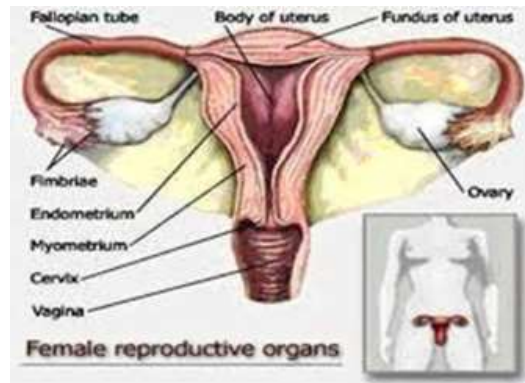


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Anatomi Serviks



Gambar 1. Organ Reproduksi Wanita

Sumber : Fatmawati, 2017

Sistem reproduksi wanita terdiri atas organ eksternal dan internal yang masing-masing memiliki peran penting dalam mendukung fungsi reproduksi. Keseluruhan sistem ini bekerja secara terintegrasi untuk menjaga keseimbangan dan keberlangsungan fungsi biologis seorang wanita. Secara umum, sistem reproduksi wanita berfungsi untuk memproduksi gamet (ovum), mengatur dan menghasilkan hormon-hormon reproduktif, serta menyediakan lingkungan yang optimal bagi proses pembuahan, perkembangan embrio, hingga pembentukan janin sampai waktu kelahiran (S. Rahmawati, 2021).

Serviks merupakan salah satu bagian internal reproduksi wanita yang menghubungkan vagina dengan uterus (Novalia, 2023). Organ ini berfungsi sebagai penghalang alami untuk mencegah masuknya mikroorganisme atau agen patogen ke dalam rongga uterus melalui produksi lendir serviks dan mekanisme penutupan OS serviks (Setiawati dan Hapsari, 2023). Selain itu, serviks memiliki sifat yang

elastis sehingga memungkinkan terjadi perubahan bentuk dan pelebaran (dilatasi) selama kehamilan dan proses persalinan agar janin dapat melewati jalan lahir.

Secara histologis, permukaan ektoserviks dilapisi oleh epitel skuamosa berlapis non-keratin, sedangkan bagian endoserviks yang membentuk kanal serviks dilapisi oleh epitel kolumnar (silindris) penghasil mucus. Area pertemuan kedua tipe inilah yang disebut dengan zona transformasi, yaitu area yang paling rentan mengalami perubahan pra-kanker maupun kanker serviks (Rosner dkk., 2024).

B. Kanker

Kanker merupakan suatu penyakit yang berasal dari adanya pertumbuhan sel yang progresif dan abnormal. Kanker terjadi akibat perubahan (mutasi) pada asam deoksiribonukleat (DNA) yang menyebabkan sel normal berubah menjadi sel abnormal, sehingga sel kehilangan kemampuan untuk mengatur pertumbuhan dan fungsinya secara normal (Hartini dkk., 2020), kondisi ini ditandai dengan akumulasi mutasi pada sel somatik. Terdapat dua jenis gen utama yang sering terlibat dalam proses terjadinya kanker, yaitu proto-onkogen dan gen penekan tumor (*tumor suppressor gene*).

Proto-onkogen yang mengalami mutasi dapat berubah menjadi onkogen yang mendorong terjadinya proliferasi sel secara berlebihan, sedangkan gen penekan tumor dalam kondisi normal berfungsi menghambat pertumbuhan sel atau memicu kematian sel terprogram (S. Rahmawati, 2021). Sel kanker umumnya memiliki kemampuan proliferasi yang cepat dan tidak terkendali, sehingga tidak hanya tumbuh pada satu lokasi, tetapi juga dapat menyebar ke jaringan atau organ lain (Hartini dkk., 2020).

Menurut *National Cancer Institute* (2019), kanker diklasifikasikan dalam dua cara yaitu, berdasarkan jenis jaringan asal kanker (tipe histologis) dan berdasarkan lokasi primer atau lokasi di dalam tubuh tempat kanker pertama kali berkembang. Dari sudut pandang histologis, ada ratusan jenis kanker yang berbeda, yang dikelompokkan menjadi enam kategori utama yaitu karsinoma, sarkoma, mieloma, leukemia, limfoma, dan campuran (National Cancer Institute, 2019).

Kanker dapat menimbulkan gejala yang bervariasi mulai dari gejala yang mencolok, gejala ringan, hingga tanpa gejala. Kondisi ini sering membuat penderita tidak menyadari adanya kelainan dalam tubuhnya, karena keluhan yang muncul kerap dianggap sebagai masalah kesehatan ringan seperti demam atau kelelahan. Akibatnya, banyak penderita baru mendapatkan diagnosis setelah penyakit memasuki stadium lanjut, sehingga penanganan menjadi lebih sulit dan kompleks (Masita dkk., 2024).

C. Kanker Serviks

Kanker serviks, istilah latinnya dikenal sebagai *Carcinoma Cervicis Uteri* adalah jenis keganasan yang paling sering terdiagnosis pada perempuan dan merupakan jenis kanker yang paling sering dialami di antara semua tumor ganas pada sistem reproduksi wanita. Kanker ini menyerang lapisan permukaan (epitel) leher rahim dan ditandai dengan proliferasi sel epitel disertai perubahan struktur sel, yang menyebabkan hilangnya fungsi sel normal (Aliya dkk., 2025). Penyebab terjadinya kanker serviks yaitu adanya infeksi yang diakibatkan oleh virus HPV yang umumnya ditularkan karena adanya kontak seksual (Pratiwi dkk., 2025). Meskipun laki-laki tidak dapat mengalami kanker serviks, tapi laki-laki dapat

berperan sebagai pembawa (*carrier*) virus HPV yang berkontribusi dalam penularan kepada perempuan (Maccosham dkk., 2022).

Human papillomavirus (HPV) adalah virus DNA sirkular untai ganda tanpa selubung yang menyebabkan berbagai lesi epitel dan kanker. Virus ini dapat bermanifestasi sebagai kutil pada kulit dan anogenital, yang tergantung pada subtipenya dan dapat berkembang menjadi karsinoma (Luria dan Cardoza Favarato, 2023). Virus HPV yang paling sering teridentifikasi pada kanker serviks adalah HPV tipe 16 dan 18, pada tingkat molekuler aktivitas onkogenik virus ini didorong oleh ekspresi berlebihan onkoprotein E6 dan E7. Onkoprotein ini mengganggu siklus sel, menghambat apoptosis, dan meningkatkan akumulasi kerusakan DNA, yang pada akhirnya mengubah sel normal menjadi sel kanker (Baba dkk., 2025).

Beberapa faktor penting lain yang dapat meningkatkan risiko kanker serviks adalah infeksi menular seksual, khususnya infeksi oleh virus HIV dan bakteri *Chlamydia trachomatis*. Beberapa faktor tambahan yang turut meningkatkan risiko kanker serviks meliputi kebiasaan merokok, tingginya jumlah persalinan, serta penggunaan kontrasepsi oral dalam jangka panjang (Ricci, 2017).

1. Gejala kanker serviks

Gejala yang terjadi pada wanita dengan kanker serviks yaitu adanya perdarahan vagina abnormal seperti, pendarahan setelah melakukan hubungan seksual, perdarahan saat menopause, pendarahan di luar masa menstruasi dan frekuensi menstruasi lebih panjang daripada masa menstruasi normal (Puspitasari, 2023). Kemudian terdapat nyeri hebat pada daerah panggul atau perut bagian bawah.

Nyeri tersebut terjadi akibat jaringan yang terinfeksi kanker serviks mengalami penekanan dan gesekan sehingga menyebabkan terjadinya luka. Hal tersebut dapat

dirasakan pada saat menstruasi, dimana rasa nyeri perut yang tidak biasa hingga kesulitan untuk melakukan aktivitas, nyeri saat berhubungan seksual, dan nyeri saat buang air kecil (Puspitasari, 2023). Selain itu, ada beberapa gejala umum lainnya, seperti pada usia subur/muda menstruasi cenderung tidak lancar atau terlambat, berat badan menurun secara drastis, mudah lelah kemudian, apabila terjadi keputihan bau dan warna tidak normal (Novalia, 2023).

2. Stadium kanker serviks



Gambar 2. Stadium Kanker Serviks

Sumber : *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*

Stadium kanker serviks adalah deskripsi tentang sejauh mana kanker telah menyebar dari titik asalnya. Sistem yang paling umum digunakan untuk menentukan tahap kanker adalah sistem *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) dan sistem TNM dari *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Setiawati dan Hapsari, 2023).

- a. Stadium 0, dikenal sebagai *carcinoma in situ*, ditandai dengan keberadaan sel kanker hanya pada lapisan serviks dan belum menyebar ke lapisan sel lainnya (Aliya dkk., 2025).
- b. Stadium I, terdapat sel kanker yang terjadi pada daerah serviks saja (leher rahim) dan belum sampai menyebar ke luar dinding panggul. Stadium ini dapat

dibagi lebih lanjut menjadi IA dan IB (Setiawati dan Hapsari, 2023). Stadium IA yaitu, kanker hanya bisa dilihat melalui mikroskop. Umumnya dilakukan biopsi kecil terlebih dahulu kemudian dibuatkan sediaan tipis yang dapat dibaca dibawah mikroskop. Kemudian, stadium IB yaitu, kanker dapat dilakukan tanpa mikroskop, sudah bisa terlihat perubahannya dengan cara dilihat langsung (American Cancer Society, 2020).

- c. Stadium II, sel kanker telah melampaui serviks dan mulai menyerang bagian luar serviks, tetapi belum menyebar ke dinding panggul atau sepertiga bagian bawah vagina (Aliya dkk., 2025). Pada stadium ini, terdapat dua sub stadium, yaitu IIA dan IIB (Setiawati dan Hapsari, 2023). Pada tahap IIA yaitu, kanker mulai menyebar ke bagian atas vagina. Kemudian tahap IIB yaitu, kanker telah menyebar ke jaringan di sekitaran serviks (American Cancer Society, 2020).
- d. Stadium III, sel kanker telah menyebar ke dinding panggul atau bagian bawah vagina bahkan hingga ke ginjal, sehingga menyebabkan masalah pada ginjal, kandung kemih atau ureter (Aliya dkk., 2025). Stadium ini terbagi menjadi dua substadium, yaitu stadium IIIA dan IIIB (Setiawati dan Hapsari, 2023). Pada stadium IIIA ditandai dengan sel kanker yang sudah menyebar ke area bawah vagina. Kemudian, stadium IIIB ditandai sel kanker menyebar ke dinding panggul dan ginjal, sehingga pada stadium ini penderita bisa terkena gagal ginjal (American Cancer Society, 2020).
- e. Stadium IV, pada stadium IVA di mana kanker telah menyebar ke organ tubuh lainnya seperti kandung kemih, rektum (Aliya dkk., 2025). Sedangkan stadium IVB kanker sudah menyebar ke organ yang jauh dari organ reproduksi seperti,

paru-paru, hati, dan lainnya sehingga hal ini menyebabkan komplikasi penyakit lainnya (American Cancer Society, 2020).

3. Diagnosis kanker serviks

Kanker serviks umumnya didiagnosis pada wanita usia reproduksi, terutama pada wanita berusia 35 tahun dan 44 tahun. Lesi tingkat tinggi, seperti Neoplasia Intraepitel II atau III, paling sering ditemukan pada wanita usia 25 hingga 35 tahun. Sebaliknya, kanker serviks yang sudah menginvasi biasanya baru didiagnosis setelah wanita mencapai usia 40 tahun, dan sering kali berkembang 8 hingga 13 tahun setelah diagnosis lesi tingkat tinggi (Amanda dkk., 2017). Proses perkembangan kanker serviks memerlukan waktu antara 5 sampai 20 tahun, dimulai dari tahap infeksi, kemudian berkembang menjadi lesi pra-karsinoma, hingga berubah menjadi karsinoma serviks (Kemenkes RI, 2019).

Langkah awal dalam diagnosis kanker serviks yaitu dengan melakukan pemeriksaan fisik yang dilakukan oleh dokter, pemeriksaan fisik mencakup pemeriksaan panggul menilai adanya benjolan, perbesaran ukuran ataupun perubahan serviks lainnya. Kemudian, dokter melakukan pemeriksaan visual langsung menggunakan *speculum*, hal ini dilakukan untuk menilai tekstur, warna dan kehadiran massa. Setelah melakukan pemeriksaan fisik, dilanjutkan dengan pemeriksaan penunjang, seperti pemeriksaan IVA, pap smear, hingga pemeriksaan lanjutan lainnya (Novalia, 2023).

a. Pemeriksaan *Inspeksi Visual dengan Asam Asetat* (IVA)

IVA merupakan pemeriksaan cepat, sederhana, dan ekonomis. Pemeriksaan ini dilakukan sebagai program skrining deteksi dini kanker serviks yang telah di sepakati WHO. IVA adalah pemeriksaan deteksi secara visual serviks setelah diberi

asam asetat (cuka putih), hal ini akan ditandai dengan timbulnya warna putih pada area sel abnormal setelah diberi asam asetat (Setiawati dan Hapsari, 2023). IVA bisa dilakukan oleh petugas kesehatan terlatih dan tidak memerlukan laboratorium atau peralatan khusus, membuatnya cocok untuk pengaturan berbasis komunitas atau sumber daya terbatas (World Health Organization, 2022).

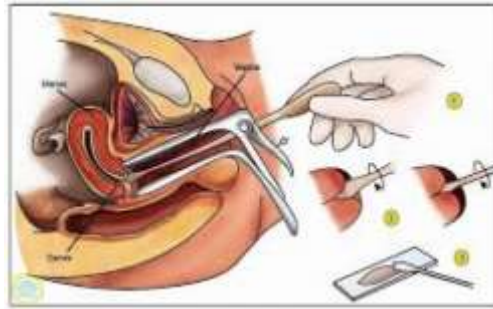


Gambar 3. Derajat Lesi Kanker Serviks Pemeriksaan IVA

Sumber: Setiawati & Hapsari, 2023

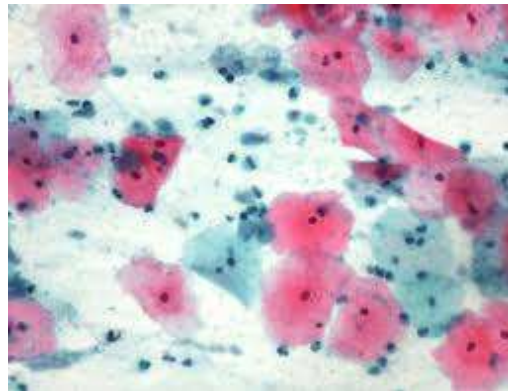
b. Pemeriksaan Pap Smear

Pemeriksaan Pap smear merupakan pemeriksaan utama sebagai standar emas dalam deteksi dini kanker serviks (Bhatla dkk., 2018). Proses ini melibatkan pengambilan sampel sel-sel dari serviks dengan menggunakan *speculum* atau sikat khusus, selanjutnya hasil usapan diletakkan pada kaca objek, kemudian dikirim ke laboratorium untuk dilakukan pewarnaan, umumnya dilakukan dengan Papanicolou, setelah itu dokter patologi anatomi akan membaca hasil sediaan di bawah mikroskop untuk mendeteksi perubahan seluler apa pun yang bisa mengindikasikan adanya lesi pra-kanker atau kanker (Handayati dkk., 2024).



Gambar 4. Pemeriksaan Pap Smear

Sumber : Dinas kesehatan Kabupaten Pakpak Bharat



Gambar 5. Pewarnaan Papanicolaou

Sumber: (Badulescu dkk., 2017)

Apabila hasil Pap smear abnormal, tes HPV dapat dilakukan untuk menentukan adanya infeksi HPV berisiko tinggi yang terkait dengan kanker serviks (Handayati dkk., 2024).

c. Tes HPV DNA

Tes HPV adalah metode yang digunakan untuk mendeteksi keberadaan *Human Papillomavirus* (HPV) dalam tubuh. Tes DNA HPV direkomendasikan sebagai langkah tambahan ketika hasil Pap smear menunjukkan hasil kritis atau tidak normal. Tes ini membantu mengidentifikasi jenis HPV yang aktif, baik yang berisiko tinggi (onkogenik) maupun yang berisiko rendah (non-onkogenik) (Setiawati dan Hapsari, 2023).

Pendeteksian DNA HPV dapat dilakukan menggunakan berbagai metode, termasuk hibridisasi, amplifikasi seperti PCR (*Polymerase Chain Reaction*), atau

Amplification and genotyping of HPV-16 and HPV-18 (tes genotyping DNA HPV) (Pan American Health Organization., 2016). Tes HPV bisa dijalankan pada sampel yang sama dengan Pap smear atau pada sampel yang diambil sendiri. Tes ini digunakan untuk mendeteksi materi genetik DNA HPV pada sel (spesimen sitologi) yang diambil dari sekitar ostium serviks, adapun hasil pemeriksaan DNA HPV disebutkan negatif dan positif (Swardewa, 2017).

Apabila hasil pemeriksaan skrining IVA, Pap smear, dan pemeriksaan tambahan tes DNA HPV menunjukkan adanya kecurigaan keganasan, maka diperlukan pemeriksaan lanjutan berupa biopsi jaringan. Biopsi merupakan teknik pengambilan jaringan dari tubuh makhluk hidup untuk mendapatkan spesimen histopatologi guna membantu menegakkan diagnosis dokter, biopsi memiliki tingkat akurasi yang tinggi dan bisa mencapai lebih dari 95% dalam mendiagnosis suatu keganasan (Xi dan Cao, 2023).

4. Pengobatan kanker serviks

Pengobatan kanker serviks disesuaikan dengan tingkat keparahan, penyebaran penyakit, preferensi pasien, kondisi kesiapan dan kesehatan pasien di mana pada stadium awal umumnya ditangani dengan prosedur pembedahan. Sedangkan pada stadium yang lebih lanjut sering memerlukan kombinasi radioterapi dan kemoterapi untuk mencapai kontrol tumor yang lebih efektif (National Cancer Institute, 2019).

a. Pra-kanker serviks

- 1) Perawatan untuk lesi pra-kanker atau neoplasia intraepitelial serviks (NIS) melibatkan beberapa metode bedah, termasuk eksisi bedah konvensional, eksisi bedah listrik *loop electrosurgical excision procedure* (LEEP), dan krioterapi (Setiawati dan Hapsari, 2023).

- 2) Eksisi bedah konvensional menggunakan arus listrik merupakan prosedur pengangkatan atau pemotongan bagian jaringan serviks yang dicurigai terdapat lesi pra-kanker serviks (*American Cancer Society*, 2020).
- 3) Krioterapi merupakan proses pembekuan jaringan abnormal, kemudian dihancurkan dengan menggunakan suhu dingin ekstrem. Sebelum dilakukannya proses ini, pasien di anestesi terlebih dahulu (*World Health Organization*, 2021).

b. Kanker serviks

- 1) Operasi merupakan proses pengobatan yang umumnya dilakukan pada tahap awal kanker serviks, seperti stadium kanker serviks IA sampai IB. Jenis operasi yang bisa dilakukan mencakup konisasi, histerektomi radikal, dan limfadenektomi pelvik (*American Cancer Society*, 2020).
- 2) Radioterapi adalah proses pengobatan kanker serviks dengan penggunaan radiasi sebagai agen pencegah pertumbuhan sel kanker hingga mampu membunuh sel kanker. Radioterapi umumnya dilakukan pada pasien kanker serviks stadium lanjut yang tidak bisa menjalani operasi (*National Cancer Institute*, 2019).
- 3) Kemoterapi merupakan salah satu metode pengobatan kanker yang paling umum digunakan. Terapi ini dilakukan dengan pemberian obat-obatan khusus yang bekerja untuk menghambat pembelahan sel abnormal, mencegah penyebaran, dan menghancurkan sel kanker dalam tubuh (*American Cancer Society*, 2020). Dalam beberapa kasus, kemoterapi diberikan secara bersamaan dengan radioterapi untuk meningkatkan efektivitas pengobatan. Pelaksanaan kemoterapi harus dilakukan secara teratur sesuai anjuran dokter, karena

ketidakteraturan terapi dapat menurunkan efektivitas pengobatan dan berpotensi memerlukan penanganan ulang dari tahap sebelumnya (Ademe dkk., 2025; Rashidi dkk., 2024).

5. Upaya pencegahan kanker serviks

Pengobatan kanker serviks dapat menimbulkan berbagai efek samping yang memengaruhi kondisi fisik maupun kualitas hidup pasien. Kemoterapi dan radioterapi, misalnya, pengobatan tersebut sering menyebabkan rambut rontok, mual, muntah, diare, lemas lesu, serta nyeri tubuh yang dapat menghambat aktivitas sehari-hari (Aliya dkk., 2025). Dampak fisik tersebut juga dapat berpengaruh pada kondisi psikologis pasien, seperti munculnya kecemasan dan kekawatiran untuk melanjutkan pengobatan, hingga pada sebagian kasus dapat menurunkan motivasi pasien dalam menjalani terapi (Pratiwi dkk., 2025). Melihat besarnya dampak yang ditimbulkan oleh kanker serviks dan proses terapinya, upaya pencegahan menjadi sangat penting agar seseorang dapat tetap sehat dan mengurangi resiko terjadinya penyakit ini. Adapun bentuk pencegahan kanker serviks, antara lain :

a. Melakukan vaksinasi HPV

Vaksinasi HPV merupakan upaya pencegahan primer yang terbukti efektif dalam menurunkan resiko kanker serviks. Vaksin ini sebaiknya diberikan sebelum seseorang mulai beraktivitas seksual, karena pada kondisi tersebut respons imun dapat terbentuk secara optimal dan belum terjadi paparan virus (Widyaswari dkk., 2019). Saat ini, terdapat dua jenis vaksin HPV yang banyak digunakan dan dalam pengembangan yaitu, vaksin *quadrivalent Gardasil®*, yang memberikan perlindungan terhadap HPV tipe 6, 11, 16, dan 18, serta vaksin *Bivalent Cervarix®*

(GSK, Amerika Serikat), yang ditunjukkan untuk melawan HPV tipe risiko tinggi seperti 16 dan 18 (Fontham dkk., 2020).

Regimen vaksinasi umumnya diberikan dalam tiga dosis. Jadwal pemberian dosis harus diperhatikan, karena keterlambatan yang terlalu panjang terutama telah melebihi satu tahun dari jadwal dosis lanjutan dapat menurunkan efektivitas imunologis (Hoes dkk., 2022). Studi menunjukkan bahwa respon antibodi dapat dipantau hingga 42 bulan setelah vaksinasi lengkap dan kadar antibodi yang terlalu rendah dapat menyebabkan perlindungan kurang optimal sehingga memerlukan pemberian dosis tambahan (*booster*) (Susianti dan Aulia, 2017). Secara umum, vaksin HPV memberikan perlindungan minimal selama 4,5 tahun setelah rangkaian tiga dosis yang diberikan dalam kurun waktu enam bulan (Montroy dkk., 2024).

b. Melakukan skrinning atau deteksi dini

Melakukan deteksi dini dengan melakukan pemeriksaan IVA dan Pap smear merupakan langkah awal perlindungan, pemeriksaan ini dapat dilakukan di puskesmas, klinik swasta, ataupun rumah sakit. Terkadang untuk mengetahui suatu penyakit umumnya seseorang akan berat hati melakukannya, apalagi menerima keadaan apabila positif HPV. Namun, lebih baik ditangani cepat daripada terlambat (Masita dkk., 2024).

c. Berhenti merokok dan bangun pola hidup sehat

Merokok merupakan awal dari kehancuran tubuh, sebab merokok tidak hanya merusak organ paru-paru dan jantung saja namun bisa sampai ke permasalahan organ reproduksi. Kandungan nikotin dalam asap rokok dapat masuk ke lapisan lendir yang melapisi leher rahim, menyebabkan penurunan kekebalan alami sel-sel leher rahim terhadap perubahan sel yang tidak normal. Bahan kimia ini juga

memiliki potensi merusak DNA pada sel-sel leher rahim dan berkontribusi terhadap perkembangan kanker leher rahim. Selain itu, baik merokok secara aktif maupun terpapar asap rokok secara pasif dapat menghambat sistem kekebalan tubuh, yang kemudian dapat mempercepat pertumbuhan HPV sebagai penyebab lesi pra-kanker pada leher rahim (Setiawati dan Hapsari, 2023)

d. Tidak bergonta-ganti pasangan

Ketika seorang wanita menjalani monogami dalam hubungan, tetapi pasangannya terlibat dalam banyak hubungan ektramarital, kemungkinan terjadinya tumor meningkat. Melakukan hubungan seksual secara bebas, bisa saja menularkan virus yang akan merugikan orang lain. Virus dapat mengakibatkan perubahan pada sel-sel di permukaan mukosa, mengakibatkan pertumbuhan sel-sel tersebut menjadi tidak terkendali, dan mungkin berkembang menjadi kanker (POGI, 2016).

e. Hindari melakukan hubungan seksual pada usia dini

Organ sistem reproduksi wanita pada usia di bawah 20 tahun masih berada dalam tahap perkembangan yang belum sempurna, sehingga belum siap untuk terlibat dalam aktivitas seksual pada usia dini (Khairi dkk., 2020). Perempuan yang memulai aktivitas seksual sebelum mencapai usia 20 tahun mengalami tingkat metaplasia sel skuamosa yang signifikan, yang meningkatkan potensi risiko perubahan sel skuamosa menjadi NIS atau CIN (Ningsih dkk., 2017).

f. Bijak dalam penggunaan alat kontrasepsi

Konsistensi dalam pemakaian alat kontrasepsi, terutama yang bersifat penghalang seperti kondom, berhubungan dengan menurunnya risiko penularan HPV, karena dapat mengurangi kontak langsung antara area genital yang menjadi

media transmisi virus. Meskipun demikian, perlindungan yang diberikan kondom tidak bersifat penuh karena HPV juga dapat ditularkan melalui area kulit yang tidak tertutup. Sebaliknya, penggunaan kontrasepsi non-barrier seperti kontrasepsi hormonal tidak mencegah penularan HPV, sehingga perilaku seksual berisiko tetap menjadi faktor utama yang berkontribusi terhadap terjadinya infeksi HPV penyebab kanker serviks (Setiawati dan Hapsari, 2023).

D. Pemeriksaan Histopatologi

Histopatologi merupakan cabang ilmu patologi yang mempelajari perubahan struktur sel dan jaringan akibat adanya penyakit melalui pengamatan mikroskopik. Istilah histopatologi berasal dari kata *histos* yang berarti jaringan, *pathos* yang berarti penyakit atau penderitaan, dan *logos* yang berarti ilmu (Dewi dan Purwanto, 2022) . Dalam pemeriksaannya histopatologi menggunakan sampel jaringan yang diambil melalui prosedur biopsi maupun pembedahan, hal ini dilakukan untuk menilai adanya kelainan, baik yang bersifat neoplastik seperti tumor dan kanker, maupun kelainan non-neoplastik (Wahyu dkk., 2020).

Pemeriksaan ini diawali dengan proses fiksasi untuk menjaga struktur jaringan, kemudian dilanjutkan dengan pemrosesan, pemotongan jaringan tipis, pewarnaan, dan dievaluasi menggunakan mikroskop oleh dokter spesialis patologi anatomi. Sebagai metode diagnostik, histopatologi dianggap sebagai “*gold standard*” karena mampu memberikan gambaran yang akurat mengenai bentuk, susunan, dan karakter sel sehingga sangat membantu dalam menegakkan diagnosis, menentukan derajat keganasan atau stadium penyakit, serta memberikan acuan perencanaan terapi atau pengobatan (Adyanthaya dan Jose, 2019).

1. Pembuatan sediaan histopatologi

Pemeriksaan histopatologi dilakukan dibawah mikroskop sehingga untuk mendapatkan hasil pemeriksaan yang akurat maka sediaan histologi harus disiapkan dengan baik. Pembuatan sediaan histologi memerlukan perhatian khusus dari tahap pra-analitik sampai pasca analitik, hal ini bertujuan untuk memungkinkan dokter menganalisis dan memahami berbagai kondisi patologis pasien. Setiap tahapan, mulai dari fiksasi, dehidrasi, penanaman, pemotongan, pewarnaan, hingga penutupan dengan kaca objek, memiliki tujuan dan teknik yang spesifik. Ketepatan dan keakuratan di setiap langkahnya akan mempengaruhi kualitas sediaan, sehingga berpengaruh pula pada hasil analisis penyakitnya (Ransun dkk., 2022).

Salah satu tantangan dalam pembuatan sediaan adalah menjaga struktur dan morfologi jaringan agar tetap utuh dan tidak rusak. Fiksasi yang sesuai merupakan langkah utama untuk mempertahankan struktur sel dan mencegah autolisis (Shilpa dkk., 2022). Selain itu, kesesuaian dalam teknik pewarnaan dan penentuan jenis pewarnaan yang akan digunakan membantu dalam memperjelas kontras pada berbagai komponen seluler, sehingga memudahkan identifikasi struktur dan morfologi jaringan (Taqi dkk., 2018). Keterampilan dan pemahaman mendalam disetiap langkah pembuatan sediaan sangat dibutuhkan untuk mendapatkan sediaan histologi yang berkualitas. Adapun langkah pembuatan sediaan histologi antara lain:

a. Pengambilan dan fiksasi sampel

Pengambilan dan fiksasi sampel adalah langkah awal yang paling penting dalam pembuatan sediaan histologi, sampel jaringan dapat diambil dari berbagai sumber, termasuk jaringan yang diambil melalui biopsi. Pada tahap ini dilakukan

langsung oleh dokter diruang operasi. Beberapa hal yang penting dilakukan saat pengambilan sampel menurut Ransun dkk. (2022), yaitu :

- 1) Memilih jaringan yang relevan sesuai diagnosis yang dicurigai.
- 2) Sampel jaringan yang diambil menggunakan alat dan wadah yang steril.
- 3) Mengambil sampel jaringan secukupnya, tidak terlalu besar ataupun tidak terlalu kecil.
- 4) Menyesuaikan sampel jaringan dengan penggunaan fiksatif seperti jenis fiksasi, kadar fiksasi, dan volume fiksasi. Umumnya sampel jaringan menggunakan larutan formalin buffer 10% dengan volume menyesuaikan ukuran sampel jaringan.
- 5) Menyesuaikan jenis jaringan dan lama waktu perendaman larutan fiksasi.

b. Proses *tissue processor*



Gambar 6. Alat *Tissue Processor*

Sumber : *Leica Biosystem*

Tahap tissue processor merupakan tahapan penting setelah jaringan diambil dan dikirim ke laboratorium patologi anatomi. Tahap ini menggunakan alat *automatic* yang terdiri dari beberapa gelas/bejana besar yang berisikan reagen. Jaringan yang dimasukkan kedalam gelas/bejana akan berpindah ke gelas/bejana

lainnya secara otomatis apabila durasi tiap tahapnya sudah habis. Dalam hal ini, diketahui tahap-tahap tersebut yaitu fiksasi, dehidrasi, *clearing*, dan infiltrasi.

1) Fiksasi

Setelah jaringan dipotong sesuai ukuran kaset, kurang lebih ketebalannya 2-3 mm, jaringan masuk ke tahap fiksasi (Healtysky Biotechnology, 2025). Fiksasi merupakan tahap mengawetkan jaringan dan struktur selnya agar tidak rusak serta mencegah autolisis atau degradasi oleh enzim/bakteri, pada tahap ini larutan yang digunakan yaitu formalin netral buffer 10% (Nuralifah dkk., 2022).

2) Dehidrasi

Setelah proses fiksasi, jaringan memasuki tahap dehidrasi yang bertujuan untuk menghilangkan kandungan air dalam jaringan, karena media *embedding* berupa parafin cair yang tidak bisa bercampur dengan air. Dehidrasi dilakukan menggunakan alkohol bertingkat, dimulai dari kadar alkohol terendah sampai yang tertinggi, misalnya 70%-80%-90%-95%-100% (Ransun dkk., 2022). Tahap ini berlangsung selama 1-2 jam tergantung ukuran dan ketebalan jaringan, semakin tipis ukuran jaringan semakin cepat proses dehidrasi terjadi, maka dari itu kesesuaian pemotongan jaringan sangat mempengaruhi efisiensi waktu pemeriksaan (Nuralifah dkk., 2022).

3) *Clearing*

Setelah proses dehidrasi, alkohol diganti dengan zat perantara yaitu *clearing agent* yang dapat bercampur dengan parafin. Zat *clearing* yang umum digunakan adalah *xylol*, toluena, atau pelarut organik lain. *Clearing* membuat jaringan menjadi transparan, jika hal tersebut terjadi menandakan jaringan telah bersih dari alkohol,

hal ini penting agar parafin nantinya bisa benar-benar masuk ke dalam jaringan (Asyah dkk., 2024).

4) Infiltrasi

Setelah proses *clearing* selesai jaringan memasuki tahap terakhir dalam *tissue processor* yaitu infiltrasi. Infiltrasi merupakan perendaman jaringan dengan cairan parafin (*molten paraffin wax*), di mana parafin menggantikan pelarut *clearing* di ruang antar sel dan komponen jaringan. Proses ini dilakukan pada suhu 56°C-60°C, di mesin automatic *tissue processor* terdiri dari tiga *bath* parafin, umumnya dilakukan sebanyak 3 kali pengulangan, proses pengulangan infiltrasi dilakukan tergantung dengan ukuran, ketebalan dan jenis jaringan (Gunawan dkk., 2024).

c. Proses penanaman jaringan (*Embedding*)



Gambar 7. Alat *Embedding*

Sumber : *Leica Histologi Core*

Setelah melalui semua proses di *tissue processor*, jaringan dikeluarkan kemudian diletakkan pada cetakan parafin (*mold*) untuk dilakukan pengisian parafin cair pada mesin *embedding*. Ada dua jenis medium yang umum digunakan dalam proses *embedding* ini yaitu parafin dan resin. Namun, pilihan medium yang paling sering digunakan dan menghasilkan kualitas blok yang baik adalah parafin. Sementara resin dapat digunakan untuk jaringan yang memerlukan detail struktural

yang lebih halus. Adapun langkah-langkah penanaman jaringan (Ransun dkk., 2022), antara lain :

- 1) Hidupkan dan periksa alat *embedding*, terutama ketersediaan parafin. Jika parafin tidak mencukupi, tambahkan, kemudian atur suhu pemanasan dan pendinginan alat.
- 2) Jaringan yang telah melewati proses *tissue processor* diletakkan pada *base mold* dengan rapi dan tepat ditengah-tengah.
- 3) Pindahkan *base mold* yang berisi jaringan ke sisi penambahan parafin cair. Isi *base mold* dengan parafin cair secukupnya, umumnya hingga mencapai garis atas *base mold*.
- 4) Pindahkan *base mold* yang berisi jaringan ke sisi pendingin, lakukan sambil menekan jaringan agar tidak bergeser.
- 5) Jaringan yang sudah menjadi blok parafin dibiarkan pada suhu dingin sampai benar-benar beku. Kemudian jaringan siap dilanjutkan ke proses pemotongan atau *sconting*.

Penanaman yang baik dilakukan untuk memastikan bahwa jaringan tetap dalam posisi yang tepat dan strukturnya tetap terjaga saat dipotong. Blok parafin jaringan yang dihasilkan harus cukup keras untuk memungkinkan pemotongan yang sangat tipis, tetapi tidak terlalu keras karena dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan saat proses pemotongan (Ransun dkk., 2022).

d. Pemotongan blok parafin jaringan

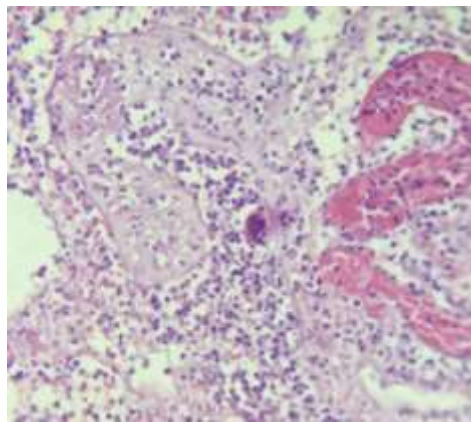
Setelah blok parafin jaringan sudah tertanam sempurna di medium parafin dan mengeras dengan sempurna. Blok dilanjutkan ke proses pemotongan dengan alat mikrotom. Pemotongan dilakukan dengan hati-hati dan memerlukan kesabaran

dalam pembuatannya, ketebalan dan kehalusan pemotongan sangat diperhitungkan, di mana blok parafin jaringan harus dipotong setipis mungkin. Umumnya ketebalan dalam pemotongan blok parafin jaringan yaitu 5-10 mikrometer. Saat proses pemotongan blok parafin jaringan sebaiknya jangan sampai robek, lecet, ataupun terlipat karena hal tersebut bisa mempengaruhi kualitas pembacaan hasil oleh dokter patologi anatomi (Nurdianti dkk., 2024). Adapun langkah-langkah pemotongan jaringan (Rolls, 2020), antara lain:

- 1) Letakkan blok parafin di alat mikrotom dengan baik.
- 2) Sebelum mulai bekerja, perhatikan pisau mikrotom, baik itu ketajam dan posisi pisau. Kemudian, pisau dikunci rapat untuk mencegah pisau terlepas.
- 3) Mulai melakukan *trimming* terlebih dahulu, dilakukan secara perlahan kemudian jika sudah sesuai antara jarak blok parafin dengan pisau, *trimming* dapat dilakukan dengan cepat. Hal ini dilakukan untuk menghaluskan dan meratakan permukaan blok parafin jaringan.
- 4) Kemudian, melakukan proses pemotongan (*scounting*) blok parafin jaringan dibuat beririsan, tipis, dan rapi. Pada proses ini kestabilan antara tangan untuk memutar mikrotom sangat diperhatikan. Tidak perlu dilakukan cepat-cepat untuk mendapatkan hasil yang bagus. Lakukan sesuai tempo dan kenyamanan tangan agar mendapat sediaan tipis tanpa sobekan.
- 5) Hasil blok parafin jaringan yang sudah dipotong tipis dimasukkan ke dalam *waterbath* yang berisikan air serta alkohol. Saat blok jaringan yang tipis dimasukkan ke *waterbath*, blok jaringan jangan sampai terbalik dan terlipat.

2. Pewarnaan dan penutupan sediaan histopatologi

Pewarnaan adalah langkah yang bertujuan untuk meningkatkan kontras antara berbagai komponen sel dan jaringan. Pewarnaan dalam pemeriksaan histopatologi sangat banyak seperti *Masson's Trichrome* untuk menyoroti jaringan ikat, imunohistokimia untuk menyoroti protein dalam jaringan, *periodic Acid-Schiff* (PAS) untuk mendeteksi dan mewarnai struktur dalam jaringan yang mengandung karbohidrat tinggi, seperti glikogen, glikoprotein, glikolipid, dan musin. Namun, pewarnaan yang paling sering digunakan dalam pemeriksaan histopatologi yaitu Hematoksilin-Eosin. Pewarnaan hematoksilin-eosin merupakan pewarnaan rutin yang selalu digunakan di tiap laboratorium patologi anatomi sebagai pewarnaan dasar mendeteksi keganasan seperti tumor dan kanker pada jaringan padat (Asyah dkk., 2024).



Gambar 8. Hasil Pewarnaan Hematoksilin Eosin

Sumber : Fitriana dkk., 2025

Hematoksilin adalah pewarna yang bersifat basa yang berikatan pada struktur asam dalam sel (DNA atau RNA) dan memulusnya menjadi warna biru keunguan. Eosin ialah pewarnaan yang paling cocok untuk digabungkan dengan hematoksilin (Asyah dkk., 2024). Eosin merupakan pewarna yang bersifat asam yang bermuatan

negatif, eosin berikatan dengan struktur basa dalam sel dan memulasnya menjadi merah atau merah muda. Proses pembiruan dalam hematoksilin dapat merubah warna merah kecoklatan dan hematoksilin menjadi biru kehitaman yang mana terlihat lebih jelas setelah dilakukan *counterstain* dengan eosin yang berwarna merah menjadi merah muda. Proses ini akan terjadi dalam air yang bersifat alkali kemudian, sel-sel yang terpulas dengan hematoksilin-eosin akan berwarna merah muda pada sitoplasma dengan nukleus berwarna ungu. Sel makrofag pada pewarnaan hematoksilin-eosin tidak berwarna, sehingga kadang dapat tertutupi dengan warna yang lain (Gamble dan Bancroft, 2018).

Proses pewarnaan hematoksilin-eosin memiliki beberapa tahap yaitu deparafinisasi, rehidrasi, deferensiasi, dehidrasi, *clearing* atau dealkoholisasi dan *mounting*. Dari tiap tahap tersebut memiliki durasi waktu yang berbeda-beda, sehingga ketepatan waktu pencelupan sangat mempengaruhi kualitas sediaan yang terwarnai. Jika antara waktu pencelupan, pembilasan tidak sesuai bisa menimbulkan warna yang tidak rata bahkan artefak (pengumpulan warna satu sisi) (Asyah dkk., 2024). Adapun tahap-tahap pewarnaan hematoksilin-eosin menurut Ransun dkk. (2022) adalah sebagai berikut :

a. Deparafinisasi

Deparafinisasi adalah proses menghilangkan sisa-sisa parafin dari sediaan jaringan, yang merupakan tahap awal sebelum proses pewarnaan (*staining*). Deparafinisasi menggunakan larutan xilol sebanyak empat kali pengulangan, masing-masing direndam (naik-turun berulang) selama 3-5 menit.

b. Rehidrasi

Rehidrasi merupakan tahap yang bertujuan untuk mengembalikan kelembapan pada irisan jaringan sehingga struktur sel menjadi lebih terbuka dan dapat ditembus oleh pewarna hematoksin dan eosin (Asyah dkk., 2024). Proses rehidrasi menggunakan alkohol konsentrasi menurun, umumnya dari alkohol absolut 100%, alkohol 96%, alkohol 80%, dan alkohol 70%, masing-masing direndam selama 3-5 menit. Kemudian dilanjutkan pencelupan dengan aquadest selama 3-5 menit.

c. Pewarnaan dasar menggunakan hematoksin, direndam selama 3-5 menit.

d. Deferensiasi

Deferensiasi merupakan tahap menghilangkan warna yang berlebih pada sediaan. Pada tahap ini dilakukan dengan air mengalir yang tidak terlalu deras selama 3-5 menit.

e. *Bluing*

Bluing merupakan tahap mengontraskan warna hematoksin dari warna ungu kemerahan menjadi biru stabil. *Bluing* dilakukan untuk menetralkan pH, yang mana jaringan dicuci dengan air atau alkohol sifatnya asam, sehingga inti sel (nukleus) warnanya jadi merah keunguan (*acidic form*). Agar warna inti menjadi biru tajam (*basophilic form*), jaringan harus direndam dalam larutan alkali. *Bluing* dilakukan selama kurang lebih 3-5 menit.

f. Pewarnaan *counterstain* menggunakan pewarna eosin, direndam selama 3-5 menit.

g. Dehidrasi

Dehidrasi merupakan tahap penyerapan air dengan menggunakan alkohol konsentrasi bertingkat yaitu mulai dari alkohol 70%-80%-96%-100% direndam

masing-masing selama 3-5 menit. Hal ini dilakukan karena media penjernih (xilol) dan *mounting* media (DPX, Entellan) tidak bisa bercampur dengan air.

h. Dealkoholisasi

Dealkoholisasi merupakan tahap menghilangkan sisa alkohol dari jaringan setelah proses dehidrasi dan pewarnaan eosin, dengan cara merendam *slide* dalam xilol secara berulang yaitu sebanyak 4 kali selama 3-5 menit, sehingga jaringan menjadi jernih (*clearing*) dan siap untuk *mounting*.

i. Mounting

Mounting merupakan penutupan sediaan dengan gelas penutup (*cover glass*), *mounting* umumnya dilakukan dengan media DPX entellan. *Mounting* berguna untuk menutupi dan sebagai pengawetan sediaan agar jaringan dan pewarna tidak hilang saat disimpan lama, tidak ditempli debu, kotoran, kontaminasi lainnya dan memudahkan dokter patologi anatomi untuk membaca hasil sediaan (Suvarna dkk., 2019). Dalam melakukan *mounting* pada sediaan, gelas objek diletakkan perlahan tanpa gelembung udara, karena hal tersebut dapat mengganggu hasil visualitas sediaan saat diamati di bawah mikroskop. Setelah penutupan, sediaan dibiarkan untuk mengering selama beberapa jam dalam suhu ruang, kemudian sediaan siap untuk dianalisis di bawah mikroskop (Dunn dkk., 2024).

E. Kualitas Sediaan Histopatologi

Kualitas sediaan histopatologi merupakan faktor penting dalam pemeriksaan mikroskopis jaringan, sel, maupun organ. Kualitas sediaan sangat menentukan kejelasan gambaran morfologi yang menjadi dasar interpretasi diagnostik oleh dokter spesialis patologi anatomi (Fitriana dkk., 2025). Sediaan histopatologi yang baik dihasilkan melalui teknik pembuatan sediaan yang tepat, di mana proses

pewarnaan dan *mounting* merupakan tahapan yang krusial karena berperan langsung dalam menentukan kontras dan kejernihan gambaran mikroskopis sediaan yang diamati (Utami dkk., 2025).

1. Penilaian kualitas pulasan hematoksin-eosin

Pulasan hematoksin-eosin (HE) merupakan metode pewarnaan rutin yang paling banyak digunakan dalam pemeriksaan histopatologi karena mampu menampilkan gambaran morfologi jaringan secara jelas. Kualitas pulasan HE sangat menentukan ketepatan interpretasi mikroskopis, sehingga diperlukan penilaian terhadap hasil pulasan yang dihasilkan (Asyah dkk., 2024).

Penilaian kualitas pulasan HE umumnya didasarkan pada kontras dan kejelasan warna, yang mencerminkan kemampuan pewarnaan dalam membedakan inti sel dan sitoplasma secara jelas berdasarkan perbedaan warna dan intensitas, serta keterbacaan struktur sel dan jaringan pada pengamatan mikroskopis (Dunn dkk., 2024; Suvarna dkk., 2019). Kontras yang baik ditandai dengan inti sel berwarna biru-ungu tegas dan sitoplasma berwarna merah muda jelas, tanpa dominasi warna berlebihan, serta distribusi dan intensitas warna yang konsisten di seluruh area jaringan (Asyah dkk., 2024; Chlipala dkk., 2020).

2. Penilaian kualitas *mounting* sediaan histopatologi

Mounting merupakan tahap akhir dalam pembuatan sediaan histopatologi yang berperan penting dalam menjaga kualitas sediaan untuk pengamatan mikroskopis jangka panjang (Dunn dkk., 2024). Kualitas *mounting* yang baik akan mempertahankan kejernihan sediaan, melindungi jaringan dari kerusakan, serta memungkinkan visualisasi struktur morfologi jaringan secara optimal di bawah mikroskop (Utami dkk., 2025). Oleh karena itu, penilaian kualitas *mounting*

menjadi bagian penting dalam evaluasi mutu sediaan histopatologi. Penilaian kualitas *mounting* sediaan histopatologi umumnya didasarkan pada beberapa indikator antara lain:

a) Kejernihan sediaan

Kejernihan sediaan merupakan kondisi di mana sediaan histopatologi tampak bening dan tidak keruh pada pengamatan mikroskopis, sehingga struktur jaringan dapat diamati dengan jelas. Kejernihan dipengaruhi oleh penggunaan *mounting* medium yang sesuai dan proses pemasangan cover glass yang tepat (Ransun dkk., 2022).

b) Gelembung udara pada *mounting*

Tidak adanya gelembung udara merupakan indikator kualitas *mounting* yang menunjukkan bahwa tidak terdapat udara yang terperangkap di antara kaca objek, jaringan, dan *cover glass/deckglass*, sehingga bidang pandang mikroskopis tidak terganggu (Taqi dkk., 2018).

c) Jumlah penggunaan media *mounting*

Media *mounting* berfungsi sebagai perekat antara jaringan dan kaca penutup (*cover glass*), sekaligus melindungi jaringan dari kerusakan mekanik, oksidasi, dan pengaruh lingkungan luar (Gamble dan Bancroft, 2018). Penggunaan media *mounting* yang optimal ditandai dengan jumlah yang cukup untuk menutup seluruh permukaan jaringan secara merata tanpa adanya area yang kelebihan cairan media *mounting* dan area yang kering akibat kekurangan cairan media *mounting*.

Media *mounting* yang terlalu sedikit dapat menyebabkan bagian jaringan tidak tertutup sempurna, sehingga berisiko menimbulkan artefak, pengeringan jaringan, serta menurunkan kejernihan sediaan. Sebaliknya, penggunaan media *mounting*

yang berlebihan dapat menyebabkan meluapnya medium ke tepi kaca objek, menggeser posisi jaringan, atau membentuk lapisan terlalu tebal yang mengganggu fokus dan kontras saat pengamatan mikroskopis (Suvarna dkk., 2019). Jumlah media *mounting* yang tepat akan menghasilkan sediaan dengan kejernihan optimal, distribusi cahaya yang baik, serta ketebalan lapisan yang seragam, sehingga struktur sel dan jaringan dapat diamati dengan jelas dan akurat (Chlipala dkk., 2020).

d) Penutupan jaringan oleh *deck glass*

Penutupan jaringan oleh *deck glass* merupakan tahap akhir yang krusial dalam pembuatan preparat histopatologi, karena berfungsi melindungi jaringan, menjaga kestabilan sediaan, serta mempertahankan kejernihan preparat selama pengamatan mikroskopis. Penempatan *deckglass* yang baik memastikan jaringan tertutup secara menyeluruh dan rata, sehingga memungkinkan transmisi cahaya yang optimal dan visualisasi struktur sel serta jaringan secara jelas (Gamble dan Bancroft, 2018).

Penutupan jaringan yang optimal ditandai dengan posisi *deck glass* yang tepat, menutupi seluruh area jaringan tanpa pergeseran dan tekanan berlebih. *Deck glass* yang terpasang dengan benar, bersama media *mounting* yang memadai, akan mencegah terbentuknya gelembung udara dan artefak optik yang dapat mengganggu fokus, kontras, dan interpretasi morfologi jaringan (Suvarna dkk., 2019).

Sebaliknya, penutupan jaringan oleh *deck glass* yang tidak sempurna seperti, penutupan tidak merata, adanya celah, atau terbentuknya gelembung udara yang dapat menyebabkan distorsi cahaya, pengaburan detail jaringan, serta menurunkan kualitas sediaan secara keseluruhan. Kondisi ini berpotensi menghambat penilaian

histopatologi dan berdampak pada akurasi diagnosis, terutama pada evaluasi detail seluler halus (Chlipala dkk., 2020; Taqi dkk., 2018).

e) Kebersihan *slide* dan *deck glass*

Kebersihan *slide* dan kaca penutup ditandai dengan tidak adanya bercak kotoran, debu, sisa media *mounting*, sidik jari atau partikel asing lainnya pada permukaan sediaan yang dapat menutupi atau mengganggu area jaringan saat pengamatan mikroskopis (Suvana dkk., 2019).