

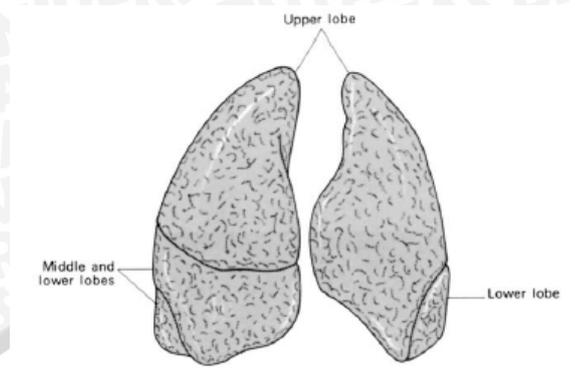
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Anatomi Paru

Di dalam tubuh manusia terdapat dua organ paru, yang keduanya dipisahkan oleh jantung dan pembuluh darah besar serta struktur lain yang berada di mediastinum. Paru merupakan sebuah organ yang terdiri dari gelembung (alveoli). Alveolus merupakan penonjolan menyerupai kantung dengan diameter $\pm 200 \mu\text{m}$ yang bertanggung jawab atas terbentuknya struktur berongga di paru (Snell, 2006; Junqueira, 2007).

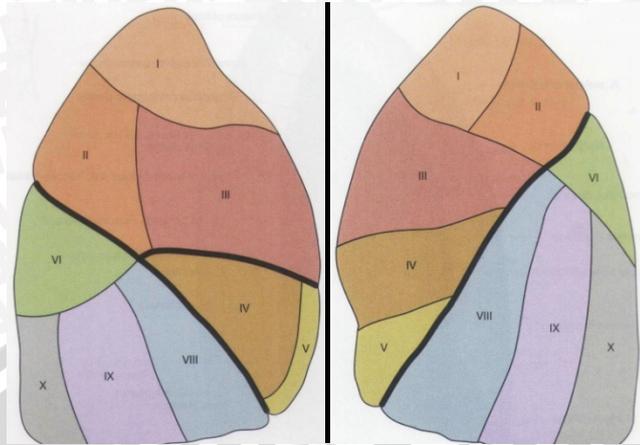
Paru dibagi menjadi beberapa lobus oleh fisura. Gambar 2.1 menunjukkan paru kanan memiliki dua fisura, yakni *fisura horizontalis* yang memisahkan *lobus superior* dengan *lobus medial* dan *fisura obliqua* yang memisahkan *lobus medial* dengan *lobus inferior*. Sedangkan paru kiri memiliki dua lobus, yakni *lobus superior* dan *lobus inferior* yang dipisahkan oleh *fisura obliqua* (Sobotta et al, 2012).



Gambar 2.1 Anatomi Paru (Anterior)

(Ellis, 2006)

Setiap *lobus* terdiri dari bagian lebih kecil yang disebut *segmen*, seperti ditunjukkan dalam Gambar 2.2. Paru kiri memiliki sembilan *segmen*, yakni lima *segmen* pada *lobus superior* dan empat *segmen* pada *lobus inferior*. Sedangkan pada paru kanan terdapat sepuluh *segmen*, tiga *segmen* pada *lobus superior*, dua *segmen* pada *lobus medial* dan lima *segmen* pada *lobus inferior*. Setiap *segmen* yang ada masih memiliki bagian yang lebih kecil lagi, disebut sebagai *lobulus*. *Lobulus* berbentuk menyerupai piramid dan pada setiap sisinya diselimuti oleh septum jaringan ikat tipis. Pada *lobulus* terdapat ujung cabang *bronkus* yang dapat bercabang lagi menjadi 5-7 *bronkiolus terminalis*. Saat mencapai daerah yang lebih distal, *bronkiolus terminalis* bercabang menjadi dua atau lebih yang disebut *bronkiolus respiratorius*. Pada dinding *bronkiolus respiratorius* didapatkan banyak *alveolus* dengan diameter $\pm 200 \mu\text{m}$ sebagai tempat pertukaran gas (Sobotta *et al*, 2012; Junqueira, 2007).



Gambar 2.2 Lobus Paru Kanan dan Kiri

(Sobotta, 2012)

Pada bagian medial paru terdapat *hilum pulmonalis*, yang merupakan tempat masuknya *radix pulmonalis* (akar paru). *Radix pulmonum* terdiri dari *bronkus* utama dan struktur neurovaskular yang menuju ke paru. Paru dibungkus oleh selaput yang disebut *pleura*. *Pleura* terbagi menjadi dua, yakni *pleura visceral* dan *pleura parietal*. Di antara kedua *pleura* tersebut terdapat rongga yang disebut *cavum pleura*. Pada keadaan normal, *cavum pleura* berisi 5 ml cairan serosa yang berfungsi sebagai pelumas untuk mengurangi gesekan yang terjadi di permukaan pleura selama proses pernapasan (Sobotta *et al*, 2012).

Saat inspirasi maksimal, paru kanan dapat mencapai volume 5-8 L dan memiliki volume 2-3 L saat inspirasi biasa. Volume ini setara dengan area pertukaran gas 70-240 m². Sedangkan volume paru kiri lebih kecil 10-20% dari paru kanan karena posisi anatomis dari jantung yang bergeser ke kiri (Sobotta *et al*, 2012).

Paru mempunyai dua sistem pembuluh darah yang berhubungan melalui cabang-cabang terminal dinding *alveoli* (*septa alveolaria*), yakni *vasa publica* dan *vasa privata*. *Vasa publica* terdiri atas *arteri* dan *vena pulmonalis* yang keduanya

berperan sebagai pertukaran darah. Sedangkan *vasa privata* terdiri atas *arteri* dan *vena bronkialis* yang bertugas menyuplai kebutuhan jaringan paru itu sendiri (Sobotta *et al*, 2012).

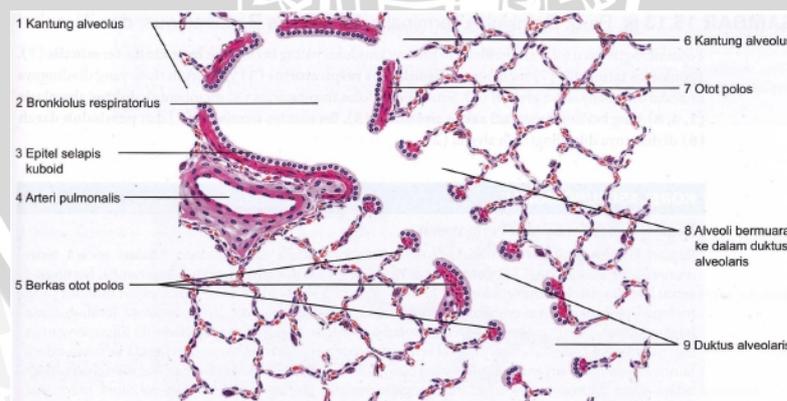
Selain memiliki sistem pembuluh darah, paru juga memiliki dua sistem pembuluh limfe yang bertemu di *hilum*. Sistem *peribronkial* berjalan mengikuti *bronkus-bronkus* dan bertugas memberi nutrisi kepada beberapa pos *limfonodus*. Pos pertama adalah *nodi limphoidei intrapulmonales* yang berada di peralihan antara *bronchus lobaris* dengan *bronchus segmentales*. Pos kedua terdiri dari *nodi limphoidei bronchopulmonales* di *hilum paru*. Sistem *limfe subpleural* atau *septal*, yang dialirkan ke dalam *nodi tracheobrachiales* sebagai pos pertama. Di permukaan paru, pembuluh *limfe* yang tipis ini membentuk jaring poligonal yang membuat batas-batas *lobulus* paru terlihat jelas (Sobotta *et al*, 2012).

2.2 Histologi Paru

Bronkiolus merupakan jalan nafas *intraalobular* berdiameter ± 5 mm, tidak memiliki tulang rawan dan kelenjar, serta hanya didapatkan selapis *sel goblet* dalam epitel di segmen awalnya. Pada *bronkiolus* yang lebih besar, epitelnya adalah epitel *kolumnar kompleks bersilia*, yang makin memendek dan sederhana hingga menjadi epitel *kolumnar simpleks bersilia* atau *kuboid simpleks* pada *bronkiolus terminalis* yang lebih kecil. Epitel *bronkiolus terminalis* ini mengandung sel yang tidak *bersilia*, memiliki *granul sekretori* di dalam apeksnya dan diketahui menghasilkan protein yang melindungi lapisan *bronkiolus* dari polutan oksidatif dan inflamasi yang disebut *sel clara*. *Lamina propria bronkiolus* sebagian besar terdiri dari otot polos dan serat *elastin*. Otot-otot *bronkus* dan

bronkiolus berada di bawah kendali *nervus vagus* dan saraf simpatis (Junqueira, 2007).

Setiap *bronkiolus terminalis* bercabang menjadi dua atau lebih menjadi *bronkiolus respiratorius*, yang merupakan zona transisi antara bagian konduksi dan bagian respirasi dari sistem pernafasan. Gambar 2.3 menunjukkan dinding *bronkiolus terminalis* dilapisi oleh epitel *kuboid simpleks*. Di dinding setiap *bronkiolus respiratorius* terdapat *kantung alveolus* yang merupakan tempat terjadinya pertukaran gas, otot polos, dan jaringan ikat elastis. *Silia* mungkin dijumpai di epitel bagian proksimal namun menghilang di bagian distal dari *bronkiolus respiratorius* karena epitelnya menyatu dengan sel-sel *alveolus* pipih. Di sepanjang *bronkiolus* ini makin ke distal makin banyak ditemukan *alveolus* dengan jarak antar sel yang makin memendek. Selain itu, terdapat cabang kecil dari *arteri pulmonalis* yang menyertai *bronkiolus respiratorius* sampai ke dalam paru (Junqueira, 2007; Eroschenko, 2008).



Gambar 2.3 Histologi Paru. Bronkiolus respiratorius, duktus alveolaris, alveoli dan pembuluh darah.

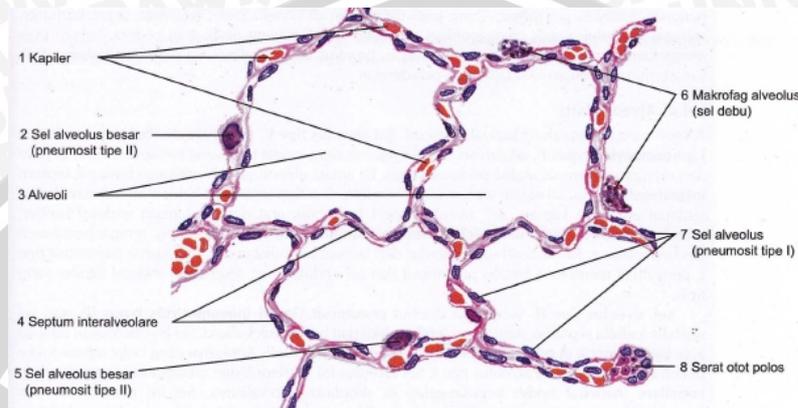
(Eroschenko, 2008)

Duktus alveolaris dan *alveolus* dilapisi oleh sel *alveolus* pipih yang sangat halus atau disebut juga sebagai sel *pneumosit* tipe 1. *Alveolus* yang berdekatan dipisahkan oleh *septum interalveolar* atau dinding *alveolus*, di mana pada *lamina proprianya* terdapat anyaman sel otot polos. Berkas otot polos ini menyerupai *sfincter* yang tampak sebagai tombol di antara *alveolus* yang berdekatan. Otot polos tidak lagi dijumpai di ujung distal *duktus alveolaris*. *Duktus alveolaris* bermuara ke dalam *atrium*, yang berhubungan dengan *sakus alveolaris*. Dua atau lebih *sakus alveolaris* berasal dari setiap *atrium* (Junqueira, 2007; Eroschenko, 2008).

Alveolus merupakan evaginasi dari *bronkiolus respiratorius*, *duktus alveolaris* dan *sakus alveolaris* (ujung terminal *duktus alveolaris*). *Alveolus* bertanggung jawab atas terbentuknya struktur berongga di paru. Terjadi pertukaran O_2 dan CO_2 antara udara dan darah di dalam struktur *alveolus* yang berdekatan dan karenanya disebut sebagai *septum* atau dinding *alveolar*. Satu *septum interalveolar* terdiri dari dua lapis epitel *squamous simpleks*, dengan kapiler, *fibroblast*, serat elastik dan *retikulin*, serta *matriks* dan jaringan ikat membentuk *interstitium*. Di dalam *interstitium* tersebut terdapat jalinan kapiler yang terluas di dalam tubuh (Junquiera, 2007).

Banyak jenis sel yang terkandung dalam *alveolus* paru, dua di antaranya adalah sel *alveolus* tipe 1 (*pneumosit* tipe 1) dan sel *alveolus* tipe 2 (*pneumosit* tipe 2 atau sel *septalis*), seperti yang ditunjukkan dalam Gambar 2.4. *Pneumosit* tipe 1 adalah sel *squamous simpleks* sangat tipis yang melapisi *alveolus* di paru dan merupakan tempat utama pertukaran gas. *Pneumosit* tipe 2 berbentuk kuboid dan berjumlah sedikit. Sel ini ditemukan tunggal atau berkelompok di

sekitar *pneumosit* tipe 1. Sel ini mensintesis dan memproduksi *surfaktan* paru yang kaya akan fosfolipid (Eroschenko, 2008).



Gambar 2.4 Histologi Paru. Dinding *alveolus* dan sel *alveolus*. (Eroschenko, 2008)

2.3 Fisiologi Paru

Tujuan utama dari pernapasan adalah secara kontinyu mengeluarkan karbondioksida dari darah dan memasok oksigen segar untuk diserap oleh darah. Untuk mencapai tujuan ini pernapasan terbagi menjadi empat peristiwa fungsional utama yang terdiri dari: (1) ventilasi paru, yakni masuk dan keluarnya udara antara atmosfer dan alveoli paru; (2) difusi antara oksigen dan karbon dioksida pada alveoli dengan darah; (3) transport oksigen dan karbon dioksida dalam darah dan cairan tubuh ke dan dari dalam sel; (4) serta pengaturan ventilasi (Sherwood, 2009; Guyton and Hall, 2007).

Udara cenderung bergerak dari daerah bertekanan tinggi ke daerah bertekanan rendah yaitu menuruni gradien tekanan. Oleh karenanya udara mengalir masuk dan keluar paru selama proses pernapasan dengan mengikuti penurunan tekanan gradien yang berubah berselang-seling antara *alveolus* dan

atmosfer akibat aktivitas dari otot-otot pernapasan. Terdapat tiga tekanan yang penting dalam proses pertukaran udara, yaitu (Sherwood, 2009):

a. Tekanan atmosfer (tekanan barometrik)

Berat udara di atmosfer pada benda di permukaan bumi menyebabkan timbulnya tekanan ini. Tekanan atmosfer akan berkurang seiring dengan penambahan ketinggian di atas permukaan laut karena semakin menipisnya lapisan udara yang ada di permukaan bumi.

b. Tekanan intra *alveolus* (tekanan intra paru)

Tekanan inilah yang mengatur dan menyeimbangkan aliran udara di dalam paru dan atmosfer karena tekanannya dapat berubah sesuai dengan pergerakan pernapasan.

c. Tekanan intrapleura (tekanan intra toraks)

Merupakan tekanan yang terjadi di luar paru namun masih berada di rongga toraks. Tekanan intra pleura ini bernilai $\pm 756\text{mmHg}$ saat istirahat atau lebih rendah dari tekanan atmosfer.

Sebelum inspirasi dimulai, otot-otot pernapasan berada dalam keadaan relaksasi, tidak ada udara yang mengalir dan tekanan intra *alveolus* setara dengan tekanan atmosfer. Pada saat inspirasi, terjadi kontraksi dari diafragma dan otot interkostal eksternal sebagai otot inspirasi utama yang meningkatkan volume rongga toraks. Hal ini menyebabkan tekanan intra *alveolus* lebih rendah daripada tekanan atmosfer dan membuat adanya perbedaan tekanan udara di dalam dan di luar tubuh, sehingga udara masuk ke dalam paru dan paru dapat mengembang. Selama pernapasan tenang, ekspirasi normalnya suatu proses pasif (dicapai dari *recoil elastic* paru ketika otot-otot inspirasi relaksasi). Pada saat itu volume rongga toraks menurun dan terjadi peningkatan tekanan intra

alveolus sehingga udara yang berada di dalam keluar meninggalkan paru menuruni gradien tekanan dari tekanan intra *alveolus* yang lebih tinggi menuju tekanan atmosfer yang lebih rendah. Aliran udara yang keluar akan berhenti di saat sudah tidak ada lagi gradien tekanan (Sherwood, 2009).

Pada orang dewasa sehat, rata-rata udara maksimal yang dapat ditampung adalah 5,7 L pada pria dan 4,2 L pada wanita. Hal-hal yang dapat mempengaruhi kapasitas paru total ini antara lain: usia, ukuran anatomik dan daya regang paru serta ada tidaknya penyakit pernapasan. Sewaktu bernapas tenang pada keadaan normal, paru mengalami pengembangan *moderate* sepanjang siklus pernapasan. Paru masih mengandung sekitar 2,2 L udara pada akhir ekspirasinya. Selama bernapas biasa pada keadaan istirahat sekitar 0,5 L udara masuk dan keluar paru, sehingga volume paru selama bernapas tenang bervariasi antara 2,2 L pada akhir ekspirasi hingga 2,7 L pada akhir inspirasi. Volume paru dapat turun menjadi 1,2 L pada pria dan 1 L pada wanita selama terjadi ekspirasi maksimal. Namun paru tidak dapat dikempiskan secara total karena ketika ekspirasi paksa pada volume paru yang rendah saluran-saluran napas kecil akan kolaps dan menghambat pengeluaran udara lebih lanjut (Sherwood, 2009).

2.4 Tumor Paru

2.4.1 Epidemiologi

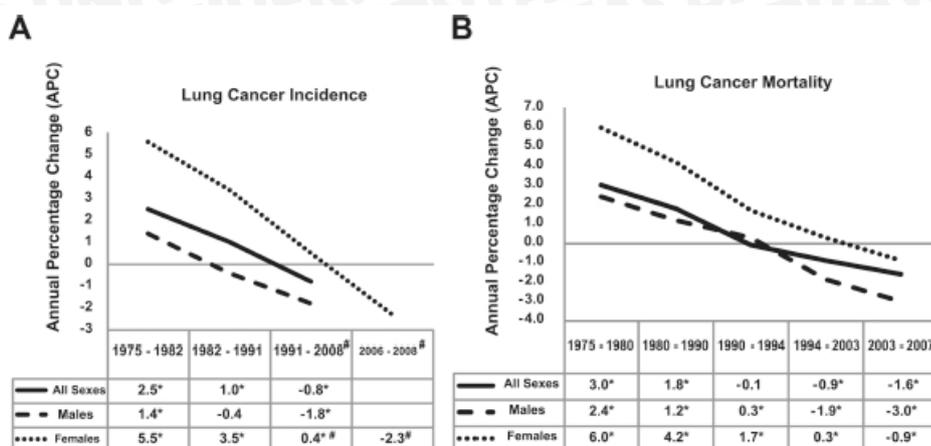
Hasil survei penyakit tidak menular oleh Direktorat Jenderal PPM & PL di 5 rumah sakit propinsi di Indonesia (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung, dan Sumatera Selatan) pada tahun 2004, menunjukkan angka kesakitan disebabkan oleh kanker paru sebesar 30% (Depkes RI, 2004).

Di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta pada tahun 2003 didapatkan sekitar 213 kasus kanker paru, tahun 2004 sejumlah 220 kasus kanker paru, tahun 2005 sejumlah 140 kasus kanker paru, tahun 2006 sejumlah 218 kasus kanker paru, dan tahun 2006 sejumlah 218 kasus kanker paru (Wahyuni, TD, 2011).

Estimasi jumlah kasus kanker paru di dunia meningkat sejumlah 51% sejak tahun 1985 (44% kenaikan pada pria dan 76% kenaikan pada wanita). Di Amerika kanker paru dan bronkus menduduki tingkat kedua baik pada pria dan wanita, masing-masing dengan estimasi 115.060 kasus (14% dari seluruh kasus kanker baru) dan 106.070 kasus (14% dari seluruh kasus kanker baru). *Age-adjusted incidence rate* pada kanker paru sejumlah 62 per 100.000 penduduk per tahun di Amerika, dengan insiden pada pria lebih tinggi daripada wanita (75,2 vs 52,3 per 100.000). Insiden kanker paru bervariasi berdasarkan kelompok ras dan etnis, dengan tingkat kejadian tertinggi terdapat pada kalangan Afrika-Amerika (Cruz, CSD, 2011; Harrison *et al.*, 2012).

Menurut World Health Organization (WHO) terdapat sekitar 1,2 juta kasus baru setiap tahun dan 17,8% di antara penyebab kematiannya adalah karena kanker. Terdapat 174.470 (12%) kasus baru kanker paru pada tahun 2006 yang diperkirakan oleh *The American Cancer Society*. Lebih dari 3 juta orang menderita kanker paru, kebanyakan di antaranya adalah penduduk di negara berkembang (Wahyuni, TD, 2011).

Pada awal abad ke-21, kanker paru masih menjadi penyebab paling umum kematian akibat kanker pada pria dan wanita, seperti yang telah terjadi pada tahun-tahun sebelumnya. Lebih dari 220.000 orang di Amerika terdiagnosis kanker paru pada tahun 2010. (Robbins *et al.*, 2007; Harrison *et al.*, 2012)



Gambar 2.5 Insiden dan Angka Kematian Kanker Paru (Cruz, CSD, 2011)

Siegel bersama rekannya, pada *Review of Cancer Statistics* di tahun 2011 menyimpulkan adanya penurunan angka kematian yang diakibatkan kanker paru pada pria sekitar 2% per tahun dari 1994 hingga 2006 di Negara Amerika. Sedangkan pada wanita angka kematiannya terus meningkat sebanyak 0,3% per tahun dari 1995 hingga 2005, namun data terbaru yang didapat menyebutkan bahwa pada tahun 2003 hingga 2006 angka kematiannya mulai turun 0,9% per tahun (lihat Gambar 2.5) (Cruz CSD, 2011).

2.4.2 Etiologi dan Faktor Resiko

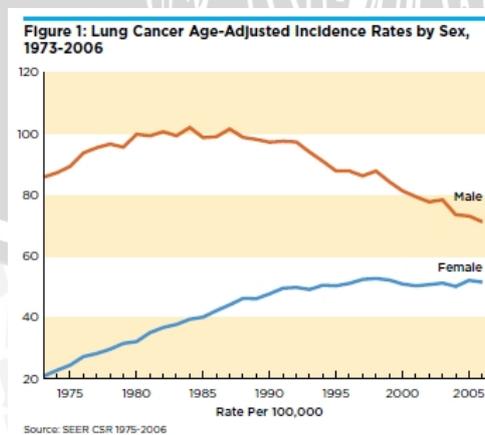
Seperti umumnya tumor ganas yang lain, penyebab yang pasti kanker paru belum diketahui, namun paparan dan inhalasi berkepanjangan suatu zat yang bersifat karsinogenik merupakan faktor penyebab utama di samping adanya penyebab lain seperti kekebalan tubuh, genetik dan lain-lain (Sudoyo, 2009).

Faktor resiko adalah segala sesuatu yang mempengaruhi kemungkinan seseorang menderita penyakit, misalnya kanker. Dibawah ini adalah faktor resiko yang mempermudah seseorang menderita kanker paru:

2.4.2.1 Jenis Kelamin dan Usia

Pada tahun 2006, sekitar 365.000 penduduk Amerika menderita kanker paru. Laju insidensi nasional pada pria adalah 77,7 per 100.000 dan 52,5 per 100.000 pada wanita. Gambar 2.6 menunjukkan laju insidensi kanker paru pada pria mengalami penurunan sebanyak 29% sejak tahun 1980, sementara pada wanita lajunya meningkat hingga 60% (American Lung Association, 2010).

Di Indonesia pada tahun 2010 didapatkan jumlah kasus kanker paru sebanyak 425 orang, 260 orang di antaranya berjenis kelamin laki-laki. Sementara di kota Malang pada tahun yang sama, didapatkan 11 orang laki-laki dari total 16 orang penderita kanker paru. Rentang usia terbanyak penderita kanker paru di Indonesia tahun 2010 adalah 55-64 tahun dengan jumlah 110 dari total 425 orang penderita kanker paru yang ada (Badan Registrasi Kanker, 2013).



Gambar 2.6. Insiden Kanker Paru Berdasarkan Umur dan Jenis Kelamin (American Lung Association, 2010)

2.4.2.2 Kebiasaan Merokok

The U.S. Surgeon General memperkirakan bahwa 90% kematian yang diakibatkan oleh kanker paru pada pria dan 80% pada wanita disebabkan karena merokok. Pada wanita dan pria perokok masing-masing memiliki kemungkinan 23 kali dan 13 kali lebih besar untuk menderita kanker paru dibandingkan dengan orang yang bukan perokok. Pada rangkaian penelitian yang mendalam menunjukkan bahwa satu mutasi genetik diinduksi oleh setiap 15 batang rokok yang dihisap. Resiko terkena kanker paru lebih rendah pada orang yang telah berhenti merokok dibanding dengan orang yang meneruskan kebiasaan merokoknya; mantan perokok memiliki kemungkinan 9 kali lebih besar menderita kanker paru dibandingkan dengan orang yang tidak pernah merokok. Orang bukan perokok memiliki 20-30% kesempatan lebih besar untuk menderita kanker paru apabila mereka terpapar oleh asap rokok pada saat di rumah atau lingkungan kerja. Paparan asap rokok tersebut menyebabkan sekitar 3.400 penderita kanker paru yang bukan perokok meninggal setiap tahunnya (American Lung Association, 2010; Harrison *et al.*, 2012).

2.4.2.3 Genetik dan Riwayat Keluarga

Individu yang memiliki keturunan mutasi pada gen RB (pasien dengan *retinoblastoma* yang hidup hingga dewasa) dan p53 (*Li-Fraumeni syndrome*) memiliki kemungkinan menderita kanker paru. Tiga lokus genetik pada kanker paru yang telah diidentifikasi oleh *Genomewide Association Studies* antara lain, 5p15 (TERT-CLPTM1L), 15q25 (CHRNA5-CHRNA3 *nicotinic acetylcholine receptor subunit*) dan 6p21 (BAT3-MSH5). Mutasi *germline* langka (T790M) yang

melibatkan *epidermal growth factor* (EGFR) juga dapat dikaitkan dengan terjadinya kanker paru pada orang bukan perokok (Harrison *et al.*, 2012).

2.4.2.4 Radiasi atau Paparan

Paparan akibat kerja dari bahan-bahan seperti: asbestos, *arsenic*, *bischlorometil ether*, *hexavalent chromium*, *mustard gas*, nikel dan hidrokarbon aromatik polisiklik juga dapat memberikan kemungkinan mekanisme untuk menginduksi terjadinya kanker paru. Sebagai contoh, resiko menderita kanker paru pada pekerja yang terpapar asbestos meningkat karena kemungkinan terjadinya pembentukan jaringan parut (*scarring*) dan inflamasi yang dihasilkan pada banyak kasus dapat menyebabkan *asbestos-induced lung cancer* (Harrison *et al.*, 2012).

Pada beberapa penelitian menunjukkan peningkatan laju terjadinya kanker paru meningkat pada orang-orang yang selamat dari tragedi bom atom Hiroshima dan Nagasaki. Namun yang memiliki resiko berkali-kali lipat adalah pekerja yang biasa terpapar oleh iradiasi *alfa* dari *radon* di pertambangan bawah tanah *uranium*. Paparan berkepanjangan dari *radon* dalam jumlah sedikit di rumah dapat juga memberi resiko yang sama atau lebih besar daripada paparan asap rokok (Harrison *et al.*, 2012).

2.4.3 Jenis Tumor Paru

Pada kanker paru primer, 95% berasal dari epitel bronkus (*karsinoma bronkogenik*); dengan 5% sisanya adalah kelompok lain yang mencakup karsinoid bronkus, tumor kelenjar bronkus (*karsinoma mukoeplidermoid* dan *kistik*

adenoid), keganasan mesenkim (misal *fibrosarkoma*, *leiomioma*), *limfoma* dan beberapa lesi jinak (Robbins *et al.*, 2007).

Berdasarkan klasifikasi World Health Organization, karsinoma bronkogenik terdiri atas empat tipe sel utama, yakni: *small cell lung cancer* (SCLC) dan *non-small cell lung cancer* (NSCLC), termasuk di antaranya *karsinoma sel skuamosa*, *adenokarsinoma*, dan *karsinoma sel besar tak berdiferensiasi* (lihat Tabel 2.1). . Adapun perbedaan yang perlu diketahui antara *small cell lung cancer* (SCLC) dan *non-small cell lung cancer* (NSCLC) seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2.2 (Robbins *et al.*, 2007).

Tabel 2.1 Klasifikasi Histologik Karsinoma Bronkogenik dan Perkiraan Insidensi

I. Karsinoma Paru bukan Sel Kecil (NSCLC) (70%-75%)

1. Karsinoma sel skuamosa (epidermoid) (25%-30%)
2. Adenokarsinoma, termasuk karsinoma bronkoalveolus (30%-35%)
3. Karsinoma sel besar (10%-15%)

II. Karsinoma Paru Sel Kecil (SCLC) (20%-25%)

III. Pola Kombinasi (5%-10%)

1. Campuran karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma
2. Campuran karsinoma sel skuamosa dan SCLC

(Robbins *et al.*, 2007)

Tabel 2.2 Perbedaan Karsinoma Paru Sel Kecil (SCLC) dan Karsinoma Paru bukan Sel Kecil (NSCLC)

Pembanding	SCLC	NSCLC
Histologi	Sitoplasma sedikit; nukleus kecil hiperkromatik dengan pola kromatin halus; nukleus tidak jelas, lembaran-lembaran sel yang difus Biasanya ada	Sitoplasma banyak; nukleus pleomorfik dengan pola kromatin besar, nukelus sering mencolok, arsitektur glandular atau skuamosa Biasanya tidak ada
Penanda neuroendokrin (misal, <i>granula dense core</i> pada mikroskop elektron, ekspresi <i>kromogranin</i> , <i>enolase spesifik neuron</i> dan <i>sinaptofisin</i>)	Ada	Ada
Penanda epitel (antigen membran epitel, antigen <i>karsinoembrionik</i> dan <i>filament intermediate sitokeratin</i>)	Tidak ada	Ada pada adenokarsinoma
Musin	Tidak ada	<i>Parathyroid hormone-related peptide</i> (PTH-rp)
Pembentukan hormon <i>peptida</i>	Hormon <i>adrenokorteks</i> , hormon antidiuretik, <i>peptida pelepas gastrin</i> , <i>kalsitonin</i>	<i>Parathyroid hormone-related peptide</i> (PTH-rp)
Kelainan gen penekan tumor		
Delesi 3p	>90%	>80%
Mutasi RB	Sekitar 90%	Sekitar 20%
Mutasi p16/CDKN2A	Sekitar 10%	>50%
Mutasi TP53	>90%	>50%
Kelainan onkogen dominan	<1%	Sekitar 30% (adeno ca)
Mutasi K-RAS	>50%	>50%
Ekspresi berlebihan <i>family MYC</i>		
Respons terhadap kemoterapi dan radioterapi	Sering respons tuntas	Jarang respons tuntas

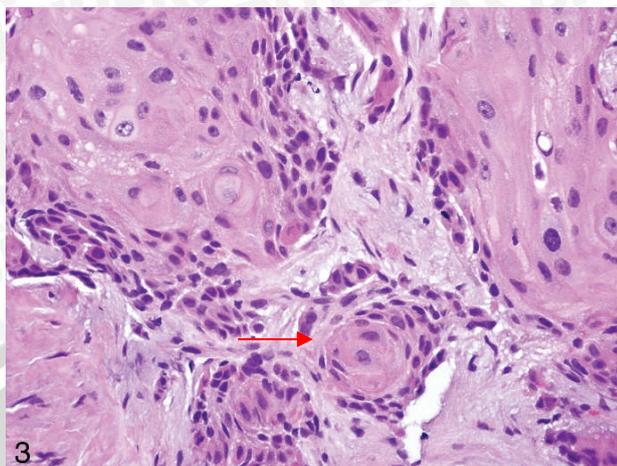
(Robbins et al, 2007)

2.4.3.1 Karsinoma Sel Skuamosa

Merupakan kanker paru yang lebih banyak menyerang laki-laki daripada wanita. Lokasinya lebih sering berada di bagian tengah bronkus utama dan akhirnya menyebar ke kelenjar hilus lokal. Karsinoma ini cenderung menyebar lambat keluar toraks dibandingkan dengan tipe histologik yang lain. Perkembangan karsinoma sel skuamosa sering didahului dengan *metaplasia* atau *displasia skuamosa* di epitel bronkus yang terjadi selama bertahun-tahun dan akhirnya berubah menjadi karsinoma *in situ* (Robbins *et al.*, 2007).

Pada stadium awal dari penyakit, pemeriksaan radiografi dada memiliki kemungkinan gagal dalam membuktikan kondisi abnormalitas pada paru. Namun pada stadium lanjut, abnormalitas paru secara radiografi dapat memperlihatkan adanya massa tumor dan/atau *atelektasis* atau *pneumonitis* sekunder akibat obstruksi dari lumen bronkus (Koss *et al.*, 2006).

Secara histologis karsinoma sel skuamosa terbagi menjadi dua yakni, karsinoma sel skuamosa berkeratin dan karsinoma sel skuamosa tidak berkeratin (*epidermoid carcinoma*). Pada karsinoma sel skuamosa berkeratin tampak presentasi sel tunggal yang dominan, sel ganas yang berkeratin, sitoplasma refraktil dan tampak *eosinofilik* (pada pengecatan *papanicolaou* dan *hematoksin eosin*), *perinuclear halo*, bentuk sel yang aneh; menyerupai gelendong, dan terdapat nekrosis, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.7. Sedangkan pada karsinoma sel skuamosa nonkeratinisasi didapatkan fragmen kohesif yang solid dan teratur, ukuran sel yang lebih kecil, inti sel yang memanjang dan menyerupai gelendong serta lebih jarang didapatkan keratinisasi (Koss *et al.*, 2006; Orell *et al.*, 2012).



Gambar 2.7 Histologi Karsinoma Sel Skuamosa. Kumpulan sel tumor dengan keratinisasi dan bentukan *horn pearl* (Pewarnaan Hematoksilin-Eosin, pembesaran 20x).

(Travis, 2013)

Pada metode *bronchial brushing* dan *transbronchial needle aspiration* didapatkan banyak sel kanker yang cenderung menggerombol, dengan sitoplasma yang terkeratinisasi terbatas pada beberapa sel, seringkali tidak ditemukan *nuclear pyknosis*, dan struktur nukleus serta nukleolus yang dapat terlihat dengan jelas. Sebaliknya, saat dilakukan *percutaneous needle aspiration* sering tidak didapatkan sel ganas di daerah perifer, karena pada dasarnya karsinoma sel skuamosa lebih sering terletak di sentral sehingga akan lebih mudah diakses dengan pemeriksaan bronkoskopi (Koss *et al.*, 2006).

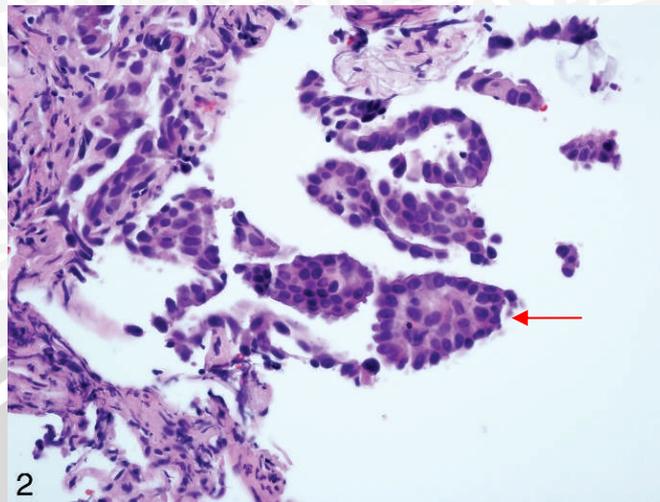
2.4.3.2 Adenokarsinoma

Di antara keempat subtipe utama karsinoma bronkogenik, adenokarsinoma memiliki korelasi yang lebih lemah dengan riwayat merokok. Subtipe kanker paru ini lebih banyak didapatkan di perifer dan banyak di antaranya timbul pada jaringan parut paru perifer (*scar carcinoma*). Adenokarsinoma cenderung bermetastasis luas pada stadium awal meskipun

tumor ini berkembang lambat dan membentuk massa yang lebih kecil daripada massa subtipe kanker paru yang lain (Robbins *et al.*, 2007).

Pada gambaran histologis adenokarsinoma didapatkan sel berukuran sedang hingga besar, sitoplasma halus yang melimpah, sel kolumnar yang membentuk struktur *rossete*, asinar atau bergerombol, dan nukleus berbentuk bulat hingga oval eksentrik dengan nukleolus soliter yang besar. Berdasarkan struktur histologinya terdapat dua bentuk *pulmonary adenocarcinoma* yakni *adenocarcinoma of central bronchial origin* dan *peripheral bronchiolar carcinoma*. Pada *adenocarcinoma of central bronchial origin* terbagi 3 subtipe, antara lain: asinar, papilar dan solid (Orell *et al.*, 2012; Koss *et al.*, 2006).

Sel berukuran besar dengan bentuk bulat hingga poligonal yang bergerombol, sitoplasma yang hanya terlihat sedikit bahkan menghilang, dan leukosit yang berada pada sel kanker atau disebut sebagai *emperipolesis* (gambaran histologis yang ditemukan saat dilakukan pemeriksaan sputum dan sekresi bronkus). Sedangkan pada spesimen *bronchial brushing* ditemukan sel bulat dan besar yang membentuk gerombolan papilar serta sering didapatkan *psamomma bodies* (lihat Gambar 2.8). Beberapa tumor bisa saja menyerupai sel yang normal, namun biasanya sel tumor tersebut memiliki ukuran dan nukleus/sitoplasma yang lebih besar, nukleolus yang banyak dan multipel serta yang paling penting adalah tidak adanya silia (Koss *et al.*, 2006).



Gambar 2.8 Histologi Adenokarsinoma. Sel tumor dengan konfigurasi papilar (Pewarnaan Hematoksilin-Eosin, pembesaran 40x)

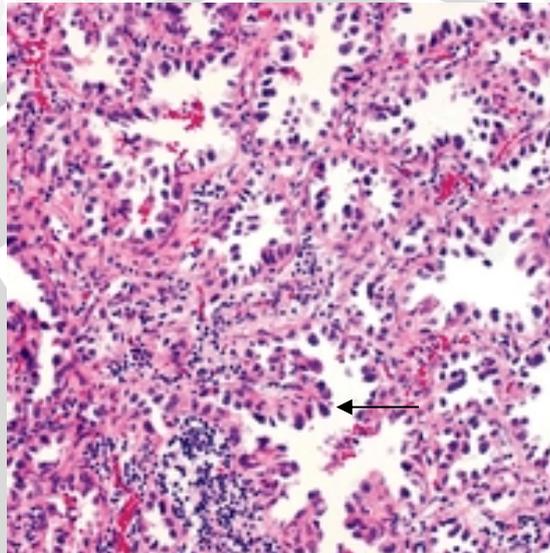
(Travis, 2013)

2.4.3.3 Karsinoma Bronkioalveolus

Merupakan subtype adenokarsinoma dalam klasifikasi terbaru tumor paru berdasarkan *World Health Organization (WHO)* yang lebih banyak tumbuh di bagian perifer paru, baik dalam bentuk nodul tunggal maupun nodul difus multipel yang mungkin menyatu dan menghasilkan konsolidasi-mirip pneumonia (Robbins *et al.*, 2007).

Pada gambaran histologis karsinoma bronkoalveolus didapatkan komponen sel yang berjumlah banyak, lapisan selapis yang luas dan kohesif, ditemukan proses papilar dan sel yang bergerombol, *pleomorfisme* dan nukleus yang atipik, *intranuclear cytoplasmic inclusions* dan *psamomma bodies*. Berdasarkan struktur histologisnya terdapat dua tipe, tipe I dengan karakteristik sel yang memproduksi *musin* dengan nukleus basal yang melingkupi dinding tumor; tipe II dengan ciri-ciri sel berbentuk kuboid yang ukurannya lebih kecil dari tipe I dengan nukleus yang terletak lebih sentral. Pada tahun 1990 WHO

mengklasifikasikan kedua tipe ini menjadi jenis *mucus-producing* dan *non-mucus-producing* (Orell *et al.*, 2012; Koss *et al.*, 2006).



Gambar 2.9 Histologi Karsinoma Bronkoalveolar. (Pewarnaan *Hematoksilin-Eosin*, pembesaran maksimal)

(Travis, 2013)

Saat dilakukan *bronchial brushing* didapatkan spesimen karsinoma bronkoalveolus dengan beberapa lapisan yang selnya menyerupai sel bronkus normal, tidak ditemukannya silia dan *terminal bar* serta nukleus yang dapat diidentifikasi sebagai adenokarsinoma. Pada pemeriksaan *percutaneous fine needle aspiration* yang dilakukan dengan baik, terdapat sel tumor yang melimpah dan didapatkan gambaran yang sama dengan pemeriksaan *bronchial brushing*. Pada karsinoma bronkoalveolus tipe I, sel kanker pada spesimen FNAB cenderung lebih besar dan sering kali berbentuk kubus atau silindris (Koss *et al.*, 2006).

2.4.3.4 Karsinoma Paru Sel Besar

Merupakan satu kelompok neoplasma yang mungkin mencerminkan neoplasma sel skuamosa atau glandular yang sangat tidak berdiferensiasi dan tidak memperlihatkan diferensiasi sitologi sehingga sulit untuk digolongkan. Nukleus yang dimiliki kebanyakan mencolok dan terkadang memperlihatkan komponen sel raksasa dengan inti yang banyak (*giant cell carcinoma*). Adapula yang lain dapat terdiri atas sel berbentuk gelondong yang mirip sarkoma (*spindle cell carcinoma*) maupun gabungan keduanya (*spindle cell and giant cell carcinoma*). Termasuk jenis kanker dengan kecenderungan bermetastasis ke tempat jauh pada awal perjalanan penyakitnya sehingga pasien dengan karsinoma paru sel besar memiliki prognosis buruk (Robbins *et al.*, 2007).

Pada gambaran histologi didapatkan sel pleomorfik berukuran besar yang melimpah, fragmen luar berlapis-lapis dari jaringan yang ganas, sel-sel yang berpencar dengan rasio N/C yang tinggi, sel tumor raksasa dan sitoplasma yang rapuh. Saat dilakukan pemeriksaan sputum, aspirasi bronkus, *bronchial brushing* maupun *needle aspiration cytology* didapatkan sel yang sangat besar, sel tumor tunggal atau multipel dengan nukleus yang besar (Orell *et al.*, 2012; Koss *et al.*, 2006).

2.4.3.5 Karsinoma Paru Sel Kecil

Kanker ini terdiri dari sel tumor dengan bentuk bulat hingga lonjong, sedikit sitoplasma dan kromatin granular. Umumnya kanker ini tampak sebagai massa abu-abu pucat yang terletak di sentral dengan perluasan ke dalam parenkim paru dan keterlibatan dini kelenjar getah bening hilus dan mediastinum. Meski disebut kecil, sel kanker ini berukuran dua kali lebih besar dari limfosit

biasa dengan komposisi yang sangat rapuh, sering memperlihatkan fragmentasi dan “*crush artifact*” pada sediaan biopsi. Kanker pada grup ini adalah yang paling agresif di antara tipe yang lain, memiliki rata-rata kelangsungan hidup kurang dari 6 bulan tanpa terapi (Robbins *et al.*, 2007; Orell *et al.*, 2012).

Pada gambaran histologi didapatkan sel berukuran kecil hingga sedang dengan sitoplasma yang sedikit, tersebar acak dan beberapa di antaranya membentuk gerombolan, nukleus yang ireguler, kromatin dengan inti granular kasar, *tear-drop cells* dan berbagai figur sel mitotik (Orell *et al.*, 2012).

2.4.4. Stadium Klinik

Menurut *American Joint Committee on Cancer 2015*, stadium klinis kanker paru berdasarkan sistem TNM, seperti kita lihat pada Tabel 2.3. Pengertian T adalah tumor primer yang dikategorikan atas T_x , T_0 sampai dengan T_4 , N untuk keterlibatan kelenjar getah bening regional yang dikategorikan atas N_x , N_0 sampai dengan N_3 , sedangkan M untuk menunjukkan ada atau tidaknya metastasis jauh (Kalemkerlan, 2015).

Tabel 2.3 Penderajatan Kanker Paru berdasarkan AJCC 2015

Occult Carcinoma	TX	N0	M0	Stage IIIA	T1a	N2	M0
Stage 0	Tis	N0	M0		T1b	N2	M0
Stage IA	T1a	N0	M0		T2a	N2	M0
	T1b	N0	M0		T2b	N2	M0
Stage IB	T2a	N0	M0		T3	N1	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0		T3	N2	M0
	T1a	N1	M0	Stage IIIB	T4	N0	M0
	T1b	N1	M0		T4	N1	M0
	T2a	N1	M0		T1a	N3	M0
T2b	N1	M0	T1b		N3	M0	
Stage IIB	T2b	N1	M0		T2a	N3	M0
	T3	N0	M0		T2b	N3	M0
				Stage IV	T3	N3	M0
					T4	N2	M0
					T4	N3	M0
					Any T	Any N	M1a
					Any T	Any N	M1b

(Ettinger, 2015)

- T_x : tumor primer tidak dapat terukur, atau adanya tumor terbukti dengan ditemukannya sel ganas di sputum atau *bronchial washing* namun tidak dapat tervisualisasi oleh *imaging* atau bronkoskopi
- T₀ : adanya tumor primer tidak dapat dibuktikan
- T_{is} : *carcinoma in situ*
- T₁ : diameter tumor ≤ 3cm, dikelilingi oleh paru atau pleura visceral, tanpa disertai bukti bronkoskopi invasi yang lebih proksimal dari bronkus lobaris
- T_{1a} : diameter tumor ≤ 2 cm
- T_{1b} : diameter tumor > 2 cm namun ≤ 3 cm
- T₂ : tumor yang disertai dengan salah satu karakteristik di bawah ini :
 diameter tumor > 3 cm namun ≤ 7 cm
 keterlibatan *bronkus* utama, 2 cm atau lebih distal dari *carina*
 invasi *pleura visceralis*
 berhubungan dengan *atelectasis* atau *obstructive pneumonitis* yang meluas hingga regio *hilus* namun tidak melibatkan seluruh paru
- T_{2a} : diameter tumor > 3 cm namun ≤ 5 cm
- T_{2b} : diameter tumor > 5 cm namun ≤ 7 cm
- T₃ : diameter tumor > 7 cm atau menginvasi langsung daerah tertentu, antara lain: dinding dada (termasuk *superior sulcus*), *nervus phrenicus*, *pleura mediastinum* dan *pericardium parietal*, atau tumor pada bronkus utama (< 2 cm dari *carina*, namun tanpa keterlibatan dari *carina*), atau tumor yang berhubungan dengan *atelectasis* atau *obstructive pneumonitis* yang melibatkan seluruh paru, atau nodul tumor yang terpisah namun terletak pada lobus yang sama



- T₄ : tumor dengan diameter berapapun yang menginvasi daerah tertentu, antara lain: mediastinum, jantung atau pembuluh darah besar, *trachea*, *nervus laryngeus recurrens*, *esophagus*, *vertebral body*, *carina*, atau nodul tumor yang terpisah pada lobus ipsilateral berbeda
- N_x : kelenjar getah bening regional tidak dapat terukur
- N₀ : tidak ada metastasis di kelenjar getah bening regional
- N₁ : metastasis di peribronkial ipsilateral dan/atau kelenjar getah bening *hilus* ipsilateral dan nodul intrapulmonal, termasuk keterlibatan akibat perluasan langsung
- N₂ : metastasis di kelenjar getah bening mediastinum ipsilateral dan *subcarina*
- N₃ : metastasis di kelenjar getah bening mediastinum kontralateral, hilus kontralateral, *scalenus* ipsilateral atau kontralateral, atau *supraclavicular*
- M₀ : tidak ada metastasis jauh
- M₁ : ada metastasis jauh
- M_{1a} : nodul tumor terpisah pada lobus kontralateral dengan nodul pleura atau pleura maligna atau efusi (*pericardial*)
- M_{1b} : metastasis jauh

2.4.5. Klasifikasi Histologi

Berdasarkan sistem Papanicolaou, terdapat lima klasifikasi pemeriksaan histologi, antara lain: (Robbins *et al.*, 2007)

- Kelas I: tidak ditemukan sel ganas dan sel abnormal
- Kelas II: tidak ditemukan sel ganas, ditemukan sel epitel dengan perubahan radang. Background: sel radang PMN (*Polymorfo nuclear*), MN (*Mono nuclear*) dan histiosit
- Kelas III: didapatkan kelompok sel yang atipik
- Kelas IV: didapatkan sel-sel yang mencurigakan ganas
- Kelas V: didapatkan sel-sel ganas

2.4.6 Diagnosis

Diagnosis tumor paru yang pertama adalah anamnesis pasien secara lengkap untuk menggali keluhan, melihat gejala klinis seperti nyeri dada, suara sesak, sulit menelan, benjolan di pangkal leher, batuk berkepanjangan, *hemoptysis* maupun sesak napas serta faktor resiko apa saja yang terjadi pada diri pasien. Selain menggali masalah pasien melalui anamnesis, kita juga harus

melakukan pemeriksaan fisik. Namun melihat gejala klinis dan anamnesis serta pemeriksaan fisik saja tidak cukup. Oleh karena itu diperlukan juga pemeriksaan penunjang untuk membantu menegakkan diagnosa pasti pasien tersebut.

2.4.6.1 Anamnesis

Dari anamnesis yang baik bisa didapatkan keluhan utama dan perjalanan penyakit serta informasi-informasi lain yang dapat membantu penegakkan diagnosis. Gejala klinis kanker paru yang sering ditemukan saat menggali permasalahan fisik yang dialami pasien antara lain (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2003):

- 
- a) Batuk dengan/tanpa dahak
 - b) Batuk darah
 - c) Sesak napas
 - d) Suara serak
 - e) Sakit dada
 - f) Sulit menelan
 - g) Benjolan di pangkal leher
 - h) Sembab muka dan leher, kadang disertai nyeri

2.4.6.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik penting dilakukan secara menyeluruh dan cermat. Pada pemeriksaan fisik kanker paru, kelainan yang didapatkan bisa beragam. Pada tumor di perifer paru yang berukuran kecil dapat memberi kesan normal. Namun efusi pleura dan penekanan *vena cava* dapat ditimbulkan saat tumor

paru berukuran besar dan disertai atelektasis sebagai akibat dari pendesakan bronkus (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2003).

Dalam menentukan *staging* tumor, dapat dilakukan pemeriksaan pembesaran kelenjar getah bening dan adanya tumor di luar paru. Selain itu, adanya fraktur tanpa sebab juga dapat menimbulkan kecurigaan metastase tumor paru ke tulang (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2003).

2.4.6.3 Pemeriksaan Radiologis

Untuk menentukan lokasi tumor primer, metastasis dan penentuan stadium penyakit berdasarkan TNM, maka pemeriksaan radiologis merupakan pemeriksaan penunjang yang mutlak diperlukan (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2003).

2.4.6.3.1 Foto Rontgen Dada

Pada pemeriksaan foto toraks PA/lateral, kelainan dapat dilihat apabila massa tumor berukuran > 1 cm. Tepi ireguler, disertai indentasi pleura dan tumor satelit merupakan tanda yang mendukung keadaan malignansi. Pada foto *rontgen* dada dapat pula ditemukan invasi ke dinding dada, efusi pleura, efusi perikard dan metastasis intrapulmoner. Apabila pada foto ditemukan gambaran efusi pleura yang luas, maka perlu dilakukan pengosongan isi pleura melalui pungsi berulang atau pemasangan *water sealed drainase* (WSD) agar tumor primer dapat terlihat jelas pada foto rontgen dada ulangan (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2003).



Gambar 2.10 Foto Rontgen Tumor Paru

2.4.6.3.2 CT Scan Dada

Berbeda dengan pemeriksaan foto rontgen dada PA/lateral, kelainan pada paru dapat terlihat jelas meski massa tumor berukuran <1 cm dengan menggunakan pemeriksaan *CT Scan*. Selain itu, tanda-tanda proses keganasan seperti penekanan pada bronkus, tumor intrabronkial, atelektasis dan efusi pleura dapat tergambar dengan lebih baik. *CT Scan* juga sangat berperan dalam penentuan keterlibatan kelenjar getah bening yang dibutuhkan untuk menentukan *staging* dan mendeteksi kemungkinan metastasis intrapulmoner (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2003).



Gambar 2.11 Foto CT Scan Tumor Paru

2.4.6.4 FNAB (*Fine Needle Aspiration Biopsy*) Transtorakal

FNAB (*Fine Needle Aspiration Biopsy*) dikenal sebagai metode yang digunakan untuk mengonfirmasi kecurigaan klinis pada rekurensi lokal dan metastasis kanker tanpa membuat pasien menjalani intervensi bedah lebih lanjut. Tujuan FNAB difokuskan sebagai alat diagnosis awal pre-operatif pada semua jenis proses neoplastik, baik jinak maupun ganas yang terjadi pada berbagai organ atau jaringan di tubuh dan bertujuan definitif sebagai diagnosis spesifik pada kasus yang tidak bisa dilakukan pembedahan untuk dijadikan tuntunan dalam melakukan terapi rasional (Orell *et al.*, 2012).

Teknik pada pemeriksaan FNAB relatif tidak menimbulkan rasa sakit, murah dan prosesnya tidak memakan waktu lama. Metode ini dapat digunakan pada lesi yang mudah dipalpasi, contohnya pertumbuhan superfisial di kulit, subkutan, jaringan lunak, dan organ seperti tiroid payudara, kelenjar ludah dan kelenjar getah bening superfisial. Namun dengan adanya panduan dari teknik pencitraan modern, utamanya ultrasonografi (USG) dan tomografi komputer (CT), pemeriksaan organ dan lesi yang tidak mudah dijangkau untuk dilakukan biopsi bedah dapat memperbesar kemungkinan dilakukannya FNAB transtorakal, FNAB transperitoneal, dan FNAB transbronkial pada struktur yang lebih dalam (Orell *et al.*, 2012).

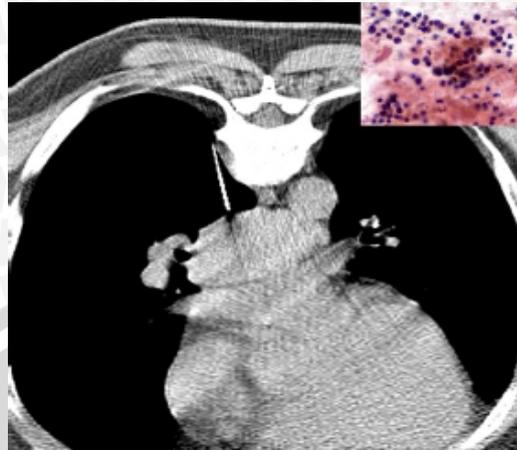
Ada beberapa hal mendasar yang dibutuhkan untuk mendapatkan hasil FNAB yang baik, antara lain (Orell *et al.*, 2012):

- a) Sampel harus mewakili lesi yang diperiksa
- b) Sampel harus cukup, dalam hal ini terdapat sel dan komponen jaringan lainnya
- c) Sampel harus dihapus dan diproses dengan benar

d) Biopsi yang dilakukan harus disertai dengan informasi radiologis yang relevan dan benar

Meski FNAB terlihat memberikan banyak keuntungan, namun ada beberapa kerugian yang dimiliki pemeriksaan ini. Yang pertama ialah mengubah jaringan lokal, seperti hematoma, infark, *capsular pseudoinvasion*, *pseudomalignant reparative reaction* dan lain sebagainya yang dapat memberikan kesukaran dalam diagnosis histologi selanjutnya. Yang kedua, meski FNAB dapat diaplikasikan pada setiap organ dan jaringan pada tubuh, terdapat beberapa keterbatasan yang dimiliki. Pada hapusan FNAB relatif tidak ditemukan adanya pola arsitektur jaringan dan komposisi jaringan yang didapatkan hanya terambil dalam jumlah sedikit, oleh karena itu hasil diagnosis spesifik tidak selalu dicapai meski didapatkan jumlah sampel yang cukup (Orell *et al.*, 2012).

FNAB transtorakal merupakan salah satu prosedur diagnostik kanker paru. Teknik ini telah dikenal sejak tahun 1970 sebagai teknik diagnostik yang penting dan bernilai khusus dalam mendiagnosis *space-occupying lesion* yang terletak pada jaringan paru perifer. FNA transtorakal memiliki sensitivitas yang sangat baik, yaitu sekitar 70-95% dari kasus. Sensitifitasnya meningkat seiring dengan besarnya lesi dan lokasi (perifer) tumor. Biasanya FNAB transtorakal dilakukan dibawah panduan teknik pencitraan. *Fluoroscopic angiography* biasa digunakan sebagai panduan lesi perifer dengan ukuran > 2 cm, sedangkan pada lesi sentral berukuran <2 cm digunakan *CT Scan* sebagai panduannya (lihat Gambar 2.10) (PDPI, 2003; Koss *et al.*, 2006; Harrison *et al.*, 2012).



Gambar 2.12 CT Guided Percutaneous Biopsy

(Sekhon, 2013)

Ada beberapa persiapan yang perlu dilakukan sebelum melakukan FNAB, antara lain (Orell *et al.*, 2012):

a) Jarum

Standar jarum yang digunakan adalah jarum sekali pakai berukuran 27-22 gauge (0,4-0,7 mm), jarum panjang 30-50 mm dapat digunakan untuk lesi superfisial dan terpalpasi. Jarum 25 gauge adalah yang paling sering digunakan, namun untuk mengaspirasi jaringan yang kaya akan sel dan pembuluh darah seperti kelenjar getah bening dan tiroid, jarum 27 gauge lebih disarankan.

b) Spuit dan pemegang spuit

Untuk teknik aspirasi konvensional disarankan menggunakan spuit plastik sekali pakai ukuran 5-20 ml, karena spuit tersebut menghasilkan tekanan negatif yang baik dan cocok untuk pemegang spuit.

c) Wadah/tabung

Disarankan menggunakan wadah kecil steril yang memiliki tutup rapat sebagai tempat meletakkan spesimen. Wadah tersebut sebelumnya diisi oleh cairan salin fisiologis atau *Hank's balanced salt solution*.

d) Kaca preparat

Kaca preparat yang akan digunakan haruslah bersih, kering dan tidak berminyak. Specimen FNAB dihapus di antara dua kaca preparat standar. *Haemocytometer coverslip* berukuran 0,4 mm dapat digunakan untuk memberikan kontrol lebih baik dan membuat hapusan lebih sempurna.

e) Bahan fiksasi

Untuk fiksasi rutin dari hapusan, digunakan 90%-96% etanol.

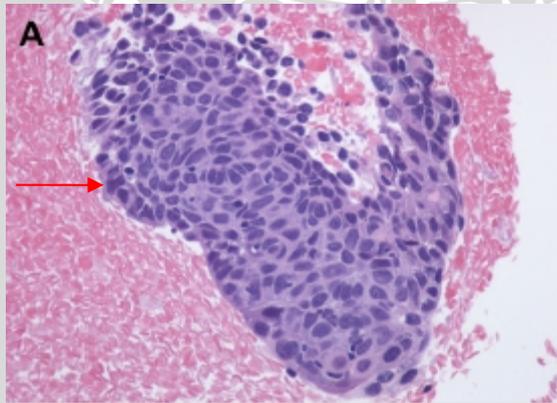
f) Zat warna dan mikroskop

Dalam melakukan prosedur FNAB, langkah pertama yang harus dilakukan adalah mensterilkan area yang akan disuntikkan jarum. Operator membutuhkan kemampuan untuk dapat merasakan konsistensi jaringan yang akan diaspirasi melalui jarum. Sensitivitas dari ujung jari lebih banyak dibutuhkan saat FNAB dilakukan dengan teknik non-aspirasi. Sedangkan pada aspirasi menggunakan spuit, kontrol yang lebih baik dapat dilakukan apabila memegang piston spuit dengan tangan yang bebas (Orell *et al.*, 2012).

Aspirasi dikatakan “kering” apabila hasil aspirasi tersebut terdiri dari banyak sel tersuspensi di dalam sejumlah kecil cairan jaringan. Aspirasi disebut “basah” apabila hasil aspirasi mengandung lebih sedikit sel yang tersuspensi dalam cairan atau darah. Hasil aspirasi “kering” terbaik didapatkan jika menggunakan kaca preparat standar atau *coverslip* 0,4 mm, digerakkan dengan mantap dan merata di atas sediaan sementara mengerahkan tekanan ringan untuk mendapatkan hasil hapusan yang tipis dan menyebar. Tekanan yang

berlebihan dapat mengganggu fragmen jaringan dengan merusak mikroarsitektur dan merusak sel-selnya (Orell *et al.*, 2012).

Terdapat dua metode yang berbeda mendasar saat proses fiksasi dan pewarnaan yang dilakukan pada pemeriksaan FNAB, yakni fiksasi udara diikuti pewarnaan menggunakan cat hematologi seperti MGG, *Jenner-Giemsa*, *Wright's stain* atau *Diff-Quik (Harleco, Philadelphia)*; dan fiksasi alkohol disertai pewarnaan *Papanicolaou (Pap)* atau *Hematoksilin-Eosin (HE)*. Fiksasi udara menyebabkan sitoplasma dan nukleus pada sel menjadi rata. Oleh karena itu, penampakan sel terlihat lebih besar dibanding dengan sel yang difiksasi dengan etanol. Pembesaran nukleus dan variasi pada ukuran nukleus banyak ditemukan pada fiksasi udara. Hal ini mempertegas perbedaan antara sel normal dan abnormal, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.11 (Orell *et al.*, 2012).



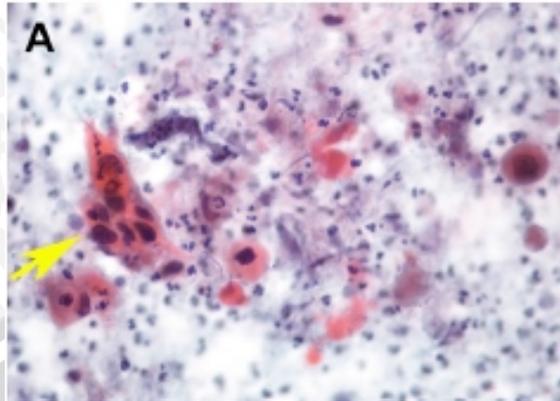
Gambar 2.13 Hapusan Fine Needle Aspiration. Didapatkan sekelompok sel ganas epitelial atipik berbentuk oval, dengan nukleus hiperkromatik dan sitoplasma *eosinophilic* (pada blok sel dengan pengecatan *Hematoksilin-Eosin*)

(Sekhon, 2013)

2.4.6.5 Bronchial Brushing

Bronkoskopi adalah salah satu pemeriksaan yang bertujuan untuk melihat ada tidaknya massa di intrabronkus, perubahan dan kelainan mukosa saluran napas seperti hiperemi, stinosis infiltratif, mudah berdarah dan bernodul-nodul. Selain itu, bronkoskopi dapat pula dijadikan sebagai alat diagnosis adanya keganasan pada paru dengan mengambil jaringan yang ada pada bronkus. Spesimen bronkoskopi termasuk di antaranya *bronchial brush*, *bronchial wash*, *bronchoalveolar lavage* dan FNA transbronkial. Tingkat sensitivitas keseluruhan dari kombinasi spesimen bronkoskopis mencapai 80% (Koss *et al.*,2006; Harrison *et al.*,2012).

Spesimen *bronchial brushing* mendapatkan sel baik dari permukaan maupun lapisan lebih dalam dari tumor. Akibatnya sel yang didapatkan adalah gabungan antara sel yang layak dan tidak layak (sel tumor nekrosis) untuk dilakukan hapusan. Karsinoma skuamosa dan karsinoma paru sel kecil adalah karsinoma yang paling sering dapat terjangkau dengan teknik *bronchial brushing*. Struktur nukleus pada sel yang layak pada hapusan tampak lebih transparan dan hiperkromasia pada nukleus lebih jarang ditemukan dalam pemeriksaan ini dibanding dengan spesimen yang terambil pada sputum. Namun pada Gambar 2.11 didapatkan sel skuamosa ganas dengan karakter *dark hyperchromatic* dan *angulated nuclei* serta *moderate orangeophilic cytoplasm* (Koss *et al.*,2006, Sekhon, 2013).



Gambar 2.14 Hapusan Bronchial Brush.

(Sekhon, 2013)

Dalam melakukan pemeriksaan bronchial brushing, terdapat langkah-langkah yang perlu diperhatikan, antara lain (Wahyuni, TD, 2011):

- a) Pasien dengan kecurigaan tumor paru sentral diberikan *inform consent* sebelum dilakukan tindakan
- b) Pasien dipuasakan 5 jam sebelumnya
- c) Lidokain 2% sebagai anastesi lokal diberikan pada pasien untuk dibuat berkumur hingga tenggorokan terasa tebal, kemudian semprotkan lidokain 10% di kedua *resesus piriformis*, *epiglottis* dan *chorda vocalis*
- d) Pasien berbaring dalam posisi kepala sedikit defleksi dan diberikan kanula berisi oksigen 2-4 L/menit
- e) Pasangan alat pelindung gigi atas dan bawah untuk melindungi alat bronkoskop tergigit pasien
- f) Bronkoskop dimasukkan ke rongga mulut menuju trakea dan bronkus
- g) Area yang akan disikat sudah terlebih dahulu dilakukan foto toraks PA/lateral, serta penampakan bronkoskopi berupa daerah inflamasi, stenosis, infiltrasi dan massa

- h) Sikatan bronkus dimasukkan melalui bronkoskop ke area yang dituju, minimal sebanyak dua kali
- i) Tarik keluar sikatan bronkus beserta spesimen yang terangkat, letakkan pada kaca objek
- j) Fiksasi kaca objek menggunakan alkohol 90%-96% dan kirim sediaan ke lab PA untuk diperiksa

