

Hubungan Ekspresi Reseptor Progesteron dan Ki-67 Labeling Index dengan Derajat Histopatologik Meningioma

Dwi Sri Rejeki¹, Salmiah Agus¹, Yuliarni Syafrita²

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas

²Departemen Neurologi, RSUP M. Djamil Padang

ABSTRAK

Latar belakang

Meningioma adalah tumor yang berasal dari sel meningotel (arachnoid) yang menempel pada duramater. Tumor ini merupakan tumor terbanyak kedua pada susunan saraf pusat, terbanyak pada perempuan. Semua derajat meningioma berisiko untuk terjadi rekurensi, sayangnya perilaku biologik dari meningioma tidak dapat dilihat hanya dari gambaran histopatologik saja. Pada banyak penelitian jenis tumor lain menunjukkan bahwa reseptor progesteron mempengaruhi derajat histologik. Dikatakan Ki-67 LI berperan penting dalam menentukan risiko rekurensi pada derajat histologik meningioma. Dengan demikian maka pada meningioma diperlukan pemeriksaan reseptor progesteron dan Ki-67 LI untuk melihat perangai dari sel tumor yang dapat menentukan terapi dan prognosis.

Metode

Penelitian menggunakan metode *cross-sectional study*. Sampel penelitian ini penderita meningioma di 5 Laboratorium Patologi Anatomi Sumatra Barat. Didapatkan sebanyak 64 kasus meningioma didapatkan selama Januari 2012 sampai Desember 2015, dan 35 sampel diambil yang memenuhi kriteria inklusi. Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi yang spesifik dengan reseptor progesteron dan Ki-67. Analisis statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis Test dan dianggap bermakna bila $p < 0,05$.

Hasil

Sebanyak 35 sampel, 29 sampel (82,9%) dikelompokkan pada meningioma derajat I, 4 sampel (11,4%) dikelompokkan pada meningioma derajat II dan 2 sampel (5,7%) dikelompokkan pada meningioma derajat III. Meningioma paling banyak ditemukan pada kelompok usia 41-50 tahun, jenis kelamin perempuan dan derajat histopatologik derajat I.

Kesimpulan

Tidak terdapat perbedaan ekspresi reseptor progesteron pada derajat histopatologik meningioma. Tidak terdapat perbedaan ekspresi Ki-67 LI pada derajat histopatologik meningioma. Terdapat hubungan terbalik antara ekspresi reseptor progesteron dan Ki-67 LI pada derajat histopatologik meningioma.

Kata kunci: derajat histopatologik meningioma, Ki-67 LI, reseptor progesteron.

ABSTRACT

Background

Meningioma is tumor originating from meningotheelial cells (arachnoid) attached to duramater. These is the second most tumor in central nervous system. All degrees meningioma have risk for recurrence, unfortunately the biologic behavior of meningioma can't be seen from histopathology alone. Therefore, many studies have shown progesterone receptor influence the degree of meningioma and Ki-67 LI also has important role in determining risk of recurrence in the degree meningioma. Therefore, the examination of progesterone receptor and Ki-67 LI in meningioma is required to see character of meningioma tumor cells and hence to determine treatment and prognosis.

Methods

The study was a cross-sectional study, which conducted patients with diagnosis of meningioma from 5 Pathological Anatomy Laboratories in West Sumatra. Total of 64 cases meningioma were obtained during January 2012 to December 2015 and 35 samples were taken and met the inclusion criteria. Immunohistochemical examination was using specific antibodies to progesterone receptor and Ki-67. Data collected were analyzed using the Kruskal-Wallis test and p value < 0.05 was considered as statistically significant.

Results

From 35 samples, 29 samples (82.9%) classified meningioma grade I, 4 samples (11.4%) meningioma grade II and 2 samples (5.7%) meningioma grade III. Meningioma was most prevalent the age range 41-50 years, female gender and histopathological grade I.

Conclusion

No differences expression progesterone receptor on the degree histopathological meningioma. No differences expression Ki-67 LI on the degree histopathological meningioma. There is inverse relationship between expression progesterone receptor and Ki-67 LI on the degree histopathological meningioma.

Key words: histopathological degree of meningioma, Ki-67 LI, progesterone receptor.

PENDAHULUAN

Menurut *World Health Organization* (WHO) meningioma adalah tumor yang berasal dari sel *meningothelial* (*arachnoid*) leptomeningen. Tumor ini dapat terjadi dimana saja sepanjang lokasi sel *arachnoid*, biasanya menempel pada permukaan dalam duramater.^{1,2} Meningioma merupakan tumor kedua tersering pada tumor otak, >90% bersifat jinak, pertumbuhannya lambat.³ namun meningioma dapat juga menunjukkan perilaku agresif, seperti invasi ke otak, duramater, tumbuh berdekatan dengan tulang dan berisiko rekurensi.⁴

Angka kejadian meningioma di dunia 24-30% dari tumor primer intrakranial, tetapi belum didapatkan data kasus meningioma di Indonesia dan Sumatera Barat. Perbandingan meningioma intrakranial pada perempuan dan laki-laki 1,7-3:1, sedangkan intraspinal 9:1.^{5,6,7} Meningioma sering pada usia pertengahan dan usia tua, puncak usia 40-44 tahun. Insidennya akan meningkat dengan bertambahnya usia, terutama >65 tahun dan lebih banyak pada perempuan.² Meningioma dapat juga terjadi pada anak-anak dan bersifat lebih agresif.^{1,7}

Meningioma bersifat unik dibandingkan dengan tumor otak lainnya. Pada meningioma, gambaran histopatologik lesi maligna, tidak terlihat dari gejala klinik yang dirasakan oleh pasien. Pada meningioma dengan gambaran histopatologik jinak memiliki risiko rekurensi 2,3-7% setelah dilakukan pengangkatan tumor (in toto). Klasifikasi dan derajat histopatologik berdasarkan klasifikasi WHO 2007 terdiri atas derajat I, II dan III.¹ Klasifikasi ini merupakan ringkasan dalam memprediksi perilaku sel tumor pada pemeriksaan rutin (pewarnaan *hematoksilin & eosin* (HE) dibanding sebelumnya, namun klasifikasi ini belum dapat memprediksi perilaku biologis dan risiko rekurensi.⁵ Oleh karena itu banyak dilakukan penelitian untuk mencari pemeriksaan tambahan dalam upaya memprediksi perilaku biologik meningioma.⁸

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa sel tumor meningioma mengandung hormon seperti progesteron, estrogen, glukokortikoid dan lain-lain, yang terlihat dari tingginya angka kejadian meningioma pada perempuan, tumor bertambah besar saat hamil, adanya laporan kejadian meningioma dengan keganasan payudara, dan peningkatan insiden meningioma pada pemberian kontrasepsi oral.^{9,10} Peran hormon ini, khususnya hormon

progesteron dapat dideteksi dari keberadaan reseptor progesteron.¹¹ Reseptor progesteron diduga berperan pada prognosis dan terapi. Beberapa peneliti menemukan bahwa terdapat hubungan antara ekspresi reseptor progesteron pada derajat histopatologik meningioma dan risiko rekurensi.^{4,12} Meningioma derajat I ekspresi reseptor progesteron lebih kuat (55%-80%) dibandingkan derajat II dan III.^{13,14}

Selain reseptor progesteron, peneliti lain juga menilai indeks proliferasi meningioma dengan menggunakan pewarnaan Ki-67 LI. Penilaian Ki-67 LI merupakan penanda penting proliferasi sel tumor.¹⁵ Tingginya nilai Ki-67 LI dihubungkan dengan risiko rekurensi yang tinggi pada meningioma, karena dapat memprediksi perilaku biologik meningioma dan dapat digunakan untuk pemberian terapi *adjuvant*.¹⁶

Beberapa penelitian menemukan bahwa ekspresi reseptor progesteron pada derajat I lebih tinggi dibandingkan derajat II, III, sedangkan ekspresi Ki-67 LI lebih tinggi pada derajat III dibandingkan derajat I, II.¹⁷ Hal ini menunjukkan terdapatnya hubungan terbalik antara reseptor progesteron dengan Ki-67 LI pada derajat meningioma. Menilai ekspresi reseptor progesteron dan Ki-67 LI secara bersamaan pada pewarnaan rutin diharapkan dapat memberikan informasi tentang perilaku biologik meningioma, khususnya meningioma dengan derajat histopatologiknya tidak sesuai dengan keadaan klinis.⁴

Hubungan ekspresi reseptor progesteron dan Ki-67 LI pada derajat meningioma sangat menarik untuk diteliti. Penelitian serupa mengenai hubungan reseptor progesteron dan Ki-67 LI dengan derajat meningioma di Indonesia belum ada, khususnya di Sumatera Barat. Pengetahuan tentang ekspresi reseptor progesteron dan Ki-67 LI pada meningioma ini diharapkan dapat menggambarkan prognosis dan penatalaksanaan meningioma dikemudian hari. Berdasarkan hal tersebut di atas penulis tertarik untuk meneliti tentang hubungan ekspresi reseptor progesteron dan Ki-67 LI dengan derajat histopatologik meningioma.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan observasional dengan disain *cross sectional study*, dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RS M. Djamil Padang, RSI Ibnu Sina Padang, RSI Siti

Rahmah Padang dan RS Achmad Mochtar Bukittinggi. Data yang dikumpulkan berupa kasus meningioma yang telah didiagnosis pada Januari 2012 sampai Desember 2015. Pewarnaan imunohistokimia dilakukan di RS Moh. Husein Palembang.

Populasi penelitian ini semua kasus meningioma berupa status, sediaan dan blok parafin yang telah didiagnosis di 5 laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat. Sampel penelitian ini bagian populasi yang sudah memenuhi kriteria inklusi, didapatkan 35 buah sebagai sampel penelitian.

Pada penelitian ini, teknik pewarnaan imunohistokimia RP dan Ki-67 menggunakan metoda *streptavidin biotin complex* (SBC) dengan prosedur manual, dan menggunakan antibodi primer RP dan Ki-67 *Ready to use*. Imunoekspresi reseptor progesteron menggunakan skor semikuantitatif, dengan skor intensitas (grade 0: tidak terwarnai, 1: lemah, 2: sedang, 3: kuat) dan persentase sel tumor yang terwarnai (proporsi skor) (0: tidak terwarnai, 1: <10% inti terwarnai, 2: 10-50% inti terwarnai, 3: 51-80% inti terwarnai dan 4: >80% inti terwarnai. Total imunoekspresi skor RP adalah skor intensitas dikali skor proporsi.¹⁶ Pada imunoekspresi Ki-67 berupa persentase warna coklat pada inti sel/total inti x 100%.¹⁷ Jumlah sel yang imunoreaktif dihitung di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x.

Data histopatologi yang didapat diolah dan dianalisis dengan metode statistik, Analisis data univariat berupa deskripsi karakteristik data dasar. Analisis data bivariat diuji dengan *Kruskal-Wallis Test*, dianggap bermakna jika $p < 0,05$. Sedangkan untuk hubungan reseptor progesteron dan Ki-67 LI menggunakan *nonparametric Correlations (Spearman's rho)*. Kedua data tersebut disajikan dalam bentuk tabel, grafik dan narasi.

HASIL

Karakteristik umum dan derajat histopatologi meningioma berdasarkan WHO 2007 ditunjukkan pada Tabel 1. Meningioma paling banyak ditemukan pada kelompok usia 41-50 tahun (45,7%), rata-rata usia 48 tahun, terbanyak pada perempuan (91,4%) dengan perbandingan perempuan dan laki-laki 10,7:1. Berdasarkan derajat histopatologinya paling banyak derajat I (82,9%) dengan 3 variasi terbanyak yaitu

transisional (37,1%), *meningothelial* (28,6%) dan *fibrous* (17,1%).

Tabel 1. Karakteristik umum dan derajat histopatologi meningioma.

Karakteristik	f (n=35)	%
Kelompok usia (tahun)		
<31	1	2,9
31-40	5	14,3
41-50	17	48,6
51-60	9	25,7
61-70	2	5,7
>71	1	2,9
Jenis kelamin		
Laki-laki	3	8,6
Perempuan	32	91,4
Derajat histopatologi		
WHO Derajat I	29	82,9
Transisional	13	37,1
<i>Meningothelial</i>	10	28,6
<i>Fibrous</i>	6	17,1
WHO Derajat II	4	11,4
<i>Atypical</i>	2	5,7
<i>Clear Cell</i>	1	2,9
<i>Chordoid</i>	1	2,9
WHO Derajat III	2	5,7
Anaplastik	2	5,7

Sebelum dilakukan uji statistik, dilakukan terlebih dahulu uji normalitas data dengan *Kolmogorov-Smirnov test* dan didapatkan data tidak terdistribusi normal, maka digunakan *nonparametric test*. Perbedaan ekspresi reseptor progesteron pada derajat histopatologi meningioma berdasarkan nilai persentase dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil yang didapat berdasarkan nilai perbedaan ekspresi reseptor progesteron paling tinggi pada meningioma WHO derajat I (9(3-12) dan derajat II (9 (6-12)). Secara statistik perbedaan ekspresi reseptor progesteron pada derajat histopatologi meningioma tidak menunjukkan hubungan ($p > 0,05$).

Tabel 2. Perbedaan ekspresi reseptor progesteron pada derajat histopatologi meningioma.

Derajat meningioma	Median (min-max)	p
WHO derajat I	9 (3-12)	
WHO derajat II	9 (6-12)	0,082*
WHO derajat III	3 (0-6)	

**Kruskal-Wallis Test*

Perbedaan ekspresi Ki-67 LI dengan derajat histopatologi meningioma dapat dilihat pada Tabel 4. Hasil yang didapat bahwa pada meningioma WHO derajat III menunjukkan ekspresi Ki-67 LI yang lebih tinggi (10,5(1-20)). Secara statistik perbedaan ekspresi Ki-67 LI

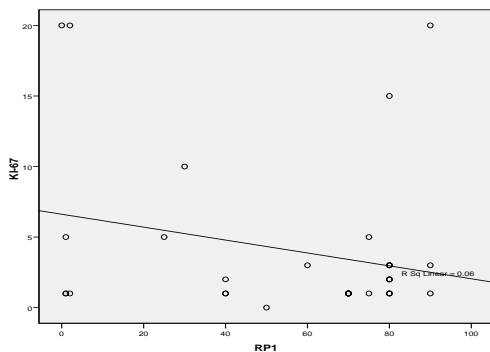
pada derajat histopatologik meningioma tidak menunjukkan hubungan ($p>0,05$).

Tabel 3. Perbedaan ekspresi Ki-67 LI pada derajat histopatologik meningioma.

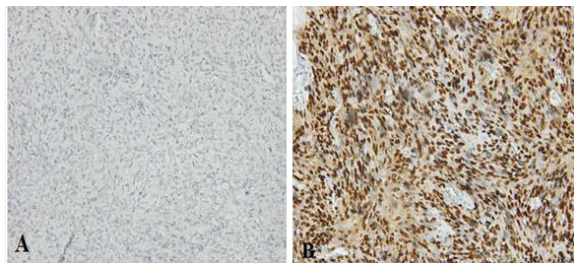
Derajat meningioma	Median (min-max)	p
WHO derajat I	1 (1-20)	0,616*
WHO derajat II	3 (0-20)	
WHO derajat III	10,5 (1-20)	

*Kruskal-Wallis Test

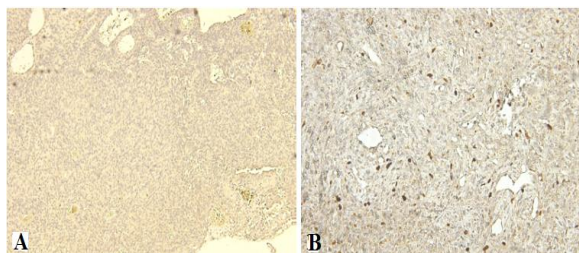
Hubungan ekspresi reseptor progesteron dan Ki-67 LI pada derajat meningioma secara statistik menggunakan *nonparametric Correlations* (Spearman's rho) yang menunjukkan hubungan terbalik dapat dilihat pada Grafik 1.



Grafik 1. Hubungan terbalik antara reseptor progesteron dengan Ki-67 LI.



Gambar 1. Hasil pewarnaan imunohistokimia, A. Ekspresi reseptor progesteron negatif (0%), B. Ekspresi reseptor progesteron positif kuat (90%) (pembesaran 100x).



Gambar 2. Hasil pewarnaan imunohistokimia, A. Ekspresi Ki-67 LI negatif, (0%) B. Ekspresi Ki-67 LI positif (20%) (pembesaran 100x).

DISKUSI

Sebanyak 35 sampel, terdiri atas 29 sampel meningioma derajat I, 4 sampel derajat II dan 2 sampel derajat III. Usia penderita termuda 29 tahun dan usia penderita tertua 82 tahun, dengan rata-rata 48 tahun. Kasus meningioma banyak terjadi pada kelompok usia 41-50 tahun (45,7%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa meningioma lebih sering terjadi pada usia pertengahan.^{1,19} Data meningioma di Scandinavia, dari tahun 1968-1997 kelompok usia terbanyak 40-44 tahun.¹ Hampir sama dengan Al-Nuaimy (2012) didapatkan usia 18 sampai 70 tahun dengan usia rata-rata 46 tahun.¹⁶ Begitu juga dengan penelitian oleh Mukherjee (2011) dengan rata-rata usia penderita 49,2 tahun.¹⁵ Banyaknya kejadian meningioma pada kelompok usia (41-50 tahun) dikarenakan salah satu faktor akibat pemakaian oral kontrasepsi atau hormon kontrasepsi lainnya untuk alasan pengobatan penyakit ginekologi ataupun masalah fertilitas yang dikonsumsi selama 1-4 tahun.²⁰

Penderita meningioma terutama pada perempuan (91,4%), dengan perbandingan 10,7:1. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan angka kejadian meningioma lebih tinggi pada perempuan dibanding laki-laki.¹ Begitu juga penelitian yang dilakukan oleh Taghipour *et al.* (2007), Djannah (2010), Mukherjee (2011) dan Al-Nuaimy (2012).^{13,15,16,21} Tingginya angka kejadian pada perempuan memberi petanda berperannya faktor hormonal pada tumorigenesis meningioma.^{9,10}

Penelitian ini didapatkan meningioma derajat I paling banyak (82,9%). Sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan bahwa meningioma lebih dari 90% pada derajat I, begitu juga dengan Mukherjee (2011), Fakhrou (2012), Al-Nuaimy (2012).^{1,15,16,18} Diduga 54-78% meningioma terjadi sporadik yang kehilangan *allelic* kromosom 22q serta keterlibatan gen NF2.⁶ Namun, belum ada literatur yang menjelaskan mengapa meningioma derajat I lebih sering ditemukan dari pada derajat meningioma derajat II dan III.

Perbedaan ekspresi reseptor progesteron dengan derajat histopatologik meningioma didapatkan nilai $p>0,05$, berarti tidak terdapat hubungan antara ekspresi reseptor progesteron dengan derajat histopatologik meningioma. Sesuai dengan Fakhrou (2012), Roser (2004) bahwa meningioma derajat II nilai ekspresinya

lebih tinggi dari derajat I dan III.^{17,18} Hal ini menandakan bahwa nilai ekspresi reseptor progesteron berubah-ubah pada meningioma dan tidak dapat dijadikan suatu faktor prognostik.¹⁸ Berbeda dengan Omulecka (2006), Mukherjee (2011) menyatakan terdapat hubungan antara ekspresi reseptor progesteron dengan derajat histopatologik meningioma.^{15,22}

Ekspresi reseptor progesteron positif sebagai penanda nilai prognostik yang baik dan berkurangnya risiko rekurensi.^{1,18,22,23} Gursan (2002) juga menyatakan progesteron berperan dalam tumorigenesis atau perkembangan pada meningioma.¹⁶ Bila ekspresi reseptor progesteron negatif pada meningioma menandakan perilaku biologis sel tumor dan dikaitkan dengan keabnormalan pada kromosom 14 dan 22 secara *de novo* sehingga meningkatkan potensial agresifitas sel tumor, serta berisiko terjadinya rekurensi. Penilaian ekspresi reseptor progesteron sangat penting untuk tatalaksana selanjutnya. Bila sel tumor mengekspresikan reseptor progesteron dapat diberikan tambahan radioterapi dan pemberian terapi hormonal (medroxyprogesteron).¹⁶ Namun, ekspresi reseptor progesteron dikaitkan dengan prognosis belum dapat dijelaskan sampai saat ini. Diduga meningioma yang mengekspresikan reseptor progesteron negatif memiliki mitosis dan angiogenesis yang tinggi sehingga sel tumor lebih agresif dan cenderung untuk rekuren.¹³

Perbedaan ini dapat disebabkan oleh jumlah sampel yang berbeda, tehnik pemulasan imunohistokimia yang berbeda (misalnya: Perry (2000) memakai metode *streptavidin peroxidase labelling*, Roser (2005) memakai prosedur standar *chem Mate alkaline Phosphatase* (Dako), Omulecka (2006) memakai prosedur dari Novocastra, Mukherjee (2011) memakai prosedur imunoperoxidase monoclonal antibody Bio-benex (USA), Al-Nuaimy (2012) memakai prosedur dari *Dakocytomatin*, Sedangkan pada penelitian ini kita memakai metode Streptavidin Biotin Complex (SBC)).^{1,15-17,22} Perbedaan ini juga bisa disebabkan karena antibodi yang dipakai berbeda pula.¹⁶ Sebagai contoh penelitian oleh Roser (2005), Omulecka (2006), Mukherjee (2011), Al-Nuaimy (2012) memakai antibodi sekunder dengan pengenceran.^{15-17,22} Sedangkan pada penelitian ini sudah memakai antibodi sekunder *ready to use*.

Perbedaan ekspresi Ki-67 LI dengan derajat histopatologik meningioma didapatkan

nilai $p > 0,05$ yang berarti tidak terdapat hubungan antara ekspresi Ki-67 LI dengan derajat histopatologik meningioma. Hasil ini sesuai dengan Bruma J *et al* (2007), Uzum N (2000) dan Mukherjee (2011).^{15,24,25} Berbeda dengan Omoluca (2006) menyatakan pada meningioma derajat II lebih tinggi dari pada derajat I.²² Shayanfar (2010) menyatakan ekspresi Ki-67 LI akan meningkat bila derajat meningioma meningkat pula, hasilnya berupa pada meningioma derajat I ($2,98 \pm 2,27$), derajat II ($9,3 \pm 5,79$) dan derajat III ($34 \pm 5,47$), Fakhrou (2012) menyatakan ekspresi Ki-67 LI lebih tinggi pada derajat II (100% lemah) dan III (100% kuat) dibandingkan dengan derajat I (6%).^{4,18} Al-Nuaimy (2012) menyatakan ekspresi Ki-67 LI pada meningioma derajat III ($10,6 \pm 6,4\%$) lebih tinggi dari pada derajat I ($1,8 \pm 3,5\%$).¹⁶ Pada meningioma rekurensi nilai ekspresi Ki-67 LI lebih tinggi ($9,9 \pm 6,3\%$) dari pada meningioma yang tidak rekurensi ($1,6 \pm 2,2\%$). Hasil ini memberikan gambaran kelakuan biologis meningioma dan risiko rekurensi dapat diketahui dari pemeriksaan imunohistokimia yaitu pemulasan dengan Ki-67 LI.¹⁶

Secara umum tumor otak jarang sekali bahkan tidak ada yang bermetastasis ke luar rongga tengkorak, dengan demikian pemeriksaan proliferasi sel (Ki-67) dianggap sangat penting dalam memprediksi perilaku biologis sel tumor, terutama meningioma.¹¹ Sama halnya dengan gambaran histopatologik yang belum dapat menggambarkan perilaku biologis meningioma. Oleh karena itu, sangat disarankan sekali pemeriksaan indeks proliferasi (Ki-67) pada meningioma, karena berkaitan terhadap pemberian terapi *adjuvant*.¹⁶

Hubungan ekspresi reseptor progesteron dan Ki-67 LI pada derajat histopatologik meningioma penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan terbalik antara ekspresi reseptor progesteron dan Ki-67 LI pada derajat histopatologik meningioma. Hasil ini sesuai dengan yang didapatkan oleh Roser *et al* (2004), Omulecka (2006), Nasrin (2010), Shayanfar *et al* (2010), Mukherjee (2011), Al-Nuaimy (2012).^{4,15-17,21,22} Kutipan Maiuri menyatakan ekspresi reseptor progesterone dan Ki-67 LI sebagai nilai prognostik yang kuat dan bukan untuk sebagai prediksi faktor pertumbuhan.⁴

Kedua parameter ini merupakan salah satu parameter klinikopatologik yang dapat dipertimbangkan dalam menggambarkan peri-

laku biologis tumor dan dapat mempengaruhi terhadap prognosis meningioma, terutama memprediksi risiko rekurensi. Bila ekspresi reseptor progesteron negatif dan Ki-67 LI yang tinggi berarti sangat berpotensi terjadinya rekurensi.⁴ Namun, mekanisme reseptor progesteron dan Ki-67 LI pada meningioma belum sepenuhnya dimengerti dan masih diperdebatkan sampai saat ini dan ekspresi Ki-67 LI dapat digunakan sebagai petanda prognostik yang buruk.¹⁸

Reseptor progesteron memiliki dua isoform A dan B. Kedua isoform ini memiliki fungsi yang berbeda. Pada meningioma isoform A lebih banyak dibandingkan isoform B. Isoform A memiliki hubungan yang terbalik dengan Ki-67, sedangkan Isoform B memiliki hubungan lurus dengan Ki-67. Hal ini diketahui dari penelitian yang meneliti ekspresi reseptor progesteron A dan B pada meningioma dan astrositoma dengan menggunakan analisis.¹¹

Penelitian ini terdapat kekurangan dan kelemahan, antara lain: pertama, hasil yang didapatkan ada beberapa sampel yang tidak menunjukkan ekspresi reseptor progesteron pada meningioma derajat I, hal ini dimungkinkan kesalahan dari teknik pengolahan jaringan, terutama tahap pre-analitik. Tahap pre-analitik yang sangat penting dalam hal fiksasi jaringan fiksasi yang direkomendasikan menggunakan larutan normal *buffer* formalin (NBF) 10%. Waktu fiksasi minimal 8 jam dan maksimal 48 jam. Selain itu kualitas blok parafin yang baik juga menentukan hasil pewarnaan imunohistokimia.²⁶ Kedua, distribusi sampel yang tidak merata, terutama pada meningioma derajat II dan III yang jumlahnya sangat sedikit dibandingkan meningioma derajat I, hal ini sangat mempengaruhi terhadap hasil dari uji statistik. Ketiga, data klinis yang kurang lengkap pada lembaran status pengiriman, sehingga kesulitan untuk mengetahui faktor risiko apa yang lebih berperan dalam terjadinya meningioma.

KESIMPULAN

Ekspresi reseptor progesteron terbanyak ternyata pada meningioma derajat II, selain itu tidak didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi reseptor progesteron dengan derajat histopatologi meningioma dan tidak didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi Ki-67 LI dengan derajat meningioma. Namun demikian terlihat kecenderungan penurunan ekspresi reseptor

progesteron bersamaan dengan peningkatan ekspresi Ki-67 LI. Oleh karena itu disarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut dengan distribusi sampel merata, serta menggunakan fiksasi normal *buffer* formalin 10% untuk mengetahui peranan reseptor progesteron dan Ki-67 LI pada meningioma.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perry A, Lois DN, Scheithauer BW, Budka H, Deimling AV. 4th ed. in Lois DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editor. Meningioma, WHO Classification of Tumour of the Central Nervous System. Lyon: IARC. 2007. p.164-80.
2. Saraf S, McCarthy BJ, Villano JL. Update on Meningiomas [Internet]. Washington: The oncologist express; 2011 [cited 2015 Des 01]. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/16/11/1604.full>.
3. McDermott MW, Quinones-Hinosa A, Fuller GN, Wilson CB. Meningioma. In: Levin, VA, editor. Cancer In The Nervous System. Oxford University Press: England; 2002. p.269-95.
4. Shayanfar N, Mashayekh M, Mohammadpour M. Expression of progesterone receptor and proliferative marker ki-67 in various grades of meningioma. Acta Med Iranica.2010;48:142-7.
5. Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME. Review of meningioma hispathology. Neurosurg Focus. 2007; 23: 1-8.
6. Choy W, Kim W, Nagasawa D, Stramotas S, Yew A, Gopen Q, *et al*. The molecular genetics and tumor pathogenesis of meningiomas and the future directions of meningioma treatments. Neurosurg Focus. 2011; 30: 1-10.
7. Karming F, Adesin AM. editors. Meningioma Pathology [Internet]. England: Medscape; 2014 [cited 2014 Apr 24]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1744164-overview#a30.2014>.
8. El-Badawy NM, Farid RM, Nagib LN, Ibrahim RA. Role of progesterone receptor expression and proliferative activity in predicting the recurrence of meningioma. Egyptian J Pathol. 2003; 33: 76-81.
9. Combes C, Redondo A. Contraception and meningioma. Ann Med Interne.2002;153: 363-7.

10. Lieu AS, Hwang SL. Intracranial meningioma and breast cancer. *J Clin Neurosc.* 2003; 10: 553-6.
11. Inoe T, Akahira J, Suzuki T, Darnel AD, Kaneko C, Takahashi K, *et al.* Progesterone production and actions in the human central nervous and neurogenic tumors. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2002; 87: 5325-31.
12. Wahab M, Al-Azzawi F. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric; ProQuest Med Library.* 2003; 6: 285-92.
13. Taghipour M, Rakei SM, Monabati A, Nahavandi-Nejad M. The role of estrogen and progesterone receptors in grading of the malignancy of meningioma. *IRCMJ* 9. 2007; 1:17-21.
14. Carroll RS, Brown M, Zhang J. Expression of a subset of steroid receptor cofactors is associated with progesterone receptor expression in meningiomas. *Clin Cancer Res.* 2000; 6: 3570-5.
15. Mukherjee S, Ghosh SN, Chatterjee U, Chatterjee S. Detection of progesterone receptor and correlation with ki-67 labeling index in meningiomas. *Neurol India.* 2011; 59: 817-22.
16. Al-Nuaimy WMT, Jalal JA, Muhammed BB. Ki-67 (MIB-1) and progesterone receptor in meningioma: An immunohistochemical study. *The Iraqi Post Graduated Med J.* 2012; 11: 157-67.
17. Roser F, Nakamura M, Bellinzona-Rosahl SK, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone receptor status in meningioma. *J Clin Pathol.* 2004;57:1033-7.
18. Fakhrou A, Meshkini A, Shadravan S. Status of Ki-67, estrogen and progesterone receptors in various subtypes of intracranial meningiomas. *Pakistan J Biol Sci.* 2012; 15: 530-5.
19. Al-Hadidy AM, Maani WS, Mahafza WS, Al-Najar MS, Al-Nadhi MM. Review article intracranial meningioma. *J Med.* 2007; 41: 37-51.
20. Korhonen K, Raitanen J, Isola J, Haapasalo H, Salminen T, Auvinen A. Exogenous sex hormone use and risk of meningioma: a population based case-control study in Finland. *Cancer Causes Control.* 2010; 21: 2149-56.
21. Djannah F, Suparman. Korelasi ekspresi reseptor progesteron, protein p53 mutant, dan derajat keganasan meningioma. *Majalah Patologi Indonesia* 2010; 19: 23-8.
22. Omulecka A, Papierz W, Nawrocka-Kunecka A, Lewy-Trenda I. Immunohistochemical expression of progesterone and estrogen receptors in meningioma. *Folia Neuropathol.* 2006; 44: 111-5.
23. Gusran N, Gundogdu C, Albayrak A, Kabalar ME. Immunohistochemical detection of progesterone receptors and the correlation with Ki-67 labeling indices in paraffin-embedded section of meningiomas. *Int J Neurosci.* 2002; 112: 463-70.
24. Bruna J, Brell M, Ferrer I. Ki-67 proliferative index predicts clinical outcome in patients with atypical or anaplastic meningioma. *Neuropath.* 2007; 27: 114-20.
25. Uzum N, Omur A. Histological parameters with Ki-67 and bcl-2 in the prognosis of meningiomas according to WHO 2000 classification. *Tumori.* 2008; 94: 389-97.
26. Hollyday JM. Fixation and Tissue Processing in Guide to special stain. *Dako Cytomation Carpinteria. California: USA;* 2004. p.17-23.