

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN EKSPRESI CYCLIN D1 DENGAN DERAJAT
HISTOPATOLOGI MENINGIOMA**

***THE CORRELATION BETWEEN EXPRESSION OF CYCLIN
D1 AND HISTOPATHOLOGY GRADING OF MENINGIOMA***



DISUSUN OLEH

MUTMAINNAH

C075192001

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

ILMU PATOLOGI ANATOMI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2023

**HUBUNGAN EKSPRESI CYCLIN D1 DENGAN DERAJAT
HISTOPATOLOGI MENINGIOMA**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis
Patologi Anatomik

Disusun dan Diajukan Oleh

**MUTMAINNAH
C075192001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
ILMU PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023**

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN EKSPRESI CYCLIN D1 DENGAN DERAJAT
HISTOPATOLOGI MENINGIOMA**

Disusun dan diajukan oleh :

MUTMAINNAH

C075192001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis
Program Studi Ilmu Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 18 November 2023
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K), Sp.S
NIP. 19501023 197403 1 001

Pembimbing Pendamping



dr. Upik A Miskad, PhD, Sp.PA(K)
NIP. 19740330 200501 2 001

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Anatomi

dr. Upik A Miskad, PhD, Sp.PA(K)
NIP. 19740330 200501 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid M. Kes. Sp. PD. K-GH, FINASIM, Sp. GK
NIP. 19680880 1999603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

NAMA : MUTMAINNAH

NIM : C075192002

PROGRAM STUDI : PPDS ILMU PATOLOGI ANATOMIK FAKULTAS
KEDOKTERAN UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya, bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 15 November 2023



Yang menyatakan,

MUTMAINNAH

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alamin, kami panjatkan puji dan Syukur kehadirat Allah SWT, karena atas berkah dan Rahmat-Nya, sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu syarat penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Dalam penelitian dan penulisan karya akhir ini, penulis mendapatkan sangat banyak bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Orang tua saya, **Hamzah** dan **Jusriah**, suami saya **dr. Kaisar Razak, Sp.An, M.H**, anak-anak saya **Nabila Putri Kaisar** dan **Naziha Putri Kaisar**, beserta seluruh keluarga dan sahabat yang telah menjadi pemberi semangat terbesar bagi penulis selama menjalani Pendidikan.
2. **dr. Cahyono Kaelan, Ph.D, Sp.PA(K)**, sebagai pembimbing pertama dalam penelitian ini, atas segala bantuan bimbingan, dan dorongannya dalam menyelesaikan penyusunan karya akhir ini dengan baik.
3. **dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA(K)** sebagai pembimbing kedua dan Ketua Program Studi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas segala bantuan bimbingan, dan dorongannya dalam menyelesaikan penyusunan karya akhir ini dengan baik.
4. **dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA** sebagai Ketua Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas segala bantuan bimbingan, dan dorongannya dalam menyelesaikan penyusunan karya akhir ini dengan baik.
5. **Dr. dr. Suryani Tawali, MPH** sebagai pembimbing statistik dalam penelitian ini, yang membantu membimbing dan membantu penulis dalam metodologi penelitian dan analisis statistik karya akhir ini.
6. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
7. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran Pendidikan penulis.

8. Seluruh staf pengajar di bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tanpa kecuali (khususnya **Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D, Sp.PA (K); dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K); dr. Gunawan Arsyadi, Sp.PA(K); dr. Tarsisia Truly Djimahit, Sp.PA(K); dr. Mahmud Ghaznawie, Ph.D, Sp.PA(K); Dr. dr. Berti Julian Nelwan, M.Kes, Sp.PA(K); dr. Ni Ketut Sungowati, Sp.PA(K), Dr. dr. Gatot S. Lawrence, Sp.PA(K), FESC; dr. Rina Masadah, M.Phil, Sp.PA(K),DFM; dr. Amalia Yamin, M.Kes, Sp.PA; dr. Haslindah Dahlan, Sp.PA**)
9. **dr. Jeni Poniman, M.Kes, Sp.PA** dan teman-teman sejawat residen Patologi Anatomi atas semua bantuan, dukungan, doa, dan persaudaraan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan hingga menyelesaikan karya akhir ini.
10. Seluruh teknisi dan pegawai laboratorium Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
11. Semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu patologi anatomi di masa yang akan datang. Akhir kata, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala khilaf mulai dari awal penelitian sampai akhir penulisan tesis ini.

Wassalamu alaikum.

Makassar, 15 November 2023

MUTMAINNAH

ABSTRAK

Mutmainnah, Cahyono Kaelan, Upik A. Miskad, Muhammad Husni Cangara, Ni Ketut Sungowati, Suryani Tawali

Hubungan Ekspresi Cyclin D1 Dengan Derajat Histopatologi Meningioma

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan ekspresi Cyclin D1 dan derajat histopatologi meningioma. Penelitian ini merupakan suatu penelitian observasi analitik dengan desain *cross sectional* yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar mulai bulan Januari 2023 hingga April 2023. Kami mengumpulkan dan mengelompokkan seluruh sampel yang memenuhi syarat berdasarkan pemeriksaan histopatologi meningioma WHO derajat 1, 2 dan 3, kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk menilai protein Cyclin D1. Hasil penelitian ini adalah terdapat hubungan antara ekspresi Cyclin D1 dengan derajat histopatologi meningioma, dimana ekspresi Cyclin D1 lebih tinggi pada WHO derajat 3 dibandingkan derajat 1 dan 2.

Kata Kunci: Cyclin D1, Meningioma, Kanker Otak

ABSTRACT

Mutmainnah, Cahyono Kaelan, Upik A. Miskad, Muhammad Husni Cangara, Ni Ketut Sungowati, Suryani Tawali

The Correlation Between Expression Of Cyclin D1 And Histopathological Grade

This study aims to assess the relationship between Cyclin D1 expression and the histopathological grade of meningioma. This research is an analytical observational study with a cross sectional design conducted at the Anatomic Pathology Laboratory at Hasanuddin University Hospital, Makassar from January 2023 to April 2023. We collected and grouped all samples that met the requirements based on the histopathological examination of WHO grade 1, 2 and 3 meningiomas, then immunohistochemical examination was carried out to assess the Cyclin D1 expression and the histopathological grade of meningioma, where Cyclin D1 expression was higher in WHO grade 3 compared to grades 1 and 2.

Keywords: Cyclin D1, Meningioma, Brain Cancer

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Lokasi meningioma terkaitan dengan mutasi	30
Tabel 2	Kompleks <i>cyclin</i> -CDK	35
Tabel 3	Karakteristik Sampel Meningioma	47
Tabel 4	Hubungan jenis kelamin, usia, intensitas, proporsi, pola pulasan dan TIS berdasarkan derajat histopatologi meningioma	49
Tabel 5	Analisa Usia, Intensitas, Proporsi dan TIS berdasarkan derajat histopatologi	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Anatomi <i>meningens</i>	8
Gambar 2	Subtipe meningioma berdasarkan WHO tahun 2020	12
Gambar 3	<i>Meningothelial</i> meningioma yang menunjukkan bentuk <i>whorl</i> dengan inklusi intranuklear yang khas	12
Gambar 4	<i>Fibrous (fibroblastic)</i> meningioma dengan fasikulus paralel yang dibentuk oleh sel fibroblastik	13
Gambar 5	<i>Transitional (mixed) meningioma</i> . Sel <i>Meningothelial</i> dengan gambaran fibroblastik	13
Gambar 6	<i>Psammomatous</i> meningioma. Dijumpai banyak kalsifikasi <i>psammoma bodies</i> dan komponen <i>meningothelial</i> yang menonjol	14
Gambar 7	<i>Angiomatous</i> meningioma. Dijumpai proliferasi pembuluh darah yang diselingi oleh sel-sel tumor <i>meningothelial</i> yang kecil	15
Gambar 8	<i>Microcystic</i> meningioma	15
Gambar 9	<i>Secretory</i> meningioma	16
Gambar 10	<i>Lymphoplasmacyte-rich</i> meningioma	16
Gambar 11	A. <i>Metaplastic lipomatous</i> meningioma. B. <i>Metaplastic/xanthomatous</i> meningioma	17
Gambar 12	<i>Chordoid</i> meningioma	18
Gambar 13	<i>Clear cell</i> meningioma yang menunjukkan A. sel tumor dengan sitoplasma yang jernih. B. sitoplasma <i>glycogen-rich</i> , dengan pewarnaan <i>PAS</i>	18
Gambar 14	<i>Atypical</i> meningioma dengan aktifitas mitosis yang mudah di jumpai	19
Gambar 15	A. <i>Papillary</i> meningioma dengan pola papiler dan stroma kolagen. B. <i>Papillary</i> meningioma yang menunjukkan <i>pseudopapillae</i> dan <i>perivascular pseudorosettes</i>	20

Gambar 16	<i>Rhabdoid meningioma</i> dengan inti eksentrik, anak inti menonjol, sitoplasma eosinofilik, dan <i>paranuclear inclusions</i> . B. Pewarnaan <i>vimentin</i>	20
Gambar 17	A. <i>Anaplastic (malignant)</i> meningioma dengan bentuk seperti sarkoma, mitosis mudah dijumpai. B. Tidak menunjukkan bentuk jaringan meningioma dan dijumpai mitosis	21
Gambar 18	Abnormalitas kromosom, model tumorigenesis dan progresi pada meningioma	23
Gambar 19	p53/pRB Pathway	24
Gambar 20	Ringkasan manajemen meningioma yang direkomendasikan. SRS, radiosurgery stereotactic; FRT, difraksinasi radioterapi; GTR, reseksi total kotor; STR, reseksi subtotal	32
Gambar 21	Jenis-jenis <i>Cyclin</i> dan CDK pada Siklus Sel	34
Gambar 22	Model regulasi G1 – S dan hubungannya dengan kanker	37

DAFTAR ISI

Usulan Penelitian.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBARAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACTS.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
<i>BAB I PENDAHULUAN</i>	<i>1</i>
1.1 Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Hipotesis.....	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.5.1. Manfaat Pengembangan Ilmu.....	4
1.5.2. Manfaat praktis.....	4
<i>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</i>	<i>5</i>
II.1. Meningioma.....	5
II.1.1 Anatomi dan Histologi	5
II.1.2 Definisi dan Epidemiologi.....	8
II.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko	9
II.1.4 Klasifikasi WHO	11
II.1.5 Karakteristik Molekuler.....	21

II.1.6 Lokasi Presentasi dan Gejala Klinik	29
II.1.7 Diagnosis	30
II.1.8 Penatalaksanaan	31
II.2 Cyclin D1	33
II.3 Hubungan Cyclin D1 Dan Meningioma.....	39
II.4 Kerangka Teori.....	34
BAB III KERANGKA KONSEP	40
III.1 Konsep Penelitian dan Identifikasi Variabel.....	40
III.2 Definisi Operasional	40
III.3 Kriteria Objektif	40
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	43
IV.1. Desain Penelitian	43
IV.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	43
IV.3. Populasi Penelitian	43
IV.4. Sampel Penelitian	43
IV.5. Besaran Sampel	43
IV.6.Kriteria Sampel	44
IV.6.1. Kriteria Inklusi	44
IV.6.2 Kriteria eksklusi.....	44
IV.7. Cara Kerja	45
IV.7.1. Alokasi Subyek	45
IV.7.2. Prosedur pewarnaan Imunohistokimia.....	45
IV.7.3 Interpretasi Hasil Pewarnaan Imunohistokimia	45
IV.8. Pengolahan dan Analisis Data	46
IV.9. Alur Penelitian.....	46
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	47
V.1. Hasil Penelitian.....	47
V.1.1 Karakteristik Sampel.....	47
V.1.2 Analisa Usia Intensitas Proporsi dan TIS pada Meningioma Berdasarkan Derajat Histopatologi.....	51
V.2. Pembahasan.....	51

BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN.....	54
VI.1 Kesimpulan	54
VI.2 Saran.....	54
DAFTAR PUSTAKA.....	55
LAMPIRAN.....	59

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Meningioma merupakan suatu neoplasma dengan pertumbuhan lambat yang berasal dari sel-sel meningotelial lapisan araknoid (Louis et al., 2016; Ye Wu et al., 2020). Meningioma dilaporkan merupakan tumor dengan insidensi tersering di Amerika Serikat, yaitu sekitar 36% dari seluruh tumor otak. Berdasarkan WHO, histopatologik meningioma terbagi dalam WHO derajat 1 (jinak) dan berhubungan dengan luaran klinis yang baik, serta WHO derajat 2 dan 3 yang berhubungan dengan luaran klinis yang lebih buruk (Louis et al., 2016; Grondahl et al., 2012).

Data epidemiologi mengenai tumor otak di Indonesia masih terbatas, meskipun kejadian tumor otak primer dan metastasis secara signifikan menyebabkan morbiditas dan mortalitas oleh karena pendataan kasus tumor otak hanya untuk tumor ganas. (PNPK Tumor Otak., 2019). Berdasarkan data di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Wahidin Sudirohusodo selama 4 tahun terakhir (2017-2021) terdapat 216 kasus meningioma terdiri dari 198 kasus meningioma derajat 1 (90,8 %) 16 kasus meningioma derajat 2 (8,1 %) dan 2 kasus meningioma derajat 3 (1,1 %).

Lebih dari 90% meningioma bersifat soliter. Sekitar 20-25% meningioma tergolong dalam WHO derajat 2, sedangkan 1-6% tergolong dalam WHO derajat 3. Meningioma banyak terjadi pada usia dewasa muda dan usia tua dengan puncak insidensi pada dekade ke-6 dan ke-7. Pada dewasa muda, meningioma sering terjadi pada dekade ke-3 dan ke-4. Meningioma juga dapat terjadi pada usia anak dan usia yang sangat tua (Louis et al., 2016).

Meningioma lebih banyak juga terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki, dengan rasio 2:1 dan insidensi 10,5 kasus per 100.000 perempuan serta 4,8 kasus per 100.000 laki-laki. Derajat 2 dan 3

lebih banyak dilaporkan terjadi pada laki-laki (Louis et al.,2016;Patel et al.,2019).

Meningioma banyak dijumpai sebagai tumor jinak intrakranial dan umumnya dapat ditangani dengan pembedahan/reseksi. Meningioma derajat tinggi dengan gambaran klinis dan karakteristik histopatologik yang ganas bersifat lebih agresif dan rekurensi dapat terjadi termasuk berkaitan dengan lokasi tumor meskipun telah ditangani melalui pembedahan dan kemoradiasi (Louis et al.,2016; Perry et al.,2016; Ye Wu et al., 2020).

Klasifikasi WHO saat ini mengelompokkan meningioma untuk memprediksi karakteristik klinis dengan gambaran histopatologik. Berdasarkan klasifikasi WHO, meningioma dibagi menjadi 3 derajat, yaitu jinak (derajat 1) meliputi tipe meningothelial, fibrous, transitional, psammomatous, angioblastik, mikrokistik, *lymphoplasmacyte-rich*, *metaplastic*, *secretory*. Atypical (derajat 2): *chordoid*, *clear cell*, *atypical*. Anaplastik/maligna (derajat 3): *papillary*, *rhabdoid*, *anaplastic* (Louis et al.,2016).

Derajat histopatologik sangat berperan dalam menentukan pemilihan terapi dan prognosis pasien. Angka respons radioterapi pada derajat yang lebih tinggi mengalami penurunan karena meningkatnya kejadian radioresistensi (Perry et al.,2016; Cossu et al., 2016).

Saat ini terdapat banyak penelitian yang membuktikan bahwa gangguan dalam siklin spesifik (*cyclin dependent kinase/CDK*) atau protein penghambat memainkan peran penting dalam beberapa jenis kanker. Kelainan yang paling sering yaitu berhubungan dengan cyclin D1. Protein ini dapat merangsang gen transkripsi dan pertumbuhan tumor, menghambat apoptosis dan menyebabkan resistensi terhadap kemoradioterapi. Peningkatan ekspresi cyclin D1 telah dilaporkan pada beberapa jenis kanker, termasuk payudara, usus besar, paru-paru, esofagus dan glioma (Cheng et al.,2015).

Cyclin D1 merupakan tipe cyclin yang paling berhubungan dengan gen yang terlibat dalam siklus sel. Cyclin D1 merupakan protein inti yang

berikatan dengan CDK4/CDK6 membentuk kompleks cyclin D1-CDK4/6, yang terlibat dalam proses fosforilasi protein retinoblastoma (pRb) pada fase G1 dan S siklus sel dan berperan penting dalam membantu perbaikan DNA sel (Fu et al., 2014; Shimura., 2011).

Penghambatan cyclin D1 dapat memperpanjang fase G1 dan menurunkan proliferasi sel dan hilangnya tumorigenitas pada beberapa penelitian (Cheng et al., 2015). Penghambatan dalam siklus sel akan menghambat pertumbuhan meningioma. Cyclin D1 merupakan faktor penting dalam siklus sel, dimana disregulasi cyclin D1 mengarah pada peningkatan proliferasi sel. Selain itu, telah dibuktikan ekspresi berlebih dari cyclin D1 berhubungan dengan adanya transformasi keganasan (Cheng et al., 2015; Alfun et al., 2021).

Saat ini Cyclin D1 telah dikembangkan menjadi target terapi dalam penanganan beberapa kanker. Tetapi, di Indonesia khususnya di Makassar saat ini belum ada penelitian mengenai Cyclin D1 dikaitkan dengan derajat histopatologi meningioma dengan metode imunohistokimia. Mengingat pentingnya derajat histopatologi meningioma dalam menentukan prognosis, maka peneliti merasa perlu melakukan penelitian untuk melihat hubungan antara ekspresi Cyclin D1 dengan derajat histopatologi meningioma.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan suatu pertanyaan penelitian:

Bagaimana hubungan ekspresi Cyclin D1 dengan derajat histopatologi meningioma?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

- Menilai hubungan ekspresi Cyclin D1 dan dengan derajat histopatologi meningioma.

I.3.2. Tujuan Khusus

- Mengukur profil ekspresi Cyclin D1 pada meningioma derajat 1, 2, dan 3.
- Menilai ekspresi Cyclin D1 pada meningioma derajat 1, 2, dan 3.

I.4. Hipotesis

Terdapat hubungan antara ekspresi Cyclin D1 dengan derajat histopatologi meningioma, dimana ekspresi Cyclin D1 lebih tinggi pada WHO derajat 3 dibanding derajat 1 dan 2.

I.5. Manfaat Penelitian

I.5.1. Manfaat Pengembangan Ilmu

Menambah informasi ilmiah terkait peran Cyclin D1 dalam proses tumorigenesis meningioma.

I.5.2. Manfaat praktis

Imunohistokimia Cyclin D1 pada jaringan meningioma dapat dijadikan dasar untuk evaluasi faktor prognostik pada meningioma. Hasil penelitian dapat menjadi dasar untuk penatalaksanaan meningioma/*targeted therapy*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Meningioma

II.1.1 Anatomi dan Histologi

Meningens

Meningens adalah membran yang melapisi sistem saraf pusat. *Meningens* tersusun atas unsur kolagen dan fibril yang elastis serta cairan serebrospinal. *Meningens* terbagi menjadi tiga lapisan, yaitu duramater, arakhnoid dan piamater. Duramater juga disebut sebagai *pachymeninx* (membran keras), sedangkan arakhnoidmater dan piamater disebut sebagai *leptomeninges* (membran halus). Fungsi utama *meningens* dan kelenjar serebrospinal adalah untuk melindungi sistem saraf pusat (Fuller.,2007).

Duramater

Duramater dibentuk oleh jaringan ikat *fibrous*. Lapisan ini terdiri dari dua lapis, yaitu *endosteal* dan lapisan meningeal. Lapisan *endosteal* merupakan lapisan duramater yang disebut kranial duramater, yang terdiri dari jaringan *fibrous* yang padat dan kuat untuk membungkus otak kemudian melanjutkan diri menjadi duramater spinalis setelah melewati foramen magnum yang berakhir sampai segmen kedua dari *os sacrum*. Lapisan meningeal membentuk empat septum kedalam, membagi rongga kranium menjadi ruang-ruang yang saling berhubungan dan menampung bagian-bagian otak. Fungsi septum ini adalah untuk menahan pergeseran otak. Septum tersebut adalah *falx cerebri*, *falx cerebelli*, *tentorium cerebelli*, dan *diaphragma sellae* (Fuller.,2007).

Falx cerebri adalah lipatan duramater berbentuk bulan sabit yang berada pada garis tengah di antara kedua *hemisfer cerebri*. Bagian anterior menempel di *crista galli* dekat dengan sinus frontal dan *ethmoid*.

Bagian posterior, terhubung dengan permukaan atas dari *cerebelli tentorium* (Fuller.,2007).

Tentorium cerebelli adalah perluasan dari duramater yang memisahkan otak dari bagian inferior lobus oksipital. *Tentorium cerebelli* ini merupakan lipatan duramater berbentuk bulan sabit yang menutupi *fossa cranii* posterior. Septum ini menutupi permukaan atas *cerebellum* dan menopang lobus *occipitalis cerebri* (Fuller.,2007).

Falx cerebelli adalah lipatan kecil berbentuk bulan sabit dari duramater, yang memisahkan otak, dan terletak di antara lobus lateral otak kecil. Bagian posterior disebut *cerebellar*, dan bagian yang ke dalam adalah *vallecula*. Batas atas, bawah dan belakang adalah *cerebelli tentorium* (Fuller.,2007).

Diaphragma sellae atau *diafragma sellar* adalah lipatan sirkuler dan bagian datar dari duramater yang menutupi *sella turcica* dan *fossa pituitary* pada *os sphenoid*, dengan lubang melingkar yang merupakan bagian vertikal dari tangkai hipofisis. Bagian ini memisahkan kelenjar *pituitary* dari hipotalamus dan *chiasma opticum*. Batas posterior adalah *sellae dorsum* sedangkan anterior dibatasi oleh *sellae tuberculum*. *Diaphragma sellae* dipersarafi oleh divisi pertama dari saraf trigeminal kranial (Fuller.,2007).

Arakhnoid

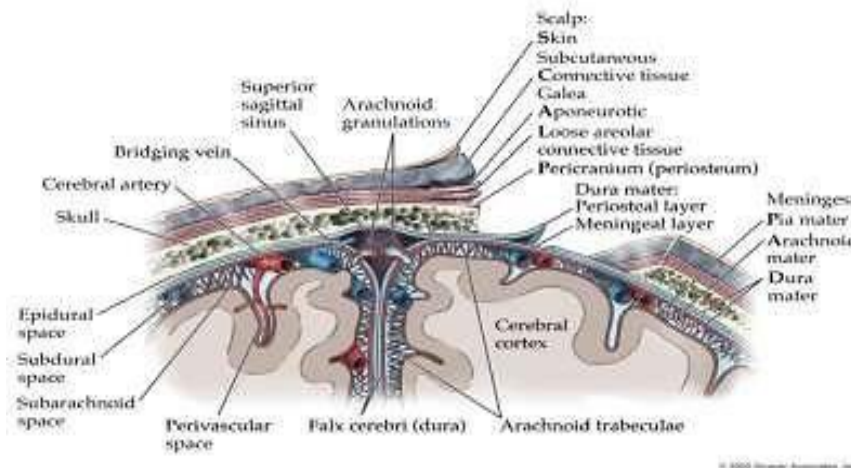
Lapisan arakhnoid adalah suatu membrana yang *impermeable* halus yang menutupi otak dan melekat pada permukaan dalam duramater dan dipisahkan oleh *spatium subdural*. Lapisan ini menutupi *spatium subarachnoideum* yang menjadi cairan serebrospinal, *cavum subarachnoidalis* dan dihubungkan ke piamater oleh trabekula dan septa-septa yang membentuk suatu anyaman padat yang menjadi sistem rongga-rongga yang saling berhubungan. Bagian *arachnoid* yang menonjol adalah sinus-sinus venosus utama yaitu *granulationes pacchioni* (*granulationes / villi arachnoidea*). Sebagian besar *villi*

arachnoidea terdapat di sekitar sinus sagitalis superior dalam *lacunae lateralis*. Cairan serebrospinal memasuki *circulus venosus* melalui villi. Pada orang tua villi tersebut menyusup ke dalam tulang (*foveolae granulares*) dan berinvaginasi ke dalam vena *diploe*. *Cavum subaracnoidea* adalah rongga di antara *arachnoid* dan piamater yang sempit dan terletak di atas permukaan *hemisfer cerebrum*, namun rongga tersebut bertambah lebar di daerah dasar otak. Pelebaran rongga ini disebut *cisterna arachnoidea*, diberi nama menurut struktur otak yang berdekatan. *Cisterna* ini berhubungan secara bebas dengan *cisterna* yang berbatasan dengan rongga *subarachnoid* umum. *Cisterna magna* diakibatkan oleh pelebaran-pelebaran rongga di atas *subarachnoid* di antara *medulla oblongata* dan *hemisphere cerebellum*, *cisterna* ini berhubungan dengan rongga *subarachnoid spinalis*. *Cisterna pontin* yang terletak pada aspek ventral dari pons mengandung arteri basilaris dan beberapa vena. Di bawah cerebrum terdapat rongga yang lebar di antara ke dua lobus temporalis. Rongga ini dibagi menjadi *cisterna chiasmaticus* di atas *chiasma opticum*, *cisterna suprasellaris* di atas *diaphragma sellae*, dan *cisterna interpeduncularis* di antara *peduncle cerebrum*. Rongga di antara lobus frontalis, parietalis, dan temporalis dinamakan *cisterna fissure lateralis (cisterna sylvii)* (Fuller.,2007).

Piamater

Lapisan piamater berhubungan erat dengan otak dan sumsum tulang belakang, merupakan selaput jaringan penyambung yang tipis yang menutupi permukaan otak dan membentang ke dalam *sulcus*, *fissure* dan sekitar pembuluh darah di seluruh otak. Lapisan ini merupakan lapisan dengan banyak pembuluh darah dan terdiri dari jaringan penyambung yang halus serta dilalui pembuluh darah yang berfungsi untuk memberikan nutrisi pada jaringan saraf, dan untuk mencegah masuknya bahan yang merugikan kedalam susunan saraf pusat. Piamater juga membentang ke dalam *fissure transversalis* di bawah *corpus callosum*. Pada daerah ini di

tempat ini pia membentuk *tela choroidea* dari ventrikel *tertius* dan *lateralis*, dan bergabung dengan ependim dan pembuluh-pembuluh darah *choroideus* untuk membentuk *pleksus choroideus* dari ventrikel-ventrikel ini. Pia dan ependim berjalan di atas ventrikel keempat dan membentuk *tela choroidea* di tempat tersebut (Fuller.,2007).



Gambar 1. Anatomi *meninges* (Wiemels.,2010).

II.1.2 Definisi dan Epidemiologi

Meningioma merupakan kelompok neoplasma yang sebagian besar jinak, pertumbuhannya lambat yang berasal dari sel meningotel pada lapisan arakhnoidea. Ada tiga kelompok penting meningioma yang masing-masing berbeda derajat dan perilaku biologiknya (Louis et al.,2016;Perry et all.. 2016). Sel asal meningioma (MECs) adalah komponen seluler dari piamater, arachnoid mater, trabekula dan septa pada ruang subarakhnoid (Ogasawara et all.,2021).

Meningioma merupakan salah satu dari neoplasma terbanyak otak, mencakup 30-35% dari keseluruhan tumor sistem saraf pusat (Domingues et al 2015). Meningioma lebih banyak juga terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki, dengan rasio 2:1 dan insidensi 10,5 kasus per 100.000 perempuan serta 4,8 kasus per 100.000 laki-laki. Derajat II dan III lebih banyak dilaporkan terjadi pada laki-laki (Louis et all.,2016;Patel et all.,2019).

Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) menemukan angka kejadian yang lebih tinggi pada dewasa dibandingkan dengan anak-anak (Ostrom et al.,2015). Penelitian lain pada rumah sakit rujukan di Indonesia juga menunjukkan puncak kejadian meningioma terdapat pada kelompok usia 40–59 tahun (Wahyuhadi.,2018).

II.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Etiologi meningioma belum diketahui secara jelas, namun diketahui radiasi pengion merupakan faktor lingkungan yang jelas diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya meningioma dengan angka kejadian yang lebih tinggi pada anak-anak dan dewasa muda yang terpapar (Louis et al.,2016).

Dari penelitian yang berkembang, telah ditemukan bahwa sejumlah variasi kromosom dan sinyal molekuler abnormal terkait erat dengan terjadinya dan perkembangan keganasan pada meningioma. Sejumlah faktor risiko yang memiliki peran potensial dapat menyebabkan meningioma telah diteliti, antara lain: radiasi ionisasi, genetik dan hormon (Shao et al.,2020; Ogasawara et al.,2021).

Radiasi ionisasi

Radiasi ion merupakan salah satu faktor risiko yang menyebabkan tumor otak. Penelitian mengenai hubungan antara paparan radiasi dan meningioma telah dilakukan selama bertahun-tahun. Proses neoplastik dan perkembangan tumor akibat paparan radiasi disebabkan oleh kerusakan *DNA* yang belum diperbaiki sebelum replikasi *DNA*. Penelitian pada orang yang selamat dari bom atom di Hiroshima dan Nagasaki menemukan bahwa terjadi peningkatan insiden meningioma yang signifikan.²⁹ Pengobatan dengan menggunakan paparan radiasi juga meningkatkan risiko terjadinya meningioma. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi radiasi untuk leukemia limfoblastik dan tinea kapitis memperlihatkan adanya peningkatan risiko terjadinya meningioma terutama dosis radiasi melebihi 30 Gy. Selain itu, paparan

radiasi untuk kepentingan diagnosis juga meningkatkan risiko terjadinya meningioma. Salah satunya adalah penelitian Claus *et al* (2012) yang membuktikan adanya peningkatan risiko yang signifikan terjadinya meningioma setelah mendapatkan dental *X-ray* lebih dari enam kali antara usia 15-40 tahun. Beberapa ciri- ciri untuk membedakan meningioma spontan dengan akibat paparan radiasi adalah usia muda saat didiagnosis, periode latensi yang pendek, lesi multipel, rekurensi yang relatif tinggi, dan kecenderungan meningioma jenis atipikal dan anaplastik.

Genetik

Meningioma merupakan tumor solid pertama yang diketahui memiliki perubahan sitogenetika, yaitu delesi kromosom 22 (Louis *et al.*,2016; Shao *et al.*,2020). Meningioma sering dijumpai pada penderita dengan neurofibromatosis tipe 2 (*NF2*), yaitu kelainan gen autosomal dominan yang jarang dan disebabkan oleh mutasi *germline* pada kromosom 22q12. Pada *meningioma* sporadik dijumpai hilangnya kromosom, seperti 1p,6q,10q,14q dan 18q atau tambahan kromosom seperti 1q,9q,12q,15q,17q dan 20q. Penelitian lain mengenai hubungan antara kelainan genetik spesifik dengan risiko terjadinya meningioma termasuk pada perbaikan *DNA*, regulasi siklus sel, detoksifikasi dan jalur metabolisme hormon. Penelitian terbaru fokus pada variasi gen *CYP450* dan *GST*, yaitu gen yang terlibat dalam metabolisme dan detoksifikasi karsinogen endogen dan eksogen. Namun belum dijumpai hubungan yang signifikan antara risiko terjadinya meningioma dan variasi gen *GST* atau *CYP450*. Penelitian lain yang berfokus pada gen *suppressor* tumor *TP53* juga tidak menunjukkan hubungan yang signifikan (Louis *et al.*,2016; Shao *et al.*,2020).

Hormon

Hubungan antara hormon dan meningioma telah dibuktikan oleh beberapa penelitian, termasuk data meningkatnya penderita tumor ini

pada wanita dibandingkan pada pria (2:1). Dijumpai adanya estrogen, progesteron, dan reseptor androgen pada beberapa meningioma, adanya hubungan antara kanker payudara dengan risiko meningioma, perubahan ukuran meningioma yang semakin membesar pada fase luteal dari siklus menstruasi dan siklus kehamilan, dan adanya proliferasi *in vitro* pada sel meningioma yang di kultur setelah terpapar dengan estrogen, merupakan bukti bahwa meningioma dipengaruhi oleh hormon (Wohrer.,2013; Louis et al.,2016).

II.1.4 Klasifikasi WHO

Berdasarkan klasifikasi WHO tahun 2020, meningioma dibagi menjadi 15 subtipe pada 3 derajat berdasarkan histopatologik. Klasifikasi tersebut berhubungan dengan risiko terjadinya rekurensi dan kelangsungan hidup serta memiliki pengaruh yang besar terhadap sasaran pengobatan (Louis et al.,2016).

Subtipe meningioma berdasarkan derajatnya yaitu: Jinak (*Benign* : derajat 1), Atipikal (*Atypical*: derajat 2), dan Ganas (*Malignant* : derajat 3). Menurut histopatologinya, meningioma derajat 1 diklasifikasikan sebagai *meningothelial* meningioma, *fibrous* (fibroblastik) meningioma, transisional meningioma, *psammomatous* meningioma, *angiomatous* meningioma, *mikrocystic* meningioma, sekretorik meningioma, *lymphoplasmacyte-rich* meningioma, metaplastik meningioma; Meningioma derajat 2 diklasifikasikan sebagai *chordoid* meningioma, *clear-cell* meningioma, *atypical* meningioma; Meningioma derajat 3 diklasifikasikan sebagai *papillary* meningioma, *rhabdoid* meningioma, anaplastik meningioma. Berdasarkan pembagian klasifikasi ini, subtipe meningioma yang paling sering adalah *meningothelial*, fibroblastik, dan transitional. Adapun subtipe meningioma dapat dilihat pada Gambar 1.

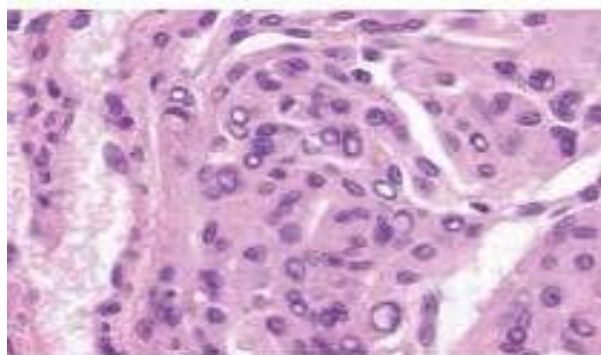
Subtypes of meningioma

Meningothelial meningioma
Fibrous meningioma
Transitional meningioma
Psammomatous meningioma
Angiomatous meningioma
Microcystic meningioma
Secretory meningioma
Lymphoplasmacyte-rich meningioma
Metaplastic meningioma
Chordoid meningioma
Clear cell meningioma
Rhabdoid meningioma
Papillary meningioma
Atypical meningioma
Anaplastic (malignant) meningioma

Gambar 2. Subtipe meningioma berdasarkan WHO tahun 2020

***Meningothelial* meningioma**

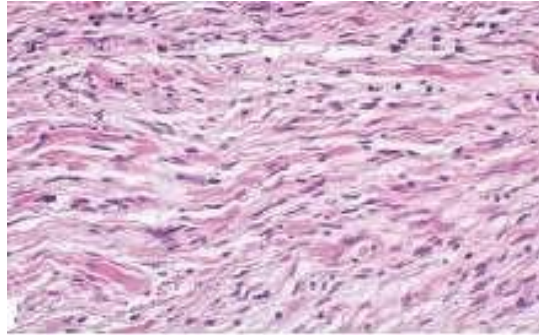
Pada varian ini sel tumor membentuk lobulus, sebagian dibatasi oleh septa kolagen yang tipis. Seperti sel arakhnoid normal, sel tumor sebagian besar seragam, dengan bentuk inti oval dan kromatin halus dengan penjernihan di inti. Bentuk *whorl* dan *psammoma bodies* tidak umum di jumpai pada *meningothelial* meningioma, tetapi jika dijumpai bentuknya kurang jelas dibandingkan pada varian transisional, *fibrous* dan *psammomatous* meningioma (Louis et al, 2016).



Gambar 3. *Meningothelial* meningioma yang menunjukkan bentuk *whorl* dengan inklusi intranuklear yang khas (*dikutip* dari WHO 2020)

Fibrous (fibroblastic) meningioma

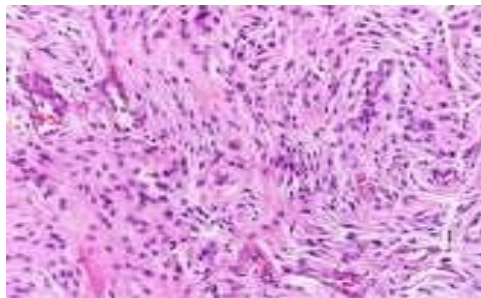
Meningioma varian ini terdiri dari sel-sel spindel yang berbentuk paralel *storiform* dengan matriks yang kaya kolagen. Pembentukan *whorl* dan *psammoma bodies* jarang terjadi. Gambaran inti memiliki karakteristik yang sama seperti *meningothelial meningioma* yang sering juga ditemukan pada fokus-fokus tertentu. Sel-sel tumor membentuk fasikula yang lebar, dengan jumlah kolagen antar sel yang bervariasi. Dalam beberapa kasus, endapan kolagen bisa menonjol (Louis et al.,2016).



Gambar 4. *Fibrous (fibroblastic) meningioma* dengan fasikulus paralel yang dibentuk oleh sel fibroblastik (dikutip dari WHO.2020).

Transitional (mixed) meningioma

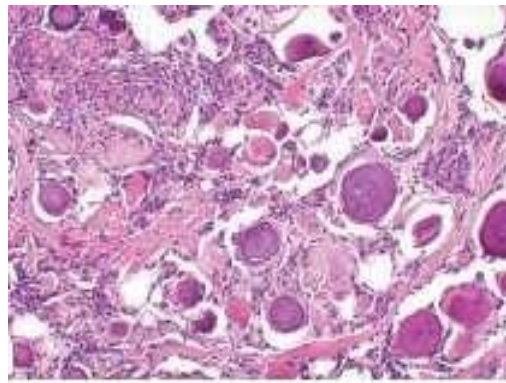
Varian ini memiliki gambaran dengan pola *meningothelial meningioma* dan *fibrous meningioma*, serta gambaran transisi antara kedua pola tersebut. Pada varian ini juga dijumpai gambaran lobular dan *fasciculus* dengan pola *whorl*, dijumpai juga *psammoma bodies* (Louis et al.,2016)



Gambar 5. *Transitional (mixed) meningioma*. Sel Meningothelial dengan gambaran fibroblastik.

***Psammomatous* meningioma**

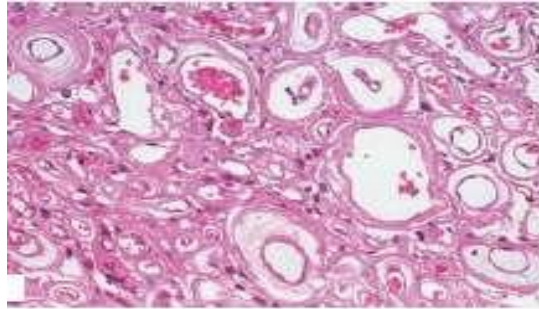
Varian ini memiliki gambaran *psammoma bodies* dominan yang dihasilkan oleh sel-sel tumor. *Psammoma bodies* saling berhimpitan sehingga membentuk massa kalsifikasi dan kadang-kadang tulang. Sel-sel neoplastik dari varian ini biasanya menunjukkan gambaran transisi dengan pembentukan *whorl*. Beberapa tumor hampir sepenuhnya menunjukkan gambaran *psammoma bodies*, sehingga keberadaan sel *meningothelial* menjadi sulit ditemukan. *Psammomatous meningioma* biasanya terjadi pada area tulang belakang toraks dan pada wanita dewasa (Louis et al.,2016)



Gambar 6. *Psammomatous* meningioma. Dijumpai banyak kalsifikasi *psammoma bodies* dan komponen *meningothelial* yang menonjol (dikutip dari WHO.2020).

***Angiomatous* meningioma**

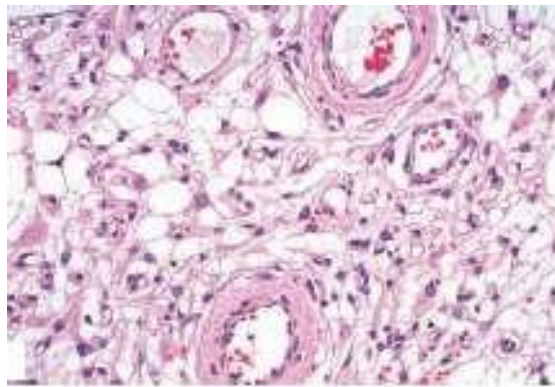
Varian ini didominasi oleh pembuluh darah yang lebih banyak dari pada sel-sel tumor. Gambaran pembuluh darah bisa kecil atau menengah, berdinding tipis atau tebal. Sebagian kecil dengan dinding dengan hialinisasi yang mencolok. Tampak juga sel-sel dengan inti atipia, tetapi secara histologis dan klinis varian ini jinak. Diagnosa bandingnya adalah malformasi vaskular dan hemangioblastoma kapiler, tergantung pada penonjolan pembuluh darah dan sel *non-meningothelial* dari sel-sel tumor (Louis et al.,2016).



Gambar 7. *Angiomatous* meningioma. Dijumpai proliferasi pembuluh darah yang diselingi oleh sel-sel tumor *meningothelial* yang kecil (dikutip dari WHO.2020).

Microcystic meningioma

Varian ini ditandai dengan sel-sel yang kecil, memanjang seperti gambaran *microcystic* yang mengandung cairan musin pucat dan eosinofilik. Sel pleomorfik bisa banyak terlihat tapi *microcystic meningioma* biasanya jinak (Louis et al.,2016)

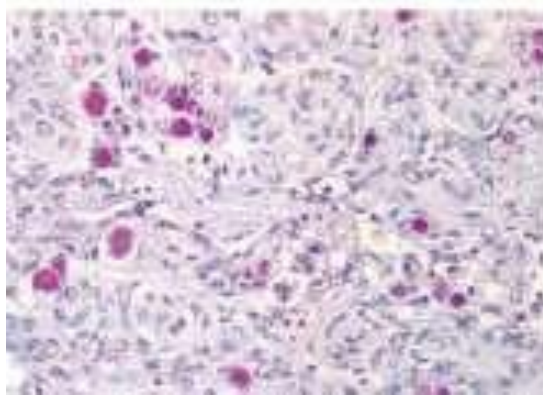


Gambar 8. *Microcystic* meningioma (dikutip dari WHO.2020).

Secretory meningioma

Ciri khas dari varian ini adalah adanya diferensiasi epitel pada fokus tertentu dalam bentuk lumina intraseluler yang jika diwarnai dengan PAS akan positif, dan adanya sekresi eosinofilik. Struktur ini dikenal sebagai *pseudo psammoma bodies*, yang memperlihatkan immunoreaktif untuk antigen *Carcinoembryonic (CEA)* sedangkan sel tumor sekitarnya akan menunjukkan *CEA* dan *cytokeratin* positif.

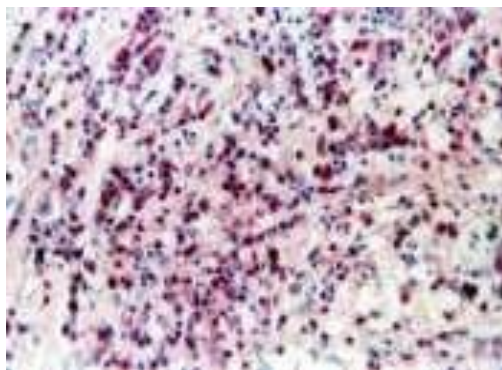
Meningioma sekretori mungkin terkait dengan tingkat *CEA* dalam darah, yang akan menurun rendah dengan reseksi dan meningkat jika ada kekambuhan. Sel mast juga dijumpai pada varian ini (Louis et al.,2016).



Gambar 9. *Secretory* meningioma (dikutip dari WHO 2020).

***Lymphoplasmacyte-rich* meningioma**

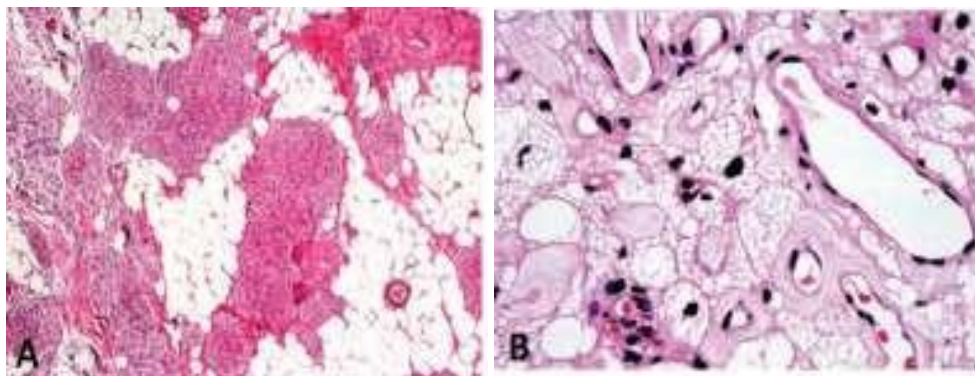
Varian ini menunjukkan gambaran meningioma dengan infiltrat inflamasi kronis yang lebih banyak dari pada komponen meningothelial. *Lymphoplasmacytic-rich* meningioma adalah varian yang sangat langka. Keberadaannya sebagai entitas klinikopatologi yang berbeda masih kontroversial, karena perilakunya sering menyerupai sebuah proses inflamasi. Dalam beberapa kasus keadaan klinis yang dilaporkan adalah kelainan hematologis sistemik, termasuk hiperglobulinemia dan anemia refrakter besi (Louis et al.,2016).



Gambar 10. *Lymphoplasmacyte-rich* meningioma (dikutip dari WHO 2020).

Metaplastic meningioma

Varian meningioma ini memiliki gambaran yang menunjukkan adanya komponen mesenkimal termasuk tulang, tulang rawan, *lipomatous*, *myxoid* atau jaringan *xanthomatous*. Gambaran ini bisa terlihat tunggal atau dalam kombinasi. Keterangan mengenai temuan intra-operatif diperlukan untuk membedakan meningioma keras dengan meningioma yang disertai invasi tulang (Louis et al.,2016).



Gambar 11. A. *Metaplastic /lipomatous* meningioma.
B. *Metaplastic/xanthomatous* meningioma (dikutip dari WHO.2020)

Chordoid meningioma

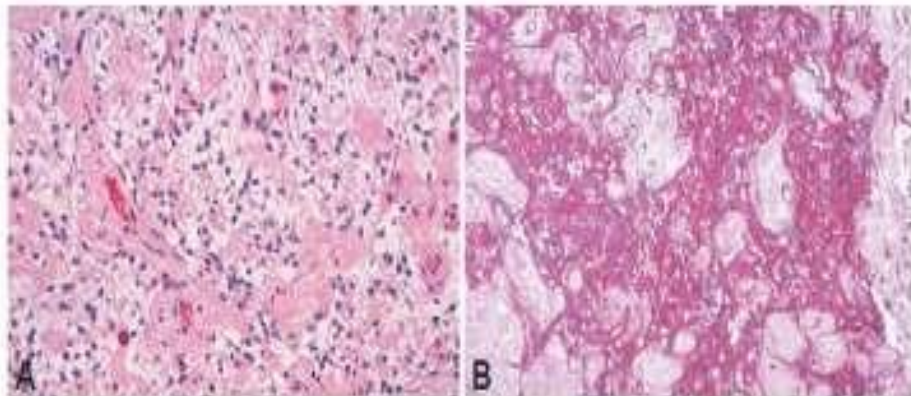
Varian meningioma ini didominasi oleh jaringan histologi yang mirip dengan *Chordoma*. Tampak gambaran pola trabekula dari sel-sel dengan sitoplasma eosinofilik, di jumpai juga sel-sel yang mengalami vakuolisasi dengan latar belakang musin yang berlimpah. Daerah *chordoid* sering diselingi oleh jaringan meningioma yang banyak. Infiltrasi sel-sel radang kronis yang merata terlihat menonjol. Makroskopis *chordoid* meningioma biasanya besar, jika tumornya supratentorial dengan reseksi subtotal maka tingkat kekambuhannya tinggi (WHO derajat 2). Keadaan klinis penderita jarang menunjukkan kondisi hematologis terkait, seperti penyakit *Castleman* (Louis et al.,2016)



Gambar 12. *Chordoid* meningioma (dikutip dari WHO 2020).

Clear cell meningioma

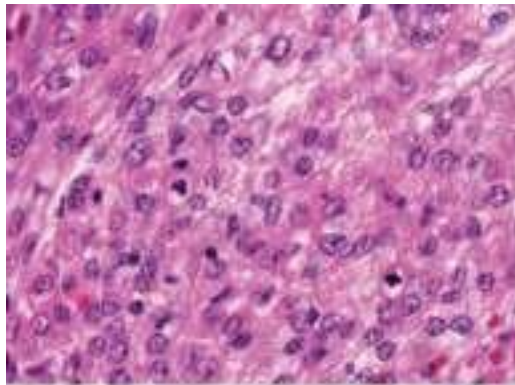
Varian meningioma ini terdiri dari sel poligonal dengan sitoplasma yang jernih, *glikogen-rich*, proliferasi pembuluh darah dan kolagen interstitial. Varian ini sangat langka, dengan pewarnaan *PAS* akan menunjukkan hasil yang positif, terwarnai pada sitoplasma karena adanya akumulasi glikogen. Gambaran klasik dari meningioma yaitu ; pembentukan *whorl* tidak begitu jelas dengan atau tidak disertai *psammoma boddies*. *Clear cell* meningioma menunjukkan perilaku yang agresif termasuk angka kekambuhan yang tinggi (*WHO* derajat 2) (Louis et al.,2016)



Gambar 13 *Clear cell* meningioma yang menunjukkan A. sel tumor dengan sitoplasma yang jernih. B. sitoplasma *glycogen-rich* ,dengan pewarnaan *PAS*. (dikutip dari WHO 2020).

Atypical meningioma

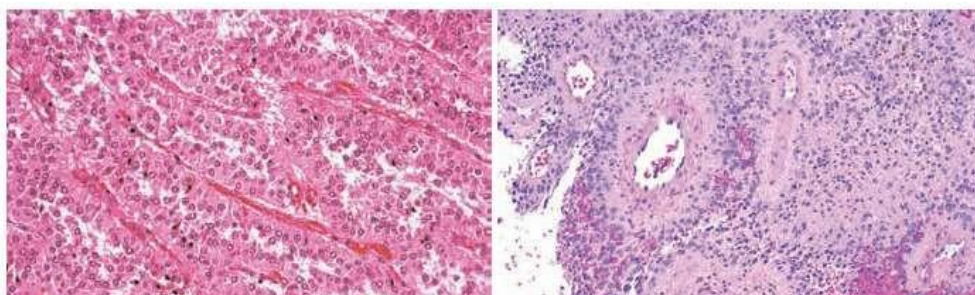
Varian meningioma ini menunjukkan peningkatan mitosis, atau dijumpai tiga atau lebih dari gambaran histologi berikut : selularitas meningkat, sel kecil dengan inti besar, *N/C* rasio meningkat, anak inti menonjol, pola pertumbuhan seperti lembaran-lembaran, dan fokus nekrosis. Peningkatan mitosis didefinisikan sebagai 4 atau lebih mitosis per 10 lapangan pandang besar (40x). Kriteria di atas telah terbukti berhubungan dengan tingkat kekambuhan yang tinggi. *Atypical* meningioma memiliki indeks *MIB-1* yang tinggi, sesuai klasifikasi histologis *WHO* derajat 2 (Louis et al.,2016).



Gambar 14. *Atypical* meningioma dengan aktifitas mitosis yang mudah di jumpai (dikutip dari *WHO* 2020).

***Papillary* meningioma**

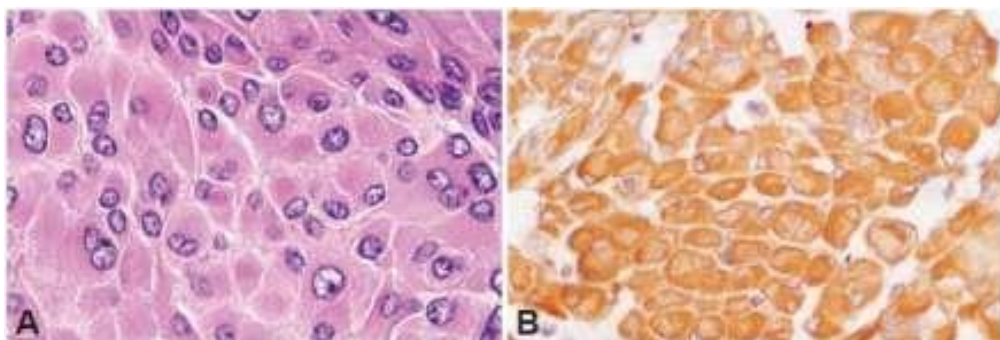
Varian meningioma ini sangat langka. Pada varian ini dijumpai pola *pseudopapillary* perivaskular yang terdiri dari sebagian besar sel-sel tumor. Adanya pola tersebut sering meningkatkan angka kekambuhan. *Papillary* meningioma cenderung terjadi pada anak muda, termasuk anak-anak. Invasi otak dijumpai pada 75% kasus; kekambuhan 55% kasus; metastasis 20% kasus (sebagian besar pada paru-paru). Secara klinis varian ini agresif sehingga diklasifikasikan sebagai *WHO* derajat 3 (Louis et al.,2016)



Gambar 15. A. *Papillary* meningioma dengan pola papiler dan stroma kolagen. B. *Papillary* meningioma yang menunjukkan *pseudopapillae* dan *perivascular pseudorosettes* (dikutip dari WHO 2020).

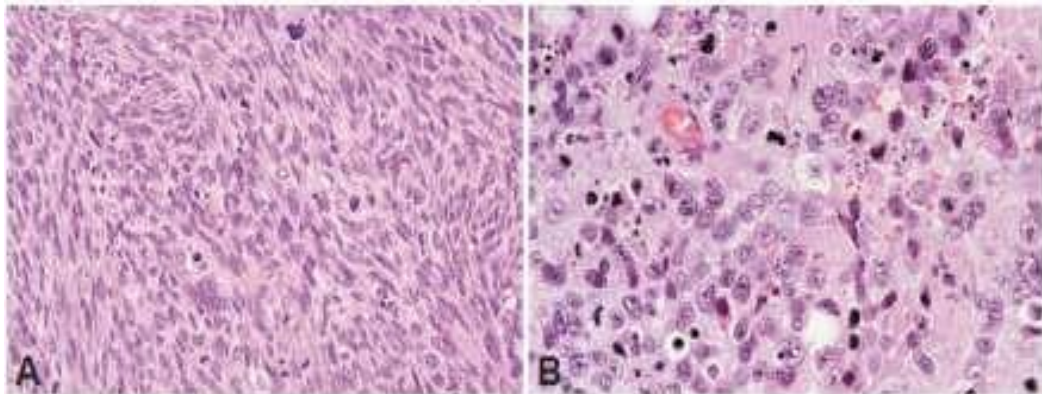
***Rhabdoid* meningioma**

Sebuah tumor yang jarang, didominasi oleh sel *rhabdoid* yang berpola lembaran, yaitu sel-sel yang bulat dengan inti eksentrik, kromatin kasar, anak inti menonjol, sitoplasma eosinofilik, bentuk fibril *whorly* atau padat. Sel *rhabdoid* seperti mirip dijelaskan dalam tumor di jaringan lain, terutama di ginjal dan atipikal *teratoid/rhabdoid* tumor otak. Sel *rhabdoid* berhubungan dengan rekurensi tumor. Kebanyakan meningioma *rhabdoid* memiliki indeks proliferasi yang tinggi dan gambar histologis yang menunjukkan keganasan. Beberapa patolog menggabungkan arsitektur *papillary* dengan sitologi *rhabdoid*. *Rhabdoid* meningoma secara klinis menunjukkan perilaku agresif sehingga sesuai dengan WHO derajat 3 (Louis et al.,2016).



Gambar 16. *Rhabdoid meningioma* dengan inti eksentrik, anak inti menonjol, sitoplasma eosinofilik, dan *paranuclear inclusions*. B. Pewarnaan *vimentin*. (dikutip dari WHO 2020).

Anaplastic (malignant) meningioma



Gambar 17. A. *Anaplastic (malignant)* meningioma dengan bentuk seperti sarkoma, mitosis mudah dijumpai. B. Tidak menunjukkan bentuk jaringan meningioma dan dijumpai mitosis (dikutip dari *WHO* 2020).

II.1.5 Karakteristik Molekuler

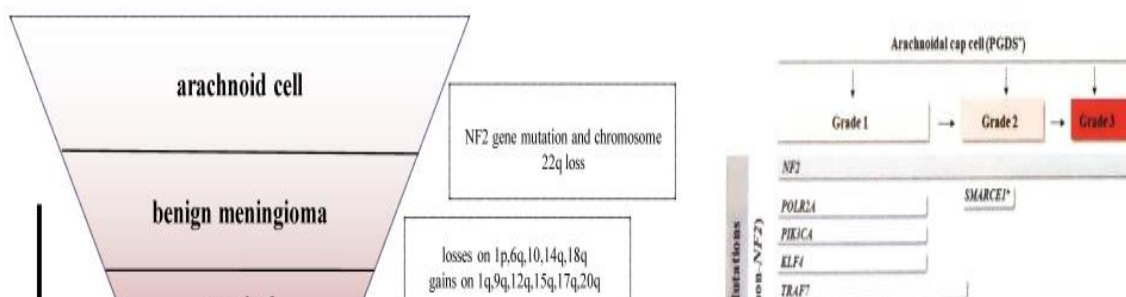
Selama dekade terakhir data yang mencakup genomik dan epigenomik yang terkait dengan meningioma telah digunakan untuk mengidentifikasi biomarker genetik yang dapat memprediksi perilaku tumor dan prognosis.

Sitogenetika

Ketidastabilan kromosom telah berulang kali terbukti menjadi salah satu perubahan molekular paling sering untuk kekambuhan dan prognosis tumor. Akumulasi penyimpangan sitogenetik berkorelasi dengan peningkatan derajat tumor dan agresifitas, dengan meningioma derajat tinggi (atipikal dan anaplastik) menunjukkan peningkatan profil sitogenetik kompleks dibanding meningioma jinak. Meningioma derajat tinggi yang sporadis dan meningioma jinak yang kambuh dan berkembang menjadi meningioma derajat yang lebih tinggi pada awalnya menunjukkan jumlah penyimpangan sitogenetik yang lebih tinggi. Jumlah penyimpangan sitogenetik ini juga sangat terkait dengan risiko kekambuhan. Kelebihan kromosom 1q, 9q, 12q, 15q, 17q dan 20q serta kehilangan 1p, 4p, 6q, 9p, 10, 14q, 18q dan 22q telah dicatat. Kehilangan kromosom 22q yang merupakan tempat dari gen neurofibromatosis tipe 2 (NF2) merupakan

kelainan kromosom yang paling umum dan ditemukan hingga di atas 80% dari meningioma. Pada meningioma derajat 1 selain hilangnya 22q tidak ada perubahan yang konsisten dan biasanya stabil pada tingkat sitogenetik. Kehilangan 1p adalah kelainan kedua terbanyak dan terkait dengan perkembangan tumor dan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi. Gen yang terlibat pada kromosom termasuk TP73, CDKN2C, RAD54, EPB41, GADD45A dan ALPL. Hilangnya 14q adalah kelainan ketiga yang paling sering dan merupakan prediktor kekambuhan tumor, perkembangan tumor dan nampak pada meningioma derajat tinggi. Gen yang tidak aktif pada 14q ini adalah anggota keluarga NDRG2 dan gen 3 yang diekspresikan secara maternal (MEG3) yang saat ini berhubungan dengan prognosis yang buruk. Kombinasi hilangnya 1p dan 14q terbukti menjadi faktor prognostik independen untuk derajat WHO dan dikaitkan dengan kekambuhan dini dan perkembangan tumor.

Hilangnya kromosom 9p sering ditemukan pada meningioma anaplastik dan jarang pada meningioma jinak maupun atipikal, dan memprediksi kelangsungan hidup yang pendek dan prognosis yang buruk. Gen pada kromosom 9p adalah gen supresor tumor Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A), p14ARF, dan Cyclin-dependent kinase inhibitor 2b (CDKN2B). Amplifikasi 17q juga lebih sering ditemukan pada meningioma anaplastik. Kehilangan 1p, 14q, dan 22q sering muncul lebih banyak pada tumor berulang dan progresif daripada tumor derajat tinggi de novo. Secara keseluruhan, hilangnya 1p, 6q, 14q, dan 18q serta penambahan 1q secara signifikan terkait dengan kekambuhan meningioma.



Gambar 18. Abnormalitas kromosom, model tumorigenesis dan progresi pada meningioma (Shao et al., 2020; Perry et al., 2016., Louis et al., 2020).

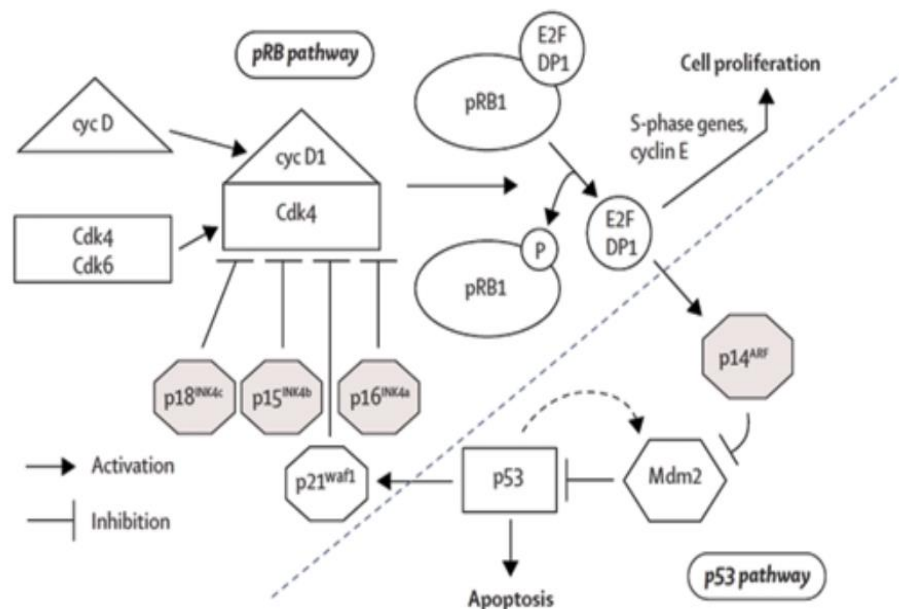
Perubahan jalur persinyalan pada meningioma

Saat ini, diketahui bahwa sebagian besar perubahan genetik berdampak pada satu atau lebih banyak jalur persinyalan yang terlibat secara berulang dalam kanker. Persinyalan yang paling relevan dan sering diubah jalur di meningioma ditinjau di bagian berikut ini : (Domingues et al., 2015 ; Choy et al., 2016)

1. p53/pRB pathway dan dampaknya pada disregulasi siklus sel

RB memiliki peran sentral dalam penghambatan kemajuan siklus sel di pos pemeriksaan fase G1/S. Secara singkat, RB mengikat (dan menghambat) faktor transkripsi E2F. Setelah ekspresi cyclin D diregulasi (misalnya oleh rangsangan mitogenik) akan mengikat baik Cdk4 atau Cdk6, dan memfosforilasi RB; Fosforilasi RB menginduksi pelepasan dari faktor E2F aktif yang mengarah ke transkripsi gen yang penting untuk transisi dari fase G1 ke S. p16INK4a dan p15INK4b mencegah masuknya fase S dengan menghambat kompleks Cdk4/cyclin D. Pada gilirannya, jalur p53 bertindak sebagai penghambat umpan balik jalur RB, dengan menginduksi

penghentian siklus sel, perbaikan DNA dan apoptosis dalam kasus aktivasi jalur RB yang menyimpang. Jalur RB dan p53 terhubung melalui p14ARF. Pelepasan faktor transkripsi E2F diikuti fosforilasi RB, juga menginduksi transkripsi p14ARF, yang merangsang aktivitas p53 melalui regulasi negatif dari proto onkogen MDM2 (murine double minute protein 2). Disregulasi kedua jalur ini pada meningioma derajat tinggi sering dikaitkan dengan hilangnya p16INK4a, p15INK4b dan p14ARF, meningkatkan proliferasi sel dan perkembangan tumor. Selain itu, bukti-bukti menunjukkan bahwa hipermetilasi terkait hilangnya fungsi RB, ekspresi berlebih dari gen/protein MDM2 dan hilangnya ekspresi MEG3 (suatu anti-proliferative tumor supressor) yang menginduksi aktivasi p53 dengan efek transkripsi) pada meningioma derajat yang lebih tinggi, lebih lanjut mungkin berkontribusi pada disregulasi kedua jalur terkait siklus sel selama perkembangan meningioma.



Gambar 19. p53/pRB Pathway (Choy et al., 2011)

2. Faktor pertumbuhan dan loop autokrin

Beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan ekspresi beberapa faktor pertumbuhan, dan aktivasi loop autokrin, yang bertindak sebagai sinyal ekstra dan intraseluler yang menginduksi pertumbuhan tumor, migrasi sel, dan angiogenesis, sebagian besar melalui MAPK dan PI3K / Akt jalur sinyal. Antara lain, faktor pertumbuhan BB yang diturunkan dari trombosit (PDGF-BB) dan reseptor PDGFR- β sering diekspresikan secara berlebihan pada meningioma (biasanya levelnya lebih besar pada derajat tinggi dibanding rendah), yang mengarah ke proliferasi sel meningioma melalui loop autokrin dan/atau parakrin.

3. Jalur Pensinyalan MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) dan PI3K/AKT (Phosphatidylinositol 3-Kinase)

Kedua jalur ini terlibat dalam beberapa proses seluler (misalnya diferensiasi, pertumbuhan, dan apoptosis) yang terkait dengan patogenesis meningioma, terutama pada tumor yang menunjukkan deregulasi proliferasi sel. MAPK adalah protein kinase spesifik serin/treonin intraseluler yang diaktifkan oleh rangsangan ekstraseluler (misalnya, sinyal mitogen), yang mengarah ke aktivasi berurutan dari kinase kaskade dipicu oleh jalur Ras/Raf-1/MEK-1/MAPK/ERK dan yang pada akhirnya, mengarah ke fosforilasi / aktivasi faktor transkripsi dalam nukleus. PI3K adalah keluarga dari enzim transduser sinyal intraseluler yang memfosforilasi fosfolipid inositol. Aktivasi PI3K menghasilkan fosforilasi/aktivasi PKB/Akt dan selanjutnya p70S6K, yang merupakan elemen kunci efek peningkatan pertumbuhan sel dari jalur ini.

4. Jalur Pensinyalan PLC γ /PKC-calcium

Reseptor tirosin kinase juga mengaktifkan fosfolipase C- γ 1 (PLC- γ 1), yang mengarah ke hidrolisis PIP₂ (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate) menjadi dua second messenger aktif intraseluler: IP₃ (inositol 1,4,5-trifosfat) dan 1,2-DAG (1,2-diasilgliserol). DAG mengaktifkan protein kinase C (PKC), yang memasuki nukleus dan mengaktifkan faktor transkripsi, menghasilkan proliferasi sel dan penghambatan apoptosis. Aktivasi EGFR kinase dalam sel meningioma selanjutnya mengaktifkan PLC- γ 1 dan

meningkatkan aktivitas katalitiknya, yang mengarah ke mekanisme yang mendorong pertumbuhan sel meningioma; bukti tambahan menunjukkan bahwa ekspresi PLC γ tidak berbeda secara signifikan antara meningioma dengan derajat histopatologi yang berbeda. Pada gilirannya, IP3 memediasi pelepasan kalsium dari simpanan intraseluler mengakibatkan peningkatan kalsium sitosol bebas. Menariknya, Antagonis saluran kalsium dapat memblokir secara primer *in vitro* pertumbuhan sel meningioma setelah stimulasi dengan EGF dan PDGF, serta pertumbuhan meningioma *in vivo* pada tikus percobaan dengan meningioma subkutan; mekanisme spesifik yang terlibat dalam blokade yang dimediasi IP3 pada jalur pensinyalan kalsium intraseluler pada meningioma, masih layak untuk diteliti lebih lanjut.

5. Jalur Pensinyalan Cyclooxygenase-2 (COX-2)

Fosfolipase A2 (PLA2)- jalur pensinyalan siklooksigenase (COX) juga baru-baru ini diselidiki pada meningioma. COX-2 adalah enzim yang berfungsi sebagai pembatas laju untuk sintesis prostaglandin dari asam arakidonat. Prostaglandin (misalnya PGE₂) adalah mediator dari beberapa proses seluler penting seperti pertumbuhan sel, proliferasi, angiogenesis, penekanan apoptosis, dan peradangan. Biasanya, tingkat sitoplasma asam arakidonat relatif rendah, yang membatasi produksi prostaglandin. Namun, perubahan kadar asam arakidonat dan COX-2 ekspresi berlebih telah dikaitkan dengan pertumbuhan kanker dan perkembangan, mungkin didorong oleh jalur pensinyalan seperti yang melibatkan faktor pertumbuhan dan jalur MAPK. Sebagai catatan, kadar asam arakidonat yang tinggi, peningkatan produksi prostaglandin, serta overekspresi COX2, semuanya telah dilaporkan di meningioma. Selain itu, ekspresi COX-2 telah berkorelasi dengan tingkat invasi yang lebih besar ke otak atau jaringan lunak yang berdekatan, kekambuhan tumor, indeks pelabelan MIB-1 yang lebih tinggi dan level VEGF menunjukkan kemungkinan adanya peran penting dalam perkembangan dan pertumbuhan meningioma.

6. Jalur Pensinyalan mTOR (Mammalian Target of Rapamycin)

Studi terbaru telah menemukan target mamalia dari rapamycin (mTOR) juga terlibat dalam jalur pensinyalan yang terkait dengan tumorigenesis meningioma. mTOR adalah protein kinase yang dapat diekspresikan dalam dua kompleks yang berbeda (mTORC1 dan mTORC2). mTORC1 mengatur pertumbuhan sel dengan merangsang peningkatan translasi dan sintesis protein melalui fosforilasi dari p70S6K dan 4EBP1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1) protein efektor; pada gilirannya, mTORC2 langsung memfosforilasi Akt, langkah yang diperlukan untuk aktivasi sepenuhnya. Baru-baru ini, merlin telah diidentifikasi sebagai regulator negatif mTORC1 dan telah menunjukkan bahwa level mTORC1 meningkat pada tumor yang berasal dari pasien dengan penyakit NF2 dan dalam fibroblas dari model tikus yang kekurangan NF2. Dengan demikian, aktivasi mTORC1 telah dikaitkan dengan pertumbuhan meningioma, dan inhibitor mTORC1 telah terbukti menekan pertumbuhan meningioma pada model tikus. Namun, mekanisme yang tepat melalui merlin mana yang menghambat mTORC1 masih belum jelas.

7. Jalur Wnt/ β -Catenin

Jalur wnt/ β -catenin juga telah terlibat dalam perkembangan meningioma, dengan mengubah ekspresi beberapa gennya. Jadi, awal studi berdasarkan profil ekspresi gen microarray mengidentifikasi peningkatan ekspresi gen seperti CTNNB1, CDK5R1, ENC1 dan CCND. Selanjutnya, Pecina Slaus et al. melaporkan LOH dari E-cadherin (CDH1) dan tumor adenomatous polyposis coli (APC) gen penekan pada sekitar sepertiga dan setengah dari kasus, masing-masing. Downregulation ekspresi E-cadherin pada meningioma agresif dan invasif secara klinis telah dijelaskan dalam hubungannya dengan upregulasi dan lokalisasi nuklir/perinuklear dari β catenin, menunjukkan peran penting untuk Jalur WNT / catenin dalam tumorigenesis meningioma. Hilangnya Merlin akan memicu hilangnya contact inhibition dan aktivasi Wnt/ β -catenin signaling, dimana terjadi translokasi β -catenin ke nukleus dan ekspresi intracelluler growth-associated protein seperti c-myc dan cyclin D1.

8. Notch signaling pathway

Jalur pensinyalan Notch terlibat dalam pensinyalan ekstraseluler-ke-intraseluler melalui notch1-4 protein transmembran. Protein ligan berikatan dengan bagian ekstraseluler dari protein Notch, menghasilkan pembelahan proteolitik dan pelepasan bagian intraseluler yang ditranslokasi ke nukleus dan memulai ekspresi hairy/enhancer of split (HES) bagian dari regulator transkripsi. Cuevas dkk. secara komparatif menganalisis GEP normal/reaktif meninges dan meningioma dengan semua gambaran histopatologi, dan menunjukkan potensi keterlibatan jalur sinyal notch pada meningioma. Jadi, HES1 ekspresi meningkat di semua derajat meningioma dan itu berkorelasi dengan peningkatan ekspresi notch1, notch2, dan ligan.

9. Hedgehog/PTCH signalling pathway

Ketika Hh mengikat Patch receptor (PTCH), protein transmembran yang dihaluskan (SMO) adalah diaktifkan dan memulai kaskade pensinyalan yang menghasilkan aktivasi faktor transkripsi GLI (mis. GLI1 dan GLI2) dan transkripsi gen yang selanjutnya terlibat dalam pertumbuhan sel, proliferasi, angiogenesis, remodeling matriks, dan homeostasis sel induk. Baru-baru ini, Laurendeau et al. telah menganalisis pola ekspresi mRNA gen terkait jalur 32 Hh pada 36 kasus meningioma dan menemukan peningkatan level 16 gen terlibat dalam aktivasi jalur Hh (misalnya SMO, GLI1, GLI2, GLIS2, FOXM1, IGF2 dan SPP1) dan sel pertumbuhan, bersama dengan penurunan ekspresi 7 gen yang terlibat dalam penghambatan jalur Hh (mis penekan tumor PTCH1).

Berdasarkan semua yang telah dijelaskan di atas, saat ini diketahui bahwa meningioma adalah tumor yang heterogen secara sitogenetik. Akibatnya, selama beberapa dekade sekarang, upaya telah dilakukan untuk mengklasifikasikan meningioma berdasarkan sitogenetik. Klasifikasi sitogenetik pertama dan model sitogenetik dari perkembangan meningioma diusulkan pada 1990-an. Weber dkk mengusulkan perubahan model genomik yang terkait dengan perkembangan meningioma berdasarkan

pada analisis hibridisasi genomik komparatif (CGH) dari tumor dengan derajat yang berbeda. Belakangan, Ketter dkk dan Zang dkk membagi meningioma menjadi empat subkelompok berdasarkan temuan sitogenetik mereka:

Kelompok 0, termasuk meningioma dengan set kromosom diploid normal

Kelompok 1, terdiri dari tumor dengan monosomi 22 sebagai satu-satunya perubahan sitogenetik

Kelompok 2, terdiri dari tumor yang menunjukkan hipodiploidi dengan hilangnya autosom tambahan

Kelompok 3 termasuk meningioma dengan penghapusan lengan pendek kromosom 1, berhubungan dengan penyimpangan kromosom lain seperti hilangnya kromosom 22. (Perry et al.,2016 ; Domingues et al.,2015).

II.I.6 Lokasi Presentasi dan Gejala Klinik

Lokasi Presentasi

Meningioma paling sering terlihat di area berikut: konveks (lateral belahan bumi) (20–37%); parasagittal (area hemisfer medial) (13–22%) (termasuk falcine meningioma (5%)); tulang belakang (7-12%); dasar tengkorak (43–51%); frontobasal (10–20%); sfenoid dan fossa kranial tengah (9–36%); fossa posterior (6-15%); tentorium cerebelli (2-4%); konveks serebelar (5%); sudut cerebellopontine (2-11%); foramen magnum (3%); dan petroclival (<1–9%); intraventricular (1-5%); orbita (<1–2%); dan lokasi ektopik (<1%).

Location	Frequency (%)
Convexity	20–37%
Parasagittal (<i>NF2</i>)	13–22%
• Falcine (<i>NF2</i>)	5%
Spine (<i>AKT1</i>)	7–12%
Skull Base	43–51%
• Frontobasal (<i>TRAF7, AKT1, POLR2A, PIK3CA, SMO</i>)	10–20%
• Sphenoid and Middle Cranial Fossa (<i>TRAF7, AKT1, PIK3CA</i>)	9–36%

Tabel 1. Lokasi meningioma terkaitan dengan mutasi.

Tanda dan gejala

Presentasi meningioma seringkali tidak spesifik, tetapi lokasi dan kompresi dari otak dan struktur vaskular yang berdekatan dapat menyebabkan defisit neurologis fokal (termasuk defisit saraf kranial). Gejala yang biasa terlihat adalah sebagai berikut: sakit kepala (33,3–36,7%), defisit saraf kranial fokal (28,8–31,3%), kejang (16,9–24,6%), perubahan kognitif (14,4%), kelemahan (11,1%), vertigo/pusing (9,8%), ataksia/perubahan gaya berjalan (6,3%), nyeri/perubahan sensorik (5,6%), proptosis (2,1%), sinkop (1,0%), dan asimtomatik (9,4%) (Ogasawara et al., 2021)

II.I.7 Diagnosis

Diagnosis tentatif awal meningioma dapat dibuat melalui resonansi magnetik imaging (MRI) atau computed tomography (CT) dengan kontras pada pasien dengan kontraindikasi untuk MRI. Brain imaging dengan menggunakan contrast-enhanced CT dan MRI biasanya tampak sebagai

tumor soliter yang menempel pada duramater, serta menyangat kuat dengan pemberian kontras. Pemeriksaan tersebut merupakan metode yang sering digunakan untuk mendiagnosis, monitoring dan evaluasi pasca tindakan. Verifikasi histologis membantu menyingkirkan diagnosis lain seperti metastasis. (PNPK Tumor Otak., 2019 ; Ogasawara et al., 2021).

II.I.8 Penatalaksanaan

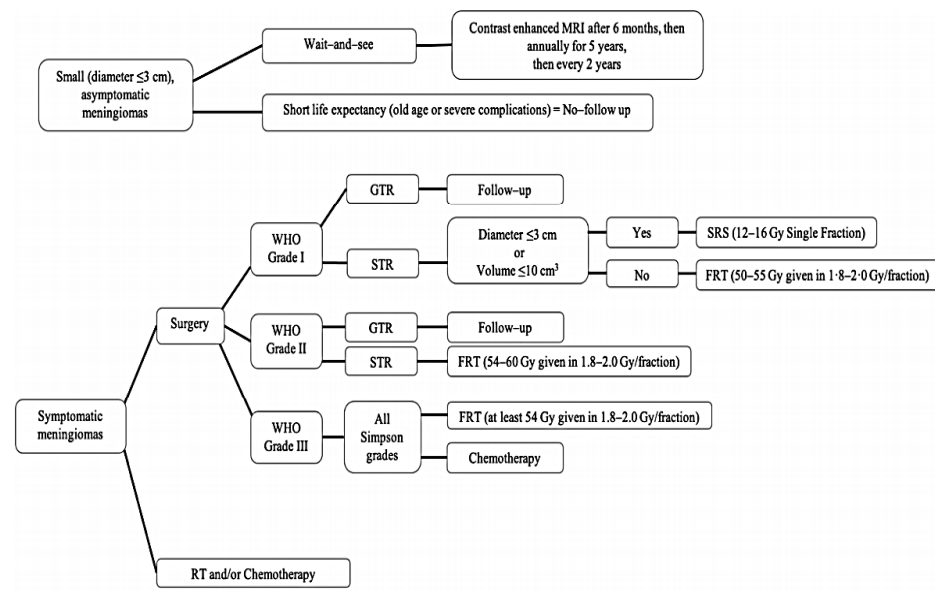
Penatalaksanaan untuk meningioma sangat individual dan mencakup kombinasi dari: observasi, reseksi bedah, radioterapi, dan kemoterapi. Pendekatan observasi "tunggu dan lihat" adalah strategi umum yang digunakan untuk pasien dengan meningioma kecil yang didiagnosis secara tidak sengaja (diameter tumor 3 cm) dan tanpa gejala. (Ogasawara et al., 2021, Goldbrunner et al 2016).

Pembedahan

Pada pasien yang dipertimbangkan sebagai kandidat untuk pembedahan, tujuan terapinya adalah ekresi total. Meskipun tujuannya untuk melakukan gross total resection, tujuan ini tidak seharusnya memiliki efek pada status neurologis pasien, dan strategi kombinasi dapat dilakukan untuk memaksimalkan progression-free survival bersamaan dengan menurunkan risiko neurologis yang ditimbulkan pasca operasi. Pada kasus meningioma yang secara potensial mengalami ekstensi hingga ke dasar tengkorak seperti sphenoorbital meningioma, operasi rekonstruksi tulang (bone reconstruction) direkomendasikan untuk mencegah atrofi otot temporal dan hasil estetika yang buruk pasca operasi. (PNPK Tumor Otak., 2019)

Reseksi bedah adalah pilihan utama untuk meningioma dengan gejala, gagal observasi, atau tumor besar yang sebelum menimbulkan gejala. GTR (Gross Total Resection) bisa menyembuhkan mayoritas (70-80%) pasien, tetapi dibatasi oleh berbagai faktor, termasuk lokasi tumor, keterlibatan sinus vena dan jaringan neurovaskular, dan faktor pasien lain

yang mempengaruhi keamanan operasi secara umum.. Luasnya reseksi, ditentukan oleh kelas Simpson, sangat berdampak pada tingkat kekambuhan untuk meningioma yang diobati dengan pembedahan dari semua derajat WHO. Nilai Simpson ditentukan oleh pencitraan pasca operasi dan penilaian ahli bedah saraf. (Ogasawara et all.,2021).



Gambar 20. Ringkasan manajemen meningioma yang direkomendasikan. SRS, radiosurgery stereotactic; FRT, difraksinasi radioterapi; GTR, reseksi total kotor; STR, reseksi subtotal.

Radioterapi

Meningioma WHO derajat 1 / 2 diterapi dengan radiasi konformal terfraksinasi atau dengan 168 SRT dalam beberap fraksi atau SRS dalam fraksi tunggal. Meningioma WHO derajat 1 / 2 yang diradiasi, terapi langsung pada gross tumor (jika ada) atau pada tumor bed dengan margin 1-2 cm. Meningioma WHO derajat 3 diterapi seperti tumor ganas, langsung pada gross tumor (jika ada) dan surgical bed dengan margin 2-3 cm.

Kemoterapi

Kemoterapi sejauh ini memberikan hasil yang kurang memuaskan, dipertimbangkan hanya bila tindakan operasi dan radioterapi gagal dalam mengontrol kelainan. Agen kemoterapi termasuk hidroksiurea, telah

digunakan tetapi dengan angka keberhasilan yang kecil. Obat lain yang sedang dalam penelitian termasuk temozolomide, RU-468 dan alfa interferon, juga memberikan hasil yang kurang memuaskan (PNPK Tumor Otak., 2019).

II.2 Cyclin D1

Kemampuan sel untuk memulai siklus sel tergantung dari adanya protein *cyclin* dan *cyclin*-dependent kinase (CDKs) (Gartner and Hiatt, 2007). *Cyclin* mengontrol siklus sel dengan mengatur *cyclin* dependent kinases (CDKs). CDKs menjadi aktif ketika berikatan dan membentuk kompleks dengan protein *cyclin* (Manson et al, 2006).

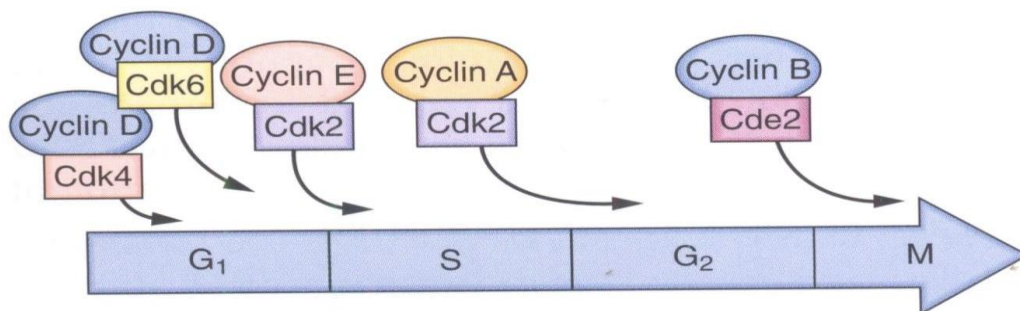
CDKs yang aktif akan menstimulasi siklus sel terus menerus dengan memfosforilasi (dan karena itu mengaktivasi) protein spesifik dalam sel yang diperlukan untuk transisi ke tahap yang selanjutnya. Misalnya: pada awal *prophase* mitosis, pemecahan membran nucleus diinisiasi oleh fosforilasi lamins, yang membentuk bagian dari kerangka nucleus. Demikian pula ketika *chromosome* berkondensasi di awal mitosis akan diinisiasi oleh fosforilasi histon H1, yaitu suatu *nuclear-associated protein*. Contoh yang lain adalah: perpindahan fase G1 menjadi S diinisiasi oleh fosforilasi Rb protein (pRb) oleh CDKs (pRb yang tidak terfosforilasi berikatan dengan faktor transkripsi E2F). Akibatnya, pRb yang terfosforilasi ini akan melepaskan ikatannya dengan E2F sehingga E2F dapat mengaktifkan gen-gen transkripsi yang diperlukan untuk transisi fase G1 menjadi S (Manson et al, 2006).

Cyclin pada manusia dapat dibagi menjadi *Cyclin* A, B, D dan E. Masing-masing *cyclin* ini akan berperan dalam siklus sel di tempat-tempat yang berbeda (Manson et al, 2006). *Cyclin* D disintesis pada awal fase G1, berikatan dengan CDK4 dan CDK 6. Di akhir fase G1, *cyclin* E disintesis dan berikatan dengan CDK2. Setelah terbentuk 3 kompleks dari ikatan tersebut, sel dapat memasuki fase S (Gartner and Hiatt, 2007).

Sel akan meninggalkan fase S dan memasuki fase G2, bila telah terbentuk kompleks dari ikatan *cyclin* A dengan CDK2 dan CDK1.

Terbentuknya ikatan antara *cyclin* B dengan CDK1 akan mengakibatkan sel memasuki fase mitosis (M) dan meninggalkan fase G₂ (Gartner and Hiatt, 2007). Peningkatan kadar *cyclin* sampai melewati ambang akan menyebabkan CDKs inhibitor tidak dapat lagi menghambat CDKs sehingga CDKs menjadi aktif dan berikatan dengan *cyclin* untuk membentuk kompleks *cyclin*-CDKs.

Kompleks MPF yang dibentuk oleh *cyclin* B-CDKs akan memicu transisi fase G₂ memasuki fase M. Peningkatan kecil kadar *cyclin* akan memproduksi peningkatan aktivitas MPF kinase yang besar sehingga terjadi kondensasi *chromosome*. Aktivitas ini bahkan dapat memicu mitosis pada sel-sel yang tidak membelah. Sementara untuk memasuki fase S, dikontrol oleh faktor transkripsi E2F.



Gambar 21. Jenis-jenis *Cyclin* dan CDK pada Siklus Sel (Goodman, 2008).

CYCLIN-CDK COMPLEX	VERTEBRATES	
	CYCLIN	CDK PARTNER
G1-Cdk	cyclin D*	Cdk4, Cdk6
G1/S-Cdk	cyclin E	Cdk2
S-Cdk	cyclin A	Cdk2
M-Cdk	cyclin B	Cdk1**

Tabel 2. Kompleks *cyclin*-CDK (Albert et al, 2002)

Aktivitas *cyclin* juga dipengaruhi oleh beberapa jalur extracellular

signaling yang memfasilitasi koordinasi pembelahan sel pada organism multiselular (Manson et al, 2006). Sebagai tambahan aktivitas *cyclin*, siklus sel dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain: *growth factor*, hormon, interaksi sel dengan sel. Setelah membentuk fungsi spesifiknya, *cyclin* akan didegradasi melalui jalur *ubiquitin-proteasome* (Gartner and Hiatt, 2007).

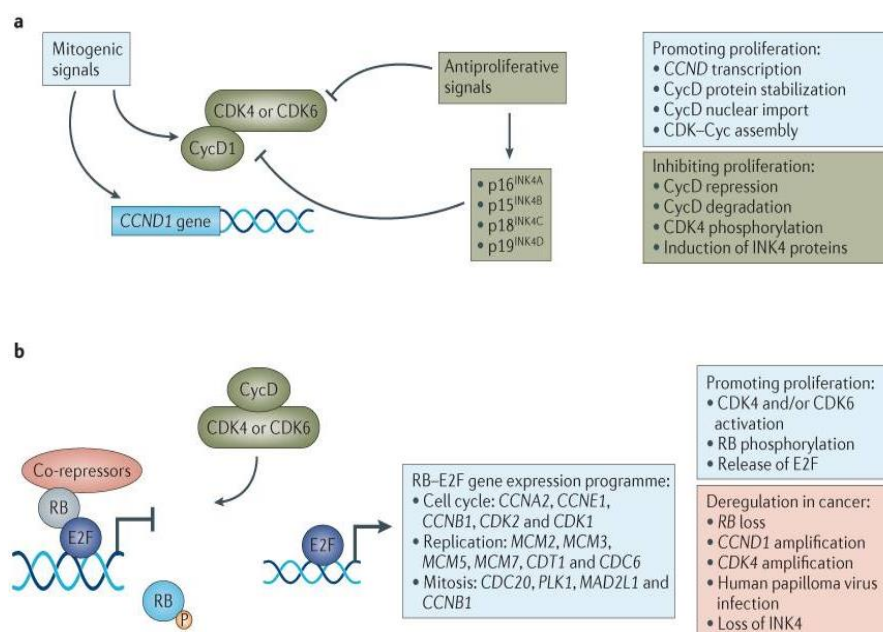
Cyclin D adalah cyclin pertama yang meningkat dalam siklus sel, muncul di pertengahan fase G1 dan tidak lagi terdeteksi pada fase S. Cyclin D mengaktifkan CDK4, kemudian memfosforilasi retinoblastoma protein (pRB) dan mempromosikan replikasi sel. Ekspresi berlebih dari Cyclin D1 telah dikaitkan dengan fase G1 yang lebih pendek dan proliferasi sel yang abnormal. Ini telah dilaporkan di banyak tumor ganas (Moraes et al 2012, Cheng et al 2015).

Sel tubuh manusia mengkode tiga kelompok cyclin D (D1, D2, dan D3) yang secara koordinatif berfungsi sebagai pengatur cyclin-dependent kinase 4 (CDK4) dan CDK6 untuk mengatur transisi siklus sel dari fase G1 ke S (Gambar 21). Ekspresi siklin, akumulasi, dan degradasi, serta pengaturan dan aktivasi CDK4/CDK6 diatur oleh stimulasi faktor pertumbuhan.

Cyclin D1 merupakan tipe cyclin yang paling berhubungan dengan gen yang terlibat dalam siklus sel dan mengalami disregulasi daripada cyclin D2 atau D3, oleh karena itu peranan cyclin D1 telah diteliti secara lebih luas. Cyclin D1 merupakan protein inti yang berikatan dengan CDK4/CDK6 membentuk kompleks cyclin D1-CDK4/6, yang terlibat dalam proses fosforilasi protein retinoblastoma (pRb) pada fase G1 dan S siklus sel dan berperan penting dalam membantu perbaikan DNA sel. Ekspresi berlebih dari cyclin D1 menghasilkan aktivitas CDK yang tidak teratur, pertumbuhan sel yang cepat yang melatarbelakangi terjadinya tumorigenesis (Fu et al, 2014; Shimura., 2011).

Cyclin D1 merupakan protein yang dikode oleh gen CCND1 yang berlokasi di kromosom 11q13. Cyclin D1 berfungsi sebagai promotor proliferasi seluler. Banyak sinyal onkogenik yang menginduksi ekspresi Cyclin D1 dan terjadi melalui urutan DNA yang berbeda dalam promotor Cyclin D1 termasuk Ras, Src, ErbB2, β -catenin, sinyal onkogenik transduser dan activator transkripsi (STATS), khususnya onkogen penting dalam transformasi keganasan (Fu et al., 2004).

Awalnya, sinyal mitogenik mengaktivitas CDK4 atau CDK6 melalui berbagai mekanisme, termasuk induksi gen cyclin D1 (CycD1) (CCND1), stabilitas protein dan pembentukan kompleks CDK-Cyc. Proses ini dapat dimusnahkan secara individual, atamelalui induksi inhibitor CDK4 dan CDK6 (yaitu, inhibitor keluarga protein CDK4 (INK4)) dapat berfungsi untuk mencegah pembentukan kompleks CDK-cyclin (Gambar 21).



Gambar 22. Model regulasi G1 – S dan hubungannya dengan kanker

II. 3 Hubungan Cyclin D1 dan Meningioma

Pada beberapa penelitian menyebutkan bahwa ekspresi yang berlebihan/overekspresi Cyclin D1 berhubungan dengan agresivitas dan kekambuhan meningioma (Cheng et al., 2015). Pada meningioma, salah satu penyebab terjadinya proliferasi sel tumor adalah adanya gangguan sinyal mitogenik. Kadar cyclin D dan aktivitas CDK4/6 terutama diatur oleh sinyal mitogenik khususnya, jalur mitogenik Ras-Raf-MEK-ERK yang merupakan faktor transkripsi dari Cyclin D. Ekspresi Cyclin D1 menjadi tinggi karena berbagai penyimpangan yang mengaktifkan jalur Ras-Raf-MEK-ERK, termasuk mengaktifkan mutasi protein efektor dan reseptor faktor pertumbuhan.

Peningkatan pensinyalan mitogenik melalui jalur hiperaktif phosphoinositide-3-kinase (PI3K)-AKT juga meningkatkan level Cyclin D1 dan meningkatkan proses translasi Cyclin. Dalam kasus-kasus tertentu, pentingnya upregulasi Cyclin D1 yang diinduksi mitogen untuk pertumbuhan tumor telah dibuktikan secara jelas pada tikus *knockdown* cyclin D yang tidak dapat membentuk tumor yang digerakkan oleh ERBB2 atau RAS. (Finn RS et al, 2016). Beberapa penelitian menunjukkan hasil

ekspresi imunohistokimia Cyclin D1 signifikan pada meningioma derajat 1 dan 2, serta meningkat pada meningioma derajat 3. (Moraes et al 2012, Cheng et al 2015).

Pada etiologi molekular genetik penyebab meningioma lainnya salah satunya adalah gangguan mutasi terhadap PIK3CA yang lebih sering terjadi pada meningioma derajat rendah/derajat 1 (Louis et al., 2016). Pada meningioma anaplastik/derajat tinggi, hilangnya CDKN2A dan CDKN2B yang menghambat fosfolirasi bersama Cyclin D1 menyebabkan proliferasi sel abnormal secara terus menerus dan berdampak pada prognosis meningioma yang buruk. Ekspresi berlebih dari cyclin D1 menghasilkan aktivitas CDK yang tidak teratur, pertumbuhan sel yang cepat yang melatarbelakangi terjadinya tumorigenesis (Fu et al, 2014; Shimura., 2011).

II.4 KERANGKA TEORI

