

Teknik Pewarnaan dan Diagnosis Sputum pada Kanker Paru

Hardian, S.¹, Yenita², Mayorita, P.³

¹ Program Studi Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

E-mail : dr.sy88@gmail.com

^{2,3} Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang, Indonesia

Abstrak

Kanker paru merupakan penyebab kematian yang paling umum di seluruh dunia. Deteksi awal untuk kanker paru bisa menggunakan teknik pemeriksaan sitologi sputum. Teknik sitologi sputum menggunakan pewarnaan *Papanicolaou* dan *May Grunwald Giemsa*. Kedua teknik pewarnaan ini memiliki kelebihan masing – masing dalam mendiagnosis kanker paru. Beberapa jenis kanker paru yang sering bisa dinilai dari sampel sputum adalah *squamous cell carcinoma*, *adenocarcinoma*, dan *small cell carcinoma*. Kanker paru jenis *large cell carcinoma* tidak adekuat untuk dinilai dari sampel sputum.

Katakunci — Kanker Paru, Sputum, Teknik Sitologi

Abstract

Lung cancer is the most common cause of death worldwide. Early detection of lung cancer can use sputum cytology examination techniques. Sputum cytology technique using Papanicolaou and May Grunwald Giemsa stains. Both staining techniques have their respective advantages in diagnosing lung cancer. Several types of lung malignancies that can often be assessed from sputum samples are squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and small cell carcinoma. Meanwhile, large cell carcinoma is not adequate to be assessed from sputum samples.

Keywords— Lung Cancer, Sputum, Cytology Technique

I. PENDAHULUAN

Kanker paru masih menjadi penyebab kematian paling umum. Insiden kanker paru di seluruh dunia adalah 11,6% dari semua jenis kanker pada tahun 2018. Angka kejadian kanker di Indonesia menempati urutan ke-8 di Asia Tenggara (136,2/100.000 penduduk) dan menempati urutan ke-23 di Asia. Angka kejadian kanker tertinggi pada laki – laki di Indonesia adalah kanker paru, yang mencapai 19,4 kasus per 100.000, dengan rata – rata kematian 10,9 per 100.000, disusul kanker kolorektal, kanker prostat, kanker hati, dan kanker nasofaring. Kejadian kanker paru berhubungan dengan faktor resiko merokok. Pasien kanker paru biasanya terdiagnosis sudah pada stadium lanjut.¹

Pertama kali ketika kanker paru melanda masyarakat Inggris Raya sekitar tahun 1930 sampai 1940, Dudgeon dan Wrigley mengembangkan metode pemeriksaan “basah” apusan sputum untuk diagnosis kanker paru.² Metode skrining kanker paru tahap awal yang berlokasi di sentral bisa menggunakan pemeriksaan sitologi sputum. Metode ini merupakan prosedur yang sederhana, dapat diandalkan, hemat biaya, dan noninvasif untuk penilaian penyakit paru jinak dan ganas. Namun, sitologi sputum ini memiliki tingkat keberhasilan yang terbatas dan sensitivitas yang rendah.³ Sensitivitas sitologi sputum untuk diagnosis keganasan meningkat seiring dengan jumlah spesimen yang diperiksa, dari 42% dengan spesimen tunggal menjadi 91% dengan pemeriksaan lima spesimen. Tingkat spesifisitas pemeriksaan sputum ini tinggi, berkisar antara 96% - 99%, dengan nilai prediksi positif 100% dan nilai prediksi negatif 15%. Dengan demikian hasil sputum negatif tidak menjamin tidak adanya keganasan, terutama pada pasien yang dicurigai menderita kanker paru.^{4,5}

Teknik sitologi sputum telah berhasil dalam sejumlah besar kasus dalam diagnosis

karsinoma bronkogenik. Sputum dapat dikumpulkan secara spontan atau bisa diinduksi menggunakan metode aerosol. Spesimen sputum dianggap memadai jika makrofag alveolar atau sel epitel bronkial terlihat di dalam sedimen sitologik. Hal itu dikarenakan sel makrofag alveolar atau sel epitel bronkial menunjukkan bahwa spesimen benar-benar berasal dari dalam paru-paru dan bukan sekresi ludah. Selain itu setidaknya terdapat 5 - 150 makrofag dalam spesimen untuk dapat dikatakan spesimen layak untuk dinilai. Ada sejumlah faktor yang terlibat dalam keberhasilan skrining sitologi sputum, namun yang paling penting adalah mendapatkan spesimen yang layak.⁶

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. DEFINISI

Sputum adalah produk khusus dari saluran pernafasan yang merupakan interaksi antara aparatus mukosiliar dan sistem imun *host* serta interaksi dengan lingkungan.⁹ Sputum terdiri dari lendir serta berbagai macam bahan seluler dan non-seluler yang diproduksi *host* dan zat yang dihirup.^{4,9}

B. INDIKASI PEMERIKSAAN SPUTUM

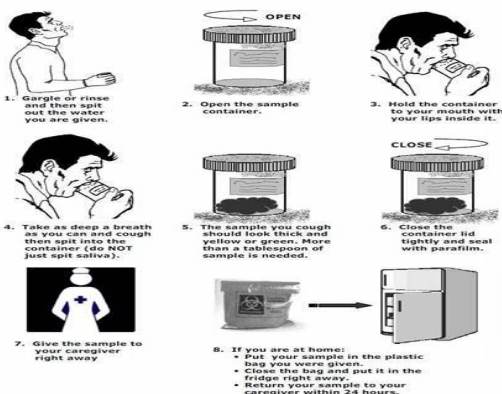
Pemeriksaan sitologi sputum umumnya direncanakan pada individu yang bergejala dan/atau sebagai tes skrining untuk individu yang berisiko seperti pada pekerja di industri asbes atau uranium, berusia di atas 65 tahun dengan riwayat merokok 20 tahun, serta pada gambaran radiografi yang menunjukkan kelainan yang menetap dan/atau ditemukan nodul dengan ukuran lebih dari 4 mm.⁴ Metode ini diharapkan dapat memberikan strategi praktis untuk deteksi non-invasif pada pasien kanker paru dan skrining kanker paru pada kelompok yang berisiko tinggi.¹⁰

C. PENGUMPULAN SAMPEL SPUTUM

Sampel sputum yang digunakan pada pemeriksaan sitologi sputum adalah sputum pagi hari yang dikumpulkan pada wadah

bermulut besar serta tidak membutuhkan fiksasi.⁸ Sampel sputum yang didapatkan harus dari batuk yang dalam dan segera dibawa ke laboratorium. Batuk yang dalam adalah batuk yang dapat mengeluarkan sputum atau dahak dari paru, bukan hanya air liur. Namun, jika pengiriman sampel sputum ke laboratorium harus tertunda maka bisa dilakukan fiksasi dengan alkohol 70% atau dengan metode *Saccomano*, dengan cara sampel sputum dimasukkan ke dalam campuran alkohol 50% dengan 2% polietilen glikol (*carbawax*).^{2,9} Batas waktu yang diperbolehkan untuk pemeriksaan sampel sputum segar tanpa fiksasi adalah sebelum 24 jam sejak sampel tersebut dikumpulkan dan disimpan di dalam lemari es dengan suhu 4° C.⁸ Tata cara pengambilan sampel sputum harus dijelaskan kepada pasien agar bisa mendapatkan sampel yang adekuat (Gambar 1.).¹¹

Sputum Collection Procedure – Information for clients



GAMBAR 1. TATA CARA PENGUMPULAN SAMPEL SPUTUM¹¹

D. PROSEDUR PEMERIKSAAN SAMPEL SPUTUM

Sampel sputum yang akan diterima harus diperiksa terlebih dahulu untuk mengetahui kecukupan sampel secara makroskopik. Ini dilakukan dengan menuangkannya ke dalam cawan petri kaca yang bersih dan memeriksa isinya dengan sumber cahaya yang baik dengan latar belakang hitam-putih. Setiap sampel diperiksa menyeluruh secara makroskopis untuk keberadaan partikel hitam, fragmen jaringan yang kecil, warna

kemerahan atau serpihan putih. Hanya sampel representatif berisi dahak yang diterima untuk pemeriksaan dan sampel yang tidak representatif akan ditolak, seperti sampel yang hanya terdiri dari air liur.⁷

Saat penerimaan sampel sputum di laboratorium harus selalu disertai dengan formulir permintaan.⁸ Formulir permintaan untuk sampel sputum memakai format formulir untuk sediaan sitologi non ginekolog (Gambar 2.).⁶ setiap sampel harus diberikan nomor *barcode* dan ditempelkan pada wadah sampel, formulir sampel serta pada apusan sampel yang telah dibuat.⁸

CONTOH FORMULIR PENERIMAAN SPESIMEN SITOLOGIK NON GINEKOLOG			
Nama Lengkap Pasien		Tanggal Lahir	Jenis Kelamin
Alamat Lengkap Pasien		Dugaan Awal (di isi oleh ahli patologi / dr spesialis PA)	
Dokter Pengirim	Rumah Sakit / Klinik Pengirim		
Tanggal Penerimaan Spesimen	Waktu Penerimaan Spesimen	Permohonan Sediaan : Papanicolaou / Giemsa / lainnya	
Bentuk Spesimen	☐ Cairan	☐ Sitoblok	☐ Slide
Sputum	☐ Servik	☐ Vulva	☐ Vagina
Urin	☐ First Voided	☐ Mid Stream	☐ Kateter
	☐ Cystoscopy	☐ Lainnya : (tuliskan)	
Bronkial	☐ Washing	☐ Brushing	
	☐ Bronko alveolar		
Cairan Tubuh Lain	☐ Pleura	☐ Peritonium / Ascites	☐ Perikardium
	☐ CSF	☐ Lainnya : (tuliskan)	
FNAC	Tuliskan posisi pengambilan		
Lainnya	Tuliskan :		
Gambaran Spesimen : (diisi oleh penerima sampel) Contoh : Diterima sebuah spesimen dengan volume kurang lebih 30 ml dengan warna kuning keruh.			

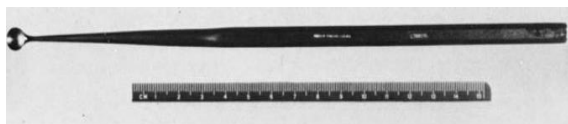
GAMBAR 2. CONTOH FORMULIR PENERIMAAN SAMPEL NON GINEKOLOG.⁶

E. PEMBUATAN SLIDE SAMPEL SPUTUM

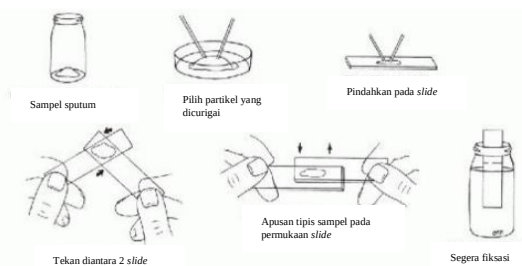
1. Sputum Tanpa Fiksasi

Pengolahan sampel sputum dibuat dengan melakukan apusan langsung pada kaca objek. Pengolahan sampel sputum dimulai dengan menuangkan sampel sputum ke dalam cawan petri dengan latar belakang hitam. Pada sampel sputum yang terlalu banyak mengandung cairan, sampel dapat dituangkan pada kertas saring untuk

menyerap sebagian besar cairan yang akan memudahkan untuk mengambil bagian – bagian yang mencurigakan pada spesimen sputum. Dilakukan pemeriksaan secara makroskopik pada sampel sputum dengan tujuan menilai fragmen jaringan serpihan abu – abu sampai putih serta gumpalan darah. Lakukan pengambilan bahan – bahan tersebut dengan menggunakan forsep bersih atau dengan kuret kecil (Gambar 3.) yang dirancang khusus dan diletakkan di atas kaca objek serta dibuat apusannya dengan teknik pembuatan sampel sputum tanpa fiksasi (Gambar 4.).^{2,8}



GAMBAR 3. KURET KECIL UNTUK MEMINDAHKAN SAMPEL SPUTUM KE KACA OBJEK.²

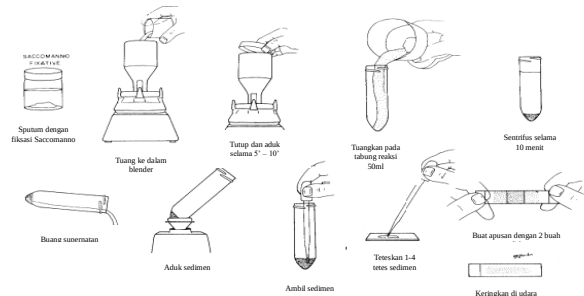


GAMBAR 4. TEKNIK PEMBUATAN SEDIAAN SAMPEL SPUTUM TANPA FIKSASI.^{2,6}

2. Sputum Fiksatif dengan Saccomanno

Teknik pembuatan sediaan sampel sputum yang difiksasi dengan teknik Sacomanno (Gambar 5.) dibuat dengan volume total 50ml. Sampel ini dituangkan ke dalam wadah semi-mikro dan diaduk di dalam *waring blender* dengan kecepatan tinggi selama 5 sampai 10 detik. Selanjutnya sampel dimasukkan ke tabung reaksi 50ml dan disentrifus selama 10 menit. Supernatan atau cairan bagian atas dibuang sehingga mendapatkan sedimennya. Sediakan kaca objek yang bersih dan teteskan beberapa tetes sedimen, lalu buat apusan pada kaca objek dengan menggunakan kaca objek yang lain. Biarkan kaca objek mengering di udara

dan bilas dengan alkohol 95% selama 10 menit untuk menghilangkan *carbowax* sebelum diwarnai.²



GAMBAR 5. TEKNIK PEMBUATAN SEDIAAN SAMPEL SPUTUM YANG DIFIKSASI DENGAN SACCOMANNO.²

F. METODE PEWARNAAN SLIDE

Dua pewarnaan rutin yang paling umum digunakan di laboratorium sitologi adalah pewarnaan *Papanicolaou* dan pewarnaan *May Grunwald Giemsa*.⁸

1. Pewarnaan Papanicolaou

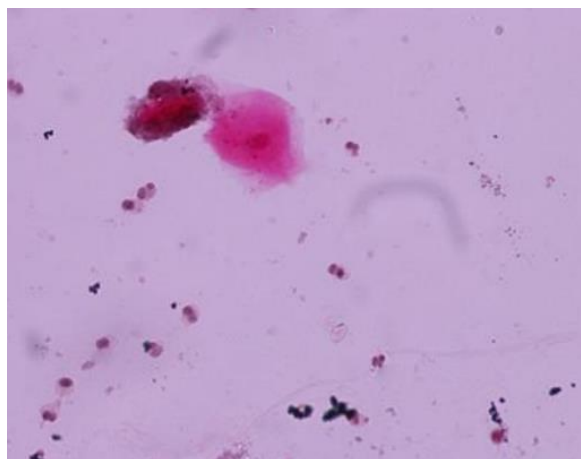
Pewarnaan *Papanicolaou* merupakan pewarnaan rutin untuk sediaan sitologi yang pertama kali dikembangkan oleh Dr. *Papanicolaou* pada tahun 1942. Penggunaan pewarnaan *Papanicolaou* memberikan hasil pewarnaan kromatin dan detail inti yang baik (Gambar 2.6) dengan diferensiasi sitoplasma untuk membantu penilaian diferensiasi seluler serta juga menunjukkan keratin intrasitoplasma.^{2,8} Sebelum melakukan pewarnaan *Papanicolaou* sampel yang telah dibuat sediaan apusnya harus difiksasi dengan alkohol 95% selama 15 menit.¹²

Pewarna yang digunakan dalam pewarnaan *Papanicolaou* ada 3 macam. Pertama, pewarna *Haematoxylin Harris* yang berguna untuk perwarnaan inti. Kedua, pewarna Orange G yang berguna untuk pewarnaan sitoplasma, yang biasanya terwarnai pada sitoplasma yang memiliki komponen keratin. Ketiga, pewarna *Eosin Azure* yang merupakan pewarna polikrom. Ketiga unsur ini diaplikasikan sesuai tahapan langkah

pewarnaan *Papanicolaou* yang disajikan pada tabel 1.⁸

Prinsip dasar pewarnaan *Papanicolaou* adalah sebagai berikut:^{8,9}

- Rehidrasi apusan: dengan bantuan penurunan konsentrasi dengan alkohol bertingkat.
- Pewarnaan inti dengan hematoxylin.
- Bluing* yang dilakukan dengan membilas apusan dengan air mengalir atau dengan larutan alkali lemah.
- Pewarnaan sitoplasma dengan Orange G dan *Eosin Azure*.
- Dehidrasi: dilakukan dengan alkohol absolut
- Clearing* dengan menggunakan xylene
- Mounting* dengan pemasangan DPX



GAMBAR 6. PEWARNAAN PAPANICOLAOU PADA SITOLOGI SPUTUM.¹³

2. Pewarnaan Grunwald Giemsa

May Grunwald Giemsa (MGG) adalah pewarna *Romanowski* dan secara rutin digunakan di banyak laboratorium. Pewarnaan ini memberikan karakter detail sitoplasma yang sangat baik (Gambar 7.). Pada tabel 2 disajikan bagaimana tahapan langkah pewarnaan MGG.^{8,13}

Pewarnaan *Papanicolaou* dan MGG memiliki kelebihan dan kekurangannya masing – masing. Pada tabel 3 akan disajikan perbandingan antara kedua pewarnaan tersebut.⁸ Pada suatu analisis kualitatif

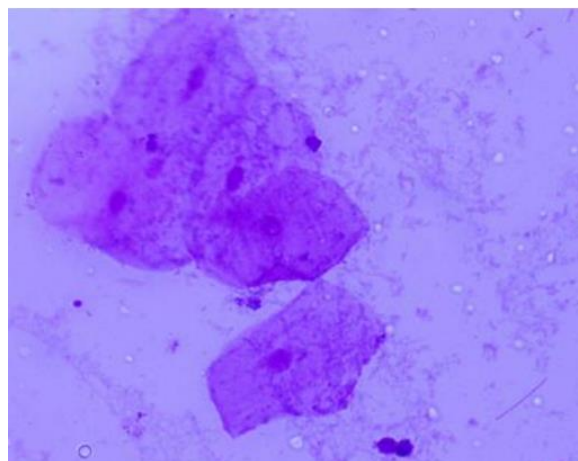
menunjukkan pewarnaan *Papanicolaou* menghasilkan detail inti yang lebih baik, dan pewarnaan MGG menunjukkan detail sitoplasma yang lebih baik.¹⁴

TABEL 1. LANGKAH-LANGKAH PEWARNAAN PAPANICOLAOU.^{8,9}

No	Bahan	Durasi
1	Etanol 70%	1 menit
2	Etanol 50%	1 menit
3	Air suling	5 celup
4	Harris hematoxylin	3 ½ menit
5	Air suling	5 celup
6	Larutan asam hidroklorida 0,25%	Beberapa celup
7	Air	1 menit
8	Lithium karbonat	1 ½ menit
9	Air	Beberapa celup
10	Etanol 70%	2 menit
11	Etanol 90%	2 menit
12	Orange G	Beberapa celup
13	Etanol 95%	2 menit
14	Eosin Azure	2 menit
15	Alkohol absolut	2 menit
16	Alkohol absolut	2 menit
17	Alkohol absolut	2 menit
18	Xylene	5 menit
19	Xylene	Sampai jernih
20	<i>Mounting</i> dengan DPX	

TABEL 2. LANGKAH-LANGKAH PEWARNAAN MAY GRUNWALD GIEMSA⁸

No	Bahan	Durasi
1	May Grunwald solution	5 menit
2	Air mengalir	1 menit
3	Pewarna Giemsa	15 menit
4	Air mengalir	1 menit
5	Keringkan dengan suhu ruangan	



GAMBAR 7. PEWARNAAN MAY GRUNWALD GIEMSA PADA SITOLOGI SPUTUM.¹³

TABEL 3. PERBANDINGAN PEWARNAAN PAPANICOLAOU DAN MAY GRUNWALD GIEMSA⁸

Fitur	Pewarnaan Papanicolaou	Pewarnaan May Grunwald Giemsa
Detail inti	Sangat baik untuk pewarnaan kromatin	Pola kromatin tidak jelas
Penanda keratin	Orange G mewarnai keratin dengan warna orange terang	Tidak ada tampilan warna
Metakromasia	Bukan pewarna metakromatik	Pewarna metakromatik
Transparansi	Pewarna transparan	Bukan pewarna transparan
Latar belakang musin atau nekrosis	Tidak bagus	Bagus untuk menunjukkan substansi ekstraseluler

G. SISTEM PELAPORAN SITOLOGI RESPIRASI

Pelaporan diagnosis sputum sama seperti sitologi sampel *respiratorius* lainnya yaitu dengan menggunakan sistem *Papanicolaou*. Pada sampel sputum perlu diperhatikan adanya sel makrofag alveolar sebagai indikasi untuk adekuasi sampel sputum. Maka pelaporan untuk sitologi sputum diklasifikasikan sebagai berikut ; *Non Diagnostic (Unsatisfactory)*, *Negatif for Malignancy*, *Atypical Cell Present (Low Degree of Suspicious)*, *Suspicious for Malignancy (High Degree of Suspicious)* dan *Positive for Malignancy* yang diikuti oleh diagnosis deskriptifnya.^{4,15}

H. GAMBARAN MIKROSKOPIK SAMPEL SPUTUM

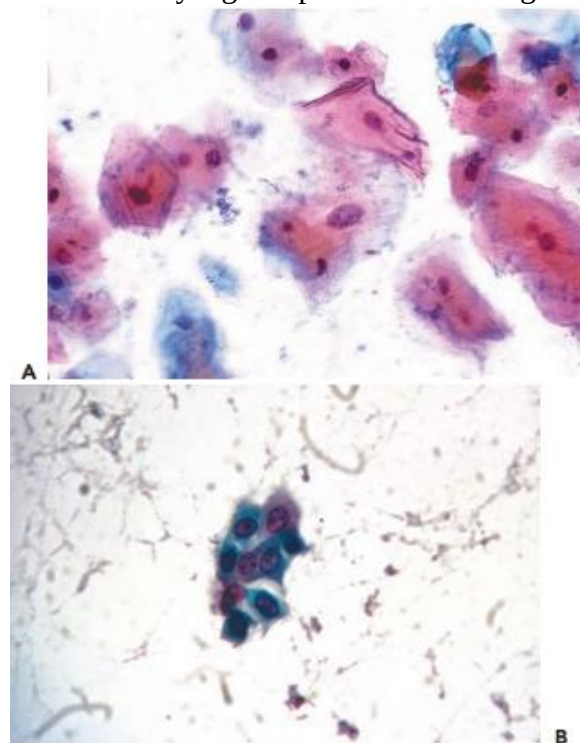
1. Elemen Normal Sampel Sputum

Komponen sampel sputum normal tanpa adanya neoplasma, terdiri dari sel epitel gepeng, sel epitel kolumnar bersilia (sel *respiratorius*), sel kolumnar bersel goblet, makrofag alveolar (indikasi adekuasi), sel

radang (leukosit PMN dan limfosit), mikroorganisme, dan komponen non seluler.^{4,9}

1.1 Sel Epitel Gepeng

Sel epitel gepeng (Gambar 8.) yang terlihat pada sampel sputum bisa berasal dari rongga mulut, yang terdiri dari sel epitel gepeng superfisial dan intermediet. Sel epitel gepeng superfisial memiliki inti piknotik dengan sitoplasma jingga, sedangkan sel epitel gepeng intermediet ditandai dengan inti yang bulat sampai oval dengan sitoplasma sianofilik yang tipis dan seragam.⁹

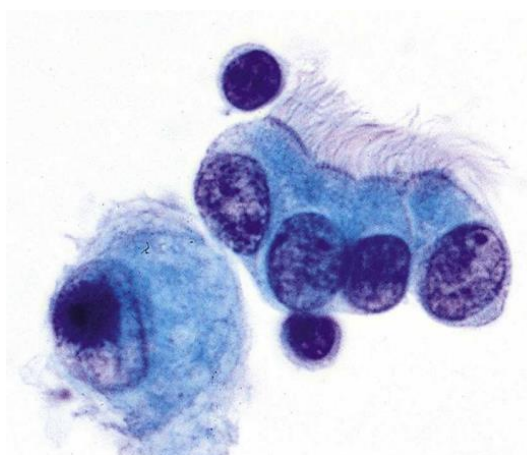


GAMBAR 8. SEL EPITEL GEPENG. A. SEL EPITEL GEPENG SUPERFISIAL, B. SEL EPITEL GEPENG INTERMEDIET.²

1.2 Sel Epitel Kolumnar Bersilia

Sel epitel kolumnar bersilia (Gambar 9.) dicirikan dengan bentuk kolumnar atau prisma yang inti berada di basal dengan kromatin halus dan pada bagian permukaan luminal bersilia.⁴ Pada potongan longitudinal, inti bisa terlihat lebih lebar diameternya dari pada sel itu sendiri, tetapi terdapat batas tipis antara membran inti dengan membran sitoplasma. Sel epitel

kolumnar bersilia ini bisa ditemukan dalam sampel sputum dalam jumlah yang sedikit.⁹



GAMBAR 9. SEL EPITEL KOLUMNAR BERSILIA.⁴

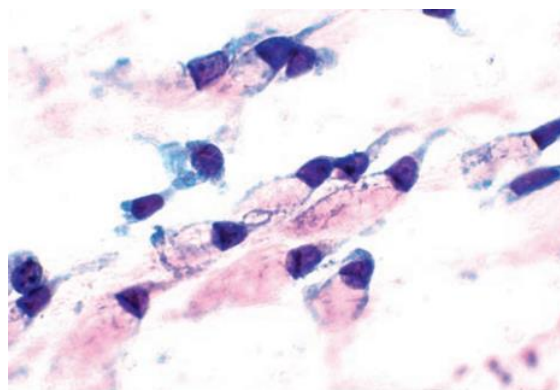
1.3 Sel Epitel Kolumnar Bersel Goblet

Sel epitel kolumnar bersel goblet (Gambar 10) hadir dalam rasio kira-kira satu per enam sel epitel kolumnar bersilia. Sel epitel kolumnar bersel goblet ini juga memiliki inti yang terletak di basal tetapi tidak memiliki silia pada bagian luminal, dan sitoplasmanya bervakuol yang mengandung mukus. Sel epitel kolumnar bersel goblet ini mensekresi mukus, sedangkan sel epitel kolumnar bersilia memindahkan mukus dan memerangkap kontaminan yang masuk ke jalan napas.⁴ Ukuran sel kolumnar bersel goblet memiliki Panjang yang hamper sama tetapi lebih lebar dari sel kolumnar bersilia.² Sel epitel kolumnar bersel goblet ini jarang ditemukan pada sampel sputum.⁹

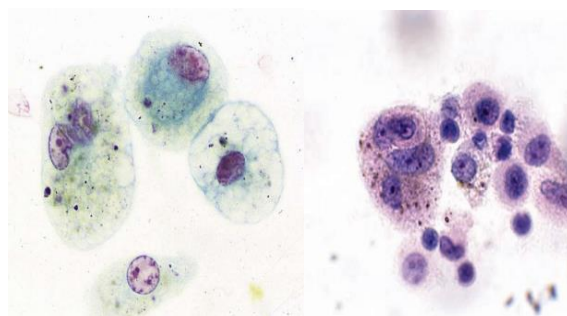
1.4 Sel Makrofag Alveolar

Sel makrofag alveolar (Gambar 11) memiliki bentuk yang bervariasi tergantung pada jumlah dan jenis bahan sitoplasma yang difagositosis. Secara umum, sel makrofag alveolar memiliki satu atau lebih inti bulat sampai oval dengan sitoplasma berbusa, dan seringkali mengandung partikel hitam kecil dari polutan yang dihirup (sel debu). Pada kasus perdarahan paru, makrofag alveolar mengandung pigmen hemosiderin, yang berwarna coklat keemasan.⁴ Sel makrofag

alveolar indikasi adekuasi pada sampel sputum, hal ini membuktikan bahwa sampel sputum memang berasal dari sampel paru, bukan dari sekresi air liur. Pada sampel sputum yang baik sedikitnya terdapat 5 – 150 sel makrofag alveolar.^{4,6}



GAMBAR 10. SEL KOLUMNAR BERSEL GOBLET.²



GAMBAR 11. SEL MAKROFAG ALVEOLAR.^{2,4}

1.5 Sel – Sel Radang

Dalam keadaan normal, sel inflamasi seperti netrofil dan limfosit ditemukan di dalam kompartemen alveolus dalam jumlah yang sedikit. Jika terjadi peningkatan jumlah sel inflamasi, seperti sel netrofil yang banyak menunjukkan suatu pneumonia akut, sedangkan jika yang banyak adalah sel limfosit biasanya berhubungan dengan peradangan kronis.⁴ Sebaran sel leukosit PMN ini lebih dominan terjadi pada orang yang merokok.²

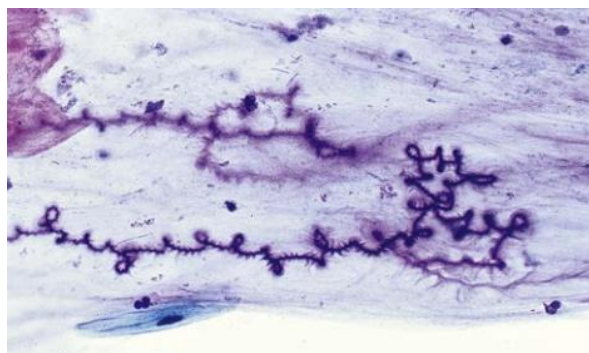
1.6 Mikroorganisme

Sampel sputum bisa mengandung mikroorganisme yang berasal dari rongga mulut. Bakteri dan candida merupakan

mikroorganisme yang biasa terlihat pada sampel sputum.⁴

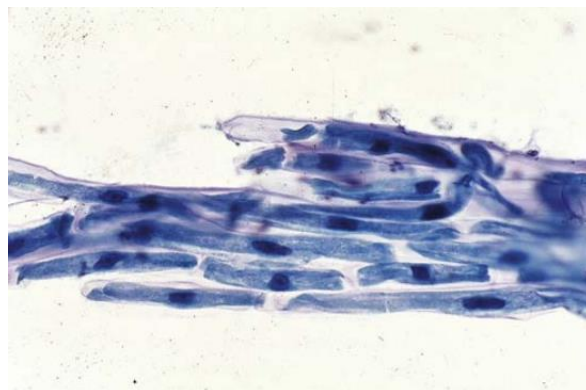
1.7 Komponen Non Seluler

Komponen non seluler yang bisa ditemukan pada sampel sputum diantaranya adalah *Curschmann's spirals* (Gambar 12) yang merupakan cetakan lendir yang berasal dan dibentuk oleh lumen bronkus kecil. Bentuknya khas seperti spiral dengan sumbu tengah yang gelap dan pinggiran yang terang dan terwarnai ungu dengan pewarnaan Papanicolaou. *Curschmann's spirals* ini lebih sering dijumpai pada orang yang merokok.^{2,4} *Curschmann's spirals* juga dikaitkan dengan penyakit paru seperti asma bronkial dan bronchitis kronis.¹⁶



GAMBAR 12. CURSCHMANN'S SPIRALS.⁴

Komponen non seluler yang merupakan kontaminan pada sampel sputum bisa berupa *vegetable cells* (Gambar 13). Beberapa *vegetable cells* ini memiliki bentuk yang memanjang dengan inti besar yang bisa menyerupai *keratinized squamous cell carcinoma*. Untuk membedakan *vegetable cells* ini bisa dengan mengamati ukuran sel ini yang beragam dengan bentuk persegi panjang dan berdinding selulosa refraktif yang bisa diidentifikasi dengan pewarnaan Papanicolaou.^{2,4}



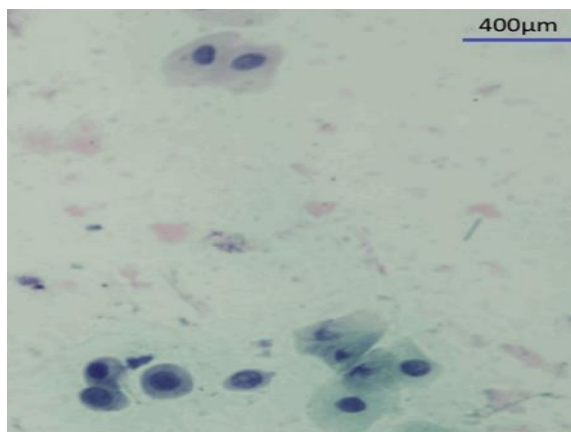
GAMBAR 13. VEGETABLE CELLS.⁴

2. Sel Ganas pada Sampel Sputum

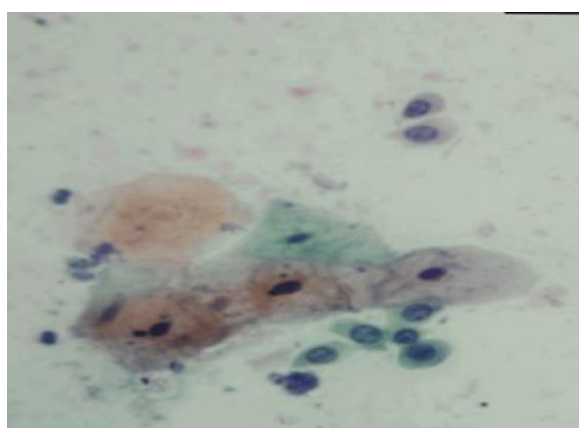
2.1 Squamous Cell Carcinoma

Squamous Cell Carcinoma (SCC) paru menyumbang sekitar 30% dari semua kanker paru primer. Dua pertiga dari tumor ini terjadi di lokasi sentral, dan sisanya muncul di bronkus yang lebih kecil. Pneumonia postobstruktif dan kavitasi tumor sering terjadi. Dari semua subtype histologis tumor paru, SCC adalah yang paling sering dikaitkan dengan hemoptisis.⁴

SCC bisa berkembang dari metaplasia skuamosa (Gambar 14) yang berasal dari transformasi epitel kolumnar di saluran nafas. Metaplasia skuamosa ini bisa disebabkan oleh paparan asap rokok maupun karena penyakit radang kronis pada paru. Resiko metaplasia skuamosa ini meningkat sebanding dengan durasi paparan dari asap rokok yang bisa menyebabkan atipia sel skuamosa (Gambar 15) dan pada akhirnya bisa menyebabkan terjadinya SCC pada paru.¹⁷

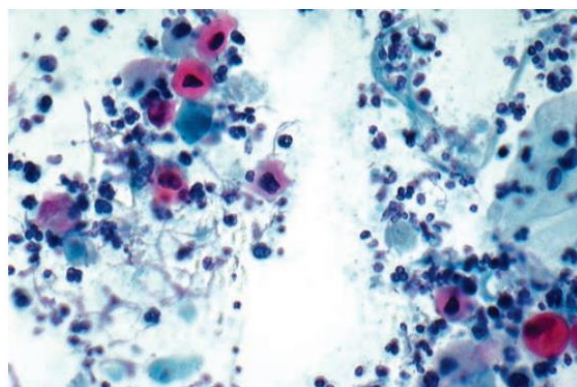


GAMBAR 14. METAPLASIA SKUAMOSA.¹⁷

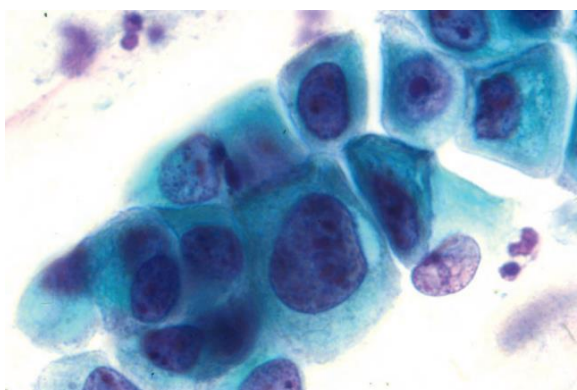


GAMBAR 15. ATIPIA SEL SKUAMOSA.¹⁷

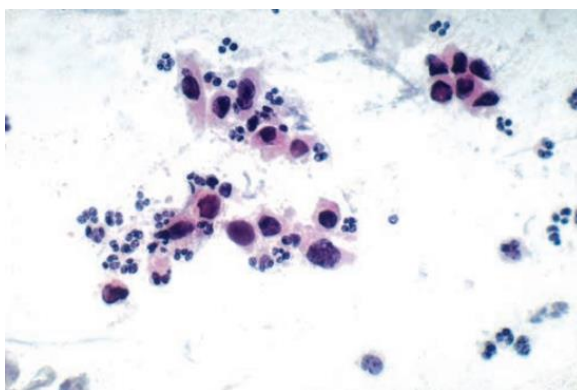
Gambaran sitologi SCC tergantung pada tingkat diferensiasi sel skuamousnya, yaitu *SCC well-differentiated*, *SCC moderately-differentiated* dan *SCC poorly-differentiated*. Pada *SCC well-differentiated* (Gambar 16) memiliki gambaran sitologi dengan sel – sel diskohesif yang banyak, memiliki bentuk yang polimorfik seperti poligonal, bulat, memanjang dan ada yang berbentuk *tadpole* dengan inti yang piknotik atau tanpa inti, dan dengan pewarnaan *Papanicolaou* bisa memberikan warna sitoplasma yang *orangeophilic*. Sedangkan pada *SCC moderately-differentiated* (Gambar 17) dan *SCC poorly-differentiated* (Gambar 18) memberikan gambaran sitologi sel dengan ukuran besar dengan kelompokan kohesif sel – sel berbentuk spindel berinti besar dengan tekstur kromatin yang kasar serta bisa terlihat ada anak inti yang *prominent*.⁴



GAMBAR 16. SQUAMOUS CELL CARCINOMA WELL-DIFFERENTIATED.²



GAMBAR 17. SQUAMOUS CELL CARCINOMA MODERATELY DIFFERENTIATED.⁹



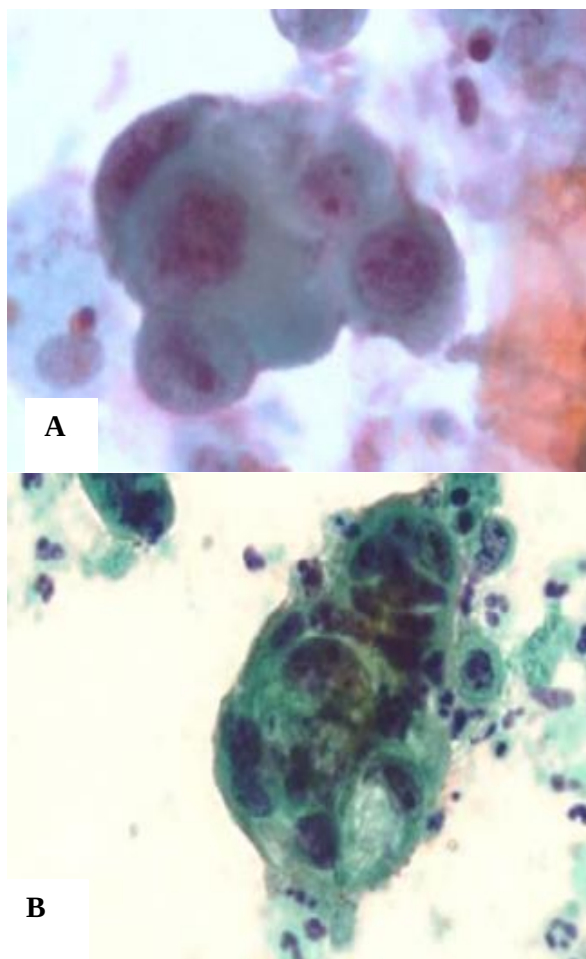
GAMBAR 18. SQUAMOUS CELL CARCINOMA POORLY DIFFERENTIATED.²

2.2 Adenocarcinoma

Adenocarcinoma adalah subtype histologi yang paling umum dari kanker paru. Sebagian besar *adenocarcinoma* terjadi di daerah perifer paru, dan mungkin berhubungan dengan reaksi desmoplastik serta kerutan pada pleura.⁴ Insiden *adenocarcinoma* paru ini terus meningkat dan terjadi sekitar 40% dari semua kasus

keganasan paru.¹⁸ Varian *adenocarcinoma* ini adalah keganasan yang paling sering terjadi pada pasien bukan perokok.¹ Pada sitologi sampel sputum ini juga banyak terkandung sel – sel normal, yang bisa menyulitkan dalam mendeteksi sel ganas.¹⁹

Gambaran sitologi pada *adenocarcinoma* paru (Gambar 19) bisa berupa sel yang tersusun membentuk lembaran seperti sarang lebah (*honeycomb*) yang membentuk kelompok tiga dimensi dan bisa juga dapat membentuk struktur asinar atau papiler. Inti sel bulat sampai *ireguler* yang terletak eksentrik dengan kromatin halus, anak inti besar dan sitoplasma berbusa serta terdapat *vacuole intracytoplasmic* yang berisi musin.⁴

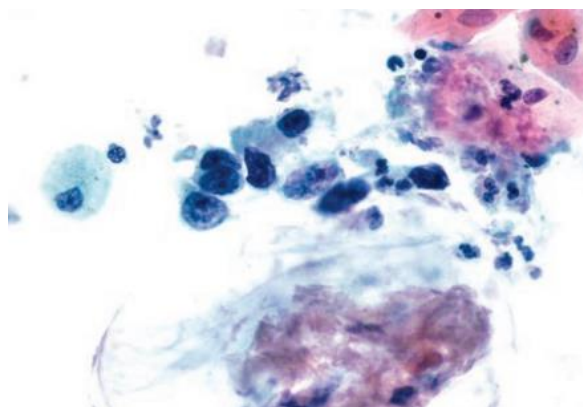


GAMBAR 19. ADENOCARCINOMA. A. STRUKTUR TIGA DIMENSI, B. INTI SEL IREGULER YANG TERLETAK EKSENTRIK.¹⁹

2.3 Large Cell Carcinoma

Large cell carcinoma atau yang dikenal juga dengan *undifferentiated non-small cell carcinoma* adalah keganasan pada paru dengan tidak adanya komponen sel skuamosa, kelenjar, ataupun sel kecil. Namun sebagian besar tumor ini sekarang dikenal dengan varian padat dari *adenocarcinoma* atau *squamous cell carcinoma poorly differentiated*, sehingga diagnosis *large cell carcinoma* ini tidak bisa dipakai pada spesimen sitologi dan biopsi kecil, melainkan hanya terbatas pada spesimen reseksi. Diagnosis *large cell carcinoma* ini hanya digunakan pada keadaan tidak ada penanda untuk varian lainnya.⁴ *Large cell carcinoma* sekarang lebih diidentifikasi sebagai *undifferentiated adenocarcinoma*, karena *large cell carcinoma* memiliki prognosis yang sama dengan *adenocarcinoma* secara klinis.¹

Gambaran sitologi dari *large cell carcinoma* / *non-small cell carcinoma* (Gambar 20) ditandai dengan sel – sel berukuran besar yang membentuk pola lembaran sampai sinsitial yang saling tumpang tindih / *overlapping* dengan inti bulat sampai ireguler, anak inti *prominent*, kromatin kasar dengan jumlah mitosis yang tinggi, serta adanya daerah nekrosis.⁴



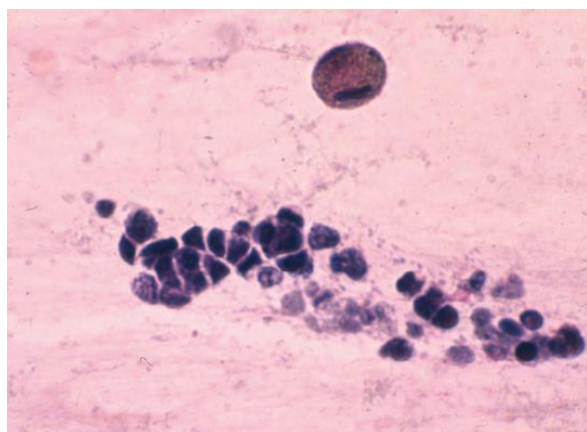
GAMBAR 20. NON-SMALL CELL CARCINOMA.²⁰

2.4 Small Cell Carcinoma

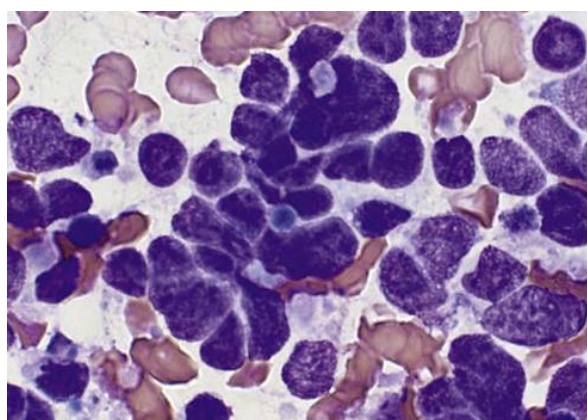
Small cell carcinoma adalah karsinoma neuroendokrin yang terdiri dari sel – sel

berukuran kecil. Keganasan ini menyumbang sekitar 20% - 25% dari semua karsinoma paru primer dan biasanya lesi terletak di sentral. *Small cell carcinoma* memiliki prognosis yang buruk dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun kurang dari 10%, dan sering terjadi pada pasien dengan riwayat merokok.⁴

Gambaran sitologi dari *small cell carcinoma* ditandai dengan sel berukuran kecil, sekitar 2 kali ukuran sel limfosit, dengan sitoplasma yang sedikit, inti menyerupai wortel dengan kromatin granular halus serta tampak adanya *molding* pada inti (Gambar 21). Di antara inti bisa terdapat adanya *paranuclear blue body* (Gambar 22) yang merupakan karakteristik dari *small cell carcinoma*, serta ditemukan juga adanya debris seluler dan artefak.⁴



GAMBAR 21. SMALL CELL CARCINOMA DENGAN KAREKTERISTIK NUCLEAR MOLDING.⁹



GAMBAR 22. SMALL CELL CARCINOMA DENGAN NUCLEAR MOLDING DAN PARANUCLEAR BLUE BODY.⁴

III. SIMPULAN

Teknik pewarnaan pada sampel sputum bisa menggunakan pewarnaan *Papanicolaou* dan pewarnaan *Grunwald Giemsa* yang memiliki kelebihan masing – masing. Beberapa jenis keganasan paru yang sering bisa dinilai dari sampel sputum adalah *squamous cell carcinoma*, *adenocarcinoma*, dan *small cell carcinoma*. Sedangkan *large cell carcinoma* tidak adekuat untuk dinilai dari sampel sputum.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. July R, Augustus A, Oct P. Non-Small Cell Lung Carcinoma with Brain Metastases Novita Andayani 1*. 2020;23–39.
- [2]. Koss LG, Melamed MR. Koss' Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. 5th ed. Vol. 50, Acta Cytologica. New York; 2011. 119–120 p.
- [3]. Inage T, Nakajima T, Yoshino I, Yasufuku K. Early Lung Cancer Detection. Clin Chest Med [Internet]. 2018;39(1):45–55.
- [4]. Cibas ES, Ducatman BS. Cytology Diagnostic Principles and Clinical Correlates. 2019.
- [5]. Ammanagi AS, Dombale VD, Miskin AT, Dandagi GL, Sangolli SS. Sputum cytology in suspected cases of carcinoma of lung (Sputum cytology a poor man's bronchoscopy!). Lung India. 2012;29(1):19–23.
- [6]. Khristian E, Inderiati D. Bahan Ajar Teknologi Laboratorium Medis (TLM); Sitohistoteknologi. kemenkes RI; 2017. 235 p.
- [7]. Uke MS, Pathuthara S, Shaikh A, Kumar R, Kane S. Is the Morning Sputum Sample Superior to the Fresh Sputum Sample for the Detection of Malignant Cells? Acta Cytol. 2017;61(3):223–9.
- [8]. Dey P. Basic and advanced laboratory techniques in histopathology and cytology. Basic and Advanced Laboratory Techniques in Histopathology and Cytology. 2018. 1–275 p.
- [9]. Bibbo M, Wilbur D. Comprehensive Cytopathology. 4th ed. USA; 2015.
- [10]. Si H, Du D, Li W, Li Q, Li J, Zhao D, et al. Sputum-Based Tumor Fluid Biopsy: Isolation and High-Throughput Single-Cell Analysis of Exfoliated Tumor Cells for Lung Cancer Diagnosis. Anal Chem. 2021;93(30):10477–86.
- [11]. Patrawalla A. The Role of Diagnostic Tests in Managing TB. Glob Tuberc Inst. 2018;1–24.
- [12]. Veena VS, George PS, Jayasree K, Sujathan K. Comparative Analysis of Cell Morphology in Sputum Samples Homogenized with

- Dithiothreitol, N-acetyl-L Cysteine, CytorichVR Red Preservative and in Cellblock Preparations to Enhance the Sensitivity of Sputum Cytology for the Diagnosis of Lung Cancer. *Diagn Cytopathol.* 2015;43(7):551–8.
- [13]. Abbas AM, Shalabi MG, Moustafa AEGA, Mills J, Elderderly AY, Babker AMA. Utility of the sputum cytology applying MGG and pap stains in monitoring sudanese patients complaining of bronchial Asthma. *Pakistan J Med Heal Sci* [Internet]. 2021;15(3):709–14. Available from: <https://pjmhsonline.com/2021/march/709.pdf%0Ahttps://ezproxy.nh.org.au:2048/login?url=http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emexb&AN=2011942182>
- [14]. Bhattacharya M, Sonone RM, Shaikh SM, Rathi A, Sareen C, Yadav S. Comparison of Efficacy and Reliability of Different Histochemical Stains in Oral Exfoliative Cytology. *Int J Oral Heal Med Res.* 2017;4(3):26–30.
- [15]. Layfield LJ, Esebua M. A modified *Papanicolaou* Society of Cytopathology system for reporting respiratory cytology specimens: Implications for estimates of malignancy risk and diagnostic accuracy. *Diagn Cytopathol.* 2021;49(11):1167–72.
- [16]. Martínez-Girón R, Martínez-Torre C. Sputum cytology: Curschmann's spiral or parasite larva? *J Cytol.* 2018;35(1):51–2.
- [17]. Ahmed HG, Abboh E, Abboh A, Mohamed A, Alnajib A, Elhussein O, et al. Is sputum cytology reliable for detection of atypical lung epithelial proliferative changes triggered by cigarette smoking? 2021;14(5):618–26.
- [18]. Li X, Hu B, Li H, You B. Application of artificial intelligence in the diagnosis of multiple primary lung cancer. *Thorac Cancer.* 2019;10(11):2168–74.
- [19]. Isaka T, Yokose T, Ito H, Nakayama H, Miyagi Y, Saito H, et al. Detection of EGFR mutation of pulmonary adenocarcinoma in sputum using droplet digital PCR. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2021;21(1):1–11.
- [20]. Veena VS, Saritha VN, George PS, Rajan K, Jayasree K, Sujathan K. Immunoexpression of ttf1 and p63 differentiates lung adenocarcinomas in sputum samples. *J Cytol.* 2021;38(3):151–7.
- [21]. Anggraini, D., Nasrul, E., Susanti, R., Suharti, N (2023). Polymorphysm of tumor necrosis factor- α interleukin-10 gene with pulmonary tuberculosis susceptibility. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 30(2), 50–58. <https://doi.org/10.47750/jptcp.2023.1064>