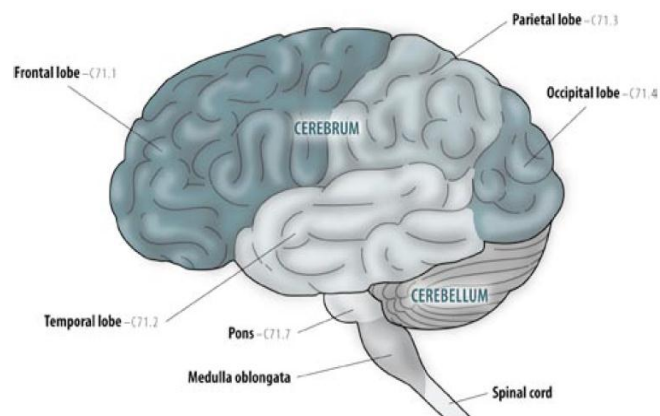


II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Anatomi Sistem Saraf Pusat

Otak terdiri dari serebrum, serebelum, dan batang otak yang dibentuk oleh mesensefalon, pons, dan medulla oblongata. Bila kalvaria dan dura mater disingkirkan, di bawah lapisan arachnoid mater kranialis dan pia mater kranialis terlihat *gyrus*, sulkus, dan fisura korteks serebri. Sulkus dan fisura korteks serebri membagi hemisfer serebri menjadi daerah lebih kecil yang disebut lobus (Moore & Argur, 2007).



Gambar 3. Bagian-bagian Otak (Sumber: *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, 2004.)

Seperti terlihat pada gambar di atas, otak terdiri dari tiga bagian, yaitu:

1. Serebrum (Otak Besar)

Serebrum adalah bagian terbesar dari otak yang terdiri dari dua hemisfer. Hemisfer kanan berfungsi untuk mengontrol bagian tubuh sebelah kiri dan hemisfer kiri berfungsi untuk mengontrol bagian tubuh sebelah kanan. Masing-masing hemisfer terdiri dari empat lobus. Bagian lobus yang menonjol disebut *gyrus* dan bagian lekukan yang menyerupai parit disebut sulkus. Keempat lobus tersebut masing-masing adalah lobus frontal, lobus parietal, lobus oksipital dan lobus temporal (CDC, 2004).

a. Lobus parietal merupakan lobus yang berada di bagian tengah serebrum.

Lobus parietal bagian depan dibatasi oleh sulkus sentralis dan bagian belakang oleh garis yang ditarik dari sulkus parieto-oksipital ke ujung posterior sulkus lateralis (Sylvian). Daerah ini berfungsi untuk menerima impuls dari serabut saraf sensorik thalamus yang berkaitan dengan segala bentuk sensasi dan mengenali segala jenis rangsangan somatik (Ellis, 2006).

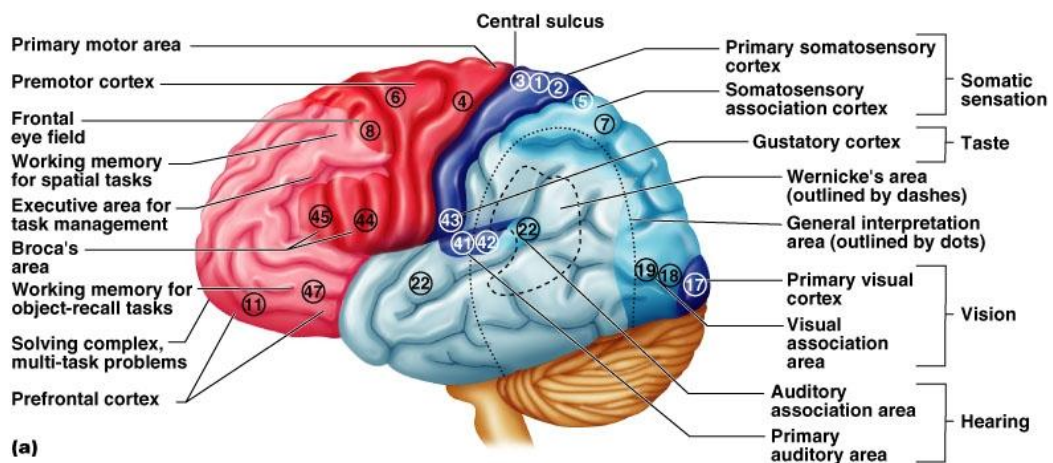
b. Lobus frontal merupakan bagian lobus yang ada di bagian paling depan dari serebrum. Lobus ini mencakup semua korteks anterior sulkus sentral dari Rolando. Pada daerah ini terdapat area motorik untuk mengontrol gerakan otot-otot, gerakan bola mata; area broca sebagai pusat bicara; dan area prefrontal (area asosiasi) yang mengontrol aktivitas intelektual (Ellis, 2006).

c. Lobus temporal berada di bagian bawah dan dipisahkan dari lobus oksipital oleh garis yang ditarik secara vertikal ke bawah dari ujung atas sulkus lateral. Lobus temporal berperan penting dalam kemampuan

pendengaran, pemaknaan informasi dan bahasa dalam bentuk suara (Ellis, 2006).

- d. Lobus oksipital berada di belakang lobus parietal dan lobus temporal. Lobus ini berhubungan dengan rangsangan visual yang memungkinkan manusia mampu melakukan interpretasi terhadap objek yang ditangkap oleh retina mata (Ellis, 2006).

Apabila diuraikan lebih detail, setiap lobus masih bisa dibagi menjadi beberapa area yang punya fungsi masing-masing, seperti terlihat pada gambar di bawah ini.



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Gambar 4. Area Otak (<http://apbrwww5.apsu.edu>)

2. Serebelum (Otak Kecil)

Serebelum atau otak kecil adalah komponen terbesar kedua otak. Serebelum terletak di bagian bawah belakang kepala, berada di belakang

batang otak dan di bawah lobus oksipital, dekat dengan ujung leher bagian atas. Serebelum adalah pusat tubuh dalam mengontrol kualitas gerakan. Serebelum juga mengontrol banyak fungsi otomatis otak, diantaranya: mengatur sikap atau posisi tubuh, mengontrol keseimbangan, koordinasi otot dan gerakan tubuh. Selain itu, serebelum berfungsi menyimpan dan melaksanakan serangkaian gerakan otomatis yang dipelajari seperti gerakan mengendarai mobil, gerakan tangan saat menulis, gerakan mengunci pintu dan sebagainya (Clark, 2005).

3. Batang Otak

Batang otak berada di dalam tulang tengkorak atau rongga kepala bagian dasar dan memanjang sampai medulla spinalis. Batang otak bertugas untuk mengontrol tekanan darah, denyut jantung, pernafasan, kesadaran, serta pola makan dan tidur. Bila terdapat massa pada batang otak maka gejala yang sering timbul berupa muntah, kelemahan otot wajah baik satu maupun dua sisi, kesulitan menelan, diplopia, dan sakit kepala ketika bangun (CDC, 2004).

Batang otak terdiri dari tiga bagian, yaitu:

- a. Mesensefalon atau otak tengah (disebut juga *mid brain*) adalah bagian teratas dari batang otak yang menghubungkan serebrum dan serebelum. Saraf kranial III dan IV diasosiasikan dengan otak tengah. Otak tengah berfungsi dalam hal mengontrol respon penglihatan, gerakan mata,

pembesaran pupil mata, mengatur gerakan tubuh dan pendengaran (Moore & Argur, 2007).

- b. Pons merupakan bagian dari batang otak yang berada diantara *midbrain* dan medulla oblongata. Pons terletak di fossa kranial posterior. Saraf Kranial (CN) V diasosiasikan dengan pons (Moore & Argur, 2007).
- c. Medulla oblongata adalah bagian paling bawah belakang dari batang otak yang akan berlanjut menjadi medulla spinalis. Medulla oblongata terletak juga di fossa kranial posterior. CN IX, X, dan XII disosiasikan dengan medulla, sedangkan CN VI dan VIII berada pada perhubungan dari pons dan medulla (Moore & Argur, 2007).

B. Tumor Otak

1. Definisi Tumor Otak

Neoplasma sistem saraf pusat (SSP) mencakup neoplasma yang berasal dari dalam otak, medulla spinalis, atau meningen, serta tumor metastatik yang berasal dari tempat lain. Neoplasma SSP primer sedikit berbeda dengan neoplasma yang timbul di tempat lain, dalam artian bahwa bahkan lesi yang secara histologis jinak, dapat menyebabkan kematian karena penekanan terhadap struktur vital. Selain itu, berbeda dengan neoplasma yang timbul di luar SSP, bahkan tumor otak primer yang secara histologis ganas jarang menyebar kebagian tubuh lain (Kumar *et al.*, 2007).

Pada kasus kanker, terdapat sekumpulan sel normal atau abnormal yang tumbuh tak terkontrol membentuk massa atau tumor. Pada saat tumor otak

terjadi, pertumbuhan sel yang tidak diperlukan secara berlebihan menimbulkan penekanan dan kerusakan pada sel-sel lain di otak dan mengganggu fungsi otak bagian tersebut. Tumor tersebut akan menekan jaringan otak sekitar dan menimbulkan tekanan oleh karena tekanan berlawanan oleh tulang tengkorak, dan jaringan otak yang sehat, serta area sekitar saraf. Sebagai hasilnya, tumor akan merusak jaringan otak (Cook & Freedman, 2012).

Tumor otak intrakranial dapat diklasifikasikan menjadi tumor otak *benigna* dan *maligna*. Tumor otak *benigna* umumnya ekstra-aksial, yaitu tumbuh dari meningen, saraf kranialis, atau struktur lain dan menyebabkan kompresi ekstrinsik pada substansi otak. Meskipun dinyatakan *benigna* secara histologis, tumor ini dapat mengancam nyawa karena efek yang ditimbulkan. Tumor *maligna* sendiri umumnya terjadi intra-aksial yaitu berasal dari parenkim otak. Tumor *maligna* dibagi menjadi tumor *maligna* primer yang umumnya berasal dari sel glia dan tumor otak *maligna* sekunder yang merupakan metastasis dari tumor *maligna* di bagian tubuh lain (Ginsberg, 2011).

Pada pasien tumor otak yang berusia tua dengan atrofi otak, kejadian edema otak jarang menimbulkan peningkatan tekanan intra kranial, mungkin dikarenakan ruang intrakranial yang berlebihan. Hal ini dapat menjelaskan tidak adanya papiledema pada pasien berusia tua. Muntah lebih sering

terjadi pada anak-anak dibandingkan dengan dewasa dan biasanya berhubungan dengan lesi di daerah infratentorial (Kaal & Vecht, 2004).

2. Klasifikasi Tumor Otak Primer Menurut WHO

Tabel 1. Klasifikasi Grading Tumor Otak Menurut WHO (*World Health Organization Classification of Tumors of the Nervous System, 2007*)

	I	II	III	IV
Astrocytic tumors				
Subependymal giant cell astrocytoma	X			
Pilocytic astrocytoma	X			
Pilomyxoid astrocytoma		X		
Diffuse astrocytoma		X		
Pleomorphic xanthoastrocytoma		X		
Anaplastic astrocytoma			X	
Glioblastoma				X
Giant cell glioblastoma				X
Gliosarcoma				X
Oligodendroglial tumors				
Oligodendroglioma		X		
Anaplastic oligodendroglioma			X	
Oligoastrocytic tumors				
Oligoastrocytoma		X		
Anaplastic oligoastrocytoma			X	
Ependymal tumors				
Subependymoma	X			
Myxopapillary ependymoma	X			
Ependymoma		X		
Anaplastic ependymoma			X	
Choroid plexus tumors				
Choroid plexus papilloma	X			
Atypical choroid plexus papilloma		X		
Choroid plexus carcinoma			X	
Other neuroepithelial tumors				
Angiocentric glioma	X			
Chordoid glioma of the third ventricle		X		
Neuronal and mixed neuronal-gliial tumors				

Gangliocytoma	X			
Ganglioglioma	X			
Anaplastic ganglioma			X	
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	X			
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	X			
Central neurocytoma		X		
Extraventricular neurocytoma		X		
Cerebellar liponeurocytoma		X		
Paranglioma of the spinal cord	X			
Papillary glioneuronal tumor	X			
Rosette-forming glioneural tumor of the fourth ventricle	X			
Pineal tumors				
Pineocytoma	X			
Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation		X	X	
Pineoblastoma				X
Papillary tumor of the pineal region		X	X	
Embryonal tumors				
Medulloblastoma				X
CNS primitive neuroectodermal tumor (PNET)				X
Atypical teratoid/rhabdoid tumor				X
Tumors of the cranial and paraspinal nerves				
Schwannoma	X			
Neurofibroma	X			
Perineurioma	X	X	X	
Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)		X	X	X
Meningeal tumors				
Meningioma	X			
Atypical meningioma		X		
Anaplastic/malignant meningioma			X	
Hemangiopericytoma		X		
Anaplastic hemangiopericytoma			X	
Hemangioblastoma	X			
Tumors of the sellar region				
Craniopharyngioma	X			
Granular cell tumor of the neurohypophysis	X			
Pituitary tumor	X			
Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis	X			

3. Epidemiologi Tumor Otak

Prevalensi nasional penyakit tumor atau kanker adalah 0,4% dan prevalensi penyakit tumor secara umum di Lampung yaitu sebesar 3,6 %. Ada kecenderungan prevalensi meningkat dengan bertambahnya umur dan lebih sering dijumpai pada wanita. Tumor ganas merupakan penyebab kematian ketujuh pada semua umur dengan proporsi 5,7% (Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Depkes RI, 2008).

Tumor sistem saraf pusat merupakan 2 – 5% dari semua tumor dengan 80% diantaranya terjadi di intrakranial dan 20% di medulla spinalis. Pada anak-anak 70% tumor otak primer terjadi infratentorial dan termasuk serebelum, *mesencephalon*, pons, dan medulla (Mollah *et al.*, 2010).

Urutan frekuensi neoplasma di dalam ruang tengkorak adalah glioma (41%), meningioma (17%), adenoma hipofisis (13%), dan Neurilemioma (12%). Neoplasma saraf primer cenderung berkembang di tempat-tempat tertentu. Ependimoma hampir selalu berlokasi di dekat dinding ventrikel atau kanalis sentralis medulla spinalis. Glioblastoma multiforme kebanyakan ditemukan di lobus parietalis. Oligodendroma lebih sering ditemukan di lobus frontalis sedangkan spongioblastoma seringkali menduduki bangunan-bangunan di garis tengah seperti korpus kolosum atau pons. Neoplasma saraf juga cenderung berkembang pada golongan umur tertentu. Neoplasma serebular lebih sering ditemukan pada anak-anak daripada orang dewasa, misalnya medulloblastoma. Juga glioma batang

otak lebih sering ditemui pada anak-anak dibandingkan dengan dewasa (Mardjono, Sidartha, 2009). Tumor otak primer yang bersifat jinak lebih banyak ditemukan pada laki-laki daripada wanita. Di Amerika Serikat, glioma adalah tumor ganas tersering sedangkan untuk tumor jinak tersering adalah meningioma (97,3%) (Porter *et al.*, 2010).

4. Patologi Tumor Otak Primer

a. Tumor Neuroglia Primer (Glioma)

Glioma merupakan tumor otak primer paling banyak dijumpai (50%) yang pada orang dewasa letaknya berada di supratentorial dan berasal dari korteks dan hemisfer otak. Pada anak-anak 70% terletak di infratentorial yang berasal dari serebelum, batang otak, dan mesensefalon. Rasio antara penderita pria dan wanita adalah 55:45. Penatalaksanaan tumor ini yaitu dengan bedah atau kemoterapi (Satria, 2011).

1. Astrositoma

Astrositoma adalah sekelompok neoplasma heterogen yang berkisar dari lesi berbatas tegas tumbuh lambat seperti astrositoma pilositik hingga neoplasma infiltratif yang sangat ganas seperti glioblastoma multiforme. Tumor Astrositik dapat dibagi menjadi astrositik fibriler (infiltratif), astrositoma pilositik dan beberapa varian yang jarang (Kumar *et al.*, 2007). Tumor astrositoma merupakan tipe tumor SSP yang paling banyak (38,6%) dan berlokasi di korteks frontoparietal (G. Aryal, 2011). Astrositoma merupakan tumor tersering pada anak

dengan insidensi puncak usia 5–9 tahun pada laki-laki dan 10–14 tahun untuk wanita (Katchy *et al.*, 2013).

a. Neoplasma Astrositik Difus

Neoplasma astrositik difus merupakan tumor yang biasa terjadi pada dewasa muda dan ditandai dengan tingkat diferensiasi seluler yang tinggi dan pertumbuhan yang lambat. Astrositoma difus dapat terjadi di seluruh SSP namun biasanya terletak supratentorial dan memiliki kecenderungan intrinsik untuk berkembang menjadi astrositoma anaplastik dan akhirnya menjadi glioblastoma (Louis *et al.*, 2007).

Data epidemiologi menunjukkan bahwa kejadian astrositoma pada anak-anak sedikit meningkat selama tiga dekade terakhir di beberapa negara seperti Skandinavia dan Amerika Utara. Distribusi usia astrositoma difus menunjukkan kejadian puncak pada orang dewasa muda antara usia 30 dan 40. Sekitar 10% terjadi di bawah usia 20, 60% antara 20-45 tahun, dan sekitar 30% lebih dari 45 tahun dengan rata-rata usia 34 tahun. Ada dominasi laki-laki yang terkena dampak (M: F rasio, 1.18:1) (Louis *et al.*, 2007).

Astrositoma difus dapat menempati setiap wilayah di SSP, tetapi kebanyakan sering berkembang di area supratentorial, lobus frontal dan lobus temporal baik pada anak-anak maupun orang dewasa.

Batang otak dan tulang belakang adalah lokasi tersering berikutnya. Astrositoma difus ini paling jarang berlokasi di otak kecil (Louis *et al.*, 2007).

Kejang adalah gejala yang umum, meskipun dalam studi retrospeksi kelainan halus seperti kesulitan berbicara, perubahan sensasi, visi, atau beberapa perubahan motorik mungkin telah hadir sebelumnya. Tumor yang berlokasi di lobus frontal dapat menyebabkan perubahan perilaku atau kepribadian. Setiap perubahan tersebut mungkin telah hadir selama berbulan-bulan sebelum diagnosis, tetapi gejala mungkin juga berupa onset yang mendadak (Louis *et al.*, 2007).

b. Astrositoma Piloitik

Astrositoma pilositik merupakan tumor WHO grade I yang timbul lambat dan berbatas tegas (Louis *et al.*, 2007). Pada penampang mikroskopis sering ditemukan daerah kistik, serat Rosenthal yang eosinofilik terang, dan butir-butir eosinofilik kaya-protein (badan granular hialin) (Kumar *et al.*, 2007). Astrositoma pilositik memiliki 5 years survival 96,4% pada anak usia 0 – 19 tahun (Kohler *et al.*, 2011).

Astrositoma pilositik terdiri sekitar 5 – 6% dari semua glioma. Astrositoma pilositik merupakan tumor otak glioma yang paling

sering terjadi tanpa predileksi jenis kelamin yang jelas dan biasanya terjadi pada dua dekade pertama hidup. Prevalensi kejadian tumor ini pada usia 0 – 14 tahun dan 15 – 19 tahun masing-masing sekitar 21% dan 16% dari semua tumor SSP. Dalam sebuah studi pada 1195 tumor pediatrik dari satu institusi, astrositoma pilositik adalah tumor yang paling umum (18%) di kompartemen otak. Pada orang dewasa, astrositoma cenderung muncul satu dekade sebelumnya (usia rata-rata 22 tahun) dibandingkan *low grade* astositoma infiltrasi tetapi relatif sedikit timbul pada pasien yang lebih tua dari 50 tahun (Louis *et al.*, 2007).

Astrositoma pilositik muncul di sepanjang neuraxis, namun pada pediatrik populasi tumor lebih muncul dalam daerah infratentorial. Lokasi tumor ini meliputi saraf optik (glioma saraf optik), *chiasma* optikum, talamus dan ganglia basal, hemisfer, serebelum, dan batang otak. Pada anak-anak, lokasi paling umum di supratentorial. Astrositoma pilositik yang terjadi di sumsum tulang belakang kurang sering, namun tidak jarang, dan pada anak-anak mewakili sekitar 11% dari tumor tulang belakang (Louis *et al.*, 2007).

Astrositoma pilositik menghasilkan defisit neurologis fokal atau tanda-tanda non-lokalisasi, misalnya makrosefali, sakit kepala, endokrinopati, atau peningkatan tekanan intrakranial. Kejang

jarang terjadi karena lesi jarang melibatkan korteks serebral (Louis *et al.*, 2007).

c. Glioblastoma Multiforme

Glioblastoma multiforme merupakan tumor otak primer kelompok neuroepitel tersering dan neoplasma yang paling ganas (Kohler *et al.*, 2011; Louis *et al.*, 2007). Tumor ini biasanya menyerang orang dewasa dan terutama berlokasi di hemisferium. Glioblastoma dapat timbul cepat secara *de novo*, tanpa lesi prekursor yang sering disebut glioblastoma primer. Sedangkan glioblastoma sekunder berkembang secara perlahan dari difus astrositoma (WHO grade II) atau anaplastik astrositoma (WHO grade III). Karena sifatnya yang invasif, glioblastoma tidak dapat sepenuhnya direseksi dan meskipun mendapat radioterapi atau kemoterapi, kurang dari setengah pasien yang dapat bertahan lebih dari satu tahun (Louis *et al.*, 2007). Bahkan berdasarkan registri kanker oleh Beasty A. Kohler dkk, *5 years survival* untuk penderita glioblastoma yang berusia 40 – 60 tahun hanya 5% (Kohler *et al.*, 2011). Prognosis lebih jelek pada pasien usia tua dibandingkan pasien muda tidak dapat dihindarkan dengan perifokal edema (Seidel *et al.*, 2011).

Glioblastoma adalah tumor otak yang paling sering, terhitung sekitar 12 – 15% dari semua neoplasma intrakranial dan 60 – 75% dari tumor astrositik. Di sebagian besar Eropa dan Amerika Utara,

terdapat 3 – 4 kasus baru per 100 000 penduduk per tahun. Glioblastoma dapat bermanifestasi pada usia berapa pun, tetapi paling sering terdapat pada orang dewasa, dengan puncak kejadian di antara usia 45 dan 75 tahun (Louis *et al.*, 2007).

Berdasarkan laporan kasus dari Lee TT dan Manzano GR dalam Luis (2007) pada 987 penderita glioblastoma dari Rumah Sakit Universitas Zurich, lokasi yang paling sering terkena adalah lobus temporal (31%), lobus parietal (24%), lobus frontal (23%) dan lobus oksipital (16%). Infiltrasi dari glioblastoma sering meluas ke korteks yang berdekatan dan melalui *corpus callosum* ke belahan kontralateral. Glioblastoma yang berlokasi ganglia basal dan talamus juga tidak jarang, terutama pada anak-anak. Glioblastoma dari batang otak jarang terjadi dan sering menyerang anak-anak. Serebelum dan sumsum tulang belakang merupakan lokasi yang paling jarang ditempati oleh neoplasma ini (Louis *et al.*, 2007).

Gejala dan tanda-tanda yang umum dari glioblastoma berupa gejala peningkatan tekanan intrakranial, seperti sakit kepala, mual, muntah dengan disertai papil edema. Sepertiga pasien dapat mengalami kejang epilepsi. Gejala neurologis non-spesifik seperti sakit kepala dan perubahan kepribadian juga dapat terjadi (Louis *et al.*, 2007).

2. Oligodendroglioma

Oligodendroglioma merupakan tumor grade II WHO yang berkaitan dengan hilangnya heterozigositas di lengan panjang kromosom 19 dan lengan pendek kromosom 1. Secara mikroskopis terdapat sel infiltratif dengan nukleus bulat seragam sering dikelilingi oleh halo jernih perinukleus. Sel neoplastik cenderung berkumpul disekitar neuron asli, suatu fenomena yang sering disebut sebagai satelitosis (Kumar *et al.*, 2007; Louis *et al.*, 2007).

Oligodendroglioma diperkirakan 1,9% dari semua tumor otak primer dan 6,4% dari semua glioma (*Central Brain Tumor Registry Of United States (CBTRUS)*, 2012). Tingkat insiden tahunan di United States diperkirakan berkisar 0,27 sampai 0,35 per 100 000 orang. Angka kejadian oligodendroglioma meningkat secara signifikan selama beberapa tahun terakhir (Louis *et al.*, 2007).

Mayoritas oligodendrogliomas timbul pada orang dewasa, dengan insiden puncak antara 40 dan 45 tahun. Oligodendroglioma jarang terjadi pada anak-anak. Hanya 1,1% dari seluruh otak tumor pada pasien lebih muda dari 14 tahun. Pria sedikit lebih sering daripada perempuan dengan rasio 1,1:1 (Louis *et al.*, 2007; CBTRUS, 2012).

Oligodendroglioma muncul terutama di korteks hemisfer otak. Sekitar 50-65% dari pasien menderita oligodendroglioma di lobus frontal,

diikuti dengan penurunan frekuensi oleh lobus temporal, parietal dan oksipital. Keterlibatan lebih dari satu lobus otak atau tumor bilateral umum terjadi. Ada pula pasien yang dilaporkan menderita oligodendroglioma dalam fossa posterior, ganglia basal, batang otak atau sumsum tulang belakang (Louis *et al.*, 2007).

Terdapat tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial (misal, nyeri kepala). Selain itu bisa juga terdapat kelainan fokal yang berkaitan dengan lokasinya (misal, kejang) (Kumar *et al.*, 2007).

3. Ependimoma

Ependimoma merupakan tumor yang tumbuh lambat dan umumnya pada anak-anak dan dewasa muda, yang berasal dari dinding ventrikel atau dari kanal tulang belakang dan terdiri dari neoplastik sel ependimal (Louis *et al.*, 2007). Secara histologis, ependimoma didominasi oleh sel panjang dengan prosesus menyebar disekitar pembuluh darah (perivaskuler pseudorosette) atau lumen (ependimal rosette), ependimal rosette merupakan rekapitulasi struktur ependim normal. Varian lain, ependimoma maksopapilar, sering ditemukan di filum terminal korda spinalis (Kumar *et al.*, 2007). Penatalaksanaan tumor ini dapat berupa reseksi total dan radioterapi. Pada pasien berusia lebih dari 3 tahun dapat dilakukan kombinasi radioterapi dan kemoterapi (Parker, MacDonald, & Vezina, 2010).

Di Amerika Serikat, WHO grade II – III ependimoma memiliki perkiraan kejadian 0,29 pada pria dan 0,22 per 100 000 orang per tahun pada wanita. Tampak terdapat perbedaan angka kejadian berdasarkan ras dengan kejadian 0,35 pada ras kulit putih *versus* 0.14 untuk Afrika Amerika. Ependimoma tercatat 2 – 9% dari semua tumor neuroepithel. Meskipun dapat menyerang semua usia, namun ependimoma merupakan 6 – 12% dari semua tumor intrakranial anak yang 30% dari kasus tersebut terjadi pada anak yang kurang dari 3 tahun (Louis *et al.*, 2007).

Tumor ini dapat terjadi dimanapun sepanjang sistem ventrikel dan dalam kanal tulang belakang. Ependimoma paling sering berkembang di ventrikel keempat dan sumsum tulang belakang, diikuti oleh ventrikel lateral dan ventrikel ketiga. Pada orang dewasa, ependimoma infratentorial dan tulang belakang timbul dengan frekuensi yang hampir sama, sedangkan ependimoma infratentorial jelas mendominasi anak dan dewasa muda.(Louis *et al.*, 2007). Pada tumor intrakranial, ependimoma lebih sering muncul pada ventrikel keempat (Kumar *et al.*, 2007). Ependimoma biasanya menempati fossa posterior (sudut *cerebellopontine*) (Parker, MacDonald, & Vezina, 2010).

Manifestasi klinis tumor ini tergantung pada lokasi yang ditempatinya. Gejala utama berupa mulipel defisit saraf kranial seperti

palsi N.VI dan N.VIII, penurunan pendengaran, dan sulit menelan. Ependimoma infratentorial mungkin hadir dengan tanda-tanda dan gejala hidrosefalus dan peningkatan tekanan intrakranial, seperti sakit kepala, mual, muntah dan pusing. Keterlibatan struktur fossa posterior dapat menyebabkan ataksia serebelar, gangguan visual, pusing dan paresis. Pasien dengan ependimoma supratentorial menunjukkan fokus defisit neurologis, kejang dan gejala hipertensi intrakranial. Pembesaran kepala dapat ditemui pada anak-anak di bawah usia dua tahun (Louis *et al.*, 2007; Parker, MacDonald, & Vezina, 2010).

4. Medulloblastoma

Medulloblastoma adalah tumor embrional invasif di otak kecil dengan manifestasi terutama pada anak-anak, yang dominan diferensiasi saraf dan memiliki kecenderungan inheren untuk bermetastasis melalui jalur cairan serebro spinal (CSS). Peningkatan risiko medulloblastoma ditemukan pada anak yang lahir prematur (rasio kejadian standar 3.1). Substitusi folat dalam diet ibu hamil memiliki fungsi sebagai pelindung terhadap pertumbuhan medulloblastoma pada anak-anak diklaim pada penelitian sebelumnya, tapi tidak dikonfirmasi dalam studi yang lebih baru (Louis *et al.*, 2007). Medulloblastoma terdiri atas sel kecil primitif dengan sedikit sitoplasma. Sel neoplastik kadang membentuk rosette kecil, yang disebut rosette Homer Wright di sekitar inti fibrilar (Kumar *et al.*, 2007).

Kejadian tahunan diperkirakan sebesar 0,5 per 100.000 anak yang berusia kurang dari 15 tahun. Di Amerika Serikat, ras kulit putih lebih sering terkena dibandingkan Afrika-Amerika. Puncak usia kejadian tumor ini adalah 7 tahun. Tujuh puluh persen dari medulloblastoma terjadi pada individu yang berusia kurang dari 16 tahun. Pada dewasa, 80% dari medulloblastomas muncul di kelompok usia 21 – 40 tahun. Tumor ini jarang terjadi melampaui dekade kelima kehidupan dan sekitar 65% pasien adalah laki-laki (Louis *et al.*, 2007). Tumor medulloblastoma primer sering terjadi pada laki-laki usia pertengahan 60 atau lebih dengan gejala fokal (Pawl *et al.*, 2013). *Median survival* untuk penderita medulloblastoma sekitar 14,6 bulan dengan kemoradioterapi (Omay & Vogelbaum, 2009).

Setidaknya 75% dari medulloblastoma anak timbul di daerah vermis, dan terproyeksi ke ventrikel keempat. Keterlibatan hemisfer serebelum meningkat pada usia dewasa. Kebanyakan tumor terletak di belahan adalah dari desmoplastik atau subtipe nodular (Louis *et al.*, 2007).

Manifestasi klinis yang timbul termasuk ataksia trunkal, gangguan berjalan, hipertensi intrakranial sekunder untuk gejala obstruksi aliran CSS dan lesu, sakit kepala dan muntah pada pagi hari (Louis *et al.*, 2007).

b. Neoplasma Neuron

1. Tumor Sel Ganglion

Ganglioglioma merupakan tumor neuroepitel yang berdiferensiasi baik dan tumbuh perlahan-lahan. Tumor ini terdiri dari sel neoplastik, sel ganglion matang, baik hanya terdiri dari sel neuron saja (*gangliocytoma*) atau kombinasi dengan sel glial neoplastik (*ganglioglioma*). Perbedaan paling sering diamati pada pasien yang mengalami epilepsi untuk waktu yang lama (Louis *et al.*, 2007).

Berdasarkan data yang tersedia mengindikasikan bahwa *gangliocytoma* dan bersama-sama *ganglioglioma* mewakili 0,4% dari semua tumor sistem saraf pusat (SSP) dan merupakan 1,3% dari semua tumor otak. Usia pasien berkisar dari 2 bulan hingga 70 tahun. Mean atau median usia saat diagnosis adalah dari 8,5 – 25 tahun. Rasio antara laki-laki: perempuan bervariasi mulai dari 1,1:1 sampai 1,9:1. Dalam survei neuropatologi Jerman di *Reference Centre for Epilepsy Surgery*, rata-rata usia 124 anak dengan *ganglioglioma* adalah 10,3 tahun, dengan 44% terjadi pada pasien wanita (Louis *et al.*, 2007).

Tumor ini dapat terjadi diseluruh SSP, termasuk serebrum, batang otak, serebelum, sumsum tulang belakang, saraf optik, hipofisis dan kelenjar pineal. Mayoritas dari *ganglioglioma* berlokasi di lobus temporal (> 70%) (Louis *et al.*, 2007).

Gejala bervariasi sesuai dengan ukuran dan lokasi tumor. Tumor di serebrum biasanya dikaitkan dengan riwayat kejang dengan durasi mulai dari satu bulan sampai 50 tahun sebelum diagnosis, dengan interval mean atau median durasi 6–25 tahun. Untuk tumor yang melibatkan batang otak atau sumsum tulang belakang, mean durasi gejala sebelum diagnosis secara berturut-turut adalah 1,25 dan 1,4 tahun. Ganglioglioma maupun gangliositoma merupakan tumor yang paling sering berkaitan dengan epilepsi kronik lobus temporal (Louis *et al.*, 2007).

2. Tumor Neuroepitel Disembrioplastik (DNT)

Tumor neuroepitel disembrioplastik (DNT) merupakan tumor jinak. Biasanya berupa neoplasma glialneuronol supratentorial yang terjadi pada anak-anak atau dewasa muda. DNT biasanya ditemukan di kortikal dan dengan kejang parsial yang resistan terhadap obat (Louis *et al.*, 2007). DNT terdiri atas campuran neuron matur, daerah mirip oligodendroglioma dan astrosit (Kumar *et al.*, 2007).

Dalam operasi epilepsi, kejadian "khas" DNT adalah 12% pada orang dewasa dan 13,5% di anak. Di antara semua neuroepithelial tumor yang didiagnosis pada sebuah institusi tunggal, DNT diidentifikasi dalam 1,2% dari pasien yang berusia dibawah 20 tahun dan hanya 0,2% dari mereka yang berusia lebih dari 20 tahun. Usia pasien pada

timbulnya gejala kriteria diagnostik sangat penting. Sekitar 90% dari kasus, kejang pertama terjadi sebelum usia 20 tahun. Pasien sering terdiagnosis pada dekade kedua atau ketiga kehidupan, tetapi deteksi dari DNT dengan pencitraan pada anak-anak atau muda orang dewasa dengan onset kejang menjadi lebih biasa. Pasien laki-laki lebih sering terkena (Louis *et al.*, 2007).

DNT dapat berlokasi di setiap bagian korteks supratentorial, tetapi paling sering berada di lobus temporal, terutama melibatkan struktur mesial. DNT juga dapat berada di daerah ventrikel lateral, septum pelucidum, regio trigonoseptal, otak tengah, serebelum dan batang otak (Louis *et al.*, 2007).

Pasien dengan DNT supratentorial biasanya datang dengan keluhan kejang parsial yang resistan terhadap obat, dengan atau tanpa generalisasi sekunder dan tidak ada defisit neurologis. Lamanya durasi kejang sebelum bedah intervensi dapat bervariasi dari hitungan minggu hingga dasawarsa, yang menyebabkan variabilitas dalam usia dari pasien di diagnosis patologis (Louis *et al.*, 2007).

c. Neoplasma Intraparenkim Primer

1. Limfoma Sistem Saraf Pusat (SSP) Primer

Limfoma SSP Primer biasanya berupa tumor sel Limfosit B yang secara mikroskopis mirip dengan neoplasma non-Hodgkin dengan

predominansi sel besar dan lesi agresif dengan pola pertumbuhan angiosentrik (Kumar *et al.*, 2007).

Insiden tumor ini mengalami peningkatan di seluruh dunia: dari 0,8-1,5% menjadi 6,6% dari seluruh neoplasma intrakranial primer, terutama sebagai konsekuensi dari epidemi AIDS. Limfoma ssp primer dapat mengenai segala usia, dengan puncak kejadian pada pasien imunokompeten yaitu pada dekade keenam dan ketujuh hidup. Rasio penderita laki-laki dan perempuan sekitar 3:2 (Louis *et al.*, 2007).

Sekitar 60% dari limfoma SSP primer terdapat di ruang supratentorial, termasuk lobus frontal (15%), temporal (8%), parietal (7%) dan oksipital (3%), ganglia basalis atau daerah periventrikular (10%) dan corpus calosum (5%) , fossa posterior (13%) (Louis *et al.*, 2007).

2. Neoplasma Sel Germinativum

Secara mikroskopis neoplasma sel geminativum terdiri atas sel besar dengan batas jelas, sitoplasma jernih kaya glikogen dan nukleus bulat dengan nukleolus jelas. Sel sering tersusun dalam lobulus-lobulus kevil dengan sekat fibrosa diantaranya. Biasanya terdapat serbuk

limfosit dan kadang-kadang menutupi sel neoplastik (Kumar *et al.*, 2007).

Angka kejadian berdasarkan geografis sangat bervariasi. Tumor ini paling sering ditemukan Asia timur. Tumor sel germinal SSP menyumbang 2–3% dari neoplasma intrakranial primer, dan 8-15% dari kasus pada pediatrik di Jepang, Taiwan dan Korea. Di barat, neoplasma ini hanya 0,3–0,6% dari tumor intrakranial primer dan sekitar 3–4% dari kasus tersebut yang mempengaruhi anak-anak. Sekitar 80–90 % dari SSP sel germinal tumor menimpa subyek yang lebih muda dari 25 tahun, kejadian memuncak pada usia 10–14 tahun. Berdasarkan analisis registri di Jepang, dari total 1.463 pasien, menunjukkan bahwa 70% kasus terjadi pada 10–24 tahun dan 73% mempengaruhi laki-laki. Hanya 2,9% pasien di bawah 5 tahun dan 6,2% lebih dari 35 tahun (Louis *et al.*, 2007).

Seperti tumor sel germinal extragonadal lainnya, germ cell tumor SSP terutama mempengaruhi garis tengah: 80% atau lebih timbul dalam struktur ventrikel ketiga, dengan daerah dari kelenjar pineal (lokasi asal paling sering), diikuti oleh kompartemen suprasellar (Louis *et al.*, 2007).

Manifestasi klinis tumor sel germinal SSP dan durasinya bervariasi tergantung jenis histologis dan lokasi. Tumor wilayah pineal sering

menekan dan menghambat cairan serebrospinal, sehingga terjadi hidrosefalus progresif dengan hipertensi intrakranial. Tumor sel germinal suprasellar biasanya terletak pada Chiasm optik, menyebabkan gangguan visual dan sering mengganggu sumbu hipotalamus-hipofisis (Louis *et al.*, 2007).

3. Hemangioblastoma

Hemangioblastoma merupakan tumor yang tumbuh secara perlahan. Secara mikroskopis tumor ini terdiri atas campuran pembuluh darah halus dan sel stroma berbusa kaya-lemak yang asal selnya tidak diketahui (Kumar *et al.*, 2007).

Hemangioblastoma merupakan tumor yang jarang terjadi dan berhubungan dengan penyakit von Hippel-Lindau (VHL). Hemangioblastoma biasanya terjadi pada dewasa. Tumor yang berkaitan dengan sindrom VHL dapat hadir secara signifikan pada pasien muda pasien. Angka kejadian pada laki-laki dan perempuan hampir sama (Louis *et al.*, 2007).

Hemangioblastoma dapat terjadi pada semua bagian dari sistem saraf. Tumor yang sporadis terjadi terutama di serebelum, biasanya di hemisfer, sedangkan hemangioblastoma yang terkait sindrom VHL dapat tumbuh multipel dan mempengaruhi batang otak, sumsum tulang belakang dan saraf lain di otak kecil. Lesi di daerah

supratentorial dan sistem saraf perifer jarang terjadi (Louis *et al.*, 2007).

Gejala umumnya muncul berupa gangguan aliran CSS karena kista tumor atau massa padat. Hal ini mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial dan hidrosefalus. Hemangioblastoma memproduksi erythropoietin, dan hal ini dapat menyebabkan polisitemia sekunder (Louis *et al.*, 2007).

d. Meningioma

Meningioma biasanya melekat pada bagian dalam permukaan dura mater. Kebanyakan meningioma jinak dan sesuai dengan WHO kelas I. Tertentu subtype histologis atau meningioma dengan kombinasi spesifik dari morfologi parameter yang terkait dengan kurang hasil klinis yang menguntungkan dan sesuai WHO nilai II (atipikal) dan III (anaplastik atau ganas) (Louis *et al.*, 2007). Tumor ini berkaitan dengan hilangnya sebagian atau seluruh kromosom 22 yang menyebabkan delesi gen NF2. Massa tumor terdiri dari sel-sel bentuk oval sampai lonjong; tumbuh hiperplastis membentuk struktur kisaran dan pada bagian tengah tampak pembentukan psammoma bodies (massa kalsifikasi konsentris); diantara kelompok-kelompok sel-sel tumor dibatasi jaringan ikat dan proliferasi pembuluh darah (Kumar *et al.*, 2007).

Meningioma mencapai sekitar 24–30% tumor intrakranial primer yang terjadi di Amerika Serikat dengan tingkat kejadian tahunan sampai 13 per 100 000. Di Skandinavia, insiden telah meningkat antara tahun 1968 dan 1997 yaitu 2,6–4,5 per 100000 pada wanita, dan 1,4–1,9 pada pria. Pada otopsi, meningioma ditemukan kebetulan di 1,4 % kasus. Meningioma multipel sering terjadi pada pasien dengan neurofibromatosis tipe 2 (NF2) dan pada keluarga non-NF2 dengan faktor predisposisi menderita meningioma herediter. Meningioma terjadi paling umum pada pasien paruh baya dan lanjut usia, dengan puncaknya pada dekade keenam dan ketujuh (Louis *et al.*, 2007).

Meningioma paling sering tumbuh araknoid mater di kubah kranium (supratentorial terutama didaerah parasagital dan infratentorial, yaitu disamping medial os petosum dekat sudut serebelopontin) dan medulla spinalis (biasanya terletak di bagian T.4 sampai T.8) (Kumar *et al.*, 2007).

Meningioma umumnya tumbuh lambat dan menghasilkan tanda dan gejala neurologis karena kompresi struktur yang berdekatan; defisit neurologis yang spesifik tergantung pada lokasi tumor. Sakit kepala dan kejang sering menggambarkan munculnya meningioma (Louis *et al.*, 2007).

C. Diagnosis Tumor Otak

Evaluasi yang baik untuk pasien yang dicurigai menderita tumor otak memerlukan riwayat yang lengkap, pemeriksaan fisik yang tepat terutama pemeriksaan neurologi, dan pemeriksaan pencitraan neurologi yang tepat untuk mendiagnosisnya (Zahhir, Sadrabadi & Dehghani, 2011). Sebagian besar pasien yang terdiagnosis tumor otak datang ke rumah sakit atau praktek dokter dengan keluhan perasaan tidak nyaman, sakit kepala, muntah, dan atau kehilangan kesadaran (O'Callaghan, 2011).

Pencitraan memegang peranan sentral dalam diagnosis, karakterisasi, survailen, dan monitoring terapi tumor intrakranial. Meskipun beberapa massa intrakranial memiliki fitur radiologi yang cukup khas untuk memungkinkan diagnosis, pencitraan secara konvensional memiliki keterbatasan dalam membedakan tumor otak dari penyakit non-neoplastik lain yang dapat hadir sebagai *space occupying lesions* (SOL). Untuk peningkatan massa perifer, diferensial diagnosis utama yaitu *high grade* dan tumor otak sekunder, lesi inflamasi atau demielinasi dan abses. Tidak adanya peningkatan lesi dapat mewakili *low grade gliomas* (LGGs), ensefalitis virus dan anomali perkembangan, seperti focal displasia ortical. (Upadhyay & Waldman, 2011).

Metode biomedis konvensional untuk analisis dan diagnosis lesi jaringan otak adalah untuk mengekstrak sampel jaringan, diikuti dengan pemeriksaan histopatologi dan analisis berdasarkan morfologi spesimen biopsi. Meskipun ini telah menjadi prosedur untuk mendeteksi lesi tumor manusia, histopatologi

konvensional memiliki kelemahan: proses ini invasif, deteksi tidak dilakukan *in situ*, waktu pemrosesan spesimen yang lama, dan berbagai tingkat presisi mata patologi dalam membaca dan analisis spesimen. Selain analisis histokimia, dalam metode *in situ* untuk pemeriksaan tumor otak termasuk MRI, *x-ray scan*, CT scan, dan *positron emission tomography* (PET), yang dilakukan sebelum dan setelah operasi untuk menentukan lokasi dan bentuk lesi. Bagaimanapun, diperlukan pencitraan yang jelas untuk mengidentifikasi margin tumor, inspeksi visual dan palpasi jaringan. Dalam diagnosis dini, angka deteksi tumor otak dari hasil analisis histokimia oleh ahli patologi mencapai 90% (Yan Zhou *et al*, 2012).

Sementara itu CT dan MRI prediktif untuk mengetahui lokasi tumor intrakranial. Akurasi dari kedua metode pencitraan ini dalam mendiagnosis tumor otak bervariasi. Namun, MRI memiliki akurasi yang lebih baik dibandingkan dengan CT scan dalam mendiagnosis tumor otak dan korelasi dengan biopsi (Zahir, Sadrabadi & Deghani, 2011).

Deteksi jaringan tumor aktif dengan teknik CT dan MRI konvensional tidak dapat dengan pasti membedakan jaringan tumor yang aktif dari perubahan nonneoplastik yang disebabkan pengobatan, seperti edema, perubahan pasca operasi atau nekrosis jaringan akibat radiasi (Borgh *et al*, 2011).

Fitur Radiologi saja tidak dapat diandalkan untuk klasifikasi diagnostik. Biopsi stereotactic dipandu CT scan adalah metode yang aman sehingga

memungkinkan ahli bedah saraf mendapatkan sampel jaringan untuk diagnosis histopatologi lesi massa intrakranial di hampir semua wilayah. Sampel ini diperlukan untuk mendapatkan diagnosis jaringan yang valid, yang sangat diperlukan untuk keputusan pengobatan (Rachinger *et al*, 2009; Ersahin *et al*, 2011).

Di Indonesia sendiri 2% tumor otak didiagnosis secara klinis, 22% dengan pemeriksaan radiologi, dan 86% didiagnosis menggunakan standar baku emas berupa pemeriksaan mikroskopik. Sedangkan untuk meningioma, 6% didiagnosis secara radiologi dan 94% dikonfirmasi dengan pemeriksaan mikroskopis (Sinuraya, 2012).