

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sitologi

Sitologi merupakan disiplin ilmu yang mengkaji morfologi seluler, baik pada tingkat sel individual maupun agregat dari fragmen jaringan, melalui observasi mikroskopik. Sitologi adalah subdisiplin sitologi yang secara spesifik menganalisis abnormalitas morfologis sel yang diinduksi oleh berbagai faktor etiologi (Prima Nanda Fauziah *Et al.*, 2024).

Sitologi merupakan cabang ilmu yang mempelajari struktur, sifat intrinsik, serta fungsi sel dalam kaitannya dengan berbagai kondisi patologis. Dalam bidang dermatologi, penerapan sitologi pertama kali diperkenalkan oleh Arnault Tzanck pada tahun 1947 untuk membantu diagnosis infeksi herpes dan penyakit pemfigus. Awalnya, pemeriksaan Tzanck bertujuan untuk mengidentifikasi keberadaan sel akantolitik (sel Tzanck) pada kelainan kulit vesikobulosa. Namun, seiring perkembangan ilmu pengetahuan, metode apusan Tzanck kini telah banyak dimanfaatkan sebagai pemeriksaan penunjang dalam diagnosis berbagai jenis penyakit kulit lainnya (Paramitha *Et al.*, 2019).

Pemeriksaan sitologi bertujuan untuk mendeteksi alterasi morfologi seluler yang mengindikasikan status fisiologis atau patologis suatu jaringan. Prosedur diagnostik ini melibatkan serangkaian tahapan teknis laboratorium, diawali dengan fiksasi spesimen untuk mengawetkan integritas struktural sel. Tahap selanjutnya adalah sentrifugasi, yang

bertujuan untuk mengkonsentrasikan sedimen seluler. Endapan sel tersebut kemudian diaplikasikan pada kaca objek untuk preparasi sediaan apus smear (Prima Nanda Fauziah *Et al.*, 2024).

B. Sitologi Eksfoliatif

Sitologi eksfoliatif merupakan analisis mikroskopis terhadap sel-sel yang terlepas atau terkelupas dari lapisan epitel. Teknik ini diterapkan untuk identifikasi keganasan, perubahan mikrobiologis, serta penentuan kadar hormon. Sel-sel untuk pemeriksaan dikumpulkan melalui metode kerokan, aspirasi, pencucian, atau apusan. Prosedur ini bersifat cepat, non-invasif, dan hemat biaya. Fungsi utamanya adalah skrining penyakit rongga mulut, khususnya kanker mulut (Sreeshyla HS *Et al.*, 2021).

Sitologi eksfoliatif merupakan salah satu teknik diagnostik tambahan yang paling luas diterapkan dalam identifikasi penyakit. Berkat keberhasilannya pada patologi serviks, metode ini kemudian diterapkan pada patologi non-serviks, termasuk lesi oral. Teknik ini dimanfaatkan untuk investigasi berbagai kondisi oral, khususnya sebagai bantuan dalam deteksi awal lesi prakanker dan kanker oral. Pada masa kini, teknik ini telah mengalami kemajuan signifikan, mencakup sitomorfometri DNA, analisis kuantitatif, deteksi penanda tumor, serta penelitian molekuler lainnya (Sreeshyla HS *Et al.*, 2021).

C. Tahapan Sediaan Sitologi

Proses pengolahan dan penanganan bahan pemeriksaan meliputi dua tahap utama, yaitu fase pra-analitik dan analitik. Pada fase pra-analitik,

dilakukan identifikasi spesimen yang mencakup asal spesimen, tingkat kekeruhan, gejala klinis awal pasien, serta diagnosis sementara. Setelah identifikasi selesai, dilanjutkan dengan pembuatan sediaan sitologi. Beberapa hal yang perlu diperhatikan sebelum melakukan teknik tersebut antara lain:

a. Pra Analitik

- 1) Setiap spesimen harus diberi label yang mencantumkan identitas pasien, tanggal pengambilan dan sumber spesimen
- 2) Saat membuat sediaan, sisakan jarak sekitar 2 cm dari tepi atas dan bawah kaca objek karena sebagian mikroskop tidak dapat memfokuskan hingga bagian ujung kaca
- 3) Formalin tidak disarankan digunakan sebagai bahan fiksatif pada sediaan sitologi, kecuali untuk pembuatan sitoblok
- 4) Spesimen harus segera dikirim ke laboratorium untuk mencegah perubahan morfologi, karena spesimen sitologi dapat mengalami perubahan cepat, seperti degradasi mikroorganisme dalam waktu 30 menit atau fagositosis eritrosit dalam beberapa jam

Fase analitik dimulai dari tahap pengolahan bahan pemeriksaan hingga sediaan siap untuk dievaluasi oleh Dokter Spesialis Patologi Anatomi, untuk memperoleh kualitas sediaan sitologi yang optimal dari bahan cairan, terdapat beberapa hal yang perlu diperhatikan sebelum pembuatan sediaan, antara lain:

b. Analitik

- 1) Memastikan kaca objek dalam kondisi bersih agar tidak mengganggu hasil pewarnaan maupun interpretasi mikroskopik.
- 2) Menghindari teknik penyemprotan tanpa proses penyebaran yang merata, karena dapat menyebabkan penumpukan sel sehingga menyulitkan proses interpretasi morfologi.
- 3) Melakukan pembuatan apusan dengan tekanan lembut untuk mencegah kerusakan sel.
- 4) Melakukan proses fiksasi sesegera mungkin setelah apusan dibuat, baik menggunakan metode fiksasi basah maupun fiksasi kering, guna mempertahankan integritas struktur sel (Prima Nanda Fauziah *Et al.*, 2024).

c. Pasca Analitik

Fase pasca analitik merupakan tahap akhir setelah pemeriksaan mikroskopik selesai dilakukan oleh Dokter Spesialis Patologi Anatomi. Pada tahap ini, dilakukan beberapa kegiatan penting yang bertujuan memastikan hasil pemeriksaan dapat dilaporkan secara akurat dan terdokumentasi dengan baik. Kegiatan tersebut meliputi:

- 1) Evaluasi dan validasi hasil pemeriksaan, yaitu menilai kembali kualitas sediaan dan hasil interpretasi sebelum laporan hasil dikeluarkan.
- 2) Pembuatan dan pelaporan hasil sitologi, di mana hasil pemeriksaan ditulis dalam format standar yang mencakup identitas pasien,

sumber spesimen, metode pewarnaan, temuan morfologis, serta kesimpulan diagnostik.

- 3) Penyimpanan sediaan dan dokumentasi, dilakukan dengan menjaga arsip kaca objek, foto mikroskopik (bila ada), dan catatan hasil pemeriksaan dalam sistem laboratorium untuk keperluan audit atau peninjauan ulang di masa mendatang.
- 4) Komunikasi hasil kepada klinisi, agar hasil sitologi dapat digunakan untuk mendukung diagnosis klinis dan pengambilan keputusan terapi yang sesuai

D. Mukosa Oral

Mukosa oral tersusun dari epitel skuamosa berlapis yang secara alami mengalami deskuamasi, sel-sel yang terlepas ini merupakan fokus utama dalam pemeriksaan sitologis. Modifikasi bentuk inti, sitoplasma, serta ketertarikan antara nukleus dan sitoplasma pada sel mukosa bisa menandai kondisi peradangan, displasia, atau perubahan kanker. Berbagai elemen seperti umur, kebiasaan merokok, minum alkohol, kondisi gizi, infeksi, serta iritasi berkepanjangan dapat mengubah morfologi sel yang pada gilirannya berdampak pada analisis sitologi (Permatasari *Et al.*, 2023).

Metode pengambilan sitologi eksfoliatif mukosa oral ada dua bagian yaitu:

1. Metode konvensional

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara mengikis permukaan mukosa oral secara langsung, kemudian hasil pengambilan segera dioleskan

ke kaca objek, prosedur ini memerlukan keterampilan teknis yang baik karena kesalahan dalam penanganan dapat menyebabkan perubahan morfologi sel yang dikumpulkan.

2. Metode LBC (Liquid Based Cytology)

Sel-sel hasil pengambilan dimasukkan kedalam larutan fiksatif sehingga memungkinkan terbentuk lapisan sel yang tipis dan seragam pada kaca objek, menghasilkan kualitas sediaan yang lebih baik untuk evaluasi mikroskopik (Prima Nanda Fauziah *Et al.*, 2024).

E. Faktor Kerentanan Penyakit dan Penyakit Pada Mukosa Oral

Studi histologis terhadap mukosa oral menunjukkan bahwa sel epitel mengalami penurunan seiring dengan bertambahnya usia. Penurunan tersebut disertai dengan berkurangnya tingkat kreatiniasi, meningkatnya permeabilitas terhadap bakteri, menurunnya resistensi jaringan terhadap lesi, serta terjadinya pendataran pada lapisan epitel dan basal ridge, yang juga diikuti oleh penurunan kepadatan sel epitel. Perubahan morfologi dan biokimia ini menggambarkan keterkaitan antara mekanisme fisiopatologis penuaan dengan kondisi kesehatan rongga mulut, termasuk keterlibatan fenomena inflamasi yang berperan pada penyakit periodontal maupun penyakit sistemik seperti diabetes melitus dan gangguan kardiovaskular (Samouillan *Et al.*, 2025).

Selain faktor bertambahnya usia dan penyakit sistemik, komposisi mikrobioma oral juga dapat mengalami perubahan akibat berbagai faktor, seperti pola konsumsi makanan, kebiasaan merokok maupun konsumsi

alkohol, kondisi stres, fluktuasi hormonal yang terjadi selama masa pubertas dan kehamilan, serta kebersihan rongga mulut yang tidak optimal. Faktor-faktor tersebut dapat memicu ketidakseimbangan dalam interaksi antara inang dan mikrobioma. Ketidakseimbangan ini terjadi akibat pergeseran komposisi mikroba dan dapat menyebabkan transisi kondisi kesehatan normal menuju kondisi patologis (Negrini *Et al.*, 2021).

Faktor gaya hidup dan lingkungan juga berperan signifikan dalam menurunkan fungsi protektif sel epitel mukosa oral. Kondisi tersebut menyebabkan jaringan mukosa menjadi lebih rentan terhadap perubahan morfologis pembentukan lesi pra-kanker, dan infeksi oportunistik, khususnya pada individu berusia produktif antara 30-50 tahun. Fenomena ini menunjukkan bahwa keseimbangan antara faktor biologis internal dan faktor perilaku eksternal memiliki peranan penting dalam mempertahankan integritas struktural serta fungsi fisiologis mukosa oral selama fase kehidupan dewasa (Petrovoulou *Et al.*, 2024).

a) Infeksi Virus Sars-CoV-2 (Covid 19)

Lesi pada mukosa oral dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk infeksi virus, trauma mekanis, hingga gangguan sistemik. Sejak munculnya pandemi COVID 19, beberapa penelitian melaporkan adanya hubungan antara infeksi SARS-CoV-2 dan manifestasi oral, seperti ulserasi, eritema, kandidiasis, serta perubahan warna mukosa. Manifestasi tersebut diyakini berkaitan dengan respon imun dan perubahan mikrovaskuler akibat infeksi

virus. Kondisi ini memperkuat pandangan bahwa mukosa oral merupakan bagian tubuh yang sensitif terhadap perubahan sistemik, sehingga pemeriksaan terhadapnya dapat memberikan informasi diagnostik yang bernilai (Santana *Et al.*, 2022).

Jenis lesi yang paling sering ditemukan pada mukosa oral meliputi erosi, ulserasi, dan lesi vesikular yang dapat disebabkan oleh berbagai etiologi. Hasil telaah pustaka menunjukkan bahwa lesi erosi dan ulseratif mencakup spektrum luas mulai dari trauma ringan hingga manifestasi penyakit autoimun seperti lichen planus erosif dan pemphigus vulgaris (Fernandes *Et al.*, 2022).

b) Oral Candidiasis Albicans

Kandidiasis oral merupakan infeksi pada rongga mulut yang disebabkan oleh jamur *Candida albicans*, yang pertama kali dijelaskan oleh François Veilleux pada tahun 1838. Infeksi ini umumnya muncul akibat adanya penurunan daya tahan tubuh, baik secara lokal maupun sistemik, seperti pada bayi, lansia, penderita HIV/AIDS, serta pengguna jangka panjang obat steroid atau antibiotik sistemik. Faktor lokal seperti penggunaan kortikosteroid inhalasi pada pasien asma dan penyakit paru obstruktif kronik juga dapat memicu terjadinya infeksi ini

Sebagian besar kasus kandidiasis oral disebabkan oleh *Candida albicans* yang ditemukan pada lebih dari 80% lesi, meskipun beberapa spesies lain seperti *Candida glabrata*, *Candida*

tropicalis, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, dan *Candida guilliermondii* juga dapat menyebabkan infeksi serupa, terutama pada pasien lanjut usia. *Candida albicans* bersifat dimorfik, artinya dapat berbentuk ragi maupun hifa tergantung pada kondisi lingkungannya.

Secara klinis, kandidiasis oral dibedakan menjadi beberapa bentuk, yaitu lesi putih seperti kandidiasis pseudomembran akut (sariawan) dan kandidiasis hiperplastik kronik, serta lesi eritematosa seperti kandidiasis eritematosa akut dan kronik, cheilitis angular, glositis rhomboid median, dan eritema gingiva linear. Diagnosis umumnya ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis dan riwayat medis pasien, namun pemeriksaan tambahan seperti kultur atau biopsi dapat dilakukan bila diperlukan, terutama pada kasus yang tidak merespons terapi anti jamur awal.

Penatalaksanaan kandidiasis oral ringan biasanya cukup dengan obat antijamur topikal dan menjaga kebersihan rongga mulut. Infeksi dapat berkembang apabila terjadi gangguan sistem imun, penggunaan antibiotik atau steroid, malnutrisi, defisiensi vitamin, diabetes melitus, serta penggunaan gigi tiruan. Pada bayi, penularan dapat terjadi melalui jalan lahir atau menyusui dari ibu yang terinfeksi. Selain menyebabkan lesi pada mukosa oral, *Candida* juga dapat menginfeksi saluran pencernaan maupun area kulit seperti daerah popok (StatPearls, 2025).

a) *Karsinoma Sel Skuamosa Oral (OSCC)*

Karsinoma sel skuamosa oral (*Oral Squamous Cell Carcinoma / OSCC*) merupakan salah satu jenis keganasan yang berkembang pada mukosa rongga mulut dan termasuk dalam kelompok kanker kepala dan leher yang paling sering dijumpai. Berdasarkan laporan *Global Cancer Observatory (GCO)* tahun 2020, tercatat sekitar 377.713 kasus OSCC di seluruh dunia, dengan angka kejadian tertinggi berada di wilayah Asia. Penyakit ini lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan, khususnya pada usia paruh baya hingga lanjut usia. Secara klinis, OSCC dapat menimbulkan gangguan fungsi penting seperti menelan, berbicara, dan mengecap, sehingga berdampak signifikan terhadap kualitas hidup penderita. Lesi OSCC biasanya tampak sebagai area berwarna merah, putih, atau kombinasi keduanya, dengan permukaan tidak rata dan batas yang tegas. Pada tahap awal, lesi sering kali tidak menimbulkan rasa nyeri, namun seiring perkembangan penyakit, dapat muncul gejala berupa ulserasi, pembentukan nodul, dan perlekatan jaringan. Ulserasi dengan tepi dan dasar yang keras saat dipalpasi merupakan ciri khas dari OSCC.

Daerah yang paling sering terlibat adalah tepi lateral posterior lidah, yang mencakup sekitar 50% dari seluruh kasus, diikuti oleh dasar mulut, langit-langit lunak, mukosa bukal, gingiva, dan langit-langit keras. Penyebaran OSCC umumnya terjadi ke kelenjar getah bening

leher melalui jalur limfatik di sisi yang sama (ipsilateral), meskipun pada kasus tertentu dapat menyebar ke sisi berlawanan (kontralateral) atau bilateral. Selain itu, paru-paru, tulang, dan hati merupakan organ yang paling sering menjadi lokasi metastasis jauh dari OSCC (Tan *Et al.*, 2023).

F. Fiksasi

Fiksasi dimaksudkan untuk menjaga struktur sel agar terhindar dari autolisis atau dekomposisi, sekaligus memudahkan penetrasi zat pewarnaan. Fiksatif berbasis alkohol seperti etanol 95% atau metanol beroperasi melalui proses dehidrasi dan denaturasi protein, yang menghasilkan preservasi struktur nukleus dan sitoplasma yang sesuai untuk pewarnaan Romanowsky termasuk giemsa. Aspek krusial dalam fiksasi mencakup tipe fiksatif, kadarnya, durasi eksposur, serta apakah spesimen dikeringkan dahulu atau langsung difiksasi dalam keadaan basah (Gutiérrez-Franco *Et al.*, 2023).

Fiksasi yang optimal pada sediaan sitologi merupakan langkah penting untuk memperoleh hasil diagnosis yang akurat, berbeda dengan fiksasi jaringan yang umumnya dilakukan melalui proses perendaman, fiksasi pada sediaan sitologi dapat dibedakan menjadi dua jenis, yaitu fiksasi kering dan fiksasi basah

a) Fiksasi Basah

Pada metode fiksasi basah, sediaan sitologi harus dimasukkan ke dalam larutan fiksatif pilihan sesaat setelah pengambilan

spesimen, ketika kondisi sediaan masih lembap, tindakan ini bertujuan untuk mencegah pengeringan dan menjaga bentuk sel agar tidak mengalami perubahan akibat pengaruh lingkungan, pewarnaan yang jelas sehingga memudahkan proses interpretasi dan penegakan diagnosis yang tepat

b) Fiksasi kering

Pada metode fiksasi kering, Pengeringan dilakukan secara alami dan umumnya diterapkan pada jenis sel yang relatif tahan terhadap kondisi lingkungan, teknik ini sering digunakan untuk prosedur pewarnaan dengan prinsip yang lebih sederhana

c) Fiksasi *Coating*

merupakan fiksasi yang dilakukan untuk pengganti fiksatif basah. Fiksasi ini dilakukan dengan memberikan aerosol (penyemprotan) pada spesimen sitologi yang dibuat secara konvensional maupun dengan metode berbasis cairan. Fiksasi ini terdiri dari alkohol dan *polietilen glicol* yang berfungsi sebagai pelapis dari sediaan sitologik. Fiksasi dengan menyemprotkan lapisan *diaphine (hairspray)* dengan kandungan alkohol yang tinggi dan minimal lanolin atau minyak dapat juga menjadikan fiksatif yang efektif.

d) Fiksasi Khusus

1) Fiksasi *Carnoy*

Fiksasi ini khusus untuk spesimen yang hemoragik. Asam asetat dalam fiksasi ini berfungsi untuk melisisikan sel eritrosit. Fiksasi ini akan menghasilkan penyusutan pada sel dan cenderung menghasilkan pewarnaan yang lebih di *hemotoxylin*. Fiksasi ini sangat baik untuk melihat *detail* dari inti serta pengawet untuk glikogen. Kelebihan waktu dalam fiksasi inipun akan menyebabkan kerusakan pada materi kromatin. Ketika fiksasi ini digunakan, sediaan yang dibuat harus dalam kondisi segar dan segera dibuang ketika selesai pengamatan. Hal ini dikarenakan nilai efektivitasnya akan berkurang dan dapat menyebabkan negatif palsu dan selain itu dapat pula menghasilkan reaksi.

2) Fiksasi Cair *Formaldehyd Acetic Acid*

Formaldehyd Acetic Acid (FAA) merupakan fiksasi yang baik ketika membuat “*cell block*” ataupun dalam pengamatan sel dalam kondisi segar (penggunaan di parasit, mikologi, dan lain sebagainya) (Prima Nanda Fauziah *Et al.*, 2024).

e) Kriteria Fiksasi

Kriteria fiksasi pada sediaan sitologi pada dasarnya serupa dengan prinsip fiksasi yang diterapkan pada sediaan jaringan.

Beberapa hal yang perlu diperhatikan agar proses fiksasi menghasilkan sediaan yang optimal meliputi:

- 1) Fiksasi harus mampu menembus sel dengan cepat
- 2) Fiksasi diharapkan dapat mempertahankan integritas sel serta mencegah kerusakan atau kehilangan komponen sel seperti pada kondisi sel hidup
- 3) Menjaga struktur dan komponen sel baik secara kimiawi, enzimatis, maupun imunologis
- 4) Menghentikan aktivitas metabolisme dan proses autolisis yang dapat merusak sel
- 5) Menghambat pertumbuhan sel dan mikroorganisme yang dapat mengganggu kestabilan sediaan
- 6) Meningkatkan diferensiasi optik serta memperjelas hasil pewarnaan pada struktur dan komponen sel (Resya Virgiawan A *Et al.*, 2024).

G. Metanol

Metanol adalah alkohol sederhana yang digunakan sebagai larutan fiksatif dalam sitologi. Dalam perannya sebagai fiksatif, metanol bekerja dengan cepat menembus sel dan mendenaturasi protein seluler sehingga stabilitas morfologi sel terjaga sebelum proses pewarnaan dan evaluasi mikroskopik. Studi terkini menunjukkan bahwa metanol dapat memberikan hasil yang sebanding dengan etanol dalam pengawetan sel untuk smear sitologi (Shabeeba & Geetha.K, 2023)

Metanol dengan senyawa kimia (CH_3OH) merupakan alkohol sederhana yang bersifat polar dan mudah menguap, berperan sebagai agen dehidrasi serta denaturasi protein dalam proses fiksasi apusan. Zat ini tidak hanya menjaga integritas morfologi inti dan sitoplasma, tetapi juga banyak dimanfaatkan dalam larutan preservatif berbasis metanol seperti PreservCyt® untuk teknik sitologi berbasis cairan (LBC) (Gutiérrez-Franco *Et al.*, 2023).

Konsentrasi metanol dapat memengaruhi tingkat dehidrasi serta proses denaturasi protein, yang berimplikasi pada kemampuan zat pewarna berinteraksi dengan komponen inti sel (DNA dan struktur basa) maupun sitoplasma (komponen asam atau bermuatan negatif). Konsentrasi metanol yang rendah dapat menyebabkan fiksasi tidak sempurna sehingga menimbulkan autolisis atau hasil pewarnaan yang kurang jelas, sedangkan konsentrasi yang tinggi dapat menimbulkan kekakuan jaringan serta perubahan warna (Gutiérrez-Franco *Et al.*, 2023).

H. Pewarnaan Giemsa

Pewarnaan Giemsa merupakan salah satu teknik pewarnaan tipe romanowsky yang umum digunakan pada pemeriksaan sitologi untuk memperjelas perbedaan antara inti dan sitoplasma sel, serta menampilkan detail struktur seluler secara mikroskopik. Teknik ini melibatkan kombinasi zat pewarna dasar seperti eosin dan metilen biru atau azure, yang menghasilkan kontras antara komponen asam dan basa dalam sel. Melalui pewarnaan ini, morfologi sel epitel maupun sel dari cairan tubuh dapat

diamati secara lebih jelas. Selain itu giemsa berperan penting dalam mengevaluasi integritas inti, pola kromatin, serta karakteristik sitoplasma dan latar belakang sediaan, metode ini juga memungkinkan identifikasi perubahan sitologis, seperti variasi bentuk sel (pleomorfisme), peningkatan pewarnaan inti (hiperkromasia), dan pengelompokan sel (klumping) yang berfungsi sebagai indikator diagnostik penting (Egusa *Et al.*, 2021).

Penilaian kualitas pewarnaan menurut Venkatesh & Swetha (2020) dinilai dari 3 parameter, dan masing-masing diberikan skor 0-2, skor 0 diberikan jika didapatkan hasil tidak terwarnai, skor 1 diberikan jika didapatkan hasil sedikit terwarnai, dan skor 2 diberikan jika hasil terwarnai dengan baik. Kualitas sediaan dikatakan baik apabila mencapai total skor 3-5 dan dikatakan tidak baik apabila didapatkan skor <2.



