Sebagai *gold-standard* adalah diagnosis histopatologik jaringan hasil tiroidektomi (berdasarkan *Histological Typing of Thyroid Tumours*, WHO, 1984). Perbedaan hasil observasi antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol menunjukkan efek perlakuan. Ketepatan diagnosis dievaluasi dengan menggunakan diagnosis histopatologik sebagai *gold-standard*. Ketepatan diagnosis sitologik dihitung berdasar jumlah kasus penting yaitu, positif nyata, negatif nyata, negatif palsu dan positif palsu. Suatu metode akan makin peka (sensitif) apabila mampu menyatakan positif pada kasus yang memang positif. Dalam penelitian ini yang dimaksud sensitivitas adalah kemampuan BAJAH untuk menyatakan neoplasma pada kelainan neoplasma kelenjar tiroid. Makin sedikit angka negatif palsu, maka makin tinggi sensitivitas. Sebaliknya spesifitas menyatakan kemampuan BAJAH dalam mendiagnosis non-neoplasma bagi kelainan non neoplasma kelenjar tiroid.

6.2 Diagnosis Histopatologik Nodul Tiroid

Diagnosis histopatologik merupakan diagnosis pasti suatu lesi dan dalam penelitian ini digunakan sebagai *gold-standard*. Oleh karena diagnosis histopatologik memerlukan waktu 3-5 hari, maka sering dilakukan pemeriksaan sediaan beku intrabedah. Pemeriksaan sediaan beku intrabedah merupakan prosedur yang sangat membantu ahli bedah dalam menentukan radikalitas jenis pembedahan. Walaupun demikian pemeriksaan ini bukanlah merupakan pemeriksaan rutin untuk setiap kasus bedah. Pemeriksaan ini hanya diperlukan untuk kasus yang diagnosis kliniknya meragukan untuk suatu proses ganas.

Jawaban pemeriksaan sediaan beku membawa risiko terapi yang radikal, oleh sebab itu ketepatan diagnosisnya harus tinggi. Leissel dan Simpson (1976)

melaporkan ketepatan diagnosis sediaan beku adalah 97.4% dan 3556 kasus di Laboratorium Patologi Universitas Aberdeen. Nakazawa et al (1968) melaporkan angka ketepatan 98% dari 3000 kasus, sedangkan Holaday dan Assor (1974) 99% dari 1000 kasus. Hillel dan Fee melaporkan kesalahan rata-rata 10% kasus. (Leissel dan Simpson, 1976; Hillel dan Fee, 1983).

Secara umum ketepatan diagnosis di FK Uñdip/RSUP Dr Kariadi Semarang pada seluruh kasus sediaan beku pada tahun 1987 adalah 92.5% (215 kasus) dan pada tahun 1988 meningkat menjadi 96.2% (314 kasus). (Tjahjono, Indra Wijaya 1989). Ketidaksesuaian antara jawaban pemeriksaan sediaan beku dengan diagnosis balok parafin umumnya bersifat negatif palsu. Berarti pada pemeriksaan sediaan beku tidak ditemukan keganasan, tetapi pada sediaan balok parafin ternyata ganas. Ini merupakan pencerminan sifat konservatif dokter pemeriksa sediaan beku, dan merupakan hal yang umum ditemukan di berbagai sentra patologi. Karena pemeriksaan sediaan beku merupakan prosedur penting dan sulit, diperlukan pengalaman, pengetahuan klinik, serta kemampuan untuk membuat keputusan yang cepat dengan hasil yang tepat. Dalam hal ini dokter spesialis patologi anatomik harus berpandangan konservatif agar diagnosis tidak berlebihan serta selalu sadar akan keterbatasan metode ini (Rosai, 1989). Kasus positif palsu tidak jarang dilaporkan, dalam hal ini diagnosis sediaan beku adalah ganas tetapi hasil balok parafin ternyata jinak. Evaluasi Leissels dan Simpson (1976) menunjukkan bahwa dari 3556 kasus pemeriksaan sediaan beku di Universitas Aberdeen terdapat 28 kasus negatif palsu dan 6 kasus positif palsu. Pada pemeriksaan sediaan beku NT penelitian ini tidak didapatkan kasus negatif palsu maupun positif palsu dalam kurun waktu penelitian 8 tahun.

Disimpulkan bahwa ketepatan diagnosis pemeriksaan sediaan beku cukup

tinggi, sehingga diharapkan mampu memberikan rasa mantap bagi dokter spesialis bedah, serta memberikan jaminan penderita untuk mendapatkan terapi yang tepat sehingga mempersingkat masa rawat inap di rumah sakit. Meskipun demikian diperlukan metode diagnosis prabedah yang mantap bagi penderita NT yang belum dirawat di RS. Untuk kasus di poliklinik, Puskesmas maupun praktek swasta diperlukan sarana untuk menyeleksi kasus yang memerlukan terapi bedah atau cukup terapi medik saja. Untuk itu diperlukan pemeriksaan BAJAH NT.

6.3 Diagnosis Sitologik BAJAH Nodul Tiroid

Ketepatan diagnosis BAJAH sangat dipengaruhi oleh tiga faktor, yaitu pengambil aspirasi, prosesing serta dokter spesialis patologi anatomik. Ketepatan diagnosis dapat dilihat dari angka sensitivitas maupun angka perkiraan positif. Studi pustaka menunjukkan bahwa sensitivitas berkisar antara 60-90%.

Sensitivitas ini dipengaruhi oleh jumlah kasus negatif palsu. Makin banyak kasus negatif palsu maka sensitivitas makin rendah. Jumlah kasus positif palsu mempengaruhi nilai perkiraan positif. Pada penelitian ini sensitivitas BAJAH berdasar pendekatan morfologik selama 8 tahun adalah 85.89%.

Evaluasi negatif palsu selama 8 tahun (1985-1992) menunjukkan 33 kasus ketidak-tepatan diagnosis, di antaranya 23 kasus negatif palsu dan 10 kasus positif palsu. Kasus negatif palsu tersebut terdiri atas 20 AF, 2 KF dan 1 KP yang secara sitologik didiagnosis sebagai SA. Kasus positif palsu terjadi akibat 10 SA secara sitologik didiagnosis sebagai NF.

Dari evaluasi ketidaktepatan diagnosis BAJAH NT terhadap diagnosis histopatologik tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa penyebab terbanyak terjadinya angka negatif palsu maupun positif palsu adalah karena sulitnya

mendiagnosis AF, KF dan sebagian kasus SA. Hal ini disebabkan karena diagnosis sitologik BAJAH NT didasarkan pada gambaran morfologik pola arsitektur sel yang teraspirasi.

Konsep morfologik pola arsitektur sel yang merupakan dasar diagnosis sitologik BAJAH NT adalah cara mendiagnosis BAJAH NT berdasar pola hubungan arsitektur antara sel yang teraspirasi pada sediaan hapus sitologik. Dari gambaran berupa pola arsitektur yang terlihat pada sediaan, oleh dokter spesialis patologi anatomik didiagnosis berdasar kriteria sitologik yang ada pada buku panduan (Atlas sitologik atau *International Classification of Tumours*, WHO). Ini sesuai dengan teori Gestalt mengenai hubungan objek yang kita lihat dengan *template (typical image)* yang ada pada memori kita (Baak, 1991). Adanya *typical image* dan *optical illusion* menyebabkan subjektivitas dokter spesialis patologi anatomik menjadi menonjol. Faktor *typical image* menyebabkan pengalaman dokter spesialis patologi anatomik menjadi faktor yang sangat menentukan dalam proses diagnosis. Terdapatnya *optical illusion* menyebabkan 2 buah benda yang sebenarnya sama menjadi terlihat berbeda. Hal ini menyebabkan sering terjadinya diagnosis yang bervariasi antar dokter spesialis patologi anatomik (subjektivitas). Pengalaman dokter spesialis patologi anatomik menyebabkan perbedaan interpretasi sediaan mikroskopik. Usaha untuk memperbaiki kelemahan tersebut adalah dengan melakukan kuantifikasi gambaran morfologik.

Konsep pendekatan morfometrik adalah melakukan kuantifikasi gambaran morfologik pada sediaan. Menurut Baak (1991), morfometri didefinisikan sebagai suatu *quantitative description of geometric features of structure with any dimension*. Perubahan bentuk, ukuran maupun tekstur sel dinyatakan dalam angka kuantitatif.

Hasil pengamatan morfometrik ukuran dan bentuk sel epitel folikel tiroid pada SA, AF, KF, KP dan KA menunjukkan bahwa dengan analisis diskriminan didapatkan 8 variabel yang dapat digunakan sebagai pembeda diagnosis BAJAH NT. Variabel ini adalah diameter, luas, aksis terpendek, form Pe, perimeter, form Ar, *nuclear roundness* dan aksis terpanjang inti sel. Hasil analisis multivariat variabel ukuran dan bentuk inti sel secara keseluruhan menunjukkan perbedaan yang bermakna (Wilks lambat > F tabel, $p < 0.0001$). Demikian pula hasil analisis univariat menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0.0001$).

Hal ini membuktikan bahwa walaupun pada pengamatan morfologik pola arsitektur sel terdapat kesulitan dalam mendiagnosis BAJAH NT oleh karena gambaran yang hampir tidak berbeda, akan tetapi dengan pendekatan morfometrik dapat dibuktikan terdapatnya perbedaan tersebut. Kenyataan ini mendukung teori pertumbuhan sel neoplastik.

Pada pertumbuhan sel neoplastik terdapat perubahan ukuran dan bentuk morfologik sel, yaitu sel menjadi pleiomorfik, anisositosis, *nucleo-cytoplasmic ratio* meningkat, hiperkromasi, dan mitosis. Pada penelitian morfometrik ini terbukti bahwa ukuran inti sel makin meningkat mulai dari SA, AF, KP, KF dan KA. (Lihat lampiran II dan III). Variabel ukuran inti sel ini adalah luas, diameter, perimeter, aksis terpendek dan aksis terpanjang. Demikian pula untuk variabel bentuk inti sel. Pada umumnya terdapat peningkatan angka dari AF, KF, KP dan KA. Variabel bentuk inti sel pada penelitian ini adalah rasio aksis form Pe, form Ar, NCI, NR dan NC.

Dari hal tersebut di atas terbukti bahwa pendekatan morfometrik dengan memanfaatkan teknologi bidang komputer telah mampu memecahkan masalah perbedaan bentuk dan ukuran morfologik sel epitel folikel kelenjar tiroid.

Studi morfometrik beberapa jenis tumor telah dilaporkan di kepustakaan. Pada neoplasma tiroid studi morfometrik dilaporkan oleh para peneliti berikut ini:

1. Studi pada sediaan histologik neoplasma tiroid dilaporkan oleh Lee et al. (1987) dan Schurmann et al. (1991). Lee et al. (1987) melaporkan terdapatnya perbedaan bermakna antara diameter inti sel epitel folikel pada sediaan histopatologik neoplasma tiroid (127 sediaan KP, KF, KM dan KA).
2. Studi pada sediaan BAJAH NT yang dipulas MGG dilaporkan oleh Boon et al. (1980 dan 1982), Wright et al. (1987), Rosa et al. (1990) dan Crissman et al. (1991). Boon et al. (1980) melakukan studi planimetri terhadap sediaan BAJAH AF (21 kasus), KF (13 kasus) dan SA (7 kasus). Variabel yang dianalisis adalah luas inti sel, luas sitoplasma dan rasio nukleo-sitoplasma sel. Terdapat perbedaan bermakna antara luas inti sel pada SA, AF dan KF ($p < 0.001$). Sedangkan variabel luas sitoplasma maupun rasio nukleo-sitoplasma sel tidak didapatkan perbedaan bermakna antara SA, AF dan KF. Pada tahun 1982, Boon et al. melakukan pengukuran morfometrik terhadap sediaan BAJAH 13 kasus AF, 10 KF dan 10 metastasis KF yang dipulas MGG. Variabel yang dievaluasi adalah perimeter inti, perimeter sel, luas inti sel, luas sel, rasio nukleo-sitoplasma, bentuk sel ($2 \sqrt{\frac{area}{\pi}}$) dan rasio nukleo-sitoplasma bentuk sel. Hasil analisis diskriminan menunjukkan 3 pembeda yang kuat, yaitu rasio bentuk nukleo-sitoplasma, bentuk nukleus dan perimeter nukleus ($p < 0.001$).

Wright et al. (1987) melakukan studi morfometrik terhadap sediaan BAJAH 58 kasus SA, 36 AF, 12 KF dan 10 KP yang dipulas MGG dan Papanicolaou. Variabel yang dianalisis adalah luas dan perimeter inti. Terdapat perbedaan bermakna antara perimeter maupun luas, inti sel SA, AF, KF dan

KP ($p < 0.001$).

3. Studi morfometrik pada sel epitel folikel yang dipulas dengan pulasan Papanicolaou:

Rosa et al. (1990) meneliti 17 kasus SA, 19 AF dan 18 KF. Variabel yang diteliti hanya luas inti sel. Terdapat perbedaan bermakna antara luas inti SA dengan AF ($p < 0.02$), SA dengan KF ($p < 0.001$) serta AF dengan KF ($p < 0.04$).

Berbeda dengan penelitian morfometrik terdahulu, penelitian ini dilakukan terhadap sediaan sitologik BAJAH NT yang dipulas dengan metode Papanicolaou dan mencakup variabel yang lebih luas yaitu 5 variabel ukuran dan 6 variabel bentuk. Hasil penelitian ini mendukung hasil penelitian terdahulu.

Pada penelitian ini analisis morfometrik ukuran dan bentuk inti sel epitel tiroid dilengkapi pula dengan analisis hubungan antara inti sel yang dilakukan pada 104 kasus SA, AF dan KF (analisis struktur sintaks).

Analisis struktur sintaks hubungan antar inti sel ini di samping sebagai variabel pembeda diagnosis, juga dilakukan dengan tujuan untuk membuktikan bahwa pada proses timbulnya neoplasma ikatan hubungan antar sel menjadi makin kurang kuat. Pada neoplasma jinak AF jarak antar inti sel lebih panjang dibanding kelainan non-neoplastik SA. Demikian juga jarak antar inti sel kelainan neoplasma ganas KF lebih panjang dibanding pada kelainan neoplasma jinak maupun kelainan non-neoplastik (Lampiran II).

Analisis diskriminan terhadap variabel hubungan antar sel, ukuran dan bentuk sel epitel folikel tiroid menunjukkan terdapatnya 8 variabel sebagai pembeda diagnosis sitologik BAJAH SA, AF dan KF.

Pendekatan morfometrik dapat membuktikan terdapatnya perbedaan antara sel epitel folikel tiroid pada SA, AF, KF, KP dan KA. Terdapatnya delapan variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis BAJAH NT tersebut di atas dapat digunakan untuk menyusun program pola perbedaan berdasar pendekatan morfometrik, dan diharapkan dapat memecahkan masalah diagnosis BAJAH NT. Dari peningkatan sensitivitas, nilai perkiraan positif dan akurasi pada tabel 5.7, 5.8, 5.9, 5.10, 5.16, 5.17 dan 5.22 dapat disimpulkan bahwa pendekatan morfometrik mampu meningkatkan ketepatan diagnosis BAJAH NT.

Konsep pendekatan morfofungsi sel adalah melakukan kuantifikasi perubahan patobiologik, yaitu kuantifikasi perubahan kandungan DNA (ploidi) serta perubahan aktivitas proliferasi sel. Evaluasi aktivitas proliferasi sel dilakukan dengan menganalisis siklus sel dan reaksi AgNORs.

Adapun variabel pendekatan morfofungsi yang dianalisis adalah persentase jumlah sel pada fase G_0/G_1 , fase-S, fase G_2/M , indeks DNA, jumlah titik kecil, sedang, besar bulat dan besar tidak bulat AgNORs.

Hasil analisis diskriminan dari ke-8 variabel morfofungsi pada tabel 5.27 menunjukkan terdapatnya 6 variabel sebagai pembeda diagnosis NT, yaitu variabel titik kecil AgNORs, persentase sel dalam fase G_0/G_1 , titik sedang AgNORs, titik besar tidak bulat, indeks DNA dan persentase sel dalam fase S ($p < 0.001$). Analisis multivariat juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antar variabel morfofungsi sel epitel folikel (Wilks lambda F tabel, $p < 0.0001$) (Tabel 5.26). Demikian pula hasil analisis univariat menunjukkan bahwa antar variabel terdapat perbedaan bermakna pada $p < 0.05$, kecuali untuk persentase sel pada G_2/M dan indeks DNA ($p > 0.05$).

Jumlah sel yang berada pada fase G_2 dan M, maupun indeks DNA tidak

berbeda bermakna ($p > 0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa perangai klinik neoplasma ganas tiroid masih tidak jauh berbeda dengan neoplasma jinak. Secara klinik terlihat bahwa prognosis neoplasma ganas tiroid pada umumnya relatif baik dan *survival rate*-nya tinggi.

Siklus sel aneuploid pada neoplasma jinak dan ganas tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p > 0.05$), tetapi persentase sel dalam fase S maupun jumlah titik kecil AgNORs menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0.05$). Ini berarti telah terdapat perubahan aktivitas proliferasi sel epitel folikel tiroid pada neoplasma jinak maupun ganas.

Terdapatnya perbedaan bermakna antar variabel morfofungsi serta enam variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis NT dapat digunakan untuk menyusun program pola perbedaan NT berdasar pendekatan morfofungsi sel epitel folikel tiroid.

Dalam analisis diskriminan variabel jumlah keseluruhan titik AgNORs tidak diikutsertakan oleh karena sudah terwakili oleh variabel titik kecil, sedang, besar bulat dan besar tidak bulat AgNORs. Titik AgNORs (*the argyrophyllic staining of nuclear organizer regions associated proteins*) merupakan visualisasi dari protein NORAPs yang terpulas. Protein argirofilik ini secara khas mencerminkan keberadaan NORs yang merupakan *loop of ribosomal DNA* yang mentranskripsi ribosom RNA (rRNA). Keterlibatan dalam sintesis ribosom yang merupakan pusat regulasi protein sel menyebabkan beberapa peneliti menyatakan bahwa ukuran dan jumlah titik AgNORs mencerminkan proliferasi, transformasi bahkan tingkat keganasan sel (Crocker, 1988 dikutip oleh Ruschoff et al., 1989). Transformasi sel neoplastik ditandai oleh peningkatan sintesis protein (Hubbel dan Hsu, 1970). Berdasar hal ini maka keberadaan AgNORs mampu mencerminkan aktivitas

proliferasi sel. Para peneliti terdahulu pada umumnya melaporkan perbedaan *mean* jumlah titik AgNORs keseluruhan pada tiap sel. Pada penelitian ini titik AgNORs di samping dihitung secara keseluruhan juga dirinci berdasar ukuran bentuk titik. Terdapat 4 bentuk ukuran titik AgNORs, yaitu titik kecil, titik sedang, titik besar bulat dan titik besar tidak bulat AgNORs.

Hasil penelitian AgNORs menunjukkan bahwa angka *mean* jumlah titik kecil AgNORs dalam 100 sel epitel folikel tiroid terbanyak ditemukan pada KA (618,87 titik) kemudian jumlahnya menurun mulai dari KF, AF, SA dan KP. Angka *mean* jumlah titik sedang AgNORs dalam 100 sel epitel folikel tiroid terbanyak ditemukan pada KF (130 titik) kemudian jumlahnya menurun mulai dari AF, SA, KP dan KA (Lampiran IV).

Angka *mean* jumlah titik besar dan bulat AgNORs dalam 100 sel epitel folikel tiroid terbanyak ditemukan pada KP (83.07 titik) kemudian jumlahnya menurun mulai dari SA, KF, AF dan KA. Angka *mean* jumlah titik besar tidak bulat AgNORs dalam 100 sel epitel folikel tiroid terbanyak ditemukan pada KA (22.67 titik) kemudian jumlahnya menurun mulai dari KP, KF, SA dan AF.

Apabila dinilai jumlah titik secara keseluruhan, maka angka *mean* jumlah keseluruhan titik AgNORs dalam 100 sel epitel folikel tiroid terbanyak ditemukan pada KA (734.33 titik) kemudian jumlahnya menurun mulai dari KF, AF, SA dan KP.

Ukuran dan distribusi titik AgNORs merupakan cerminan aktivitas proliferasi sel. Jumlah titik kecil AgNORs terbanyak ditemukan pada KA dan KF. Mengingat prognosis KA maupun KF lebih jelek dibanding KP ataupun AF, maka titik kecil AgNORs kemungkinan merupakan protein NORAPs produk onkogen yang mampu memberi sifat yang lebih ganas dibanding protein yang berupa titik besar

dan sedang AgNORs. Di samping itu titik besar dan bulat AgNORs mungkin suatu NORAPs yang berhubungan dengan diferensiasi neoplasma. Diperlukan penelitian lanjutan tentang jenis protein NORAPs yang tercermin pada berbagai titik AgNORs dan kaitannya dengan onkogen serta sifat keganasan neoplasma.

Hasil analisis perubahan kandungan DNA (ploidi) pada 71 kasus NT yang terdiri atas 14 kasus SA, 18 AF, 19 KF, 14 KP dan 6 KA menunjukkan bahwa kasus aneuploid terdapat 16.60% AF, 21.05% KF dan 7.14% KP. Sedangkan untuk kasus SA dan KA pada penelitian ini tidak didapatkan aneuploid. Persentase aneuploidi pada AF, KF dan KP tersebut di atas lebih rendah dari hasil yang dilaporkan di kepustakaan. Pada 1986 Joensuu et al. melaporkan bahwa aneuploid terdapat pada 27% kasus AF, 24% pada KP, 56% KF dan 57% KM. Hammin et al. (1988) melaporkan kasus aneuploid pada KF adalah 40%, sedangkan pada KP adalah 20%. Sedangkan Klemi et al. (1988), melaporkan jumlah aneuploidi pada KA adalah 68% (13 dari 19 kasus). Grant et al. (1990) melaporkan terdapatnya aneuploid pada 25% kasus AF dan 55% pada KF. Penelitian Cusick et al. (1991) mendapatkan angka yang mendekati penelitian ini yaitu 18% kasus AF dan 31% KF. Pada KA, Klemi mendapatkan 6 kasus KA yang diploid dari 19 kasus yang diperiksa. Pada penelitian ini didapatkan seluruh 6 kasus KA masih diploid.

Proses timbulnya neoplasma melewati tahap inisiasi, promosi dan progresi (Love, 1990). Dalam perjalanan proses tersebut terjadi perubahan siklus sel. Sel neoplastik mengalami mitosis pada siklus dan waktu yang berbeda. Terbentuknya 2 puncak G_1/G_0 pada gambaran histogram siklus sel aneuploid menggambarkan terjadinya 2 siklus yang berbeda. Dengan demikian hasil analisis ploidi menggambarkan keadaan siklus sel pada saat neoplasma tersebut dilakukan operasi. Perbedaan ekspresi *gen c-onc* pada saat itu akan menghasilkan gambaran

klinik dan histogram yang berbeda.

Aneuploidi terdapat pada kasus neoplasma tiroid. Persentase angka aneuploidi berbeda-beda pada satu penelitian dengan penelitian yang lain, tergantung pada tingkat perjalanan proses neoplastik saat dilakukan operasi.

Analisis uji beda *chi-square* menunjukkan tidak terdapatnya perbedaan bermakna antara kandungan DNA pada SA, AF, KF, KP dan KA ($p > 0.05$). Hal ini berarti bahwa ploidi kandungan DNA tidak dapat digunakan sebagai pembeda diagnosis SA, AF, KF, KP dan KA. Akan tetapi neoplasma dengan pola kandungan DNA diploid harus diperlakukan berbeda dengan neoplasma dengan pola kandungan DNA aneuploid. Ini berdasarkan konsep teori bahwa neoplasma dengan siklus sel yang masih diploid berarti siklus sel neoplasma tersebut masih *mirip* dengan siklus sel jaringan normal yang juga diploid. Sedangkan neoplasma dengan siklus sel aneuploid berarti pola siklus sel telah mengalami perubahan, yaitu terdapatnya lebih dari 1 pola siklus sel. Oleh karena pola siklus sel menggambarkan pola kandungan DNA, maka pada aneuploidi telah terjadi perubahan pola mitosis sel yang berbeda dengan jaringan normal. Aneuploidi mencerminkan progresivitas suatu neoplasma (Love, 1990). Hal ini didukung oleh kajian patobiologi neoplasma. Pada aneuploid jumlah kromosom kurang atau lebih dari 46 kromosom, akibat hilangnya atau bertambahnya kromosom melalui mekanisme *non-disjunction*, *endoduplication* atau fusi (Ochs, 1976 dikutip oleh Friedlander et al., 1984).

Bertitik tolak dari hasil penelitian tersebut perlu dipertimbangkan pemberian terapi yang berbeda antara AF diploid dengan AF aneuploid ataupun antara KF diploid dengan KF aneuploid oleh karena pada neoplasma aneuploid telah terdapat pertumbuhan neoplastik yang lebih intensif (agresif) dibanding diploid.

Pola distribusi kandungan DNA (ploidi) inti sel telah dibuktikan mempunyai pengaruh terhadap perangai biologik sel neoplastik (Atkins, 1976; Auer et al., 1980; Fallenius et al., 1988). Atkins (1976) melakukan penelitian hubungan antara ploidi DNA dengan prognosis karsinoma uterus, sedangkan Auer et al. (1980) dan Fallenius et al. (1988) meneliti hubungan tersebut pada karsinoma payudara. Pada tahun 1984, Friedlander et al. melaporkan rangkuman hasil penelitian beberapa peneliti terdahulu yang membuktikan terdapatnya hubungan bermakna antara aneuploidi dengan perangai klinik neoplasma. Aneuploidi merupakan keterangan tambahan yang berharga untuk meramalkan perangai lekemi, karsinoma mamma, ovarium, cervix uterus, prostat, vesica urinaria, ginjal, paru, colon, melanoma, tulang, otak dan adrenal. Disimpulkan bahwa neoplasma diploid mempunyai prognosis yang lebih baik dibanding aneuploid.

Progresivitas suatu neoplasma dapat dievaluasi dengan memeriksa persentase sel dalam fase S (*S phase fraction = SPF*). Hasil penelitian persentase sel epitel folikel pada fase S menunjukkan bahwa nilai *mean* SPF pada SA adalah 3.95%, pada AF 6.35% pada KF 11.58%, pada KP 7.22% dan pada KA 18.87% (Lampiran IV). *Mean* SPF ini terlihat makin meningkat dari kelainan non-neoplasma, kelainan neoplasma jinak dan neoplasma ganas. Nilai tertinggi terdapat pada KA yang merupakan neoplasma ganas yang tidak berdiferensiasi. Pada neoplasma ganas yang berdiferensiasi, nilai SPF KF lebih tinggi dibanding nilai KP. Hasil ini menunjukkan bahwa aktivitas proliferasi sel neoplastik makin meningkat apabila dibanding sel non-neoplastik. Demikian juga terlihat bahwa aktivitas sel neoplasma jinak lebih rendah dibanding sel neoplasma ganas.

Christov (1986) menggunakan nilai SPF 10% sebagai *cut-off point* neoplasma tiroid yang mempunyai prognosis baik. Neoplasma tiroid yang mempunyai

SPF di atas 10% dianggap mempunyai prognosis yang kurang baik, oleh karena *survival rate*-nya lebih rendah dibanding neoplasma yang mempunyai SPF < 10%.

Dengan menggunakan nilai SPF = 10% sebagai *cut of point*, pada penelitian ini didapat 16.6% kasus neoplasma jinak mempunyai SPF < 10% sehingga dianggap mempunyai prognosis yang kurang baik dibanding jenis AF diploid. Pada neoplasma ganas diploid, SPF > 10% ditemukan pada 47.37% kasus KF, 23.08% KP serta 100% KA. Untuk kelainan tiroid non-neoplasma (SA) seluruh nilai SPF berada di bawah 10%. SPF merupakan nilai yang mencerminkan aktivitas proliferasi sel. Makin aktif suatu sel maka nilai SPF makin tinggi. Kelainan non-neoplasma mempunyai nilai SPF di bawah 10%, sedangkan untuk sebagian kelainan neoplasma nilai SPF-nya ada yang lebih besar dari 10%. Nilai SPF kelainan neoplastik jinak lebih rendah dibanding kelainan neoplasma ganas.

Akan tetapi nilai SPF tidak dapat dipergunakan sebagai pembeda diagnosis SA, AF, KF, KP dan KA. Dengan menggunakan nilai SPF = 10% sebagai *cut-off point* didapatkan perbedaan bermakna antara neoplasma ganas anaplastik tiroid (KA) dengan kelainan non-neoplasma (SA) dan antara KA dengan neoplasma jinak (AF). Ini berarti bahwa perangai biologik KA berbeda bermakna dibanding SA maupun AF. Diperlukan penelitian lanjutan yang lebih intensif mengenai hubungan antara SPF dengan *survival rate* yang mencerminkan prognosis kanker tiroid.

Asumsi berikut yang timbul adalah kemungkinan bahwa KF merupakan suatu proses yang saling berkait dan merupakan lanjutan AF. Kedua jenis neoplasma folikuler ini tumbuh akibat suatu rangsang yang sama apabila dibanding dengan KP. KP banyak didapat di daerah kaya yodium, sedangkan AF dan KF banyak ditemukan di daerah gondok endemik yang kekurangan yodium.

Demikian pula SA banyak ditemukan di daerah gondok endemik. Diduga terdapatnya unsur yang merupakan rangsang yang terus-menerus terhadap sel epitel folikel tiroid sehingga terjadi proses yang berkesinambungan antara timbulnya SA, AF dan KF (Teori *multi hits*).

Timbulnya neoplasia (onkogenesis) berhubungan dengan faktor pertumbuhan dan diferensiasi serta kendali pembelahan sel. Dalam hal ini terkait perubahan aktivitas proliferasi sel, siklus sel dan ploidi DNA. Proses onkogenesis ini dapat dijelaskan secara patobiologik. Patobiologi adalah ilmu yang menjelaskan perubahan biologik yang menjurus ke arah kondisi patologik atau kondisi yang tidak homeostasis. (Hill, 1980). Perubahan ini terjadi pada berbagai jenjang yaitu sistim, organ, sel dan molekul.

Menurut Forbes (1987) dalam patobiologi kanker (neoplasma ganas) terdapat beberapa hal yang telah disepakati bersama, yaitu:

1. Kanker berkembang dari satu sel.
2. Awal pertumbuhan kanker berupa kelompok monoklonal.
3. Subklonal sel kanker terjadi karena adanya perubahan gen.
4. Kelainan dasar yang terjadi pada sel kanker berupa kelainan pengendalian proliferasi dan diferensiasi akibat kelainan gen.
5. Berhentinya diferensiasi merupakan perubahan biologik kanker yang penting.
6. Etiologi kanker merupakan multifaktorial.
7. Perkembangan kanker merupakan proses multistep.
8. Kanker yang berkembang progresif akan bersifat lebih ganas.

Dalam penelitian ini diungkap perubahan neoplastik sel epitel folikel tiroid. Dalam sel normal terdapat protoonkogen. Perubahan awal adalah berubahnya protoonkogen menjadi onkogen akibat rangsang promotor dan/atau insiator onkogenesis. Pertumbuhan sel yang semula dipengaruhi oleh produk protoonkogen berubah menjadi dipengaruhi oleh produk onkogen. Pada saat protoonkogen telah menjadi onkogen akibat ekspresi onkogen terjadi perubahan pengendalian proliferasi dan diferensiasi. Terjadi pertumbuhan sel neoplasma yaitu timbulnya AF, KF, KP atau KA. AF adalah neoplasma jinak sedangkan KF, KP dan KA merupakan neoplasma ganas asal sel epitel folikel tiroid. Secara histopatologik gambaran KF dan KP sangat berbeda sehingga pada tahap ini terjadi proses diferensiasi sel, sedangkan KA merupakan tahap lanjut sehingga telah terjadi kelompok sel yang telah anaplastik.

Yang perlu dikaji adalah inisator dan promotor yang memicu pertumbuhan sel neoplasma. Pada neoplasma kelenjar tiroid terdapat beberapa rangsang yang diduga menyebabkan terjadinya neoplasma.

1. Studi Lemoine dan Turston (1989) menunjukkan bahwa peningkatan kadar TSH dapat menimbulkan perubahan hiperplasia inti sel pada bulan kedelapan dan pada bulan kesepuluh terjadi pertumbuhan adenomatosa pada tikus.
2. Bahan goitrogen yang mempunyai efek karsinogenik melalui pengaruh kadar TSH:
 - 2.1. Derivat thiourea dilaporkan mempunyai efek goitrogenik dan karsinogenik (Kennedy, 1942; Willis, 1961 dikutip oleh Wynford-Thomas dan Williams, 1989).
 - 2.2. Aminotriazole (ATA) mempunyai efek goitrogenik dan karsinogenik (Jukes dan Shaffer, 1960; Napalkov, 1967 dan Jemec, 1980 dikutip

oleh Wynford-Thomas dan Williams, 1989).

Dari beberapa studi tersebut di atas, tingginya kadar TSH merupakan faktor yang menyebabkan terjadinya struma adenomatosa dan neoplasma jinak maupun ganas kelenjar tiroid. Bahan goitrogen mempunyai efek goitrogenik maupun karsinogenik melalui pengaruh TSH. Studi Doniach dan Williams (1962) yang melakukan tiroidektomi partialis berhasil membuktikan timbulnya 4 AF dan 1 karsinoma tiroid dari 28 binatang coba (*Lister rats*) dalam waktu 15 bulan.

Di samping TSH, beberapa bahan kimia (aromatic amines, azo dyes, nitrosamine, nitrosurea), karsinogen virus (SV40 dan KiMSV) dan radiasi telah dibuktikan mampu menyebabkan timbulnya karsinoma tiroid. (Wynford-Thomas dan Williams, 1989). TSH termasuk faktor pertumbuhan spesifik yang ikut mengendalikan aktivitas proliferasi sel epitel folikel kelenjar tiroid. Meningkatnya kadar TSH menyebabkan peningkatan aktivitas proliferasi sel epitel folikel.

Berdasarkan pada binatang coba telah dibuktikan bahwa meningkatnya kadar TSH mampu menyebabkan timbulnya struma dan neoplasma kelenjar tiroid, didukung oleh hasil analisis *cluster* variabel morfofungsi yang menunjukkan terdapatnya *over lapping* sebagian kasus SA, AF dan KF, serta kenyataan bahwa invasi sel ganas ke dalam pembuluh darah dan simpai merupakan ciri pembeda utama antara AF dan KF, maka kemungkinan terdapat fenomena *multihits* terhadap timbulnya SA, AF dan KF.

Perlu penelitian lanjutan yang membuktikan bahwa secara molekuler terdapat hubungan yang berkelanjutan antara SA, AF dan KF. Perlu diteliti pula pengaruh peningkatan kadar TSH terhadap perubahan protoonkogen menjadi onkogen. Penelitian tersebut bertitik tolak pada adanya *multihits* pada kanker, mengingat terjadinya kanker bersifat *multistep* dan multifaktorial. Demikian pula

diperlukan penelitian tentang pengaruh gondok endemik terhadap terjadinya AF dan KF serta pengaruh daerah kaya yodium dengan terjadinya KP.

6.4 Keterbatasan penelitian

Penelitian ini mempunyai keterbatasan sebagai berikut:

Penelitian pendekatan morfofungsi dilakukan pada sediaan jaringan tiroid, sedangkan hasil penelitian akan digunakan untuk peningkatan sediaan sitologik BAJAH NT. Untuk menjembatani pemeriksaan jaringan histopatologi dan sediaan sitologik BAJAH dapat diuraikan sebagai berikut:

Di samping dilakukan pemeriksaan flowsitometri DNA dari jaringan tiroid juga dilakukan pemeriksaan sitometri-statik DNA yaitu pemeriksaan *scilimage DNA cytometry* pada sediaan hapus sitologik BAJAH NT tersebut. Pada lampiran V terlihat bahwa hasil analisis siklus sel dan kandungan DNA (ploidi) pada 39 kasus yang dilakukan pemeriksaan *scillimage DNA cytometry* tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara SA, AF, KF, KP dan KA ($p > 0.05$). Ini menunjukkan bahwa apabila variabel morfofungsi dilengkapi menjadi paling sedikit sesuai dengan 6 variabel pembeda, maka kemampuan pembeda diagnosis akan meningkat. Dengan demikian pemeriksaan AgNORs mempunyai peranan penting sebagai pembeda diagnosis NT.

Pemeriksaan AgNORs telah dibuktikan oleh Ruschoff (1989) dan Boldyet al. (1989) dapat dilakukan pada sediaan sitologik imprin. Sehingga oleh karena sitologik BAJAH mempunyai sifat yang sama dengan sitologik hapus imprin, teknik pulasan AgNORs dapat juga untuk dilakukan pada sediaan sitologik BAJAH.

BAB 7

KESIMPULAN

Hasil penelitian yang telah dibahas berdasarkan teori yang diketengahkan tadi, pada akhirnya dapat menyimpulkan pokok pikiran sebagai berikut:

1. Pendekatan morfometrik yang merupakan kuantifikasi morfologik sel epitel folikel kelenjar tiroid mampu meningkatkan ketepatan diagnosis sitologik BAJAH NT. Hal ini terbukti pada hasil penelitian berikut:

- 1.1 Hasil analisis variabel morfometrik ukuran, bentuk dan hubungan antar sel epitel folikel kelenjar tiroid pada SA, AF dan KF menunjukkan perbedaan bermakna. Analisis diskriminan menunjukkan terdapatnya 8 variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis sitologik BAJAH SA, AF dan KF yaitu diameter inti sel, luas inti sel, jarak maksimal rata-rata antar inti sel, jumlah sel yang berhubungan dengan 1 inti sel terdekat, dengan 2 inti sel terdekat, panjang keseluruhan garis penghubung antar inti sel, perimeter dan aksis terpendek inti sel.

Pembedaan diagnosis sitologik BAJAH pada SA, AF dan KF ini mempunyai kekuatan pembeda 93.27% dan mampu meningkatkan sensitivitas, nilai perkiraan positif dan akurasi dibanding pendekatan morfologik pola arsitektur sel.

- 1.2 Hasil analisis variabel ukuran dan bentuk sel epitel folikel tiroid pada SA, AF, KF, KP dan KA juga menunjukkan perbedaan bermakna. Analisis diskriminan menunjukkan terdapatnya 8 variabel yang

menentukan sebagai pembeda diagnosis sitologik BAJAH SA, AF, KF, KP dan KA, yaitu diameter inti sel, luas inti sel, aksis terpendek, form Pe, perimeter, form Ar, *nuclear roundness* dan aksis terpanjang. Pembedaan diagnosis sitologik BAJAH pada SA, AF, KF, KP dan KA ini mempunyai kekuatan pembeda 81.87% serta mampu meningkatkan sensitivitas, nilai perkiraan positif dan akurasi diagnosis dibanding pendekatan morfologik pola arsitektur sel.

2. Pendekatan morfofungsi sel sebagai pengembangan model berfikir patobiologik disamping dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan ketepatan diagnosis, juga mampu menjelaskan teori *multihits* pada NT. Hal ini terbukti pada:

- 2.1 Hasil analisis variabel morfofungsi sel yaitu variabel siklus sel, indeks DNA dan variabel titik AgNORs pada 100 sel epitel tiroid menunjukkan perbedaan bermakna. Analisis diskriminan menunjukkan terdapatnya 6 variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis NT yaitu jumlah titik kecil AgNORs pada 100 sel, persentase sel dalam fase G_0/G_1 , jumlah titik sedang AgNORs pada 100 sel, jumlah titik besar tetapi tidak bulat AgNORs pada 100 sel, indeks DNA dan persentase sel dalam fase S. Dengan kekuatan pembeda diagnosis 76.06%, variabel morfofungsi sel ini mampu meningkatkan sensitivitas, nilai perkiraan positif maupun akurasi diagnosis NT dibanding pendekatan morfologik.

Analisis uji beda *chi square* terhadap kandungan DNA (ploidi) menunjukkan tidak terdapatnya perbedaan bermakna antara SA, AF, KF, KP dan KA, sedangkan uji beda dengan *cut off point* SPF=10%

menunjukkan terdapatnya perbedaan bermakna ($p < 0.05$). Dengan demikian ploidi DNA tidak dapat dimanfaatkan sebagai pembeda diagnosis NT, akan tetapi mempunyai nilai klinik dalam memprediksi perangai biologik (progresivitas) neoplasma tiroid.

- 2.2 Hasil analisis *cluster* variabel morfofungsi didukung oleh bukti timbulnya hiperplasia, adenoma dan karsinoma tiroid pada binatang coba akibat rangsang TSH yang berlangsung lama serta gambaran histologik AF dan KF yang serupa kecuali terdapatnya invasi sel neoplastik ke simpai dan pembuluh darah, memberi kemungkinan terdapatnya fenomena *multihits* dalam proses timbulnya karsinoma tiroid.
3. Masalah penelitian yang timbul akibat menggunakan pendekatan morfologik pada akhirnya dapat dipecahkan dengan menggunakan pendekatan morfometrik dan morfofungsi sel yang pada hakekatnya merupakan perwujudan model berfikir patobiologik.

BAB 8

SARAN

1. Bagian Patologi perlu dilengkapi dengan sarana yang mampu mengkuantifikasi perubahan patologi sel atau jaringan. Diperlukan perangkat pengukuran morfometrik terutama untuk memecahkan kasus *borderline malignancy* serta perangkat sitometri DNA (flowsitometri atau sitometri statik) guna menganalisis ploidi dan siklus sel yang mampu meramalkan perangai neoplasma.
2. Diperlukan Kursus Patologi Berkelanjutan dalam arti penyegaran atau penambah ilmu baru agar pengalaman dokter spesialis patologi anatomik makin bertambah. Telah terbukti bahwa faktor pengalaman mampu meningkatkan kualitas *typical image* sehingga ketepatan diagnosis sitologik maupun histopatologik akan makin meningkat.
3. Model berfikir patobiologi perlu lebih dikembangkan pada pendidikan akademik patologi, mulai dari strata 1 sampai dengan strata 3 agar calon dokter, dokter spesialis, master dan doktor mampu berfikir secara konseptual dalam menganalisis masalah terutama dalam bidang kedokteran. Model berfikir ini akan mampu meningkatkan kualitas pelayanan dan penelitian.
4. Diperlukan penelitian lanjutan bidang patologi molekuler untuk membuktikan teori *multihits* pada tingkat molekuler berupa urutan perubahan onkogen yang mendasari kelainan neoplasma jinak dan ganas kelenjar tiroid serta kemungkinan keterkaitan struma adenomatosa.

BAB 9

RINGKASAN

Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan ketepatan diagnosis sitologik BAJAH NT dengan menggunakan pendekatan morfometrik dan morfofungsi sel. Pendekatan diagnosis sitologik BAJAH NT yang ada saat ini mempunyai kesulitan dalam mendiagnosis adenoma folikuler, karsinoma folikuler serta sebagian kasus struma adenomatosa. Kesulitan ini timbul oleh karena diagnosis BAJAH NT saat ini berdasar pendekatan morfologik pola arsitektur sel yang terdapat pada sediaan hapus aspirasi. Sediaan hapus sitologi BAJAH adenoma folikuler maupun karsinoma folikuler menunjukkan hiperseluler, terdapat struktur mikrofolikel dan pola folikuler. Sangat sulit untuk menentukan diagnosis adenoma ataukah karsinoma folikuler berdasar gambaran morfologi pola arsitektur sel tersebut. Hal ini menyebabkan terjadinya angka negatif palsu maupun positif palsu sehingga ketepatan diagnosis menjadi berkurang.

Dengan tujuan untuk meningkatkan ketepatan diagnosis BAJAH NT, dilakukan penelitian untuk membedakan sel epitel folikel pada neoplasma jinak, ganas dan struma adenomatosa tiroid. Neoplasma tiroid yang berasal dari sel epitel folikel adalah adenoma folikuler, karsinoma berdiferensiasi (folikuler dan papiler) serta karsinoma anaplastik. Berdasarkan teori bahwa ukuran sel neoplastik lebih besar dibanding sel normal, maka dilakukan pendekatan morfometrik. Demikian juga oleh karena pada sel neoplastik terdapat perubahan pada DNA dan perubahan aktivitas proliferasi sel maka dilakukan pendekatan morfofungsi sel. Pendekatan morfometrik maupun morfofungsi dilakukan dengan melakukan kuantifikasi ukuran, bentuk dan variabel yang terukur sehingga dapat dianalisis. Dengan

metode yang lebih objektif ini ketepatan diagnosis sitologik BAJAH NT dapat ditingkatkan.

Morfometri adalah metode objektif yang digunakan untuk melakukan kuantifikasi setiap dimensi gambaran objek yang dianalisis. Terhadap sel epitel folikel dilakukan analisis ukuran dan bentuk sel. Sebagai pemeriksaan tambahan dilakukan juga analisis struktur sintaks yang bertujuan untuk mengkuantifikasi hubungan dan jarak antar inti sel.

Pendekatan morfofungsi dilakukan dengan menganalisis kandungan DNA (ploidi) sel, analisis siklus sel serta penilaian aktivitas proliferasi sel dengan evaluasi titik-titik AgNORs. Analisis kandungan DNA merupakan kriteria untuk menilai perangai klinik suatu neoplasma (Barlogie et al., 1983). Penelitian ploidi DNA menunjukkan terdapatnya hubungan ploidi DNA dengan prognosis maupun *survival rate* suatu jenis kanker tiroid (Cohn et al., 1984; Greenbaum et al., 1985; Matthew et al., 1987 dan Klemi et al., 1988). Aktivitas proliferasi sel epitel folikel dianalisis dengan menggunakan analisis siklus sel dan reaksi AgNORs. Transformasi sel neoplastik ditandai dengan meningkatnya sintesis protein. Peningkatan sintesis protein ini dapat dievaluasi dengan mengamati aktivitas *nucleolar organizer regions* (NORs). Pada NORs terletak sekuens DNA yang mengkode rRNA. Sekuens DNA ini terletak pada konstiksi sekunder lengan pendek kromosom D dan G. Ploton et al. (1980) berhasil mengevaluasi keberadaan NORs dengan pulasan argirofilik (*one step silver staining methods*) dan didapat gambaran titik AgNORs. Distribusi ukuran dan bentuk AgNORs mencerminkan jumlah dan distribusi protein yang berhubungan dengan NORs (*NORs associated proteins* = NORAPs).

Metode penelitian ini merupakan *observational (cross sectional/transversal analytic)* yang dilanjutkan dengan eksperimen kuasi. Studi observasional dilakukan untuk mengidentifikasi variabel dan data kasus. Kemudian setelah uji randomisasi data dilakukan penelitian dengan menggunakan pendekatan morfometrik dan morfofungsi.

Penelitian dengan pendekatan morfometrik dilakukan pada 104 sediaan BAJAH SA, AF dan KF, serta 193 sediaan sitologik BAJAH SA, AF, KF, KP dan KA yang dipulas dengan metode Papanicolaou. Terhadap 193 kasus yang terdiri atas 54 kasus struma adenomatosa, 58 adenoma folikuler, 40 karsinoma folikuler, 33 karsinoma papiler dan 8 kasus karsinoma anaplastik dilakukan pengukuran ukuran dan bentuk sel dengan menggunakan *interactive video overlay system*. Sebelas variabel ukuran dan bentuk sel dianalisis, terdiri atas variabel ukuran sel (luas area, diameter, perimeter, aksis terpanjang dan aksis terpendek inti sel) dan variabel bentuk inti sel (rasio aksis, form Ar, form Pe, *nuclear contour index*, *contour ratio* dan *nuclear roundness*). Variabel ini diukur dengan menggunakan protokol yang telah ditetapkan pada 100 inti sel yang utuh. Analisis struktur sintaks juga dilakukan pada 104 kasus yang terdiri atas 46 SA, 27 AF dan 31 KF untuk menganalisis pola hubungan antar inti sel epitel folikel, sehingga didapat variabel ukuran, bentuk dan hubungan antar sel.

Hasil analisis pendekatan morfometrik sel epitel tiroid adalah sebagai berikut:

- a. Dengan tujuan untuk memecahkan kesulitan diagnosis sitologik BAJAH SA, AF dan KF maka analisis diskriminan pada 104 kasus SA, AF dan KF mendapatkan 8 variabel pembeda diagnosis sitologik BAJAH, yaitu: diameter, luas inti sel, jarak maksimum antar sel, jumlah sel yang

berhubungan dengan 1 sel terdekat, dengan 2 sel terdekat, panjang keseluruhan garis penghubung antar sel, perimeter, dan aksis terpendek inti sel.

- b. Dengan tujuan menganalisis perbedaan sel epitel folikel non neoplasma, neoplasma jinak dan ganas kelenjar tiroid yang sekaligus dapat digunakan sebagai pembeda diagnosis sitologik BAJAH, maka analisis diskriminan pada 193 kasus SA, AF, KF, KP dan KA didapatkan 8 variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis sitologik BAJAH. Variabel tersebut berturut-turut adalah diameter, luas area, aksis terpendek, form P_c , perimeter, form A_r , *nuclear roundness* dan aksis terpanjang inti sel. Hasil analisis multivariat menunjukkan terdapatnya perbedaan bermakna antar variabel tersebut. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa dengan pendekatan morfometrik terdapat secara keseluruhan perbedaan antara sel epitel folikel SA, AF, KF, KP dan KA. ($p > 0.0001$). Terdapatnya 8 variabel yang menentukan sebagai pembeda diagnosis sitologik BAJAH NT tersebut dapat dimanfaatkan untuk menyusun program pola pendekatan morfometrik terhadap sediaan BAJAH NT.

Sedangkan analisis pendekatan morfofungsi sel terhadap 71 kasus NT yang terdiri atas 14 SA, 18 AF, 19 KF, 14 KP dan 8 kasus KA adalah sebagai berikut: Dari pemeriksaan flowsitometri didapat variabel morfofungsi indeks DNA, persentase sel dalam fase G_0/G_1 , fase S dan fase G_2/M . Dari pemeriksaan AgNORs menurut metode *one step silver staining* (Ploton et al, 1980) didapatkan variabel morfofungsi jumlah titik kecil, titik sedang, titik besar bulat, jumlah titik besar tidak bulat AgNORs serta jumlah keseluruhan titik dalam 100 sel epitel folikel. Dilakukan analisis diskriminan, tes multivariat dan univariat terhadap ke-8 variabel morfofungsi tersebut.

Hasil pendekatan morfofungsi sel epitel folikel menunjukkan terdapatnya 6 variabel morfofungsi yang merupakan pembeda diagnosis NT, yaitu variabel titik kecil AgNORs, persentase sel yang berada pada fase G_0/G_1 , titik sedang AgNORs, titik besar tidak bulat AgNORs, indeks DNA dan persentase sel dalam fase S. Analisis multivariat menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antar variabel morfofungsi. Analisis univariat juga menunjukkan perbedaan bermakna, ($p < 0.05$) kecuali untuk persentase sel pada G_2/M dan indeks DNA. Terdapatnya 6 variabel morfofungsi sebagai pembeda yang menentukan dalam diagnosis NT dapat dimanfaatkan untuk menyusun program pola morfofungsi sel epitel folikel tiroid sebagai pembeda diagnosis NT berdasarkan pendekatan morfofungsi sel, sehingga terjadi peningkatan sensitivitas.

Dengan demikian penelitian ini telah dapat membuktikan hipotesis penelitian sehingga dapat disimpulkan bahwa pendekatan morfometrik dan morfofungsi sel epitel folikel kelenjar tiroid dapat meningkatkan ketepatan diagnosis BAJAH NT.

CHAPTER 9

SUMMARY

The aim of this research is to improve the diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy cytology (FNAC) diagnosis of the thyroid nodule using morphometry and cellular morphofunctional approaches.

The current approach of FNAC diagnosis of the thyroid nodule poses difficulties to differentiate follicular adenoma, follicular carcinoma and some cases of adenomatous goiter. This current approach of FNAC is based on the morphological cellular arrangement of the aspirate. The FNAC smears of follicular adenoma and follicular carcinoma have the same appearance such as hypercellularity, present of microfollicle structure and follicular pattern with syncytium. It is very difficult to differentiate follicular adenoma and follicular carcinoma using the morphological cellular arrangement approach. False negative and false positive cases are present and the diagnostic accuracy is low. In order to improve the diagnosis accuracy of FNAC of thyroid nodule, a study was done to differentiate benign, malignant neoplastic and non-neoplastic thyroid follicular epithelial cell.

Thyroid neoplasm arising from follicular epithelial cell origin can be classified as follicular adenoma, differentiated and undifferentiated carcinoma. With the hypotheses that the nucleus of neoplastic cells are larger than normal cells, unequal DNA distribution in mitosis, and the different of cellular proliferative activity, the morphometry and cellular morphofunctional approach were done.

Diagnostic accuracy and prognostic reliability of FNAC of the thyroid

nodule will be improved using these objective techniques which use to quantify the morphological thyroid cells aspirate, cellular DNA content and proliferative activity of the thyroid follicular cell. Cell cycle analysis and AgNORs reaction were done to determine proliferative activity of the cells. These methods known as morphometry and cellular morphofunctional approaches.

Morphometry is an objective technique which use to measure geometrical feature of structure with any dimension by direct analysis of individual objects. (Baak, 1991). The content of nuclear DNA is now being considered as a criterion for judging the biological characteristic of tumor. (Barlogie et al., 1983). The DNA ploidy pattern might predict with some accuracy in patients with thyroid cancer, especially in papillary (Cohn et al., 1984), follicular (Greenebaum et al, 1985; Mattfeld et., 1987), as well as undifferentiated thyroid carcinoma (Klemi et al., 1988).

Transformation of neoplastic cells are characterized by increasing protein synthesis. This relationship can be evaluated by the investigation of the nucleolar organizer regions (NORs), which are DNA sequences located within the secondary constrictions on the short arms of the 10 acrocentric D and G-chromosomes. This ribosomal DNA transcribe to ribosomal nucleic acid (rRNA) and involving in synthesis of ribosomes. (Troster et al, 1985 cited by: Ruschoff et al., 1989). NORs associated proteins are playing a role in decondensation and transcription of rRNA. The one step silver staining method, as shown by Ploton et al. (1986) gives reproducible argyrophilic staining of NORs (AgNORs). These results are specially related to NORs.

The distribution number and size of NORs related to the NORs associated proteins, which reflect to the proliferative activity of the cells.

The method of this research is a combination of observational (cross sectional/transversal analytical) and quasi experimental studies. The observational study was done to detect the variables of the morphological cellular arrangement and identification data of the cases. The quasi experimental study was done to investigate morphometric and cellular morphofunctional patterns.

In this study, a total of 193 thyroid aspirates (FNAC) with histopathological confirmed diagnosis, consisting of 58 follicular adenomas, 40 follicular, 33 papillary, 8 undifferentiated carcinomas, and 54 cases of adenomatous goiters, were analyzed using "interactive video overlay system". Eleven morphometric nuclear variables were selected for analysis. These variables were nuclear size factors (nuclear area, nuclear diameter, nuclear perimeter, short axis and long axis) and nuclear shape factors (axis ratio, form Ar, form Pe, nuclear contour index, contour ratio and nuclear roundness). These nuclear variables were calculated using interactive morphometric computer (interactive video overlay system) on 100 cells with intact nuclei in each FNAC smear. These morphometric variables were analyzed statistically using multivariate, univariate and discriminant analysis. Syntactic structure analysis was also be done on 104 cases to analyze the differences of the neighbourhood nuclear distance between follicular adenoma, follicular carcinoma and adenomatous goiter.

The results of the morphometry approach are as follows:

- a. Eight of 20 cellular size and shape, neighbourhood nuclear distance variables were being the potent discriminator between follicular adenoma, follicular carcinoma and adenomatous goiter smears. These variables were nuclear diameter, nuclear are, maximum distance between cells, number of cells related to one neighbourhood cells, two neighbourhood cells, total of

long distance between cells, nuclear perimeter and short axis.

- b. Eight of the eleven cellular size and shape variables showed significant difference between adenomatous goiter, follicular adenoma, follicular carcinoma, papillary and undifferentiated carcinomas of the thyroid. The most potent discriminator was mean nuclear diameter, followed by mean nuclear area, short axis, form Pe, nuclear perimeter, form Ar, nuclear roundness and nuclear long axis.

Using these eight morphometric variables the morphometric numerical pattern can be defined; and these morphometric cellular approaches would improve the diagnostic accuracy of the FNAC of thyroid nodules.

The study of cellular morphofunctional approach was conducted on 71 cases of thyroid nodule, consisting of 18 follicular adenomas, 19 follicular, 14 papillary, 6 undifferentiated carcinomas and 14 cases of adenomatous goiters. The DNA flowcytometric analysis was done and the results were DNA index, percentage of cell of G_0/G_1 phase, S-phase and G_2/M phase. The next four cellular morphofunctional variables were adopted from AgNORs dots as the results of *one step silver staining procedure* (Ploton et al., 1980). These AgNORs variables were small, intermediate, large round and large unround dots. These eight cellular morphofunctional variables were analyzed statistically using multivariate, univariate and discriminant analysis.

The results of the cellular morphofunctional approach were as follows. Six of the eight cellular morphofunctional variables showed significant difference between adenomatous goiters, follicular adenomas, follicular carcinoma, papillary and undifferentiated carcinomas of the thyroid. The most potent discriminator was mean of the small AgNORs dots, followed by total percentage of G_0/G_1 cells,

intermediate, large unround AgNORs dots, DNA index and total percentage of S-phase cells.

Using these six cellular morphofunctional variables cellular morphofunctional numerical pattern could be defined, and this approach would improve the diagnostic accuracy of thyroid nodules.

The results of this research confirmed that the morphometric and cellular morphofunctional approaches would improved the diagnostic accuracy of the FNAC of the thyroid nodules.

RUJUKAN

Arps H., Sablotny B., Dietel M., Niendorf A., Schoder S. (1988). DNA cytophotometry in malignant thyroid tumors, use of different evaluation schemes for prognostic statements. *Virchow Arch A* 413: 319-323.

Ashley D.J.B. (1978). *Evan's histological appearances of tumours*, 3rd edit., Churchill Livingstone, Edinburg London New York, 239- 271.

Atkin N.B., Kay R. (1979). Prognostic significance of modal DNA value and other factors in malignant tumours, based on 1465 cases. *Br J Cancer* 40: 210-221.

Baak J.P.A. (1987). The principle and advances of quantitative pathology, *Analyt Quant Cytol Histol* 9:2, 89-95.

Baak J.P.A. (1987). Quantitative pathology today, *Path Res Pract* 182: 396-400.

Baak J.P.A (1991). *Manual of Quantitative pathology in cancer diagnosis and prognosis*, 1st edit., Springer Verlag, Berlin Heidelberg.

Backdahl M., Cohn K., Auer G., Forsslund G., Grandberg P.O., Lundell G., Lowhagen T., Willem J.S., Zetterberg A. (1985). Comparison of nuclear DNA content in primary and metastatic Papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res.*, 45: 2890-2894.

Backdahl M., Auer G., Forsslund G., Grandberg P.O., Hamberger B., Lundell G., Lowhagen T., Zetterberg A. (1986). Prognostic value of nuclear DNA content in follicular thyroid tumors. *Acta Chir Scan.* 152: 1-7.

Barlogie B., Rabe M.N., Schumann J., Johnson T.S., Drewinko B, Swarzendruber D.E., Gohde E, Andreelf, Freireich E.Y. (1983). Flowcytometry in clinical cancer research. *Cancer Res* 43, 3982- 3997.

Bauermeister D.E (1980). The role and limitations of frozen section and needle aspiration biopsy in breast cancer diagnosis, *Cancer* 46: 947-949. ?? hal.

Beckers C. (1979). Thyroid nodules, Dalam: *Clinics in Endocrinology and metabolism*, 8:1, 181-190.

Boon M.E., Lowhagen T., Willem J.S. (1980). Planimetric studies of fine needle aspirates from follicular adenoma and follicular carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol* 24: 145-148.

Boon M.E., Lowhagen T., Lopez Cardoso P. (1982) Computation of preoperative diagnosis probability of follicular adenoma and carcinoma of the thyroid on aspiration smears. *Analyt Quan Cytol Histol* 4: 1-4.

Brennan, McDonald (1985). Cancer of the endocrine system, Dalam: *Cancer, priciple and practice of oncology*, 2nd ed; JB Lippincot, Coy; 1179-1242.

Caspersson T., Auer G., Fallenius A., Kudynowski (1983). Cytochemical changes in the nucleus during tumour development, *Histochem J.* 15, 337-362.

Celis J.E., Celis A. (1985). Cell cycle dependent variation in the distribution of the nuclear protein cyclin PCNA in cultured cell, subdivision of S-phase. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 3262-3266.

Christov K. (1986). Flowcytometric DNA measurements in human thyroid tumors. *Virchovs Arch (Cell Pathol)*. 51: 255-263.

Cohn K., Backdahl M., Forslund G., Auer G., Lundell G., Lowhagen T., Tallroth E., Willem J.S., Zetterberg A., Granberg P.O. (1984). Prognostic value of nuclear DNA content in Papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 8: 474-480.

Cornelisse C.J., Tanke H.J. (1991). Flowcytometry, Dalam: Bibbo M. ed. *Comprehensive cytopathology*, 1st edit, WB Saunders Coy., Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo, 984-1010.

Cusick E.L., Ewen S.W.B., Krukowski Z.H., Matheson N.A. (1991). DNA aneuploidy in Follicular thyroid neoplasia. *Br J Surg* 78: 94-96.

Collan Y., Torkelli T., Pesonen E., Jantunen E., Kosma V.M. (1978). Application of morphometry in tumor pathology, *Analyt Quant Cytol Histol* 9:2, 79-87.

Ezaki H., Ebihara S., Fujimoto Y., Iida F., Ito K., Kuma K., Izuo M., Makiuchi M., Oyamada H., Matoba N., Yagawa K. (1992). Analysis of thyroid carcinoma based on material registered in Japan during 1977-1986 with special reference to predominance of papillary type, *Cancer* 70: 808-814.

- Friedlander M.L., Hedley D.W., Taylor I.W. (1984). Clinical and biological significance of aneuploidy in human tumours, *J Clin Pathol* 37: 961-974.
- Gavosto F., Pileri A. (1971). Cell cycle of cancer cells in man, Dalam: Baserga R ed. *Cell cycle and cancer*, Marcel Decker Inc., New York, 97-128.
- Gerdes J., Lemke H., Baisch H., Wacker H.H., Schwab U., Stein H. (1984). Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human cancer antigen defined by the monoclonal antibody Ki67, *J Immunol* 133:44, 1710-1715.
- Grant C.S., Hay I.D., Ryan J.J., Bergstrahl, Rainwater L.M., Goelnerr J.R. (1990). Diagnostic and prognostic utility of flowcytometric DNA measurements in follicular thyroid tumors. *World J Surg* 14: 283-290.
- Gobien R.P. (1979). Aspiration biopsy of the solitary thyroid nodule, *Radiol Clin North Am*, 12:3, 543-554.
- Greenbaum E., Koss L.G., Ellequin F., Silver C.E. (1985). The diagnostic value of flowcytometric DNA measurements in follicular tumors of the thyroid gland. *Cancer* 56: 2011-20018.
- Hall P.A. (1991). Cell proliferation, critical summaries, *J Pathol* 165: 349-354.
- Halmi N.S. (1986). Anatomy and histochemistry, Dalam: Ingbar S.H., Braverman S.E. eds. *Werner's the thyroid*, 5th edit., JB Lippincott Coy., Philadelphia London New York, 24-36.
- Hammin J.F., Schelfkout L.J.D.M., Cornelisse C.J., van de Velde C.J.H., Goslings B.M., Herman J., Fleuren G.J. (1988). Prognostic value of nuclear DNA content in Papillary and Follicular thyroid cancer. *World J Surg* 12: 503-508.
- Harlow S.P., Duda R.B., Bauer K.D. (1992). Diagnostic utility of DNA content flowcytometry in Follicular neoplasms of the thyroid. *J Surg Oncol* 50: 1-6.
- Hedinger C.H., Williams E.D., Sobin L.H. (1988). *Histological typing of thyroid tumours*, 2nd edit., Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York.
- Herle A.J., Rich P., Ljung B.M.E., Aschraft M.W., Solomon D.H., Keeler E.B. (1982). The thyroid nodule, *Annals of Intern Med*, 96: 221-232.

- Hill R.B., LaVia M.F. (1980) *Principle of pathobiology*, 3rd edit., Oxford University Press, New York.
- Hillel E.D., Fee M.D. (1983). Evaluation of frozen section in parotid gland surgery, *Arch Otolaryngol* 109: 230-232.
- Hoffman W.H. (1986). Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of thyroid malignancy, *Pathologist* 9-14.
- Hsu C., Boey J. (1987). Diagnostic pitfall in the fine needle aspiration biopsy of the thyroid nodules, *Acta cytol* 31:6, 699-704.
- Jain S., Filipe M.I., Hall P.A., Waseem M., Lane D.P., Levinson D.A. (1991). Prognostic value of PCNA in gastric carcinoma, *J Clin Pathol* 44: 655-659.
- Joensuu H., Klemi P., Eerola E. (1986). DNA aneuploidy in follicular adenoma of the thyroid gland. *Am J Pathol* 124: 373-376.
- Joensuu H., Klemi P., Eerola E., Tuominen J. (1986). Influence of cellular DNA content on survival in differentiated thyroid cancer. *Cancer* 58: 2462-2467.
- Johannessen J.V., Sobrinho-Simoes M., Tangen K.O., Lindmo T. (1981). A flowcytometric DNA analysis of Papillary thyroid carcinoma. *Lab Invest* 45:4, 336-341.
- Kayser K., Shaver M., Modlinger F., Posti K., Moyers J.J. (1986). Neighbourhood analysis of low magnification structure (glands) in healthy, adenomatous and carcinomatous colon mucosa, *Path Res Pract* 181: 153-158.
- Kayser K., Stute H. (1989). Minimum spanning tree, voronoi's tessellation and Johnson Mehl diagrams in human lung carcinoma, *Path Res Pract* 185: 729-734.
- Kayser K., Sandau K., Bauhm G., Kunze K.G., Paul J. (1991). Analysis of soft tissue tumours by an attributed minimum spanning tree, *Analyt Quant Cytol Histol* 13:5, 329-334.
- Kissane J.M. (1985). *Anderson's pathology* vol. 2, 8th edit., CV Mosby Coy., St Louis Toronto Princeton, 1399-1419.
- Klemi P.J., Joensuu H., Eerola E. (1988). DNA aneuploidy in Anaplastic carcinoma of the thyroid gland. *Am J Clin Pathol* 89: 154-159.

- Koss L.G. (1979). *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*, 3rd edit., JB Lippincott Coy, Philadelphia-Toronto, 1027-1036
- Koss L.G. (1984). *Aspiration biopsy, cytologic interpretation and histologic base*, 1st edit., Igaku-shoin, Tokyo, 154-190.
- Kurki P., Ogata K., Tan E.M. (1988). Monoclonal antibodies to proliferating cell nuclear antigen/cyclin as probes for proliferating cells by immunofluorescence microscopy and flowcytometry, *J Immunol Methods* 109: 49-59.
- Lee T.K., Myers R.T., Bond M.G., Marshall R.B., Kradon B. (1987). The significance of nuclear diameter in the biologic behavior of thyroid carcinomas, *Hum Pathol* 18: 1252-1256.
- Lemoine N.R., Thurston V. (198). Experimental thyroid tumors, Dalam: Wynford and Williams eds. *Thyroid tumors*, 1st edit., Churchill Livingstone, Edinburg London Melbourne, 4-37.
- Lipkin M. (1971). The proliferative cycle of mammalian cells, Dalam: Baserga R ed. *Cell cycle and cancer*, New York, 1-26.
- Love R.R. (1990). The natural history of cancer in humans, Dalam: *UICC Manual of clinical oncology*, 5th edit., Springer Verlag Geneve, 20-30.
- Lowhagen T. (1979). Thyroid, Dalam: Wied GL ed. *Monograph in clinical cytology*, S. Karger, Basel, 67-88.
- Lowhagen T., Granberg P., Lundell G., Skinnari P., Sunbald R., Willem J.S. (1979). Aspiration biopsy cytology in nodule of the thyroid gland suspected to be malignant, *Surg Clin North Am* 59: 3-18.
- Lowhagen T., Ljung B.M. (1988). Aspiration cytology of the thyroid gland, Dalam: Wied GL, Keebler CM, Koss LG, Reagan JW eds. *Compedium on diagnostic cytology*. Tutorial of cytology, Chicago Illinois, 4722-4729.
- Martatko Marmowinoto, Sunarto Reksoprawiro (1991). Karsinoma tiroid, masalah dan pemecahannya, Kongres Nasional ke-1 PERABOI, Dalam: Djoko Handoyo dkk. eds. *Keganasan kulit, kepala dan leher*, BP Universitas Diponegoro, Semarang, 107-118.

- Marwoto, Rukmini M. (1989). *Kanker di Indonesia tahun 1989, data histopatologik*, Departemen Kesehatan RI- BRK IAPI- YKI, Jakarta.
- Matonovic J. (1986). Thyroid carcinoma, Dalam: Ingbars HE, Bavermann LE eds. *Werner's the thyroid*, 6th. edit., JB Lippincott Coy, Philadelphia, London New York Sao Paulo Mexico City St Louis Sydney, 768-808.
- McTiernan A.M., Weiss N.S., Daling J.R. (1984). Incidence of thyroid cancer in women in relation to previous exposure to radiation therapy and history of thyroid disease, *JNCI* 73: 575-581.
- McTiernan A.M., Weiss N.S., Daling J.R. (1984). Incidence of thyroid cancer in women in relation to reproductive and hormonal factors, *Am J Epidemiol.*, 120:3, 423-435.
- Melcher D., Linehan J., Smith R. (1984). *Practical aspiration cytology*. Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne New York, 38-61.
- Meijer G.A., Diest P.J., Fliege J.C., Baak J.P.A. (1992). Syntactic structure analysis of the arrangement of nuclei of dysplastic epithelium of colorectal adenomatous polyps, *Analyt Quant Cytol Histol* 14:4, 491-498.
- Merkel D.E., Dressler L.G., McGuire W.L. (1987). Flowcytometry, cellular DNA content and prognosis in human malignancy. *J Clin Oncol.* 5, 1690-1703.
- Mualiff Mudja (1984). *Hasil Pengukuran alat-alat dalam pada otopsi orang dewasa di bagian Patologi Forensik FK Undip/RS. Dr. Kariadi Semarang*, Kongres Nasional ke-VIII IAPI, Ujung Pandang.
- Muchlis Ramli, Kamajaya (1991). Penatalaksanaan karsinoma tiroid di bagian Bedah Onkologi FKUI/RSCM, Kongres Nasional ke-1 PERABOI, Dalam: Djoko Handoyo dkk. eds. *Keganasan kulit, kepala dan leher*, BP Universitas Diponegoro, Semarang, 185-201.
- Mudigdo A. (1985). Tumor ganas tiroid di bagian Patologi FK UNS (1980-1984), Dalam: Soeharyo dkk. eds. *Temu Ahli dan simposium Tiroid II*, Bagian Penyakit Dalam FK Undip/RSDK, Semarang, 159-165.
- Muir C.S., Shanmugaratman K., Tan K.K. (1971). Incidence rate for microscopically diagnosed cancer in Singapore population 1960-1964, *Singapore*

Med J, 12: 323-332.

Mulder A.H., Hootegeem J.C.S.P., Sylvester R., Kate F.J.W.T., Kurth K.H., Ooms E.C.M., Kwast T.H. (1992). Prognostic factors in bladder carcinoma: histologic parameters and expression of cell cycle related nuclear antigen Ki67, *J Pathol* 166: 37-42.

Newell G.R. (1986) Epidemiology of cancer, Dalam: Parkin DM ed. *Cancer occurrence in developing countries*, WHO International agency for research on cancer, IARC scientific Publ., Lyon.

Nurdin A.M., Bandaso R., Adam J.M.F., Sanusi H. (1985). Karsinoma tiroid di Ujung Pandang, Dalam: Soeharyo dkk. eds. *Temu Ahli dan simposium Tiroid II*, Bagian Penyakit Dalam FK Undip/RSDK, Semarang, 180-189.

Oberholzer M., Christen H., Ettlin R., Busser M., Oestricher, Gschwind R. (1991). Some fundamental aspects of morphometry in clinical pathology, demonstrated on a simple multipurpose analysis system, *Analyt Quant Cytol Histol* 13:5, 316-320.

Orell S.R., Sterret G.F., Walters M.N.I., Whitaker D. (1988). *Manual and atlas of fine needle aspiration cytology*, Churchill Livingstone, Edinburgh London Melbourne New York, 65-86.

Parkin D.M., Muir C.S., Whalan S.L., Gao Y.T., Ferlan J., Powell J. (1992) *Cancer incidence in five continents*, vol. IV, IARC Scientific Publ., Lyon.

Pissi Lukito, Syahrir Ismail, Hasan Arief Iyad, Redi Rosadi. (1988). FNAB for determination of malignancy of a thyroid nodule in Hasan Sadikin Hospital Bandung, The 7th Asia Pacific cancer conference 1985, Dalam: Aryatmo Tjokronegoro dkk. eds. *Cancer in Asia and Pacific* vol.1, Yayasan Kanker Indonesia, Jakarta, 401- 408.

Pissi Lukito (1993). Terapi tumor tiroid, Dalam: Djokomoeljanto dkk. eds. *Kumpulan naskah lengkap kuliah umum dan simposia Konas ke-3 Perkeni*, BP Universitas Diponegoro, Semarang, 377-396.

Pocock S.J. (1983). *Clinical trials*, 1st edit. John Wiley & Sons, Chichester New York Brisbane Toronto Singapore.

- Preston-Martin S., Bernstein L., Pike M.C., Maldonado A.A., Henderson B.E. (1987). Thyroid cancer among young women related to prior disease and pregnancy history, *Br J Cancer* 55: 191-195.
- Priyono T., Soeliadi H. (1975). *Tumor ganas kelenjar gondok di Yogyakarta*, Kongres Nasional ke-4 Ikatan Ahli Patologi Indonesia, Bandung.
- Putra S.T. (1990). *Pola imunologik kelenjar getah bening regional sebagai prognostikator kanker payudara*. Disertasi Universitas Airlangga, Surabaya.
- Quirke P. (1990). Flowcytometry in the quantitation of DNA aneuploidy and cell proliferation in human disease. Dalam: Underwood JCE ed. *Pathology of the nucleus*, 1st. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York., 215-245.
- Rivai Ismail, Azamris (1991). Penatalaksanaan karsinoma tiroid, Kongres Nasional ke-1 PERABOI, Dalam: Djoko Handoyo dkk. eds. *Keganasan kulit, kepala dan leher*, BP Universitas Diponegoro, Semarang, 169-175.
- Rioto G, Christopherson W.M., Lunt R. (1977) *Cytology of non-gynaecological sites*, W.H.O, Geneva.
- Robbins S.L., Kumar V. (1987). *Basic pathology*, 4th edit., WB Saunders Coy., Philadelphia London Toronto Sydney Tokyo Hongkong, 677-688.
- Robbins B.A., Dela Vega D., Ogata K., Tan E.M., Nakamura R.M. (1987). Immunohistochemical detection of PCNA in solid human malignancies, *Arch Pathol Lab Med*, 111: 841-845.
- Ron E., Modan B. (1980). Benign and malignant thyroid neoplasm after childhood irradiation for tinea capitis, *JNCI* 65: 7-11.
- Ron E., Kleinerman R.A., Boice J.D., LiVolsi V.A., Flannery J.T., Fraumeni J.F. (1987). A population based controled study of thyroid cancer, *JNCI* 1-12.
- Rosa G.L., Cavallari V., Giufrida D., Scimone S., Porta G.A., Mairona M.C., Mairona A., Belfiore A. (1990). The morphometric analysis of cell nuclei from fine needle aspirates of thyroid follicular lesion does not improved the diagnosis accuracy of traditional cytologic examination, *J Endocrinol Invest* 13: 701-707.
- Rosai J. (1989). Thyroid gland. In: *Ackerman's surgical pathology*, Rosai ed., 7th edit., The CV Mosby Coy, vol 1: 391- 341.

Ruschoff J., Plate K., Bittinger A., Thomas C. (1989) Nucleolar organizer regions (NORs), basic concepts and practical application in tumor pathology. *Path Res Pract* 185, 878-885.

Sadlowski R.W., Donahue D.J., Richman A.V., Sharpe R.Y., Finney R.P. (1983). Accuracy of frozen section diagnosis in pelvic node staging biopsies for adenocarcinoma of the prostate, *J Urol* 129: 324-326.

Santoso Cornain. (1986). Berbagai cara penulisan daftar rujukan dan penunjukkannya di dalam makalah ilmiah. Dalam: Arijatmo Tjokronegoro, Faisal Baraas eds. *Teknik Penulisan Makalah Ilmiah Kedokteran dan Kesehatan*, Penerbit FKUI, Jakarta, 59-66

Schwartz A.E., Nieburgs H.E., Davies T.F., Gilbert P.I., Friedman E.W. (1982). The place of fine needle biopsy in the diagnosis of nodule of the thyroid, *Surg Gynec Obstet*, 155.

Segi M. (1960). *Cancer mortality for selected cases in 24 countries 1950-1957*, Tohoku University, Department of Public Health, Sendai.

Sheeler P., Bianchi D.E. (1987). *Cell and molecular biology*, 3rd edit., John Wiley & Sons Inc, New York Chicago Brisbane.

Sherman C.D. (1990). Thyroid cancer, In: *UICC Manual of clinical oncology*, 5th edit., Springer Verlag, New York Berlin Heidelberg, 204-216.

Shore R.E., Wooddard E., Hildred N., Dvoretzky P., Hempelmann L., Pasternak B. (1985). Thyroid tumor following thymus irradiation, *JNCI* 6: 1177-1184.

Silverman J.F.et al. (1984). The role of FNAB in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm, *Cancer* 57: 1164-1170.

Sudarsa W.I., (1994). *Ketepatan diagnosis pemeriksaan "fine needle aspiration biopsy" pada tonjolan tunggal kelenjar tiroid*, karya tulis akhir PPDS I Ilmu Bedah Umum Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya.

Tirtosugondo, Indrawijaya (1979). Cancer of the thyroid, *Cermin Dunia Kedokteran*, Jakarta, 14: 11-16.

Tirtosugondo, Indrawijaya, Djokomoeljanto (1984). *Pengalaman FNAB pada kelenjar tiroid*, Kongres Nasional ke-VIII IAPI, Ujung Pandang.

Tirtosugondo, Sarjadi, Indrawijaya, Tjahjono (1988). Cancer incidence in Semarang (Central Java) 1980-1981, The 7th Asia Pacific Cancer conference, Dalam: Aryatmo Tjokronegoro dkk. eds. *Cancer in Asia and Pacific* vol.1, Yayasan Kanker Indonesia, Jakarta, 147-152.

Tirtosugondo, Sarjadi, Indrawijaya (1987). Data faktual proses keganasan di masyarakat menurut hasil pemeriksaan mikroskopik dengan referensi khusus penduduk kotamadya Semarang, *Maj Kedokter Diponegoro*, 1: 7-17.

Tjahjono, Tirtosugondo (1987). *Diagnosis nodus tiroid berdasar pemeriksaan patologi anatomi*, Dalam: Seminar Nodus Tiroid Bagian Penyakit Dalam FK Undip/RSDK, Semarang.

Tjahjono, Tirtosugondo, Djokomoeljanto (1987). *Evaluasi sitologi aspirasi kelenjar tiroid*, Kongres Nasional ke-IX IAPI, Jakarta.

Tjahjono, Indrawijaya (1989). *Ketepatan diagnosis potong beku di laboratorium Patologi Anatomi FK Undip/RSDK Semarang*, Kongres Nasional ke-1 Perhimpunan Onkologi Indonesia, Jakarta.

Tjahjono (1991). Epidemiologi dan gambaran patologi karsinoma tiroid, Seminar Nasional Tiroid dalam rangka Kongres Nasional ke-1 PERABOI, Dalam: Djoko Handoyo dkk eds. *Keganasan kulit kepala dan leher*, BP Universitas Diponegoro, Semarang.

Tjahjono (1992). The value and limitation of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodule in Semarang, Indonesia, *Proceeding of the International Congress of Cytology*, Melbourne.

Tjahjono (1994). The profile of thyroid cancer in Semarang Indonesia, *Proceeding of the the International Congress of the International Academy of Pathology and World Congress of Environmental Pathology*, Hongkong.

Toran-Alleran C.D. (1986). Normal development of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid axis: ontogeny of the neuroendocrine unti, Dalam: Ingbars H.S., Braverman L.E. eds. *Werner's the thyroid*, 5th edit., JB Lippincott Coy., Philadelphia London New York, 7-23.

vanDienst P.J., Flieege J.C., Baak J.P.A. (1992). Syntactic structure analysis in invasive breast cancer, *Hum Pathol* 23:8, 876-883.

William E.D. (1979). The aetiology of thyroid tumors, Dalam: *Clinics in endocrinology and metabolism*, 8:1, 193-205.

William E.D., Doniach I., Bjarnason O., Michie W. (1979). Thyroid cancer in iodine rich area, *Cancer* 39: 215-222.

Wilson G.D., McNally N.J., Dische S., Saunders M.I., Rochers C.D., Lewis A.A., Bennet MH (1988). Measurement of cell kinetics in human tumors in vivo using bromodeoxyuridine incorporation and flowcytometry, *Brit J Cancer* 58: 423-431.

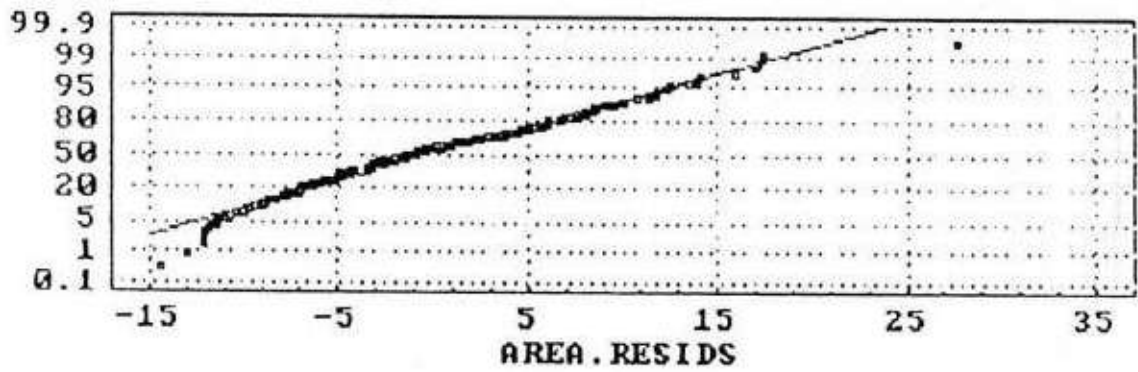
Wright R.G., Castles H., Mortimer R.H. (1987). Morphometric analysis of thyroid cell aspirates, *J Clin Pathol* 40: 443-445.

Wynford-Thomas D, Williams EP. (1989). Cell and molecular biology of thyroid tumours: relation to clinical behaviour. Dalam" Wynford-Thomas D, William FD eds. *Thyroid tumour's*, 1st edit., Churchill Livingstone, Edinburg. London Melbourne, 148-164

Zainuddin M. (1988). *Metodologi penelitian*, FPS Universitas Airlangga, Surabaya.

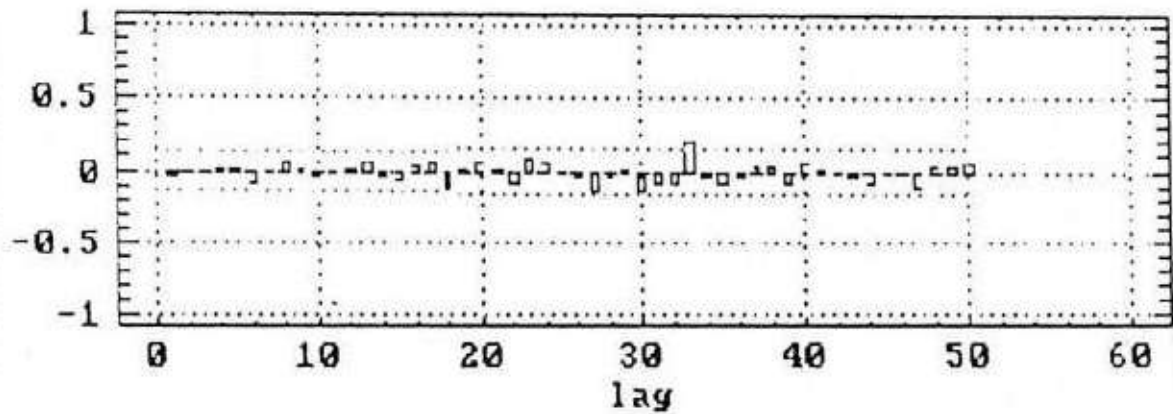
cumulative percent

Normal Probability Plot



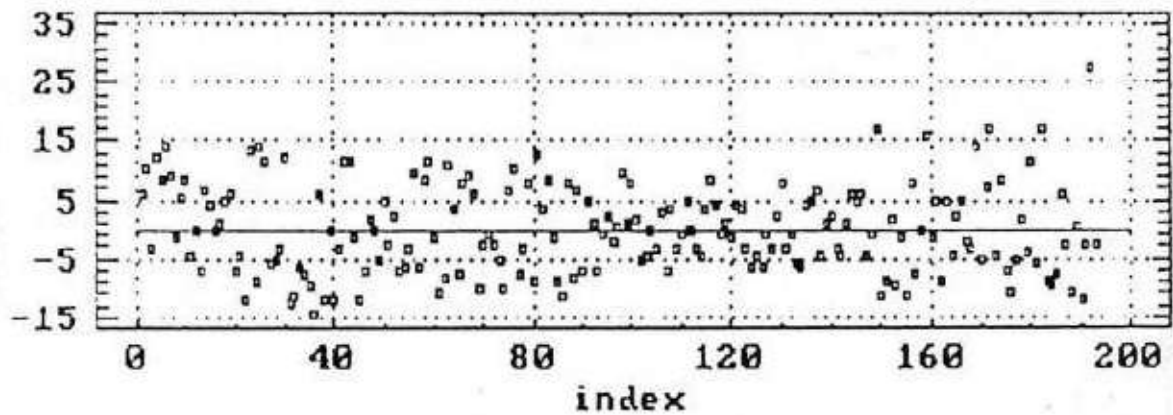
Estimated Autocorrelations

coefficient



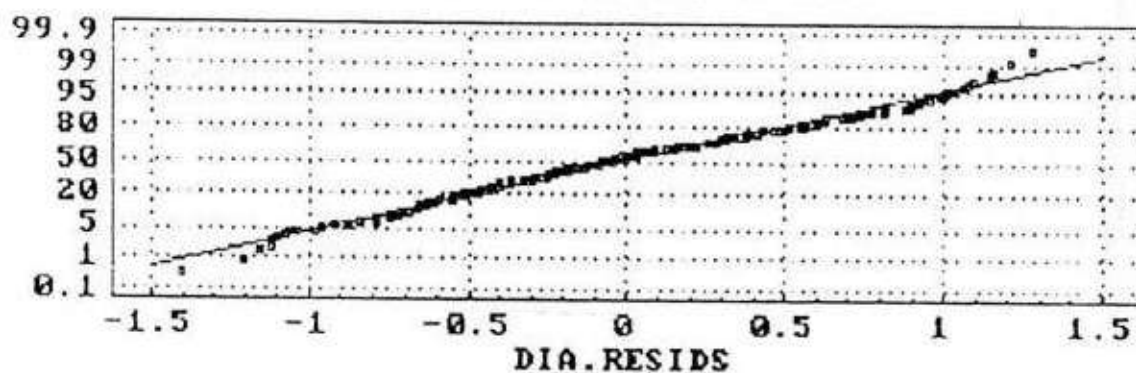
Residual Plot for THYROID.ARE_MEAN

residuals



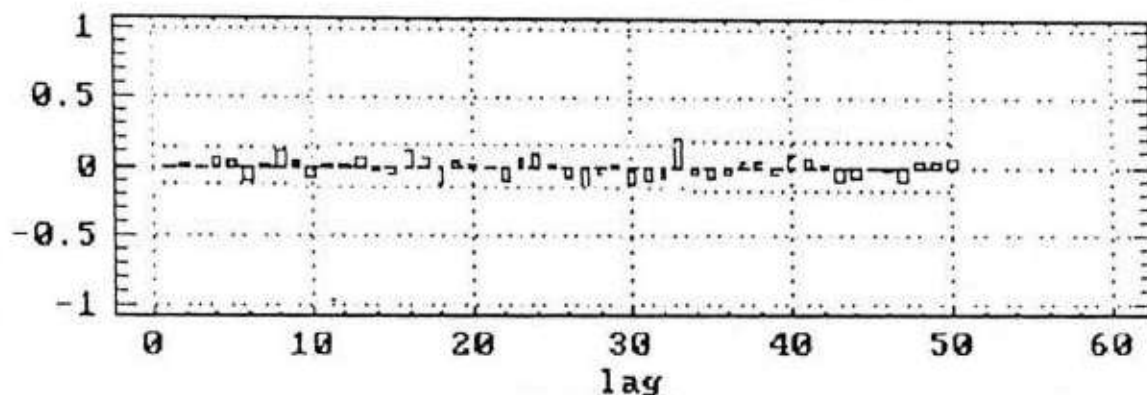
cumulative percent

Normal Probability Plot



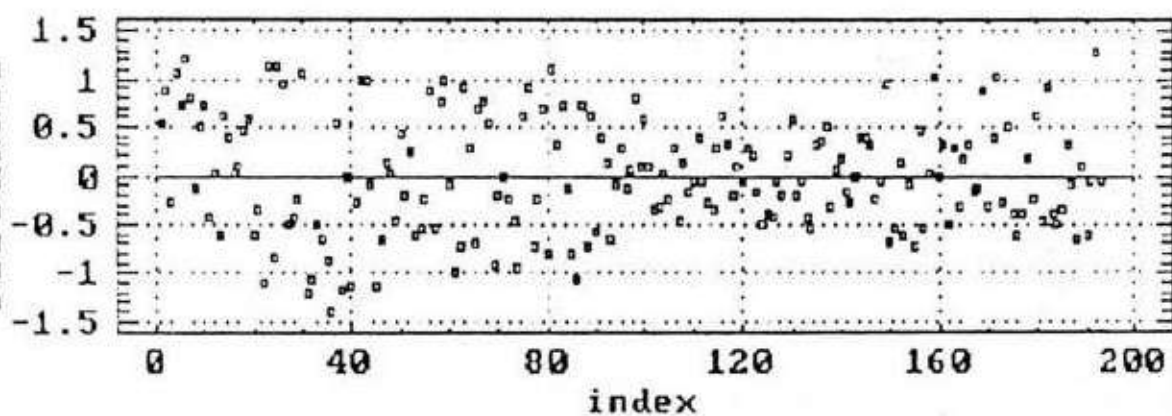
Estimated Autocorrelations

coefficient



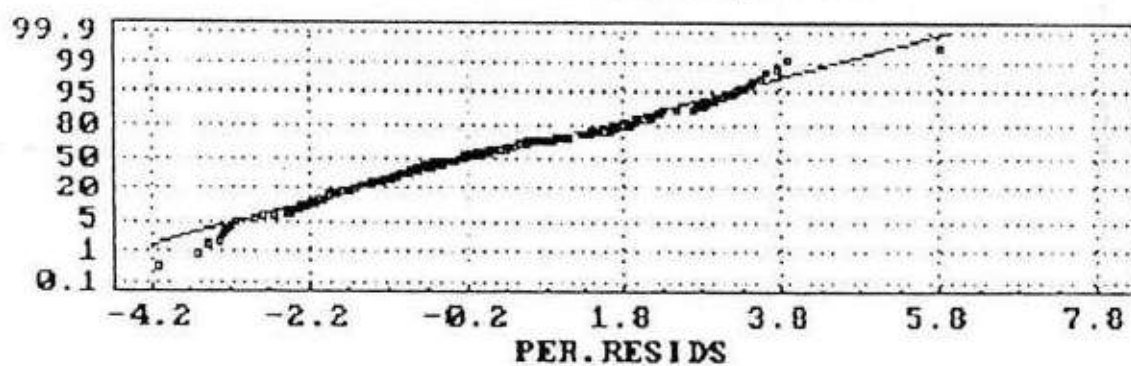
Residual Plot for THYROID.DIA_MEAN

residuals



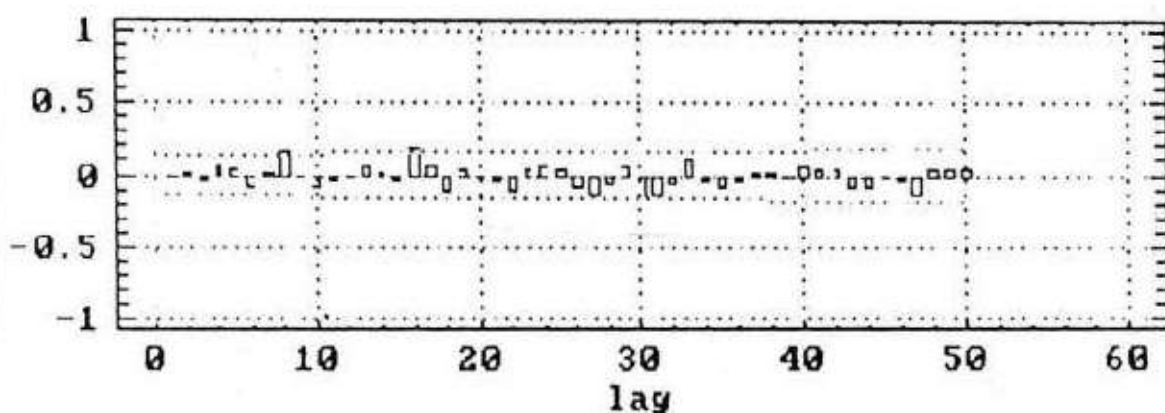
cumulative percent

Normal Probability Plot



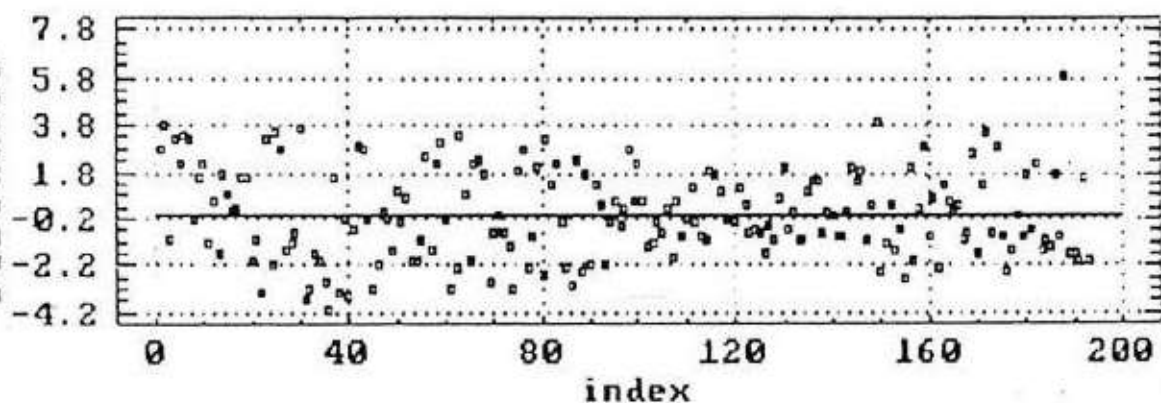
coefficient

Estimated Autocorrelations



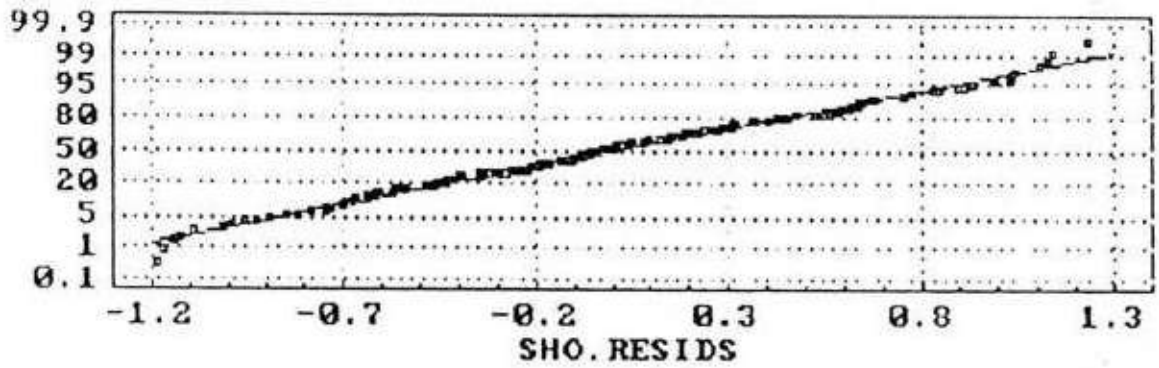
residuals

Residual Plot for THYROID.PER_MEAN



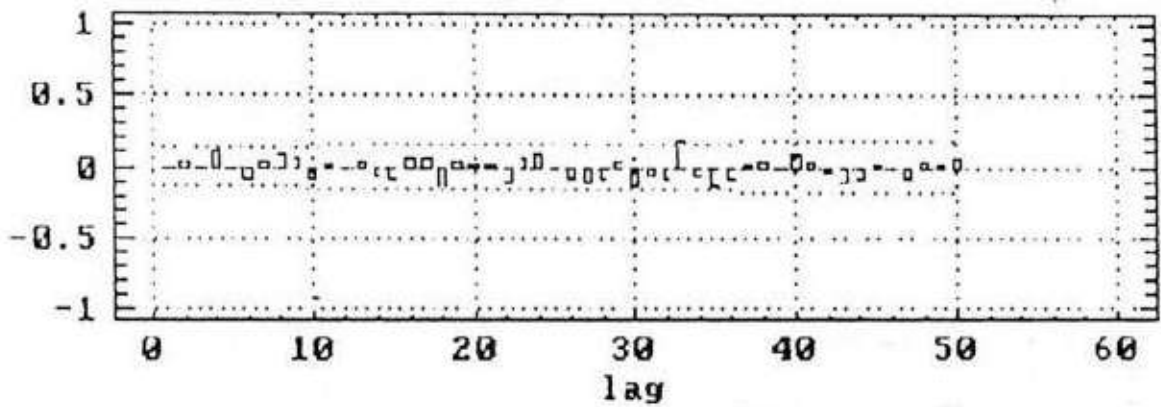
cumulative percent

Normal Probability Plot



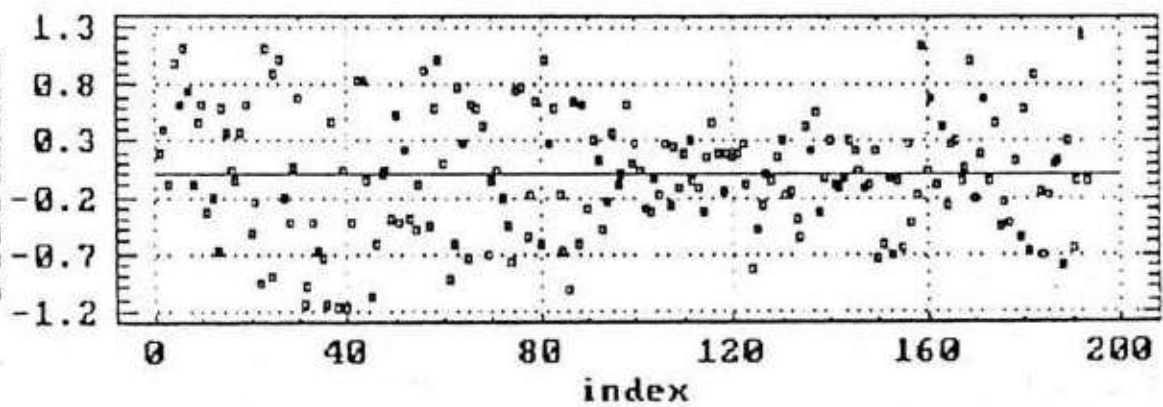
coefficient

Estimated Autocorrelations



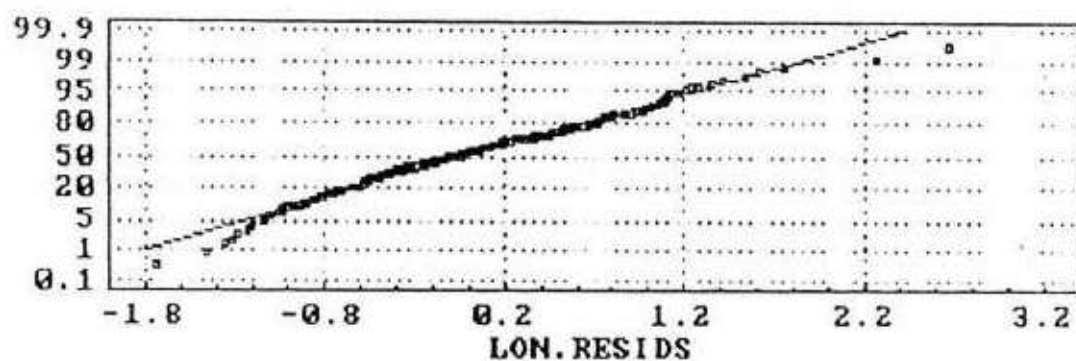
residuals

Residual Plot for THYROID.SHO_MEAN

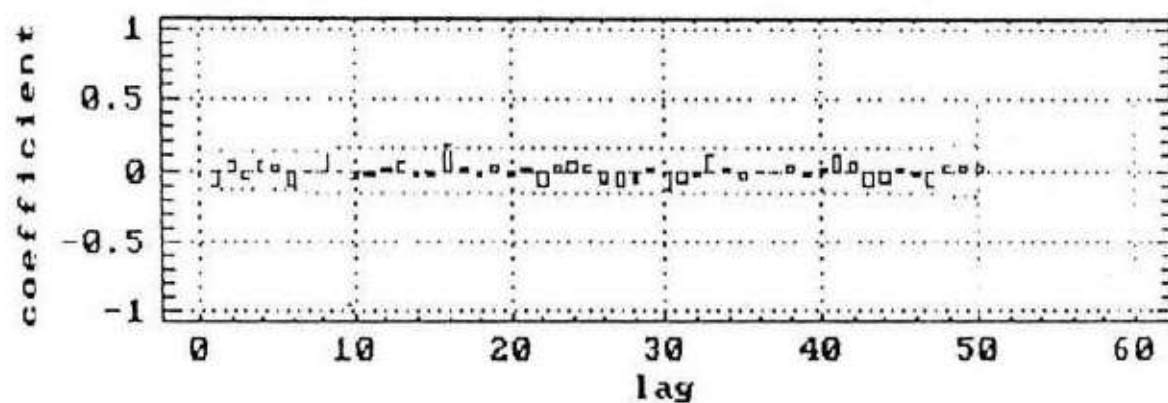


cumulative percent

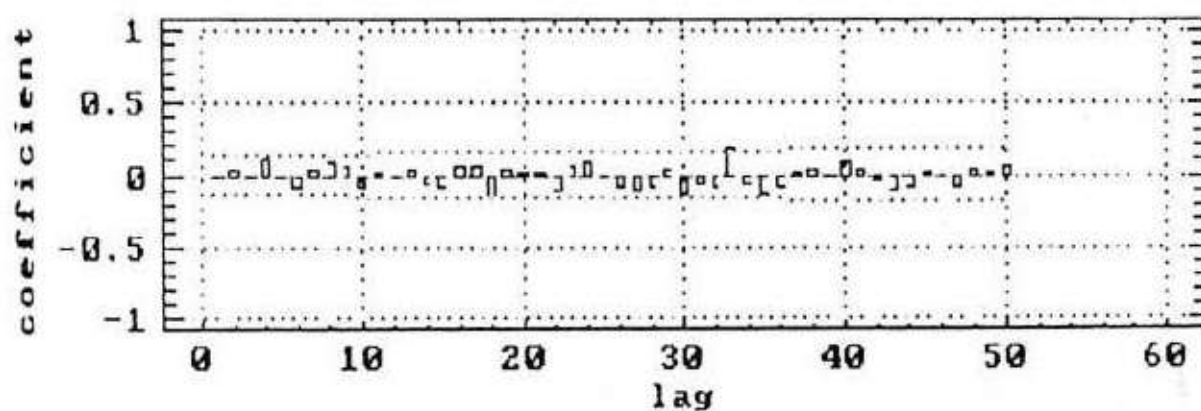
Normal Probability Plot



Estimated Autocorrelations

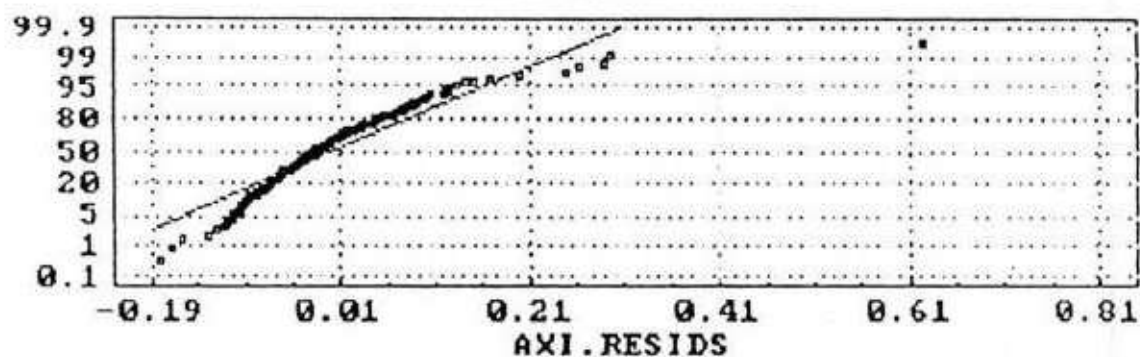


Estimated Autocorrelations

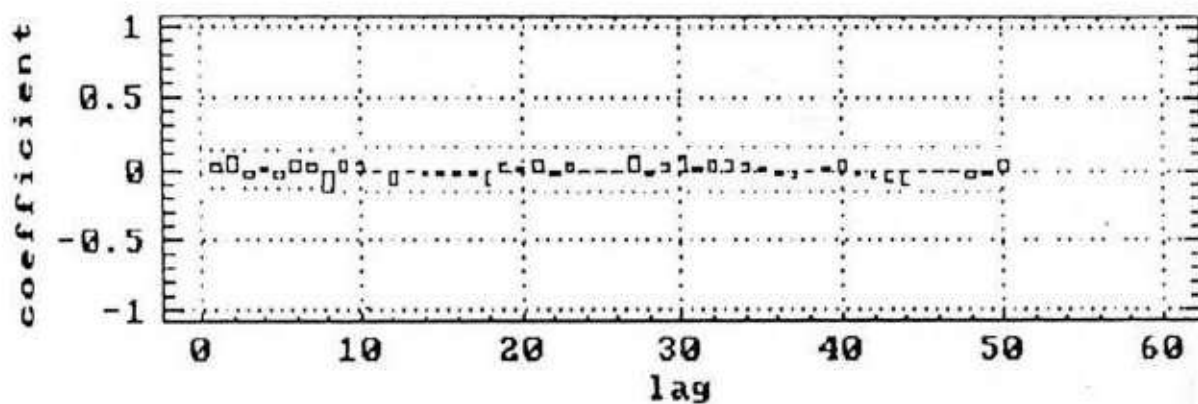


cumulative percent

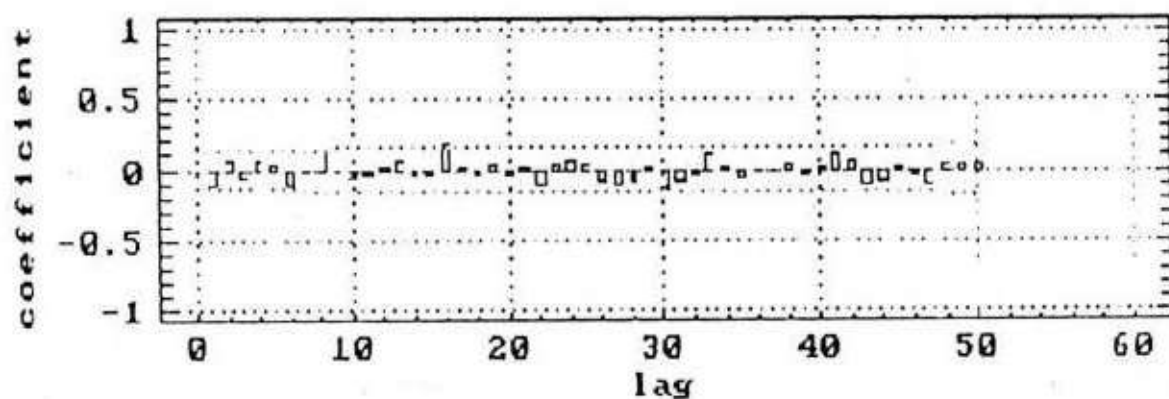
Normal Probability Plot



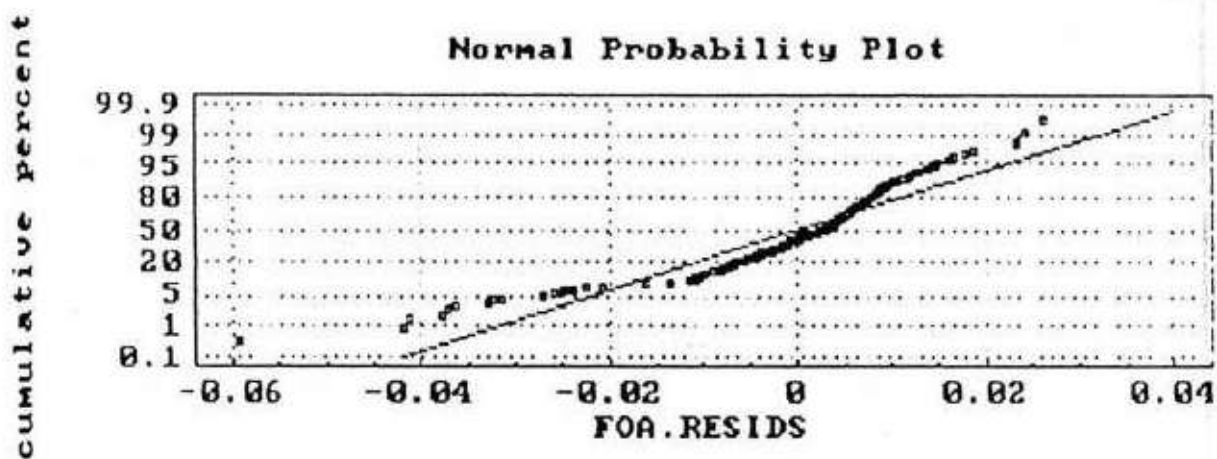
Estimated Autocorrelations



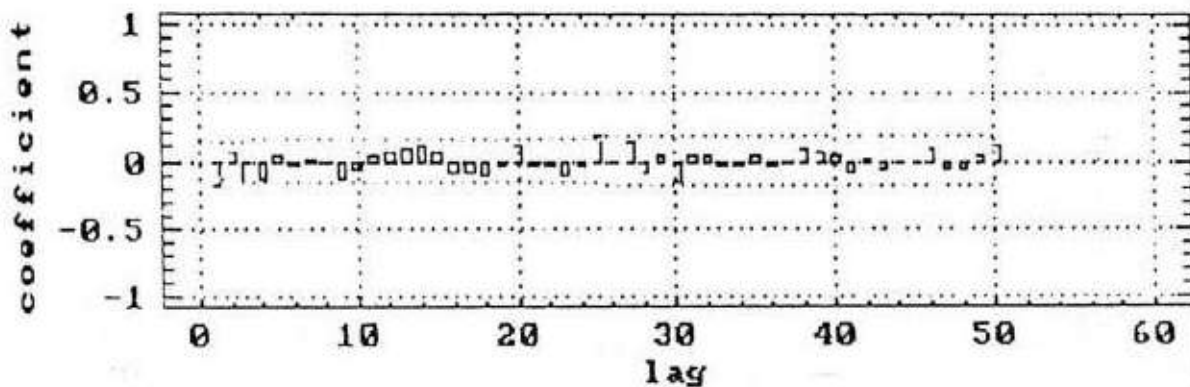
Estimated Autocorrelations



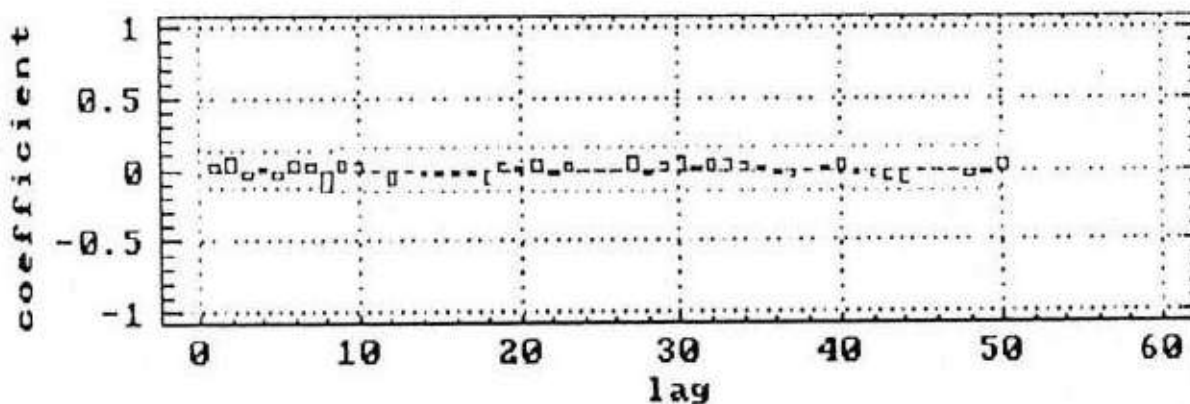
Normal Probability Plot



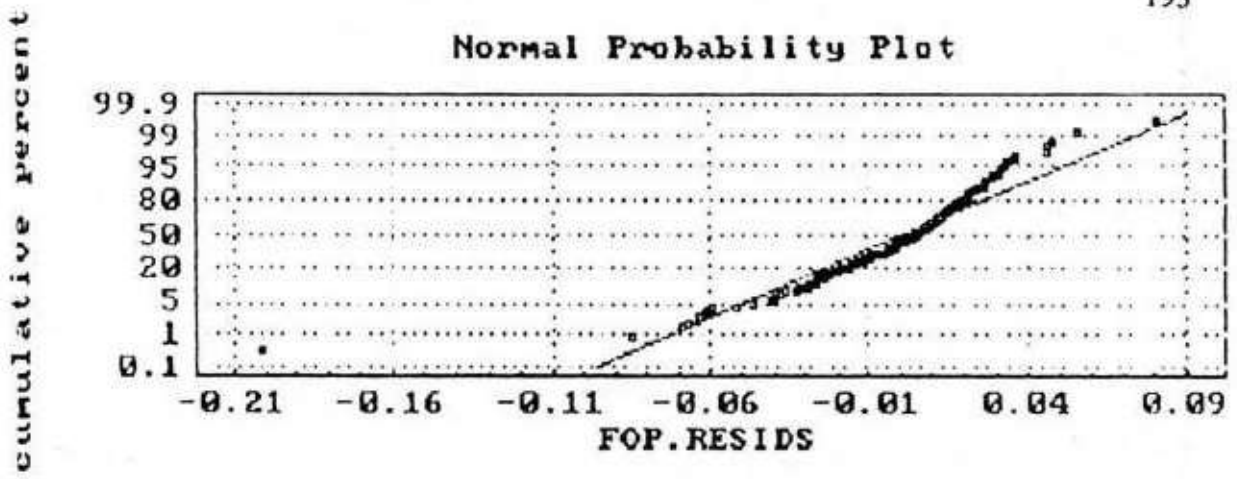
Estimated Autocorrelations



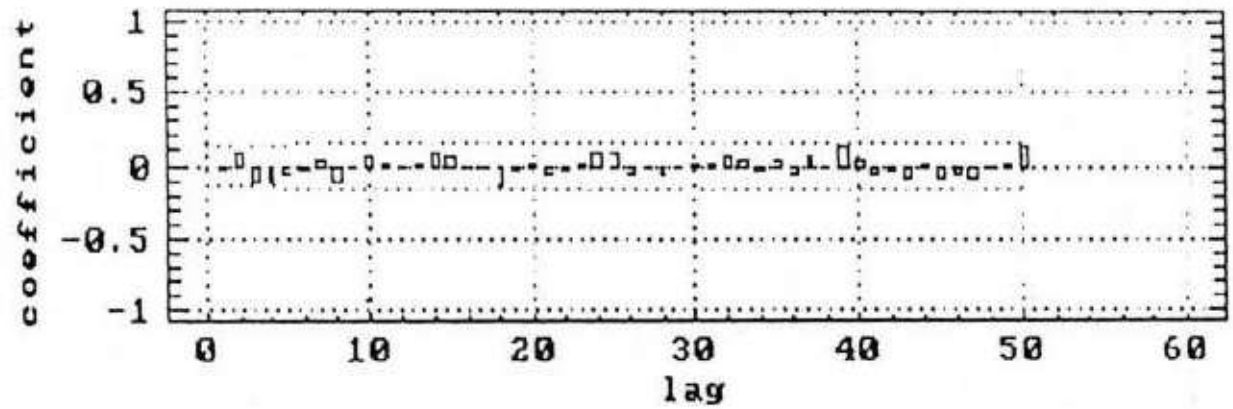
Estimated Autocorrelations



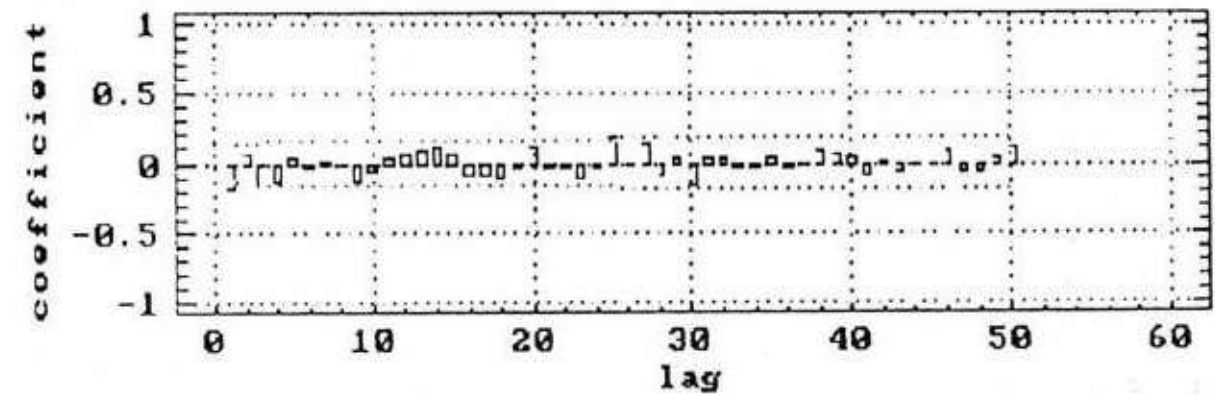
Normal Probability Plot



Estimated Autocorrelations

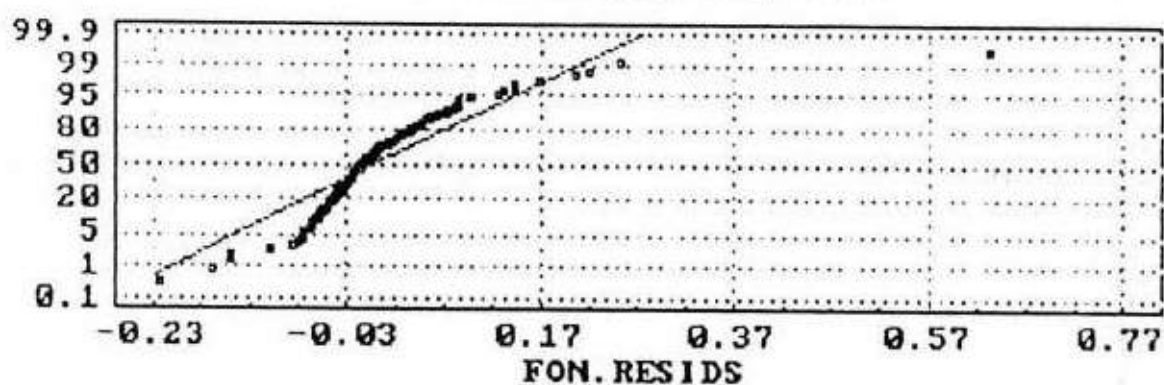


Estimated Autocorrelations

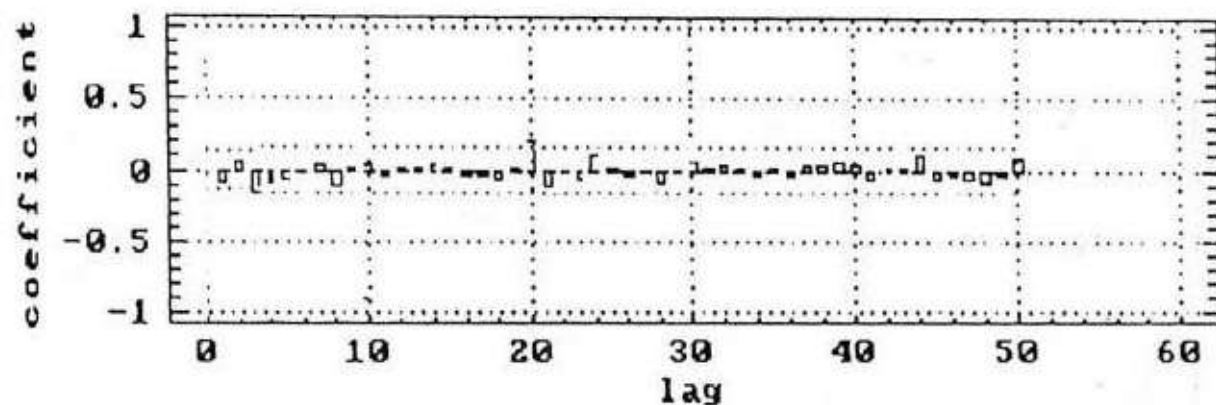


cumulative percent

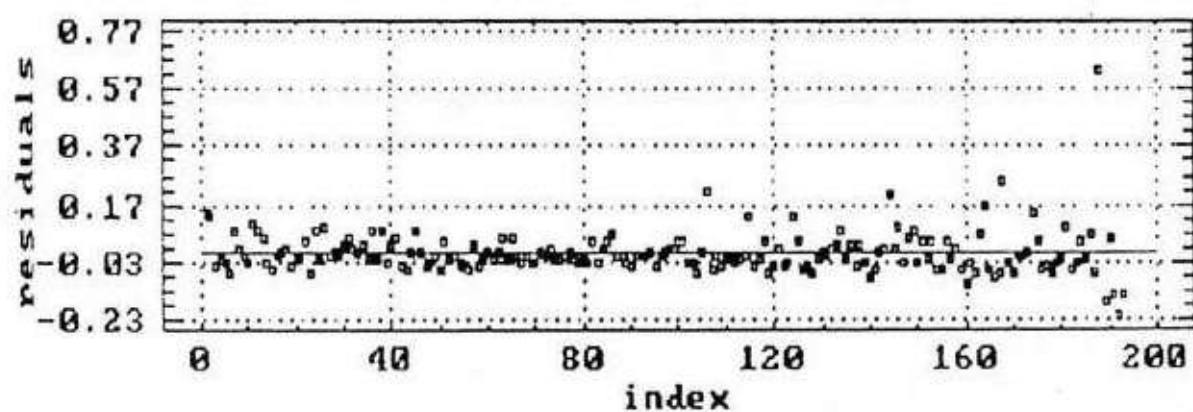
Normal Probability Plot



Estimated Autocorrelations

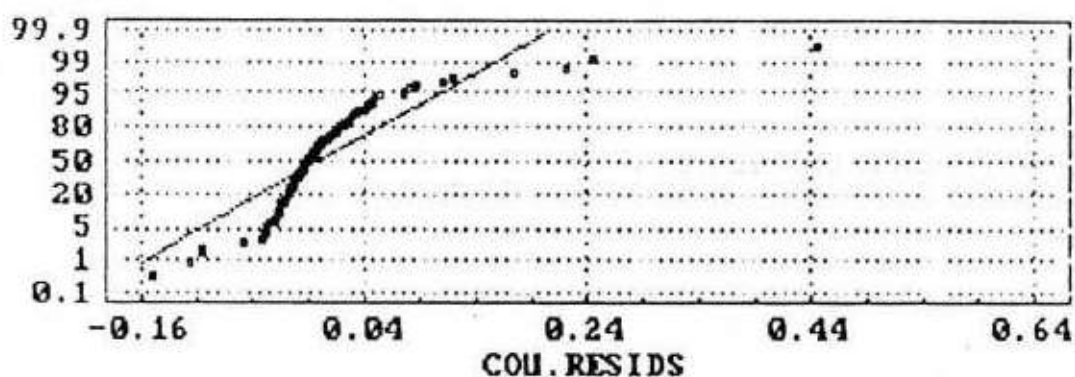


Residual Plot for THYROID.FON_MEAN

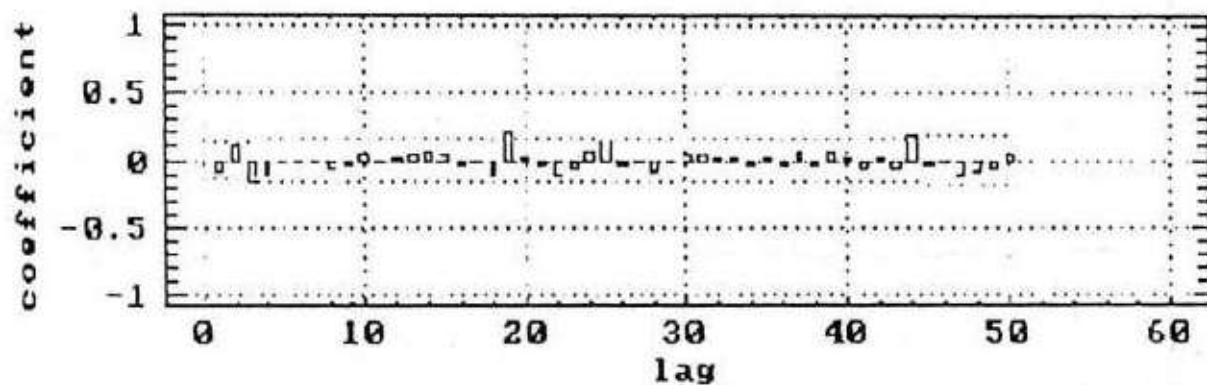


cumulative percent

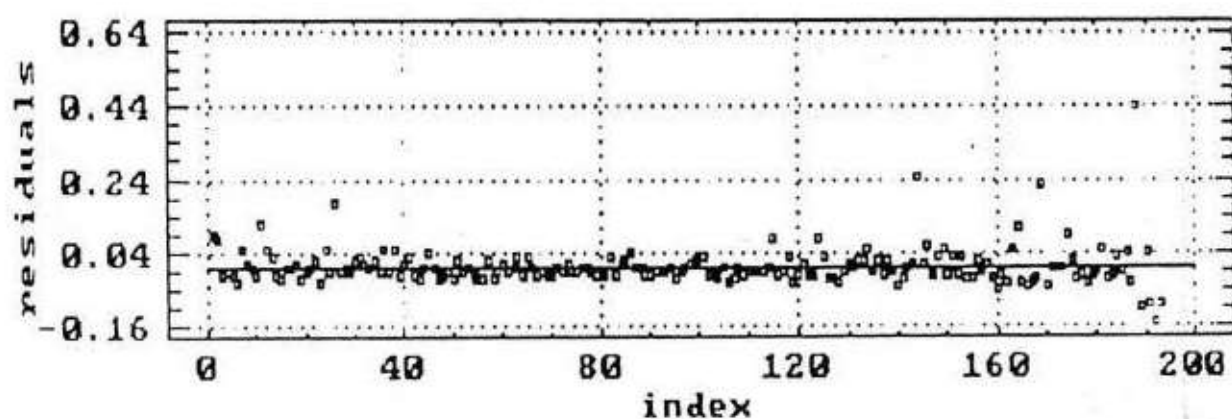
Normal Probability Plot



Estimated Autocorrelations

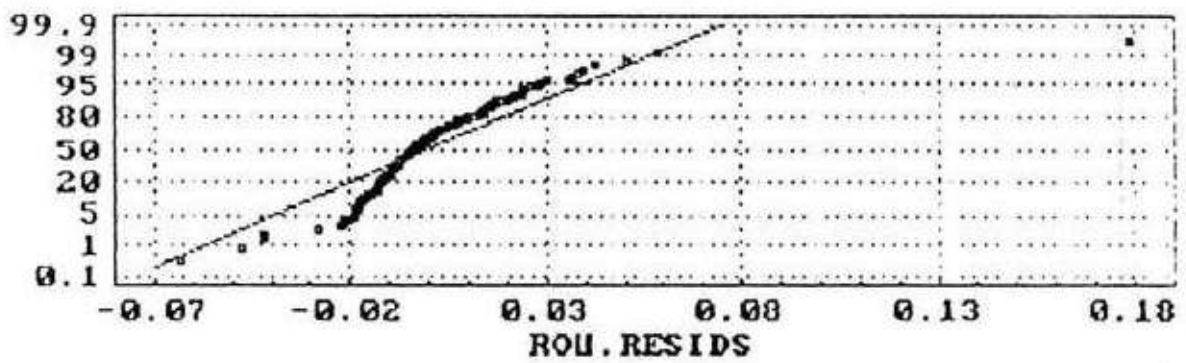


Residual Plot for THYROID.COU_MEAN

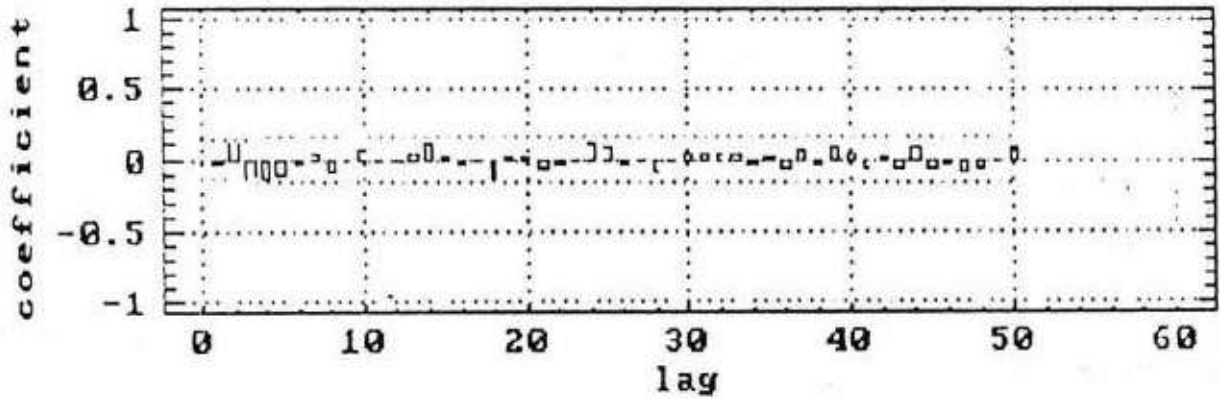


cumulative percent

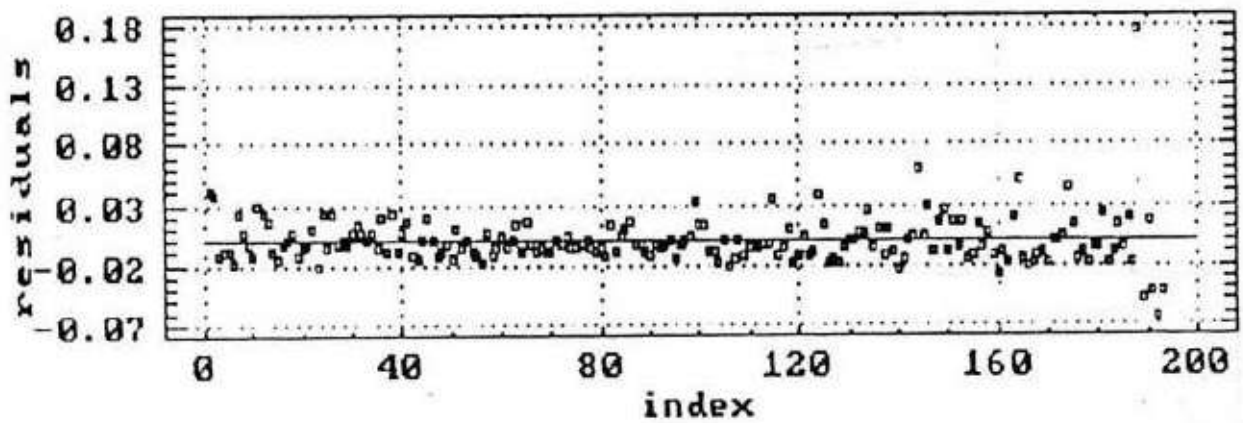
Normal Probability Plot



Estimated Autocorrelations



Residual Plot for THYROID.ROU_MEAN



LAMPIRAN II : DAFTAR 104 KASUS BAJAH SA, AF DAN KF

NO_PA	TIPE	ARE_MEAN	PER_MEAN	DIA_MEAN	SHO_MEAN	LON_MEAN	AXI_MEAN	FOA_MEAN	FOP_MEAN	FON_MEAN	COU_MEAN	ROU_MEAN
8521398	1	55.8518	26.7961	8.3766	7.2301	18.8738	1.4071	.9675	.9658	3.6188	1.0374	1.0184
8521447	1	56.8066	26.9313	8.4318	7.1732	18.2934	1.4547	.9682	.9640	3.6075	1.0362	1.0177
8521511	2	78.2812	31.9882	9.9229	8.6192	11.8615	1.3955	.9688	.9488	3.6418	1.0576	1.0273
8522208	1	60.7207	27.8080	8.7658	7.5827	18.5828	1.4324	.9738	.9768	3.5828	1.0214	1.0185
8620593	1	57.8724	27.4377	8.5061	7.3334	18.2739	1.4349	.9674	.9468	3.6478	1.0599	1.0288
8620909	1	64.8748	28.4789	9.0111	7.8189	18.6771	1.3739	.9753	.9855	3.8669	1.0126	1.0062
8621484	1	54.3273	26.3316	8.2909	7.2598	9.8083	1.3716	.9712	.9766	3.5851	1.0231	1.0113
8621837	3	36.4235	21.4977	6.7644	6.0218	7.8958	1.3263	.9664	.9771	3.5865	1.0237	1.0117
8622528	1	52.3639	25.8984	8.1121	7.1012	9.5538	1.3567	.9748	.9684	3.6028	1.0333	1.0163
8720187	1	58.1868	27.2978	8.5633	7.3976	18.2174	1.3964	.9744	.9497	3.5999	1.0317	1.0155
8720578	1	48.1288	24.7882	7.7776	6.7312	9.3113	1.3956	.9714	.9723	3.5958	1.0298	1.0141
8720978	1	53.8618	26.8888	8.2617	7.2198	9.7138	1.3558	.9768	.9875	3.5621	1.0099	1.0048
8721445	1	58.8694	27.1796	8.4552	7.3937	18.3329	1.4277	.9433	.9555	3.6298	1.0486	1.0237
8721628	1	49.2645	25.8348	7.8677	6.8593	9.8577	1.4693	.9232	.9163	3.7875	1.0947	1.0459
8721764	2	64.8988	30.1835	9.8289	7.6694	11.1449	1.4899	.9615	.8983	3.7787	1.1347	1.0637
8722028	3	38.1983	22.3992	6.9289	6.8075	8.3112	1.4024	.9688	.9458	3.6492	1.0684	1.0294
8722587	1	45.2568	24.2817	7.5626	6.5658	9.8495	1.3945	.9691	.9593	3.6218	1.0449	1.0217
8722783	1	48.5477	24.7872	7.7972	6.7478	9.3885	1.3918	.9724	.9749	3.5894	1.0256	1.0125
8820478	3	35.4389	21.3513	6.6284	5.7678	8.1872	2.0488	.9592	.9422	3.7269	1.1686	1.0513
8820539	3	39.5381	23.1899	7.8615	5.8952	8.9651	1.5983	.9611	.9184	3.7115	1.0998	1.0478
8820668	2	69.6987	29.8385	9.3587	7.9991	11.2853	1.4228	.9723	.9665	3.6852	1.0349	1.0178
8820827	3	32.8521	20.9714	6.4228	5.4223	8.8859	1.5126	.9688	.9276	3.6854	1.0828	1.0396
8820987	1	46.5843	24.4324	7.6668	6.7117	9.8159	1.3542	.9748	.9699	3.5977	1.0385	1.0149
8821861	1	43.7321	23.5346	7.4388	6.4829	8.7886	1.3643	.9737	.9828	3.5717	1.0155	1.0075
8822048	3	39.6832	22.7394	7.8892	6.1578	8.5259	1.4858	.9642	.9688	3.6192	1.0426	1.0218
8822567	1	48.7865	22.9647	7.1418	6.8572	8.7799	1.4879	.9683	.9544	3.6298	1.0493	1.0239
8823453	1	44.8912	24.3182	7.5151	6.4718	9.8868	1.4257	.9671	.9445	3.6581	1.0618	1.0297
8823651	1	45.9267	24.1875	7.6285	6.7382	8.8913	1.3329	.9732	.9778	3.5817	1.0211	1.0184
8918711	2	81.2261	32.3856	10.8758	8.6936	12.8782	1.4841	.9716	.9598	3.6284	1.0448	1.0213
8920085	2	71.4819	30.2385	9.4251	8.1842	11.3751	1.4278	.9697	.9579	3.6228	1.0448	1.0228
8920161	3	33.8464	20.6865	6.4494	5.5716	7.7343	1.4831	.9698	.9664	3.6852	1.0349	1.0178
8920336	3	35.3698	21.4839	6.6878	5.8734	7.9987	1.3884	.9582	.9578	3.6249	1.0459	1.0226
8921866	2	65.5881	29.8911	9.8522	7.7818	11.8442	1.4529	.9787	.9576	3.6259	1.0473	1.0229
8921878	3	28.8413	19.3217	5.9519	5.1525	7.2178	1.4381	.9611	.9373	3.6635	1.0686	1.0335
8921124	2	127.6879	40.4884	12.6678	10.9838	15.1853	1.4869	.9733	.9668	3.6851	1.0348	1.0178
8921485	2	62.2881	27.9876	8.8318	7.6979	18.4587	1.3739	.9728	.9767	3.5797	1.0282	1.0098
8922138	1	53.5188	25.8546	8.2839	7.2398	9.5728	1.3357	.9744	.9887	3.5557	1.0862	1.0838
8923818	1	53.7547	26.2181	8.2865	7.8286	9.9223	1.4334	.9711	.9639	3.6887	1.0369	1.0188
8923819	1	59.7481	27.7487	8.6996	7.6763	18.1538	1.3293	.9741	.9698	3.5994	1.0316	1.0154
8924837	1	51.7137	25.4828	8.8188	7.1328	9.4742	1.3353	.9721	.9682	3.7128	1.2258	1.0474
9014418	3	34.8448	21.8366	6.5625	5.9811	7.6757	1.3235	.9568	.9684	3.6183	1.0421	1.0287
9014577	3	34.8169	21.3618	6.6388	5.6699	8.1237	1.4533	.9632	.9534	3.6318	1.0588	1.0245
9014581	3	36.7243	21.8489	6.8285	6.1986	7.9137	1.2927	.9541	.9623	3.6146	1.0399	1.0197
9014647	2	65.3828	29.2515	9.8294	7.7863	11.8161	1.4579	.9683	.9489	3.6588	1.0663	1.0321
9015833	2	64.3753	28.5742	8.9684	7.7979	18.6313	1.3774	.9728	.9698	3.5994	1.0312	1.0154
9015864	3	27.8196	19.8441	5.8478	4.9888	7.1967	1.4782	.9639	.9321	3.6762	1.0764	1.0378
9015398	3	28.5873	19.4311	6.8873	5.1162	7.3888	1.4749	.9643	.9452	3.6498	1.0684	1.0294
9015632	3	38.2238	19.7758	6.1883	5.3787	7.4153	1.3936	.9632	.9637	3.6118	1.0385	1.0189
9015656	3	25.4738	18.5139	5.6587	4.9687	6.7596	1.3818	.9574	.9233	3.7884	1.0924	1.0439
9020673	1	56.7872	27.3884	8.3439	7.8439	18.4438	1.5148	.9569	.9235	3.6948	1.0871	1.0421
9025135	3	39.4723	22.4226	7.8296	6.1315	8.3132	1.3668	.9732	.9689	3.6881	1.0319	1.0156

NO_PA	TIPE	ARE_MEAN	PER_MEAN	DIA_MEAN	SHD_MEAN	LON_MEAN	AXI_MEAN	FOA_MEAN	FOP_MEAN	FON_MEAN	COU_MEAN	ROU_MEAN
9110017	2	98.8246	35.8775	11.1756	9.8856	13.6055	1.3912	.9323	.9582	3.6234	1.0452	1.0221
9110241	2	81.6877	32.0343	10.1347	8.7834	12.0560	1.3869	.9737	.9846	3.5666	1.0125	1.0061
9110408	3	27.8651	19.1999	5.9342	4.9390	7.4633	1.5461	.9652	.9433	3.6514	1.0616	1.0380
9110482	2	87.3463	33.7856	10.4772	9.4242	12.5649	1.3454	.9300	.9503	3.6386	1.0540	1.0264
9110618	1	54.6837	26.4125	8.3167	7.2438	9.8787	1.3818	.9719	.9770	3.5838	1.0224	1.0110
9110727	2	68.2857	27.7241	8.7067	7.5240	10.4398	1.4016	.9693	.9728	3.5949	1.0287	1.0141
9111422	3	36.5284	22.0573	6.7630	5.6730	8.4905	1.5429	.9605	.9206	3.6818	1.0794	1.0386
9112190	2	73.8730	30.7911	9.6540	8.6466	11.1503	1.2982	.9698	.9682	3.6813	1.0326	1.0159
9112235	3	38.4839	22.4140	6.9664	6.0620	8.3454	1.3961	.9659	.9525	3.6312	1.0503	1.0243
9112236	3	27.8490	19.4698	5.9360	5.0216	7.3871	1.4975	.9573	.9206	3.7016	1.0919	1.0442
9112441	3	32.8342	20.5563	6.3928	5.4953	7.7705	1.4348	.9642	.9545	3.6301	1.0491	1.0240
9112750	2	63.6139	28.7898	8.9666	7.6719	10.8587	1.4363	.9697	.9569	3.6261	1.0475	1.0229
9113148	3	39.6579	22.5158	7.0666	6.1531	8.4000	1.3866	.9704	.9713	3.5967	1.0297	1.0146
9113268	3	34.9055	21.1419	6.6013	5.7046	7.9242	1.3998	.9692	.9609	3.6176	1.0419	1.0205
9113389	1	44.8336	23.6872	7.4812	6.6395	8.6910	1.3197	.9743	.9820	3.5736	1.0167	1.0081
9113503	3	37.4946	22.2776	6.8656	5.6892	8.6680	1.5626	.9660	.9386	3.6634	1.0698	1.0334
9113524	3	42.2178	23.3849	7.3082	6.3333	8.7645	1.4057	.9688	.9631	3.6120	1.0307	1.0189
9113619	3	32.7409	20.6226	6.4218	5.7126	7.6087	1.3474	.9534	.9579	3.6235	1.0452	1.0228
9113629	2	78.8561	33.4901	9.8683	8.4647	12.0253	1.4361	.9626	.8698	3.8450	1.1894	1.0847
9113692	2	85.2204	33.1361	10.3361	9.0149	12.2595	1.3631	.9710	.9658	3.6121	1.0396	1.0190
9113727	3	33.5580	20.7088	6.4987	5.6246	7.7871	1.4030	.9699	.9693	3.5975	1.0303	1.0148
9114149	2	107.5843	37.1864	11.6660	10.1792	13.8241	1.3722	.9712	.9702	3.5980	1.0305	1.0150
9114342	2	87.6248	33.4138	10.4858	9.0580	12.5453	1.3995	.9727	.9716	3.5960	1.0295	1.0144
9114962	2	65.2217	29.1267	9.0744	7.9659	10.7049	1.3604	.9694	.9578	3.6242	1.0458	1.0224
9115203	3	38.2931	22.4369	6.9618	6.1914	8.1746	1.3420	.9635	.9515	3.6378	1.0539	1.0262
9115466	3	31.7392	20.4059	6.3387	5.4044	7.6995	1.4248	.9582	.9533	3.6336	1.0513	1.0258
9120973	2	66.1889	29.6149	9.1022	7.7429	11.2915	1.4907	.9576	.9335	3.6733	1.0747	1.0362
9121555	3	31.9561	20.7097	6.3496	5.3625	7.9584	1.5197	.9552	.9295	3.6840	1.0816	1.0392
9123066	2	122.3021	40.4955	12.3814	10.4130	15.3000	1.4899	.9669	.9237	3.6964	1.0891	1.0427
9123743	2	67.9195	29.5645	9.2582	8.0749	10.9880	1.3753	.9709	.9670	3.6052	1.0351	1.0170
9130720	2	63.3204	28.1781	8.9304	7.8403	10.4640	1.3428	.9748	.9866	3.5624	1.0181	1.0049
9210353	2	79.7397	32.2662	10.0336	8.7991	12.3745	1.4190	.9299	.9555	3.9284	1.0481	1.0235
9210436	2	58.1234	27.2468	8.5617	7.4446	10.2062	1.3862	.9690	.9742	3.5920	1.0269	1.0133
9210602	2	96.9864	35.7004	11.0617	9.7799	13.5385	1.3999	.9289	.9483	3.6425	1.3013	1.0275
9212502	3	37.0967	21.0002	6.0455	6.0554	8.0461	1.3443	.9671	.9728	3.5948	1.0285	1.0141
9212620	3	38.9703	22.5714	7.0182	6.1509	8.3917	1.3842	.9610	.9544	3.6298	1.0487	1.0240
9212866	3	36.9018	21.8682	6.8246	5.9111	8.2620	1.4163	.9594	.9616	3.6160	1.0407	1.0201
9213207	3	34.4269	21.2464	6.5809	5.6554	8.1357	1.4777	.9540	.9500	3.6397	1.0540	1.0267
9213322	3	29.4756	19.4784	6.0072	5.3314	7.2931	1.3866	.9589	.9640	3.6113	1.0380	1.0187
9214008	2	78.2090	32.2695	9.9011	8.6925	11.7279	1.3669	.9661	.9328	3.6796	1.0795	1.0380
9214312	3	31.9304	20.3524	6.3348	5.5628	7.5823	1.3819	.9567	.9560	3.6266	1.0460	1.0230
9214427	3	36.5270	21.7300	6.0055	5.9184	8.1653	1.3929	.9628	.9681	3.6038	1.0337	1.0166
9214667	2	75.7836	32.1203	9.7671	8.2746	12.1363	1.4986	.9584	.9143	3.7136	1.0987	1.0476
9214774	3	31.0290	20.0126	6.2658	5.4980	7.4555	1.3788	.9642	.9624	3.6047	1.0343	1.0169
9214787	1	52.4841	25.9166	8.1515	7.1460	9.6194	1.3640	.9727	.9757	3.5883	1.0250	1.0122
9214948	3	38.1800	22.3589	6.9368	5.9164	8.5000	1.4690	.9641	.9503	3.6386	1.0540	1.0264
9215669	3	30.9238	20.3326	6.2636	5.4336	7.6000	1.4236	.9579	.9377	3.6641	1.0691	1.0336
9215751	3	28.5058	19.5467	5.9827	5.0963	7.4698	1.4965	.9488	.9256	3.6893	1.0841	1.0407
9215958	3	31.5517	20.2717	6.3159	5.5004	7.5736	1.4025	.9654	.9582	3.6227	1.0447	1.0220
9221142	3	33.0484	20.5400	6.4632	5.7916	7.4838	1.3014	.9670	.9772	3.5866	1.0238	1.0118
9221717	3	32.8407	20.5057	6.4041	5.6232	7.6447	1.3837	.9604	.9615	3.6160	1.0408	1.0201
9223307	3	37.8955	22.1639	6.9200	6.0059	8.3338	1.4160	.9647	.9623	3.6150	1.0402	1.0190
9230408	2	84.5639	32.9838	10.3296	8.8717	12.5607	1.4299	.9637	.9684	3.6033	1.0335	1.0165

NO_PA	TIPE	KEL1	TITIK	PANJANG	MEAN_P	MIN_P	MAKS_P	SD	HUB_1	HUB_2	HUB_3	HUB_4
8521398	1	2.00	19.0000	118.7667	6.7602	3.3400	13.9567	2.6312	6.3333	8.6667	3.6667	.3333
8521447	1	2.00	37.6500	148.8500	4.4307	2.2935	8.4915	1.5112	11.0000	18.4000	7.5000	.7500
8521511	2	3.00	16.5500	79.4295	5.3002	3.2205	9.2160	1.8199	5.4500	7.9500	2.8500	.3000
8522208	1	2.00	19.7500	78.5935	4.6205	2.6400	8.4130	1.6075	5.9000	10.3500	3.1000	.4000
8620593	1	2.00	32.8000	122.7660	4.1007	2.2640	6.5100	1.8928	9.3000	16.5000	6.7000	.3000
8620909	1	2.00	18.7000	79.4400	4.6167	1.9860	8.9050	1.8002	5.6000	9.7000	3.2000	.2000
8621484	1	2.00	16.5000	56.7020	4.0667	1.7440	7.8660	1.6004	5.7000	7.4000	3.1000	.3000
8621837	3	1.00	8.0000	22.3060	3.2106	1.8300	4.5130	.9707	2.9000	4.3000	.7000	.1000
8622528	1	1.00	12.7000	49.8110	4.5858	2.4620	8.3400	1.9377	4.3000	6.2000	2.1000	.1000
8720187	1	2.00	10.6000	42.6600	4.4516	2.0090	6.9270	1.5277	4.8000	4.7000	1.8000	.1000
8720570	1	1.00	15.9500	57.8990	3.9396	2.4205	6.2125	1.8901	5.7000	6.7000	3.4000	.1500
8720970	1	1.00	14.8000	55.9610	3.9872	2.0900	6.2110	1.2173	4.7000	7.7000	2.1000	.3000
8721445	1	2.00	10.2000	43.9640	5.0200	2.9900	7.1750	1.5494	4.2000	3.9000	2.0000	.1000
8721620	1	1.00	11.1000	43.6430	4.3940	2.6100	6.4060	1.2649	3.9000	5.5000	1.5000	.2000
8721764	2	2.00	18.6000	91.7360	5.3307	2.7495	9.0170	1.7981	5.9000	9.1000	3.3000	.3000
8722020	3	1.00	21.1000	70.3370	3.7657	1.8970	5.9530	1.0731	6.9000	9.4000	4.7000	.1000
8722507	1	1.00	21.2000	65.4400	3.3062	1.8600	5.3450	.9925	6.9000	9.7000	4.3000	.3000
8722703	1	1.00	21.1000	83.1600	4.5907	2.3030	8.0100	1.6372	6.0000	11.2000	3.0000	.1000
8820470	3	1.00	33.7000	82.7120	2.6097	1.2100	4.8540	.8637	9.5000	17.0000	6.9000	.3000
8820539	3	1.00	13.3000	39.0120	3.2976	2.1470	4.7800	.8482	4.9000	5.8000	2.3000	.3000
8820660	2	2.00	19.8000	113.3000	6.4102	3.1070	12.2275	2.3049	5.9500	10.1500	3.4500	.2500
8820827	3	1.00	12.0000	39.1150	4.0630	2.5620	6.0060	1.2190	4.0000	6.0000	2.0000	.0000
8820907	1	1.00	27.4000	139.2410	5.2366	2.5620	10.3540	1.9392	8.1000	13.4500	5.6000	.2500
8821061	1	1.00	21.1000	67.4270	3.6027	2.4600	5.1400	.8356	6.9000	9.9000	3.7000	.6000
8822040	3	1.00	30.5000	94.4040	3.2540	1.7210	5.2970	.8501	8.1000	16.6000	5.5000	.3000
8822567	1	1.00	11.2000	38.0750	3.9006	2.4270	6.1570	1.1002	3.0000	5.7000	1.6000	.1000
8823453	1	1.00	38.9000	253.1500	7.1671	3.1720	11.0290	2.1994	10.0000	19.6000	8.2000	.3000
8823651	1	1.00	11.7000	33.4260	3.2977	2.3040	4.5030	.7569	4.0000	5.0000	1.0000	.1000
8910711	2	3.00	27.0500	137.0005	5.3717	2.7745	9.9950	1.8126	7.0000	14.6500	5.0000	.4000
8920005	2	3.00	17.5500	80.7690	5.3294	3.0245	9.6915	1.9927	5.5000	8.7000	3.2000	.1500
8920161	3	1.00	23.2000	64.1270	2.8315	1.5370	4.5150	.8374	7.2000	11.2000	4.4000	.4000
8920336	3	1.00	25.0000	84.3640	3.6699	1.8050	6.1060	1.0027	7.5000	12.2000	5.1000	.2000
8921066	2	2.00	38.0500	210.4740	7.3219	3.3215	13.5940	2.7463	10.6000	19.9500	8.0000	.3000
8921070	3	1.00	10.6000	42.7630	2.4313	1.3000	3.8400	.7061	6.0000	9.1000	3.0000	.5000
8921124	2	4.00	20.1500	125.7500	7.8234	3.8910	13.6740	3.0064	6.4500	9.5000	3.9500	.2500
8921405	2	2.00	19.5500	87.0460	5.2212	3.0365	9.3610	1.8663	6.3000	9.1500	3.9000	.2000
8922138	1	1.00	11.7000	33.4260	3.2977	2.3040	4.5030	.7569	4.0000	5.0000	1.0000	.1000
8923018	1	1.00	16.9500	63.0035	4.3004	2.3760	6.8260	1.3576	5.1500	8.7000	3.0500	.0500
8923019	1	2.00	18.2000	86.9425	5.3453	2.9925	8.5005	1.5012	5.9500	8.7000	3.1500	.4000
8924037	1	1.00	14.3000	46.3100	3.3790	2.1970	4.5190	.7223	5.1000	6.5000	2.3000	.4000
9014410	3	1.00	21.5000	68.1600	3.4054	1.7530	6.1550	1.1973	6.6000	10.4000	4.4000	.1000
9014577	3	1.00	22.9000	70.0010	3.5177	1.9900	6.4320	1.1376	7.2000	10.7000	4.8000	.2000
9014581	3	1.00	14.9000	46.7160	3.5322	2.2100	5.5910	1.0113	4.7000	7.7000	2.3000	.2000
9014647	2	2.00	19.5500	84.8175	4.0030	2.0100	11.4575	2.6003	6.0000	10.0000	3.1000	.4500
9015033	2	2.00	24.9000	138.4025	5.8797	2.5005	11.2130	2.2901	7.6000	11.8000	5.4000	.1000
9015064	3	1.00	15.2000	42.0640	2.9862	1.0410	4.8430	.8060	4.5000	8.4000	2.1000	.2000
9015390	3	1.00	9.3000	26.7650	3.1814	1.9070	5.1590	1.0191	3.5000	4.5000	1.1000	.2000
9015632	3	1.00	25.7000	104.8710	4.4600	2.0455	7.6970	1.5210	7.7500	12.4500	5.2500	.2500
9015656	3	1.00	31.1000	78.8200	2.7900	1.5040	4.9330	.8413	8.3000	16.6000	6.1000	.1000
9020673	1	2.00	29.3000	115.2626	4.3744	2.6100	6.8320	1.1197	8.6500	14.3000	6.0500	.3000
9025135	3	1.00	17.1000	59.6540	3.7004	2.1030	5.7560	1.0225	5.3000	8.6000	3.1000	.1000

NO_PA	TIPE	KEL1	TITIK	PANJANG	MEAN_P	MIN_P	MAKS_P	SD	HUB_1	HUB_2	HUB_3	HUB_4
9110017	2	3.00	16.2500	88.5370	6.1529	3.1760	11.6500	2.3290	5.1000	8.1500	2.9000	.1000
9110241	2	3.00	23.4500	153.5456	7.0238	3.5900	12.0025	2.3558	6.7000	12.2500	4.3000	.2000
9110400	3	1.00	17.1000	41.2270	2.7309	1.4430	4.2450	.7655	6.0000	7.3000	3.6000	.2000
9110402	2	3.00	22.2500	114.6995	6.0410	3.2060	11.2455	2.3282	7.1000	10.2000	4.0000	.1500
9110610	1	2.00	19.4000	85.1400	4.6907	2.3250	7.7510	1.4722	6.2000	9.1000	4.0000	.1000
9110727	2	2.00	21.2000	107.2015	5.4636	2.5760	11.0985	2.4294	6.4500	10.6000	3.0500	.3000
9111422	3	1.00	12.0000	39.5570	3.6109	2.4670	5.2070	.0822	4.2000	5.0000	1.0000	.2000
9112190	2	3.00	21.4000	87.0105	4.7050	2.6390	8.0175	1.5295	6.4000	10.9000	3.0000	.3000
9112235	3	1.00	20.9000	69.0020	3.6600	2.0400	5.7120	.9894	6.1000	11.0000	3.5000	.3000
9112236	3	1.00	16.7000	59.1640	3.0760	2.2790	6.6405	1.2047	5.0000	8.7500	2.9000	.0500
9112441	3	1.00	21.4000	76.0200	3.0090	1.0010	6.0070	1.1047	6.6000	10.7000	3.6000	.5000
9112750	2	2.00	23.9500	143.5920	6.0050	3.3905	12.6000	2.3651	7.4000	11.4000	4.9000	.2500
9113140	3	1.00	20.7000	101.6210	3.0000	1.9020	7.1460	1.3240	9.2000	13.0000	5.0000	.7000
9113260	3	1.00	9.7000	31.6920	3.6342	2.4100	5.7250	1.1014	3.6000	4.0000	1.0000	.3000
9113309	1	1.00	23.5000	85.2000	3.6147	1.0720	6.0030	1.0933	7.0000	11.6000	4.0000	.1000
9113503	3	1.00	21.5000	73.0500	3.7133	2.1750	6.1030	1.0690	6.0000	11.7000	3.6000	.2000
9113524	3	1.00	17.0000	67.2710	4.4102	2.4210	6.9100	1.2016	5.2000	8.7000	3.0000	.1000
9113619	3	1.00	9.6000	29.6250	3.5002	2.0920	4.9750	.9611	3.2000	5.2000	1.2000	.0000
9113629	2	3.00	15.3500	77.5145	5.0120	3.2900	10.6405	2.2410	4.9500	7.7000	2.4500	.2500
9113692	2	3.00	14.0000	77.0100	6.4157	4.0310	10.9325	2.1270	4.7000	6.6500	2.6000	.0500
9113727	3	1.00	19.6000	64.5400	3.7730	2.4460	5.5540	.0573	7.0000	8.2000	3.9000	.4000
9114149	2	4.00	10.2500	100.0797	6.0501	3.0565	11.0435	2.4925	5.0500	10.2000	2.9500	.0500
9114342	2	3.00	22.0500	117.7695	6.1119	3.0210	12.0750	2.4403	6.6000	10.9500	4.4000	.1000
9114962	2	2.00	17.5500	79.9615	5.3553	2.5000	10.2600	2.2942	5.5500	8.5500	3.3500	.1000
9115203	3	1.00	26.3000	85.9060	3.6060	2.0330	6.4570	1.0096	8.0000	11.3000	5.6000	.6000
9115466	3	1.00	24.3000	70.5720	3.1106	1.9020	5.3140	.0017	6.0000	13.0000	4.2000	.3000
9120973	2	2.00	9.4167	44.6617	5.5407	2.7025	10.3017	2.4523	3.2500	5.0000	1.0033	.0033
9121555	3	1.00	29.5000	76.3000	2.7174	1.4300	4.7090	.0035	7.5000	16.7000	5.1000	.2000
9123066	2	4.00	19.6500	84.9020	5.1026	3.0075	7.9505	1.4505	6.0500	9.9000	3.3500	.3500
9123743	2	2.00	20.3500	82.0095	4.7096	2.9365	7.4965	1.3601	6.1000	10.3000	3.0000	.1500
9130720	2	2.00	10.0500	91.9530	5.7765	3.0745	10.6035	2.1306	5.0000	8.6000	3.5000	.1500
9210353	2	3.00	16.3000	89.2210	6.3993	3.7070	9.6110	1.9511	5.3000	7.9000	2.9000	.2000
9210436	2	2.00	11.2000	51.0050	5.0954	3.2205	8.0070	1.5423	4.1000	5.1500	1.0000	.1500
9210602	2	3.00	17.1500	60.1360	4.5691	2.4200	8.7100	1.0796	5.2500	8.7500	3.0500	.1000
9212502	3	1.00	22.1000	76.6270	3.9369	2.4420	5.7750	.9716	6.9000	10.5000	4.5000	.2000
9212620	3	1.00	15.5000	37.4100	2.6013	1.6650	4.5390	.0970	5.5000	6.6000	3.3000	.1000
9212866	3	1.00	13.7000	50.1440	4.0969	2.7770	6.7040	1.2467	4.9000	6.0000	2.7000	.1000
9213207	3	1.00	33.7000	103.5110	3.4353	1.7100	5.6660	1.0362	9.4000	17.4000	6.4000	.5000
9213322	3	1.00	27.4000	70.1070	3.1631	1.5310	4.7370	.9130	7.5000	14.0000	4.7000	.4000
9214000	2	3.00	26.6500	142.0155	5.0565	2.6350	11.1325	2.2709	8.0000	13.1500	5.0000	.5000
9214312	3	1.00	16.5000	52.7920	3.6909	2.3040	5.9450	1.1463	5.4000	7.7000	3.4000	.0000
9214427	3	1.00	12.0000	41.0070	3.6997	2.1900	5.6700	1.1060	4.0000	5.3000	2.6000	.1000
9214667	2	3.00	17.6000	79.2390	5.1603	2.0310	9.3650	1.7293	5.6500	8.6500	2.9500	.3500
9214774	3	1.00	41.6000	119.1770	3.0490	1.5190	4.9100	.0161	9.9000	24.4000	6.7000	.6000
9214707	1	1.00	35.4500	157.7570	4.0031	2.6040	8.7765	1.4409	10.2500	17.4000	7.3000	.4500
9214940	3	1.00	17.0000	45.0500	2.7664	1.7490	4.2610	.7200	6.4000	7.5000	3.4000	.5000
9215669	3	1.00	13.9000	51.1920	4.0033	2.0360	5.7610	.9100	5.0000	6.0000	2.0000	.1000
9215751	3	1.00	11.7000	37.4610	3.0755	2.2740	5.9600	1.2005	4.1000	5.6000	1.9000	.1000
9215950	3	1.00	24.1000	70.7040	3.4134	1.0990	5.2010	.9112	7.5000	11.7000	4.3000	.6000
9221142	3	1.00	20.2500	50.5075	3.4325	2.1725	5.0220	.0700	5.5500	11.3500	3.1500	.2000
9221717	3	1.00	16.5000	45.7550	3.4219	2.0360	4.9390	.9700	5.6000	7.5000	3.2000	.2000
9223307	3	1.00	12.2000	32.6930	3.0197	1.9950	4.3120	.7065	4.1000	6.1000	1.9000	.1000
9230400	2	3.00	16.4500	97.0195	6.6072	3.5665	11.6115	2.3652	5.2500	8.1500	2.0500	.2000

ANALISIS MULTIVARIAT DAN DISKRIMINAN TERHADAP 104 KASUS SA, AF DAN KF

man ARE_MEAN PER_MEAN DIA_MEAN SHO_MEAN LON_MEAN AXI_MEAN FOA_MEAN FOP_MEAN
 FON_MEAN COU_MEAN ROU_MEAN TITIK PANJANG MEAN_P MIN_P MAKS_P
 HUB_1 HUB_2 HUB_3 HUB_4 by type(1,3)/pri signif (all)/disc/desig.

104 cases accepted.
 0 cases rejected because of out-of-range factor values.
 0 cases rejected because of missing data.
 3 non-empty cells.
 1 design will be processed.

 ! ! ! ! ! ANALYSIS OF VARIANCE -- DESIGN 1 ! ! ! ! !

EFFECT .. TYPE

Multivariate Tests of Significance (S = 2, M = 8 1/2, N = 40)

Test Name	Value	Approx. F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F
Pillais	1.28477	7.45460	40.00	166.00	.000
Hotellings	9.41557	19.06652	40.00	162.00	.000
Wilks	.06265	12.27980	40.00	164.00	.000
Roys	.89780				

 Eigenvalues and Canonical Correlations

Root No.	Eigenvalue	Pct.	Cum. Pct.	Canon Cor.
1	8.78432	93.29575	93.29575	.94752
2	.63124	6.70425	100.00000	.62207

 Dimension Reduction Analysis

Roots	Wilks L.	F Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F	
1 TO 2	.06265	12.27980	40.00	164.00	.000
2 TO 2	.61303	2.75754	19.00	83.00	.001

 Univariate F-tests with (1,101) D. F.

Variable	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
ARE_MEAN	298869.783	10640.4891	298869.783	105.35138	2836.88548	.000
PER_MEAN	68082.1256	472.77184	68082.1256	4.68891	14544.6367	.000
DIA_MEAN	6604.63898	45.23863	6604.63898	.44783	14748.1579	.000
SHO_MEAN	4971.37071	35.80739	4971.37071	.35453	14822.4795	.000
LON_MEAN	9550.16122	70.41215	9550.16122	.69715	13698.8685	.000
AXI_MEAN	196.89138	.72937	196.89138	.00722	27264.6135	.000
FOA_MEAN	92.84953	.81822	92.84953	.00818	989435.832	.000
FOP_MEAN	98.57853	.83921	98.57853	.00839	233293.199	.000
FON_MEAN	1305.35888	.34912	1305.35888	.00346	377639.897	.000
COU_MEAN	189.48426	.17646	189.48426	.00175	62665.6653	.000
ROU_MEAN	183.48126	.81625	183.48126	.00816	643145.866	.000
TITIK	39175.8651	5224.88433	39175.8651	51.72361	757.39236	.000
PANJANG	664866.719	120588.586	664866.719	1193.94648	556.86488	.000
MEAN_P	2863.89778	58.89455	2863.89778	.58391	4095.79539	.000
MIN_P	611.12535	15.79381	611.12535	.15637	3988.89149	.000
MAKS_P	6866.22438	238.12889	6866.22438	2.35771	2572.92873	.000
HUB_1	3757.42837	314.68335	3757.42837	3.11568	1285.97583	.000
HUB_2	9532.54497	1535.55578	9532.54497	15.28352	626.99581	.000
HUB_3	1339.28483	255.99583	1339.28483	2.53461	528.36676	.000
HUB_4	5.71957	2.59621	5.71957	.02571	222.58798	.000

 Averaged F-test with (20,2020) D. F.

VARIABLES	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
1 to 20	1117393.84444	139492.35852	55869.69222	69.85562	809.85353	.000

dsc group type(1,3) var

The raw data or transformation pass is proceeding

184 cases are written to the uncompressed active file.

ARE_MEAN PER_MEAN DIA_MEAN SHD_MEAN LON_MEAN AXI_MEAN FOD_MEAN FOP_MEAN

FON_MEAN COU_MEAN ROU_MEAN TITIK PANJANG MEAN_P MIN_P MAKS_P

HUB_1 HUB_2 HUB_3 HUB_4/met rao/ana all/stat all.

Since ANALYSIS= was omitted for the first analysis all variables on the VARIABLES= list will be entered at level 1.

This Discriminant Analysis requires 28872 (27.4K) BYTES of workspace.

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

On groups defined by TYPE

184 (unweighted) cases were processed.

0 of these were excluded from the analysis.

184 (unweighted) cases will be used in the analysis.

Number of Cases by Group

TYPE	Number of Cases		Label
	Unweighted	Weighted	
1	46	46.0	SA
2	27	27.0	AF
3	31	31.0	KF
Total	184	184.0	

Group Means

TYPE	ARE_MEAN	PER_MEAN	DIA_MEAN	SHD_MEAN	LON_MEAN	AXI_MEAN	FOD_MEAN	FOP_MEAN
1	34.13856	21.07992	6.54729	5.67614	7.91182	1.43319	.96232	.95212
2	52.31516	25.05090	8.09538	7.03469	9.68000	1.39410	.96859	.96575
3	78.49289	31.79531	9.87770	8.56275	11.89363	1.40637	.96386	.95368
Total	52.07848	25.51255	7.94191	6.88927	9.55775	1.41585	.96448	.95612

TYPE	FON_MEAN	COU_MEAN	ROU_MEAN	TITIK	PANJANG	MEAN_P	MIN_P	MAKS_P
1	3.63686	1.05464	1.02595	19.93804	61.57712	3.44828	1.99876	5.49949
2	3.62849	1.04213	1.01819	28.04259	83.47470	4.45309	2.41961	7.40736
3	3.64364	1.06026	1.02512	19.73764	100.96776	5.08576	3.04848	18.59281
Total	3.63463	1.05387	1.02369	19.90545	79.00351	4.41185	2.41736	7.51300

TYPE	HUB_1	HUB_2	HUB_3	HUB_4
1	6.14522	9.98326	3.64130	.24783
2	6.27531	9.74691	3.76358	.25494
3	6.07419	9.80006	3.63656	.21882
Total	6.15782	9.83430	3.67163	.24183

Group Standard Deviations

TYPE	ARE_MEAN	PER_MEAN	DIA_MEAN	SHO_MEAN	LON_MEAN	AXI_MEAN	FDA_MEAN	FDP_MEAN
1	4.85628	1.21179	.39375	.37382	.47148	.11491	.88518	.81558
2	5.93318	1.46767	.46254	.48194	.59199	.85898	.81126	.81789
3	17.38592	3.41908	1.84389	.91867	1.38764	.84755	.81381	.82588
Total	21.37878	5.82744	1.56261	1.36137	1.88138	.88583	.81829	.82835

TYPE	FON_MEAN	COU_MEAN	ROU_MEAN	TITIK	PANJANG	MEAN_P	MIN_P	MAKS_P
1	.83512	.82582	.80989	7.45591	23.18661	.47678	.36812	.83585
2	.86488	.84248	.81179	8.46837	49.21426	.92274	.38488	2.18385
3	.87897	.85766	.81656	5.34779	33.45898	.78587	.44137	1.66114
Total	.85889	.84197	.81299	7.12272	38.16836	1.22229	.59537	2.64282

TYPE	HUB_1	HUB_2	HUB_3	HUB_4
1	1.76936	4.25461	1.56288	.17825
2	2.14928	4.33867	1.95318	.17883
3	1.33798	2.78988	1.25833	.11657
Total	1.74956	3.86169	1.57746	.15945

Wilks' Lambda (U-statistic) and univariate F-ratio
with 2 and 181 degrees of freedom

Variable	Wilks' Lambda	F	Significance
ARE_MEAN	.22683	172.9	.0000
PER_MEAN	.18168	227.6	.0000
DIA_MEAN	.17984	238.3	.0000
SHO_MEAN	.18758	218.7	.0000
LON_MEAN	.19313	211.8	.0000
AXI_MEAN	.96136	2.838	.1367
FDA_MEAN	.93751	3.366	.0384
FDP_MEAN	.91966	4.412	.0146
FON_MEAN	.97722	1.177	.3123
COU_MEAN	.97271	1.417	.2473
ROU_MEAN	.93569	3.471	.0348
TITIK	.99973	.1382E-01	.9863
PANJANG	.88364	12.34	.0000
MEAN_P	.33874	182.2	.0000
MIN_P	.43259	66.24	.0000
MAKS_P	.33121	182.8	.0000
HUB_1	.99811	.9577E-01	.9888
HUB_2	.99971	.1468E-01	.9854
HUB_3	.99888	.6898E-01	.9418
HUB_4	.99135	.4485	.6458

Univariate F-tests with (2,101) D. F.

Variable	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
ARE_MEAN	36435.5360	10640.4091	18217.7680	105.35138	172.92387	.000
PER_MEAN	2130.57403	472.77184	1065.20701	4.60091	227.50121	.000
DIA_MEAN	206.26980	45.23063	103.13490	.44783	230.30022	.000
SHO_MEAN	155.00463	35.00739	77.54232	.35453	218.71946	.000
LON_MEAN	294.16741	70.41215	147.00370	.69715	210.97055	.000
AXI_MEAN	.02932	.72937	.01466	.00722	2.03002	.137
FOA_MEAN	.00060	.01022	.00034	.00010	3.36623	.030
FOP_MEAN	.00343	.03921	.00171	.00039	4.41153	.015
FON_MEAN	.00014	.34912	.00407	.00346	1.17743	.312
COU_MEAN	.00495	.17646	.00248	.00175	1.41670	.247
ROU_MEAN	.00112	.01625	.00056	.00016	3.47007	.035
TITIK	1.42970	5224.00433	.71485	51.72361	.01382	.986
PANJANG	29464.2024	120500.506	14732.1412	1193.94640	12.33903	.000
MEAN_P	102.98774	50.89455	51.49387	.50391	102.10934	.000
MIN_P	20.71621	15.79381	10.35011	.15637	66.23916	.000
MAKS_P	400.03030	230.12009	240.41919	2.35771	101.97141	.000
HUB_1	.59679	314.60335	.29839	3.11560	.09577	.909
HUB_2	.44627	1535.55570	.22314	15.20352	.01460	.985
HUB_3	.30072	255.99503	.15436	2.53461	.06090	.941
HUB_4	.02264	2.59621	.01132	.02571	.44045	.645

Averaged F-test with (40,2020) D. F.

VARIABLES	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
1 to 20	69293.30030	139492.35052	1732.33271	69.05562	25.00605	.000

***** ANALYSIS OF VARIANCE -- DESIGN *****

EFFECT .. CONSTANT

Multivariate Tests of Significance (S = 1, M = 9, N = 40)

Test Name	Value	Approx. F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F
Pillais	1.00000	1609935.22	20.00	82.00	.000
Hotellings	392667.127	1609935.22	20.00	82.00	.000
Wilks	.00000	1609935.22	20.00	82.00	.000
Rays	1.00000				

Eigenvalues and Canonical Correlations

Root No.	Eigenvalue	Pct.	Cum. Pct.	Canon Cor.
1	392667.12730	100.00000	100.00000	1.00000

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

On groups defined by TYPE

Analysis number 1

Stepwise variable selection

Selection rule: Maximize Rao's V
 Maximum number of steps..... 40
 Minimum Tolerance Level..... .00100
 Minimum F to enter..... 1.0000
 Maximum F to remove..... 1.0000
 Minimum increase in Rao's V..... .00000

Canonical Discriminant Functions

Maximum number of functions..... 2
 Minimum cumulative percent of variance... 100.00
 Maximum significance of Wilks' Lambda.... 1.0000

Prior probability for each group is .33333

----- Variables not in the analysis after step 0 -----

Variable	Tolerance	Minimum Tolerance	F to enter	Rao's V
ARE_MEAN	1.000000	1.000000	172.92	345.8477
PER_MEAN	1.000000	1.000000	227.58	455.1624
DIA_MEAN	1.000000	1.000000	238.38	468.6884
SKO_MEAN	1.000000	1.000000	218.72	437.4389
LON_MEAN	1.000000	1.000000	218.98	421.9571
AXI_MEAN	1.000000	1.000000	2.8388	4.868841
FDA_MEAN	1.000000	1.000000	3.3662	6.732468
FDP_MEAN	1.000000	1.000000	4.4115	8.823865
FON_MEAN	1.000000	1.000000	1.1774	2.354859
COU_MEAN	1.000000	1.000000	1.4167	2.833397
ROU_MEAN	1.000000	1.000000	3.4789	6.941742
TITIK	1.000000	1.000000	.13821E-01	
PANJANG	1.000000	1.000000	12.339	24.67886
MEAN_P	1.000000	1.000000	182.19	284.3787
MIN_P	1.000000	1.000000	66.239	132.4783
MAKS_P	1.000000	1.000000	181.97	283.9428
HUB_1	1.000000	1.000000	.95772E-01	
HUB_2	1.000000	1.000000	.14677E-01	
HUB_3	1.000000	1.000000	.68981E-01	
HUB_4	1.000000	1.000000	.44845	

.....

At step 1, DIA_MEAN was included in the analysis.

		Degrees of Freedom		Signif.	Between Groups
Wilks' Lambda	.17984	1	2	101.0	
Equivalent F	230.300		2	101.0	.0000
RAO'S V	468.6004		2		.0000 (APPROX.)

----- Variables in the analysis after step 1 -----

Variable	Tolerance	F to remove	Rao's V
DIA_MEAN	1.0000000	230.30	

----- Variables not in the analysis after step 1 -----

Variable	Tolerance	Minimum Tolerance	F to enter	Rao's V
ARE_MEAN	.0285234	.0285234	40.422	734.6340
PER_MEAN	.0217891	.0217891	4.3010	469.6927
SHO_MEAN	.0393120	.0393120	.23160	
LON_MEAN	.0541769	.0541769	1.9696	466.2811
AXI_MEAN	.9996291	.9996291	1.0630	463.6329
FDA_MEAN	.9880746	.9880746	3.9379	476.8678
FDP_MEAN	.9967654	.9967654	4.2845	469.6466
FON_MEAN	.9987821	.9987821	1.0983	462.9184
COU_MEAN	.9962362	.9962362	1.3580	463.9275
ROU_MEAN	.9963716	.9963716	3.4113	468.0745
TITIK	.9984747	.9984747	.54449E-01	
PAWJANG	.9990300	.9990300	2.0506	482.6544
MEAN_P	.9406790	.9406790	7.9360	548.1599
MIN_P	.9397250	.9397250	3.9286	502.2920
MAKS_P	.9737674	.9737674	11.458	500.9367
HUB_1	.9991049	.9991049	.10600	
HUB_2	.9980210	.9980210	.71250E-01	
HUB_3	.9987031	.9987031	.11493	
HUB_4	.9997620	.9997620	.26545	

F statistics and significances between pairs of groups after step 1
Each F statistic has 1 and 101.0 degrees of freedom.

Group	Group	1		2	
		SA	AF	SA	AF
2	AF	91.050			
		.0000			
3	XF	458.68	102.37		
		.0000	.0000		

.....

At step 10, SHO_MEAN was included in the analysis.

		Degrees of Freedom		Signif.	Between Groups
Wilks' Lambda	.86942	8	2	181.8	
Equivalent F	32.8447	16	188.0	.0000	
RAO'S V	894.6478	16		.0000	(APPROX.)

----- Variables in the analysis after step 10 -----

Variable	Tolerance	F to remove	Rao's V
ARE_MEAN	.0262194	32.898	
PER_MEAN	.0178383	3.5128	
DIA_MEAN	.0061233	11.428	
SHO_MEAN	.0384275	1.0275	
PANJANG	.0869588	2.9586	
MAKS_P	.3272424	9.7121	
HUB_1	.1874625	1.0867	
HUB_2	.1262485	1.8872	

----- Variables not in the analysis after step 10 -----

Variable	Tolerance	Minimum Tolerance	F to enter	Rao's V
LON_MEAN	.8157475	.0043578	.34898	
AXI_MEAN	.5747376	.0059892	.49612E-01	
FDA_MEAN	.6548188	.0043743	.44849	
FOP_MEAN	.8517273	.0011128	.29586	
FON_MEAN	.5561685	.0051358	.38732	
COU_MEAN	.5584682	.0045423	.31727	
ROU_MEAN	.1257427	.0019949	.89691	
TITIK	.0002948	.0002948		
MEAN_P	.1136474	.0061168	.68994E-02	
MIN_P	.4942788	.0061233	.69287	
HUB_3	.0232887	.0068582	.14388E-01	
HUB_4	.5584671	.0068551	.94912E-02	

F statistics and significances between pairs of groups after step 10
Each F statistic has 8 and 94.0 degrees of freedom.

Group	Group	1		2	
		SA	AF		
2	AF	38.868			
		.0000			
3	KF	95.675	28.769		
		.0000	.0000		

F level or tolerance or VIN insufficient for further computation.

Summary Table

Step	Action		Vars	Wilks'		Rao's V	Sig.	Change		Label
	Entered	Removed		In	Lambda			Sig.	in V	
1	DIA_MEAN		1	.17984	.0000	468.68843	.0000	468.68843	.0000	
2	ARE_MEAN		2	.09945	.0000	734.63398	.0000	274.83355	.0000	
3	MAKS_P		3	.08362	.0000	831.88282	.0000	97.24884	.0000	
4	ROU_MEAN		4	.07892	.0000	862.48939	.0000	38.68738	.0000	
5	HUB_1		5	.07721	.0000	872.79882	.0000	18.38143	.0058	
6	HUB_2		6	.07555	.0000	898.32837	.0000	17.53755	.0082	
7	PANJANG		7	.07114	.0000	899.22331	.0000	8.89494	.8117	
8	PER_MEAN		8	.06968	.0000	905.38247	.0000	6.87916	.8479	
9		ROU_MEAN	7	.07894	.0000	891.18775	.0000	-14.11472	.0009	
10	SHO_MEAN		8	.06942	.0000	894.64788	.0000	3.46885	.1773	

Classification Function Coefficients
(Fisher's Linear Discriminant Functions)

TYPE	=		
	1	2	3
	SA	AF	KF
ARE_MEAN	-23.27887	-25.86826	-25.35758
PER_MEAN	17.38157	16.91299	28.88198
DIA_MEAN	358.8113	385.5373	377.6383
SHO_MEAN	-44.34316	-48.43589	-44.57265
PANJANG	-.5173799	-.4534187	-.5238442
MAKS_P	2.998849	2.823236	4.883872
HUB_1	.5962878E-01	-1.048874	-1.614859
HUB_2	4.985661	4.962845	5.567866
(constant)	-823.8371	-966.8137	-1832.229

Canonical Discriminant Functions

Function	Eigenvalue	Percent of Variance	Cumulative Percent	Canonical Correlation :		Wilks' Lambda	Chi-squared	D.F.	Significance
				Before	After				
1†	8.31886	93.82	93.82	.9447743	: 0	.8694239	268.88	16	.0000
2†	.54784	6.18	100.00	.5946463	: 1	.6463958	42.543	7	.0000

† marks the 2 canonical discriminant functions remaining in the analysis.

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

On groups defined by TYPE

Analysis number.. 1

Number of Canonical Discriminant Functions.. 2

List of the 8 Variables used..

Variable Label

ARE_MEAN
PER_MEAN
DIA_MEAN
SHD_MEAN
PANJANG
MAKS_P
HUB_1
HUB_2

Classification Results -

Actual Group	No. of Cases	Predicted Group Membership		
		1	2	3
Group SA	46	45 97.8%	1 2.2%	0 .0%
Group AF	27	1 3.7%	24 88.9%	2 7.4%
Group KF	31	0 .0%	3 9.7%	28 90.3%

Percent of "grouped" cases correctly classified: 93.27%

Classification Processing Summary

104 Cases were processed.

0 Cases were excluded for missing or out-of-range group codes.

0 Cases had at least one missing discriminating variable.

104 Cases were used for printed output.

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

On groups defined by TYPE

Analysis number.. 2

Number of Canonical Discriminant Functions.. 2

List of the 16 Variables used..

Variable Label

 ARE_MEAN
 PER_MEAN
 DIA_MEAN
 SHO_MEAN
 LON_MEAN
 AXI_MEAN
 FON_MEAN
 COU_MEAN
 ROU_MEAN
 TITIK
 PANJANG
 MEAN_P
 MIN_P
 MAKS_P
 HUB_1
 HUB_3

Classification Results -

Actual Group	No. of Cases	Predicted Group Membership		
		1	2	3
Group SA	46	45 97.8%	1 2.2%	0 .8%
Group AF	27	1 3.7%	25 92.6%	1 3.7%
Group KF	31	0 .8%	1 3.2%	30 96.8%

Percent of "grouped" cases correctly classified: 96.15%

Classification Processing Summary

104 Cases were processed.

0 Cases were excluded for missing or out-of-range group codes.

0 Cases had at least one missing discriminating variable.

104 Cases were used for printed output.

**HASIL PENGUKURAN MORFOMETRI UKURAN DAN
BENTUK SEL EPITEL FOLIKEL TIROID PADA KASUS BAJH NT**

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
NO.	LABEL	TYPE	AGE	SEX	SIZE	ARE_MEAN	ARE_STD	PER_MEAN	PER_STD	DIA_MEAN	DIA_STD	SHO_MEAN	SHO_STD	LON_MEAN	LON_STD
1	8520094	5	55	2	7	144.5308	68.5868	53.9767	17.3094	13.2144	3.0816	10.5721	2.8143	20.0005	9.8645
2	8520297	4	50	2	9	45.9806	10.7066	25.3723	3.3187	7.6007	.8076	6.3142	1.0429	9.6203	1.5046
3	8521080	4	65	1	8	61.9573	14.2449	28.6642	3.2798	8.8237	1.8192	7.6152	1.0802	11.1402	1.4374
4	8521299	4	65	1	19	88.7988	31.8677	34.9111	5.6151	10.4816	1.7973	8.7796	1.0099	13.2259	2.6951
5	8521349	4	60	2	8	69.1140	17.5547	38.3958	3.5891	9.3089	1.1649	7.7928	1.2498	11.6131	1.7708
6	8521355	4	50	1	7	62.5964	21.8365	28.7352	4.2955	8.8199	1.3889	7.5610	1.4345	10.7140	1.6220
7	8521398	1	25	1	4	58.8510	14.5276	26.7961	3.1333	8.3766	.9767	7.2381	.9677	10.0738	1.3361
8	8521447	1	55	1	9	56.8066	15.2798	26.9313	3.4131	8.4318	1.1160	7.1732	1.1193	10.2934	1.4087
9	8521511	2	35	1	6	78.2812	18.8528	31.9882	3.6898	9.9229	1.1042	8.6192	1.1134	11.8615	1.6641
10	8521708	4	39	1	5	81.8513	20.2645	33.4436	4.1163	10.1386	1.2665	8.6439	1.4466	13.0700	2.0917
11	8522288	1	31	1	5	68.7287	9.5619	27.8008	2.1018	8.7650	.7017	7.5827	.8917	10.5828	1.0213
12	8620593	1	25	1	5	57.8724	15.6879	27.4377	3.4745	8.5861	1.1596	7.3334	1.2408	10.2739	1.4811
13	8620909	1	25	1	4	64.0748	8.9811	28.4789	1.9121	9.8111	.6220	7.8189	.6897	10.6771	.9821
14	8621269	5	48	1	8	99.9788	41.9336	36.9388	6.4657	11.1019	2.0183	8.9697	1.9798	14.7679	3.1598
15	8621426	4	45	1	7	58.0191	11.1408	26.4095	3.0728	7.9319	.8831	6.5178	1.0128	10.2598	1.7214
16	8621484	1	30	1	6	54.3273	8.8672	26.3316	2.0165	8.2989	.6611	7.2598	.8642	9.8083	1.0116
17	8621837	3	25	1	4	36.4235	8.6325	21.4977	2.4988	6.7644	.7901	6.0218	.8575	7.8958	.9681
18	8622138	4	40	1	7	64.6872	26.9757	28.6579	5.6896	8.8981	1.8333	7.7625	1.7386	10.5808	2.3668
19	8622528	1	28	1	4	52.3639	12.8592	25.8904	2.9358	8.1121	.9354	7.1812	.8985	9.5538	1.2783
20	8622637	4	45	1	6	71.3797	14.4888	38.5476	3.8424	9.4839	.9737	7.9972	1.1003	11.7016	1.4383
21	8720187	1	25	1	4	58.1868	18.9269	27.2978	2.4246	8.5633	.8121	7.3976	.8898	10.2174	1.1128
22	8720578	1	24	1	8	48.1282	11.6477	24.7882	3.0862	7.7776	.9856	6.7312	.8113	9.3113	1.4975
23	8720909	1	38	1	6	68.5566	15.9226	27.9785	3.8879	8.7838	1.1722	7.7168	1.1818	10.5805	1.5861
24	8720926	4	38	1	6	66.1985	15.5876	29.2566	3.2677	9.1197	1.0581	7.8366	1.1386	10.9876	1.4751
25	8720978	1	35	1	6	53.8618	7.4749	26.8888	1.8369	8.2617	.5783	7.2198	.6879	9.7138	.8555
26	8721114	4	37	1	7	74.8258	21.5483	31.7163	4.3883	9.6233	1.2891	8.1257	1.4175	11.9596	1.9738
27	8721413	4	51	1	6	68.8842	21.6258	27.8741	4.4458	8.8925	1.3784	7.4582	1.4573	10.5395	1.6938
28	8721445	1	38	1	7	58.8694	21.8969	27.1796	5.8376	8.4552	1.5717	7.3937	1.6273	10.3329	1.9289
29	8721614	4	58	2	7	84.7285	28.0298	33.3636	3.8661	10.3176	1.1958	8.7886	1.2548	12.7898	1.8158
30	8721628	1	25	1	5	49.2645	11.9489	25.8348	2.9464	7.8677	.9125	6.8593	1.0949	9.8577	1.3898
31	8721641	4	45	1	6	56.3246	17.4565	27.8241	4.8681	8.3885	1.2237	7.1774	1.1282	10.2275	1.8661
32	8721764	2	38	2	4	64.8988	16.3973	38.1835	3.7328	9.8289	1.1212	7.6694	1.2543	11.1449	1.6819
33	8722028	3	56	1	8	38.1983	8.6882	22.3992	2.5428	6.9289	.7886	6.8875	.8828	8.3112	1.2788
34	8722587	1	58	1	8	45.2568	8.8284	24.2817	2.3523	7.5626	.6585	6.5658	.7811	9.8495	1.2832
35	8722783	1	28	1	8	48.5477	12.6187	24.7872	3.1412	7.7972	1.8135	6.7478	.9797	9.3885	1.3191
36	8722785	4	33	2	5	73.2817	22.9147	31.4268	4.7282	9.5446	1.4924	8.8478	1.6221	12.8119	2.8947
37	8820470	3	37	1	7	35.4389	11.2778	21.3513	3.3861	6.6284	1.1383	5.7678	1.1174	8.1872	1.8879
38	8820539	3	36	1	8	39.5381	7.8543	23.1899	2.1545	7.8615	.8864	5.8952	1.8853	8.9651	1.4746
39	8820668	2	68	1	7	69.6987	17.4884	29.8385	3.4126	9.3587	1.1458	7.9991	1.8794	11.2853	1.5578
40	8820827	3	33	1	6	32.8521	7.9453	28.9714	2.5242	6.4228	.7626	5.4223	.8646	8.8859	1.2414
41	8820987	1	56	1	6	46.5843	7.9948	24.4324	2.1184	7.6668	.6698	6.7117	.7812	9.8159	.9623
42	8821861	1	28	1	7	43.7321	6.8616	23.5346	1.7756	7.4398	.5984	6.4829	.6345	8.7886	.7988
43	8822040	3	19	1	4	39.6832	5.8154	22.7394	1.7288	7.8892	.5214	6.1578	.6889	8.5259	.9738
44	8822567	1	30	1	7	48.7865	18.4934	22.9647	2.9583	7.1418	.9125	6.8572	1.8293	8.7799	1.3123
45	8823433	1	31	1	6	44.8912	9.8878	24.3182	2.7599	7.5151	.8293	6.4718	.9366	9.8868	1.2854
46	8823651	1	52	1	9	45.9267	7.7743	24.1875	2.8661	7.6295	.6389	6.7382	.7784	8.8913	.8585
47	8918711	2	68	1	6	81.2261	23.2812	32.3856	4.3536	10.8758	1.3845	8.6936	1.3538	12.8782	1.8476
48	8913059	2	18	2	8	156.8181	42.8688	46.4288	6.1384	13.9678	1.8765	11.7893	2.1284	17.5551	2.7368
49	8920085	2	51	1	7	71.4819	22.3571	38.2385	4.6316	9.4251	1.4848	8.1842	1.4977	11.3751	1.8965
50	8920161	3	40	1	4	33.8464	7.4119	28.6865	2.3886	6.4494	.6975	5.5716	.7582	7.7343	.9489

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
NO.	LABEL	TYPE	AGE	SEX	SIZE	ARE_MEAN	ARE_STD	PER_MEAN	PER_STD	DIA_MEAN	DIA_STD	SHO_MEAN	SHO_STD	LOW_MEAN	LOW_STD
51	8920136	3	55	1	0	35.5600	5.979	21.4039	1.0199	6.6070	.5576	5.8734	.7080	7.9367	.9126
52	8921866	2	38		4	65.5891	18.5734	29.8911	4.1841	9.8522	1.2167	7.7018	1.1357	11.9447	1.9247
53	8921870	3	28	1	6	28.8413	5.3801	19.3217	1.7493	5.9519	.5297	5.1925	.7283	7.2178	.8646
54	8921896	5	38	1	8	68.2883	28.7336	27.9139	6.6768	8.5425	1.9558	7.3995	1.8589	18.3262	2.6742
55	8921124	2	37	1	8	127.6879	31.4574	42.4884	4.8654	12.6678	1.4883	18.9838	1.3035	15.1853	1.9857
56	8921405	2	43	1	4	62.9881	16.5922	27.9876	3.4847	8.8318	1.1584	7.6979	1.1933	18.4587	1.3389
57	8920119	1	40	2	7	53.5188	11.8285	25.8546	2.9282	8.2839	.9148	7.2398	1.0133	9.5728	1.0398
58	8922682	3	26	1	6	38.7974	7.8448	28.4858	3.8934	6.2137	.7798	5.2196	.6753	7.7922	1.4483
59	8920746	4	56	1	7	38.5714	25.8248	35.8758	4.7746	18.6587	1.3786	9.8283	1.3539	13.7948	2.6854
60	8922818	1	47	1	7	53.7547	13.9422	26.2181	3.2868	8.2865	1.8523	7.8286	1.8787	9.9223	1.3875
61	8923817	1	21	1	4	59.7481	8.5349	27.7487	2.8942	8.6996	.6286	7.6763	.6291	10.1538	1.8223
62	8923898	5	53	1	8	143.5358	54.8259	46.4448	8.8686	13.2679	2.6852	18.7468	2.7668	21.6718	26.3117
63	8924837	1	27	1	6	51.7137	15.1971	25.4828	4.8836	8.8188	1.2991	7.1328	.9218	9.4742	1.5819
64	9811472	5	46	2	8	75.2489	31.7833	31.8848	6.8341	9.6188	1.8266	8.3191	1.7592	11.6551	2.2849
65	9814418	3	48	1	3	34.8448	5.5675	21.8366	1.6413	6.5625	.5321	5.9811	.7462	7.6757	.7241
66	9814577	3	68	1	12	34.8169	5.3356	21.3618	1.6887	6.6388	.5885	5.6699	.6288	8.1237	.9289
67	9814581	3	28	1	4	36.7243	5.2935	21.8489	1.6128	6.8285	.4923	6.1986	.6665	7.9137	.6992
68	9814647	2	35	2	6	65.3828	21.2287	29.2515	4.1591	9.8294	1.3175	7.7863	1.3288	11.8161	1.8579
69	9814913	1	38	1	3	52.1948	8.2684	26.2835	1.9588	8.1276	.6339	6.7948	.8232	18.1189	1.1187
70	9815833	2	70	1	8	64.3753	18.9292	28.5742	4.1246	8.9684	1.3818	7.7979	1.2672	18.6313	1.6847
71	9815864	3	19	1	4	27.8196	4.4283	19.8441	1.5418	5.8478	.4655	4.9888	.6396	7.1967	.9415
72	9815155	1	45	1	4	58.8559	18.2332	27.3831	2.3557	8.5638	.7653	7.4481	.8885	18.1915	1.8982
73	9815398	3	38	1	5	28.5873	4.5363	19.4311	1.6738	6.8873	.4593	5.1162	.6319	7.3888	.9636
74	9815413	3	34	1	6	33.7889	4.9338	21.8195	1.6528	6.5392	.4737	5.6799	.6222	7.8589	.8433
75	9815443	4	58	2	8	82.4849	19.6538	33.3363	4.1185	18.1787	1.1965	8.5687	1.1722	12.6352	2.2183
76	9815582	3	45	1	4	32.3867	5.2881	28.6918	1.6155	6.3926	.5218	5.4453	.6982	7.8662	.9523
77	9815535	4	68	1	8	54.7943	18.8358	27.5879	4.6968	8.2433	1.3538	6.6759	1.2628	11.1825	2.7888
78	9815632	3	22	1	8	38.2238	5.3618	19.7758	1.6687	6.1683	.5365	5.3787	.5854	7.4153	.8963
79	9815656	3	33	2	6	25.4738	6.6586	18.5139	2.3484	5.6587	.7136	4.9687	.7725	6.7596	1.8189
80	9828673	1	29	1	4	56.7872	23.8824	27.3884	5.3155	8.3439	1.6461	7.8439	1.5861	18.4438	2.4122
81	9821472	5	58	1	9	152.9681	48.7889	46.1887	6.8251	13.8275	1.8978	11.3348	2.1897	17.8894	2.8518
82	9822292	1	19	1	4	45.7598	6.8336	24.2995	1.8397	7.6127	.5599	6.5651	.6724	9.1758	.9814
83	9824213	3	53	1	8	27.7618	7.1642	19.3612	2.5666	5.8988	.7527	4.9271	.7863	7.4968	1.2566
84	9825135	3	45	1	4	39.4723	18.7598	22.4226	2.9556	7.8296	.9227	6.1315	.8539	8.3132	1.2462
85	9118817	2	58	1	8	98.8246	16.5375	35.8775	3.8878	11.1756	.9789	9.8856	1.1398	13.6855	1.3416
86	9118241	2	35	1	6	81.6877	18.7888	32.8343	3.6818	18.1347	1.1438	8.7834	1.1762	12.8568	1.4628
87	9118488	3	54	1	6	27.8651	4.8462	19.1999	1.6967	5.9342	.5162	4.9398	.6885	7.4633	.9528
88	9118482	2	32	1	8	87.3463	28.8318	33.7856	3.9428	18.4772	1.2864	9.4242	1.2746	12.5649	1.5246
89	9118618	1	25	1	6	54.6837	9.2182	26.4125	2.2891	8.3167	.6882	7.2439	.8395	9.8787	1.8154
90	9118727	2	46	1	5	68.2857	14.2945	27.7241	3.8231	8.7867	.9883	7.5248	.9646	18.4398	1.3511
91	9118822	5	42	2	5	118.5689	48.8333	38.1697	8.4941	11.5967	2.5723	9.6323	2.3391	14.7499	3.7285
92	9118892	1	58	1	5	57.8378	18.9682	27.8874	2.4788	8.5438	.8154	7.4758	.9256	18.8988	1.8385
93	9111422	3	68	1	9	36.5284	9.8276	22.8573	2.8746	6.7638	.8825	5.6738	1.8216	8.4985	1.3869
94	9111589	1	38	1	4	51.4825	9.1886	25.6224	2.2855	8.8595	.7847	6.9575	.8137	9.6772	1.8168
95	9111895	1	25	1	5	51.7221	13.2261	25.4634	3.3118	8.8445	1.8731	6.9442	1.8428	9.5997	1.3452
96	9112198	2	24	1	4	73.8738	14.1582	38.7911	2.8548	9.6548	.9318	8.6466	.9648	11.1583	1.2413
97	9112235	3	17	1	4	38.4839	7.6538	22.4148	2.3815	6.9664	.6888	6.8628	.7677	8.3454	1.8988
98	9112236	3	34	1	4	27.8498	4.5538	19.4698	1.7262	5.9368	.4738	5.8216	.6138	7.3871	.8448
99	9112441	3	38	1	6	32.8342	9.9714	28.5563	3.8978	6.3928	.9735	5.4953	.9351	7.7785	1.3958
100	9112758	2	28	1	12	63.6139	11.7813	28.7893	2.3866	8.9666	.7756	7.6719	.9688	18.8587	.9699

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
NO.	LABEL	TYPE	AGE	SEX	SIZE	AGE_MEAN	AGE_STD	PER_MEAN	PER_STD	DIA_MEAN	DIA_STD	SHO_MEAN	SHO_STD	LOW_MEAN	LOW_STD
181	9112796	1	28	1	5	41.3881	11.8892	22.7764	3.2846	7.1792	1.8318	6.1853	1.8235	8.7411	1.3285
182	9112873	4	31	1	11	87.4826	19.6654	34.3490	5.8845	10.4495	1.4888	9.1947	1.3287	13.2389	1.8339
183	9112944	4	21	1	3	69.2261	15.8656	38.1511	3.1387	9.3323	1.8297	7.8464	1.1768	11.6748	1.5943
184	9113148	3	33	1	8	39.6579	8.2459	22.5158	2.3367	7.8666	.7584	6.1531	.8438	8.4888	.9849
185	9113268	3	38	1	5	34.9855	9.7811	21.1419	2.8912	6.6813	.9351	5.7846	.8486	7.9242	1.3689
186	9113389	1	38	1	28	44.8336	12.5856	23.6872	3.3589	7.4812	1.8614	6.6395	.9961	8.6918	1.4241
187	9113488	1	26	1	6	57.6689	11.1889	27.5837	2.6788	8.5288	.8344	7.3344	.9638	18.3914	1.2313
188	9113583	3	38	1	3	37.4946	8.6168	22.2776	2.5827	6.8656	.7884	5.6892	.9865	8.6688	1.2662
189	9113524	3	48	1	8	42.2178	6.8867	23.3849	1.8397	7.3882	.5887	6.3333	.7471	8.7645	.9796
118	9113619	3	13	1	4	32.7489	6.8156	28.6226	2.1899	6.4218	.6728	5.7126	.7541	7.8887	.8813
111	9113629	2	39	1	8	78.8561	23.4569	33.4981	4.9128	9.8683	1.4216	8.4647	1.3282	12.8253	2.8868
112	9113692	2	28	1	4	65.2284	22.4521	33.1361	4.8823	18.3361	1.2992	9.8149	1.8871	12.2595	2.8298
113	9113727	3	28	1	5	33.5588	7.5412	28.7888	2.1979	6.4987	.7862	5.6246	.7482	7.7871	1.8136
114	9113973	3	46	1	4	36.7162	8.8884	21.5889	2.3235	6.7981	.7342	6.8898	.7288	7.9573	1.8314
115	9114077	4	58	1	4	68.4819	15.2828	28.2585	3.3888	8.7818	1.8941	7.3562	1.1967	18.8646	1.5422
116	9114894	2	28	1	5	133.3125	24.7698	41.8428	3.6584	12.9748	1.1863	11.2183	1.3339	15.4711	1.4583
117	9114149	2	35	1	7	187.5843	17.1449	37.1864	2.9451	11.6668	.9452	18.1792	1.1138	13.8241	1.3314
118	9114186	2	28	1	4	186.9785	38.5356	37.6741	5.6327	11.5616	1.8814	9.6129	1.7358	14.6358	2.7252
119	9114278	2	49	1	5	188.6458	24.5292	37.4614	3.9878	11.8974	1.2319	18.1238	1.3681	14.8824	1.6652
120	9114323	1	38	1	4	55.5875	16.8569	27.8596	3.8324	8.3258	1.2187	7.1383	1.2358	18.1785	1.7754
121	9114342	2	36	1	6	117.6248	21.8582	33.4138	4.1288	18.4858	1.2776	9.8588	1.2566	12.5453	1.8741
122	9114368	1	25	1	5	49.8778	7.2818	25.1174	1.7735	7.9475	.5886	7.8412	.7166	9.2415	.8238
123	9114533	4	29	1	4	54.5832	18.6634	27.8237	4.1824	8.2128	1.4866	6.9554	1.4785	18.2794	1.8188
124	9114962	2	38	1	4	65.2217	11.9526	29.1267	2.5838	9.8744	.8397	7.9659	.9922	18.7849	1.8118
125	9114979	3	56	1	4	33.6812	5.1712	21.1394	1.6428	6.5381	.4948	5.6566	.5911	7.9284	.9884
126	9115833	1	29	1	4	48.4567	9.8311	24.8312	2.3335	7.8289	.7323	6.7868	.7787	9.4397	1.1385
127	9115156	1	19	1	5	51.7464	12.5138	25.7184	3.8158	8.8575	.9862	7.1487	.9772	9.3887	1.3453
128	9115283	3	35	1	5	38.2931	5.8963	22.4369	1.7588	6.9618	.5418	6.1914	.7374	8.1746	.7785
129	9115213	3	48	1	14	29.2688	5.7487	19.4859	1.8496	6.8744	.5998	5.1867	.6185	7.3741	.9372
130	9115466	3	32	1	4	31.7392	4.9572	28.4859	1.5688	6.3387	.4853	5.4844	.6382	7.6995	.8425
131	9115512	5	45	1	7	183.1187	49.6918	49.6762	6.8982	15.1472	1.9351	12.6251	1.9811	19.1648	3.7587
132	9128437	4	48	2	6	58.7611	13.1562	25.9988	3.2296	7.9745	1.8248	6.8859	1.1487	9.7416	1.4546
133	9128787	4	35	1	5	88.8984	28.4869	31.9282	5.2528	18.8885	1.6918	8.6834	1.6872	11.9453	2.8388
134	9128788	1	45	1	8	43.2158	11.8645	23.4467	3.1124	7.3513	.9961	6.3781	.9416	8.7789	1.3766
135	9128973	2	78	2	9	66.1889	18.4696	29.6149	3.8827	9.1822	1.1996	7.7429	1.2763	11.2915	1.9138
136	9121555	3	34	1	8	31.9561	6.8631	28.7897	1.9156	6.3496	.6116	5.3625	.7672	7.9584	1.1395
137	9121673	1	21	1	4	47.5265	18.3929	24.8247	2.6487	7.7342	.8381	6.7458	.8842	9.1867	1.1722
138	9123866	2	55	1	8	122.3821	31.1628	48.4955	4.8687	12.3814	1.5641	18.4138	1.5276	15.3888	2.1955
139	9123738	1	21	1	3	48.9284	12.6885	24.9218	3.1841	7.8248	1.8346	6.6913	1.8765	9.4928	1.4568
140	9123743	2	43	1	7	67.9195	12.8629	29.5645	2.7919	9.2582	.8786	8.8749	.9388	18.9888	1.3525
141	9124512	4	32	2	4	56.7783	15.5687	27.4356	3.6392	8.4254	1.1438	7.1828	1.1859	18.3728	1.7192
142	9138877	4	28	1	5	62.2818	19.6946	28.2592	4.5786	8.8871	1.2836	7.4958	1.8881	18.7658	2.2888
143	9134287	1	49	1	7	45.9846	18.8177	24.3332	2.8686	7.6881	.8923	6.5349	.9952	9.1841	1.1651
144	9138728	2	41	1	7	63.3284	13.2958	28.1781	2.8343	8.9384	.9375	7.8483	.9812	18.4648	1.2378
145	9218353	2	38	1	5	79.7397	15.1253	32.2662	3.8982	18.8336	.9294	8.7991	.9367	12.3745	1.6591
146	9218436	2	35	1	5	58.1234	11.5828	27.2468	2.6282	8.5617	.8428	7.4446	.9858	18.2862	1.1523
147	9218682	2	27	1	4	96.9864	19.3623	35.7884	3.4388	11.8617	1.8663	9.7799	1.1764	13.5385	1.6198
148	9218794	2	41	1	8	113.3585	15.8132	37.8461	2.6227	11.9857	.8265	18.4529	.8676	14.1332	1.2955
149	9212395	3	38	1	5	29.9322	7.1872	19.7632	2.3823	6.1338	.7887	5.4843	.8437	7.2852	.9784
158	9212395	2	27	1	5	77.6822	22.6919	31.3844	4.4852	9.8424	1.4336	8.5214	1.3581	11.8873	1.9687

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
NO.	LABEL	TYPE	AGE	SEX	SIZE	ARE_MEAN	ARE_STD	PER_MEAN	PER_STD	DIA_MEAN	DIA_STD	SHO_MEAN	SHO_STD	LON_MEAN	LON_STD
151	9212502	3	20	1	9	37.0967	6.7292	21.0082	1.9752	6.8455	.6136	6.0554	.7310	8.0461	.8968
152	9212620	3	37	1	5	30.9783	6.9371	22.5714	1.9409	7.0132	.6140	6.1509	.7484	8.3917	1.0048
153	9212666	3	32	1	4	36.9810	7.9173	21.8602	2.2202	6.8246	.7190	5.9111	.7875	8.2620	1.0364
154	9213287	3	32	1	3	34.4269	6.7164	21.2464	2.0824	6.5889	.6511	5.6554	.8137	8.1357	1.1767
155	9213322	3	28	1	3	29.4756	6.0807	19.4784	2.2111	6.0072	.6926	5.3314	.7515	7.2931	1.0075
156	9213425	4	30	2	4	90.3938	33.7599	34.3135	6.1674	10.5548	1.9382	8.9273	1.7951	13.1843	2.7890
157	9213435	1	35	2	5	56.4633	8.5982	27.2967	2.1651	8.4544	.6473	7.4141	.7338	9.9787	.9510
158	9213791	4	20	1	6	100.2399	28.7729	36.4037	5.6849	11.1924	1.5435	9.4165	1.5842	14.0448	2.9568
159	9214008	2	48	1	6	70.2090	19.6670	32.2695	4.2017	9.9011	1.2501	8.6925	1.3851	11.7279	1.6130
160	9214005	1	25	1	4	46.6885	8.5112	24.5448	2.2745	7.6780	.7866	6.8730	.7996	8.9467	.8764
161	9214215	4	41	1	4	91.1324	26.1240	36.0115	4.8791	10.6663	1.5118	9.2100	1.7544	13.6120	2.2428
162	9214233	1	66	2	4	50.0353	8.6215	25.4990	2.0426	7.9534	.6741	6.8927	.7684	9.5132	1.0000
163	9214312	3	36	1	4	31.9304	7.3262	20.3524	2.3820	6.3340	.7287	5.5628	.8871	7.5823	.9802
164	9214427	3	34	1	7	36.5270	4.7509	21.7500	1.3552	6.0055	.4411	5.9184	.5598	8.1653	.7511
165	9214667	2	47	1	8	75.7836	16.5390	32.1203	3.4072	9.7671	1.0517	8.2746	1.2301	12.1363	1.6703
166	9214725	1	27	1	6	47.5700	7.7254	24.7001	1.9594	7.7506	.6219	6.7609	.6703	9.2101	1.0695
167	9214774	3	27	1	5	31.0290	5.0911	20.0126	1.5908	6.2658	.5010	5.4900	.6663	7.4555	.7691
168	9214787	1	20	1	4	52.4041	7.8200	25.9166	1.9551	8.1515	.6101	7.1460	.7501	9.6194	1.1121
169	9214799	1	32	1	4	43.5950	12.6937	23.9773	3.4086	7.3730	1.0755	6.4077	1.1203	8.8346	1.3748
170	9214919	1	20	1	4	40.4376	12.7779	24.7950	3.1071	7.7001	1.0130	6.7000	1.0459	9.4130	1.2924
171	9214948	3	30	1	10	30.1000	7.7483	22.3509	2.2462	6.9368	.7127	5.9164	.8956	8.5000	1.0413
172	9215512	2	55	1	8	152.9681	40.7009	46.1007	6.0251	13.8275	1.0970	11.3340	2.1097	17.0094	2.9510
173	9215546	2	28	1	8	72.2451	15.4945	30.6008	3.1625	9.5407	.9850	8.5075	.9441	11.5249	1.3920
174	9215564	4	29	2	4	62.0741	23.0041	20.3260	5.2209	8.7302	1.6440	7.4990	1.4500	10.6262	2.3295
175	9215669	3	35	1	8	30.9238	3.7378	20.3326	1.2214	6.2636	.3777	5.4336	.5937	7.6000	.7956
176	9215751	3	25	1	6	20.5050	7.0371	19.5467	2.2613	5.9027	.7120	5.0963	.7976	7.4699	1.0646
177	9215801	1	20	1	3	40.0450	11.1001	24.9729	2.9204	7.7719	.0024	6.7510	.9495	9.3712	1.4206
178	9215950	3	40	1	6	31.5517	5.3165	20.2717	1.6742	6.3159	.5335	5.5004	.7042	7.5736	.8941
179	9220203	1	20	1	4	46.7752	9.3014	24.4454	2.3114	7.6006	.7547	6.7268	.7643	9.0590	1.0597
180	9220425	2	42	2	5	77.8490	35.5933	31.5400	6.0263	9.7699	1.9252	8.3020	1.7250	11.9320	2.7466
181	9221142	3	49	1	3	33.0404	5.6270	20.5400	1.7443	6.4632	.5560	5.7916	.5911	7.4030	.7796
182	9221377	1	43	1	5	44.4696	11.9640	23.9004	3.0501	7.4629	.9669	6.4191	1.0479	9.0186	1.2498
183	9221385	1	22	1	6	41.1747	9.1968	23.0513	2.5342	7.1983	.7040	6.2339	.8991	8.6499	1.2056
184	9221717	3	50	2	4	32.0407	9.7329	20.5057	2.7633	6.4041	.8995	5.6232	.9562	7.6447	1.1499
185	9221937	1	49	1	5	39.2397	13.0537	22.3685	3.7025	6.9597	1.2409	5.8604	1.1463	8.6076	1.7633
186	9222634	1	18	1	6	42.2769	5.7734	23.2294	1.5902	7.3199	.5006	6.4024	.6102	8.5935	.7307
187	9222706	4	50	1	4	66.9909	17.9700	30.1377	4.4936	9.1230	1.4404	7.0424	1.3630	11.3470	1.4699
188	9223307	3	55	1	7	37.8955	6.5967	22.1639	1.8500	6.9200	.5972	6.0059	.8162	8.3338	.9167
189	9224563	1	29	1	5	40.0400	7.3540	22.0785	2.0232	7.1117	.6396	6.1174	.7262	8.6024	1.0653
190	9224769	4	53	2	4	66.1904	14.0095	29.5050	3.1040	9.1292	.9717	7.7294	1.1430	11.3699	2.0540
191	9224854	1	36	1	4	49.4010	12.4444	25.3094	3.3315	7.8661	1.0173	6.7198	1.0743	9.6355	1.5409
192	9230400	2	35	1	6	84.5639	16.2340	32.9030	3.1960	10.3296	.9096	8.0717	1.0152	12.5607	1.7602
193	9237075	4	17	1	5	70.6650	10.5763	32.1359	3.7993	9.9433	1.1419	8.1723	1.1541	12.6403	2.1002

NO.		17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
	LABEL	AXI_MEAN	AXI_STD	FOA_MEAN	FOA_STD	FOP_MEAN	FOP_STD	FON_MEAN	FON_STD	COU_MEAN	COU_STD	ROU_MEAN	ROU_STD
1	8520894	1.9848	1.1369	.8756	.1176	.6395	.1681	4.5564	.6696	1.6874	.5286	1.2953	.1889
2	8520297	1.5721	.4286	.9641	.0214	.0953	.1848	3.7694	.2651	1.1362	.1716	1.0633	.0748
3	8521088	1.4839	.2485	.9229	.0146	.9364	.0538	3.6688	.1121	1.0716	.0673	1.0579	.0316
4	8521299	1.5551	.4479	.9578	.0388	.8987	.0853	3.7789	.2063	1.1349	.1385	1.0637	.0582
5	8521349	1.5233	.3189	.9664	.0176	.9268	.0585	3.6896	.1248	1.0845	.0745	1.0488	.0358
6	8521355	1.4681	.3563	.9691	.0118	.9298	.0687	3.6844	.1511	1.0828	.0921	1.0394	.0426
7	8521398	1.4071	.2838	.9675	.0112	.9658	.0334	3.6188	.0669	1.0374	.0393	1.0184	.0189
8	8521447	1.4547	.2331	.9682	.0132	.9648	.0489	3.6875	.0858	1.0362	.0588	1.0177	.0242
9	8521511	1.3955	.2687	.9688	.0188	.9488	.0749	3.6418	.1686	1.0576	.1824	1.0273	.0476
10	8521788	1.5583	.3478	.9187	.0217	.9875	.0658	3.7291	.1466	1.1083	.0898	1.0528	.0414
11	8522288	1.4324	.2378	.9738	.0078	.9768	.0325	3.5828	.0783	1.0214	.0488	1.0185	.0198
12	8620593	1.4349	.3873	.9674	.0132	.9468	.0628	3.6478	.1359	1.0599	.0818	1.0288	.0383
13	8620989	1.3739	.1522	.9753	.0057	.9855	.0218	3.8669	.0459	1.0126	.0265	1.0062	.0129
14	8621269	1.7053	.4713	.9446	.0347	.8521	.0671	3.7688	.1582	1.1268	.0928	1.0687	.0424
15	8621426	1.6288	.4393	.9548	.0228	.8944	.0734	3.7585	.1654	1.1263	.1817	1.0682	.0467
16	8621484	1.3716	.2919	.9712	.0071	.9766	.0321	3.5851	.0652	1.0231	.0379	1.0113	.0184
17	8621837	1.3263	.1785	.9664	.0123	.9771	.0191	3.5865	.0361	1.0237	.0287	1.0117	.0182
18	8622138	1.3832	.2511	.9685	.0144	.9474	.0496	3.6443	.1812	1.0576	.0597	1.0288	.0285
19	8622528	1.3567	.1948	.9748	.0088	.9684	.0363	3.6828	.0731	1.0333	.0427	1.0163	.0286
20	8622637	1.4874	.2593	.9676	.0148	.9588	.0422	3.6366	.0858	1.0538	.0583	1.0259	.0242
21	8720187	1.3964	.2085	.9744	.0071	.9497	.0382	3.5999	.0761	1.0317	.0443	1.0155	.0215
22	8720578	1.3956	.2482	.9714	.0084	.9723	.0486	3.5958	.0849	1.0298	.0583	1.0141	.0239
23	8720989	1.3863	.2828	.9328	.0072	.9567	.0384	3.6266	.0778	1.0471	.0468	1.0238	.0219
24	8720926	1.4214	.2383	.9715	.0088	.9579	.0418	3.6229	.0842	1.0458	.0495	1.0228	.0237
25	8720978	1.3558	.1635	.9768	.0039	.9875	.0227	3.5621	.0478	1.0099	.0276	1.0048	.0135
26	8721114	1.5198	.4889	.9658	.0169	.9116	.0787	3.7221	.1583	1.1044	.0971	1.0588	.0447
27	8721413	1.4446	.2795	.9693	.0141	.9597	.0499	3.6189	.1845	1.0438	.0618	1.0289	.0295
28	8721445	1.4277	.2528	.9433	.0245	.9555	.0421	3.6298	.0858	1.0486	.0581	1.0237	.0248
29	8721614	1.4886	.3464	.9692	.0186	.9451	.0582	3.6586	.1882	1.0614	.0656	1.0298	.0385
30	8721628	1.4693	.2922	.9232	.0129	.9163	.0492	3.7875	.1839	1.0947	.0623	1.0459	.0293
31	8721641	1.4399	.2487	.9634	.0153	.9588	.0458	3.6379	.0985	1.0538	.0531	1.0262	.0255
32	8721764	1.4899	.3396	.9615	.0158	.8983	.0799	3.7787	.2847	1.1347	.1336	1.0637	.0578
33	8722028	1.4824	.2666	.9688	.0134	.9458	.0468	3.6492	.0943	1.0684	.0557	1.0294	.0266
34	8722587	1.3945	.2591	.9691	.0144	.9593	.0512	3.6218	.1118	1.0449	.0678	1.0217	.0315
35	8722783	1.3918	.1877	.9724	.0079	.9749	.0346	3.5894	.0787	1.0256	.0414	1.0125	.0199
36	8722785	1.5451	.4175	.9542	.0269	.9188	.0637	3.7218	.1489	1.1038	.0861	1.0498	.0397
37	8820478	2.8488	6.6292	.9592	.0953	.9422	.0963	3.7269	.0962	1.1686	1.1514	1.0513	.2528
38	8820539	1.5983	.5256	.9611	.0174	.9184	.0823	3.7115	.1899	1.0998	.1178	1.0478	.0536
39	8820668	1.4228	.1866	.9723	.0065	.9665	.0417	3.6852	.0864	1.0349	.0588	1.0178	.0244
40	8820827	1.5126	.3318	.9688	.0191	.9276	.0559	3.6854	.1285	1.0828	.0727	1.0396	.0348
41	8820987	1.3542	.1861	.9748	.0048	.9699	.0398	3.5977	.0822	1.0385	.0488	1.0149	.0232
42	8821861	1.3643	.1462	.9737	.0099	.9828	.0323	3.5717	.0678	1.0155	.0398	1.0075	.0191
43	8822848	1.4858	.2491	.9642	.0154	.9688	.0283	3.6192	.0545	1.0426	.0316	1.0218	.0154
44	8822567	1.4879	.3333	.9683	.0117	.9544	.0488	3.6298	.1812	1.0493	.0597	1.0239	.0286
45	8823453	1.4257	.2438	.9671	.0188	.9445	.0476	3.6581	.0978	1.0618	.0578	1.0297	.0276
46	8823651	1.3329	.1737	.9732	.0075	.9778	.0269	3.5817	.0553	1.0211	.0318	1.0184	.0156
47	8918711	1.4841	.2119	.9716	.0182	.9598	.0518	3.6284	.1874	1.0448	.0636	1.0213	1.0861
48	8913859	1.5485	.3464	.9598	.0298	.8957	.0727	3.7557	.1662	1.1247	.1826	1.0595	.0469
49	8920885	1.4278	.2356	.9697	.0088	.9579	.0335	3.6228	.0662	1.0448	.0385	1.0228	.0187
50	8928161	1.4831	.1967	.9698	.0185	.9664	.0423	3.6852	.0983	1.0349	.0537	1.0178	.0255

NO.	LABEL	17 AXI_MEAN	18 AXI_STD	19 FDA_MEAN	20 FDA_STD	21 FOP_MEAN	22 FOP_STD	23 FON_MEAN	24 FON_STD	25 COU_MEAN	26 COU_STD	27 ROU_MEAN	28 ROU_STD
51	8920336	1.3884	.2235	.9582	.8162	.9578	.8292	3.6249	.8568	1.8459	.8331	1.8226	.8168
52	8921866	1.4529	.2747	.9787	.8118	.9576	.8543	3.6259	.1176	1.8473	.8718	1.8229	.8332
53	8921878	1.4381	.2818	.9611	.8138	.9373	.8428	3.6635	.8846	1.8686	.8496	1.8335	.8239
54	8921896	1.4658	.3461	.9528	.8388	.9386	.8697	3.6832	.1536	1.8814	.8936	1.8398	.8433
55	8921124	1.4869	.1916	.9733	.8186	.9668	.8484	3.6851	.8853	1.8348	.8583	1.8178	.8241
56	8921485	1.3739	.1824	.9728	.8888	.9767	.8365	3.5797	.8777	1.8282	.8451	1.8898	.8219
57	8922138	1.3357	.1538	.9744	.8866	.9887	.8191	3.5557	.8438	1.8862	.8251	1.8838	.8124
58	8922683	1.5892	.3858	.9598	.8258	.9168	.8758	3.7122	.1788	1.8989	.1847	1.8472	.8479
59	8922646	1.5564	.3764	.9228	.8142	.9138	.8622	3.7152	.1343	1.8998	.8813	1.8488	.8379
60	8923818	1.4334	.2196	.9711	.8112	.9639	.8414	3.6887	.8871	1.8369	.8511	1.8188	.8246
61	8923819	1.3293	.1688	.9741	.8858	.9698	.8412	3.5994	.8892	1.8316	.8533	1.8154	.8251
62	8923898	2.8173	1.2727	.8977	.1297	.8147	.1384	3.9817	.4268	1.2759	.2981	1.1232	.1282
63	8924837	1.3353	.1792	.9721	.8887	.9682	.8984	3.7128	1.2787	1.2258	2.8266	1.8474	.3687
64	9811472	1.4247	.2523	.9624	.8342	.9338	.8884	3.6523	.2963	1.8684	.2783	1.8383	.8836
65	9814418	1.3235	.2386	.9568	.8178	.9684	.8288	3.6183	.8544	1.8421	.8316	1.8287	.8153
66	9814577	1.4533	.2682	.9632	.8168	.9534	.8335	3.6318	.8653	1.8588	.8379	1.8245	.8184
67	9814381	1.2927	.1794	.9541	.8234	.9623	.8239	3.6146	.8463	1.8399	.8271	1.8197	.8131
68	9814647	1.4579	.2985	.9683	.8124	.9489	.8532	3.6588	.1187	1.8663	.8668	1.8321	.8312
69	9814913	1.5171	.2928	.9683	.8121	.9468	.8725	3.6548	.2886	1.8664	.1441	1.8318	.8588
70	9815833	1.3774	.1872	.9728	.8872	.9698	.8279	3.5994	.8554	1.8312	.8321	1.8154	.8156
71	9815864	1.4782	.3586	.9639	.8156	.9321	.8514	3.6762	.1894	1.8764	.8659	1.8378	.8388
72	9815155	1.3857	.2169	.9718	.8879	.9648	.8274	3.6896	.8538	1.8371	.8313	1.8183	.8152
73	9815398	1.4749	.3186	.9643	.8135	.9452	.8474	3.6498	.8994	1.8684	.8593	1.8294	.8288
74	9815413	1.4817	.2428	.9652	.8122	.9566	.8441	3.6268	.8921	1.8474	.8549	1.8231	.8268
75	9815443	1.5883	.3532	.9671	.8119	.9238	.8646	3.6957	.1421	1.8885	.8865	1.8425	.8481
76	9815582	1.4738	.2995	.9626	.8127	.9424	.8448	3.6545	.8988	1.8634	.8539	1.8389	.8256
77	9815535	1.7257	.6816	.9371	.8474	.8863	.8744	3.7766	.1773	1.1375	.1114	1.8654	.8588
78	9815632	1.3936	.2242	.9632	.8122	.9637	.8283	3.6118	.8545	1.8385	.8315	1.8189	.8154
79	9815656	1.3818	.2485	.9574	.8156	.9233	.8732	3.7884	.1869	1.8924	.1219	1.8439	.8111
80	9828673	1.5148	.3745	.9569	.8228	.9235	.8557	3.6948	.1286	1.8871	.8731	1.8421	.8348
81	9821472	1.6198	.3857	.9582	.8179	.8861	.8688	3.7752	.1597	1.1362	.8991	1.8658	.8458
82	9822292	1.4127	.2171	.9673	.8132	.9692	.8322	3.6818	.8649	1.8327	.8381	1.8168	1.8818
83	9824213	1.5534	.3394	.9514	.8282	.9188	.8558	3.7836	.1198	1.8927	.8723	1.8448	.8338
84	9825135	1.3668	.1837	.9732	.8869	.9689	.8483	3.6881	.8838	1.8319	.8486	1.8156	.8234
85	9118817	1.3912	.1887	.9323	.8866	.9582	.8372	3.6234	.8767	1.8452	.8457	1.8221	.8216
86	9118241	1.3869	.1888	.9737	.8878	.9846	.8266	3.5666	.8571	1.8125	.8332	1.8861	.8161
87	9118488	1.5461	.3286	.9652	.8118	.9433	.8446	3.6514	.8913	1.8616	.8536	1.8388	.8257
88	9118482	1.3454	.1583	.9388	.8877	.9583	.8371	3.6386	.8743	1.8548	.8438	1.8264	.8218
89	9118618	1.3818	.2268	.9719	.8184	.9778	.8331	3.5838	.8685	1.8224	.8488	1.8118	.8193
90	9118727	1.4816	.1998	.9693	.8128	.9728	.8294	3.5949	.8569	1.8287	.8338	1.8141	.8161
91	9118822	1.5625	.3668	.9576	.8354	.9158	.8769	3.7145	.1712	1.1882	.1848	1.8478	.8483
92	9111892	1.3652	.1833	.9714	.8137	.9791	.8382	3.5797	.8624	1.8288	.8364	1.8898	.8176
93	9111422	1.5429	.3654	.9685	.8152	.9286	.8459	3.6818	.8947	1.8794	.8562	1.8386	.8237
94	9111589	1.4856	.1967	.9693	.8893	.9769	.8249	3.5871	.8478	1.8241	.8276	1.8119	.8135
95	9111895	1.3975	.1933	.9744	.8865	.9832	.8218	3.5736	.8427	1.8164	.8245	1.8881	.8121
96	9112198	1.2982	.1524	.9698	.8152	.9682	.8481	3.6813	.8838	1.8326	.8486	1.8159	.8234
97	9112235	1.3961	.2452	.9659	.8141	.9525	.8534	3.6312	.1141	1.8583	.8673	1.8243	.8322
98	9112236	1.4975	.2782	.9573	.8179	.9286	.8625	3.7816	.1389	1.8919	.8858	1.8442	.8392
99	9112441	1.4348	.2656	.9642	.8133	.9545	.8387	3.6381	.8778	1.8491	.8458	1.8248	.8217
100	9112758	1.4363	.2223	.9697	.8118	.9569	.8561	3.6261	.1219	1.8475	.8734	1.8229	.8344

NO.	LABEL	17 AXI_MEAN	18 AXI_STD	19 FOA_MEAN	20 FOA_STD	21 FOP_MEAN	22 FOP_STD	23 FON_MEAN	24 FON_STD	25 COU_MEAN	26 COU_STD	27 ROU_MEAN	28 ROU_STD
101	9112796	1.4519	.2270	.9707	.0091	.9764	.0315	3.5817	.0679	1.0212	.0395	1.0104	.0192
102	9112873	1.4685	.3177	.9235	.0128	.9101	.0067	3.7409	.3533	1.1235	.2932	1.0553	.0997
103	9112944	1.5187	.3072	.9591	.0206	.9456	.0508	3.6479	.1050	1.0600	.0632	1.0295	.0298
104	9113140	1.3866	.2199	.9704	.0009	.9713	.0294	3.5967	.0579	1.0297	.0335	1.0146	.0163
105	9113260	1.3998	.2239	.9692	.0003	.9609	.0402	3.6176	.0032	1.0419	.0493	1.0205	.0235
106	9113309	1.3197	.2010	.9743	.0066	.9020	.0342	3.5736	.0757	1.0167	.0454	1.0001	.0214
107	9113400	1.4306	.2457	.9603	.0150	.9494	.0300	3.6402	.0777	1.0550	.0457	1.0269	.0219
108	9113503	1.5626	.3550	.9660	.0136	.9306	.0553	3.6634	.1155	1.0690	.0600	1.0334	.0326
109	9113524	1.4057	.2531	.9600	.0110	.9631	.0405	3.6120	.0019	1.0307	.0477	1.0109	.0231
110	9113619	1.3474	.1931	.9534	.0200	.9579	.0325	3.6235	.0646	1.0452	.0379	1.0220	.0102
111	9113629	1.4361	.2503	.9626	.0202	.0690	.1270	3.0450	.4030	1.1094	.2090	1.0047	.1139
112	9113692	1.3631	.1776	.9710	.0137	.9650	.0500	3.6121	.1290	1.0396	.0791	1.0190	.0366
113	9113727	1.4030	.2353	.9699	.0103	.9693	.0360	3.5975	.0753	1.0303	.0430	1.0140	.0212
114	9113973	1.3343	.1024	.9703	.0001	.9775	.0273	3.5040	.0540	1.0224	.0317	1.0110	.0155
115	9114077	1.5001	.2940	.9552	.0207	.9356	.0463	3.6604	.0950	1.0716	.0571	1.0340	.0270
116	9114094	1.3937	.1605	.9730	.0064	.9026	.0294	3.5706	.0619	1.0149	.0350	1.0073	.0175
117	9114149	1.3722	.1069	.9712	.0106	.9702	.0322	3.5900	.0646	1.0305	.0374	1.0150	.0102
118	9114106	1.5604	.4303	.9633	.0150	.9346	.0650	3.6744	.1447	1.0761	.0000	1.0365	.0400
119	9114220	1.4057	.1941	.9643	.0147	.9627	.0240	3.6137	.0473	1.0394	.0273	1.0194	.0133
120	9114323	1.4549	.3112	.9637	.0164	.9340	.0533	3.6711	.1121	1.0734	.0672	1.0356	.0316
121	9114342	1.3995	.2204	.9727	.0091	.9716	.0374	3.5960	.0763	1.0295	.0440	1.0144	.0215
122	9114360	1.3245	.1710	.9743	.0053	.9049	.0220	3.5674	.0475	1.0129	.0273	1.0063	.0134
123	9114533	1.5407	.4556	.9545	.0256	.9099	.0015	3.7290	.1000	1.1094	.1173	1.0519	.0532
124	9114962	1.3604	.1904	.9694	.0000	.9570	.0410	3.6242	.0039	1.0450	.0492	1.0224	.0237
125	9114979	1.4194	.2524	.9500	.0151	.9430	.0422	3.6533	.0071	1.0627	.0510	1.0306	.0246
126	9115033	1.4214	.2196	.9710	.0096	.9700	.0295	3.5030	.0600	1.0219	.0350	1.0107	.0171
127	9115156	1.3266	.1907	.9729	.0075	.9673	.0357	3.6037	.0719	1.0330	.0417	1.0166	.0203
128	9115203	1.3420	.2330	.9635	.0150	.9515	.0464	3.6370	.1005	1.0539	.0611	1.0262	.0204
129	9115213	1.4342	.2075	.9696	.0002	.9654	.0370	3.6067	.0760	1.0356	.0443	1.0174	.0214
130	9115466	1.4240	.2490	.9502	.0220	.9533	.0420	3.6336	.0000	1.0513	.0532	1.0250	.0250
131	9115512	1.5515	.3710	.9611	.0100	.9213	.0560	3.6900	.1227	1.0099	.0746	1.0434	.0346
132	9120437	1.4422	.2747	.9561	.0195	.9295	.0465	3.6005	.0961	1.0707	.0575	1.0303	.0271
133	9120707	1.3904	.1060	.9690	.0140	.9604	.0207	3.6031	.0570	1.0334	.0333	1.0164	.0161
134	9120700	1.3090	.2101	.9697	.0101	.9679	.0366	3.6010	.0761	1.0324	.0444	1.0150	.0215
135	9120973	1.4907	.3200	.9576	.0242	.9335	.0519	3.6733	.1001	1.0747	.0645	1.0362	.0305
136	9121555	1.5197	.3604	.9552	.0175	.9295	.0633	3.6040	.1413	1.0016	.0066	1.0392	.0399
137	9121673	1.3706	.2209	.9704	.0114	.9502	.0426	3.6237	.0007	1.0456	.0529	1.0222	.0250
138	9123066	1.4099	.2462	.9669	.0104	.9237	.0603	3.6964	.1499	1.0091	.0911	1.0427	.0423
139	9123730	1.4444	.2012	.9711	.0095	.9707	.0301	3.5969	.0705	1.0300	.0460	1.0147	.0221
140	9123743	1.3753	.2162	.9709	.0140	.9670	.0453	3.6052	.1003	1.0351	.0609	1.0170	.0203
141	9124512	1.4652	.2020	.9599	.0177	.9313	.0461	3.6760	.0951	1.0765	.0565	1.0372	.0260
142	9130077	1.4492	.2507	.9605	.0117	.9627	.0456	3.6150	.0927	1.0411	.0540	1.0200	.0262
143	9134207	1.4207	.2397	.9679	.0107	.9630	.0290	3.6132	.0569	1.0392	.0331	1.0193	.0160
144	9130720	1.3420	.1599	.9740	.0067	.9066	.0267	3.5624	.0562	1.0101	.0325	1.0049	.0150
145	9210353	1.4190	.2330	.9299	.0163	.9555	.0372	3.9204	.0741	1.0401	.0435	1.0235	.0209
146	9210436	1.3062	.2012	.9690	.0106	.9742	.0229	3.5920	.0437	1.0269	.0252	1.0133	.0123
147	9210602	1.3999	.2109	.9209	.0075	.9403	.0303	3.6425	.0765	1.3013	.0449	1.0275	.0216
148	9210794	1.3591	.1407	.9753	.0053	.9004	.0135	3.5631	.0277	1.0103	.0150	1.0051	.0070
149	9212395	1.4036	.2470	.9679	.0120	.9701	.0355	3.6003	.0702	1.0319	.0410	1.0156	.0190
150	9212395	1.4036	.2470	.9679	.0120	.9701	.0355	3.6003	.0702	1.0319	.0410	1.0156	.0190

		17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
NO.	LABEL	AXI_MEAN	AXI_STD	FOA_MEAN	FOA_STD	FOP_MEAN	FOP_STD	FON_MEAN	FON_STD	COU_MEAN	COU_STD	ROU_MEAN	ROU_STD
151	9212582	1.3443	.2889	.9671	.8118	.9728	.8247	3.5948	.8481	1.8285	.8288	1.8141	.8136
152	9212628	1.3842	.2436	.9618	.8154	.9544	.8206	3.6298	.8558	1.8487	.8326	1.8248	.8158
153	9212866	1.4163	.2262	.9594	.8286	.9616	.8278	3.6168	.8522	1.8487	.8384	1.8281	.8147
154	9213287	1.4777	.3478	.9548	.8227	.9588	.8422	3.6397	.8861	1.8548	.8518	1.8267	.8243
155	9213322	1.3866	.2317	.9589	.8218	.9648	.8275	3.6113	.8537	1.8388	.8312	1.8187	.8151
156	9213425	1.4969	.3298	.9614	.8164	.9338	.8456	3.6718	.8947	1.8736	.8565	1.8358	.8267
157	9213435	1.3584	.1858	.9698	.8893	.9486	.8671	3.6454	.1468	1.8592	.8882	1.8283	.8412
158	9213791	1.5322	.4889	.9622	.8387	.9362	.8729	3.6738	.1651	1.8757	.1817	1.8361	.8466
159	9214888	1.3669	.2858	.9661	.8141	.9328	.8718	3.6796	.1688	1.8795	.8991	1.8388	.8454
160	9214885	1.3133	.1621	.9628	.8147	.9663	.8283	3.6873	.8551	1.8357	.8328	1.8176	.8155
161	9214215	1.5257	.3779	.9172	.8235	.8684	.8853	3.8198	.2829	1.1639	.1271	1.8773	.8572
162	9214233	1.3947	.1968	.9693	.8881	.9688	.8362	3.6164	.8718	1.8438	.8414	1.8211	.8288
163	9214312	1.3819	.2132	.9567	.8195	.9568	.8278	3.6266	.8524	1.8468	.8384	1.8238	.8148
164	9214427	1.3929	.1936	.9628	.8148	.9681	.8265	3.6838	.8589	1.8337	.8295	1.8166	.8144
165	9214667	1.4986	.3145	.9584	.8187	.9143	.8598	3.7136	.1277	1.8987	.8769	1.8476	.8368
166	9214725	1.3764	.2188	.9711	.8888	.9719	.8318	3.5942	.8655	1.8284	.8382	1.8139	.8185
167	9214774	1.3788	.2492	.9642	.8144	.9624	.8314	3.6847	.8687	1.8343	.8353	1.8169	.8171
168	9214787	1.3648	.2498	.9727	.8873	.9757	.8339	3.5883	.8695	1.8258	.8489	1.8122	.8196
169	9214799	1.4813	.2398	.9661	.8112	.9355	.8746	3.6752	.1755	1.8773	.1899	1.8368	.8495
170	9214919	1.4216	.2838	.9662	.8115	.9736	.8264	3.5934	.8518	1.8278	.8296	1.8137	.8144
171	9214948	1.4698	.2837	.9641	.8166	.9583	.8379	3.6386	.8752	1.8548	.8441	1.8264	.8212
172	9215512	1.6198	.3857	.9582	.8179	.8861	.8688	3.7752	.1597	1.1362	.8991	1.8658	.8458
173	9215546	1.3689	.1476	.9311	.8193	.9686	.8463	3.6286	.1831	1.8448	.8632	1.8213	.8291
174	9215564	1.4315	.2564	.9648	.8131	.9393	.8458	3.6611	.8953	1.8673	.8569	1.8328	.8269
175	9215669	1.4236	.2757	.9579	.8194	.9377	.8461	3.6641	.8946	1.8691	.8561	1.8336	.8267
176	9215751	1.4965	.2981	.9488	.8326	.9256	.8525	3.6893	.1898	1.8841	.8656	1.8487	.8318
177	9215881	1.4897	.2771	.9624	.8141	.9577	.8422	3.6252	.8865	1.8464	.8514	1.8227	.8244
178	9215958	1.4825	.2698	.9654	.8115	.9582	.8318	3.6227	.8686	1.8447	.8354	1.8228	.8171
179	9228283	1.3575	.1763	.9717	.8878	.9734	.8238	3.5928	.8446	1.8274	.8256	1.8135	.8126
180	9228425	1.4555	.2793	.9789	.8135	.9527	.8597	3.6348	.1285	1.8527	.8778	1.8254	.8362
181	9221142	1.3814	.1685	.9678	.8124	.9772	.8247	3.5866	.8473	1.8238	.8273	1.8118	.8133
182	9221377	1.4381	.2591	.9682	.8188	.9616	.8388	3.6162	.8593	1.8489	.8348	1.8281	.8167
183	9221385	1.4127	.2738	.9689	.8888	.9628	.8336	3.6148	.8679	1.8397	.8395	1.8195	.8192
184	9221717	1.3837	.2442	.9684	.8232	.9615	.8383	3.6168	.8589	1.8488	.8342	1.8281	.8166
185	9221937	1.4968	.3243	.9674	.8116	.9525	.8471	3.6335	.8956	1.8513	.8559	1.8258	.8278
186	9222634	1.3358	.1569	.9652	.8185	.9881	.8195	3.5818	.8372	1.8286	.8214	1.8182	.8185
187	9222786	1.4839	.2965	.9616	.8173	.8988	.1849	3.8521	1.2499	1.3839	1.9683	1.8867	.3526
188	9223387	1.4168	.2744	.9647	.8157	.9623	.8298	3.6158	.8558	1.8482	.8324	1.8198	.8157
189	9224563	1.4285	.2734	.9688	.8188	.9527	.8461	3.6319	.8952	1.8584	.8559	1.8245	.8269
190	9224769	1.5187	.5875	.9638	.8468	.9414	.8613	3.6591	.1388	1.8678	.8851	1.8322	.8389
191	9224854	1.4598	.2958	.9637	.8154	.9478	.8495	3.6426	.1894	1.8568	.8655	1.8275	.8389
192	9238488	1.4299	.2411	.9637	.8285	.9684	.8278	3.6833	.8558	1.8335	.8329	1.8165	.8158
193	9237875	1.5885	.3616	.9678	.8155	.9467	.8549	3.6478	.1182	1.8688	.8714	1.8298	.8333

ANALISIS MULTIVARIAT DAN DISKRIMINAN TERHADAP 193 KASUS BAJAH NT

193 cases accepted.

0 cases rejected because of out-of-range factor values.

0 cases rejected because of missing data.

5 non-empty cells.

1 design will be processed.

 ! ! ! ! ! ANALYSIS OF VARIANCE -- DESIGN 1 ! ! ! ! !

EFFECT .. TYPE

Multivariate tests of Significance (S = 4, M = 3, N = 88)

Test Name	Value	Approx. F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F
Pillais	1.75727	12.89275	44.00	724.00	.000
Hotellings	7.63100	30.61073	44.00	706.00	.000
Milks	.04514	19.36058	44.00	682.94	.000
Roys	.86040				

 Eigenvalues and Canonical Correlations

Root No.	Eigenvalue	Pct.	Cum. Pct.	Canon Cor.
1	6.16342	80.76809	80.76809	.92758
2	.91202	11.95156	92.71965	.69065
3	.40194	5.26714	97.98679	.53544
4	.15363	2.01321	100.00000	.36492

 Dimension Reduction Analysis

Roots	Milks L.	F Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F	
1 TO 4	.04514	19.36058	44.00	682.94	.000
2 TO 4	.32338	8.22524	30.00	526.00	.000
3 TO 4	.61031	5.43472	16.00	360.00	.000
4 TO 4	.86683	3.47584	8.00	181.00	.001

 Univariate F-tests with (4,188) D. F.

Variable	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
ARE_MEAN	102489.313	45804.8388	25622.3283	243.64276	105.16351	.000
PER_MEAN	5619.22624	1997.87629	1404.80656	18.62275	132.24514	.000
DIA_MEAN	479.58083	162.10252	119.87581	.86225	139.82623	.000
SHO_MEAN	325.75876	113.81738	81.43769	.68116	135.46842	.000
LON_MEAN	888.88497	328.75705	228.88124	1.74871	125.88798	.000
AXI_MEAN	.66137	1.42859	.16534	.00756	21.88158	.000
FDA_MEAN	.88759	.83888	.88198	.88816	11.85634	.000
FDP_MEAN	.88885	.14996	.82281	.88888	27.59582	.000
FON_MEAN	.46492	1.18885	.11623	.88632	18.39265	.000
COU_MEAN	.19965	.59257	.84991	.88315	15.83523	.000
ROU_MEAN	.83971	.88321	.88993	.88844	22.43113	.000

 Averaged F-test with (44,2868) D. F.

VARIABLES	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
1 to 11	189795.25668	48489.25569	2495.34674	23.48873	186.59898	.000

 EFFECT .. CONSTANT

Multivariate Tests of Significance (S = 1, M = 4 1/2, N = 88)

Test Name	Value	Approx. F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F
Pillais	.99999	1831157.31	11.00	178.00	.000
Hotellings	113161.487	1831157.31	11.00	178.00	.000
Wilks	.00001	1831157.31	11.00	178.00	.000
Roys	.99999				

 Eigenvalues and Canonical Correlations

Root No.	Eigenvalue	Pct.	Cum. Pct.	Canon Cor.
1	113161.48662	100.00000	100.00000	1.00000

 Univariate F-tests with (1,188) D. F.

Variable	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
ARE_MEAN	604917.715	45884.8388	604917.715	243.64276	2482.80688	.000
PER_MEAN	105900.381	1997.07629	105900.381	10.62275	9969.20933	.000
DIA_MEAN	9837.47713	162.10252	9837.47713	.86225	11489.1115	.000
SHO_MEAN	7138.40694	113.01738	7138.40694	.68116	11874.4612	.000
LON_MEAN	15440.1764	328.75785	15440.1764	1.74871	8829.47818	.000
AXI_MEAN	254.93388	1.42859	254.93388	.08756	33737.7883	.000
FDR_MEAN	106.13553	.03888	106.13553	.00016	663373.943	.000
FDP_MEAN	100.50263	.14996	100.50263	.00088	125995.486	.000
FDN_MEAN	1574.34385	1.18885	1574.34385	.08632	249127.823	.000
COU_MEAN	137.87299	.59257	137.87299	.00315	43487.8544	.000
ROU_MEAN	125.14522	.08321	125.14522	.00044	282756.966	.000

 Averaged F-test with (11,2068) D. F.

VARIABLES	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
1 to 11	745532.28985	48489.25569	67775.66271	23.48873	2895.31554	.000

Since ANALYSIS= was omitted for the first analysis all variables on the VARIABLES= list will be entered at level 1.

This Discriminant Analysis requires 34372 (33.6K) BYTES of workspace.

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

(n groups defined by TYPE

193 (unweighted) cases were processed.

0 of these were excluded from the analysis.

193 (unweighted) cases will be used in the analysis.

Number of Cases by Group

TYPE	Number of Cases		Label
	Unweighted	Weighted	
1	54	54.0	SA
2	58	58.0	AF
3	40	40.0	KF
4	33	33.0	KP
5	8	8.0	KA
Total	193	193.0	

Group Means

TYPE	ARE_MEAN	PER_MEAN	DIA_MEAN	SHO_MEAN	LON_MEAN	AXI_MEAN	FOA_MEAN	FOP_MEAN
1	33.78867	28.98393	6.51397	5.64133	7.87952	1.43437	.96242	.95163
2	58.42317	25.48819	7.94783	6.89678	9.52171	1.39941	.96789	.96458
3	85.88823	33.14512	18.28439	8.88848	12.44134	1.41762	.96359	.95244
4	78.22819	38.42992	9.31759	7.98929	11.62188	1.58393	.95689	.92715
5	121.27669	41.29888	12.83951	9.94483	16.29418	1.66636	.93875	.86414
Total	59.42593	27.29118	8.43472	7.25611	18.38715	1.44198	.96224	.94787

TYPE	FON_MEAN	COU_MEAN	ROU_MEAN
1	3.63772	1.85497	1.82619
2	3.61615	1.84854	1.81866
3	3.64483	1.85996	1.82585
4	3.69269	1.89885	1.84248
5	3.85276	1.19578	1.88684
Total	3.65886	1.86364	1.82914

Group Standard Deviations

TYPE	ARE_MEAN	PER_MEAN	DIA_MEAN	SHO_MEAN	LON_MEAN	AXI_MEAN	FOA_MEAN	FOP_MEAN
1	3.97587	1.18836	.38686	.37545	.45191	.18884	.08534	.01668
2	6.88458	1.52926	.47678	.43441	.58928	.04988	.08934	.01551
3	25.88322	4.77464	1.42862	1.16636	1.87159	.06394	.01353	.02883
4	13.98668	3.89983	.92867	.81418	1.23468	.06757	.01654	.02451
5	41.86877	9.28883	2.23325	1.71238	4.01352	.22372	.83316	.18127
Total	27.79146	6.29827	1.82883	1.51178	2.58911	.18413	.01481	.03521

TYPE	FON_MEAN	COU_MEAN	ROU_MEAN
1	.03669	.02589	.01034
2	.04783	.03106	.00979
3	.07731	.05454	.01752
4	.05997	.04999	.01789
5	.30192	.20910	.00516
Total	.09279	.06424	.02530

Wilks' Lambda (U-statistic) and univariate F-ratio
with 4 and 100 degrees of freedom

Variable	Wilks' Lambda	F	Significance
ARE_MEAN	.30088	105.2	.0000
PER_MEAN	.26221	132.2	.0000
DIA_MEAN	.25265	139.0	.0000
SHO_MEAN	.25758	135.5	.0000
LON_MEAN	.27198	125.8	.0000
AXI_MEAN	.68233	21.00	.0000
FOA_MEAN	.79855	11.06	.0000
FOP_MEAN	.63007	27.60	.0000
FON_MEAN	.71874	18.39	.0000
COU_MEAN	.74799	15.84	.0000
ROU_MEAN	.67693	22.43	.0000

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

On groups defined by TYPE

Analysis number 1

Stepwise variable selection

Selection rule: Maximize Rao's V

Maximum number of steps..... 22
Minimum Tolerance Level..... .00100
Minimum F to enter..... 1.0000
Maximum F to remove..... 1.0000
Minimum increase in Rao's V..... .00000

Canonical Discriminant Functions

Maximum number of functions..... 4
Minimum cumulative percent of variance... 100.00
Maximum significance of Wilks' Lambda.... 1.0000

Prior probability for each group is .20000

----- Variables not in the analysis after step 0 -----

Variable	Tolerance	Minimum Tolerance	F to enter	Rao's V
ARE_MEAN	1.0000000	1.0000000	105.16	420.6540
PER_MEAN	1.0000000	1.0000000	132.25	520.9085
DIA_MEAN	1.0000000	1.0000000	139.03	556.1049
SHO_MEAN	1.0000000	1.0000000	135.47	541.8737
LON_MEAN	1.0000000	1.0000000	125.01	503.2316
AXI_MEAN	1.0000000	1.0000000	21.001	87.52599
FDA_MEAN	1.0000000	1.0000000	11.056	47.42532
FDP_MEAN	1.0000000	1.0000000	27.595	110.3001
FON_MEAN	1.0000000	1.0000000	10.393	73.57060
COU_MEAN	1.0000000	1.0000000	15.035	63.34090
ROU_MEAN	1.0000000	1.0000000	22.431	89.72446

.....

At step 1, DIA_MEAN was included in the analysis.

Wilks' Lambda		Degrees of Freedom	Signif.	Between Groups
	.25265	1 4	100.0	
Equivalent F	139.026	4	100.0	.0000
RAO'S V	556.1049	4		.0000 (APPROX.)

----- Variables in the analysis after step 1 -----

Variable	Tolerance	F to remove	Rao's V
DIA_MEAN	1.0000000	139.03	

----- Variables not in the analysis after step 1 -----

Variable	Tolerance	Minimum Tolerance	F to enter	Rao's V
ARE_MEAN	.0230990	.0230990	83.389	1170.011
PER_MEAN	.0500769	.0500769	15.243	617.4273
SHO_MEAN	.0315940	.0315940	10.002	620.5002
LON_MEAN	.1060731	.1060731	24.216	653.5400
AXI_MEAN	.9702770	.9702770	17.374	626.0026
FDA_MEAN	.9777609	.9777609	9.1647	592.9750
FDP_MEAN	.9700902	.9700902	20.057	630.9999
FON_MEAN	.9703269	.9703269	12.257	606.2260
COU_MEAN	.9743316	.9743316	10.308	590.6576
ROU_MEAN	.9730102	.9730102	16.062	622.2275

F statistics and significances between pairs of groups after step 1.
Each F statistic has 1 and 188.8 degrees of freedom.

Group	1	2	3	4
2	66.679 .0000			
3	378.86 .0000	149.89 .0000		
4	186.72 .0000	45.767 .0000	19.682 .0000	
5	246.72 .0000	136.50 .0000	23.817 .0000	55.327 .0000

At step 8, LON_MEAN was included in the analysis.

	Wilks' Lambda	Degrees of Freedom	Signif.	Between Groups
	.84694	8 4	188.8	
Approximate F	27.8155	32	669.1	.0000
RAO'S V	1488.879	32		.0000 (APPROX.)

----- Variables in the analysis after step 8 -----

Variable	Tolerance	F to remove	Rao's V
ARE_MEAN	.8195968	67.455	
PER_MEAN	.8853822	5.4388	
DIA_MEAN	.8823148	19.624	
SHD_MEAN	.8889183	3.6653	
LON_MEAN	.8262778	2.9814	
FDA_MEAN	.2935748	1.9478	
FOP_MEAN	.8538386	1.2458	
ROI_MEAN	.8377326	2.4515	

----- Variables not in the analysis after step 8 -----

Variable	Minimum Tolerance	Tolerance	F to enter	Rao's V
AXI_MEAN	.2458388	.8818842	.66569	
FON_MEAN	.1485238	.8823128	.57842	
COU_MEAN	.1257884	.8822928	.66469	

F statistics and significances between pairs of groups after step 8
 Each F statistic has 8 and 181.8 degrees of freedom.

Group	1	2	3	4
2	42.847 .0000			
3	185.99 .0000	26.787 .0000		
4	82.869 .0000	21.554 .0000	8.4698 .0000	
5	41.559 .0000	25.279 .0000	15.722 .0000	15.723 .0000

F level or tolerance or VIN insufficient for further computation.

Summary Table

Step	Action Entered	Vars Removed	Wilks' In Lambda	Sig.	Change in R ²	Ran's V	Sig.	in V	Sig.	Label
1	DIA_MEAN	1	.25265	.0000	556.18491	.0000	556.18491	.0000		
2	ARE_MEAN	2	.07876	.0000	1178.81878	.0000	613.98687	.0000		
3	SHO_MEAN	3	.06833	.0000	1276.75724	.0000	186.74626	.0000		
4	LON_MEAN	4	.06156	.0000	1516.97591	.0000	48.21867	.0000		
5	PER_MEAN	5	.05441	.0000	1347.72939	.0000	38.75349	.0000		
6	FOA_MEAN	6	.05215	.0000	1378.15874	.0000	22.42134	.0002		
7	ROU_MEAN	7	.04995	.0000	1391.34529	.0000	21.19455	.0003		
8	LON_MEAN	8	.04694	.0000	1488.87986	.0000	17.53377	.0015		

Classification Function Coefficients
 (Fisher's Linear Discriminant Functions)

TYPE	=	1	2	3	4	5
		SA	AF	KF	KP	KA
ARE_MEAN		-24.44865	-25.84194	-26.47615	-26.61851	25.72748
PER_MEAN		-739.7265	-739.4335	-741.9312	-744.5986	-739.4885
DIA_MEAN		3383.495	3418.243	3432.551	3453.681	3485.168
SHO_MEAN		-788.8721	-783.9312	-782.8828	-795.3596	-782.8199
LON_MEAN		88.37745	88.63999	87.21816	86.47639	93.68479
FOA_MEAN		7712.843	7776.576	7793.416	7789.316	7823.486
FOP_MEAN		42374.57	42423.81	42361.98	42381.43	42278.84
ROU_MEAN		83646.29	83719.99	83776.98	83894.26	83688.17
(constant)		-67787.36	-68891.88	-68186.59	-68242.68	-67911.41

Variable Label

ARE_MEAN
 PER_MEAN
 DIA_MEAN
 SHD_MEAN
 LON_MEAN
 FOA_MEAN
 FOP_MEAN
 ROU_MEAN

Classification Results -

Actual Group	No. of Cases	Predicted Group Membership				
		1	2	3	4	5
Group 1	54	52 96.3%	2 3.7%	0 .0%	0 .0%	0 .0%
Group 2	50	1 1.7%	52 89.7%	1 1.7%	4 6.9%	0 .0%
Group 3	40	0 .0%	4 10.0%	26 65.0%	8 20.0%	2 5.0%
Group 4	33	0 .0%	4 12.1%	6 18.2%	23 69.7%	0 .0%
Group 5	8	0 .0%	1 12.5%	1 12.5%	1 12.5%	5 62.5%

Percent of "grouped" cases correctly classified: 81.87%

Classification Processing Summary

193 Cases were processed.

0 Cases were excluded for missing or out-of-range group codes.

0 Cases had at least one missing discriminating variable.

193 Cases were used for printed output.

On groups defined by TYPE

Analysis number.. 2

Number of Canonical Discriminant Functions.. 4

List of the 11 Variables used..

Variable Label

ARE_MEAN
PER_MEAN
DIA_MEAN
SHO_MEAN
LON_MEAN
AXI_MEAN
FDA_MEAN
FDP_MEAN
FON_MEAN
COU_MEAN
ROU_MEAN

Classification Results -

Actual Group	No. of Cases	Predicted Group Membership				
		1	2	3	4	5
Group 1	54	53 98.1%	1 1.9%	0 .0%	0 .0%	0 .0%
Group 2	58	1 1.7%	53 91.4%	0 .0%	4 6.9%	0 .0%
Group 3	48	0 .0%	4 10.0%	26 65.0%	8 20.0%	2 5.0%
Group 4	33	0 .0%	4 12.1%	6 18.2%	23 69.7%	0 .0%
Group 5	8	0 .0%	1 12.5%	1 12.5%	1 12.5%	5 62.5%

Percent of "grouped" cases correctly classified: 82.90%

Classification Processing Summary

193 Cases were processed.

0 Cases were excluded for missing or out-of-range group codes.

0 Cases had at least one missing discriminating variable.

193 Cases were used for printed output.

LAMPIRAN IV.
DAFTAR NILAI VARIABEL MORFOFUNGSI SEL (71 KASUS)

NO_PA	TYPE	G0_G1	S	G2_M	DI	KECIL	INTER	BESAR_B	BESAR_TB	JMLTTK
8521299	4	91.8	7.4	.8	1.00	165	188	47	35	395
8521349	4	96.8	2.0	1.2	1.00	56	34	114	8	212
8621269	5	71.9	25.3	2.8	1.00	748	44	53	24	869
8621426	4	88.9	4.9	6.3	1.00	114	76	81	33	384
8720578	3	86.7	6.3	7.0	1.00	264	76	62	7	409
8720926	4	81.2	5.6	13.2	1.00	138	72	85	32	199
8721114	4	84.5	9.5	6.0	1.00	171	87	73	21	352
8721614	4	85.6	7.1	7.3	1.00	158	102	76	27	363
8920161	2	69.1	8.1	22.8	1.00	211	83	64	12	378
8920366	2	89.8	7.1	3.0	1.00	188	128	91	12	419
8921066	1	77.8	20.8	1.4	1.44	299	135	52	13	499
8921096	5	79.4	17.7	2.9	1.00	748	31	43	38	844
8922138	3	96.1	1.2	2.6	1.00	248	49	53	8	358
8922603	2	93.7	3.9	2.4	1.00	197	71	74	18	352
8922646	4	88.8	12.8	7.2	1.00	186	64	81	11	342
8923018	3	84.4	6.8	8.8	2.51	264	141	38	8	443
8923819	3	93.8	3.3	3.7	1.00	228	76	71	28	387
8923898	5	74.6	16.4	9.0	1.00	579	38	14	23	654
8924037	3	83.4	15.6	1.0	1.00	275	99	67	11	452
9011472	5	76.4	21.8	1.8	1.00	748	28	27	32	819
9014647	1	67.7	23.6	8.7	1.00	272	176	73	25	546
9014913	3	87.6	7.2	5.2	1.00	256	98	36	16	406
9015033	1	81.8	15.2	3.1	1.37	278	119	77	14	488
9015155	3	98.9	2.4	6.8	1.00	268	94	67	17	438
9015443	4	95.1	1.8	3.1	1.00	47	19	97	7	178
9015335	4	94.8	4.1	1.1	1.00	85	86	88	9	268
9015632	2	94.6	1.9	3.2	1.00	195	68	71	24	358
9015656	2	94.4	2.2	3.4	1.00	199	123	83	15	428
9110017	1	95.4	4.1	.6	1.00	258	41	58	4	353
9110241	1	97.4	.6	1.9	1.00	278	133	59	13	483
9110408	2	97.1	1.8	1.1	1.00	191	77	67	7	342
9110482	1	73.8	21.8	6.0	1.00	293	153	34	16	496
9110618	3	94.2	3.6	2.2	1.00	228	129	111	18	478
9110727	1	77.5	5.8	17.6	1.00	383	128	42	16	489
9110822	5	83.9	16.1	.8	1.00	492	136	48	8	684
9111092	3	92.3	5.6	2.1	1.00	286	93	38	7	336
9111589	3	69.8	24.2	6.0	1.47	295	78	56	9	438
9111895	3	88.9	3.2	7.8	1.23	247	143	43	17	458
9112198	1	97.4	1.4	1.2	1.00	265	128	76	27	488
9112235	2	98.1	.8	1.8	1.00	118	66	75	9	268
9112236	2	89.6	2.5	7.9	1.00	218	96	72	15	481
9112441	2	81.8	8.9	10.1	1.00	228	54	53	11	338
9112796	3	89.6	7.6	2.7	1.00	254	46	32	4	336
9112873	4	95.7	2.9	1.3	1.00	77	54	84	33	248
9112944	4	96.9	2.9	.2	1.00	69	28	188	8	285
9113268	2	95.7	1.2	3.1	1.00	282	124	69	15	418
9113389	3	96.3	1.2	2.5	1.00	266	127	17	12	422
9113488	3	92.8	2.7	5.3	1.00	199	123	83	15	428
9113629	1	78.8	18.6	18.7	1.00	298	115	68	18	491
9113727	2	88.4	5.6	5.9	1.00	199	125	91	19	434

NO_PA TYPE G0_G1 S G2_M DI KECIL INTER BESAR_B BESAR_TB JMLTTK

9114094	1	76.5	18.6	5.0	1.00	293	115	63	20	491
9114149	1	55.8	28.7	15.5	1.00	314	178	92	14	598
9114186	1	98.3	1.2	.5	1.00	282	159	80	19	540
9114228	1	68.0	17.0	15.0	1.00	310	160	65	23	550
9114323	3	93.4	5.5	1.0	1.00	262	58	57	14	391
9114342	1	79.2	3.1	17.7	1.14	279	115	43	15	452
9114360	3	83.1	13.9	2.9	1.00	282	47	37	15	381
9114533	4	75.0	22.2	2.0	1.57	204	67	75	9	435
9114962	1	96.2	1.6	2.3	1.00	260	62	53	7	382
9115156	3	96.1	2.4	1.6	1.00	248	119	71	31	469
9115203	2	95.4	2.0	2.7	1.00	196	51	61	10	318
9115512	5	81.4	15.9	2.7	1.00	413	121	37	19	590
9113503	2	97.1	1.7	1.7	1.00	186	181	99	20	406
9113619	2	87.3	7.7	4.9	1.00	193	50	55	21	319
9120707	4	85.5	13.7	.9	1.00	192	100	61	20	373
9121673	3	96.9	1.6	1.5	1.00	239	68	79	15	401
9123066	1	91.9	7.0	1.0	1.00	274	73	47	5	399
9123743	1	74.3	22.2	3.5	1.00	271	144	52	12	479
9210436	1	85.5	8.6	6.1	1.86	280	146	61	14	501
9210602	1	96.5	1.7	1.7	1.00	256	198	92	32	578
9213791	4	87.3	5.0	7.7	1.00	107	58	101	24	290

ANALISIS MULTIVARIAT DAN DISKRIMINAN VARIABEL MORFOFUNGSI SEL

nan G0_G1 S G2_M DI KECIL INTER BESAR_B BESAR_TB
by type(1,5)/pri signif (all)/disc/desig.

71 cases accepted.

0 cases rejected because of out-of-range factor values.

0 cases rejected because of missing data.

5 non-empty cells.

1 design will be processed.

***** ANALYSIS OF VARIANCE -- DESIGN *****

EFFECT .. TYPE

Multivariate Tests of Significance (S = 4, M = 1 1/2, N = 28 1/2)

Test Name	Value	Approx. F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F
Pillais	1.60837	5.21186	32.00	248.00	.000
Hotellings	8.33385	14.97345	32.00	238.00	.000
Wilks	.04996	8.58672	32.00	219.18	.000
Roots	.87836				

Eigenvalues and Canonical Correlations

Root No.	Eigenvalue	Pct.	Cum. Pct.	Canon Cor.
1	7.22895	86.65434	86.65434	.93721
2	.73821	8.85883	95.51317	.65169
3	.27669	3.32841	98.83358	.46554
4	.07720	1.16642	100.00000	.29764

Dimension Reduction Analysis

Roots	Wilks L.	F Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F	
1 TO 4	.04996	8.58672	32.00	219.18	.000
2 TO 4	.41870	2.99009	21.00	172.84	.000
3 TO 4	.71389	1.86686	12.00	122.00	.045
4 TO 4	.91141	1.20526	5.00	62.00	.317

Univariate F-tests with (4,66) D. F.

Variable	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
G0_G1	1300.50901	5142.85064	325.12725	77.92198	4.17247	.005
S	1219.93869	2800.96784	384.98467	42.43891	7.18644	.000
G2_M	78.45244	1422.56615	19.61311	21.55403	.98995	.463
D1	.17824	3.50153	.04256	.05305	.00228	.528
KECIL	1074585.29	187583.328	268646.323	2842.17163	94.52150	.000
INTER	35957.6922	92433.8571	8989.42384	1400.51299	6.41866	.000
BESAR_B	11945.6542	21592.2331	2986.41356	327.15505	9.12843	.000
BESAR_TB	611.68992	3888.67627	152.92248	58.91934	2.59545	.044

Averaged F-test with (32,528) D. F.

VARIABLES	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
1 to 8	1125699.39852	314867.98056	35178.18628	596.34087	58.98993	.000

I I I I I ANALYSIS OF VARIANCE -- DESIGN I I I I I

EFFECT .. CONSTANT

Multivariate Tests of Significance (S = 1, M = 3, N = 28 1/2)

Test Name	Value	Approx. F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F
Pillais	1.00000	7638850.37	8.00	59.00	.000
Hotellings	1835776.32	7638850.37	8.00	59.00	.000
Wilks	.00000	7638850.37	8.00	59.00	.000
Roys	1.00000				

Eigenvalues and Canonical Correlations

Root No.	Eigenvalue	Pct.	Cum. Pct.	Canon Cor.
1	1835776.32193	100.00000	100.00000	1.00000

Univariate F-tests with (1,66) D. F.

Variable	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
G0_G1	448939.743	5142.85064	448939.743	77.92198	5658.73385	.000
S	5509.84488	2800.96784	5509.84488	42.43891	129.83884	.000
G2_M	1251.84939	1422.56615	1251.84939	21.55403	58.87959	.000
D1	66.28489	3.50153	66.28489	.05305	1247.89833	.000
KECIL	5211983.98	187583.328	5211983.98	2842.17163	1833.88336	.000
INTER	480178.993	92433.8571	480178.993	1400.51299	342.85936	.000
BESAR_B	231557.538	21592.2331	231557.538	327.15505	707.79143	.000
BESAR_TB	17718.5822	3888.67627	17718.5822	58.91934	300.72689	.000

```
dsc group type(1,5)/var
  G0_G1 S G2_M DI KECIL INTER BESAR_B BESAR_TB
  /met rao/ana all/stat all.
```

Since ANALYSIS= was omitted for the first analysis all variables on the VARIABLES= list will be entered at level 1.

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

On groups defined by TYPE

71 (unweighted) cases were processed.
 0 of these were excluded from the analysis.
 71 (unweighted) cases will be used in the analysis.

Number of Cases by Group

TYPE	Number of Cases		Label
	Unweighted	Weighted	
1	14	14.0	SA
2	18	18.0	AF
3	19	19.0	KF
4	14	14.0	KP
5	6	6.0	KA
Total	71	71.0	

Group Means

TYPE	G0_G1	S	G2_M	DI	KECIL	INTER	BESAR_B	BESAR_TB
1	90.08714	3.95714	5.22857	1.00000	193.21429	86.92857	73.21429	14.28571
2	89.78556	6.35000	3.92778	1.12278	250.27778	92.00000	55.66667	13.55556
3	82.15789	11.57895	6.28947	1.09526	281.84211	130.00000	62.85263	15.73684
4	88.56429	7.22143	4.22143	1.04071	131.50000	73.92857	83.07143	19.78571
5	77.93333	18.86667	3.20000	1.00000	618.66667	65.00000	37.00000	22.66667
Total	86.68310	8.50784	4.81268	1.06465	255.18310	95.32394	64.66197	16.28169

Group Standard Deviations

TYPE	G0_G1	S	G2_M	DI	KECIL	INTER	BESAR_B	BESAR_TB
1	7.84969	2.89262	5.67668	.00000	26.85668	29.88282	13.68423	5.87526
2	6.67325	5.99944	2.49817	.36643	25.54386	32.62442	23.51228	6.27996
3	12.62697	9.41427	6.07252	.22574	17.58956	39.78693	16.52767	7.38177
4	6.87924	5.62346	3.88428	.15234	65.66787	41.43849	17.89918	18.92758
5	4.46393	3.84438	3.84434	.00000	145.66217	58.85597	14.43687	8.61781
Total	9.59416	7.57982	4.63867	.22983	134.27949	42.82715	21.88864	8.81816

Correlations which cannot be computed are printed as '.'

Wilks' Lambda (U-statistic) and univariate F-ratio
with 4 and 66 degrees of freedom

Variable	Wilks' Lambda	F	Significance
GO_G1	.79016	4.172	.0045
S	.67668	7.186	.0001
G2_M	.94773	.9100	.4634
DI	.95364	.0022	.5281
KECIL	.14862	94.52	.0000
INTER	.71994	6.419	.0002
BESAR_B	.64382	9.128	.0000
BESAR_TB	.06400	2.595	.0442

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

On groups defined by TYPE

Analysis number 1

Stepwise variable selection

Selection rule: Maximize Rao's V
 Maximum number of steps..... 16
 Minimum Tolerance Level..... .00100
 Minimum F to enter..... 1.0000
 Maximum F to remove..... 1.0000
 Minimum increase in Rao's V..... .00000

Canonical Discriminant Functions

Maximum number of functions..... 4
 Minimum cumulative percent of variance... 100.00
 Maximum significance of Wilks' Lambda.... 1.0000

Prior probability for each group is .20000

----- Variables not in the analysis after step 0 -----

Variable	Tolerance	Minimum Tolerance	F to enter	Rao's V
GO_G1	1.000000	1.000000	4.1725	16.68989
S	1.000000	1.000000	7.1864	28.74576
G2_M	1.000000	1.000000	.90995	
DI	1.000000	1.000000	.00220	
KECIL	1.000000	1.000000	94.521	378.0860
INTER	1.000000	1.000000	6.4187	25.67466
BESAR_B	1.000000	1.000000	9.1284	36.51374
BESAR_TB	1.000000	1.000000	2.5955	10.38182

.....

At step 8, BESAR_B was included in the analysis.

		Degrees of Freedom		Signif.	Between Groups
Milks' Lambda	.85411	6	4		66.8
Approximate F	11.6579		24		214.8
RAO'S V	537.0051		24		.0000 (APPROX.)

----- Variables in the analysis after step 8 -----

Variable	Tolerance	F to remove	Rao's V
S	.7098197	4.8573	
DI	.8532232	1.1599	
KECIL	.6227694	56.961	
INTER	.7288682	10.177	
BESAR_B	.9088378	1.1179	
BESAR_TB	.6877368	5.6578	

----- Variables not in the analysis after step 8 -----

Variable	Tolerance	Minimum Tolerance	F to enter	Rao's V
G0_G1	.2585385	.2346628	.91416	
G2_M	.9874849	.6225468	.92885	

F statistics and significances between pairs of groups after step 8
Each F statistic has 6 and 61.8 degrees of freedom.

Group	Group	1				2				3				4				
		AF	KF	SA	KP	AF	KF	SA	KP	AF	KF	SA	KP	AF	KF	SA	KP	
2	KF		2.4545															
			.8343															
3	SA		6.4784		3.8335													
			.0000		.8116													
4	KP		7.8692		16.228				23.718									
			.0000		.0000				.0000									
5	KA		45.293		36.961				32.444									68.289
			.0000		.0000				.0000									.0000

F level or tolerance or VIN insufficient for further computation.

Summary Table

Step	Action		Vars In	Milks'			Rao's V			Change in V		Sig. Label
	Entered	Removed		Lambda	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.	Sig.			
1	KECIL		1	.14862	.0000	378.88600	.0000	378.88600	.0000			
2	G0_G1		2	.12348	.0000	419.44371	.0000	41.35771	.0000			
3	INTER		3	.88986	.0000	452.58241	.0000	33.13878	.0000			
4	BESAR_TB		4	.86683	.0000	501.55555	.0000	48.97314	.0000			
5	DI		5	.86178	.0000	525.88453	.0000	24.24898	.0001			
6	S		6	.85498	.0000	539.71873	.0000	13.98628	.0076			
7		G0_G1	5	.85887	.0000	529.72294	.0000	-9.98779	.8486			
8	BESAR_B		6	.85411	.0000	537.88585	.0000	7.36211	.1179			

Classification Function Coefficients
(Fisher's Linear Discriminant Functions)

TYPE =	1	2	3	4	5
	SA	AF	KF	XP	KA
S	-.3554455	-.4101015	-.3440951	-.5029005E-01	-.6770652
D1	20.21162	20.02900	10.60601	24.09019	12.76406
KECIL	.1001205	.1224067	.1369107	.4077759E-01	.2000693
INTER	.5020054E-01	.6352247E-01	.9630105E-01	.3392252E-02	.9136010E-01
BESAR_B	.3075534	.2696706	.2921479	.3216342	.2094596
BESAR_TB	.7029915E-02	-.4693265E-01	-.1004645	.2062474	-.2197000
(constant)	-34.25517	-37.42055	-43.67318	-33.45010	-94.31305

Canonical Discriminant Functions

Function	Eigenvalue	Percent of Variance	Cumulative Percent	Canonical Correlation	: After Function	Wilks' Lambda	Chi-squared	D.F.	Significance
					: 0	.0541069	180.13	24	.0000
1*	7.11654	87.45	87.45	.9363732	: 1	.4391607	53.076	15	.0000
2*	.69861	8.58	96.04	.6413129	: 2	.7459615	18.904	8	.0154
3*	.25045	3.08	99.11	.4475335	: 3	.9327856	4.4879	3	.2134
4*	.07206	.89	100.00	.2592575	:				

* marks the 4 canonical discriminant functions remaining in the analysis.

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

On groups defined by TYPE

Analysis number.. 1

Number of Canonical Discriminant Functions.. 4

List of the 6 Variables used..

Variable Label

S
D1
KECIL
INTER
BESAR_B
BESAR_TB

Classification Results -

Actual Group	No. of Cases	Predicted Group Membership				
		1	2	3	4	5
Group SA	14	13 92.9%	0 .0%	0 .0%	1 7.1%	0 .0%
Group AF	18	5 27.8%	12 66.7%	1 5.6%	0 .0%	0 .0%
Group KF	19	0 .0%	6 31.6%	13 68.4%	0 .0%	0 .0%
Group KP	14	2 14.3%	1 7.1%	0 .0%	11 78.6%	0 .0%
Group YA	6	0 .0%	0 .0%	1 16.7%	0 .0%	5 83.3%

Percent of "grouped" cases correctly classified: 76.86%

Classification Processing Summary

71 Cases were processed.

0 Cases were excluded for missing or out-of-range group codes.

0 Cases had at least one missing discriminating variable.

71 Cases were used for printed output.

----- DISCRIMINANT ANALYSIS -----

On groups defined by TYPE

Analysis number.. 2

Number of Canonical Discriminant Functions.. 4

List of the 7 Variables used..

Variable Label

GO_G1
S
DI
KECIL
INTER
BESAR_B
BESAR_TB

Classification Results -

Actual Group		No. of Cases	Predicted Group Membership				
			1	2	3	4	5
Group SA	1	14	12 85.7%	1 7.1%	0 .0%	1 7.1%	0 .0%
Group AF	2	18	4 22.2%	13 72.2%	1 5.6%	0 .0%	0 .0%
Group XF	3	19	0 .0%	5 26.3%	14 73.7%	0 .0%	0 .0%
Group XP	4	14	1 7.1%	1 7.1%	0 .0%	12 85.7%	0 .0%
Group XA	5	6	0 .0%	0 .0%	1 16.7%	0 .0%	5 83.3%

Percent of "grouped" cases correctly classified: 78.87%

Classification Processing Summary

71 Cases were processed.

0 Cases were excluded for missing or out-of-range group codes.

0 Cases had at least one missing discriminating variable.

71 Cases were used for printed output.

clus S DI KECIL INTER BESAR_B BESAR_TB
 The raw data or transformation pass is proceeding.
 71 cases are written to the uncompressed active file.
 /meth baverage (kelas)/print cluster(2,9)/plot cond.

CLUSTER requires 13416 BYTES of workspace for execution.

***** HIERARCHICAL CLUSTER ANALYSIS *****

Data Information

71 unweighted cases accepted.
 0 cases rejected because of missing value.

Squared Euclidean measure used.

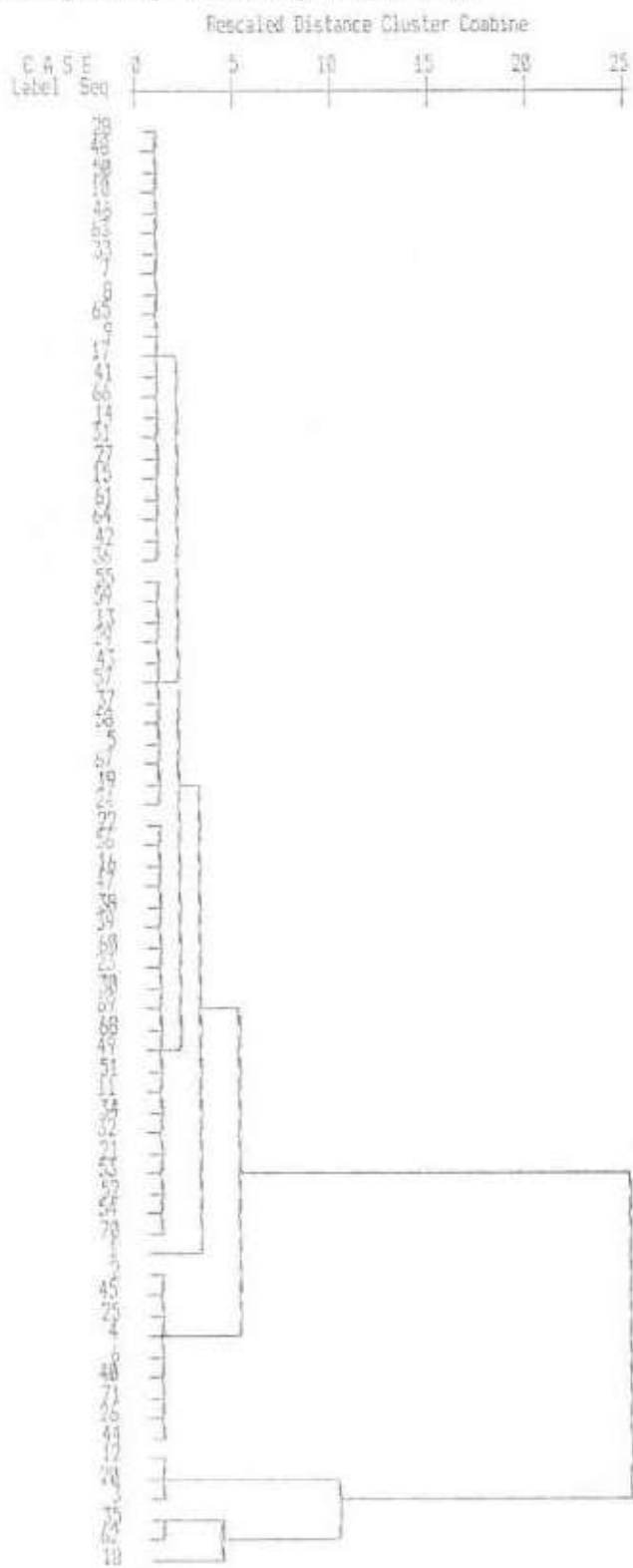
1 Agglomeration method specified.

Cluster Membership of Cases using Average Linkage (Between Groups)

Label	Case	Number of Clusters							
		9	8	7	6	5	4	3	2
	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2	2	2	2	2	2	2	1	1
	3	3	3	3	3	3	3	2	2
	4	2	2	2	2	2	2	1	1
	5	4	4	4	4	1	1	1	1
	6	2	2	2	2	2	2	1	1
	7	5	5	4	4	1	1	1	1
	8	5	5	4	4	1	1	1	1
	9	5	5	4	4	1	1	1	1
	10	5	5	4	4	1	1	1	1
	11	6	6	5	4	1	1	1	1
	12	3	3	3	3	3	3	2	2
	13	4	4	4	4	1	1	1	1
	14	5	5	4	4	1	1	1	1
	15	5	5	4	4	1	1	1	1
	16	6	6	5	4	1	1	1	1
	17	5	5	4	4	1	1	1	1
	18	7	7	6	5	4	4	3	2
	19	4	4	4	4	1	1	1	1
	20	3	3	3	3	3	3	2	2
	21	6	6	5	4	1	1	1	1
	22	6	6	5	4	1	1	1	1
	23	6	6	5	4	1	1	1	1
	24	4	4	4	4	1	1	1	1
	25	2	2	2	2	2	2	1	1
	26	2	2	2	2	2	2	1	1
	27	5	5	4	4	1	1	1	1
	28	5	5	4	4	1	1	1	1
	29	4	4	4	4	1	1	1	1
	30	6	6	5	4	1	1	1	1
	31	5	5	4	4	1	1	1	1
	32	6	6	5	4	1	1	1	1
	33	5	5	4	4	1	1	1	1
	34	6	6	5	4	1	1	1	1
	35	8	8	7	6	5	4	3	2
	36	5	5	4	4	1	1	1	1
	37	4	4	4	4	1	1	1	1
	38	6	6	5	4	1	1	1	1
	39	6	6	5	4	1	1	1	1
	40	2	2	2	2	2	2	1	1
	41	5	5	4	4	1	1	1	1
	42	5	5	4	4	1	1	1	1
	43	4	4	4	4	1	1	1	1
	44	2	2	2	2	2	2	1	1
	45	2	2	2	2	2	2	1	1
	46	5	5	4	4	1	1	1	1
	47	6	6	5	4	1	1	1	1

Label	Case	9	8	7	6	5	4	3	2
48	5	5	4	4	1	1	1	1	1
49	6	6	5	4	1	1	1	1	1
50	5	5	4	4	1	1	1	1	1
51	6	6	5	4	1	1	1	1	1
52	6	6	5	4	1	1	1	1	1
53	6	6	5	4	1	1	1	1	1
54	6	6	5	4	1	1	1	1	1
55	4	4	4	4	1	1	1	1	1
56	6	6	5	4	1	1	1	1	1
57	4	4	4	4	1	1	1	1	1
58	4	4	4	4	1	1	1	1	1
59	4	4	4	4	1	1	1	1	1
60	6	6	5	4	1	1	1	1	1
61	5	5	4	4	1	1	1	1	1
62	9	8	7	6	5	4	3	2	1
63	5	5	4	4	1	1	1	1	1
64	5	5	4	4	1	1	1	1	1
65	5	5	4	4	1	1	1	1	1
66	5	5	4	4	1	1	1	1	1
67	4	4	4	4	1	1	1	1	1
68	6	6	5	4	1	1	1	1	1
69	6	6	5	4	1	1	1	1	1
70	6	6	5	4	1	1	1	1	1
71	2	2	2	2	2	2	1	1	1

Dendrogram using Average Linkage (Between Groups)



***** QUICK CLUSTER *****

Initial Cluster Centers.

Cluster	S	DI	KECIL	INTER	BESAR_B	BESAR_TB
1	7.4000	1.0000	165.0000	188.0000	47.0000	35.0000
2	1.0000	1.0000	47.0000	19.0000	97.0000	7.0000
3	25.3000	1.0000	748.0000	44.0000	53.0000	24.0000
4	16.1000	1.0000	492.0000	136.0000	46.0000	8.0000
5	13.9000	1.0000	282.0000	47.0000	37.0000	15.0000
6	26.7000	1.0000	314.0000	178.0000	92.0000	14.0000
7	16.4000	1.0000	579.0000	38.0000	14.0000	23.0000
8	1.7000	1.0000	186.0000	181.0000	99.0000	28.0000

Classification Cluster Centers.

Cluster	S	DI	KECIL	INTER	BESAR_B	BESAR_TB
1	7.4000	1.0000	165.0000	188.0000	47.0000	35.0000
2	3.2895	1.0000	54.6214	27.6817	98.4582	8.6782
3	24.1679	1.0000	746.7502	41.4759	58.7685	24.8583
4	16.8750	1.0000	484.1808	134.6364	47.8833	8.8462
5	9.8383	1.8191	271.5170	59.9284	44.8819	12.8274
6	19.4713	1.2325	297.6631	168.8388	76.8679	14.8485
7	16.4000	1.0000	579.0000	38.0000	14.0000	23.0000
8	4.3751	1.0000	172.3693	93.1822	88.6333	28.6851

Final Cluster Centers.

Cluster	S	DI	KECIL	INTER	BESAR_B	BESAR_TB
1	7.4000	1.0000	165.0000	188.0000	47.0000	35.0000
2	3.1167	1.0000	73.5000	46.5000	97.3333	14.8333
3	21.6800	1.0000	742.6667	31.6667	41.0000	28.6667
4	16.0000	1.0000	452.5000	128.5000	42.5000	13.5000
5	7.8588	1.0694	263.2941	73.1765	52.0000	18.5294
6	12.8333	1.1694	288.1667	143.4444	62.7778	18.0000
7	16.4000	1.0000	579.0000	38.0000	14.0000	23.0000
8	4.9783	1.0000	186.1304	98.6522	74.9565	17.8878

Analysis of Variance.

Variable	Cluster MS	DF	Error MS	DF	F	Prob
S	197.3997	7	41.8986	63.0	4.7123	.000
DI	.8616	7	.0514	63.0	1.1975	.317
KECIL	174836.4736	7	608.1477	63.0	287.4982	.000
INTER	13008.1072	7	592.6159	63.0	21.9583	.000
BESAR_B	2453.1489	7	259.7762	63.0	9.4433	.000
BESAR_TB	216.3293	7	47.3978	63.0	4.5641	.000

Number of Cases in each Cluster.

Cluster	unweighted cases	weighted cases
1	1.0	1.0
2	6.0	6.0
3	3.0	3.0
4	2.0	2.0
5	17.0	17.0
6	18.0	18.0
7	1.0	1.0
8	23.0	23.0
Missing	0	
Total	71.0	71.0

Crosstabulation: TYPE By KEL

KEL →	Count									Row Total	
		1	2	3	4	5	6	7	8		
TYPE											
SA	1.00					1				13	14 19.7
AF	2.00					11	3			4	18 23.4
AF	3.00					4	15				19 24.8
KP	4.00	1	6			1				6	14 19.7
KA	5.00			3	2				1		6 8.5
Column Total		1	6	3	2	17	18		1	23	71
Total		1.4	8.5	4.2	2.8	23.9	25.4		1.4	32.4	100.0

Chi-Square	D.F.	Significance	Min E.F.	Cells with E.F. < 5
164.31741	20	.0000	.085	38 OF 48 (79.17%)

Statistic	Symmetric	With TYPE Dependent	With KEL Dependent
Lambda	.50000	.63462	.52083
Uncertainty Coefficient	.56197	.57442	.56005
Somers' D	-.38786	-.39109	-.38391
Eta		.74717	.58746

Statistic	Value	Significance
Cramer's V	.76865	
Contingency Coefficient	.83563	
Kendall's Tau B	-.38788	.0000
Kendall's Tau C	-.37393	.0000
Pearson's R	-.55131	.0000
Gamma	-.44615	

Number of Missing Observations = 0

ANALYSIS PLOIDI DNA

Crosstabulation: PLOIDI (FLOWSITOMETRI) By DIAGNOSIS

		Count	Exp Val	Row Pct	Col Pct	Tot Pct	Residual	
DIAGNOSIS	PLOIDI	SA	AF	KF	XP	KA		Row Total
	1.00	14	15	15	15	6		63
		12.4	16.8	16.9	12.4	5.3		88.7%
		22.2%	23.8%	23.8%	20.6%	9.5%		
		100.0%	83.3%	78.9%	92.9%	100.0%		
		19.7%	21.1%	21.1%	18.3%	8.5%		
		1.6	-1.8	-1.9	.6	.7		
	2.00	8	3	4	1	8		8
		1.6	2.0	2.1	1.6	.7		11.3%
		.8%	37.5%	58.8%	12.5%	.8%		
		.8%	16.7%	21.1%	7.1%	.8%		
		.8%	4.2%	5.6%	1.4%	.8%		
		-1.6	1.8	1.9	-.6	-.7		
Column Total		14	18	19	14	6		71
		19.7%	25.4%	26.8%	19.7%	8.5%		100.0%

Chi-Square: 5.12227 D.F.: 4 Significance: .2758 Min E.F.: .676 Cells with E.F. < 5: 5 OF 18 (58.8%)

Statistic	Symmetric	With FLOWSIT Dependent	With DIAGNOSIS Dependent
Lambda	.00000	.00000	.00000
Uncertainty Coefficient	.05193	.14827	.03187
Sowers' D	.01459	.00916	.03571
Eta		.26860	.00923

Statistic	Value	Significance
Cramer's V	.26860	
Contingency Coefficient	.25948	
Kendall's Tau B	.01889	.4333
Kendall's Tau C	.01428	.4333
Pearson's R	.00923	.4696
Gama	.04663	

Number of Missing Observations = 0

ANALYSIS SPF

Crosstabulation: SPF By DIAGNOSIS

		Count	Exp Val	Row Pct	Col Pct	Tot Pct	Residual	Row Total
DIAGNOSIS	SPF	SA	AF	KF	KP	KA		
	< 10%	14	15	18	11	8		58
		9.9	12.7	13.4	9.9	4.2		78.4%
		28.8%	38.8%	28.8%	22.8%	.8%		
		188.8%	83.3%	52.6%	78.6%	.8%		
		19.7%	21.1%	14.1%	15.5%	.8%		
		4.1	2.3	-3.4	1.1	-4.2		
	> 10%	8	3	9	3	6		21
		4.1	5.3	5.6	4.1	1.8		29.6%
		.8%	14.3%	42.9%	14.3%	28.6%		
		.8%	16.7%	47.4%	21.4%	100.0%		
		.8%	4.2%	12.7%	4.2%	8.5%		
		-4.1	-2.3	3.4	-1.1	4.2		
Column Total		14	18	19	14	6		71
		19.7%	25.4%	26.8%	19.7%	8.5%		100.0%

Chi-Square	D.F.	Significance	Min E.F.	Cells with E.F. < 5
24.93974	4	.0001	1.775	4 DF 18 (.48.8%)

Statistic	Symmetric	With PROLIF Dependent	With DIAGNOSIS Dependent
Lambda	.15868	.28571	.89615
Uncertainty Coefficient	.19849	.33832	.13256
Somers' D	.37827	.28411	.53143
Eta		.59268	.45171

Statistic	Value	Significance
Cramer's V	.59268	
Contingency Coefficient	.58985	
Kendall's Tau B	.38857	.0002
Kendall's Tau C	.44277	.0002
Pearson's R	.45171	.0000
Gamma	.63265	

Number of Missing Observations = 0

LAMPIRAN V

KASUS "SCILIMAGE DNA CYTOMETRI"

NO_PA	TIPE	DI	G0_G1	S	G2_M
8521355	4	1	67.3	10.6	22.0
8720578	1	1.629	80.1	19.9	10.5
8721114	4	1	98.8	01.0	00.2
8721614	4	1	98.5	01.1	00.4
8920005	2	1	87.8	00.0	02.2
8921096	5	1	86.9	09.6	03.6
8921066	1	1	99.1	00.0	00.9
8922138	1	1	95.0	05.0	00.0
8923819	1	1	93.8	00.0	06.2
8924037	1	1	93.0	00.0	07.0
9014647	2	1.242	89.4	10.6	00.0
9015443	4	1	95.8	00.0	04.2
9015535	4	1	87.2	00.0	12.8
9015632	4	1	96.5	03.5	00.0
9110017	2	1	98.9	01.1	00.0
9110241	2	1	87.6	01.5	10.9
9110482	2	1.497	94.2	00.0	05.8
9110618	1	1	94.0	01.3	04.7
9111092	1	1	94.7	00.6	04.7
9112190	2	1	94.7	01.5	03.9
9112441	3	1	88.9	10.1	01.0
9112873	4	1	94.0	03.9	02.1
9112944	4	1	93.7	03.3	02.9
9113389	1	1	97.2	02.8	00.0
9113503	3	1	92.2	00.0	07.8
9113629	2	1.127	91.0	08.6	00.4
9114149	2	1.160	87.6	12.4	00.0
9114323	1	1	99.5	00.4	00.0
9114342	2	1	99.3	00.5	00.2
9114533	4	1	94.3	01.1	04.5
9115203	3	1	93.6	02.8	03.6
9123066	2	1	98.9	01.1	00.0
9210436	2	1	94.9	01.8	03.3
9210602	2	1	96.5	01.3	02.2
9214008	2	1	91.2	06.8	02.1
9214667	2	1	95.3	03.2	01.5
9222634	1	1	97.0	00.0	03.0
9230408	2	1.262	67.7	32.3	00.0
9113619	3	1	99.1	00.9	00.0

ANALISIS MULTIVARIAT

man DI G0_G1 S G2_M
by type(1,5)/pri signif (all)/disc/design.

39 cases accepted.
0 cases rejected because of out-of-range factor values.
0 cases rejected because of missing data.
5 non-empty cells.

1 design will be processed.

***** ANALYSIS OF VARIANCE -- DESIGN *****

EFFECT .. TYPE

Multivariate Tests of Significance (S = 4, M = -1/2, N = 14 1/2)

Test Name	Value	Approx. F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F
Pillais	.39817	.93964	16.00	136.00	.526
Hotellings	.50038	.92258	16.00	118.00	.546
Wilks	.64189	.93347	16.00	95.34	.534
Rays	.25882				

Eigenvalues and Canonical Correlations

Root No.	Eigenvalue	Pct.	Cum. Pct.	Canon Cor.
1	.34921	69.78783	69.78783	.50875
2	.10818	21.61957	91.40740	.31244
3	.03545	7.09509	98.49249	.18504
4	.00754	1.50751	100.00000	.08653

Dimension Reduction Analysis

Roots	Wilks L.	F Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F	
1 TO 4	.64189	.93347	16.00	95.34	.534
2 TO 4	.86496	.53253	9.00	78.83	.847
3 TO 4	.95853	.35314	4.00	66.00	.841
4 TO 4	.99251	.25647	1.00	34.00	.616

Univariate F-tests with (4,34) D. F.

Variable	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
DI	.85593	.66143	.01398	.01945	.71879	.585
G0_G1	83.65888	1946.15639	20.91452	57.23989	.36538	.832
S	91.07455	1487.54285	22.76864	43.75126	.52041	.721
G2_M	62.04188	786.69555	15.51047	20.78516	.74623	.567

 Averaged F-test with (16,136) D. F.

VARIABLES	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
1 to 4	236.83844	4141.85621	14.88198	38.44894	.48612	.958

 ! ! ! ! ! ANALYSIS OF VARIANCE -- DESIGN ! ! ! ! !

EFFECT .. CONSTANT

Multivariate Tests of Significance (S = 1, M = 1, N = 14 1/2)

Test Name	Value	Approx. F	Hypoth. DF	Error DF	Sig. of F
Pillais	.99914	9883.86121	4.00	31.00	.000
Hotellings	1161.68532	9883.86121	4.00	31.00	.000
Wilks	.00066	9883.86121	4.00	31.00	.000
Roys	.99914				

 Eigenvalues and Canonical Correlations

Root No.	Eigenvalue	Pct.	Cum. Pct.	Canon Cor.
1	1161.68532	100.00000	100.00000	.99957

 Univariate F-tests with (1,34) D. F.

Variable	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
D1	17.35187	.66143	17.35187	.01945	891.95621	.000
G0_G1	137387.357	1946.15639	137387.357	57.23989	2400.28286	.000
S	386.84321	1487.54285	386.84321	43.75126	8.82359	.005
G2_M	212.59668	786.69555	212.59668	28.78516	18.22829	.003

 Averaged F-test with (4,136) D. F.

VARIABLES	Hypoth. SS	Error SS	Hypoth. MS	Error MS	F	Sig. of F
1 to 4	138883.34844	4141.85621	34500.83711	38.44894	1133.87176	.000

RIWAYAT HIDUP

DATA PRIBADI

Nama lengkap : Tjahjono
N.I.P. : 130 368 076
Tempat/tanggal lahir : Kendal, 14 Mei 1945
Agama : Islam
Status perkawinan : Kawin
Nama Isteri : dr. Hj. Siti Ruskamtini, DSM
Jumlah Anak : 3 (tiga) orang.
Nama Anak : 1. Irawan
2. Erwin Kresnoadi
3. Irastri Anggraini
Pangkat/golongan : Lektor Kepala / Gol. IV C
Jabatan : Ketua Bagian Patologi Anatomi FK Undip

RIWAYAT PENDIDIKAN

1. Pendidikan Dasar dan Menengah :
Tahun 1957 : Tamat Sekolah Dasar (SD Negeri 3, Weleri).
Tahun 1962 : Tamat Sekolah Menengah Pertama (SMP Negeri 1, Kendal).
Tahun 1964 : Tamat Sekolah Menengah Atas (SMAB Negeri I Semarang),
2. Pendidikan Tinggi:
Tahun 1974 : Lulus Dokter, Fakultas Kedokteran Undip.
Tahun 1978 : Dokter Spesialis Patologi Anatomi, F.K. Undip
3. Pendidikan Tambahan bidang Sitologi, Imunohistokimia dan Sitometri DNA:
 - 3.1 Nasional
Tahun 1982 : Program Pendidikan Sitologi diselenggarakan FK

Universitas Airlangga bekerjasama dengan *The Royal Australian College of Obstetric Gynaecologist (RACOG)* Australia.

- Tahun 1984 : Penataran Sitologi 1984 di Pandaan Jawa Timur atas kerjasama FK Universitas Airlangga dengan RACOG Australia.
- Tahun 1986 : Kursus sitologi diselenggarakan FK Universitas Indonesia bekerjasama dengan RACOG Australia
- Tahun 1988 : *The National Course on New Techniques and Developments in Diagnostic Cytopathology*, FK UI- IAPI.
- Tahun 1988 : *Course in Cytology, Indonesian Training Programme* diselenggarakan oleh FK Universitas Airlangga bekerjasama dengan The RACOG Australia, Surabaya
- Tahun 1990 : Kursus Teknik Imunohistokimia, FK Universitas Airlangga Surabaya.
- Tahun 1991 : Lokakarya Prosesing Jaringan dan Imunohistokimia, FK Universitas Indonesia bekerja sama dengan *Australasian Division of the International Academy of Pathology* dan *Institute of Medical and Veterinary Science* Adelaide Australia.
- Tahun 1992 : *The UICC Advanced Clinical Oncology Course*, Jakarta.
- Tahun 1992 : *Workshop on electroforesis, blotting and DNA sequencing*, PAU Bioteknologi UGM Yogyakarta.
- Tahun 1993 : Kursus *Genetic awareness for the physician*, diselenggarakan *Academic Working group SUDR* dengan FK Undip, Semarang.
- Tahun 1994 : *Advanced course in Endocrine and Neuropathology*, diselenggarakan *The International Academy of Pathology Australasia division* dengan FK-UI, Jakarta

Tahun 1994 : Kursus *Imunobiologi dan Imunologi Klinik*, diselenggarakan *Academic Working Group SUDR* dan FK Undip, Semarang

3.2. Internasional

Tahun 1985 : *The 13th International Tutorial on Clinical Cytology*, diselenggarakan oleh *The Australian Society of Cytology* bekerjasama dengan *The International Academy of Cytology*, Sydney

Tahun 1986 : *First Course of Standardization and Quantitation of Diagnostic Staining in Cytology*, Breda The Netherlands.

Tahun 1988 : *The 31th International Tutorial on Clinical Cytology* diselenggarakan oleh *The American Society of Cytology* bekerjasama dengan *The International Academy of Cytology*, Chicago USA.

Tahun 1992 : Training DNA flowcytometri, *First Department of Pathology Fukuoka University*, Jepang.

Tahun 1993 : Training pengukuran morfometri dan *static DNA cytometry*, *Department of Pathology Vrije Universiteit Amsterdam*, Belanda.

Tahun 1992 : Lulus ujian *The International Board of Cytopathology Examination* diselenggarakan oleh *The International Academy of Cytology*, Melbourne Australia.

RIWAYAT PEKERJAAN

Tahun 1972 : Mulai bekerja sebagai Asisten Ahli Madya Golongan III/a

Tahun 1976 : Asisten Ahli Madya Golongan III/b

Tahun 1978 : lektor Muda Golongan III/c

Tahun 1981 : Lektor Madya Golongan III/d

Tahun 1984 : Lektor Golongan IV/a

Tahun 1988 : Lektor Kepala Madya Golongan IV/b

Tahun 1993 : Lektor Kepala Golongan IV/c

RIWAYAT JABATAN STRUKTURAL

Tahun 1983 : Sekretaris Program Studi Patologi Anatomi - PPDS-1 - FK Undip

Tahun 1987 : Ketua Program Studi Patologi Anatomi - PPDS-1, FK Undip

Tahun 1994 : Ketua Bagian Patologi Anatomi FK Undip

KEANGGOTAAN PROFESI

1. Tingkat Nasional

Tahun 1974 : Ikatan Dokter Indonesia

Tahun 1974 : Ikatan Ahli Patologi Indonesia

Tahun 1987 : Perkumpulan Patologi Serviks dan Kolposkopi Indonesia

Tahun 1989 : Perhimpunan Onkologi Indonesia

2. Tingkat Internasional

Tahun 1992 : *Fellow of the International Academy of Cytology*

Tahun 1993 : *Member of the Papanicolaou Society of Cytopathology*

KARYA ILMIAH

1. Sebagai Penulis Utama

Karya Ilmiah : 10 makalah

Karya Penelitian : 12 makalah

2. Sebagai Penulis Pembantu

Karya Ilmiah : 10 makalah

Karya Penelitian : 11 makalah

DAFTAR KARYA ILMIAH

1. Tingkat Nasional

1.1. Sebagai penulis utama :

- 1.1.1 "Pengertian neoplasma untuk mendalami ICD", dipresentasikan pada Penataran Penata Catatan Medik tingkat Nasional angkatan ke-XIII di RS dr Kariadi Semarang, 1985.
- 1.1.2. "Displasia dan konsep CIN", Ceramah Patologi FK Undip/RS dr Kariadi, 1984.
- 1.1.3. "Evaluasi gambaran mikroskopik villi choralis pada abortus", Ceramah Patologi FK Undip/RS dr Kariadi Semarang 1985.
- 1.1.4. "Dasar-dasar pemeriksaan sitologi sputum", dipresentasikan pada Program Afiliasi Bagian Patologi Anatomi FK Universitas Sebelas Maret - FK Undip, Surakarta 1986.
- 1.1.5. "Studi perbandingan pemeriksaan sitologi sputum di RS dr Kariadi dan di RS St Elisabeth Semarang", dipresentasikan pada Pertemuan Ilmiah Regional IAPI se Jateng/DIY, Yogyakarta 1986.
- 1.1.6. "Biopsi aspirasi transtorakal", dipresentasikan pada Pertemuan Ilmiah Regional IAPI se Jateng/DIY, Yogyakarta 1986.
- 1.1.7. "Evaluasi sitologi aspirasi kelenjar Tiroid di Semarang", dipresentasikan pada Kongres Nasional ke-IX IAPI, Jakarta 1987.
- 1.1.8. "Biopsi aspirasi pada tumor ganas", dipresentasikan pada Simposium Onkologi Medik FK Universitas Andalas, Padang, 1-7-1989
- 1.1.9. "Ketepatan diagnosis potong beku di laboratorium patologi FK Undip/RS Dr Kariadi Semarang, evaluasi selama 2 tahun (1986-1987)" dipresentasikan pada Kongres Nasional ke-1 Perhimpunan Onkologi Indonesia, Jakarta, Oktober 1989.
- 1.1.10 "Epidemiologi dan gambaran patologi anatomi karsinoma tiroid, evaluasi selama 4 tahun (1985-1988)", dipresentasikan pada Seminar Nasional Tiroid dalam rangka Kongres Nasional ke-1

Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia, Semarang 1991.

- 1.1.11 "Trend kanker paru pada penduduk Kodya Semarang", dipresentasikan pada Kongres Ikatan Ahli Patologi Indonesia ke-XI, Surabaya 1990
- 1.1.12 "Minimal incidence rate kanker mamma pada penduduk Kodya Semarang, penelitian berdasar ASCAR dan ASR selama 3 tahun (1987-1989)", Kongres Nasional ke-XI Ikatan Ahli Patologi Indonesia, Surabaya 1990
- 1.1.13 "ASR kanker ovarium di Semarang", Kongres Nasional ke-XI Ikatan Ahli Patologi Indonesia, Surabaya 1990
- 1.1.14 *The Bethesda system*, Kongres Nasional ke-XI Ikatan Ahli Patologi Indonesia, Surabaya 1990
- 1.1.15 "Biopsi aspirasi pada kelenjar tiroid", dipresentasikan pada Kursus pengambilan FNAB, FK Universitas Airlangga, Surabaya 1991.
- 1.1.16 "Pemeriksaan morfometri pada sediaan aspirasi jarum halus kelenjar tiroid", dipresentasikan pada Kongres Nasional ke-XII Ikatan Ahli Patologi Indonesia, Yogyakarta 1993
- 1.1.17 Peran *fine needle aspiration biopsy* pada diagnosis tumor tiroid, dipresentasikan pada Simposium Nasional Tumor Tiroid dalam rangka Kongres Nasional ke-III Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni), Semarang 1993.
- 1.1.18 Analisis flowsitometri ADN pada neoplasma kelenjar tiroid, dipresentasikan pada Pertemuan Regional Ikatan Ahli Patologi Indonesia Jawa Tengah-DIY, Semarang 7 Mei 1994
- 1.1.19 Kelainan rongga mulut di bagian Patologi Anatomik FK Undip/RSUP dr. Kariadi; dipresentasikan pada Penataran Dokter Ahli Bedah Mulut, Semarang, 1995

1.2. Sebagai penulis pembantu

- 1.2.1 "Pemeriksaan sitologi keganasan pada cairan pleura", Program Afiliasi Bagian PA FK UNS-FK Undip, Surakarta 1985.
- 1.2.2 "Kesulitan-kesulitan diagnosis sitologi sputum", Program Afiliasi Bagian PA FK UNS-FK Undip, Surakarta 1985.
- 1.2.3 "Pemeriksaan potong basah sebagai bagian diagnosis histopatologi", Program Afiliasi FK UNS-FK Undip, Surakarta 1986.
- 1.2.4 "Mikroangiopati diabetika", Ceramah Klinik RS dr Kariadi/FK Undip Semarang, 1986.
- 1.2.5 "Beberapa pengertian dasar sitologi dalam hubungannya dengan kolposkopi", Ceramah Patologi FK Undip/RS dr Kariadi Semarang 1986.
- 1.2.6 "Pengamatan sitologi aspirasi jarum halus hati pada kasus-kasus hepatoma di FK Undip/RS dr Kariadi", Kongres Nasional ke-IX IAPI Jakarta 1987.
- 1.2.7 "Karsinoma lidah di RS dr Kariadi Semarang", Kongres Nasional ke-IX IAPI Jakarta 1987.
- 1.2.8 "Tumor Wilms di RS dr Kariadi Semarang", Kongres Nasional ke-IX IAPI Jakarta 1987.
- 1.2.9 "Histiositosis X", Maj Kedokter Diponegoro, 2: 1987.
- 1.2.10 *Age standardized cancer ratio* pada penduduk Kotamadya Semarang (1986-1988), Kongres Nasional ke-I Perhimpunan Onkologi Indonesia, Jakarta 1990.
- 1.2.11 "Gambaran klinik dan patologi anatomi struma non-toksik pada anak secara biopsi aspirasi jarum halus", Kongres Nasional Ilmu Kesehatan Anak, Ujung Pandang 1990.
- 1.2.12 "Papilomatosis konjungtiva difusa", Maj. Kedokter. Diponegoro No. 2, 1990.

- 1.2.13 *Fine needle aspiration biopsi of the thyroid, experiences and pitfalls*, Seminar Nasional Sitologi dalam rangka Konas XI IAPI, Surabaya 1990.
- 1.2.14 "Maskulinovoblastoma", Kongres Nasional ke-XI Ikatan Ahli Patologi Indonesia, Surabaya 1990.
- 1.2.15 "Pengamatan sediaan hapus vagina pada anggota Dharma Wanita dan karyawan RS Dr.Kariadi Semarang", Maj Kedokter Diponegoro No. 4, Supl. 1990.
- 1.2.16 "Limfoma maligna pada penyakit Hashimoto", Maj. Kedokter. Diponegoro No. 4 Supl. 1990
- 1.2.17 "Kandida pada sediaan hapus vagina di Lab. PA FK Undip, Lembaga penelitian Universitas Diponegoro, 1992.
- 1.2.18 "Studi banding biopsi aspirasi jarum halus dengan diagnosis potong beku di RS Dr. Kariadi, Semarang", Kongres Nasional ke-XII Ikatan Ahli Patologi Indonesia, Yogyakarta 1993.
- 1.2.19 "Peningkatan kualitas dan jangkauan pemeriksaan serta klasifikasi diagnosis Pap Smir", Seminar Nasional Pap Smir, Yogyakarta 1993.

2. Tingkat Internasional

2.1. Sebagai penulis utama :

- 2.2.1 "Diktyoma", *The XIth Congress Asia Pacific Academy of Ophthalmology*, Kuala Lumpur Malaysia, 1987.
- 2.2.2 *The value and limitation of fine needle aspiration biopsy of the thyroid nodule, The XI International Congress of Cytology*, Melbourne Australia, 1992
- 2.2.3 *The profile of thyroid cancer in Semarang, Indonesia, The XX International Congress of the International Academy of Pathology*, Hong Kong 1994

2.2 Sebagai penulis pembantu

2.2.1 *Cancer incidence in Semarang (Central Java), Indonesia (1980-1981), The 7th Asia and Pacific Cancer Conference, Jakarta 1985, Dalam: Arjatmo Tjokronegoro, Himawan, Jusuf, Susworo, Azis, Djaharia eds. Cancer in Asia and Pacific, Yayasan Kanker Indonesia, Jakarta 1988.*

2.2.2 *Pediatric's eye tumor in Dr. Kariadi Hospital, Semarang Indonesia, The 10th Afro-Asian Congress of Ophthalmology, Jakarta 1992.*

LAIN-LAIN KEGIATAN

1. Lokakarya proses belajar mengajar (WEM-WES) di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, 1978
2. Lokakarya Evaluasi Pendidikan di F.K. Undip, 1980 dan 1984
3. Lokakarya Pembinaan dan Penyelenggaraan Evaluasi Kurikulum di FK Universitas Diponegoro, Semarang 1981
4. Lokakarya Peningkatan Efisiensi Perkuliahan, FK Undip 1981
5. Lokakarya Penyusunan Kurikulum Baru FK Undip, 1982
6. Penataran P-4, tipe A di Semarang, 1982
7. Lokakarya Metodologi Penelitian Biomedis Reproduksi Manusia, FK Undip 1984.
8. Akta Mengajar V di Semarang, 1984
9. Penataran Rekonstruksi Kuliah Universitas Diponegoro, 1989
10. Kursus Persiapan Program Doktor, UGM Yogyakarta 1989
11. Seminar "Kiat menuju Program Doktor", Perdami-FK Undip, Semarang 1993