

**PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI KURETASE  
ENDOMETRIUM DAN SIKATAN ENDOMETRIUM  
PADA WANITA USIA LEBIH DARI 40 TAHUN  
DENGAN PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL**

**RIZANI AMIRAN**

**PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI KURETASE  
ENDOMETRIUM DAN SIKATAN ENDOMETRIUM  
PADA WANITA USIA LEBIH DARI 40 TAHUN  
DENGAN PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL**

**Ketentuan Pidana**

**Kutipan pasal 72 Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 19  
Tahun 2002 Tentang HAK CIPTA :**

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan sebagaimana dimaksud dalam pasal 2 ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau hak terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

**BAGIAN / DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
RSUP Dr. MOH. HOESIN PALEMBANG**

**2013**



**Unsri  
Press**

Hak Cipta 2013 pada Penulis

**Rizani Amran**

**PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI KURETASE  
ENDOMETRIUM DAN SIKATAN ENDOMETRIUM PADA  
WANITA USIA LEBIH DARI 40 TAHUN DENGAN  
PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL**

Hak Terbit Pada Unsri Press

Jalan Srijaya Negara Bukit Besar Palembang 30139  
Telpon 0711- 360969-373422, Fax. 0711- 360969

Email : [unsri.press@yahoo.com](mailto:unsri.press@yahoo.com)

Website : [www.unsripress.unsri.ac.id](http://www.unsripress.unsri.ac.id)

Palembang : Unsri Press 2013

Setting & Lay Out Isi : A. Febri E.P, A.Md

Cetakan Pertama : Mei 2013

viii + 36 halaman : 24 x 16 cm

Hak cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penerbit

Hak Terbit Pada Unsri Press

ISBN : 979-587-499-3

**DAFTAR ISI**

DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
LATAR BELAKANG.....	1
DEFINISI.....	3
PATOFISIOLOGI.....	4
1. Pengaruh estrogen terhadap pertumbuhan sel endometrium.....	4
2. Estrogen sebagai karsinogen.....	5
3. Perdarahan uterus karena kelainan organik.....	5
4. Perdarahan uterus disfungsi pada siklus anovulatorik.....	6
GAMBARAN HISTOLOGIS DAN HISTOPATOLOGIS.....	6
1. Gambaran histologis endometrium normal.....	6
2. Gambaran histopatologis hiperplasia endometrium.....	13
3. Gambaran histopatologis karsinoma endometrium.....	18
4. Perubahan kearah jinak yang menyerupai karsinoma.....	20
PEMERIKSAAN SITOLOGI ENDOMETRIUM.....	21
1. Gambaran sitologi endometrium normal.....	22
2. Hiperplasia non atipik simpleks dan kompleks.....	24
3. Hiperplasia atipik simpleks dan kompleks.....	24
4. Adenokarsinoma derajat rendah.....	25
KARAKTERISTIK WANITA PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL.....	26
PERBANDINGAN HASIL SITOLOGI SIKATAN ENDOMETRIUM DENGAN HISTOPATOLOGI KURETASE ENDOMETRIUM....	29
PEMBAHASAN.....	31
SIMPULAN.....	33
SARAN.....	34
DAFTAR PUSTAKA.....	34

## DAFTAR TABEL

1. Karakteristik Subjek Penderita Perdarahan Uterus Abnormal.....	27
2. Jenis Histopatologi Berdasarkan Indeks Massa Tubuh.....	28
3. Jenis Histopatologi Berdasarkan Paritas.....	29
4. Hasil Pemeriksaan Sitologi Sikatan Endometrium dan Histopatologi Kuretase Endometrium.....	30
5. Hasil Sitologi Sikatan Endometrium dengan Histopatologi Kuretase Endometrium.....	30
6. Klasifikasi Hiperplasia Endometrium.....	33

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Endometrium fase proliferasi.....	8
Gambar 2. Endometrium fase sekresi awal.....	10
Gambar 3. Endometrium fase sekresi pertengahan.....	12
Gambar 4. Endometrium fase sekresi akhir.....	12
Gambar 5. Endometrium fase menstruasi.....	13
Gambar 6. Hiperplasia non atipik simpleks.....	15
Gambar 7. Hiperplasia non atipik kompleks.....	16
Gambar 8. Hiperplasia atipik simpleks.....	18
Gambar 9. Adenokarsinoma endometrium grade 1.....	19
Gambar 10. Adenokarsinoma endometrium grade 2.....	20
Gambar 11. Adenokarsinoma endometrium grade 3.....	20
Gambar 12. Sitologi endometrium normal.....	23
Gambar 13. Sitologi hiperlasia endometrium atipik.....	25
Gambar 14. Sitologi Adenokarsinoma.....	26

## LATAR BELAKANG

Untuk menyingkirkan kelainan pada endometrium maka seorang wanita yang mengalami perdarahan uterus abnormal pada usia perimenopause harus diperiksa keadaan endometriunya. Berdasarkan epidemiologi beberapa ahli menyarankan pada wanita berusia lebih dari 40 tahun yang mengalami perdarahan uterus abnormal harus dilakukan tindakan skrining karsinoma endometrium. Hal ini dikarenakan kejadian karsinoma endometrium pada usia lebih dari 40 tahun meningkat 4-5 kali dibanding pada usia kurang dari 40 tahun. Kejadian adenokarsinoma endometrium pada wanita usia kurang dari 40 tahun adalah 5% sedangkan kejadian adenokarsinoma endometrium pada wanita usia lebih dari 40 tahun adalah 11%. Kelainan pada endometrium bervariasi mulai dari hiperplasia nonatipik sampai dengan karsinoma invasi (Lurai J, 1996).

Terdapat beberapa pemeriksaan dalam skrining kelainan pada endometrium dimulai dengan tindakan yang invasif yang selama ini sebagai baku emas yaitu dilatasi dan kuretase, pemeriksaan ini mempunyai kendala biaya relatif mahal karena membutuhkan tindakan anestesi dan rawat inap. Selain itu pemeriksaan lainnya berupa biopsi terarah dengan alat pipelle atau dengan kuret novak, penggunaan kedua alat ini masih terbatas dan digunakan dalam waktu yang bersamaan dan membutuhkan biaya yang tidak sedikit, pemeriksaan biopsi aspirasi endometrium dengan pipelle ini dapat digunakan dalam mencurigai kelainan endometrium dengan angka ketepatan diagnosis berkisar antara 90-98%. Penggunaan alat histereskopi mempunyai keakuratan yang lebih tinggi dalam mendeteksi polip endometrium dan mioma submukosum. Kendala pemeriksaan diatas telah diupayakan oleh para ahli dengan melakukan pemeriksaan yang relatif murah dan kurang invasif yaitu dengan sikatan endometrium (Farquhar C, 1991).

Selama ini pemeriksaan dengan dilatasi dan kuretase mempunyai kendala yaitu biayanya yang relatif mahal karena membutuhkan tindakan anestesi dan rawat inap. Kendala ini diupayakan untuk diatasi oleh para ahli dengan melakukan pemeriksaan yang relatif murah dan kurang invasif yaitu dengan cara sikatan endometrium. Pada dasarnya tindakan ini dilakukan dengan mengambil sel endometrium yang telah mengalami



eksfoliasi dan diambil dengan cara sikatan. Penelitian yang dilakukan oleh Maksem dkk, dilakukan dengan mendapatkan sampel endometrium secara langsung pada uterus yang telah dilakukan histerektomi dilanjutkan dengan teknik fiksasi ternyata dapat mempresentasikan sel endometrium dan kelainannya (Brand A, Lissoir J, Ehlen T, 2002).

Pada tahun 1995 Tao membuat *cytobrush* khusus untuk sikatan endometrium dan telah direkomendasikan oleh FDA dinamakan *Tao brush/ Indiana University Medical Center (IUMC) Endometrial Sampler*. Selanjutnya Maksem menggunakan *Tao brush* dengan teknik fiksasi menggunakan cairan *Cyto Rich* dengan keberhasilan yang baik dan dapat mengidentifikasi endometrium normal, hiperplasia derajat ringan, hiperplasia derajat berat dan adenokarsinoma (Saia PD, Creasman W, 1997, Prasetyo P, Adiyono W, 2002).

Keberhasilan pemeriksaan sitologi sikatan endometrium adalah biayanya yang lebih murah, relatif kurang invasif, dapat dilakukan pada pasien rawat jalan. Selanjutnya pemeriksaan ini diharapkan dapat digunakan untuk mendapatkan sampel endometrium pada pasien berisiko tanpa keluhan. Pada pasien dengan risiko tinggi dan mengalami perdarahan uterus abnormal pemeriksaan sitologi sikatan endometrium dapat dilakukan sebagai upaya deteksi dini. Bila hasil pemeriksaan didapatkan endometrium normal atau hiperplasia nonatipik maka dapat dipilih terapi konservatif, sedangkan bila didapatkan lesi yang mencurigakan dapat dilakukan dilatasi dan kuretase. Tindakan selanjutnya tergantung dari hasil dilatasi dan kuretase (Susan BT, Charles NL, 2004).

Di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo tahun 2002 pernah dilakukan penelitian tentang sitologi sikatan endometrium dan menggunakan larutan NaCl 0,9% sebagai cairan fiksasi. Pada penelitian ini didapatkan hasil sensitivitas 62,5% dan spesifitas 62,2% serta dinyatakan sitologi sikatan endometrium dapat digunakan sebagai metode deteksi dini karsinoma endometrium dengan kendala pada penelitian ini sukar didapatkannya cairan untuk fiksasi atau melisiskan darah. Lain halnya dengan penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat pada tahun 2000 dimana sikatan endometrium dibandingkan dengan dilatasi dan kuretase yang dilakukan dilaporkan sensitivitas mencapai 78% spesifitas 96%. Pada penelitian

ini digunakan *cytobrush* dengan panjang sikat hanya 6mm yang lebih pendek dari *Tao brush*. Penelitian lain melaporkan hasil sikatan endometrium dengan menggunakan *Tao brush* dibandingkan dengan hasil kuretase yang didapatkan bahwa spesifitas dan sensitivitas pemeriksaan ini dalam mendiagnosis hiperplasia atipik dan karsinoma adalah 100%. Peneliti ini menyimpulkan bahwa pemeriksaan sitologi sikatan endometrium adalah pemeriksaan yang akurat, aman, mudah dan disarankan menjadi upaya evaluasi awal pada pasien yang mempunyai risiko tinggi terkena karsinoma endometrium dan disimpulkan bahwa pemeriksaan sitologi sikatan endometrium adalah pemeriksaan diagnostik yang dapat diandalkan pada pasien rawat jalan (Motashaw N, Dave S, 1990, Maksem J, Knessel E, 1996)

## DEFINISI

Perdarahan uterus abnormal adalah perdarahan uterus yang jumlah, lama atau frekuensinya lebih dari normal. Perdarahan uterus abnormal dapat disebabkan oleh karena kelainan organik alat reproduksi maupun disfungsi atau gangguan fungsi kerja hipotalamus-hipofisis-ovarium-endometrium. Perdarahan uterus abnormal dapat terjadi pada usia pasca reproduksi dan terjadi pada umur lebih dari 40 tahun sampai menopause. Perdarahan uterus pada usia 40 tahun atau lebih mempunyai kecenderungan dan harus dipikirkan kemungkinan adanya keganasan endometrium (Farquhar C, 1999, Noerpramana N, 2004).

Kelainan patologis endometrium yang sering didapatkan adalah hiperplasia endometrium dan karsinoma endometrium. Hiperplasia endometrium adalah proliferasi yang nonfisiologis, noninvasif endometrium dengan kelenjar yang tidak beraturan dan ukuran yang berbeda-beda. Karsinoma endometrium adalah suatu lesi yang menunjukkan tanda-tanda keganasan, sudah terjadi invasi dari jaringan endometrium, invasi stroma yang ditandai dengan hilangnya stroma, kelenjar yang saling berhimpit, infiltrasi kelenjar yang tidak beraturan dan bentuk kapiler yang luas (Noerpramana N, 2004).

## PATOFISIOLOGI

### 1. Pengaruh estrogen terhadap pertumbuhan sel endometrium

Pertumbuhan endometrium normal dirangsang oleh estrogen yang masuk ke dalam sitoplasma dengan cara difusi melalui membran sel. Reseptor estrogen akan mengikat hormon estrogen menjadi ikatan kompleks yang berfungsi sebagai protein akseptor pada lokus spesifik dari DNA. Reseptor estrogen mempunyai model dengan struktur domain pada *ligand binding unit* dimana bagian yang mengikat estrogen dan bagian yang berinteraksi dengan DNA serta bagian molekul lainnya yang berfungsi sebagai *regulator*. Bagian regulator (pengaturan terhadap respon estrogen) merupakan bagian yang sensitif estrogen yang berinteraksi dengan reseptor protein secara spesifik. Protein homolog yang dapat berikatan dengan ligand estradiol adalah asam retinoat dan hormon tiroid. Elemen yang berespon terhadap estrogen dapat mengenali kompleks ikatan reseptor estradiol baik yang berikatan dengan agonis maupun antagonisnya. Interaksi dengan DNA berperan penting pada tingkat reseptor. Proses selanjutnya adalah terjadinya inisiasi sintesis protein untuk proliferasi dan mitosis sel. Reseptor estrogen (RE) dan reseptor progesteron (RP) adalah dua buah protein yang disintesis untuk berespon terhadap estradiol. Progesteron yang membentuk ikatan kompleks dengan reseptor progesteron masuk ke dalam inti dan berikatan dengan DNA akan berakibat menghambat produksi RE dan RP sehingga menghambat terjadinya mutasi dengan meningkatkan diferensiasi sel.

Adanya rangsang estrogen yang lama dan berlebihan tanpa ada yang menghambat akan merangsang pertumbuhan endometrium menjadi hiperplastik dan dapat berkembang menjadi karsinoma. Kelainan endometrium yang dapat berlanjut menjadi adenokarsinoma adalah hiperplasia adenomatosa atipik yang sering disebut lesi prekursor terjadinya adenokarsinoma (King R, 1990).

Dari hasil penelitian di amerika Serikat dilaporkan bahwa wanita dengan berat badan lebih dari 90 kg dan obesitas, usia lebih dari 45 tahun, infertilitas, riwayat keluarga dengan karsinoma kolon dan nulipara adalah faktor risiko terjadinya hiperplasia endometrium khususnya pada wanita dengan perdarahan perimenopause (Farquhar C, 1999, Susan BT, Charles NL, 2004)

### 2. Estrogen sebagai karsinogen

Perangsangan estrogen berlebihan yang berikatan dengan reseptornya akan menginduksi pertumbuhan sel-sel endometrium. Estrogen merupakan molekul yang sangat kecil dengan berat molekul 300 Dalton sehingga dapat berdifusi dengan mudah ke dalam sel. Agar estrogen mempunyai efek di dalam sel, estrogen harus berikatan dengan RE yang merupakan makromolekul yang diproduksi dan terdapat dalam sitoplasma. Setelah terbentuk ikatan kompleks antara estrogen dengan RE maka ikatan ini akan masuk ke dalam inti sel dan akan berikatan menjadi satu bagian ikatan pada dua tempat dalam kromosom yaitu:

- a. *Acceptor sites*, merupakan kompleks spesifik dari protein kromosom yang akan dikenali oleh kompleks estrogen – RE dan berikatan dengan kompleks estrogen – RE dengan afinitas yang tinggi.
- b. *Non-Acceptor sites* merupakan tempat kedua pada kromatin yang dapat berikatan kompleks estrogen – RE dengan afinitas yang rendah.

Setelah kompleks estrogen – RE berikatan pada *acceptor sites*, selanjutnya akan berlangsung proses transkripsi yang melibatkan enzim RNA polimerase pada *gene sites*. Peningkatan RNA seluler dan sintesis protein terjadi melalui proses translasi dari pesan-pesan ribosom. Keadaan tidak terkendali ini akan mengakibatkan hipertropi dan proliferasi organ target spesifik yang berakibat perubahan ke arah keganasan. Terdapat juga teori mengenai hormon steroid yang dapat berperan sebagai *conditional carcinogen*, yang dilakukan dengan mengatur ekspresi gen. Hormon steroid yang berlebihan sering menyebabkan perubahan abnormal dari suatu gen sehingga terjadi mutasi dan dapat dikatakan hormon tersebut berperan sebagai karsinogen (Kaku T, Tsukamoto N, Hachisuga T, 1996 Sasano H, Comerford J, Wilkinson D, 1990).

### 3. Perdarahan uterus karena kelainan organik

Perdarahan ini terjadi karena adanya kelainan dalam uterus (abortus, mola hidatidosa, koriokarsinoma, karsinoma endometri, sarkoma uteri, mioma uteri, dan polip endometrium), tuba ovarium (kehamilan, radang, dan tumor), ovarium (radang, endometriosis, dan

tumor). Penyakit sistemik yang menyebabkan siklus anovulasi (hipotiroid, hipertiroid, hiperprolaktinemia, sindroma Cushing, dan tumor ovarium). Penyebab lain adalah kelainan pembuluh darah (mikrosirkulasi, trombositopenia, dan gangguan pembekuan darah) pemberian hormon (terapi pengganti hormon, kontrasepsi hormonal) (Noerpramana N, 2004, Baker V, 1996)

#### 4. Perdarahan uterus disfungsi pada siklus anovulatorik

Perdarahan jenis ini sering dijumpai pada masa reproduksi dan perimenopause. Dasar terjadinya perdarahan pada keadaan ini adalah tidak adanya ovulasi, karena tidak adanya korpus luteum yang menyebabkan berkurangnya sekresi progesteron, sedangkan produksi estrogen berlebihan akan menimbulkan rangsangan endometrium secara terus-menerus. Tanpa diproduksi progesteron, maka endometrium akan berproliferasi dan mengandung pembuluh darah yang sangat banyak. Tanpa ditunjang stroma yang cukup, endometrium akan menjadi rapuh sehingga menyebabkan mudah terjadinya perdarahan endometrium. Hilangnya endometrium oleh karena stimulasi estrogen secara terus-menerus adalah tidak teratur. Sementara satu daerah mulai sembuh daerah yang lain mulai mengalami peluruhan dan menghasilkan perdarahan uterus yang tidak teratur dan memanjang.

Hasil dari suatu penelitian didapatkan bahwa terjadinya proliferasi jaringan endometrium yang abnormal tidak saja oleh regulasi hormon estrogen tetapi juga akibat regulasi *growth factor* yang spesifik. *Growth factor* merupakan suatu polipeptida yang bersama dengan beberapa sitokin ternyata mempunyai respon terhadap hormon steroid ovarium yang berdampak juga pada rangsangan terhadap jaringan endometrium (Sasano H, Comerford J, Wilkinson D, 1990, Schwatz P, Naftolin F, 1994, Adiyono W, Hardian, 2002).

### GAMBARAN HISTOLOGIS DAN HISTOPATOLOGIS

#### 1. Gambaran histologis endometrium normal

Gambaran histologis tergantung usia, apakah usia premenarche, reproduksi, perimenopause maupun usia postmenopause. Pada usia

reproduksi terjadi perubahan hormonal secara siklik yang mempengaruhi morfologi endometrium. Endometrium terdiri atas dua lapisan yaitu stratum spongiosum dan stratum basale. Stratum spongiosum sangat berespon terhadap hormon, yang dinilai dari ukuran dan distribusi kelenjarnya, dalam keadaan normal tersusun beraturan dan tegak lurus terhadap stratum basale. Saat fase sekresi tampak lapisan stratum kompakum yang tipis di bawah epitel permukaan dengan stroma padat dan kelenjarnya yang lurus, kelenjar ini akan berkelok-kelok saat berfungsi. Lapisan yang kedua adalah stratum basale yang kurang berespon terhadap hormon, berfungsi pada waktu regenerasi lapisan ini tidak dapat dipakai sebagai patokan penentuan waktu siklus haid, bentuk khasnya tidak beraturan, kelenjar yang tidak aktif dengan stroma padat dan kelompok arteri spiralis berdinding otot. Endometrium pada isthmus kurang berkembang dan tidak aktif karena kurang berespon terhadap hormon steroid. Kita dapat menentukan fase dan hari siklus haid berdasarkan penilaian terhadap struktur kelenjar dan stroma. yang dinilai dari kelenjar adalah bentuknya berkelok atau tidak, adanya mitosis, keadaan inti, adanya vakuol sitoplasma subnuklear dan sekresi kelenjar. Penilaian terhadap stroma meliputi adanya edema, mitosis, predesidua, serta infiltrasi limfosit granuler (Kurman R, Mazur M, 2005).

##### a. Fase proliferasi

Selama fase ini endometrium tumbuh dari  $\pm 0,5$  mm menjadi 4–5 mm. Terdapat tiga tahapan fase proliferasi yaitu proliferasi awal, pertengahan dan lanjut namun pembagian ini jarang digunakan untuk diagnosis biasanya cukup disebut fase proliferasi saja. Perubahan pada fase proliferasi awal (hari ke 4–7) yaitu: regenerasi epitel yang masih tipis, kelenjar yang masih pendek dan mitosis epitel, stroma yang padat disertai mitosis. Fase proliferasi pertengahan (hari ke 8–10) ditandai dengan gambaran kelenjar panjang dan berbentuk kurva, epitel permukaan menjadi kolumnar, stroma menjadi edematus dan terdapat mitosis. Fase proliferasi lanjut tampak kelenjar berkelok-kelok, pseudostratifikasi nukleus dan stroma tumbuh sangat aktif dan tebal (Kurman R, Mazur M, 2005).





Gambar 1. Endometrium fase proliferasi(Kurman R, Mazur M, 2005).

b. Fase sekresi

Mulai hari ke-16 sampai hari ke-28 dimana stroma dan kelenjar menunjukkan aktifitas sekresi, dengan ketebalan endometrium mencapai 7,0–8,0 mm. Perubahan dari hari ke hari jelas terlihat. Penentuan paruh pertama fase sekresi berdasarkan pada perubahan kelenjarnya, sedangkan paruh kedua berdasarkan pada perubahan stromanya. Perubahan morfologi fase sekresi terjadi 36–48 jam setelah ovulasi dimana kelenjar menjadi lebih berkelok–kelok dan mulai tampak vakuol subnuklear. Antara ovulasi dan fase sekresi disebut fase interval, kelenjar menjadi lebih berkelok–kelok dan mulai tampak vakuol subnuklear. Pada fase interval (hari ke 14–15) tidak ada perubahan yang nyata selama 36–48 jam pasca ovulasi.

Fase sekresi awal (hari ke 16–20) perubahan yang tampak terutama pada kelenjar.

Hari ke 16 pada inti kelenjar tampak vakuol subnukleus kecil yang bentuknya tidak beraturan dan tersebar.

Hari ke-17 bentuk vakuol menjadi beraturan dan tampak gambaran garis pada inti.

Hari ke-18 ukuran vakuol berkurang terjadi sekresi awal dalam lumen, nukleus mendekati dasar sel.

Hari ke-19 vakuol menjadi sedikit, terjadi sekresi intralumen, tanpa pseudostratifikasi dan tanpa mitosis.

Hari ke-20 sekresi puncak intralumen.

Fase sekresi pertengahan sampai lanjut, hari ke 21-27.

Perubahan terutama pada stroma, sedangkan sekresi kelenjar berkurang secara variabel.

Hari ke-21 ditandai dengan edema dari stroma.

Hari ke-22 puncak edema stroma.

Hari ke-23 perubahan desidua periarteriolar dan arteri spiralis terlihat jelas.

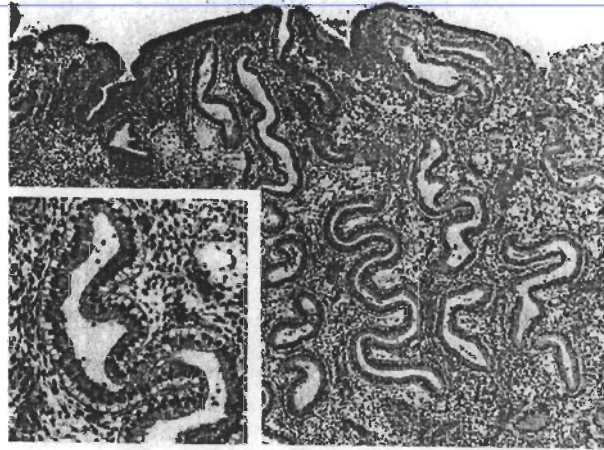
Hari ke-24 perubahan desidua terlihat jelas dan terjadi mitosis pada stroma.

Hari ke-25 mulai terjadi diferensiasi predesidual di bawah permukaan epitel dan terjadi peningkatan limfosit granuler.

Hari ke-26 terjadi pertemuan predesidua.

Hari ke-27 bertambahnya jumlah limfosit granuler dan terjadi nekrosis fokal.

Ovulasi diidentifikasi dengan adanya vakuol glikogen subnuklear yang banyak dengan kelenjar yang berkelok-kelok. Stroma tidak dapat dibedakan dengan fase proliferasi lanjut. Adanya ovulasi ditentukan dengan minimal 50% kelenjar berisi vakuol saat fase proliferasi. Bila tidak terpenuhi nmanun secara klinis dan morfologi menunjukkan terjadi ovulasi, kemungkinan endometrium dalam fase interval. Pewarnaan khusus glikogen digunakan untuk evaluasi fase sekresi.



Hari ke 17–18 terdapat banyak vakuol subnuklear berpindah dari basal ke supranuklear sitoplasma dan inti bergerak ke basal hanya selapis tegak lurus membrana basalis. Sitoplasma mengandung musin dari sekresi kelenjar ke dalam lumen pada puncaknya hari ke-20.

Setelah hari ke-20, penilaian stroma lebih penting dibandingkan keadaan kelenjarnya. Namun demikian kelenjar yang memperlihatkan gambaran lebih berkelok dan sekresi yang meningkat terlihat jelas pada hari ke 24–25. Untuk menentukan fase sekresi dapat dilakukan dengan melihat perubahan derajat vakuolisasi sitoplasma. Pada hari ke-27 terjadi nekrosis seluler. Selama fase sekresi ini pertumbuhan kelenjar stratum kompakturnya menjadi berkelok-kelok dan epitel permukaan menjadi lebih kecil dan tubuler.

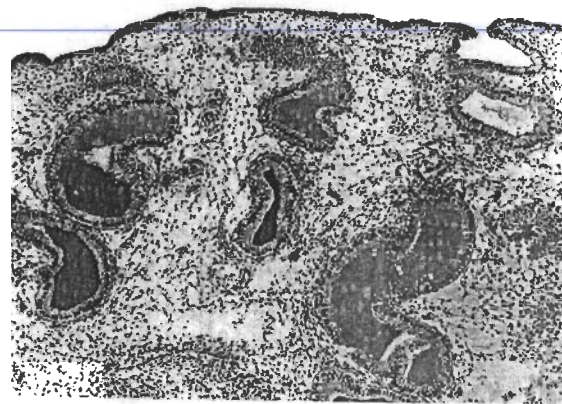
Perubahan kelenjar dimulai dengan adanya vakuol sitoplasma dan sekresi ke dalam lumen dengan puncaknya terjadi pada hari ke 21–22. Dalam penentuan hari, yang penting bagi kita adalah melihat perubahan pada stromanya. Adanya edema sel yang terjadi dengan gambaran inti sel pada hari 21–22, perubahan stroma ini dengan inti yang kecil dan sitoplasma yang sangat sedikit. Penentuan fase sekresi lanjut berdasarkan adanya perubahan stroma menjadi predesidua yang disertai dengan adanya edema stroma yang jelas. Pada fase sekresi awal (hari ke 17–18) mulai terjadi edema pada sebagian stroma, yang mencapai puncaknya pada hari ke 21–22.

Ciri dan fase sekresi lanjut (hari ke 23–28) adalah gambaran sitoplasma predesidua. Selnya berbentuk oval sampai pilogonal dengan sitoplasma yang bersifat eosinofilik. Epitel dapat berbentuk kumparan dengan batas antar sel sering tidak jelas. Perubahan menjadi predesidua mulai pada hari ke-23 di sekitar arteri spiralis. Aktifitas mitosis pada stroma terjadi pada predesidua pada hari ke-24, kelenjar tidak mengalami mitosis. Predesidua meningkat mencapai permukaan bawah stroma pada hari ke-25. Bertemuanya predesidua dari sekitar pembuluh darah dengan yang di bawah permukaan epitel membentuk lapisan tebal pada hari ke-26. Selanjutnya predesidua mudah dikenali, pada hari ke-27 terjadi perubahan yang cepat pada predesidua.

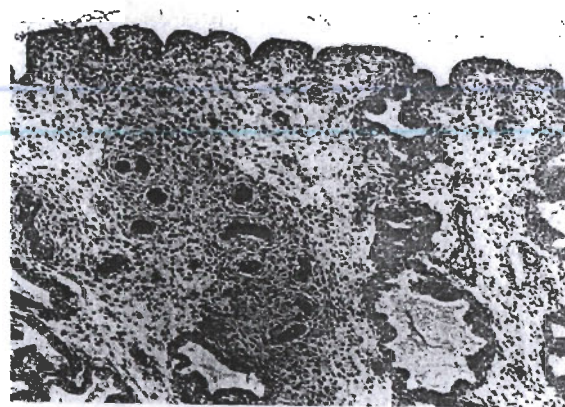
Dengan terjadinya predesidua, stroma bertambah secara gradual. Dengan inti sel tunggal dan bilobus serta sitoplasma dengan sedikit granuler, sedangkan sel-sel lain mempunyai inti padat dan bulat. Istilah yang digunakan bermacam-macam seperti “stroma granulasi”, “limfosit granulasi”, “sel-sel K”, “leukositosis”, atau “neutrofil”, sel-sel ini bukan leukosit PMN/ neutrofil. Secara imunohistologi sebagian sel-sel itu adalah limfosit T yang disebut sebagai limfosit granuler.

Hari ke-27 disebut endometrium premenstruasi. Predesidua terdapat dalam lapisan yang diselingi limfosit granuler, kelenjar padat dan berjajar. Kelenjar mulai terlihat tersendiri sebagai sel nekrosis dengan *nuclear dust* pada dasarnya. Pada hari ke-28 terbentuk tronbus fibrin dalam pembuluh-pembuluh darah kapiler, dan terjadi ekstrasvasi eritrosit ke dalam stroma yang menimbulkan perdarahan (Kurman R, Mazur M, 2005).





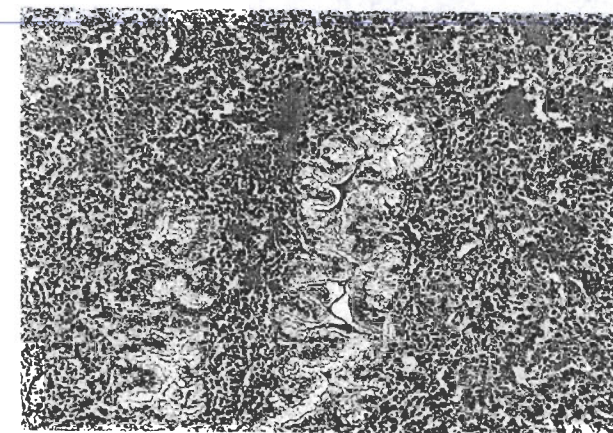
Gambar 3. Endometrium fase sekresi pertengahan (Kurman R, Mazur M, 2005).



Gambar 4. Endometrium fase sekresi akhir (Kurman R, Mazur M, 2005).

c. Fase menstruasi

Gambaran terlihat sebagai terlepasnya stroma dan kelenjar dengan cepat pada hari ke-28. Terjadi trombus fibrin pada pembuluh darah kapiler. Stroma padat mengalami peluruhan disertai debris nekrosis. Adanya perdarahan yang banyak mengganggu penilaian keadaan stroma dan kelenjarnya (Kurman R, Mazur M, 2005).



Gambar 5. Endometrium fase menstruasi (Farquhar C. 1999)

2. Gambaran histopatologis hiperplasia endometrium

Hiperplasia endometrium adalah proliferasi nonfisiologis, noninvasif endometrium dengan gambaran kelenjar yang tidak beraturan dengan ukuran yang berbeda-beda. Kelainan ini adalah akibat stimulasi estrogen yang terus-menerus yang ditandai secara klinis dengan perdarahan uterus abnormal. Secara tidak sengaja dapat ditemukan saat melakukan biopsi, misal pada evaluasi kasus infertilitas atau pada wanita yang mendapat terapi hormon pengganti. Bentuk hiperplasia sangat bervariasi mulai dari hiperplasia non-atipik simpleks sampai pada hiperplasia atipik (Kurman R, Kaminski P, 1985).

Hiperplasia sering terjadi pada wanita perimenopause yang sering mengalami siklus anovulatorik dan juga pada wanita postmenopause dengan kadar estrogen endogen yang tinggi atau akibat pemberian estrogen eksogen. Hiperplasia dapat terjadi pada usia belasan tahun dan pada usia reproduksi dimana terjadi anovulatorik. Sebagai contoh pada penderita sindrom Stein Leventhal (Ovarium Polikistik) yang mengalami siklus anovulatorik yang kronis, hiperplasia endometrium mudah terjadi.

Terdapat dua bentuk hiperplasi endometrium yaitu:

- Atipik, yang berhubungan erat dengan terjadinya adenokarsinoma atau sering disebut sebagai lesi prekursor keganasan
- Non-atipik, yang dapat sembuh sendiri dan kecil kemungkinan untuk menjadi ganas (Morrow C, 1993).

Jenis hiperplasia endometrium bermacam-macam, hal ini mempengaruhi pengelolaannya. Untuk menyamakan istilah mengenai hiperplasia WHO dan *International Society of Gynecologic Pathologist* memperkenalkan klasifikasi yang mencakup keseluruhan. Sesuai dengan gambaran dasarnya hiperplasia dibedakan menjadi non-atipik dan atipik. Penilaian selanjutnya berdasarkan kepadatan dan keteraturan kelenjarnya, hiperplasia nonatipik dan atipik dibagi menjadi simpleks dan kompleks (Morrow C, 1993).

#### Klasifikasi Hiperplasia Endometrium (WHO)<sup>27</sup>

---

Hiperplasia non-atipik: - Simpleks

- Kompleks

Hiperplasia atipik: - Simpleks

- Kompleks

---

#### Gambaran histopatologis hiperplasia

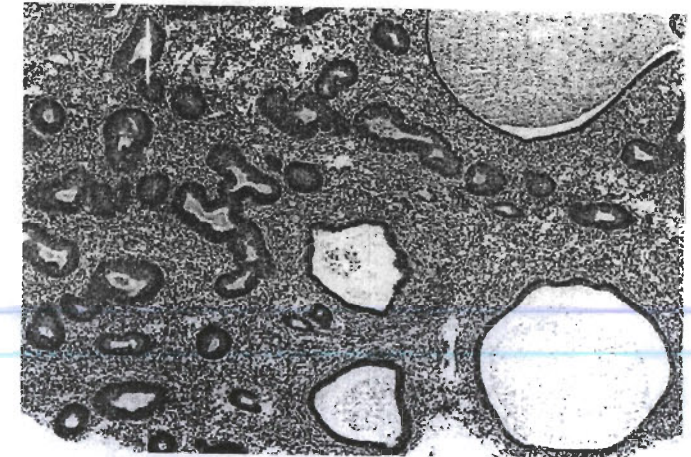
Gambaran yang dapat dilihat adalah terjadinya peningkatan rasio kelenjar terhadap stroma, tepi kelenjar menjadi tidak teratur dengan ukuran kelenjar yang bervariasi. Aktifitas mitosis kelenjar tampak jelas dengan derajat yang berbeda. Sering terjadi peningkatan vaskularisasi stroma di bawah epitel.

##### a. Hiperplasia Non-atipik

###### Hiperplasia Simpleks

Gambaran yang tampak adalah banyaknya kelenjar yang mengalami proliferasi dan dilatasi dengan tepi yang tidak teratur dan mulai tampak hilangnya stroma. Perubahan karakteristik kelenjar dalam

hal susunan, bentuknya, derajat ketidakteraturan dan percabangannya. Dapat terlihat metaplasia skuamosa walau hal ini jarang terjadi. Stroma yang banyak serupa dengan yang terlihat pada fase proliferasi dari siklus haid normal, terdiri atas sel yang kecil, oval dengan sitoplasma sedikit atau tidak terlihat aktifitas mitosis seperti pada kelenjar. Gambaran khas pada hiperplasia simpleks ini adalah adanya vena yang berdilatasi pada stroma (Kurman R, Mazur M, 2005).



Gambar 6. Hiperplasia non-atipik simpleks (Kurman R, Mazur M, 2005),

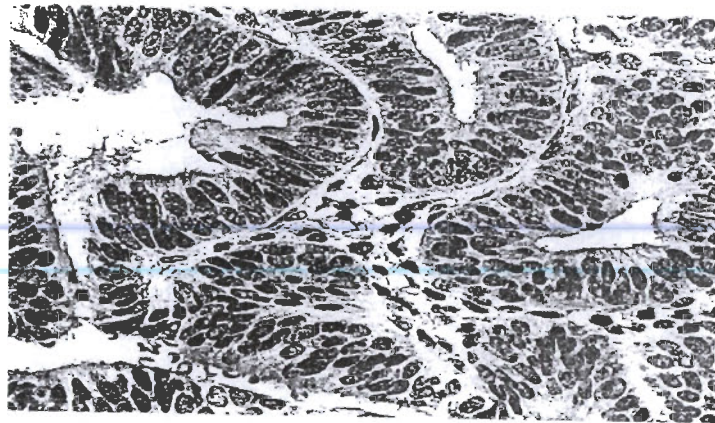
#### Hiperplasia kompleks

Gambaran yang terlihat adalah kelenjar-kelenjar yang padat, terdapat penonjolan dan perlekukan dan kadang – kadang kelenjar saling berdekatan dan menempel karena padatnya. Walaupun hanya sedikit stroma yang terlihat, derajat kepadatan kelenjar inilah yang membedakan hiperplasia simpleks dan kompleks. Sering terjadi adanya bentuk campuran antar hiperplasia simpleks dan kompleks. Secara sitologi kelenjar pada hiperplasi kompleks akan tampak sel – sel pseudostratifikasi dengan inti oval kecil dan anak inti tidak jelas dan terdapat aktifitas mitosis.



#### Gambaran hiperplasia non-atipik kompleks

- Inti : pseudostratifikasi, *Cigar shaped* sampai berbentuk oval dengan bentuk yang halus, distribusi kromatin yang seragam, nukleolus kecil dan aktifitas mitosis yang jumlahnya bervariasi.
- Sitoplasma : sering amfofilik
- Kelenjar : ireguler, dengan ukuran bervariasi, sebagian berdilatasi bercabang dengan lekukan dan tonjolan (Kurman R, Mazur M, 2005).



Gambar 7. Hiperplasia non-atipik kompleks (Kurman R, Mazur M, 2005).

#### b. Hiperplasia atipik

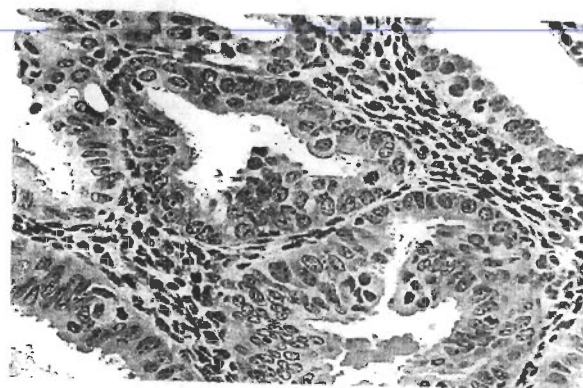
Hiperplasia atipik dapat berbentuk simpleks maupun kompleks, secara umum hiperplasia atipik berbentuk kompleks dengan kelenjar yang padat sekali. Bentuk dan ukuran kelenjar sangat tidak beraturan berbentuk papiler atau bertumpuk, dengan sedikit inti fibrovaskular dalam lumen. Walaupun kompleks dan sangat padat, kelenjar pada hiperplasia endometrium atipik dikelilingi stroma dengan adanya gambaran kelenjar yang saling menempel, tiap kelenjar mempunyai membrana basalis dengan tepi yang tipis. Hiperplasia atipik simpleks memperlihatkan gambaran kelenjar yang kurang padat dibandingkan dengan jenis kompleks.

#### Gambaran hiperplasia atipik

- Inti : stratifikasi dengan kehilangan polaritasnya, besar dan bulat dengan tepi ireguler, nukleolus tampak jelas dan tampak aktifitas mitosis
- Sitoplasma : eosinofilik
- Kelenjar : ireguler dengan ukuran bervariasi dan berdilatasi
- Hiperplasia simpleks : bentuk tidak beraturan dengan stroma yang relatif banyak
- Hiperplasia kompleks : kelenjar tersusun padat dengan stroma yang sedikit, tepi kelenjar sangat ireguler

Gambaran yang sering terlihat: lekukan papiler dalam kelenjar, berkurangnya stroma dan metaplasia skuamosa

Diagnosis hiperplasia atipik didasarkan pada gambaran inti yang spesifik, yaitu inti yang besar dan bulat dan memiliki membran inti yang ireguler. Kromatin tersebar dan berkelompok sepanjang membran inti sehingga membentuk gambaran vesikuler tersendiri. Inti vesikuler ini merupakan ciri khas dari hiperplasia atipik. Sitoplasma dari sel kelenjar atipik tampak eosinofilik, hal ini akan membantu penegakan diagnosis walaupun bukan ciri khas hiperplasia atipik. Pada hiperplasia atipik dapat pula terjadi metaplasia skuamosa secara lokal maupun difus. Kadang-kadang metaplasia skuamosa ini terjadi secara luas pada kelenjar sehingga hanya sebagian kecil kelenjar saja yang berbentuk kolumnar. Hal lain yang penting untuk penegakan diagnosis hiperplasia atipik adalah perbandingan antara inti dan sitoplasma sel (Kurman R, Mazur M, 2005).



Gambar 8. Hiperplasia atipik simpleks  
(Kurman R, Mazur M, 2005).

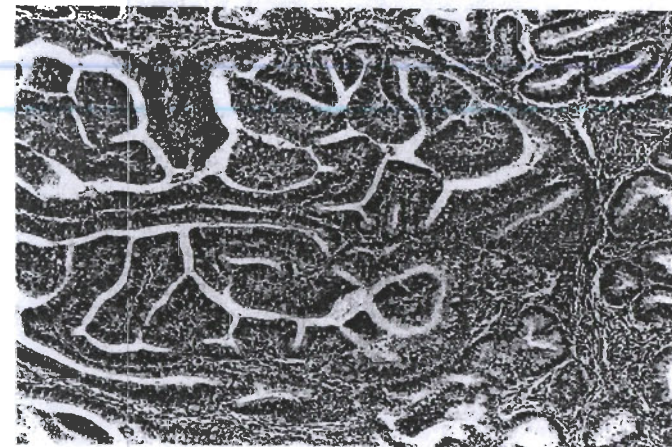
### 3. Gambaran histopatologis karsinoma endometrium

Karena diagnosis karsinoma endometrium akan mempunyai dampak yang penting dalam pengelolaan klinik maka sangat penting bagi seorang patolog untuk mengetahui kriteria histologis minimal untuk diagnosis ini, yaitu:

- Bentuk kelenjar saling menempel dan tidak dipisahkan oleh stroma, bersatu dan membentuk gambaran seperti kribiformis. Bentuk ini merefleksikan adanya invasi dengan hilangnya sama sekali stroma di antara kelenjar. Dengan pertumbuhan kribiformis trabekel dari sel kolumnar menghubungkan dengan lumen, membagi lumen, membagi lumen menjadi daerah kelenjer yang lebih kecil. Tak ada stroma pada ruang antar sel. Kelenjar yang saling melekat terlihat besar tidak beraturan dan berhubungan erat, melebihi garis batas non neoplastik yang biasa. Kelenjar ini harus teridentifikasi pada daerah yang bebas dari diferensiasi skuamosa.
- Infiltrasi kelenjar tidak beraturan berhubungan dengan perubahan stroma fibroblastik (respon desmoplastik). Dengan perubahan ini kelenjar atipik tersebar dalam suatu mesenkim fibroblastik yang reaktif dibandingkan dalam sel – sel stroma endometrium, lebih berbentuk gelondong dengan inti memanjang. Stroma juga mengandung kolagen yang padat dan memberikan gambaran eosinofilik.

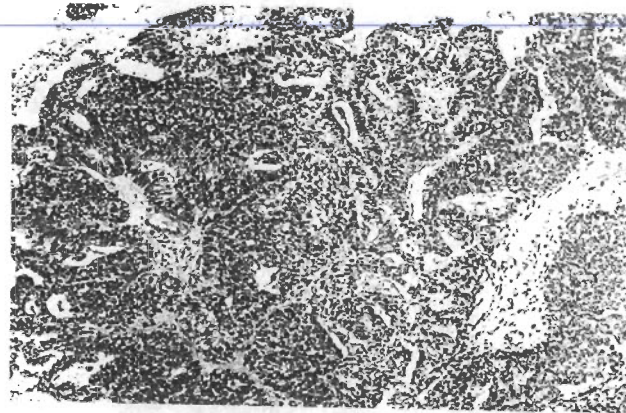
Bentuk papiler yang luas. Gambaran papiler yang luas yang merupakan ciri khas adalah halus memanjang dan percabangan papiler seperti daun pakis. Gambaran pakis tipis berinti fibrosa, struktur papiler ini lebih rumit dan bercabang dibandingkan dengan lempeng papiler kecil yang dapat terjadi pada kelenjar dan hiperplasia atipik. Lempeng papiler juga tanpa inti fibrovaskuler.

Acuan derajat adenokarsinoma endometrium adalah pedoman yang dikeluarkan oleh FIGO yang menggunakan sistem tiga derajat berdasarkan pada gambaran histologis. Derajat 1 apabila sebagian besar (95%) tumor berbentuk kelenjar, derajat 2 apabila 6–50% tumor memperlihatkan pertumbuhan padat. Pertumbuhan padat yang dimaksud pada acuan ini adalah gambaran daerah dengan komponen kelenjar dengan bentuk kelenjar yang terbatas (Rees M, 2005, Maksem J 2004).

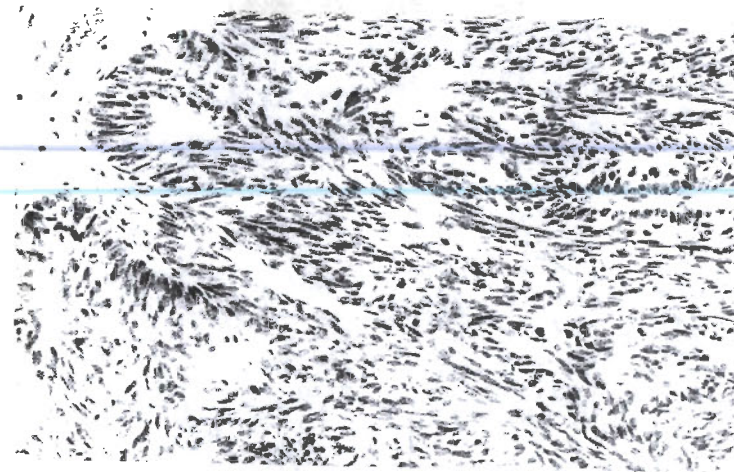


Gambar 9. Adenokarsinoma endometrium grade 1 (Maksem J, 2004)





Gambar 10 Adenokarsinoma endometrium grade 2(Maksem J,2004)



Gambar 11. Adenokarsinoma endometrium grade 3(Maksem J,2004)

#### 4. Perubahan kearah jinak yang menyerupai karsinoma

Dalam menegakkan diagnosis adenokarsinoma endometrium keadaan ini harus diperhatikan agar tidak terjadi kekeliruan diagnosis, gambaran tersebut adalah:

- Perubahan pada sitoplasma
- Perubahan pada sitoplasma pada kelainan – kelainan seperti polip, infeksi ataupun hiperplasia dapat membuat kelainan ini didiagnosis

sebagai karsinoma endometrium. Jadi diagnosis karsinoma hanya dibuat bila sedikitnya terdapat proliferasi kelenjar yang difus.

Adenomioma poliploid atipik

Adenoma poliploid atipik, dapat mirip karsinoma endometrium sebab lesinya memperlihatkan kelenjar atipik, biasanya didapati pula metaplasia skuamosa. Terjadi pada otot polos yang mirip dengan karsinoma yang berinvasi ke miometrium. Invasi miometrium jarang ditemukan pada hasil kuretase. gambaran otot polos dari adnomoima poliploid atipik tidak jelas dan khas dengan adanya desmoplasia yang berhubungan dengan neoplasia. Gambaran kelenjar yang berlekatan atau kribiformis tidak terjadi pada adenomioma poliploid atipik(Maksem J,2004).

#### PEMERIKSAAN SITOLOGI ENDOMETRIUM

Terdapat beberapa teknik yang bervariasi untuk mendeteksi kelainan endometrium pada wanita dengan perdarahan uterus abnormal . Pemeriksaan dapat dilakukan pada pasien rawat jalan untuk mendapatkan sampel endometrium dengan atau tanpa ultrasonografi transvaginal, dengan histereskopi di poliklinik khusus. Pemeriksaan dapat pula dilakukan pada pasien rawat inap dengan teknik pemeriksaan dengan atau tanpa histereskopi yang dilanjutkan dengan dilatasi dan kuretase. Sebelumnya dilatasi dan kuretase dengan anestesi umum dianggap sebagai baku emas, namun tindakan ini biayanya mahal dan tidak dapat dilakukan pada pasien rawat jalan. Biopsi terarah dengan histereskopi mempunyai nilai akurasi yang baik, tetapi biaya untuk tindakan ini juga mahal karena histereskopi masih termasuk alat yang canggih. Cara lain untuk mendapatkan sampel endometrium adalah dengan menggunakan mikrokuret yang dilakukan di poliklinik tanpa anestesi dapat juga dilakukan dengan alat Pipelle Selain itu pengambilan sampel endometrium dapat pula dengan cara sikatan dengan menggunakan *cytobrush* yang oleh beberapa peneliti telah dilaporkan mempunyai akurasi yang tinggi(Susan BT, Charles NL,2004, Tao L. Tao Brush. 1995. Wu H, Harsbarger K,2000, Koss GL, Melamed MR, 2006)

Pemeriksaan sitologi telah lama digunakan sebagai cara diagnosis dan khusus untuk pemeriksaan sitologi endometrium saat ini sedang berkembang. Untuk mempertahankan kualitas sampel dan agar pemeriksaan sitologi endometrium dapat dijadikan pemeriksaan untuk deteksi dini maka FDA telah menyetujui suatu teknik pemeriksaan dari *Indiana University Medical Center (IUMC)*(Maksem J, Knessel E, 1994)

Pada teknik pengambilan sampel endometrium langsung secara IUMC, setelah dilakukan sikatan endometrium, *cytobrush* tadi langsung dimasukkan ke dalam larutan fiksasi *Cyto Rich Red* sebanyak 5 cc. Manfaat dari penggunaan *Cyto Rich Red* ini adalah untuk melisis eritrosit dan mukus yang terbawa pada pengambilan sampel. 2 cc endapan yang terdapat di tabung dimana banyak mengandung fragmen jaringan dipisahkan dari 3 cc cairan yang ada di atasnya. Endapan tadi kemudian diberi 10 cc larutan *Cyto Rich Yellow* (untuk mencegah terjadinya dehidrasi pada sampel saat pembuatan preparat sitologi) dan dilakukan sentrifugasi dengan Hettich University *Cyto centrifuge* selama 10 menit. Selanjutnya sediaan tersebut ditempatkan pada obyek glass dan siap untuk dicat.

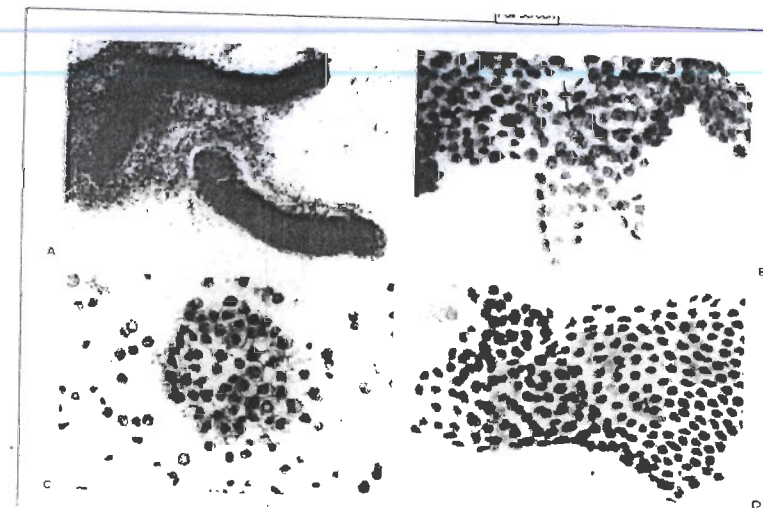
Maksem dkk. dalam penelitiannya telah membuat sampel endometrium dengan menggunakan *Tao brush* dan teknik fiksasi cairan dengan menggunakan *Cyto Rich* dari 100 uterus dilakuakn histerektomi. Dari penelitian tersebut dilaporkan bahwa sampel yang dibuat dengan teknik tersebut semuanya adekuat. Dari sampel yang telah dibuat dapat dilihat kelainan pada endometrium berupa hiperplasia non-atipik dan adenokarsinoma. Keakuratan diagnosis seluruhnya 92,5% dan 100% untuk hiperplasia atipik ataupun karsinoma (Motashaw N, Dave S, 1990, Tao L. Tao Brush, 1995, Koss GL, Melamed MR, 2006)

### 1. Gambaran sitologi endometrium normal

- Fase proliferasi: epitel dengan gambaran sel yang tipis, lurus dan bersatu. Nukleus bebentuk oval sampai "*cigar shape*", dengan kontur yang halus, kromatin tersebar dan nukleolus berukuran kecil.
- Fase sekresi: pada fase sekresi awal gambaran endometrium mirip dengan fase proliferasi namun dengan rasio inti/ sitoplasma kurang

dan nukleofus kecil tanpa mitosis. Fase sekresi pertengahan terjadi peningkatan sitoplasma yang terlihat jernih, gambaran kelenjar seperti gigi berjajar dan tebal. Nukleus lebih besar dari sel pada fase proliferasi. Pada fase sekresi akhir tampak kelenjar mulai kolaps dan jarak antar inti menjadi lebih dekat.

- Fase menstruasi: gambaran yang terlihat adalah kelenjar yang kolaps dengan leukosit polimorfonuklear intraepitel dan serat fibrin. Terdapat juga gambaran "*ball like tissue fragment*" dengan kelenjar yang mengalami degenerasi dan sel stroma predesidual.
- Endometrium senilis: gambaran yang tampak adalah endometrium yang tipis dan halus serta beberapa kelenjar berbentuk kistik. Nukleus berbentuk oval dengan nukleoli kecil. pada postmenopause lanjut gambarannya serupa dengan gambaran endometrium pada segmen bawah uterus (Koss GL, Melamed MR, 2006).



Gambar 12. A. Gambaran kelenjar tubular, B. Fase proliferasi gambaran inti sel besatu (*Confluent*) yang ditunjukkan dengan panah, C. Fase sekresi dimana inti dengan sitoplasma sudah mulai mendekat, tanpa disertai mitosis, D. Atrofi dengan bentuk oval dan jarak antar inti jauh seperti pada senilis.



## 2. Hiperplasia non-atipik simpleks dan kompleks

Gambaran yang tampak adalah sel dengan ukuran yang relatif sama besar. Adanya atipia inti derajat ringan. Struktur polaritas tetap dipertahankan, beberapa kelenjar bentuknya bervariasi disertai bentuk bulbous dan dapat terlihat kelenjar yang tipis. Gambaran stroma terlihat seperti fase proliferasi awal dan tidak terdapat gambaran diathesis tumor.

Inti : pseudostratifikasi, bentuk sigaret sampai oval, distribusi kromatin tersebar, nukleolus kecil, dan tidak tampak aktifitas mitosis.

Sitoplasma : sering amfilik

Kelenjar : ireguler, dengan ukuran bervariasi dan berdilatasi, bercabang dengan terdapat lekukan dan tonjolan

Hiperplasia simpleks : bentuk tidak beraturan dengan stroma yang relatif banyak

Hiperplasia kompleks : kelenjar tersusun padat dengan stroma yang sedikit, tepi kelenjar sangat ireguler (Koss GL, Melamed MR, 2006)

## 3. Hiperplasia atipik simpleks dan kompleks

Gambaran yang terlihat adalah ukuran sel yang bervariasi. Diagnosis ditegakkan berdasarkan pada gambaran nukleus yang hiperkromatik dengan ukuran tidak sama besar (anisonukleosis) dan bentuk yang tidak sama (poikilonukleosis), berkurangnya stroma dan tidak terlihat gambaran nekrosis jaringan tumor.

Gambaran sitologi hiperplasia atipik

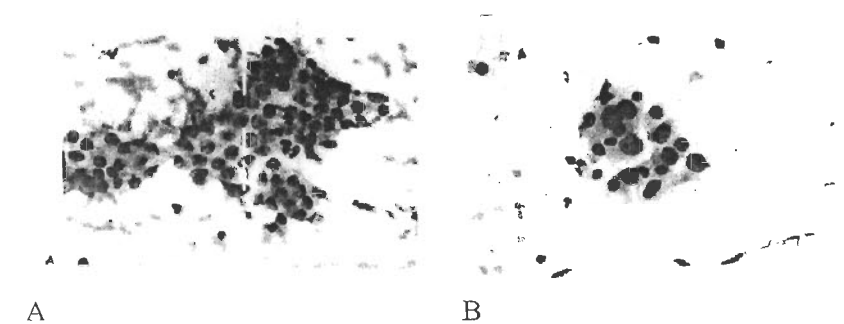
Inti : terdapat pseudostratifikasi, besar bulat dengan tepi ireguler, distribusi kromatin kasar dengan gambaran vesikuler, nukleolus terlihat jelas dan tak tampak aktifitas mitosis

Sitoplasma : eosinofilik

Kelenjar : ireguler, dengan ukuran bervariasi dan berdilatasi

Hiperplasia simpleks: bentuk tidak beraturan dengan stroma yang relatif banyak

Hiperplasia kompleks: kelenjar tersusun padat dengan stroma yang sedikit, tepi kelenjar sangat ireguler.



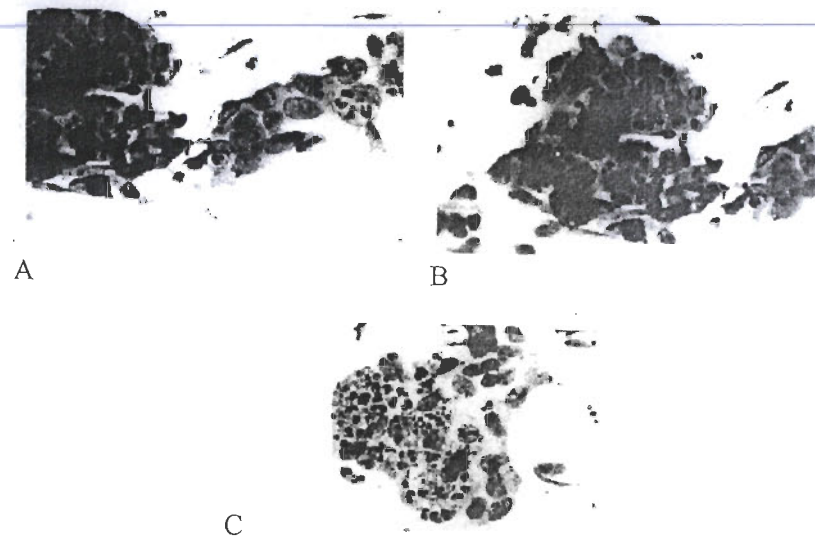
Gambar 13. A. Gambaran Hiperplasia endometrium atipik, B. sel bervariasi umumnya berukuran besar, disertai dengan adanya *prominent* (Koss GL, Melamed MR, 2006)

## 4. Adenokarsinoma derajat rendah

Gambaran yang dapat terlihat adalah ukuran sel yang bervariasi. Selain itu diagnosis ditegakkan berdasarkan adanya mitosis yang sangat sering didapatkan dan anaplasia inti derajat rendah diferensiasi derajat tinggi. Perubahan stroma fibroblastik (desmoplasia), bentuk kelenjar kribiformis dapat terlihat kelompok sel-sel padat neoplastik. Gambaran invasi stroma pada proliferasi kelenjar yang ditandai dengan:

- Bentuk kelenjar saling menempel yang tidak dipisahkan oleh stroma, bersatu dan membentuk susunan kribiformis.
- Infiltrasi kelenjar yang tidak beraturan dengan perubahan stroma fibroblastik.
- Bentuk papiler yang luas (Lurai J, 1996, Garcia F, Barker B, Davis J, 2003)

Gambaran yang terlihat adalah menyerupai hiperplasia endometrium derajat tinggi. Untuk membedakan derajat rendah dan derajat tinggi adalah dengan adanya aplasia dari inti yang banyak dan berkurangnya polaritas sel. Terlihat kumpulan sel-sel padat adenoskuamosa dan sel-sel terpisah. Tidak ada stroma endometrium (Koss GL, Melamed MR, 2006)



Gambar 14. A. Adenokarsinoma dengan anak inti yang prominent dan berukuran besar, B. Kelenjar yang membentuk ukuran kribiformis, C. sel adenokarsinoma disertai dengan polip endometrium (Koss GL, Melamed MR,2006)

Telah dilakukan penelitian pada bulan Januari 2012 sampai bulan Februari 2013 bertempat di Rumah Sakit Moch Hoesin. Pemeriksaan sampel dilakukan di Bagian Patologi Anatomi RS Moch Hoesin. Penelitian ini merupakan uji diagnostik akurasi sitologi endometrium dengan *gold standard* histopatologi. Data yang digunakan dalam penelitian berasal dari catatan anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium, rekam medis dan pemeriksaan sampel endometrium yang berjumlah 32 subjek

#### KARAKTERISTIK WANITA PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL

Karakteristik subjek penelitian terdiri dari karakteristik demografi dan klinis. Adapun karakteristik demografis berdasarkan usia dan partitas, sedangkan klinis berdasarkan indeks massa tubuh. Sebagian subjek

tergolong pada usia 40-50 tahun 59,4% dengan para 4 sampai 5 sebanyak 25%, karakteristik klinis terbanyak pada subjek gemuk sebanyak 50%, yang merupakan salah satu faktor risiko hiperplasia maupun karsinoma endometrium.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penderita Perdarahan Uterus Abnormal (n=32)

	N	%
Usia		
40-50	19	59.4
51-60	12	37.5
61-70	1	3.1
Paritas		
0	5	15.6
2	6	18.8
3	8	25.0
4	8	25.0
5	4	12.5
6	1	3.1
IMT		
normal	9	28.1
gemuk	16	50.0
obesitas	7	21.9

Sembilan subjek yang mempunyai indeks massa tubuh dalam kategori normal hasil patologinya adalah 4 subjek dengan hiperplasia endometrium non-atipik, 2 subjek dengan hiperplasia endometrium atipik, dan 3 subjek dengan karsinoma endometrium, 16 subjek dengan indeks massa tubuh gemuk mempunyai hasil patologi berupa 8 menderita hiperplasia endometrium non-atipik, 3 subjek dengan hiperplasia endometrium atipik, 5 subjek dengan karsinoma endometrium. Subjek dengan indeks massa tubuh obesitas sebanyak 7 orang dengan 3 subjek mengalami hiperplasia endometrium non-atipik, 2 subjek dengan hiperplasia endometrium atipik, dan 2 mengalami karsinoma endometrium.

Lima subjek yang belum pernah melahirkan hasil patologinya adalah 2 subjek mengalami karsinoma endometrium, 1 subjek mengalami hiperplasia endometrium atipik, subjek dengan paritas 6 mengalami karsinoma endometrium.

Tabel 2. Jenis Histopatologi Berdasarkan Indeks Massa Tubuh ( n=32 ).

Indeks Massa Tubuh	Jenis_Histopatologi			Total
	Hiperplasia endometrium non-atipik	Hiperplasia endometrium atipik	Adenokarsinoma endometrium	
	Normal	4	2	
Gemuk	8	3	5	16
Obesitas	3	2	2	7
Total	15	7	10	32

Tabel 3. Jenis Histopatologi Berdasarkan Paritas ( n=32 ).

Paritas	Jenis_Histopatologi			Total
	Hiperplasia endometrium non-atipik	Hiperplasia endometrium atipik	Adenokarsinoma endometrium	
	0	2	1	
2	3	1	2	6
3	2	3	3	8
4	4	2	2	8
5	4	0	0	4
6	0	0	1	1
Total	15	7	10	32

### PERBANDINGAN HASIL SITOLOGI SIKATAN ENDOMETRIUM DENGAN HISTOPATOLOGI KURETASE ENDOMETRIUM

Dalam 32 subjek perdarahan uterus abnormal didapatkan sampel histopatologi berupa 15 subjek yang mengalami hiperplasia endometrium non-atipik ternyata dalam pemeriksaan sitologi 1 subjek mengalami hiperplasia endometrium atipik. Tujuh subjek mengalami hiperplasia endometrium atipik pada pemeriksaan histopatologi dan 4 subjek dalam pemeriksaan sitologi terdiagnosis hiperplasia endometrium non-atipik, sedangkan pada kasus adenokarsinoma pemeriksaan histopatologi ada 10 subjek dan 1 subjek dalam pemeriksaan sitologi menjadi hiperplasia endometrium atipik.

Hasil studi potong lintang akan melakukan identifikasi kelainan endometrium yang akan disusun dalam tabel 2x2 untuk menghitung sensitifitas, spesifitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif.

Kriteria positif adalah adanya kelainan endometrium berupa hiperplasia atipik dan karsinoma endometrium.

Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Sitologi Sikatan Endometrium dan Histopatologi Kuretase Endometrium ( n=32 )

Jenis_Sitologi	Jenis_Histopatologi			Total
	Hiperplasia endometrium non-atipik	Hiperplasia endometrium atipik	Adenokarsinoma endometrium	
Hiperplasia endometrium non-atipik	14	4	0	18
Hiperplasia endometrium atipik	1	3	1	5
Adenokarsinoma	0	0	9	9
Total	15	7	10	32

Untuk menilai akurasi diagnosis kelainan endometrium dapat menggunakan tabel 2x2 didapatkan hasil sensitifitas 76,4%, spesifitas 93,3%, Nilai duga positif 92,8%, dan nilai duga negatif 77,7%.

Tabel 5 . Hasil Sitologi Sikatan Endometrium dengan Histopatologi Kuretase Endometrium ( n=32 )

		Histopatologi Kuretase		Total
		+	-	
Sitologi	+	13	1	14
Sikatan	-	4	14	18
Total		17	15	32

$$\text{Sensitifitas} = a/a+c = 13/17 = 76,4\%$$

$$\text{Spesifitas} = d/b+d = 14/15 = 93,3\%$$

$$\text{Nilai duga positif} = a/a+b = 13/14 = 92,8\%$$

$$\text{Nilai duga negatif} = d/c+d = 14/18 = 77,7\%$$

Secara umum suatu uji diagnostik dianggap baik jika memiliki nilai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi atau sama dengan 80%. Berdasarkan hasil diatas dapat diketahui apabila wanita penderita hiperplasia endometrium ataupun adenokarsinoma dapat dideteksi dengan sikatan endometrium di karenakan hasil sensitifitas pemeriksaan ini 76%, dengan nilai duga positif 92,8%, nilai duga negatif 77,7%.

## PEMBAHASAN

Pemeriksaan sitologi yang dilakukan di Amerika diupayakan sebagai deteksi dini karsinoma endometrium, yang diharapkan memberi kenyamanan bagi penderita, lebih mudah, sederhana, dan mudah serta dapat mendiagnosis keganasan endometrium fase dini.

Selama melakukan penelitian, jumlah sampel yang ditetapkan adalah 32. Dengan rata-rata subjek 40-50 tahun dan sesuai dengan literature yang menunjukkan usia lebih dari 50 tahun sebagai faktor risiko terjadinya hiperplasia endometrium.<sup>2</sup> Didapatkan 19 subjek dengan hiperplasia dibawah umur 50 tahun, dengan indeks massa tubuh gemuk yang terbanyak.

Pemeriksaan sitologi sikatan endometrium telah banyak dilakukan di beberapa negara terutama Amerika, namun pemeriksaan ini belum banyak dilakukan di Indonesia. Standar yang dilakukan di Amerika pemeriksaan sitologi endometrium menurut *Indiana University Medical Center* (IUMC)(Maksem J, Knessel E, 1996).

Pada penelitian ini pemeriksaan sitologi sikatan endometrium didapatkan sensitivitas (76%), spesifitas (93%), nilai duga positif (92,8%), nilai duga negatif (77%).

Pada penelitian di Jakarta telah dilakukan dengan hasil sentivitas 62,5%, spesifitas 62,2%, nilai duga positif 26,3%, dan nilai duga negatif 88,5%. Perbedaan yang dilakukan di Jakarta dengan penelitian ini adalah



cairan fiksasi yang digunakan berupa NaCl 0,9% sedangkan penelitian ini menggunakan *Cyto Rich Red* yang dapat melisiskan eritrosit dan mukus sehingga pengambilan sampel akan lebih jelas.

*Tao Brush* belum tersedia di Indonesia sehingga dalam penelitian ini *cytobrush* yang biasa dipakai untuk Pap smear, dan untuk menghindari kontaminasi endoserviks digunakan selongsong IUD dan hal ini tidak menjamin sepenuhnya tidak ada kontaminasi dari sel-sel endoserviks.

Perbedaan peralatan dan bahan tersebut mempengaruhi hasil proses sampel endometrium. Namun pada preparat yang terlihat adalah sel yang bertumpuk-tumpuk sehingga dapat menyebabkan kesalahan diagnosis. Kesalahan ini dapat terjadi karena belum adanya acuan tentang kecepatan putaran *centrifuge* yang digunakan, dari petunjuk IUMC hanya disebutkan waktunya selama 10 menit, sedangkan kecepatan yang peneliti lakukan disesuaikan dengan penelitian yang Jakarta lakukan standar dalam kecepatan *centrifuge* sangat penting untuk mendapatkan endapan yang cukup mengandung sel-sel endometrium sehingga tidak ada gambaran sel yang bertumpuk-tumpuk sehingga menyulitkan pembacaan preparat. Masalah utama dalam penelitian ini adalah pemeriksaan sitologi sikatan endometrium merupakan pertama kali dilakukan di bagian Obstetri dan Ginekologi sehingga pemeriksa menemui kesulitan dalam memastikan diagnosis. Pemeriksa membutuhkan pengenalan dan pengalaman untuk menegakkan diagnosis berdasarkan gambaran sel yang terpisah-pisah. Atlas sitologi endometriun yang dijadikan acuan untuk menegakkan diagnosis belum dapat sepenuhnya mengatasi kesulitan yang dialami pemeriksa. Hal ini menyebabkan penegakkan diagnosis membutuhkan waktu yang lama.

Kemungkinan terjadi negatif palsu pada kasus ini adalah waktu pengambilan sampel, bagian yang mengalami hiperplasia tidak terambil *cytobrush*. Terjadinya positif palsu ini adalah preparat sitologi yang telah diproses menghasilkan gambaran sel yang bertumpuk-tumpuk sehingga kesan yang tampak seperti hiperplasia endometrium.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah peralatan dan yang digunakan masih belum sesuai dengan standar pemeriksaan sitologi endometrium secara IUMC. Apabila kita bandingkan antara sikatan

endometrium tidak mempunyai fungsi terapi melainkan hanya fungsi diagnosis saja, selain itu dari segi cara penelitian kategori yang dibuat untuk histopatologi dibagi menjadi 4 kategori berdasarkan persentase keganasan sampel berdasarkan kriteria WHO.

Tabel 6. Klasifikasi Hiperplasia Endometrium (Kurman R, Mazur M.2005).

Jenis Hiperplasia	Persentase keganasan (%)
Hiperplasia non-atipik simplek	1
Hiperplasia non-atipik kompleks	3
Hiperplasia atipik simplek	8
Hiperplasia atipik kompleks	29

Sedangkan dalam penelitian ini hasil sitologi hanya dikategorikan sebagai hiperplasia endometrium atipik dan non-atipik dan secara diagnostik akan berpengaruh pada penelitian dan evaluasi subjek berikutnya. Kelemahan penelitian ini dari hasil pembacaan sitologi sulit membedakan antara fase proliferasi endometrium dan hiperplasia non-atipik karena bagian stroma dan kelenjar endometrium terdapat kerusakan dalam *centrifuge*.

Dari hasil sensitifitas dan spesifitas metode diagnostik terbaru ini dapat dilakukan sebagai penapisan awal keganasan pada uterus. Diperlukannya penelitian lebih lanjut dan sampel yang lebih banyak untuk menilai akurasi diagnostik terbaru ini.

## SIMPULAN

Simpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Pemeriksaan sitologi sikatan endometrium masih belum cukup sensitif sebagai metode penapisan namun cukup baik sebagai metode diagnostik pada wanita dengan perdarahan uterus abnormal.
2. Pemeriksaan sitologi sikatan endometrium belum dapat menggantikan pemeriksaan histopatologi dalam menegakkan diagnosis kelainan endometrium.

## SARAN

Berdasarkan masalah yang timbul dalam penelitian berupa kecepatan putaran *centrifuge* maka perlu ditetapkannya kecepatan putaran *centrifuge* standar agar didapat preparat sitologi endometrium yang baik. Perlu diadakan pelatihan prosedur pemeriksaan sikatan endometrium agar dokter obstetrik dan ginekologi dapat melakukan pengambilan sampel dengan benar.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adiyono W, Hardian. Profil TNF-alpha dan IL-8 pasca terapi dydrogestrone pasien perdarahan uterus disfungsi. Seminar sehari kelainan menstruasi; 2002; Semarang: Bag Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP; 2002.
- Baker V. The molecular biology of endometrial adenocarcinoma. *Clinical Obstet and Gynecol.* 1996;39(3):707-15.
- Brand A, Lissour J, Ehlen T. Diagnosis of endometrial cancer in women with abnormal vaginal bleeding. *J Soc Obstet Gynecol Can.* 2000;2:102-4.
- Cowan B. Dysfunctional uterine bleeding: clue to efficacious approaches. In: Alexander N, D'Arcangues C, editors. Steroid hormone and uterine bleeding. Washington: AAAS Publication; 1992. p. 9-15.
- Farquhar C. An evaluation of risk factor for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;1:525-9.
- Garcia F, Barker B, Davis J. Thin layer cytology and histopathology in the evaluation of abnormal uterine bleeding. *J Reprod Med.* 2003;48(1):882-8.
- Jacob T, Baziad A. Pengobatan perdarahan uterus disfungsi: Kelompok Studi Endokrinologi Reproduksi Indonesia; 1997.
- Kaku T, Tsukamoto N, Hachisuga T. Endometrial carcinoma associated with hyperplasia. *Gynecology Oncology.* 1996;60(3):22-5.
- King R. An overview of estrogen receptor structure and function. In: D'Arcangues C, Fraser I, Newton J, editors. Contraception and mechanism of endometrial bleeding. Cambridge: WHO; 1990. p. 141-62.

- Koss GL, Melamed MR. *Koss' Diagnostics Cytology and It's Histology Bases.* New York: Lippincot William Wilkins; 2006.
- Kurman R, Mazur M. Normal endometrium and infertility evaluation. In: Kurman R Mazur M, editors. *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings, a practical approach.* New york: Springer Verlag; 2005. p. 7-33.
- Kurman R, Kaminski P. The behavior of endometrial hyperlasia. *Cancer.* 1985;56(3):402-12.
- Kurman R, Mazur M. Endometrial carcinoma. In: Kurman R, Mazur M, editors. *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings, a practical approach.* New York: Springer Verlag; 2005. p. 208-43.
- Lurai J. Uterine cancer. In: Berek J, Adashi E, Hillard P, editors. *Novak's Gynecology Hong kong: William & Wilkins; 1996. p. 1057-110.*
- Maksem J. Cytology procesing using the cyto rich fixative system. *Manual processing for the cytorich fixative system. Acta Cytol.* 2004.
- Maksem J, Knessel E. Liquid fixation of endometrial cytology ensure a well preserved representatives cell sample with frequent tissue correlation *Diagnostic Cytopathology.* 1996;4:367-74.
- Maksem J, Sager F, Bender R. Endometrial collection and interpretation using the tao brush and cytorich fixative system: afeasibility study correlation. *Diagnostic Cytopathology.* 1997;5:339-46.
- Mark ES. Theories of Endometrial Carcinogenesis. *Mod Pathol.* 2000;13(3):295-308.
- Maksem J. Endometrial brush biopsy IUMC endometrial sampler. 2000.
- Morrow C. Tumour of endometrium. In: Townsend D, editor. *Synopsis of gynecology oncology.* New York: Churchill Livingstone; 1993. p. 153-88.
- Motashaw N, Dave S. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy in the management of abnormal uterine bleeding. *J Reprod Med.* 1990;5:616-20.
- Noerpramana N. Abnormal uterine bleeding. *Simposium Tranexamic Acid Semarang; 2004.*

- Prasetyo P, Adiyono W. Karakteristik kasus kegansan ginekologi di RSUP dr. Kariadi. Pertemuan Ilmiah Tahunan XIII 2002; Malang: Universitas Diponegoro; 2002.
- Prayitno G, Andrijono, Hamdani C. Perbandingan sitologi sikatan dan kuretase endometrium untuk mendeteksi kelainan endometrium pada kasus perdarahan abnormal perimenopause dan postmenopause. Jakarta: Universitas Indonesia; 2002.
- Rees M. Menorrhagia and dysmenorrhoea. In: Rees M, Hope S, editors. Specialist training in gynecology. Beijing: Elsevier Mosby; 2005. p. 1-12.
- Saia PD, Creasman W. Endometrial hyperplasia/ estrogen therapy. In: Saia PD, Creasman W, editors. Clinical gynecology oncology. Baltimore: Mosby; 1997. p. 107-33.
- Sasano H, Comerford J, Wilkinson D. Serous Papillary Adenocarcinoma of the endometrium : analysis of proto oncogen amplification, flow cytometry, estrogen and progesterone receptor and immunohistochemistry. *Cancer*. 1990;65(1):1545-51.
- Schwartz P, Naftolin F. Hormone therapy. In: Beker J, Hacker N, editors. Practical gynecology oncology. Baltimore: William & Wilkins; 1994. p. 613-35.
- Susan BT, Charles NL. Premalignant lesions of the endometrium emedicine. 2004 [cited 2004 May 24]; Available from: <http://www.emedicine.com/med/topic3334>
- Tao L. Tao Brush, The IUMC Endometrial sampler. Cook Urological Incorporated. 1995.
- Wu H, Harsbarger K. Endometrial brush biopsy. histologic diagnosis of 200 cases with complementary cytology : an accurate sampling technique for detection of endometrial abnormalities. *Am J Clin Pathol*. 2000;3:412-8.
- Wu H, Casto B, Elsheikh T. Endometrial brush biopsy, an accurate outpatient method of detecting endometrial malignancy. *J Reprod Med*. 2003;48(1):41-5.