

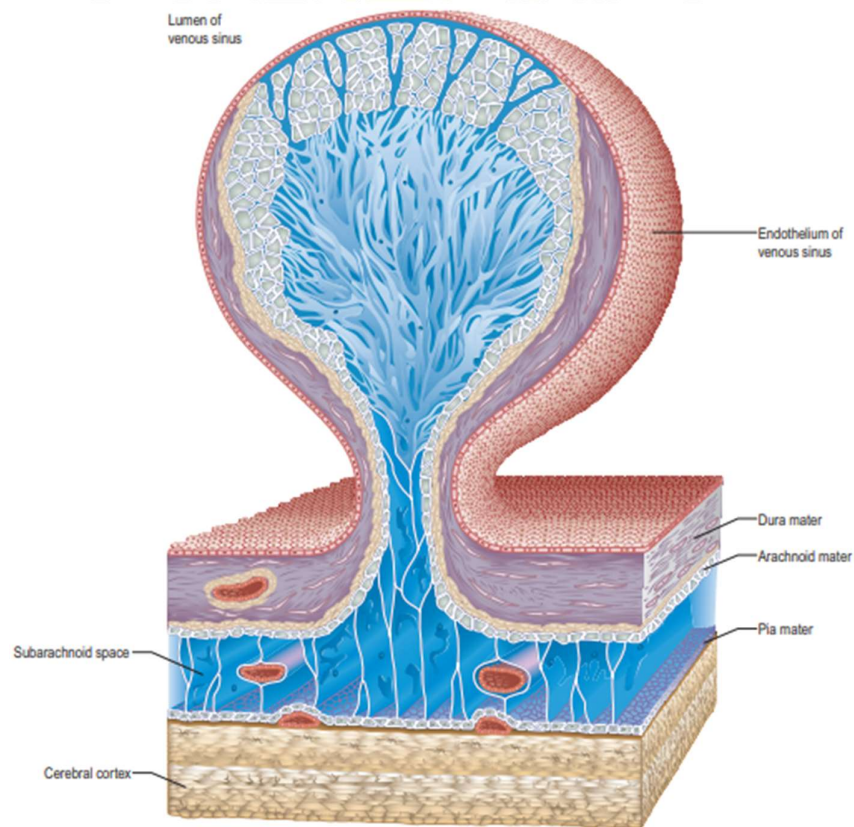
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Landasan Teori

##### 2.1.1 Anatomi

Lapisan meninges melapisi dari tulang tengkorak (*os cranium*) untuk melindungi susunan saraf pusat atau otak dan akan berlanjut menjadi meninges spinalis yang berfungsi melindungi susunan saraf tepi atau spinalis. Lapisan meninges baik yang ada di tulang kranial maupun spinal memiliki lapisan yang sama secara struktur dari luar ke dalam yaitu duramater, arakhnoid, dan piamater. Namun perbedaan antara meninges kranial dengan meninges spinal ialah pada lapisan duramater spinal hanya terdapat 1 lapisan namun lapisan duramater kranial terdapat 2 lapisan yaitu lapisan periosteal bagian eksternal, dan lapisan meningeal bagian internal.<sup>6</sup>



Gambar 1 Lapisan meninges sebagai pelindung *os cranium*.<sup>7</sup>

## **Duramater**

Duramater merupakan lapisan terluar dari meninges yang terdiri dari membrane fibrosa yang tebal, padat, dan terdiri atas fasikula serat kolagen yang akan tersusun ke dalam lamina. Duramater sebagian besar aseluler tetapi mengandung fibroblast yang tersebar, dan osteoblast yang terbatas pada lapisan endosteal atau periosteal.<sup>7</sup>

Duramater pada os cranium berbeda dengan duramater yang terdapat pada spinalis. Perbedaan utama yang membedakan keduanya adalah pelekatnya kepada tulang di sekitar duramater. Duramater kranial akan melapisi os cranium yang terdiri dari 2 lapisan yaitu lapisan meningeal pada bagian dalam, dan lapisan periosteal atau endosteal pada lapisan terluar. Mereka bersatu kecuali jika terdapat pemisah untuk menutup sinus vena yang mengalirkan darah ke otak. Sedangkan duramater spinalis hanya memiliki 1 lapisan yaitu lapisan meningeal.<sup>7</sup>

## **Arakhnoid**

Lapisan arakhnoid berada dibawah setelah lapisan duramater, dan diatas sebelum lapisan piamater. Arakhnoid dan piamater biasa dikenal juga dengan leptomeninges dikarenakan kedua lapisan tersebut memiliki banyak kesamaan, termasuk struktur dari sel-sel penyusun lapisan tersebut. Arakhnoid dan piamater tersusun atas sel tipe dasar yang sama yang tertanam dalam berkas kolagen dikarenakan berdasarkan perkembangan embriologi yang sama dari mesenkim yang pada masa embrio bertugas untuk menyelimuti sistem saraf yang sedang berkembang.<sup>7</sup>

Arakhnoid dan piamater dipisahkan oleh ruang sub-arakhnoid dan akan berlanjut bergabung oleh trabekula. Ruang sub-arakhnoid mengandung dari cairan seberspinal dan arteri serta vena yang lebih besar untuk melintas memberikan pasokan darah ke otak.<sup>7</sup>

## **Piamater**

Lapisan piamater merupakan lapisan terdalam dari meninges. Piamater adalah membran halus yang melekat erat pada permukaan otak. Piamater bersifat sangat elastis, lapisan piamater akan mengikuti dari berbagai bentuk kontur otak yang berkelok-kelok ke dalam cekungan fisura dan sulkus.

Selama perkembangan embriologi, piamater dan arakhnoid memiliki kesamaan structural dalam perkembangannya. Piamater terbentuk dari lapisan sel leptomeningeal yang ketebalannya hanya satu atau dua sel.<sup>7</sup>

### 2.1.2 Histologi

Pada susunan saraf pusat (otak) maupun susunan saraf tepi (spinal) dalam tubuh manusia, terdapat tiga jaringan ikat yang berfungsi untuk membungkus otak dan medula spinalis. Jaringan ikat tersebut dikenal dengan meninges. Urutan lapisan tersebut dari lapisan terluar ke dalam yaitu duramater, arakhnoid dan piamater.<sup>8</sup>

#### Duramater

Duramater merupakan lapisan terluar dari lapisan meninges. Tersusun atas jaringan ikat kolagen yang berfungsi untuk menjadi pembungkus otak dan medula spinalis. Duramater pada *os cranial* terdapat 2 lapisan yaitu periosteal dan meningeal, namun duramater pada medula spinalis hanya ada lapisan meningeal.<sup>8</sup>

Lapisan periosteal merupakan lapisan terluar dari duramater, yang tersusun atas berbagai bentuk sel osteoprogenitor, fibroblast, dan berkas serat kolagen yang akan melekat ke bagian *os cranial* kecuali pada sutura dan dasar tengkorak yang melekatkan kedua lapisan duramater secara kuat.<sup>8</sup>

Lapisan meningeal merupakan bagian lapisan dalam dari duramater yang tersusun atas sel-sel fibroblast dengan sitoplasma gelap, memiliki prosesus, inti ovoid, dan lapisan serat kolagen yang berbentuk seperti kertas. Dikenal pula memiliki lapisan sel batas (*border cell layer*) yang tersusun atas sel-sel fibroblast pipih dengan prosesus panjang dan terkadang ditemukan *desmosome* dan *gap junction*.<sup>8</sup>

#### Arakhnoid

Arakhnoid merupakan lapisan tengah meninges diantara lapisan duramater dan piamater. Arakhnoid tidak mengandung pembuluh darah (*avascular*), namun lapisan Arakhnoid terdiri atas beberapa sel seperti sel fibroblast, serat kolagen, dan beberapa serat fibroblast yang akan menjadi juluran dan *desmosome*.<sup>8</sup>

Arakhnoid memiliki 2 lapisan. Lapisan pertama dari arakhnoid merupakan sebuah membran datar berbentuk seperti lembaran yang berhubungan dengan lapisan sebelumnya yaitu duramater, dan dibatasi dengan ruang subdural yang hanya akan muncul ketika terjadi kecelakaan menyebabkan perdarahan subdural. Lapisan kedua dari arakhnoid terletak lebih dalam yang tersusun atas beberapa sel-sel trabekula arakhnoid yang merupakan modifikasi dari fibroblast tersusun secara longgar yang akan membentuk lapisan seperti jarring-jaring halus dan terhubung lapisan dibawahnya yakni piamater.<sup>8</sup>

### **Piamater**

Piamater merupakan lapisan terdalam dari ketiga lapisan meninges. Piamater terdiri akan banyak nya pembuluh-pembuluh darah yang berhubungan secara langsung untuk memasok kebutuhan nutrisi dan oksigen ke otak. Dikarenakan piamater berhubungan langsung dengan otak, maka piamater berbentuk fleksibel mengikuti dari kontur bentuk otak.<sup>8</sup>

Susunan sel-sel piamater merupakan hasil modifikasi dari beberapa sel fibroblast yang membentuk selapis tipis. Selain sel tersebut, piamater terdiri atas berbagai macam sel seperti makrofag, sel mast, dan sel limfosit. Pembuluh darah lapisan ini akan dikelilingi oleh sel-sel pia.<sup>8</sup>

### **2.1.3 Etiologi dan Faktor Resiko**

Pada saat sekarang, penyebab dari meningioma masih belum dapat dijelaskan secara pasti, namun penelitian menemukan kejadian meningioma berkaitan dengan adanya peran dari kromosom. Pada saat ini ditemukan bahwa kromosom 22q atau lebih tepatnya kehilangan gen neurofibromatosis 2 (NF2) yang merupakan gen suppressor pada kromosom 22q.12.2.<sup>3</sup>

Terdapat beberapa hal yang dapat meningkatkan faktor resiko yang menyebabkan meningioma. Faktor resiko tersebut antara lain dapat disebabkan faktor genetik, radiasi ion, infeksi virus, trauma kepala, faktor hormone endogen dan penggunaan terapi hormonal, pola hidup seperti merokok, signal telpon juga dapat menjadi faktor resiko, dan riwayat alergi. Akan tetapi, faktor resiko tersebut tidak secara signifikan menyebabkan kasus meningioma.<sup>9</sup>

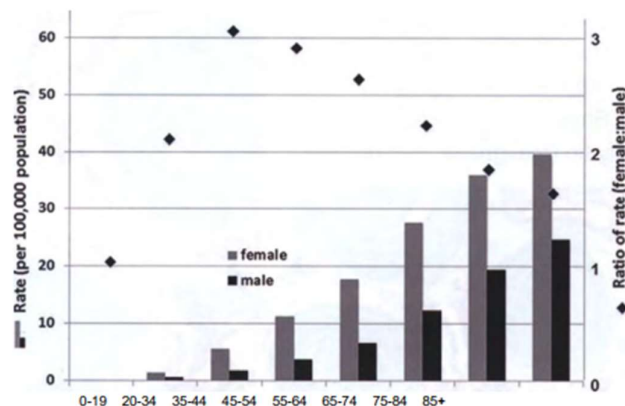
#### 2.1.4 Epidemiologi

Berdasarkan data yang didapatkan di USA ditemukan bahwa meningioma merupakan tumor primer susunan saraf pusat (SSP) paling sering yang terjadi. Prevalensi terjadinya meningioma jika dibandingkan tumor primer SSP lainnya yaitu 36,6% dan jika dibandingkan dengan tumor primer SSP non-malignan yakni sekitar 53,2%.<sup>1</sup>

Penelitian yang pernah dilakukan didapatkan data prevalensi meningioma secara keseluruhan terjadi kenaikan yang cukup signifikan. Prevalensi pada periode 2010-2014 menurut data yakni 8,3 dari 100.000 orang, sedangkan periode sebelumnya menunjukkan angka 4,52 pada periode 1998-2002.<sup>1</sup>

Menurut umur terjadinya meningioma, rata-rata pasien meningioma terdapat pada usia sekitar 65 tahun dengan resiko semakin panjang umur maka semakin tinggi juga resiko yang didapatkan. Umur pada pasien meningioma juga berhubungan dengan jenis kelamin pasien penderita meningioma.<sup>1</sup>

Perempuan memiliki resiko yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki dengan prevalensi pertahunnya yakni 10,5 kasus per 100.000 orang pada perempuan, dan pada pria sekitar 4,8 kasus per 100.000 orang. Hal yang membuat perbedaan besar ini ialah keadaan menopause pada perempuan dengan usia 35-44 tahun yang berdasarkan rasio yaitu 3,15 perempuan banding 1 laki-laki.<sup>1</sup>



Gambar 2 Perbandingan prevalensi meningioma antara wanita dan pria berdasarkan usia per 100.000 populasi.<sup>1</sup>

Penelitian secara spesifik yang membahas prevalensi meningioma seluruh Indonesia belum didapatkan data. Namun berdasarkan data epidemiologi tumor primer susunan saraf pusat didapatkan bahwa meningioma menjadi tumor otak paling sering. Dari 1.540 pasien tumor otak yang didapatkan datanya, kasus tumor meningioma yakni sekitar 568 kasus atau 36,9% dengan berbagai klasifikasinya.<sup>5</sup>

Pada penelitian yang telah dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar didapatkan data pasien meningioma dari 239 kasus selama periode 2012-2018 bahwa prevalensi pasien perempuan lebih tinggi dibandingkan wanita dengan rasio perbandingannya yakni 3 perempuan banding 1 laki-laki.<sup>9</sup>

#### 2.1.5 Genetika

Berdasarkan hasil studi terbaru menunjukkan bahwa genetik berpengaruh dalam kejadian kasus penderita meningioma. Penelitian mengidentifikasi terhadap kehilangan kromosom 22q menjadi penyebab tersering pada meningioma. Kehilangan 22q heterozigot (*22q Loss of Heterozygosity / LOH*) dapat meningkatkan kejadian sebesar 50% pada meningioma WHO Grade I dan meningkatkan kejadian meningioma WHO Grade III sebanyak 75-85%.<sup>3</sup>

Pada penelitian yang lebih lanjut telah didapatkan data bahwa identifikasi terhadap gen tipe Neurofibromatosis 2 (NF2) yang terletak di lengan kromosom 22q.12.2 sebagai penekan tumor meningioma dan berperan dalam terjadinya meningioma. Sindrom predisposisi pada gen NF2 akan membuat berkembangnya tumor pada pasien sekitar 50% menjadi *multiple meningioma*.<sup>3</sup>

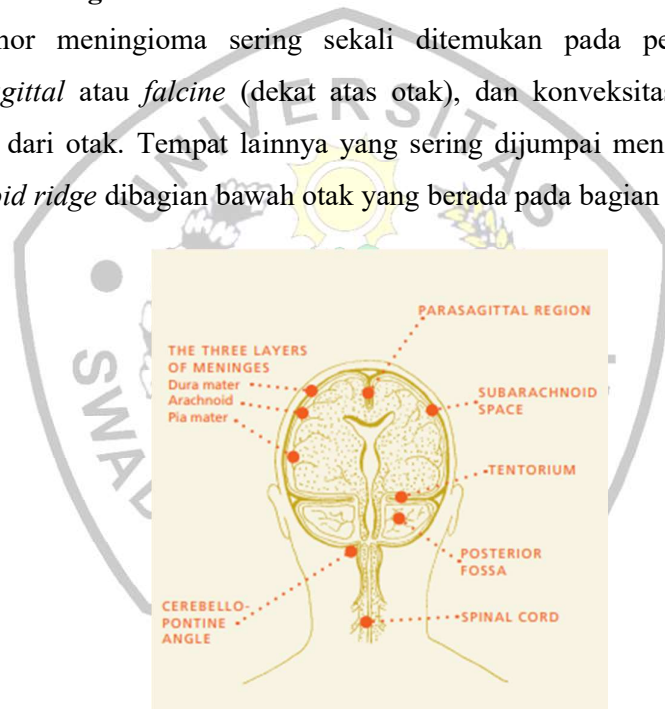
#### 2.1.6 Manifestasi Klinis

Meningioma secara umum biasanya berkembang secara lambat, dan dapat menyebabkan beberapa tanda dan gejala neurologis akibat adanya kompresi struktur pada bagian yang terkena meningioma.<sup>1</sup> Manifestasi klinis meningioma akan menunjukkan gejala yang sama seperti tumor pada susunan saraf pusat lainnya dimana letak tumor akan menyebabkan manifestasi klinis sesuai dengan lokasi tumor.<sup>2</sup>

Saat meningioma mengalami pertumbuhan, hal ini dapat menyebabkan gangguan fungsi normal dari otak yang terkena tergantung dari lokasi tumor meningioma.<sup>11</sup> Gejala klinis yang paling sering yakni pusing kepala, dan yang tersering adalah kejang namun dengan presentasi kejang yang tidak jelas.<sup>1</sup> Gejala klinis lain yang termasuk sering yaitu terdapat kelemahan di lengan ataupun kaki. Terdapat pula manifestasi lain seperti perubahan kepribadian, atau terdapat gangguan masalah visual. Nyeri dan hilangnya sensasi atau kelemahan lengan atau kaki juga merupakan salah satu manifestasi klinis, terutama pada kasus meningioma sumsum tulang belakang.<sup>11</sup>

### 2.1.7 Lokasi Meningioma

Tumor meningioma sering sekali ditemukan pada penutup daerah *parasagittal* atau *falcine* (dekat atas otak), dan konveksitas (bagian luar kurva) dari otak. Tempat lainnya yang sering dijumpai meningioma yakni *sphenoid ridge* dibagian bawah otak yang berada pada bagian dasar otak.<sup>11</sup>



Gambar 3 Lokasi tumor meningioma.<sup>11</sup>

Sebagian besar meningioma muncul di lokasi intrakranial, intraspinal, atau orbital. Selain itu tempat tersering lainnya yakni pada *olfactory grooves*, selubung *nervus optikus*, tentorium, dan fossa posterior. Lokasi yang tidak sering dijumpai meningioma ialah pada intraventricular dan epidural, sedangkan lokasi yang sangat langka ditemui yakni di luar neural axis semisal pada paru-paru. Metastasis meningioma maligna dapat menyebar hingga paru-paru, pleura, tulang, dan hepar.<sup>1</sup>

### 2.1.8 Klasifikasi

Berdasarkan data WHO tahun 2016, WHO telah membuat beberapa klasifikasi dari jenis-jenis meningioma yang telah ditemukan, yaitu meningioma meningotelial, meningioma fibrosa, meningioma transisional, meningioma psammomatous, meningioma angiomatous, meningioma mikrosistik, meningioma sekretori, *lymphoplasmacyte-rich meningioma*, meningioma metaplastik, meningioma kordoid, *clear cell meningioma*, meningioma atipikal, meningioma papilari, meningioma rhabdoid, meningioma anaplastik (malignan).<sup>1</sup>

#### A. Meningioma Meningotelial

Meningioma meningotelial merupakan bentuk paling umum yang sering ditemui pada kasus meningioma. Memiliki bentuk sel tumor epiteloid yang akan membentuk lobulus berukuran sedang dengan beberapa bagian terpisahkan oleh *collagenous septa*.<sup>1</sup>

Sel tumor dari meningioma meningotelial memiliki ukuran besar yang seragam, berbentuk mirip sel arakhnoid cap yang normal dengan oval nukleus disertai kromatin yang halus dan berbagai bentuk lubang nukleus (*empty-looking clear spaces*) dan nuklear pseudoinklusions (*cytoplasmic invaginations*).<sup>1</sup>

#### B. Meningioma Fibrosa

Meningioma fibrosa merupakan salah satu jenis meningioma dengan derajat I atau ringan yang tersusun atas beberapa sel spindel yang akan membentuk paralel, storiform, dan *interlacing bundles* yang kaya akan matriks.<sup>1</sup>

#### C. Meningioma Transisional

Meningioma transisional merupakan salah satu jenis meningioma jinak derajat I yang jarang ditemukan. Secara patologis, meningioma transisional ditandai dengan gambaran morfologi transisi antara meningioma endotel dan meningioma fibrosa dan akan terlihat menyendiri.<sup>21</sup>

#### **D. Meningioma Psammomatous**

Pada meningioma psammomatous yang merupakan tumor meningioma jinak derajat I, diagnosis terlihat dari badan psammoma yang seringkali menjadi konfluen, sehingga badan psammoma akan membentuk massa kalsifikasi yang tidak teratur dan terkadang dapat membentuk massa pada tulang.<sup>22</sup>

#### **E. Meningioma Angiomatous**

Meningioma angiomatous merupakan tumor meningioma ringan yang termasuk kedalam derajat I berdasar klasifikasi WHO. Meningioma angiomatous juga dikenal dengan sebutan meningioma vascular. Sel tumornya mungkin sulit dikenali sebagai meningotelial karena gambaran sitologi yang sering tumpang tindih dengan meningioma mikrosistik.<sup>1</sup>

#### **F. Meningioma Mikrosistik**

Meningioma mikrosistik merupakan tumor meningioma jinak derajat I yang ditandai oleh adanya sel-sel dengan proses yang tipis dan memanjang meliputi dari mikrosit dengan latar belakang berbentuk seperti jaring laba-laba.<sup>1</sup> Meningioma mikrosistik dan meningioma angiomatous seringkali terlihat mirip jika berdasarkan pemeriksaan histopatologi sehingga sulit dibedakan. Hal yang membedakan mikrosistik meningioma yaitu massa tumor yang terdiri dari banyaknya pembuluh darah atau proses halus yang masing-masing mengandung mikrosit.<sup>23</sup>

#### **G. Meningioma Sekretori**

Meningioma sekretori merupakan tumor meningioma jinak derajat I. Termasuk kedalam subtype langka dari meningioma yang ditandai dengan inklusi PAS-positif.<sup>24</sup> pada pemeriksaan histopatologi akan ditemukan adanya diferensiasi epitel periodik *acid-schiff-positif* dengan sekret eosinofilik yang disebut juga dengan badan psammoma.<sup>1</sup> Tumor sekretori meningioma terdiri dari sel tumor *meningotheliomatous* dengan lingkaran klasik di samping badan inklusi hialin yang tersebar di seluruh jaringan yang diperiksa mewakili komponen sekretori.<sup>24</sup>

#### **H. *Lymphoplasmacyte-Rich Meningioma***

Meningioma yang kaya akan limfoplasmasit merupakan salah satu jenis meningioma yang cukup langka untuk ditemukan yang ditandai dengan infiltrat inflamasi kronis yang luas, sering menutupi komponen meninges yang tidak mencolok. Beberapa kasus *lymphoplasmacyte-rich meningioma* merupakan proses inflamasi hiperplasia meninges.<sup>1</sup>

#### **I. Meningioma Metaplastik**

Meningioma metaplastik merupakan tumor meningioma derajat II yang ditandai dengan komponen mesenkimal fokal atau luas yang mencolok termasuk jaringan tulang, tulang rawan, limfomatous, *myxoid*, dan *chondromatous* baik sendiri-sendiri atau dalam kombinasi. Istilah metaplastik digunakan karena sel-sel neoplastik yang ditransformasi menunjukkan karakteristik histologis penuh dari sel-sel meninges. Kebanyakan metaplastik meningioma merupakan *osseous subtype*.<sup>25</sup>

#### **J. Meningioma Kordoid**

Meningioma kordoid merupakan jenis meningioma yang langka dengan rasio prevalensi 0,32 sampai 1,0% dari semua meningioma.<sup>26</sup> Meningioma kordoid menampilkan *cords* atau trabekula eosinofilik, sel-sel yang sering berpolinomial diatur dalam matriks mukoid berlimpah.<sup>1</sup>

#### **K. Meningioma Sel Jernih (*Clear Cell Meningioma*)**

Meningioma sel jernih merupakan salah satu jenis tumor meningioma yang termasuk derajat II dan jarang ditemukan kasusnya. Merupakan subtype histologis yang jarang dengan rasio prevalensi sekitar 0,2 sampai 0,8% dari seluruh kasus meningioma. Dalam pemeriksaan histopatologis akan ditemukan ada nya beberapa jumlah *clear cell* berisi glikogen yang bervariasi.<sup>27</sup>

#### **L. Meningioma Atipikal**

Meningioma atipikal merupakan meningioma yang termasuk kedalam derajat II atau menengah antara jinak dan ganas. Meningioma atipikal ditandai dengan adanya peningkatan mitosis, invasi otak pada gambaran histopatologi, atau setidaknya terdapat tiga hal berikut yaitu : peningkatan selularitas, sel-sel kecil dengan *nuclear-to-cytoplasmic ratio*,

nukleus yang menonjol, berbentuk seperti terpal (menggambarkan pertumbuhan tanpa pola atau seperti lembaran yang tidak terputus), dan fokus nekrosis spontan (tidak diinduksi secara iatrogenik).<sup>1</sup> Tidak diketahui secara pasti kejadian meningioma atipikal, berdasarkan data didapatkan bahwa 94% pasien mengalami meningioma jinak, 5% atipikal, dan 1% ganas.<sup>28</sup>

#### **M. Meningioma Papilari**

Meningioma papilari merupakan salah satu dari tumor meningioma ganas yang termasuk kedalam derajat III, dan memiliki prevalensi yang jarang ditemukan namun cukup dikenal dalam klasifikasi meningioma dikarenakan sifat dari tumor yang agresif. Meningioma papilari sering terjadi pada pasien dengan usia muda termasuk anak-anak dengan lokasi tersering yakni di kompartemen supratentorial beserta konveksita serebral dan regio parasagittal.<sup>29</sup>

#### **N. Meningioma Rhabdoid**

Meningioma rhabdoid merupakan jenis tumor meningioma ganas atau derajat III yang juga jarang ditemui pada beberapa kasus. Meningioma rhabdoid tersusun dari sel-sel rhabdoid yakni sel plump dengan inti eksentrik, kromatin terbuka, nukleus yang menonjol tampak sebagai fibril melingkar atau kompak dan berlilin. Sel-sel rhabdoid mirip dengan jenis tumor lain, dan akan semakin jelas dengan kekambuhan dari tumor meningioma rhabdoid.<sup>1</sup>

#### **O. Meningioma Anaplastik (Malignan)**

Meningioma anaplastik merupakan jenis tumor meningioma yang menunjukkan sitologi ganas (menyerupai karsinoma, melanoma, atau sarcoma tingkat tinggi) dan/atau adanya peningkatan aktivitas mitosis yang cukup besar sekitar >20 mitosis per 10 *high-power field* (HPF).<sup>1</sup> Berdasarkan data penelitian, meningioma anaplastik hanya terjadi sekitar 1 sampai 2% dari diagnosis meningioma, dan menandakan prognosis pasien yang buruk.<sup>30</sup>

### 2.1.9 Derajat Meningioma

Derajat meningioma dibuat untuk menentukan estimasi resiko dari rekurensi dan estimasi pasien yang berhasil sembuh. WHO membagi meningioma menjadi 3 derajat yakni derajat 1 (ringan), derajat 2 (sedang), dan derajat 3 (berat).<sup>10</sup> Berdasarkan klasifikasi dari jenis meningioma, derajat meningioma berdasarkan jenis nya antara lain : <sup>1</sup>

Tabel 1 Klasifikasi derajat meningioma berdasarkan WHO.<sup>1</sup>

Meningioma dengan resiko ringan rekurensi dan agresivitas :		
Jenis Meningioma	Derajat WHO	Kode ICD
Meningioma Meningotelial	WHO Derajat I	9531/0
Meningioma Fibrosa	WHO Derajat I	9532/0
Meningioma Transisional	WHO Derajat I	9537/0
Meningioma Psammomatous	WHO Derajat I	9533/0
Meningioma Angiomatous	WHO Derajat I	9534/0
Meningioma Mikrosistik	WHO Derajat I	9530/0
Meningioma Sekretori	WHO Derajat I	9530/0
<i>Lymphoplasmacyte-Rich Meningioma</i>	WHO Derajat I	9530/0
Meningioma dengan resiko tinggi rekurensi dan agresivitas :		
Jenis Meningioma	Derajat WHO	Kode ICD
Meningioma Metaplastik	WHO Derajat II	9530/0
Meningioma Kordoid	WHO Derajat II	9538/0
<i>Clear Cell Meningioma</i>	WHO Derajat II	9538/0
Meningioma Atipikal	WHO Derajat II	9539/0
Meningioma Papilari	WHO Derajat III	9538/0
Meningioma Rhabdoid	WHO Derajat III	9538/0
Meningioma Anaplastik	WHO Derajat III	9530/0

Klasifikasi meningioma yang dibuat oleh WHO berdasarkan dengan tingkat signifikansi sesuai derajat yang dinilai berdasarkan rekurensi, morbiditas, dan mortalitas. Pasien meningioma dengan derajat I menunjukkan usia harapan hidup dalam 10 tahun yakni sekitar 80-90%, dan pada pasien meningioma tanpa progresivitas sekitar 75-90% dengan hasil yang dipengaruhi oleh luas reseksi, lokasi tumor, dan usia pasien.<sup>15</sup>

Derajat II atau dikenal juga dengan derajat atipikal didefinisikan dengan adanya 4 sampai 19 mitosis per 10 hpf mikroskopis (40x) atau ada 3 dari 5 kriteria berikut : pertumbuhan seperti lembaran, nekrosis spontan, rasio nuclear-to-cytoplasmic tinggi, nukleolus yang menonjol, dan peningkatan selularitas. Meningioma derajat II dihubungkan dengan tinggi tingkat kekambuhan sekitar 8x dibanding derajat I dengan usia harapan hidup selama 10 tahun sekitar 53-79% dan tidak ada progresivitas sekitar 23-78% tergantung dari tingkat reseksi dan terapi ajuvan.<sup>15</sup>

WHO GRADE	I	II	III
<b>DEMOGRAPHICS</b>			
AGE (YEARS)	50-60	40's-50's	40's-50's
GENDER	♂ >> ♀	♂ ≥ ♀	♂ < ♀
<b>WHO DIAGNOSTIC CRITERIA</b>	Mitoses < 4/10 hpf	Mitoses 4-19/10 hpf - or - 3 of the following 5: Necrosis High nuclear-cytoplasmic ratio Prominent nucleoli Architectural sheeting Hypercellularity - or - Clear cell or chordoid histology Brain invasion*	Mitoses ≥ 20/10 hpf - or - Frank anaplasia features - or - Papillary or rhabdoid histology
<b>WHO HISTOLOGIC SUBTYPES</b>	Meningothelial Fibrous (Fibroblastic) Transitional (Mixed) Psammomatous Angiomatous Microcystic Secretory Lymphoplasmacyte-rich Metaplastic	Atypical Chordoid Clear Cell	Anaplastic Papillary Rhabdoid
<b>CHROMOSOME ABNORMALITIES</b>	5 <sup>1</sup> Gain 22 Loss 40-70%	1 Gain 40-75% 6 Loss 30-50% 9 Gain 30-40% 10 Loss 30-40% 12 Gain 40-50% 14 Loss 40-60% 15 Gain 30-50% 17 Loss 40-60% 18 Gain 40% 20 Loss 50-60% 22 Loss *Angiomatous only	1 Gain 75-100% 6 Loss 30-50% 9 Gain 30-80% 10 Loss 30-40% 12 Gain 40-50% 14 Loss 60-100% 15 Gain 30-50% 17 Loss 40-100% 18 Gain 60-70% 20 Loss 50-60% 22 Loss
<b>GENETIC MUTATIONS</b>	NF2 AKT1, SMO, TRAF7, KLF4	NF2 CDKN2A/C, SMARCE1, TERT	NF2 CDKN2A/C, TERT

Gambar 4 Perbedaan antar derajat meningioma.<sup>15</sup>

Jenis yang merupakan meningioma paling agresif terdapat pada derajat III atau disebut juga dengan anaplastik atau malignan. Hal ini dapat dilihat dari indeks mitosis nya yakni 20 atau lebih per 10 hpf. Meningioma derajat III memiliki usia harapan hidup selama 10 tahun sekitar 14-34% dan bebas progresivitas 0%.<sup>15</sup>

#### 2.1.10 Diagnosis

Diagnosis dari meningioma dapat ditegakkan dengan beberapa pemeriksaan penunjang, diantaranya gambaran radiologi, gambaran histopatologi, dan dapat juga dilakukan pemeriksaan profil molekular apabila fasilitasnya mendukung untuk melihat genetik penyebab dari meningioma pada pasien.

##### **Gambaran Radiologi**

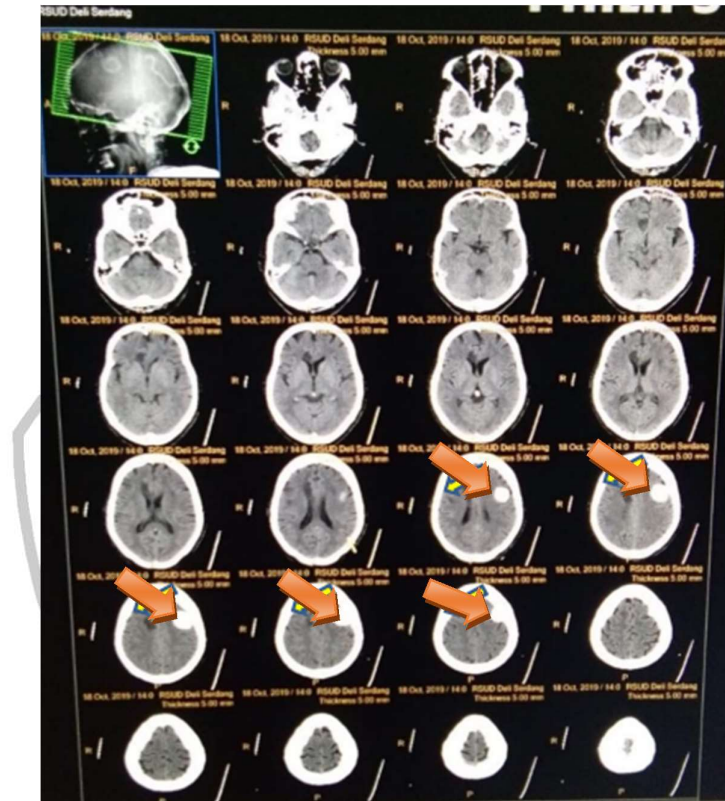
*Computed Tomography (CT) Scanning* merupakan salah satu alat yang sering digunakan dalam menegakkan diagnosis kasus meningioma. Hampir lebih dari 90% pasien meningioma di diagnosis melalui *CT-Scan*. Gambaran khas pada *CT-Scan* yakni ditemukan adanya gambaran massa ekstra-aksial yang berbatas tegas dan berbatas halus yang berbatasan dengan lapisan dura. Penggunaan *CT-Scan* kontras juga dapat dilakukan untuk melihat massa.<sup>13</sup>

Meningioma memiliki karakteristik yang hampir sama dengan kanker metastases lain yang ada, sehingga menjadi sangat penting bagi pemeriksa untuk mengetahui asal dari tumor meningioma berawal. Tumor meningioma yang sudah ber-metastase pada pemeriksaan *CT-Scan* akan membentuk gambaran massa tunggal atau *multiple* yang berbatas tegas.<sup>14</sup>

*CT-Scan* memiliki peran utama yang berbeda dengan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, bertujuan untuk melihat perubahan tulang yang berdekatan dan kalsifikasi didalam lesi. Sekitar dua pertiga dari meningioma mengalami invasif ke parenkim otak lainnya, sedangkan sisa kecil lainnya isodens. Sifat *CT-Scan* dari kalsifikasi mungkin terlihat nodular, halus dan belang-belang, atau padat.<sup>13</sup>

Pada *CT-Scan* biasanya tampak isodens, tetapi terkadang dapat menjadi hiperdens atau sedikit hipodens dibandingkan dengan jaringan otak lainnya.

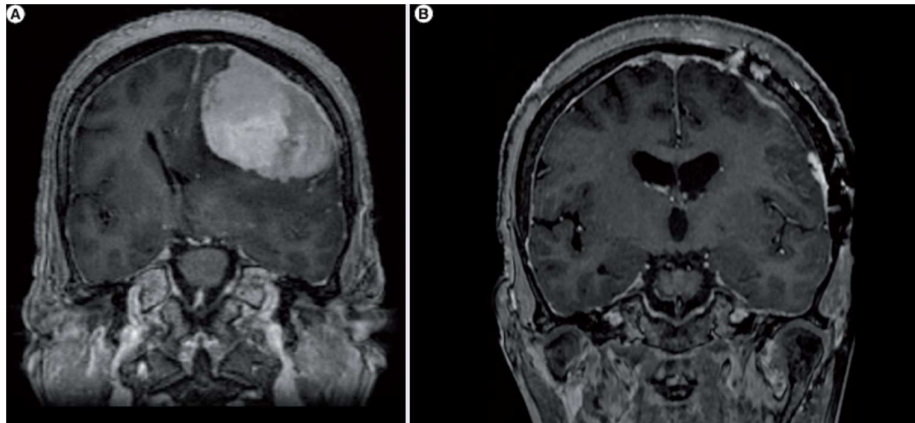
Gambaran *CT-Scan* yang menemukan adanya destruksi *osseus* menunjukkan indikasi meningioma atipikal atau maligna. Sebaliknya, hiperostosis tengkorak yang terletak berdekatan dengan tulang tengkorak yang secara radiologis ditandai dengan penebalan kortikal dan hiperdensitas, sangat mengarah pada meningioma jinak. Hiperostosis yang terkait dengan meningioma telah terbukti disebabkan oleh invasi tumor ke tulang.<sup>14</sup>



Gambar 5 *CT-Scan* Kepala Pasien Meningioma. Tanda panah menunjukkan massa hiperdens, garis yang berbatas tegas, dan kalsifikasi.<sup>14</sup>

Selain menggunakan *CT-Scan*, diagnosis tentative dari meningioma dapat pula dilakukan dengan pencitraan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) yang dilakukan peningkatan contrast. MRI dapat juga berguna untuk tindak lanjut jangka panjang karena kemampuan kemampuan jaringan lunak dapat lebih baik dan tidak ada nya paparan radiasi. Selain itu dapat juga menggunakan *Positron Emission Tomography* (PET) sebagai alat diagnostik tambahan yang bermanfaat dalam menegakkan diagnosis meningioma.<sup>14</sup>

Pada MRI, meningioma menunjukkan isointense di korteks pada T1 dan T2-weighted dan biasanya peningkatan homogen yang kuat setelah pemberian kontras gadolinium. “Dural tail” yang meningkat berdekatan dengan tumor, yang dalam korelasi histopatologi kadang-kadang menunjukkan invasi tumor ke dalam duramater merupakan reaksi hipervaskular non-neoplastik di sebagian besar kasus.<sup>14</sup>



Gambar 6 MRI dari kasus meningioma konveksitas.<sup>2</sup>

Gambar MRI pasca-kontras koronal T1 menunjukkan kompresi otak yang mendasarinya cukup besar pada kasus meningioma konveksitas. Tumor meningioma yang muncul dari lapisan duramater akan menunjukkan gambaran yang meningkat secara homogen dan berbeda dari otak yang berada dibawahnya. Gambaran A merupakan gambar pasca-kontras yang menunjukkan reseksi tumor, dan gambaran B merupakan peningkatan pasca-kontras duramater yang kemungkinan besar menggambarkan perubahan pasca operasi. Walaupun demikian, tumor meningioma residual harus tetap diperhatikan.<sup>2</sup>

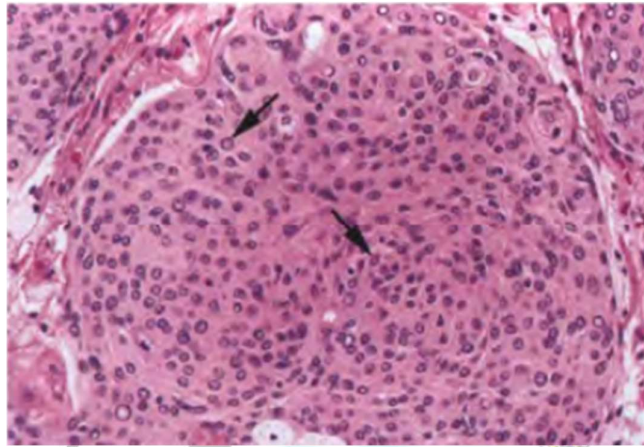
### **Gambaran Histopatologi**

Gambaran histologis patognomonik meningioma merupakan formasi sferis dari sel meningotelial yang disebut juga dengan *whorls* (kumbaran) dan akhirnya akan tereliminasi menjadi badan Psammoma. Penanda imunohistokimia yang paling banyak digunakan untuk mengidentifikasi meningioma adalah *Ephelila Membran Antigen* (EMA), meskipun penelitian

yang lebih baru telah dengan jelas menunjukkan bahwa reseptor somatostatin 2A (SST2A) adalah target imunostain superior.<sup>2</sup> Gambaran histopatologis dan imunohistokimia berbagai jenis meningioma yaitu :<sup>1</sup>

#### A. Meningioma Meningotelial

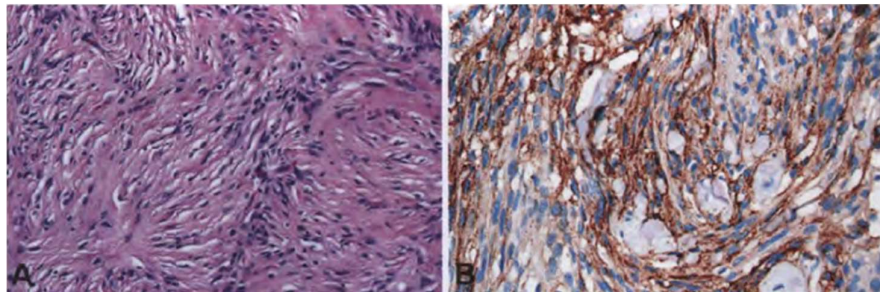
Meningioma meningotelial akan menunjukkan gambaran dengan pola pertumbuhan lobular, penampakannya seperti *syncytium* karena batas sel yang tidak jelas, lubang nuklir yang jelas tersebar, dan kadang-kadang pseudoinklusi intranuklear seperti yang ditunjuk oleh panah.



Gambar 7 Histopatologi Meningioma Meningotelial.<sup>1</sup>

#### B. Meningioma Fibrosa

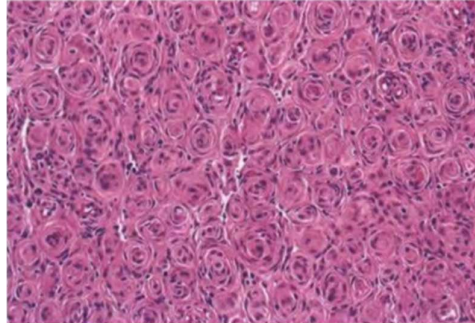
Meningioma fibrosa pada gambar sebelah kiri akan menunjukkan gambaran ciri khas dari jenis meningioma fibrosa yakni adanya perkembangan serat retikulin dan kolagen yang melimpah di antara sel-sel individu. Pada gambaran sebelah kanan menunjukkan kebanyakan meningioma fibrosa mengekspresikan EMA.



Gambar 8 Histopatologis dan Imunohistokimia Meningioma Fibrosa.<sup>1</sup>

### C. Meningioma Transisional

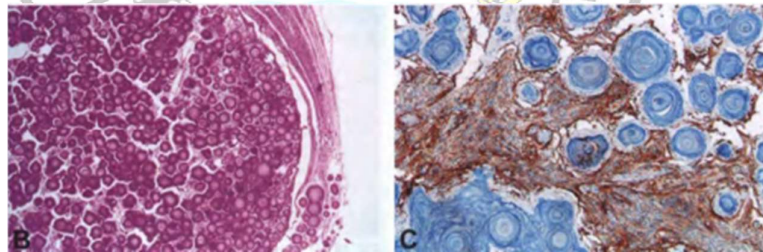
Gambaran histopatologi dari meningioma transisional akan menunjukkan gambaran formasi lingkaran yang berbentuk menonjol.



Gambar 9 Histopatologis Meningioma Transisional.<sup>1</sup>

### D. Meningioma Psammomatous

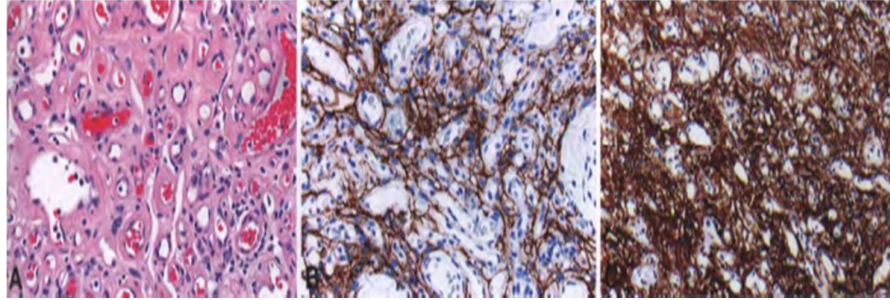
Meningioma psammomatous akan menunjukkan gambaran histopatologis yang terjadi penggantian meningioma secara hampir sempurna oleh kalsifikasi psammomatous (spesimen kation pascadekalsifikasi) pada gambar sebelah kiri, dan pada gambar sebelah kanan akan menunjukkan EMA *immunostaining* mengungkapkan sel-sel meningioma antar badan psammoma.



Gambar 10 Histopatologis dan Imunohistokimia Meningioma Psammomatous.<sup>1</sup>

### E. Meningioma Angiomatous

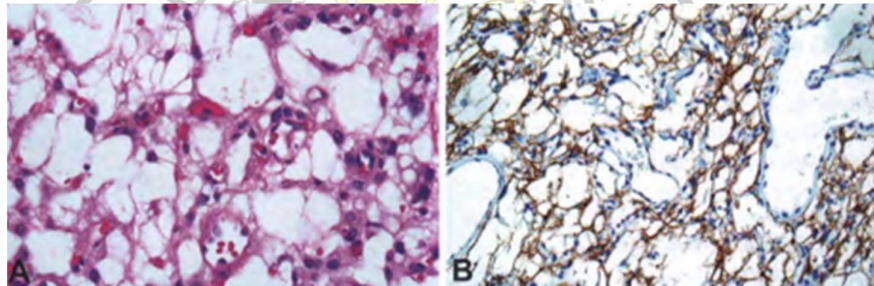
Gambaran histopatologis meningioma angiomatous pada gambaran sebelah kiri menunjukkan pembuluh darah yang merupakan sebagian besar massa. Sel-sel tumor yang mengintervensi sulit sekali dikenali sebagai meningotelial. Pada gambaran tengah mengidentifikasi sel tumor menunjukkan kepositifan untuk EMA, dan pada sebelah kanan pemeriksaan menunjukkan imunoreaktivitas yang kuat untuk reseptor somatostatin tipe 2A.



Gambar 11 Histopatologis, Imunohistokimia, dan Imunoreaktivitas Meningioma Angiomatosus.<sup>1</sup>

#### F. Meningioma Mikrosistik

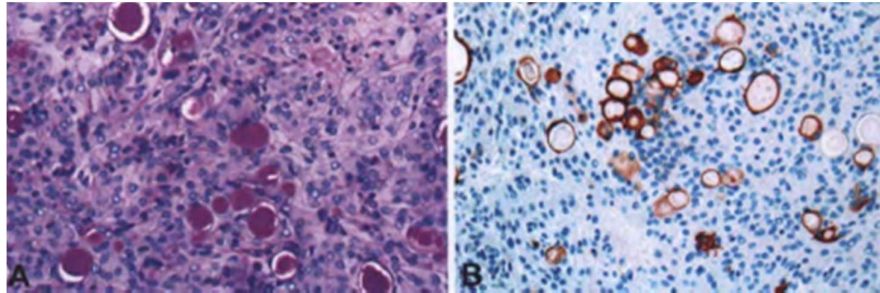
Gambaran histopatologis meningioma mikrosistik menunjukkan gambaran latar belakang yang menyerupai sarang laba-laba dengan banyak proses rumit pada gambar kiri, dan gambar kanan menunjukkan proses tipis dengan makrokista dan edema otak yang berdekatan dan sering terlihat pada *EMA immunostaining*.



Gambar 12 Histopatologis dan Imunohistokimia Meningioma Mikrosistik.<sup>1</sup>

#### G. Meningioma Sekretori

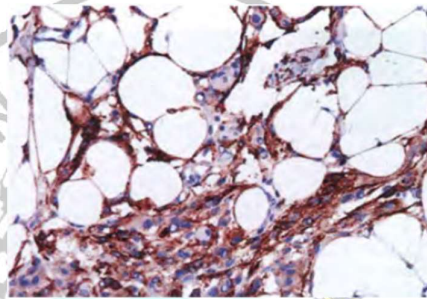
Gambaran histopatologi pada meningioma sekretori akan menunjukkan adanya badan pseudopsammoma yang merupakan *periodic acid-schiff-positif* pada gambar sebelah kiri, dan gambar sebelah kanan menunjukkan bukti metaplasia epitel termasuk sitokeratin positif dalam sel tumor yang membentuk ruang mirip kelenjar.



Gambar 13 Histopatologis Meningioma Sekretori.<sup>1</sup>

#### H. *Lymphoplasmacyte-Rich Meningioma*

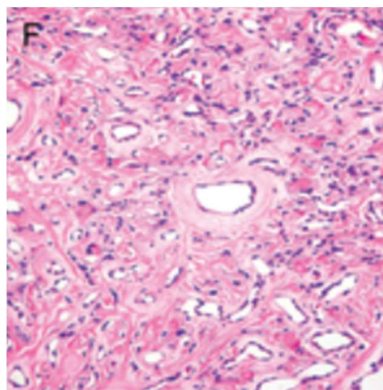
Pada pemeriksaan imunohistokimia didapatkan gambaran positif untuk EMA dalam sel yang berbentuk mirip lipoma menunjukkan lemak akumulasi sel meningioma daripada metaplasia adiposity sebenarnya.



Gambar 14 Imunohistokimia *Lymphoplasmacyte-Rich Meningioma*.<sup>1</sup>

#### I. Meningioma Metaplastik

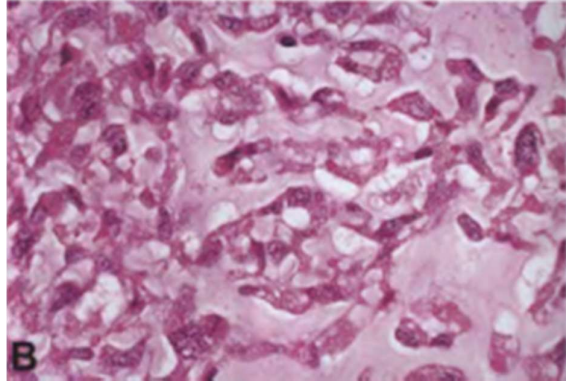
Perubahan pada meningioma metaplastik tidak diketahui secara klinis signifikan. Korelasi klinis kadang-kadang diperlukan untuk membedakan meningioma yang mengeras dari meningioma yang menunjukkan invasi tulang.



Gambar 15 Histopatologis Meningioma Metaplastik.<sup>1</sup>

#### **J. Meningioma Kordoid**

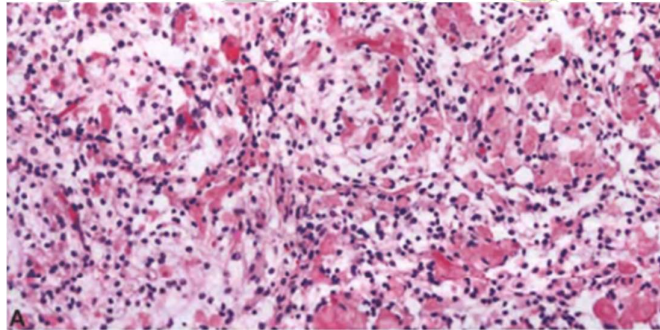
Gambaran histopatologis meningioma kordoid menggambarkan sel tumor eosinofilik dalam matriks yang kaya akan mukus.



Gambar 16 Histopatologis Meningioma Kordoid.<sup>1</sup>

#### **K. Clear Cell Meningioma**

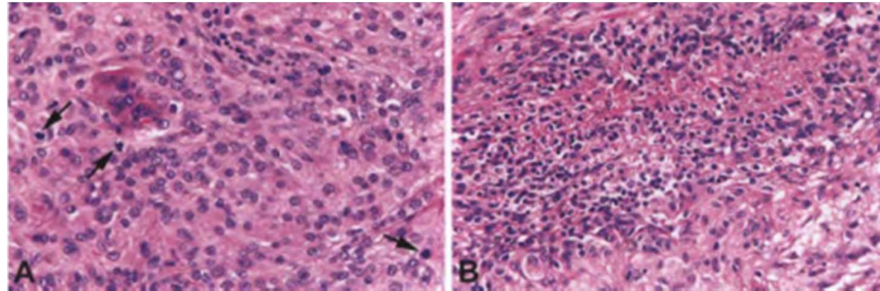
Gambaran histopatologis menunjukkan gambaran lembaran sel bening bulat dan kolagenisasi interstisial perivascular.



Gambar 17 Histopatologis *Clear Cell Meningioma*.<sup>1</sup>

#### **L. Meningioma Atipikal**

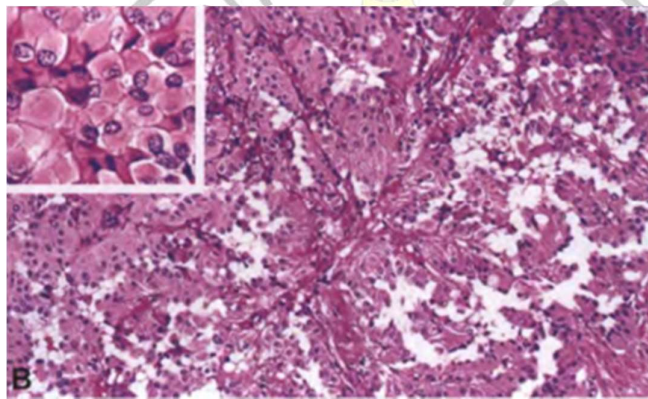
Pemeriksaan histopatologis pada meningioma atipikal paling andal diidentifikasi dengan peningkatan aktivitas mitosis pada arah panas gambar sebelah kiri. Perhatikan tidak adanya atypia nuklir dalam contoh ini. Pada gambaran kanan akan menunjukkan mikronekrosis yang terlihat pada gambar ini dianggap spontan karena tidak diinduksi secara iatrogenik (misalnya dengan embolisasi).



Gambar 18 Histopatologis Meningioma Atipikal.<sup>1</sup>

### M. Meningioma Papilari

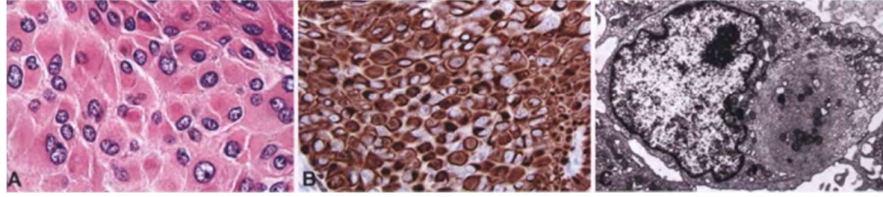
Pada pemeriksaan histopatologi meningioma papilari ditemukan zona perivaskular bebas nukleus menyerupai pseudorosette dari ependimoma; kehadiran tambahan figur mitosis terlihat jelas di sebelah kanan. Meningioma papilari menggabungkan pola pertumbuhan papiler dengan sitologi rhabdoid, termasuk inklusi paranuklear globular.



Gambar 19 Histopatologis Meningioma Papilari.<sup>1</sup>

### N. Meningioma Rhabdoid

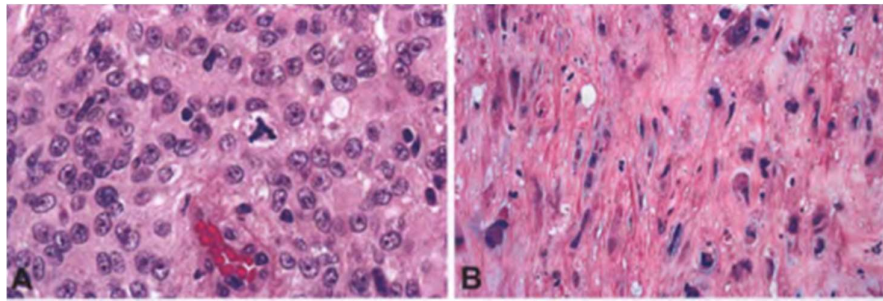
Pada pemeriksaan histopatologi meningioma rhabdoid gambar sebelah kiri akan ditemukan nukleus vesikular yang ditempatkan secara eksentrik, nukleolus yang menonjol, dan inklusi paranuklear eosinofilik globular/fibrillar. Pada gambar tengah akan ditemukan Vimentin-positif inklusi paranuklear, dan pada gambar sebelah kanan sel meningioma rhabdoid menunjukkan bundel melingkar paranuklear dari filamen menengah dengan organel yang terperangkap.



Gambar 20 Histopatologis Meningioma Rhabdoid.<sup>1</sup>

### O. Meningioma Anaplastik (Malignan)

Gambaran histopatologi meningioma anaplastik menunjukkan gambaran mitosis atipikal dan nukleolus menonjol. Morfologi spindel, peningkatan deposisi matriks, dan diferensiasi buruk sitologi.



Gambar 21 Histopatologis Meningioma Anaplastik.<sup>1</sup>

### Molekular Profil

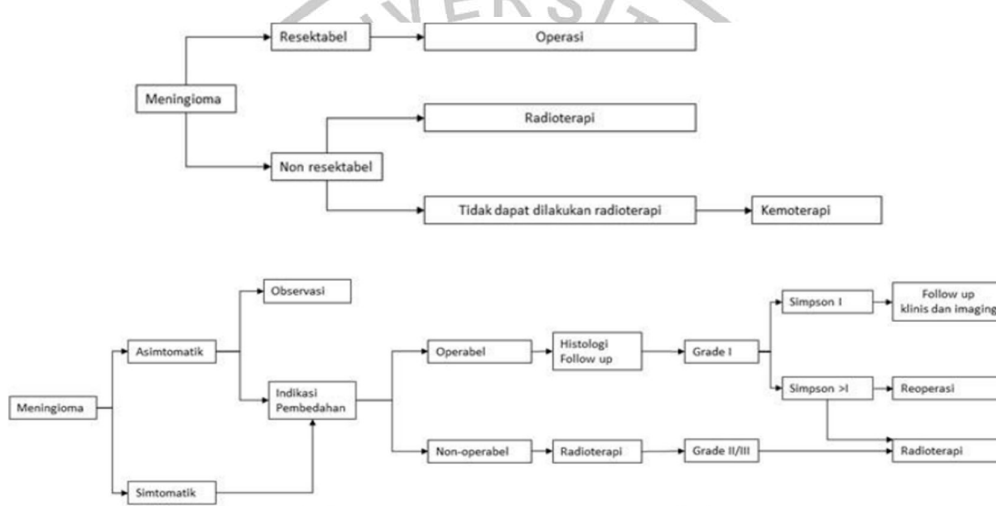
Meningioma merupakan salah satu tumor pertama yang ditemukan adanya penyimpangan sitogenetik yang setelah diidentifikasi ditemukan hilangnya salinan pada kromosom 22q dan sering disertai dengan mutase alel NF2 yang tersisa sehingga menyebabkan pasien menderita meningioma sekitar 60-80%.<sup>14</sup>

Pada penelitian lain telah ditemukan bahwa akumulasi penyimpangan sitogenetik paling sering adanya kehilangan pada 1p, 10, dan 14q yang berkaitan dengan keganasan dan resiko kekambuhan sekitar 58-60%. Hal ini membuat algoritma penilaian baru pada pasien meningioma adalah dengan melakukan pemeriksaan sitogenetik untuk melihat penyimpangan pada kromosom. Namun, pemeriksaan ini jika dilihat dari tersedia alat, dan biaya yang dikeluarkan tidak dapat dilakukan untuk diagnostik secara rutin.<sup>14</sup>

### 2.1.11 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan pasien penderita meningioma tergantung oleh beberapa hal seperti gejala klinis yang timbul, usia, dan ukuran serta lokasi tumor meningioma. Hal pertama yang harus dilakukan untuk observasi dan pengobatan simptomatik sesuai dari gejala klinis yang dikeluhkan oleh pasien adalah dengan melakukan operasi.<sup>16</sup>

Observasi dengan melihat dan menunggu harus memperhatikan situasi klinis jika memungkinkan dengan pemeriksaan klinis dan MRI secara berkala.<sup>17</sup> Pada beberapa pasien meningioma khususnya pasien yang tidak mengalami gejala (*asymptomatic*), observasi secara rutin dengan melakukan pencitraan kepala secara berkala merupakan salah satu strategi tatalaksana yang sesuai.<sup>2</sup> Algoritma tatalaksana meningioma yaitu :<sup>16</sup>



Gambar 22 Algoritma tatalaksana meningioma.<sup>16</sup>

### Operasi Bedah

Tujuan untuk melakukan pembedahan yaitu melakukan reseksi secara total, namun dapat pula reseksi total tidak dapat dilakukan karena beberapa hal seperti lokasi tumor meningioma yang terletak terlalu dekat dengan struktur yang sangat penting sehingga dikhawatirkan dapat mengganggu fungsi struktur tersebut, atau pada meningioma *en plaque*.<sup>16</sup> Pada beberapa pasien dengan tumor meningioma yang berkembang secara progresif dan memiliki gejala klinis akibat tumor tersebut, reseksi bedah yang aman sesuai

prosedural bedah dan perawatan merupakan manajemen terapeutik meningioma. Hal ini menjadi pertimbangan untuk melakukan operasi bedah, dan tingkat reseksi yang akan diambil.<sup>2</sup>

Selama beberapa dekade terakhir, operasi bedah telah berkembang secara progresif dengan adanya pembedahan *transpenhoidal endoskopi invasive* untuk meningioma yang terletak pada dasar *os cranium*. Namun hal ini dapat menyebabkan komplikasi lokal dan neurologis serius dengan adanya kebocoran cairan serebrospinal sehingga harus dipertimbangkan secara matang.<sup>17</sup>

Berdasarkan hasil data penelitian, hasil postoperative dalam 30 hari setelah operasi dinilai dari mortalitas, komplikasi, dan lama perawatan di rumah sakit. Berdasarkan dari data mortalitas menunjukkan data bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara pasien usia muda dengan pasien usia lanjut. Perawatan di rumah sakit pada pasien usia muda memiliki rasio yang lebih rendah dibanding pasien usia lanjut. Pada pasien usia muda, sekitar 80% pasien dipulangkan ke rumah dan pada pasien usia lanjut yang dipulangkan ke rumah ialah sekitar 35%.

### **Radioterapi**

Dalam beberapa dekade pada pasien meningioma yang progresif namun tidak dapat untuk dilakukan operasi bedah, maka dapat dilakukan radioterapi sebagai terapi utama. Radioterapi juga dapat dilakukan pada pasien yang telah dilakukan operasi reseksi tumor meningioma sebagai terapi adjuvant dan dapat mencegah kekambuhan pada pasien yang telah dilakukan reseksi meningioma.<sup>2</sup>

Meningioma derajat I pada umumnya hanya diobati oleh salah satu terapi saja yakni antara operasi pembedahan atau *radiosurgery*, sedangkan radioterapi *adjuvant* hanya diperlukan untuk menyembuhkan sisa-sisa dari kekambuhan yang tumbuh. Pada meningioma derajat II dan III yang memiliki angka kekambuhan yang tinggi dengan rasio 30-40% pada derajat II dan 50-80% derajat III dalam jangka waktu 5 tahun, terapi *adjuvant* ini mungkin bermanfaat mencegah kekambuhan bahkan setelah dilakukan reseksi total.<sup>17</sup>

Beberapa jenis terapi radiasi dapat diusulkan dan harus dipilih sesuai dengan derajat, ukuran, dan lokasi tumor.<sup>17</sup> Pada meningioma derajat I dapat dilakukan radiasi konformal terfraksinasi dosis 45-54 Gy, pada derajat II dengan *gross tumor* dengan margin 1-2 cm dapat dilakukan dengan dosis 54-60 Gy, dan pada derajat III diterapi dengan tumor ganas dengan *gross tumor* margin 2-3 cm dapat dilakukan dengan dosis 59,4 Gy dalam 1,8-2 Gy/fraksi.<sup>16</sup>

### **Kemoterapi**

Kemoterapi membuat hasil kurang memuaskan dalam terapi meningioma. Dapat dipertimbangkan apabila tatalaksana lain seperti operasi bedah reseksi meningioma atau radioterapi tidak berhasil dalam mengontrol dari kelainan. Agen kemoterapi yang biasa digunakan untuk meningioma ialah hidroksiurea yang telah digunakan dalam pengobatan namun dengan hasil keberhasilan yang kecil. Pengobatan lain yang sedang dilakukan penelitian termasuk kedalam termozolamid, RU-468, dan alfa interferon namun hasilnya tetap kurang memuaskan.<sup>16</sup>

Hidroksiurea kemoterapi dalam pengobatan pasien meningioma biasanya terbatas untuk mengobati kekambuhan tumor dianggap menjadi lini kedua dalam pengobatan setelah operasi reseksi meningioma atau radioterapi. Dalam penelitian yang telah ada oleh schrell, hidroksiurea dengan dosis 1.000 sampai 1.500 mg/hari atau 20 mg/kg/hari dapat menurunkan ukuran tumor pada pasien dengan meningioma derajat I secara berulang dan mencegah kekambuhan selama 24 bulan pada pasien meningioma derajat II dan III yang telah dilakukan reseksi total.<sup>20</sup>

#### **2.1.12 Prognosis**

Walaupun meningioma termasuk kedalam tumor primer otak yang jinak, beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien penderita meningioma memiliki usia harapan hidup yang lebih pendek dibanding penderita tumor lainnya. Sebuah penelitian pada tahun 1998 menunjukkan data usia harapan hidup pasien meningioma selama 5 tahun sekitar 75% untuk meningioma derajat ringan, dan sekitar 55% untuk meningioma derajat ganas. Penelitian terbaru menunjukkan data bahwa usia harapan hidup 5 sampai 10 tahun yakni

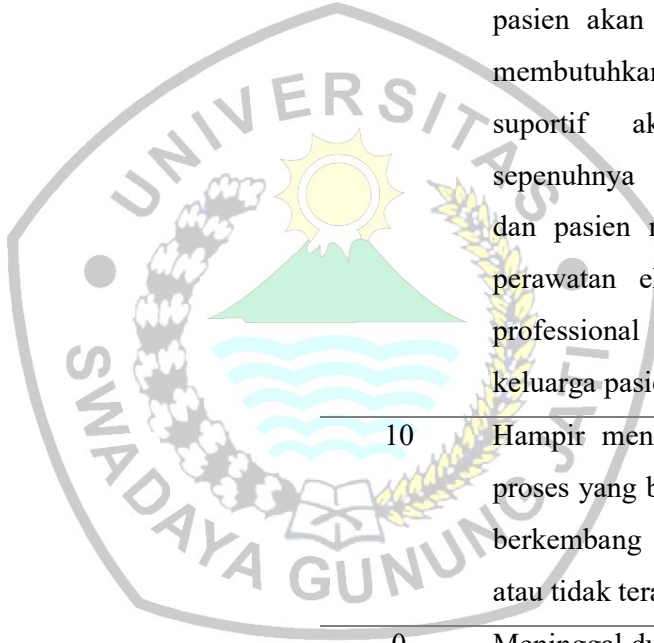
sekitar 65% dan 50% pada pasien penderita meningioma derajat II dan derajat III. Tingkat rekurensi pada pasien derajat I yakni sekitar 10%, pada derajat II 30-40%, dan derajat III 50-90% sembuh atau berkembang setelah 10 tahun.<sup>17</sup>

Faktor prognostik meliputi usia, jenis kelamin laki-laki, derajat tinggi, tingkat mitosis tinggi, reseksi bedah subtotal dan keterlibatan saraf optik. Faktor yang menentukan prognostik dapat dilihat pula dalam *karnofsky score*. *Karnofsky score* merupakan salah satu alat untuk mengukur kemampuan dari pasien yang menderita kanker. Beberapa hal yang dinilai antara lain :<sup>18</sup>

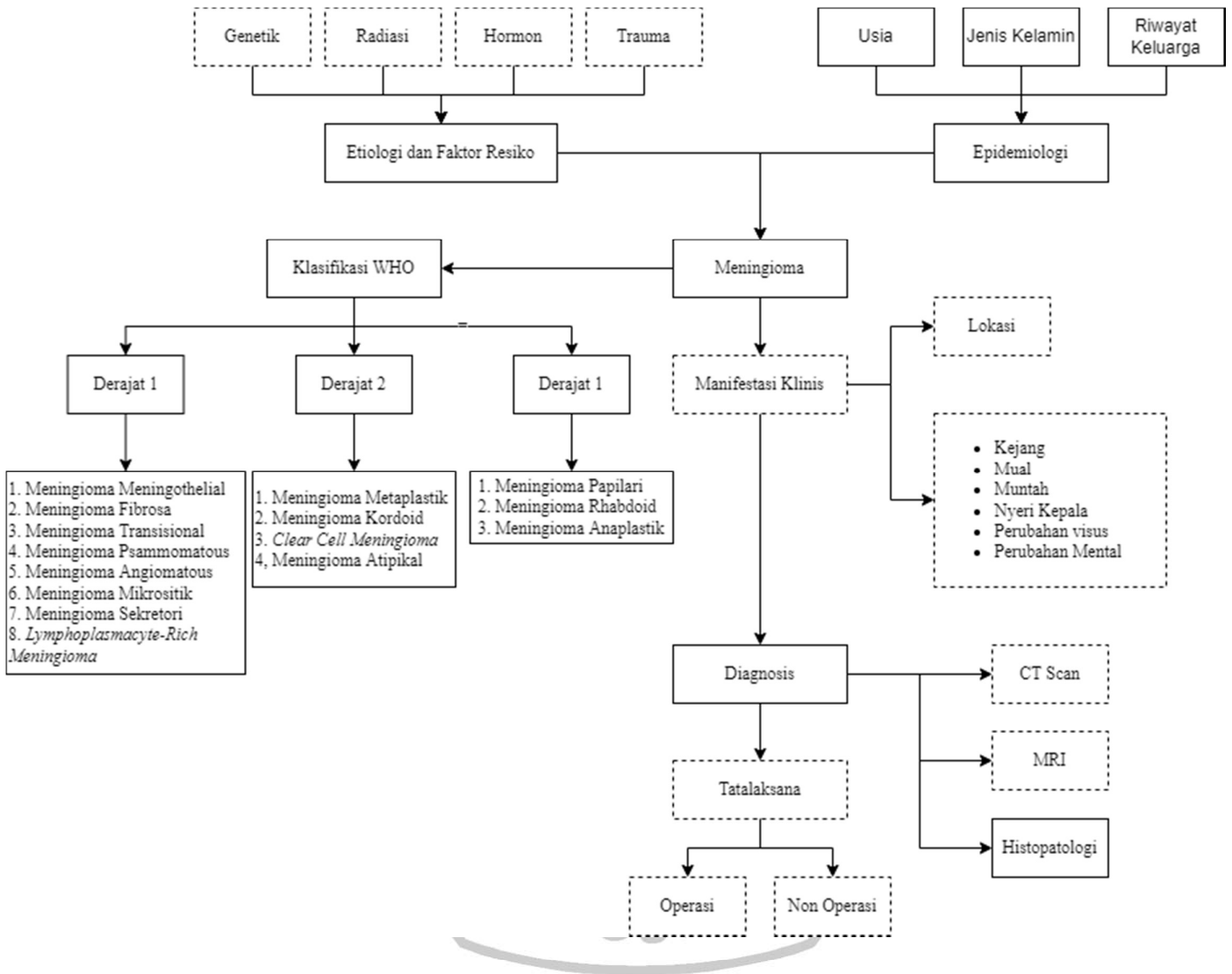
Tabel 2 Kuesioner penilaian *Karnofsky Score*.<sup>18</sup>

Kondisi	Persentase	Keterangan
Mampu melakukan aktivitas normal secara mandiri, tidak membutuhkan perawatan khusus.	100	Normal, tidak ada keluhan, tidak ada gejala penyakit.
	90	Mampu beraktivitas secara normal, sedikit tanda atau gejala dari penyakit.
	80	Dapat aktivitas dengan upaya, terdapat beberapa tanda atau gejala penyakit..
Tidak dapat pergi bekerja, dapat hidup di rumah, mampu mengurus kebutuhan pribadi. Dibutuhkan beberapa asisten bantuan pasien.	70	Dapat mengurus diri nya sendiri, tidak mampu untuk melakukan aktivitas secara normal atau melakukan pekerjaan yang aktif.
	60	Membutuhkan bantuan sesekali, namun pasien tetap dapat mengurus sebagian besar kebutuhan.
	50	Membutuhkan bantuan yang cukup besar dan perawatan medis rutin

Tidak mampu untuk mengurus dirinya sendiri, membutuhkan perawatan yang professional seperti di rumah sakit, penyakit mungkin akan berkembang secara cepat	40	Disabilitas, membutuhkan perawatan special dan asisten [Terbaring di Kasur lebih dari 50% waktunya]
	30	Disabilitas berat, rawat inap di indikasikan walaupun kematian tidak dalam waktu dekat [hampir sepenuhnya di Kasur]
	20	Rawat inap diperlukan, pasien akan sangat sakit, membutuhkan perawatan suportif aktif [pasien sepenuhnya tirah baring dan pasien membutuhkan perawatan ekstensif oleh professional dan atau keluarga pasien]
	10	Hampir meninggal dunia, proses yang berakibat fatal berkembang cepat [koma atau tidak terangsang]
	0	Meninggal dunia



## 2.2. Kerangka Teori



Keterangan :



: Variabel yang diteliti



: Variabel yang tidak diteliti

Tabel 3 Kerangka Teori.

### 2.3. Kerangka Konsep

