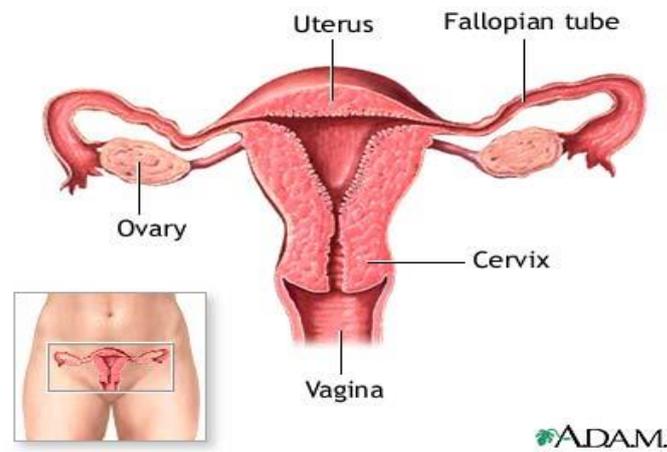


II. TINJAUAN PUSTAKA

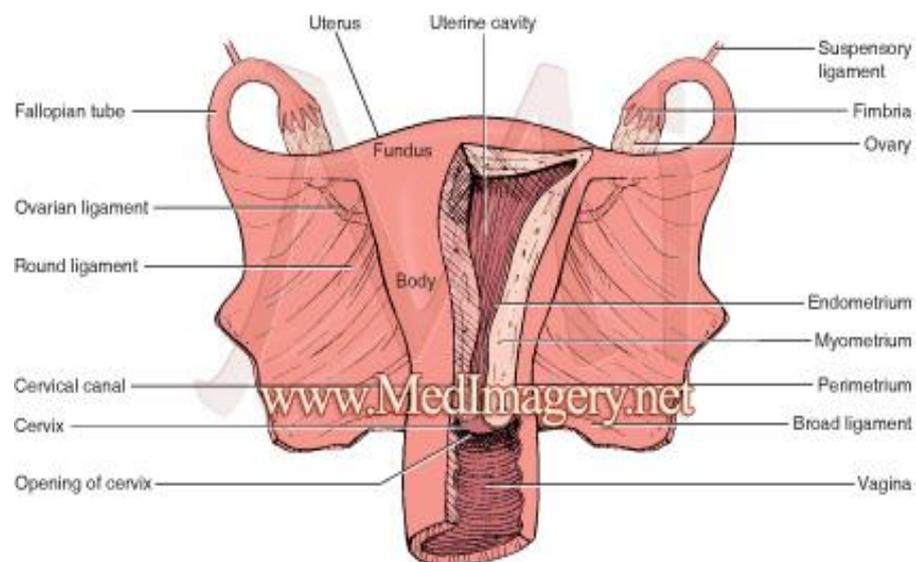
A. Serviks

1. Anatomi Serviks

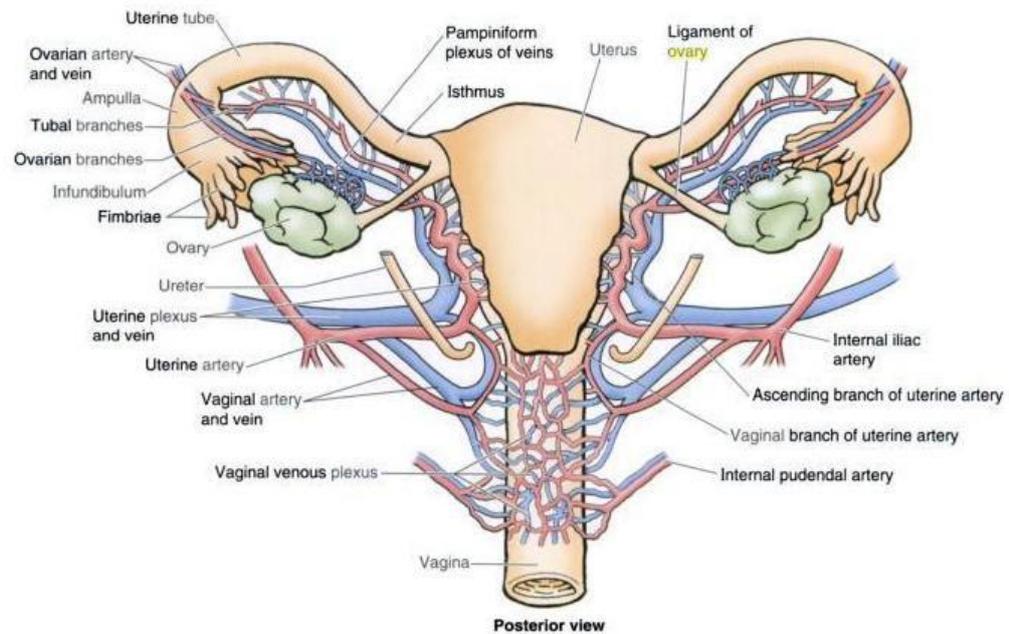
Serviks merupakan bagian terendah dari uterus yang menonjol ke vagina bagian atas. Bagian atas vagina berakhir mengelilingi serviks sehingga serviks terbagi menjadi bagian (supravaginal) dan bagian bawah (portio). Di anterior bagian batas atas serviks yaitu ostium interna kurang lebih tingginya sesuai dengan batas peritoneum pada kandung kemih. Kanalis servikalis berbentuk fusiformis dengan lubang kecil pada kedua ujungnya, yaitu orifisium interna yang bermuara ke dalam uterus dan orifisium eksterna yang bermuara ke dalam vagina (Harahap, 1984; Moore, 2002; Eroschenko, 2003).



Gambar 3. Anatomi sistem reproduksi wanita (Gurevich, 2009)



Gambar 4. Uterus, serviks, dan vagina (Gurevich, 2009)



Gambar 5. Arteri dan Vena pada uterus, vagina dan ovarium
(Sahaja, 2009).

Serviks diinervasi oleh saraf sensorik dan susunan saraf otonom baik susunan saraf simpatis maupun susunan saraf parasimpatis. Susunan saraf simpatis berasal dari daerah T5-L2 yang mengirimkan serat-serat yang bersinaps pada satu atau banyak pleksus yang terdapat pada dinding perut belakang atau di dalam panggul sehingga yang sampai di serviks ialah saraf pascaganglion (Harahap, 1984).

Serat parasimpatis berasal dari daerah S2-S4 dan bersinaps dalam pleksus dekat atau dinding rahim. Serat-serat saraf masuk ke uterus melalui serviks dalam dan kebanyakan melalui ganglion *Frankenhauser* (ganglion serviks, pleksus uterovaginal) yang merupakan pleksus utama pada panggul dan terletak dekat pada ujung ligamen sakrouterina (Harahap, 1984).

2. Fisiologi Serviks

Selama fase proliferasi siklus menstruasi, sekresi kelenjar serviks uteri adalah encer berair. Jenis sekret ini mempermudah sperma melalui kanalis serviks masuk ke dalam uterus. Sebaliknya, selama fase luteal (sekresi), siklus menstruasi dan kehamilan, sekret kelenjar serviks menjadi kental dan membentuk sumbatan mukus di dalam kanalis serviks uteri. Hal ini menghambat jalan sperma atau mikroorganisme dari vagina ke dalam uterus (Eroschenko, 2003).

3. Histologi Serviks

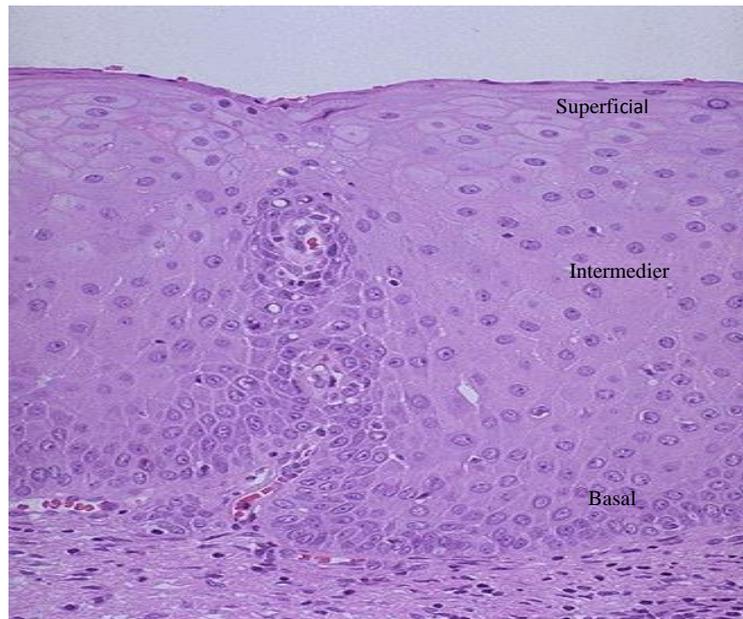
Bagian vaginal dari uterus biasanya ditutupi oleh epitel gepeng berlapis non keratin. Epitel tersebut mengalami perubahan-perubahan oleh hormon-hormon steroid ovarium sehingga terus menerus terjadi penambahan, pematangan, dan pelepasan sel epitel. Dengan demikian seluruh ketebalan epitel biasanya dalam keadaan normal akan digantikan seluruhnya dalam 4-5 hari (Harahap, 1984).

Epitel gepeng serviks yang matang terdiri dari beberapa lapisan sel dan disatukan dengan stroma di bawahnya oleh selaput basal:

- a. Lapisan basal yang berbatasan dengan stroma berfungsi sebagai pembaharu. Lapisan ini disusun oleh satu atau dua lapis sel berbentuk lonjong. Sel-sel tersebut mengandung sedikit sitoplasma, inti lonjong, banyak ribosom, dan mitokondria.

- b. Lapisan intermedier ditempati oleh sel-sel yang sudah matang. Semakin ke atas, sel-sel semakin matang, sitoplasma semakin besar, sedangkan inti tetap besarnya, dan dalam sitoplasma terlihat banyak glikogen.
- c. Lapisan superfisial merupakan sel-sel yang paling matang dengan inti agak meninggi di tengah sel dan piknotik. Sel berbentuk pipih dengan sitoplasma mengandung banyak glikogen. Pada lapisan ini terdapat karatinosom yang bertanggung jawab atas terjadinya kertainisasi untuk melindungi epitel dari trauma (Harahap, 1984).

Sedangkan kanalis servikalis dan kelenjar serviks ditutupi oleh epitel toraks. Inti sel terletak di basal sedangkan sitoplasmanya terletak tinggi dan berisi granula halus dan bintik-bintik. Di bawah pengaruh estrogen, lendir endoserviks biasanya lebih banyak dan memuncak pada saat ovulasi sedangkan di bawah progesteron berkurang dan lebih kental. Oleh karena itu pada saat ovulasi dan fase luteal, usaha membersihkan serviks dari lendir akan lebih sulit dan lebih lama (Harahap, 1984; Lestadi, 2009).



Gambar 6. Histologi epitel gepeng serviks (Klatt, 2009)

B. Kanker Serviks

1. Definisi Kanker Serviks

Kanker serviks dikenal sebagai penyebab morbiditas dan mortalitas di Amerika Serikat dan negara maju lainnya maupun negara berkembang. Dari kanker ini 75%-90% adalah karsinoma sel gepeng sisanya merupakan adenokarsinoma. Kebanyakan prekursor dari lesi tersebut berasal dari zona skuamosa kolumnar dari cerviks (Robbins *et al.*, 2007; Lestadi; 2009).

Berkurangnya angka insidensi serta angka kematian akibat kanker serviks di Amerika Serikat dan negara-negara maju lainnya sangat dramatis dan kenyataan yang menggembirakan ini merupakan hasil dari dapat terdeteksinya kanker serviks secara dini (Suwiyoga.2006; Robbins *et al.*, 2007).

2. Epidemiologi dan Faktor Resiko

Pada 2007 kanker serviks menempati urutan ke dua pada lima besar kanker di negara berkembang. Namun kematian akibat kanker serviks sangat mengejutkan yakni menempati urutan pertama kemudian diikuti oleh kanker payudara (Disease Control Priorities Project, 2007).

Di Indonesia sendiri, Departemen Kesehatan RI memperkirakan insidensinya adalah 100 per 100.000 penduduk pertahun. Data yang dikumpulkan dari 13 laboratorium patologi-anatomi di Indonesia menunjukkan bahwa frekuensi kanker serviks tertinggi di antara kanker yang ada di Indonesia maupun Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Ciptomangunkusumo. Akumulasi penyebaran kanker serviks sendiri terdapat di Jawa-Bali yakni 92,44% (Aziz, 2001).

Sedangkan data terbaru dari Sanif, beliau melakukan penelitian di Instalasi Patologi Anatomi FK UNSRI/RSUPD Dr. M. Hoesin kanker serviks pada periode 1997-2001 masih menduduki peringkat pertama kanker pada wanita. Sedangkan jumlah kanker serviks pada periode 2 tahun (1 Januari 1999-31 Desember 2000) di RSUPD Dr. M. Hoesin sebanyak 103 kasus. Lima puluh satu persen berasal dari kota Palembang, 12% berasal dari Propinsi Jambi, Bengkulu, dan Lampung serta sisanya berasal dari kabupaten tingkat dua di Sumatera Selatan.

Tabel 1. Distribusi kanker serviks menurut daerah(*pathological registry base*) di Indonesia, 1988-1994 (Aziz, 2001).

Daerah	Total	%
Medan	262	1.01
Padang	260	1.00
Palembang	511	1.96
Bandung	2,161	8.31
Semarang	2,347	9.02
Yogyakarta	1,205	4.63
Surakarta	1,502	5.77
Surabaya	9,761	37.51
Malang	896	3.44
Denpasar	769	2.96
Makasar	638	2.45
Manado	297	1.14
Jakarta	5,411	20.80
Total	26,020	100,00

Banyak sekali faktor resiko yang memungkinkan seorang perempuan terjangkit kanker ini. Faktor resiko tersebut antara lain (Sjamsuddin, 2001; Lestadi, 2009; Robbins *et al.*, 2007):

- Perilaku seksual: Telaah pada berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa golongan wanita yang mulai melakukan hubungan seksual pada usia kurang dari 20 tahun atau memiliki pasangan yang berganti-ganti lebih berisiko untuk menderita

kanker serviks. Lebih jauh meningkatnya kejadian tumor pada wanita monogami yang suaminya sering berhubungan seksual dengan banyak wanita lain menimbulkan konsep “Pria Berisiko Tinggi” sebagai vektor dari agen yang dapat menimbulkan infeksi.

- Kontrasepsi: Kontrasepsi oral yang dipakai dalam jangka panjang yaitu lebih dari 5 tahun dapat meningkatkan resiko relatif 1,53 kali. WHO melaporkan resiko relatif pada pemakaian kontrasepsi oral sebesar 1,19 kali dan meningkat sesuai dengan lamanya pemakaian.
- Merokok: Tembakau mengandung bahan-bahan karsinogen baik yang dihisap sebagai rokok. Asap rokok menghasilkan *polysyclic aromatic hydrocarbon heterocyclic nitrosamines*. Pada wanita perokok konsentrasi nikotin pada getah serviks 56 kali lebih tinggi dibandingkan di dalam serum. Efek langsung bahan-bahan tersebut pada serviks adalah menurunkan status imun lokal sehingga dapat menjadi kokarsinogen infeksi virus.
- Nutrisi: Banyak sayur dan buah mengandung bahan-bahan antioksidan dan berkhasiat mencegah kanker misalnya alpukat, brokoli, wortel, kol dan tomat. Dari beberapa penelitian ternyata defisiensi asam folat, vitamin C, vitamin E, beta karoten dihubungkan dengan peningkatan resiko kanker serviks. Vitamin E, vitamin C dan beta karoten memiliki khasiat antioksidan yang kuat. Antioksidan dapat melindungi *DNA/RNA* terhadap pengaruh

buruk radikal bebas yang terbentuk akibat oksidasi karsinogen bahan kimia.

- Faktor resiko lain diantaranya adalah: infeksi *Clamydia* menahun dan golongan ekonomi lemah (karena tidak mampu melakukan *Pap smear* secara rutin).

3. Etiologi Kanker Serviks

Etiologi terpenting dari terjadinya kanker serviks berhubungan erat dengan infeksi *Human Papilloma Virus (HPV)*. Infeksi *HPV* sendiri dibagi menjadi dua berdasarkan potensi untuk menjadi keganasan yaitu:

1. Tipe *Low-risk* yaitu tipe 6 dan 11 yang berhubungan dengan kondiloma anogenital.
2. Tipe *High-risk* yaitu tipe 16 dan 18 yang berkaitan erat dengan kejadian kanker serviks. Tipe 16 mempunyai pengaruh sebanyak 50% dari kejadian karsinoma serviks, sedangkan tipe 18 hanya 15% (Crum dan Kenneth, 2006)

Studi metaanalisis menyatakan bahwa 2/3 kanker serviks berhubungan dengan 51% *HPV-16* dan 16,2% *HPV-18*. Pada studi *cross sectional* tentang kanker serviks invasif mendapatkan bahwa *HPV-16* dan 18 sebanyak 52,42%. Sedangkan penelitian yang dilakukan di Denpasar, melaporkan pada kanker serviks invasif dapat diisolasi *DNA HPV-16*

sebesar 53,54%, *HPV-18* sebesar 68,8%, dan gabungan *HPV-16* dan *18* sebesar 72,5% (Chandrasoma, 2006; Suwiyoga, 2006).

4. Displasia Serviks

Sebagian besar karsinoma serviks terjadi pada epitel skuamosa bertingkat yang menunjukkan perubahan prakanker. Displasia umumnya mengenai daerah taut skuamokolumnar dan kanalis endoserviks yang mengalami metaplasia skuamosa. Displasia diketahui dengan adanya kelainan sitologik pada *Pap smear* dan dipastikan melalui biopsi serviks. Perubahan sitologik meliputi peningkatan ukuran inti, peningkatan rasio inti: sitoplasma, hiperkromatisme, penyebaran kromatin abnormal, dan kelainan membran inti. Luas perubahan ini memungkinkan klasifikasi (dalam urutan peningkatan keparahan) sebagai displasia ringan, sedang, berat, dan karsinoma *in situ*. Perubahan sitologik pada *Pap smear* berkorelasi secara akurat dengan derajat maturasi abnormal epitel pada spesimen biopsi serviks yang diambil setelah itu. Pada karsinoma *in situ*, biopsi menunjukkan bahwa maturasi tidak ada secara total, dan sebagian besar perubahan sitologik karsinoma terjadi, kecuali invasi menembus membran basal (Lestadi, 2009).

Displasia adalah lesi yang dapat pulih kembali, tetapi semakin berat derajat displasiannya semakin sedikit kecenderungan pulih. Rentang waktu untuk perkembangan displasia bervariasi. Median timbulnya karsinoma adalah 7 tahun untuk displasia ringan dan 1 tahun untuk displasia berat.

Pengamatan ini menimbulkan rekomendasi bahwa *Pap smear* rutin harus dilakukan pada semua wanita paling sedikit sekali setiap 3 tahun setelah 2 pemeriksaan awal yang berselang 1 tahun terbukti negatif (Lestadi, 2009).

Displasia dan karsinoma insitu tidak menimbulkan gejala. Perubahan mukosa saat inspeksi adalah minimal, tetapi beberapa lesi dapat dikenali menggunakan pembesaran pada kolposkopi. Kolposkopi dan biopsi harus dilakukan pada semua pasien dengan displasia berderajat apapun yang ditemukan pada pemeriksaan sitologik serviks rutin. (Chandrasoma, 2003)

C. *Pap smear*

1. Definisi *Pap smear*

Pap smear adalah prosedur sederhana untuk mengambil sel serviks. Dinamai sesuai dengan penemunya, George Papanicolaou, MD. *Pap smear* tidak hanya efektif untuk mendeteksi kanker serviks tapi juga perubahan sel serviks yang dicurigai dapat menimbulkan kanker. Sitodiagnosis didasarkan pada kenyataan, bahwa sel-sel permukaan secara terus menerus dilepaskan oleh epitel permukaan traktus genitalis (Lestadi, 2009; Sjamsuddin; 2001).

Pap smear adalah tes skrining untuk mendeteksi dini perubahan atau abnormalitas dalam serviks sebelum sel-sel tersebut menjadi kanker. Pemeriksaan ini dilakukan di atas kursi pemeriksaan khusus ginekologis. Sampel sel-sel diambil dari luar serviks dan dari liang serviks dengan melakukan usapan dengan spatula yang terbuat dari bahan kayu atau

plastik. Setelah usapan dilakukan, sebuah *cytobrush* (sikat kecil berbulu halus untuk mengambil sel-sel serviks) dimasukkan untuk melakukan usapan dalam kanal serviks. Setelah itu, sel-sel diletakkan dalam kaca objek dan disemprot dengan zat untuk memfiksasi, atau diletakkan dalam botol yang mengandung zat pengawet, kemudian dikirim ke laboratorium untuk diperiksa (Lestadi, 2009; Indarti; 2001).

Pap smear saat ini merupakan suatu keharusan bagi wanita, sebagai sarana pencegahan dan deteksi dilaksanakan oleh setiap wanita yang telah menikah sampai dengan umur kurang lebih 65 tahun, bila dua kali *Pap smear* terakhir negatif dan tidak pernah mempunyai riwayat hasil pemeriksaan abnormal sebelumnya (Lestadi, 2009).

2. Syarat Pengambilan Bahan

Penggunaan *Pap smear* untuk mendeteksi dan mendiagnosis lesi prekanker dan kanker serviks, dapat menghasilkan interpretasi sitologi yang akurat bila memenuhi syarat sebagai berikut:

1. Bahan pemeriksaan harus berasal dari porsio serviks (sediaan servikal) dan dari mukosa sendoserviks (sediaan endoserviks).
2. Pengambilan *Pap smear* dapat dilakukan setiap waktu di luar masa haid, yaitu sesudah hari siklus haid ke-7 sampai dengan masa pramenstruasi.
3. Apabila penderita mengalami gejala perdarahan di luar masa haid dan dicurigai penyebabnya kanker serviks, sediaan *Pap smear* harus dibuat saat itu, walaupun ada perdarahan.

4. Alat-alat yang digunakan untuk pengambilan bahan *Pap smear* sedapat mungkin memenuhi syarat, untuk menghindari hasil pemeriksaan negatif palsu. Hal ini perlu diperhatikan karena penggunaan *Pap smear* untuk tujuan skrining dan deteksi dini kanker serviks sering menimbulkan masalah, yaitu ketika diagnosis klinis tidak sesuai dengan diagnosis sitologi. Hal ini sering terjadi akibat hasil pemeriksaan negatif palsu (Lestadi, 2009).

3. Bahan *Pap smear*

Dalam membuat sediaan *Pap smear*, pengambilan bahan sediaan harus disesuaikan dengan tujuan pemeriksaan yang diinginkan yaitu sebagai representatif dari sensitivitas dan spesifisitas *Pap smear*.

1. Sekret serviks (eksoserviks), diambil dengan mengapus seluruh permukaan serviks sekitar orifisium uteri eksternum. Kegunaan:
 - a. Menentukan penyebab infeksi serviks pada wanita yang mengalami keputihan/leukorea.
 - b. Mendiagnosis dan deteksi dini lesi prekanker (displasia) dan kanker serviks (Lestadi, 2009).
2. Sekret endoserviks, diambil dengan mengapus permukaan mukosa endoserviks dan daerah *squamous columnar junction*, dengan spatula *Ayre* modifikasi atau *cytobrush*. Kegunaan:
 - a. Mendiagnosis dan deteksi dini lesi prekanker (displasia) dan kanker serviks, karena predileksi kanker serviks paling sering dijumpai di daerah *squamous columnar junction*.

- b. Mendiagnosis penyakit infeksi yang terdapat di dalam endoserviks, terutama infeksi *Chlamydia* yang sering bersarang pada sel epitel endoserviks dan sel metaplastik (Lestadi, 2009).

4. Sediaan *Pap smear*

Cara pengambilan bahan sediaan *Pap smear* sederhana, mudah, tidak menimbulkan rasa nyeri, dan tidak menimbulkan trauma. Dalam membuat sediaan *Pap smear* diperlukan bahan dan alat sebagai berikut:

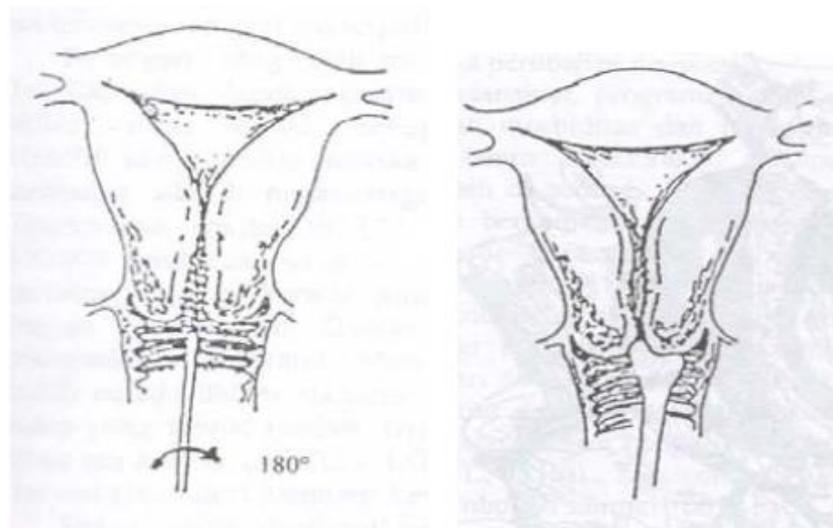
1. Kaca objek
2. Bahan fiksasi basah berupa cairan fiksasi alkohol 95% dalam tabung atau alat *dryfix*, atau *hair spray*.
3. Pensil gelas atau pensil intan (*diamond pencil*).
4. Spatula *Ayre* dari kayu model standar atau model modifikasi.
5. Lidi kapas atau *cytrobush*.
6. Sapu endometrium (*balai endometre*).
7. Spekulum vagina cocor bebek (*speculum cusco*).
8. Lampu sorot yang dapat digerakkan.
9. Formulir pemeriksaan sitologi *Pap smear* (Lestadi, 2009).

5. Pengambilan Bahan Sediaan

1. Sekret servikal (eksoserviks), diambil dengan mengapus seluruh permukaan porsio serviks sekitar orifisium uteri eksternum dengan spatula *Ayre*. Caranya:

- a. Pasang spekulum steril tanpa memakai bahan pelicin.
 - b. Dengan ujung spatula *Ayre* yang berbentuk bulat lonjong seperti lidah, apus sekret dari seluruh permukaan persio serviks dengan sedikit tekanan tanpa melukainya. Gerakan searah jarum jam, diputar melingkar 360⁰.
 - c. Ulaskan sekret yang didapat pada kaca objek secukupnya, jangan terlalu tebal dan jangan terlalu tipis.
 - d. Fiksasi segera sediaan yang telah dibuat dengan cairan fiksasi alkohol 95% atau *hair spray*.
 - e. Setelah selesai difiksasi minimal selama 30 menit, sediaan siap dikirim ke laboratorium sitologi.
2. Sekret endoserviks, diambil dengan mengapus permukaan mukosa kanalis endoserviks dan daerah *squamo-columnar junction*, dengan bantuan alat pengambilan bahan sediaan endoserviks, yaitu lidi kapas atau *cytobrush*. Lidi kapas adalah alat pengambilan sediaan endoserviks yang paling tua dan paling banyak dipakai, tetapi saat ini sudah tidak direkomendasikan lagi. *Cytobrush* adalah alat berbentuk sonde dari plastik yang ujungnya mempunyai sikat halus seperti sikat gigi, yang berfungsi untuk menampung sekret endoserviks. Caranya:
- a. Lekatkan sedikit kapas pada ujung alat *ecouvillin rigide* jika hendak menggunakan alat tersebut. Jika menggunakan *cytobrush* tidak perlu tambahan kapas.

- b. Masukkan *ecouvillin rigide* atau *cytobrush* ke dalam kanalis endoserviks sedalam satu atau dua sentimeter dari orifisium uteri eksternum.
- c. Putar alat tersebut 360° untuk mengapus seluruh permukaan mukosa endoserviks dan daerah *squamo-columnar junction*.
- d. Pulaskan sekret yang didapat pada kaca objek secukupnya, jangan terlalu tebal atau terlalu tipis.
- e. Fiksasi segera sediaan yang telah dibuat dengan cairan fiksasi alkohol 95% atau *hair spray*.
- f. Setelah selesai difiksasi, minimal selama 30 menit, sediaan siap dikirm ke laboratorium sitologi (Lestadi, 2009).



Gambar 7. Pengambilan bahan *Pap smear* objek (Indarti, 2001).

6. Pulasan Sediaan

Pulasan sediaan sitologi *Pap smear smear* yang umumnya dilakukan adalah pulasan Papanicolaou. Pulasan ini menggunakan zat-zat warna *Harris hemotoxylin, orange-G, dan polychrome (EA-50)*. Cara memulas sediaan:

1. Celupkan sediaan yang telah terfiksasi ke dalam seri alkohol yang kadarnya menurun secara bertingkat mulai dari 80%, 70%, sampai 50%.
2. Bilas dengan air mengalir.
3. Celupkan dengan *Harris hemotoxylin* selama 3 menit.
4. Bilas dengan air mengalir.
5. Celupkan dengan air HCL 0,25% sebanyak 2-3 celup.
6. Bilas dengan air mengalir.
7. Celupkan dalam alkohol (*absolute*) amoniak 1%, sebanyak 1-2 celupan.
8. Bilas dengan air mengalir selama 5 menit.
9. Celupkan dalam satu seri alkohol yang kadarnya naik secara bertingkat mulai dari 50%, 70%, sampai 80%.
10. Celupkan dalam dua bak alkohol 95% agar dehidrasi sempurna.
11. Celupkan dalam *orange-G* selama 5 menit.
12. Bilas dalam tiga bak cairan alkohol 95%.
13. Celupkan dalam *polychrome (EA 50)* selama 50 menit.
14. Bilas dalam tiga bak alkohol 95% dan dua bak alkohol absolut.
15. Celupkan dalam satu bak cairan alkohol absolut *xylol*.

16. Cairan dalam tiga bak *xylol*.
17. Angkat sediaan dan tutup dengan perekat *Canada balsam* atau *Entellam*. Hindari terjadinya gelembung udara pada proses perekatan ini (Lestadi, 2009).

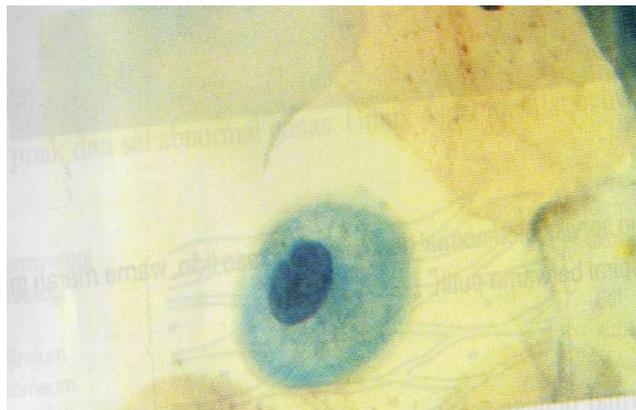
Pemeriksaan sitologi ginekologik dititikberatkan pada mengenal dan mencari/mendeteksi adanya sel-sel epitel gepeng atau sel epitel kelenjar yang atipik, yaitu sel-sel yang telah berubah bentuk dan besarnya menjadi abnormal (sel abnormal). Terdapat dua macam sel abnormal, yaitu sel abnormal jinak dan sel abnormal ganas. Untuk dapat menilai bahwa suatu sel adalah abnormal dengan tepat dan benar, hal pertama yang perlu dipelajari terlebih dahulu adalah sel-sel normal yang berdeskuamasi dari mukosa vagina dan serviks normal. Mukosa vagina dan ektoserviks ditutupi oleh epitel gepeng berlapis tanpa pertandukan (*noncorned stratified squamous epithelimum*) (Lestadi, 2009; Eroschenko, 2003).

Susunan sel epitel skuamosa vagina dan ektoserviks yang terlihat pada pemeriksaan *Pap smear* terdiri atas:

1. Sel lapisan basal, terdiri atas sel basal interna dan sel basal eksterna.
 - a. Sel basal interna (sel basal) adalah sel yang berasal dari lapisan paling bawah epitel gepeng atau membran basalis dan disebut stratum silindrikum secara histologis. Lapisan sel basal terdiri atas satu lapisan sel basal. Sel-sel kecil berbentuk elips dengan sitoplasma sedikit. Inti-inti aktif, dengan *N/C*

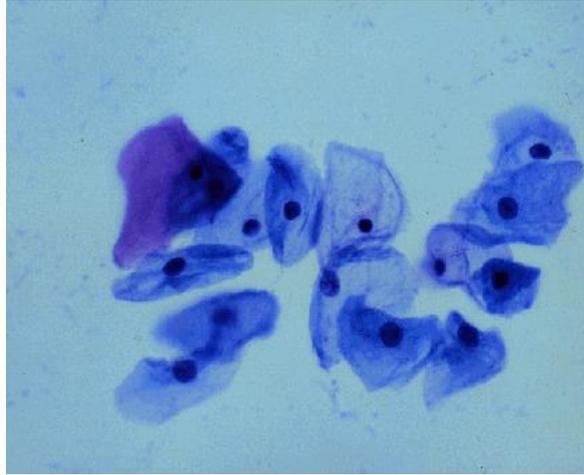
ratio tinggi dan nukleoli nyata. Kromatin granulomer dengan beberapa kromosenter.

- b. Sel basal eksterna (sel parabasal) adalah sel yang berasal dari lapisan sel yang berda di atas membran basalis atau disebut pula stratum spinosum profundum secara histologis. Sel relatif kecil, bentuk bulat, dengan inti relatif besar, letaknya di tengah, sitoplasma sedikit, padat, agak gelap, dan berwarna basofil. Rasio nukleus sitoplasma (*N/C ratio*) relatif lebih tinggi (kurang lebih 1:2 atau 1:4) (Lestadi, 2009).



Gambar 8. Sel Parabasal (Lestadi, 2009).

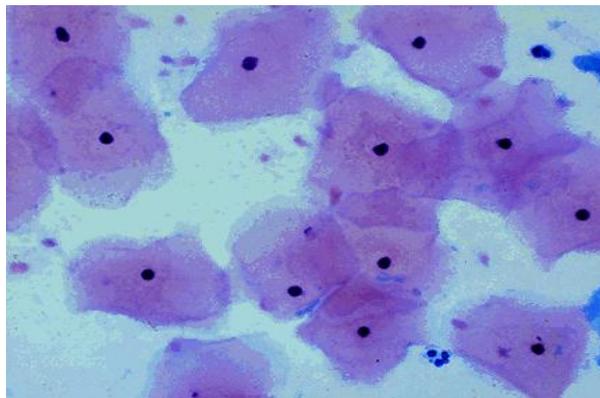
2. Sel lapisan intermedier atau sel intermedier adalah sel yang berasal dari lapisan stratum spinosum superfisialis secara histologis. Lapisan ini berada di atas stratum spinosum profundum. Sel lebih besar sedikit dari sel lapisan basal, inti lebih kecil (ukuran 8 mikron), bulat, belum piknotik, sitoplasma lebih banyak, padat, basofil, dan warna lebih pucat (Lestadi, 2009).



Gambar 9. Sel Intermedier (Sanders, 2009)

3. Sel lapisan superfisial (sel superfisialis) adalah sel yang berasal dari lapisan stratum korneum secara histologis. Terdiri atas dua macam sel, yaitu:

- a. Sel epitel superfisial basofil inti besar. Sel ini ukurannya besar, bentuk poligonal mempunyai sitoplasma basofil dan inti-inti relatif kecil, tetapi belum piknotik.
- b. Sel epitel superfisial asidofil dan inti-inti yang sudah piknotik (inti lebih kecil atau sama dengan 6 mikron) (Lestadi, 2009).



Gambar 10. Sel Superfisial (Sanders, 2009)

Sel-sel lain yang dapat ditemukan pada sediaan *Pap smear* meliputi (Lestadi, 2009) :

1. Superfisial tanpa inti. Sel superfisial tanpa inti disebut pula sel skuamosa tanpa inti atau fragmen keratin biasanya tidak dijumpai pada bahan pemeriksaan sitologi ginekologik, hal itu dapat berarti adanya kontaminasi bahan dari intraoitus vagina, atau adanya hiperkeratosis abnormal atau leukoplakia dari permukaan epitel persio atau vagina. Pada epitel gepeng berlapis dengan pertandukan (misal vulva dan kulit bagian luar), sel epitel tanpa inti terletak di permukaan, yaitu di atas sel epitel superfisial.

Sel-sel ini menunjukkan sitoplasma sel epitel superfisial/skuamosa yang tipis berwarna eosinofil atau *orangefil* dengan *Pap smear*, tetapi intinya telah menghilang. Kadang-kadang masih dijumpai bayangan inti yang menetap sebagai daerah berbentuk bulat yang letaknya di bagian tengah sitoplasma. Sitoplasma kadang-kadang mengandung granula-granula keratohialin yang amorf.

Selain sel-sel yang berasal dari mukosa vagina, pada sediaan dapat dijumpai pula komponen-komponen sel yang berasal dari luar vagina, misalnya, dari sistem saluran genital.

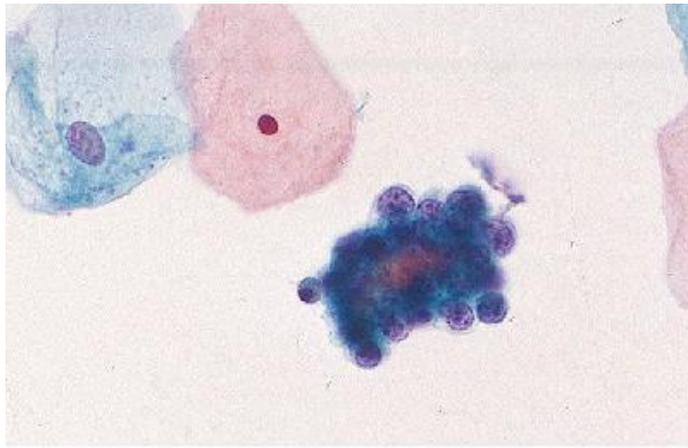
2. Sel endoserviks. Sel endoserviks mempunyai bentuk dan jumlah sitoplasma yang bervariasi, bergantung pada perbedaan kondisi dan adanya degenerasi. Sel-sel terlihat lebih baik pada sediaan apus

serviks. Sel endoserviks yang terfiksasi baik mempunyai sitoplasma berbentuk torak dengan sedikit silia di ujungnya dengan inti yang letaknya eksentrik. Sel-sel yang terfiksasi dengan baik menunjukkan dinding inti yang jelas. Distribusi kromatin halus merata. Bila sel-sel berdegenerasi, sitoplasma menghilang dan yang terlihat adalah inti-inti telanjang dengan kromatin yang utuh.

3. Sel endometrial. Kadang-kadang dijumpai pula pada sediaan vaginal atau sediaan serviks, komponen sel endometrial yang berasal dari kavum uteri. Biasanya sel-sel ini dijumpai secara fisiologis pada masa premenstruasi, selama atau sesudah masa haid dan dalam keadaan patologis tertentu, misalnya pada hiperplasia endometrial. Bila dijumpai sel-sel endometrial sesudah hari siklus ke sepuluh mengisyaratkan adanya kelainan patologis pada endometrium.

Sel-sel ini adalah tipe kelenjar, tetapi lebih kecil dari sel endoserviks, mempunyai sitoplasma yang sering hilang, karena cepat berdegenerasi. Bila terfiksasi dengan baik akan terlihat latar belakang yang cerah di sekitar inti sel, pulasan berwarna basofilik lemah. Inti-inti sel mempunyai tendensi untuk berkelompok dan bertumpuk, karena sel-sel biasanya berdeskuamasi dalam kelompok-kelompok sel. Sel-sel endometrial yang terfiksasi dengan baik, menunjukkan inti bulat atau lonjong dengan dinding inti yang jelas dan sitoplasma yang granuler.

4. Sel histiosit. Sel histiosit tidak bereksfoliasi dari epitel vagina dalam keadaan normal, tetapi kadang-kadang dijumpai pada sediaan vagina atau serviks. Ada 2 macam sel histiosit yaitu sel histiosit, berinti satu dan berinti banyak.
 - a. Sel histiosit berinti satu (*mononukleus*). Sitoplasma biasanya berbentuk bulat lonjong dengan ukuran bervariasi, dengan penampilan berbuih atau bervakuolisasi halus, pulasan berwarna hijau muda keabu-abuan. Kadang-kadang dijumpai fagositosis benda asing, pigmen hemosiderin atau butiran lemak. Inti-inti bulat, lonjong atau berbentuk seperti kacang atau ginjal yang letaknya eksentrik. Dinding inti berbatas jelas, kromatin bergranular halus.
 - b. Sel histiosit berinti banyak (*multi nukleus*). Sitoplasma besar dan bentuknya bervariasi, batasan sel agak kabur kadang-kadang dijumpai bertumpuk dengan leukosit.
5. Ditemukan pula sel PMN dan juga sel darah merah. Banyaknya sel leukosit pada sediaan vaginal sebagian besar merupakan refleksi dari siklus haid. Umumnya, sel darah merah didapatkan pada fase menstruasi wanita yang haidnya cukup lama (sampai 7 hari). Sel darah merah juga dapat juga dijumpai pada wanita yang mengalami perdarahan di luar masa haid.



Gambar 11. *Pap smear* menstrual (Sanders, 2009)

D. Sistem Pelaporan Sitologi *Pap smear*

Terminologi dan sistem pelaporan sitologi sangat beraneka ragam. Sejak 50 tahun terakhir terminologi sitologi mengalami perubahan terutama setelah berkembangnya pengertian intraepithelial neoplasia serviks. Sistem pelaporan sitologi pertama kali menggunakan klasifikasi Papanicolaou kemudian *Reagen* mengusulkan sistem pelaporan sitologi dengan memakai istilah *Neoplasia Intraepithelial Serviks (NIS)*. Sistem ini tidak terlalu disukai karena menggunakan istilah neoplasia. Tidak semua perubahan awal menjadi neoplastik dan tidak semua lesi berlanjut menjadi karsinoma (Lestadi, 2009).

Klasifikasi *Pap smear* harus bisa menjalin komunikasi yang jelas kepada dokter dan memberikan informasi yang relevan. Sebelumnya, laboratorium umumnya menggunakan “Klasifikasi Pap” dalam melaporkan hasil, hal ini membingungkan dan seringkali menimbulkan penafsiran yang aneh, atau

terminologi displasia yang juga sering membingungkan dalam praktek (Kurman, 2003).

Sehingga pada tahun 2001, dilakukan revisi terhadap klasifikasi Bethesda. Klasifikasi ini tidak hanya bertujuan untuk mengganti sistem klasifikasi yang lama namun menghilangkan pula kategori displasia sedang atau *CIN 2*. Dahulu, perubahan seluler dari *HPV* dianggap terpisah dari prekursor prakanker serviks, sehingga dibagi terbagi menjadi empat kategori (ringan, sedang, berat, dan karsinoma in situ) atau menjadi tiga kategori (*CIN 1, 2, 3*). Kemudian klasifikasi Bethesda membagi menjadi 2 bagian, yaitu *low-grade* dan *high-grade* squamous intraepithelial lesions (*LSIL* dan *HSIL*) hal ini dianggap cukup rasional untuk mengurangi beberapa kategori efek *HPV*, derajat displasia atau kelas *CIN* menjadi *LSIL* dan *HSIL*. Berdasarkan prinsip yang tersebut klasifikasi Bethesda menetapkan:

1. *LSIL/HSIL* membutuhkan keputusan klinis, *HSIL* biasanya diikuti dengan pemeriksaan kolposkopi atau biopsi.
2. Penelitian menganjurkan bahwa keabnormalan biologis dari serviks tidak selalu berbanding lurus dan selalu berlanjut dari perubahan morfologi serviks.
3. Menghilangkan kelas-kelas Papanicolao.
4. Membuat sitologi sebagai konsultasi medik antar ahli sitologi dan klinikus.
5. Mempermudah korelasi sitologi-histopatologi.

6. Mempermudah penelitian epidemiologi, biologi dan patologi
7. Data yang dapat dipercaya untuk analisis statistik nasional dan internasional (Kurman, 2003).

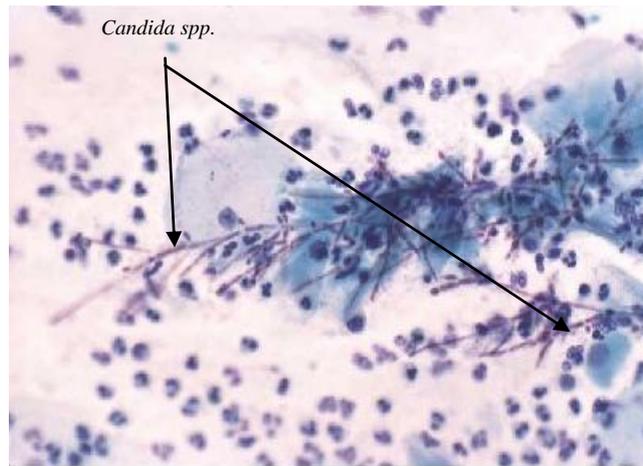
Klasifikasi Bethesda sendiri membagi menjadi *NILM*, *SIL* yang terdiri dari *LSIL* dan *HSIL* dan karsinoma invasif. Interpretasi hasil dari *Pap smear* tersebut meliputi:

1. *Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (NILM)*

Interpretasi *NILM* ini digunakan jika tidak ditemukan neoplasia. Hal ini mungkin ditemukan bila ada organisme atau agen non neoplastik lainnya pada pemeriksaan *Pap smear* (Young *et al.*, 2001).

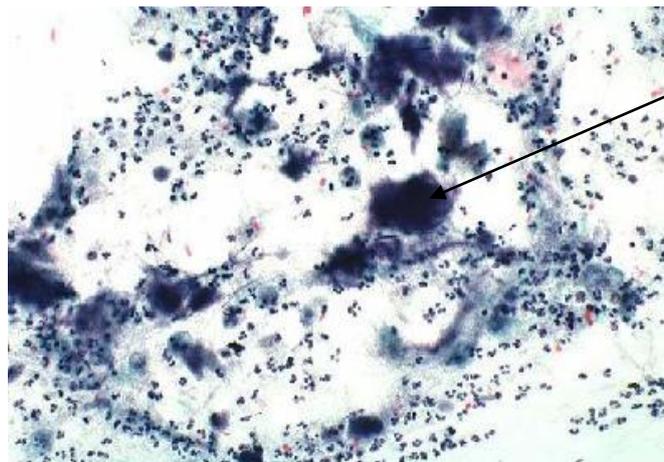
Pada kategori ini istilah “infeksi” telah berubah menjadi “organisme” dikarenakan gambaran koloni dari organisme tersebut cenderung sering ditemui dibandingkan infeksi klinik. Meskipun tidak fokus terhadap skrining, hal ini dapat memberikan informasi yang relevan kepada dokter tentang keadaan pasien. Dokter dan laboratorium dapat berkomunikasi satu dengan yang lain sesuai dari pelaporan organisme tersebut. Dengan tidak adanya komunikasi yang spesifik tentang isu ini, organisme yang terdaftar umumnya harus dilaporkan apabila dikenali (Young *et al.*, 2001).

Organisme yang biasanya ditemukan di antaranya adalah *Trichomonas vaginalis*, *Actinomyces spp.* maupun dari golongan fungi seperti *Candida spp* (Young *et al.*, 2001).



Gambar 12. *Candida spp.* (kanan) (Nayar,2004)

Trichomonas berbentuk seperti buah pir, oval, atau bulat sianophilik organisme. Inti yang pucat dan terletak eksentrik. Eosinofilik butiran sitoplasma dapat terlihat jelas. Hal ini penting untuk mengidentifikasi satu atau lebih hal sebagai berikut: inti, eosinofilik, flagela (kurang sering terlihat dalam smear konvensional). Ciri-ciri tersebut untuk membedakan *Trichomonas* dari fragmen-fragmen sitoplasma (Young *et al.*,2001).



Gambar 13. *Actinomyces* (Nayar, 2004)

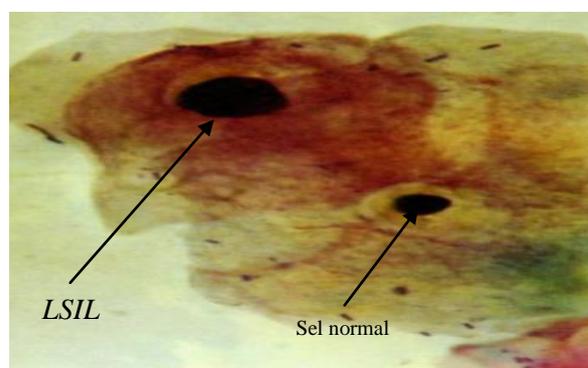
Organisme lainnya adalah *Actinomyces* yang gambarannya seperti wol tidak teratur. *Actinomyces* sering dikaitkan dengan pemakaian alat kontrasepsi (*IUD*). Organisme harus dapat diwaspadai oleh dokter untuk mencari bukti infeksi panggul (Young *et al.*,2001).

Selain diakibatkan organisme-organisme di atas *NILM* juga diakibatkan oleh agen non neoplastik. Diantara perubahan oleh agen non neoplastik tersebut adalah yang diinduksi oleh inflamasi, radiasi atau *intra uterine device (IUD)* (Young *et al.*,2001).

2. *Epithelial Cell Abnormalities*

a. *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)/mild dysplasia/CIN 1*

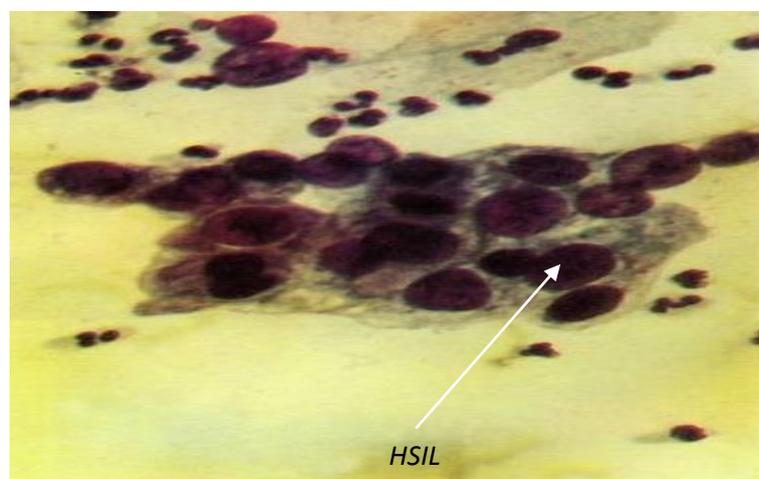
Gambaran sel-sel pada *LSIL* yaitu sel-sel besar poligonal berukuran sebesar sel intermedier normal dan sitoplasma basofilik atau *orangeophil*. Inti sedikit membesar, lebih besar 3x dari inti sel intermedier normal dengan kromatin granuler halus, biasanya bereksfoliasi sebagai sel tunggal (Wright *et al.*,2001; Lestadi, 2009).



Gambar 14. *LSIL* (Lestadi, 2009)

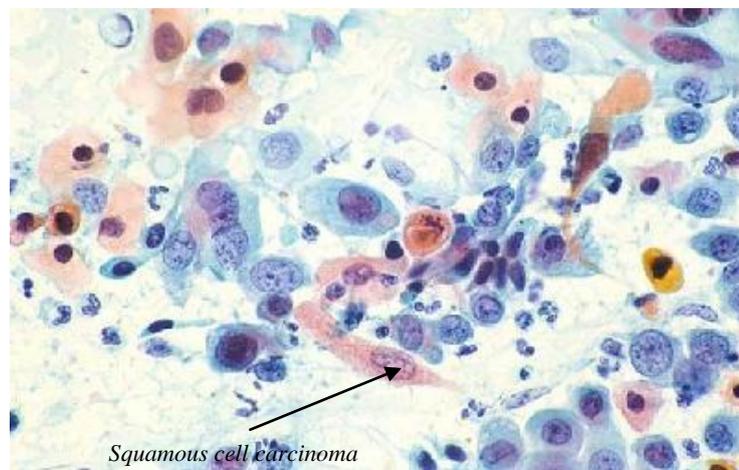
b. *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)/moderate and severe dysplasia/CIN 2 dan CIN 3*

Sel-sel menunjukkan pembesaran inti nyata dan hanya lingkaran kecil sitoplasma yang terlihat jelas. Kromatin granuler atau menggumpal nyata, inti seringkali hiperkromatik dan membran inti ireguler (Wright *et al.*,2001).



Gambar 15. *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion* (Lestadi, 2009)

3. *Squamous cell carcinoma*



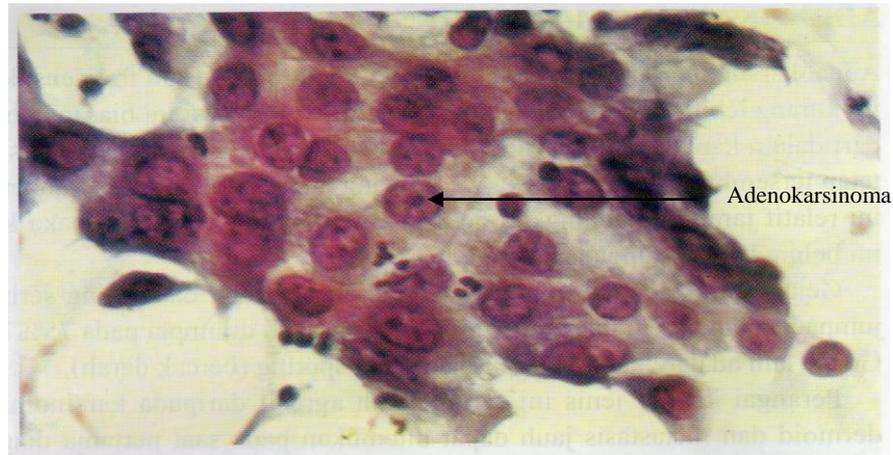
Gambar 16. *Squamous cell carcinoma* (Nayar, 2004)

Pada gambar di atas sediaan menunjukkan sel ganas tersusun berkelompok, inti besar, pleomorfik, hiperkromatik, dan di antaranya ada sel-sel yang piknotik. Ditemukan pula keratin dan sel-sel berbentuk beludru yang merupakan gambaran diagnostik dari karsinoma invasif serviks (Wright *et al.*,2001).

4. Adenokarsinoma serviks

Adenokarsinoma serviks berasal dari epitel endoserviks dan frekuensi kanker ini kurang lebih 5-16% dari seluruh kanker serviks. Lesi ini biasanya berasal dari dalam kanalis endoserviks, dan karena lokasinya ini secara klinis dapat tersembunyi untuk jangka waktu yang lama. Dikarenakan kanker jenis ini relatif jarang dibandingkan dengan karsinoma epidermoid, maka kanker ini belum dipelajari secara luas (Lestadi, 2009).

Sifat dari kanker jenis ini sering lebih agresif daripada karsinoma epidermoid dan metastase jauh dapat ditemukan pada saat pertama diagnosis klinis ditegakkan. Penampilan makroskopis dari adenokarsinoma biasanya terletak ektoerviks sebanyak 69% dan hanya 31% terletak di dalam endoserviks. Manifestasi klinis biasanya tumor polipoid, eksofitik, ulserasi, infiltrasi noduler, pembesaran serviks difus, indurasi, dan penampilan serviks normal. Tidak bergantung pada tipe histologisnya, adenokarsinoma serviks biasanya tumbuh dengan pola eksofitik, polipoid, dan papiler, serta dapat pula mempunyai gambaran polip serviks (Lestadi, 2009).



Gambar 17. Adenokarsinoma serviks (Lestadi, 2009).

Gambaran adenokarsinoma serviks menunjukkan sitologi adenokarsinoma serviks apusan servikal dan endoserviks. Sel-sel terlihat epitel silindrik ganas dengan batas antar sel tidak jelas, inti bulat besar, pleomorfik ringan, nukleoli nyata, dinding inti tebal dan sitoplasma bervakuolisasi. Sediaan terdiri dari sel silindrik ganas, membentuk formasi kelenjar, inti bulat besar, dan letak inti kadang eksentrik dengan nukleoli nyata (Lestadi, 2009).

E. Pemeriksaan Lanjutan *Pap smear* (Kolposkopi dan Biopsi)

Sensitivitas dan spesifitas dari suatu alat diagnostik perlu untuk dibandingkan dengan pemeriksaan lainnya. Hal ini bertujuan agar hasil dari uji diagnostik menyatakan keadaan sebenarnya dari keadaan pasien. *Gold standard* dari pemeriksaan lesi prakanker serviks adalah kolposkopi dan biopsi histopatologi. Berikut penjelasan pemeriksaan *gold standard* dari lesi prakanker serviks:

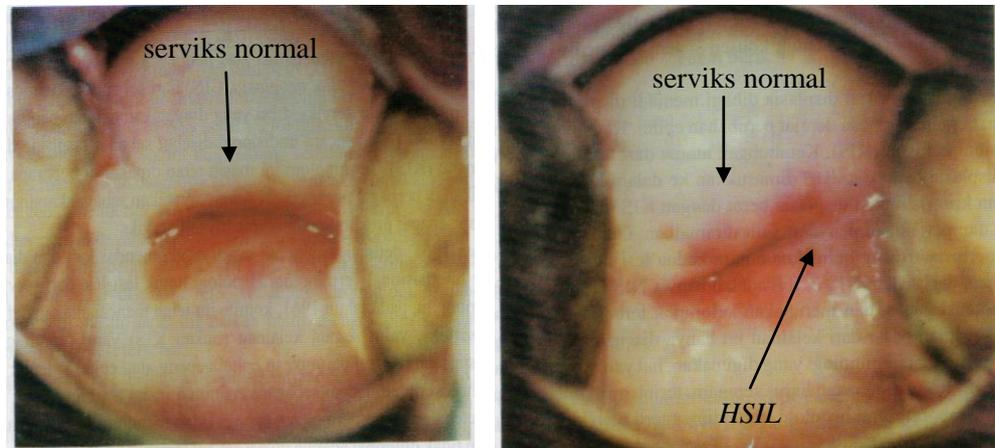
1. Kolposkopi

Kolposkopi adalah prosedur ginekologis yang melihat gambaran vulva, dinding vagina, dan serviks untuk memeriksa kelainan struktur jaringan. Kolposkopi biasanya dilakukan untuk memeriksa serviks pada saat hasil *Pap smear* abnormal atau ketika serviks terlihat abnormal selama pengambilan jaringan *Pap smear*. Bahkan jika hasil *Pap smear* normal, kolposkopi dilakukan saat serviks nampak abnormal secara nyata pada dokter yang melakukan *Pap smear*. Tujuan kolposkopi adalah memeriksa penyebab serviks terlihat abnormal atau hasil *Pap smear* abnormal sehingga dapat memberikan terapi yang tepat (Henky, 2009).

Kolposkop merupakan alat untuk melihat pembuluh darah pada serviks. Karena kanker serviks menimbulkan kelainan-kelainan pada pembuluh darah, sehingga dengan memperhatikan pembuluh darah kanker serviks dapat lebih cepat dikenali. Pada keadaan abnormal biasanya gambaran kolposkopi sering berbentuk bercak (*punktasi*) karena ujung kapiler memanjang, melebar dan terpuntir (Harahap, 1984).

Selain pola kapiler darah, kolposkopi juga dapat menyatakan permukaan epitel yang diperiksa. Permukaan epitel yang diperiksa dinyatakan licin, tidak rata atau bergelombang, papiler, atau noduler. Pada epitel gepeng terlihat permukaan yang licin, sedangkan pada

epitel kelenjar terlihat papiler, dan pada karsinoma terlihat tidak rata (Harahap, 1984).



Gambar 18. Gambar serviks normal dan *HSIL* (Lestadi, 2009).

2. Biopsi Lesi Prakanker Serviks

Ketika dokter mengirimkan kepada patologi untuk di biopsi biasanya didasarkan pada *Pap smear* yang abnormal meskipun dokter dapat memperkirakan biopsi untuk menjelaskan kelainan hasil *Pap smear*. Sekitar 70%, 40%, dan 20% interpretasi sitologi adalah *NILM*, *LSIL* dan *HSIL*, biasanya tidak sama dengan hasil biopsi. Ahli kolposkopi juga dapat memperkirakan hal ini. Penjelasan untuk kelainan ini termasuk kesalahan pengambilan sampel dan diagnosis terutama interpretasi *NILM* (Crum dan Kenneth, 2006).

Pada banyak kasus, ahli kolposkopi tidak akan mengidentifikasi pada pemeriksaan kolposkopi dan tidak melakukan biopsi. Patologi hanya menerima kuret endoserviks dan mengambil spesimen dengan perkiraan yang masuk akal. Patologi harus mencegah perubahan

histologis dalam usahanya untuk mencapai konsistensi antara penemuan sitologi dan histologi (Crum dan Kenneth, 2006).

a. *LSIL (CIN I)*

Dalam banyak kasus diagnosis *LSIL* dapat diperkirakan dengan perbesaran lemah (x40-100). Berdasarkan perubahan epitel yang berbeda dengan epitel sekitarnya. Perubahan ini dapat dilihat dari bentuk tipisnya epitel, hiperkrom dari sel lapisan sel di atasnya atau peningkatan kepadatan inti, penyusunan sel atau gambaran halo pada sel di atasnya (Crum dan Kenneth, 2006).

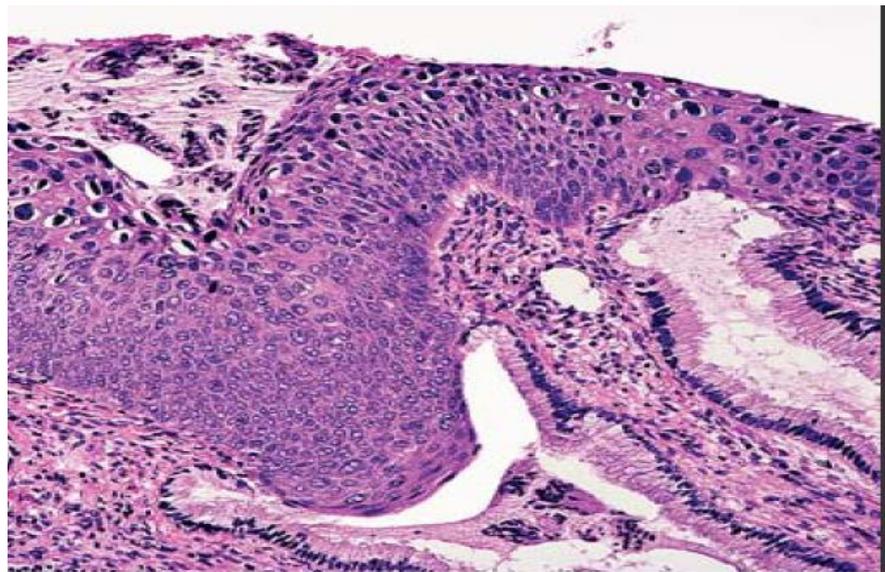


Gambar 19. Biopsi *CIN I* (Pathconsult, 2006)

Langkah selanjutnya untuk melihat epitel dengan perbesaran kuat, dan melihat inti yang atipik. Perbedaan antara lesi prakanker dengan proses yang nonspesifik adalah berdasarkan perbedaan kepadatan, ukuran, dan pewarnaan sel intermediet dan superfisial. Oleh karena itu seorang patologis mencari ukuran dan nukleus

yang hiperkrom. Perbedaan ukuran tidak terlalu mencolok, sehingga kombinasi inti-sitoplasma dan perubahan pola pertumbuhan dapat mempercepat diagnosis (Crum dan Kenneth, 2006).

b. HSIL (CIN II dan CIN III)



Gambar 20. Biopsi *CIN III* (Pathconsult, 2006)

Gambaran *HSIL* adalah atipia pada seluruh lapisan epitel, hal ini sama dengan kriteria *CIN*. Pematangan epitel superfisial berhubungan dengan inti yang *bizarre* dan keratinisasi yang tidak normal. Seluruh lapisan epitel serviks merupakan sel-sel basal yang berproliferasi. Batas antar sel tidak jelas, inti pleomorfik ringan dan hiperkromatik, sedangkan membran basalis tetap utuh (Crum dan Kenneth, 2006; Lestadi, 2009).