

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Serviks

1. Serviks

Serviks merupakan bagian uterus dengan fungsi khusus, terletak dibawah *isthmus*. Berdasarkan perlekatannya pada vagina, serviks dibagi menjadi dua, yaitu *portio vaginalis*, yang menonjol ke dalam vagina, dan *portio supravaginalis*, yang terletak di atas rongga vagina (Cunningham *et al.*, 2005). Pada wanita nullipara, serviks berbentuk silindris dengan panjang sekitar 3 cm dan diameter 2,5 cm (Mills, 2007).

Berdasarkan jenis epitelnya, serviks dibagi menjadi dua bagian yaitu endoserviks dan ektoserviks. Ektoserviks adalah bagian yang menghadap keluar dari *portio vaginalis* dan bagian dalamnya disebut endoserviks. Endoserviks adalah bagian yang menghadap *kanalis servikalis* dan dilapisi epitel kolumnar selapis penghasil mukus.

Epitel skuamosa pada serviks mirip seperti dengan yang terdapat pada vagina. Opasitas relatif dan warnanya yang merah muda pucat disebabkan oleh strukturnya yang multilapis dan adanya pembuluh darah di bawah membran basal. Maturasi dan glikogenasi dari epitel skuamosa dipengaruhi oleh hormon ovarium. Estradiol memacu maturasi, glikogenasi dan deskuamasi. Progesteron menghambat maturasi

superfisial. Hal ini menjelaskan mengapa epitel skuamosa tampak atrofi pada wanita yang kehilangan fungsi ovarium. Atrofi juga dapat terlihat pada wanita yang terkena paparan lama terhadap progestin, seperti pada pengguna kontrasepsi *injectable progestin-only*. Glikogenasi pada epitel skuamosa yang telah matur karena pengaruh estrogen menyerap larutan iodin Lugol lebih kuat. Epitel skuamosa yang mengalami displasia atau terinfeksi HPV akan menunjukkan maturasi yang terhambat dengan glikogenasi inkomplit atau absen sehingga tidak menyerap iodin.

Epitel glandular atau kolumnar pada serviks terletak di atas taut skuamokolumnar. Epitel ini melapisi sebagian ektoserviks dan kanal endoservikal. Epitel ini terdiri dari satu lapis sel yang mensekresikan mucin. Epitel kolumnar akan membentuk lipatan longitudinal dan mengalami invaginasi sehingga membentuk kelenjar endoservikal (bukan kelenjar asli). Kripta dan kanal yang terbentuk karena lipatan dan invaginasi ini menyebabkan deteksi neoplasia secara sitologi dan kolposkopi menjadi lebih sulit dan kurang dapat dipercaya. Epitel kolumnar tampak lebih merah dari epitel skuamosa karena hanya terdiri atas satu lapis.

Taut skuamokolumnar didefinisikan sebagai pertemuan antara epitel skuamosa dan epitel glandular (kolumnar). Umur dan status hormonal adalah faktor-faktor yang paling mempengaruhi lokasi taut skuamokolumnar. Selama perimenarke, taut terletak sangat dekat dari

ostium eksternum. Taut skuamokolumnar secara umum terletak pada

ektoserviks dengan jarak yang bervariasi dari ostium eksternum pada wanita usia reproduksi. Kadar estrogen tinggi seperti pada kehamilan dan penggunaan kontrasepsi oral menyebabkan eversi taut. Eversi akan lebih tampak pada bibir anterior dan posterior ektoserviks. Eversi epitel kolumnar ke dalam ektoserviks dapat terjadi secara asimetris sehingga dapat membingungkan dan menyebabkan dugaan lesi servikal. Hal ini terkadang disebut sebagai ektropion (*American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), 2011*).

Pemahaman terhadap zona transformasi servikal penting untuk identifikasi dan tata laksana neoplasia intraepitel. Zona transformasi terletak di antara taut skuamokolumnar “asli” dan “baru”. Proses metaplasia skuamosa terjadi selama tahun reproduktif. Ini adalah proses normal dimana epitel kolumnar akan digantikan oleh epitel skuamosa. Pemacu proses ini diperkirakan adalah eversi epitel kolumnar di bawah pengaruh estrogen dan paparan pH vagina. Respon terhadap keasaman vagina menimbulkan proses metaplasia yang menggantikan epitel kolumnar yang lebih rapuh dengan tipe skuamosa yang lebih kokoh (*Dallenbach-Hellweg et al., 2006*).

2. Vaginal Discharge

Cairan vagina atau *vaginal discharge* adalah cairan yang keluar dari liang vagina. Cairan tersebut diproduksi oleh serviks, uterus, atau vagina untuk memelihara sel-sel tua keluar. Peristitus ini normal terjadi

pada siklus menstruasi. Normalnya cairan berwarna jernih atau berwarna keputihan, tetapi dapat pula terjadi perubahan pada warna, jumlah, maupun viskositasnya. Beberapa jenis *vaginal discharge* antara lain:

- a. putih: *discharge* berwarna putih dan tebal normal pada awal dan akhir siklus menstruasi, merupakan proses fisiologis apabila tidak disertai rasa gatal,
- b. jernih dan elastis: biasanya terjadi pada masa subur atau pada wanita yang sedang berovulasi,
- c. jernih dan berair: terjadi pada waktu perubahan siklus menstruasi dan setelah aktivitas berat,
- d. kuning atau hijau: terjadi pada infeksi bakteri,
- e. kecokelatan: terjadi tepat setelah siklus menstruasi berakhir untuk membersihkan liang vagina, atau
- f. bercak darah: terjadi pada saat ovulasi atau pertengahan siklus menstruasi serta bisa juga terjadi pada awal kehamilan (Mazumdar, 2011; Worvik, 2009; Brown, 2003).

3. Keadaan Serviks

- a. Tenang: permukaan serviks tampak halus, berwarna merah muda, dengan sekresi mukus jernih. Ostium eksternal tampak bulat pada wanita nullipara atau berupa celah pada wanita multipara.
- b. Erosi: keadaan dimana sel epitel kolumnar yang normalnya hanya terlibat di kanalis servikalis dapat dilihat di permukaan serviks. Hal

tersebut menyebabkan serviks berwarna kemerahan karena lapisan epitel tipis sehingga pembuluh darah yang terletak di bawahnya terlihat. Keadaan ini disebut juga ektropion dan tidak selalu berhubungan dengan keganasan (Matiluko, 2009).

- c. Keganasan: bervariasi sesuai stadium penyakit, dapat berupa erosi, ulkus, atau massa (Nazeer, 2010).

4. Kanker Serviks

Kanker serviks adalah proses keganasan yang berasal dari sel mulut rahim yang tidak normal akibat pertumbuhan yang tidak terkendali (Cherath & Alic, 2006). Proses keganasan ini biasanya dimulai dari perubahan epitel di zona transformasi, yaitu daerah antara epitel kolumnar dari kanalis endoserviks dengan epitel skuamosa dari bagian porsio dan serviks. Sekitar delapan sampai sembilan dari 10 jenis keganasan yang ada adalah karsinoma sel skuamosa. Sebagian besar sisanya adalah adenokarsinoma. Kanker ini dimulai pada sel-sel kelenjar yang membuat lendir (Bosch & Munoz, 2000).

Wanita dengan faktor resiko mengalami kanker serviks adalah wanita yang mengalami trauma pada epitel serviksnya, baik trauma mekanik ataupun kimiawi. Beberapa faktor resiko kanker serviks adalah wanita yang berhubungan seksual pertama pada usia muda, berganti-ganti pasangan, merokok, defisiensi zat gizi atau imun, usia lebih dari 35 tahun, kebiasaan menggunakan pembersih vagina, riwayat penyakit

kelamin terutama kutil kelamin (infeksi *Human Pappiloma Virus* atau HPV), multipara, radang kronis, dan penggunaan kontrasepsi oral dalam jangka waktu lama. Menurut Hartati (2010) 99,7% etiologi kanker serviks adalah infeksi HPV.

B. Pemeriksaan *Pap Smear*

1. Pengertian *Pap Smear*

Pap smear adalah pemeriksaan sitologi eksofoliatif untuk mendeteksi perubahan sel yang terjadi di dalam serviks uterus (Hidayat, 2005). Tes ini ditemukan oleh Georgios Papanikolau untuk mendeteksi sel kanker atau sel abnormal lain yang mengarah ke proses keganasan. *Pap smear* dapat pula digunakan untuk mendeteksi keadaan non-malignansi seperti infeksi dan inflamasi (Bimantara, 2003).

Pap smear adalah tes dengan prosedur sederhana. Sel serviks yang didapat akan dioleskan pada slide dan dikirim ke laboratorium patologi untuk diperiksa. Proses pengambilan sel berlangsung selama beberapa menit dan tidak membutuhkan obat atau anastesi dalam prosesnya. *Pap smear* dapat dilakukan oleh dokter, perawat, atau pekerja kesehatan lainnya (*Australian Government Department of Health and Ageing*, 2009).

Sensitivitas dari *Pap smear* adalah 80% sedangkan spesifitasnya 70% (*Family Practice Notebook (FPN)*, 2010). Hasil negatif palsu pada

Pap smear berkisar 5-50% yang meliputi 62% akibat kesalahan

pengambilan sampel, 15% akibat kesalahan skrining, dan 23% karena kesalahan interpretasi; sedangkan angka positif palsu berkisar 3-15 % (Indarti, 2001).

2. Sasaran *Pap Smear*

Pap smear merupakan sarana pencegahan dan deteksi dini kanker rahim sehingga perlu dilakukan secara rutin oleh wanita yang sudah pernah berhubungan seksual (NCI, 2010). Wanita sebaiknya melakukan tes *Pap* pertama pada usia 21 tahun dan secara rutin melakukan tes skrining secara rutin setiap dua tahun sekali sampai berusia 30 tahun. Wanita yang berusia lebih dari 30 tahun dan memiliki hasil negatif pada tiga tes sebelumnya berturut-turut dapat diperiksa setiap tiga tahun sekali dan dapat dikombinasikan dengan skrining tes HPV. Jika didapatkan hasil negatif pada kedua tes, wanita tersebut tidak perlu melakukan skrining ulang dalam tiga tahun ke depan. Wanita yang memiliki faktor resiko seperti penderita dengan defisiensi imun disarankan untuk melakukan tes lebih sering. Wanita berusia 65-70 tahun yang mendapat hasil normal pada tiga tes terakhir dan tidak didapat abnormalitas sel pada sepuluh tahun terakhir dapat memilih untuk tidak melanjutkan *Pap smear* setelah berkonsultasi dengan dokter. Wanita yang pernah melakukan histerektomi tidak perlu melakukan *Pap smear*

kecuali operasi dilakukan sebagai terapi pada kondisi pra kanker atau

kanker (*American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, 2009).

3. Kegunaan Diagnostik *Pap Smear*

Menurut Lestadi (1996), kegunaan diagnostik *Pap smear* antara lain untuk:

- a. evaluasi sitohormonal,
- b. mendiagnosis peradangan,
- c. mengidentifikasi jenis mikroorganisme penyebab peradangan,
- d. mendiagnosis prakanker (displasia) leher rahim dan kanker leher rahim dini atau lanjut (karsinoma *in situ* / invasif), dan
- e. memantau hasil terapi.

4. Syarat Pengambilan *Pap Smear*

Waktu yang tepat untuk pengambilan sampel pemeriksaan *Pap smear* antara hari ke-tujuh dan hari ke-lima belas dalam satu siklus menstruasi. Keadaan serviks saat itu sudah tidak ditemukan sisa darah menstruasi tetapi jika ada tidak akan mengganggu saat pembacaan hasil apusan. Dikatakan mengganggu apabila darah terlalu banyak sehingga menutupi penampakan sel epitel sehingga tidak akan terbaca pada saat dilihat di bawah mikroskop. Hal ini menyebabkan berkurangnya sensitivitas. Terdapatnya sel radang dapat pula menutupi keberadaan sel

Skrining *Pap smear* tidak boleh dilakukan pada wanita yang sedang hamil dan tiga bulan setelah melahirkan. Pada saat itu, serviks dipengaruhi oleh hormon sehingga keadaan sel-selnya memiliki komponen yang berbeda. *Pap smear* tidak dapat dikerjakan jika sedang dalam pengaruh medikasi selama 48 jam atau bilas vagina. *Pap smear* dilakukan sejak wanita telah melakukan hubungan seksual selama kurang lebih tiga tahun dan usia tidak kurang dari 21 tahun saat pemeriksaan. Hal ini disebabkan karena karsinoma serviks berasal lebih banyak dari lesi prekursornya yang berhubungan dengan infeksi HPV onkogenik dari hubungan seksual yang akan berkembang lesinya 3-5 tahun setelah paparan pertama dan biasanya sangat jarang pada usia 19 tahun. Infeksi dan sitolisis dapat membuat diagnosis sitologi menjadi tidak akurat.

5. Cara Pengambilan Sampel *Pap Smear*

Pasien yang hendak melakukan pemeriksaan *Pap smear* diwawancarai untuk mengisi formulir identitas, riwayat obstetri, riwayat penggunaan kontrasepsi, dan keluhan subjektif. Izin tindakan dilakukan secara lisan. Pasien dipersilakan untuk berbaring dalam posisi lithotomi di atas meja pemeriksaan ginekologi. Dengan penerangan yang baik, dilakukan pemeriksaan inspekulo dengan spekulum cocor bebek yang ukurannya disesuaikan dengan *habitus* dan *paritas* pasien. *Portio* ditampakkan, apabila terdapat *fluor* maka dibersihkan dengan lembut

memutar spatula ayre 360° searah jarum jam, kemudian spatula ayre dioleskan pada kaca benda. Selanjutnya dilakukan apusan dengan menggunakan *cytobrush* dengan cara memasukkannya ke dalam kanalis servikalis dan memutarnya 180° searah jarum jam. Hasil ambilan *cytobrush* kemudian dioleskan ke kaca benda yang sudah diberi label dan dimasukkan ke dalam tabung fiksasi yang berisi larutan alkohol 96%. Fiksasi dilakukan selama minimal 30 menit, setelah itu dilakukan pengecatan dengan metode Papanicolau. Setelah selesai, slide dikirim ke laboratorium patologi dan dibaca oleh ahli sitologi. Penilaian adekuasi hasil *Pap smear* dilakukan sesuai Sistem Bethesda 2001 (Situmorang, 2005).

Pengambilan sediaan yang baik, fiksasi dan pewarnaan sediaan baik, serta pengamatan mikroskopik yang cermat merupakan langkah yang memadai dalam menegakkan diagnosis (Ramli *et al*, 2000).

6. Sistem Bethesda

Sistem Bethesda adalah cara pelaporan sitologi *Pap smear* untuk menyediakan metode standar pelaporan temuan sitologi yang disepakati oleh semua pihak yang berkaitan dengan tetap menjaga kendali mutunya. Sistem ini pertama dibuat pada tahun 1991 dan mengalami revisi pada tahun 2001. Keuntungan Sistem Bethesda antara lain: menyediakan terminologi diagnostik yang seragam untuk memfasilitasi komunikasi antara klinisi dan laboran, memasukkan evaluasi adekuasi spesimen

sebagai bagan terintegrasi dari laporan, dan menggantikan klasifikasi Papanicolaou yang membingungkan (Henry, 2003). Pembacaan dengan Sistem Bethesda dilakukan dengan melihat tipe spesimen, adekuasi hasil apusan, kategorisasi umum (opsional), dan interpretasinya.

Tipe spesimen dapat diklasifikasikan menjadi tipe konvensional (*conventional smear*), *liquid base*, atau yang lain. Hal ini digunakan sebagai dasar dalam menilai adekuasi. Penggunaan tipe yang berbeda mempengaruhi syarat jumlah sel suatu spesimen dianggap adekuat.

Adekuasi hasil apusan merupakan komponen yang dianggap paling penting dari Sistem Bethesda karena dinilai mampu menunjukkan kualitas dari hasil apusan. Adekuasi hasil apusan dapat diklasifikasikan menjadi memuaskan untuk evaluasi dan tidak memuaskan untuk evaluasi, dengan sampel tidak diperiksa atau diperiksa tapi tidak memuaskan untuk evaluasi terhadap kelainan sel epitel. Suatu apusan dianggap memuaskan untuk evaluasi apabila terdapat minimal 8.000 sampai 12.000 sel skuamosa untuk *conventional smears* atau minimal 5.000 untuk tipe *liquid base*, terdapat minimal sepuluh sel endoservikal atau sel epitel metaplastik dari komponen zona transformasi yang terambil dengan baik, dan keadaan indikator kualitas seperti komponen pengganggu yang dapat berupa sel darah atau sel inflamasi. Spesimen dikatakan *partially obscured* apabila 50 - 75% dari sel epitel tidak dapat divisualisasikan

memuaskan. Spesimen yang tidak dapat diperiksa, misalnya tidak diberi label, juga dinilai tidak memuaskan.

Kategorisasi umum bersifat opsional, yaitu dapat digunakan atau tidak. Kategori ini diharapkan dapat membantu klinisi untuk melakukan triase laporan. Kategorisasi umum dapat diklasifikasikan menjadi: 1) negatif terhadap kelainan sel epitel atau malignansi, 2) kelainan sel epitel, atau 3) lainnya.

Interpretasi dari hasil apusan *Pap smear* dari kategorisasi umum diklasifikasikan lagi sesuai dengan kelainannya. Pengklasifikasian dari interpretasi adalah sebagai berikut:

- a) negatif terhadap kelainan sel epitel atau malignansi: organisme atau keadaan non-neoplastik lain (perubahan reaktif seluler akibat inflamasi, radiasi, pemasangan IUD; paska-histerektomi; atau atrofi),
- b) kelainan sel epitel: sel skuamosa (atipikal, LSIL, HSIL, karsinoma), glandular (atipikal, karsinoma endoservikal *in situ*, adenokarsinoma), atau
- c) lainnya: sel endometrial (pada wanita menopause berusia lebih dari 40 tahun).

Selain itu dapat pula dilaporkan penilaian apabila pembacaan dilakukan oleh sistem komputer otomatis, dan rekomendasi tentang validitas dan signifikansi hasil sitologi (Bergeron, 2003; Crothers, 2005).

7. Klasifikasi Lain

Sebelum Sistem Bethesda dipublikasikan, pembacaan hasil apusan *Pap smear* menggunakan klasifikasi Papanicolau kelas I sampai V, yaitu:

- a. Kelas I : tidak ada sel atipik atau sel abnormal (negatif),
- b. Kelas II : gambaran sitologi atipik, tapi tidak ada bukti keganasan,
- c. Kelas III : gambaran sitologi mengesankan, tapi tidak konklusif untuk keganasan,
- d. Kelas IV : gambaran sitologi yang dicurigai keganasan, dan
- e. Kelas V : gambaran sitologi yang menunjukkan keganasan

(Hidayat, 2004).

Selain klasifikasi Papanicolau, terdapat terminologi displasia karsinoma in situ dan karsinoma invasif yang diajukan oleh Reagen pada tahun 1953. Terminologi yang diciptakannya, terdiri atas negatif, displasia ringan, displasia keras, karsinoma in situ, dan karsinoma invasif, diterima cukup luas, namun pada kenyataannya terminologi ini masih mempunyai kelemahan yaitu adanya ketidaksinambungan pengertian akibat adanya perbedaan antara displasia keras dan karsinoma in situ. Untuk memperbaiki kekurangan tersebut diajukan terminologi neoplasia intraepitelial serviks (NIS) dengan kategori NIS 1 sesuai dengan displasia ringan, NIS 2 sesuai dengan displasia sedang, dan NIS 3 sesuai dengan displasia keras dan karsinoma in situ. Keluhan yang muncul terhadap klasifikasi ini adalah pada NIS 1 yang menyatakan potensi keganasan

tetapi meliputi kelompok besar displasia ringan yang sebagian besar hanya akibat peradangan (Kusuma & Moegni, 2001).

Perbandingan antara klasifikasi satu dengan yang lain dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 1. Perbandingan antara Klasifikasi Sistem Bethesda, CIN, dan Papanicolau (Hatch & Berek, 2002)

<i>Bethesda System</i>	<i>Dysplasia/CIN System</i>	<i>Papanicolau System</i>
Within normal limits	Normal	I
Infection (organism should be specified)	Inflammatory atypia (organism)	II
Reactive and reparative changes		
Squamous cell abnormalities		
Atypical Squamous Cell (1) of Undetermined Significance (ASC-US)	Squamous atypia HPV atypia, exclude LSIL	IIR
(2) Exclude High Grade Lesions (ASC-H)	Exclude HSIL	
Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)	HPV atypia	
High-grade Squamous Intraepithelial Lesion	Mild dysplasia	CIN 1
	Moderate dysplasia	CIN 2
	Severe dysplasia	CIN 3
	Carcinoma <i>in situ</i>	
Squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinoma	V

8. Faktor yang Mempengaruhi Hasil *Pap Smear*

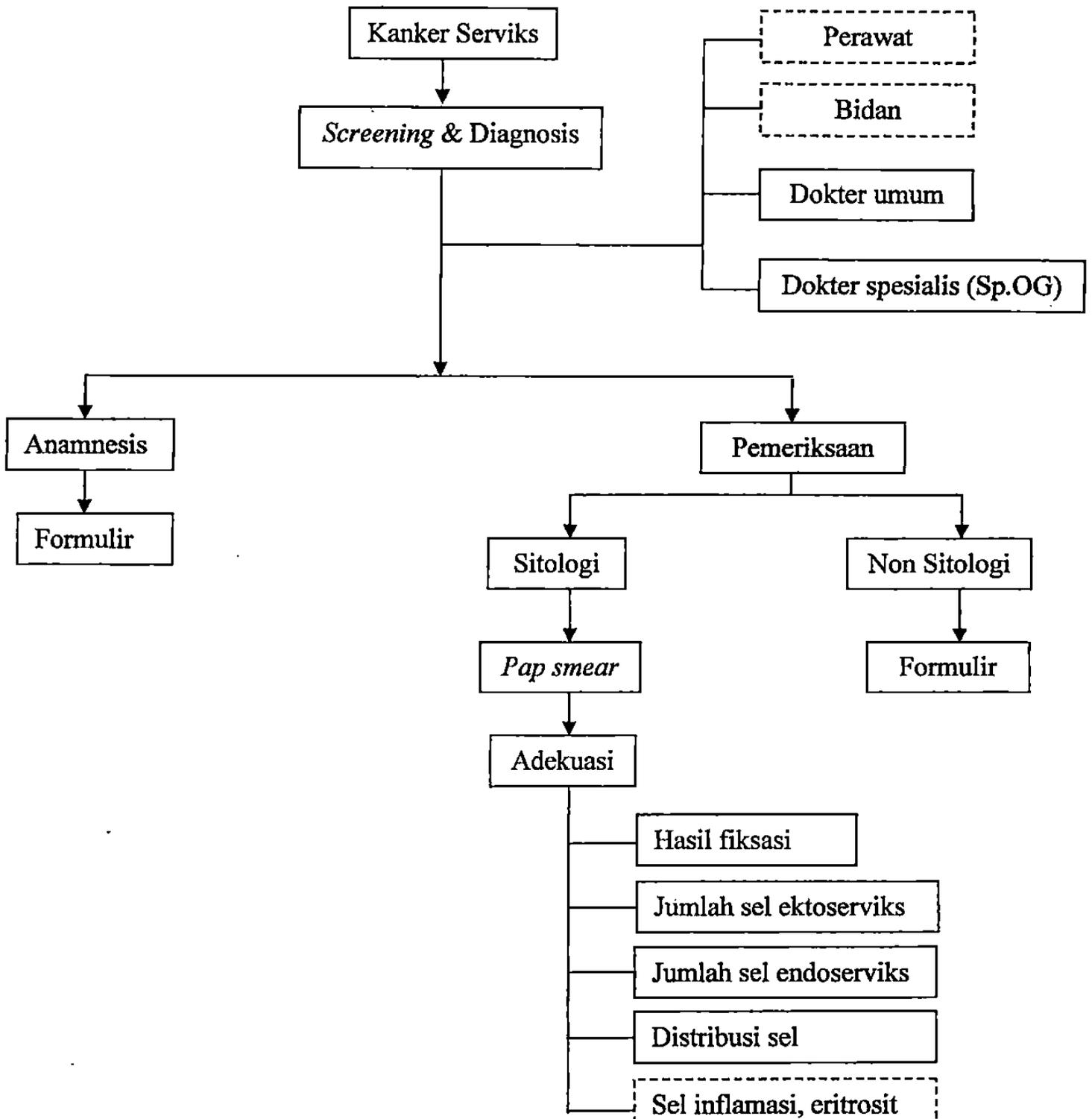
Syarat apusan preparat yang baik adalah yang penyebarannya merata di atas kaca obyek, tidak menumpuk, tidak terlalu tebal dan terlalu tipis saat mengoleskan lender serviks ke kaca benda. Lokasi pengambilannya pun harus benar, yaitu seluruh permukaan persio serviks

dan sekret endoserviks harus diambil dari permukaan mukosa endoserviks. Sebelum mengoles ke kaca obyek, pastikan kaca obyek tidak dilapisi lemak. Waktu fiksasi harus tepat tidak kurang dari 30 menit jika menggunakan alkohol yang konsentrasinya harus sesuai dengan prosedur dan jika menggunakan *spray* jaraknya harus sekitar 20 cm sebanyak tiga sampai empat kali semprot.

Menurut Ramli *et al.* (2000) beberapa faktor yang mempengaruhi hasil apusan *Pap smear* adalah:

- a. cara pengambilan kesediaan: untuk ketepatan diagnostik perlu diperhatikan komponen endoserviks dan ektoserviks yang diambil dengan gabungan *cytobrush* dan spatula,
- b. petugas kesehatan: kegagalan memberikan pelayanan tes Pap, kegagalan menyampaikan hasil tes abnormal pada pasien, kegagalan merujuk pasien dengan tes abnormal,
- c. laboratorium: kegagalan mendeteksi sel abnormal, kegagalan melaporkan kualitas sediaan yang tidak memuaskan, kegagalan mengajukan pengulangan, hapusan terlalu tipis, sediaan apusan terlalu kering sebelum difiksasi, cairan fiksasi tidak memakai alkohol 96 %,
- d. petugas laboratorium: cara kerja tidak sesuai prosedur, reagen yang dipakai sudah kadaluwarsa, pembacaan hasil pemeriksaan sitologi kurang valid, serta keterampilan dan ketelitian spesialis patologi

C. Kerangka Teori



D. Hipotesis

Tingkat perilaku pengerjaan *Pap smear* dan adekuasi hasil apusan *Pap smear* yang dilakukan dokter umum lebih rendah daripada dokter spesialis (Sp. OG).