



HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI *PROGESTERONE RECEPTOR (PR)* DENGAN *MATRIX METALLO PROTEINASE-9 (MMP-9)* DAN *GRADING* PADA MENINGIOMA

Anggie Sasmita Kharisma Putri¹, Diah Prabawati Retnani², Aina Angelina², Harun Al Rasyid³, Karyono Mintaroem², Eviana Norahmawati², M Luqman Fadli²

¹Residen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

²Staf Pengajar Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

³Staf Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

Penulis Korespondensi : Anggie Sasmita Kharisma Putri. Email : anggiesasmita@student.ub.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Meningioma merupakan tumor intrakranial yang paling sering terjadi pada orang dewasa. Progesteron berperan dalam perkembangan dan proliferasi sel tumor yang terkait dengan hormon, seperti meningioma. Morbiditas dan mortalitas yang signifikan dapat terjadi, ketika lesi terlokalisasi di daerah yang sulit untuk dilakukan reseksi bedah atau sangat infiltratif pada jaringan di sekitarnya. Banyak penelitian yang dipublikasikan tentang sifat molekuler yang terkait dengan perilaku agresif meningioma, termasuk matrix metalloproteinase (MMP), namun penelitian tentang hubungan antara ekspresi PR dengan MMP-9 masih belum banyak dilakukan.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik *cross sectional*. Analisis yang digunakan dalam penelitian ini meliputi analisis deskriptif dan analisis bivariat. Data yang diperoleh diolah menggunakan SPSS *software*.

Hasil : Uji korelasi Spearman untuk ekspresi PR dengan *grading* WHO pada meningioma, didapatkan nilai $p=0,492$ dan koefisien korelasi -0.117 . Hal ini menunjukkan korelasi yang tidak bermakna. Uji korelasi Spearman untuk ekspresi MMP dengan *grading* WHO pada meningioma, didapatkan nilai $p=0,16$ dan koefisien korelasi 0.236 . Hal ini menunjukkan korelasi yang tidak bermakna. Uji korelasi Spearman antara ekspresi MMP9 dan *grading* WHO pada meningioma diperoleh nilai $p=0.008$ yang menunjukkan bahwa korelasi antara nilai PR dengan MMP9 bermakna dengan nilai korelasi sebesar -0.427 .

Kesimpulan : Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara ekspresi PR dengan *grading* WHO. Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara ekspresi MMP9 dengan *grading* WHO. Terdapat korelasi yang signifikan antara ekspresi PR dengan MMP9.

Kata Kunci : meningioma, PR, MMP9.



ABSTRACT

Background: Meningioma is the most common intracranial tumor in adults. Progesterone plays a role in the cell development and proliferation of hormone-associated tumors, such as meningiomas. Significant morbidity and mortality can occur, when the lesion is localized in an area that is difficult to undergo surgical resection or is highly infiltrative in the surrounding tissue. Many studies have been published on the molecular properties associated with meningioma aggressive behavior, including matrix metalloproteinase (MMP), but research on the relationship between PR expression and MMP-9 has not been widely carried out.

Methods: This study used a cross-sectional analytic observational study design. The analysis used in this study includes descriptive analysis and bivariate analysis. The data obtained was processed using SPSS software.

Results: Spearman's correlation test for PR expression with WHO grading in meningioma, obtained $p = 0.492$ and correlation coefficient -0.117 . This shows a correlation that is not significant. Spearman's correlation test for MMP expression with WHO grading in meningioma, obtained $p = 0.16$ and a correlation coefficient of 0.236 . This shows a correlation that is not significant. Spearman's correlation test between MMP9 expression and WHO grading in meningioma obtained $p = 0.008$ which indicated that the correlation between PR and MMP9 values was significant with a correlation value of -0.427 .

Conclusion: There is no significant correlation between PR expression and WHO grading. There was no significant correlation between MMP9 expression and WHO grading. There is a significant correlation between PR expression and MMP9.

Keywords: meningioma, PR, MMP9.

LATAR BELAKANG

Meningioma berasal dari sel araknoid meninges dan merupakan tumor intrakranial yang paling sering terjadi pada orang dewasa¹. Meningioma dapat berkembang pada berbagai usia, meskipun lebih sering terjadi pada usia antara 60 dan 70 tahun². Tingkat kekambuhan meningioma dalam waktu 5 tahun relatif tinggi yaitu sekitar 7-23% untuk meningioma *grade* I berdasarkan kriteria *The World Health Organization* (WHO), 50-55% untuk meningioma WHO *grade* II, dan 72-78% untuk meningioma WHO *grade* III.



Progesteron berperan dalam perkembangan dan proliferasi sel tumor yang terkait dengan hormon, seperti kanker payudara dan meningioma. Aktivitas progesteron dimediasi oleh reseptor progesteron (PR) dan dapat ditemukan pada 75% kasus meningioma. Meningioma yang menunjukkan tingkat PR yang tinggi memiliki prognosis yang lebih baik dan tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi³.

Sebagian besar meningioma dapat disembuhkan dengan pembedahan, morbiditas dan mortalitas yang signifikan dapat terjadi, ketika lesi terlokalisasi di daerah yang sulit untuk dilakukan reseksi bedah atau sangat infiltratif pada jaringan di sekitarnya⁴. Terapi medikamentosa menjadi lebih rumit jika terjadi pertumbuhan multifokal (meningiomatosis) atau terdapat gambaran histopatologi yang bersifat atipikal atau anaplastik sesuai dengan WHO *grade* II dan III⁵. Banyak penelitian yang dipublikasikan tentang sifat molekuler yang terkait dengan perilaku agresif meningioma, termasuk matrix metalloproteinase (MMP).

Matrix metalloproteinase dapat menginisiasi proliferasi sel melalui perekrutan faktor pertumbuhan yang terkait dengan membran sel, dan/atau membelah faktor pertumbuhan yang tidak aktif untuk diubah menjadi tipe aktif, serta memodifikasi matriks ekstraseluler yang dapat memicu proliferasi sel di bawah pengaruh integrin⁵, namun penelitian tentang hubungan antara ekspresi PR dengan MMP-9 masih belum banyak dilakukan. Hal inilah yang menjadi latar belakang perlunya penelitian tentang hubungan antara ekspresi *progesterone receptor* (PR) dengan *matrix metallo proteinase-9* (MMP-9) dan *grading* pada meningioma guna memprediksi prognosis pasien.



METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik *cross sectional*. Ekspresi PR dan MMP-9 akan diukur pada sediaan histopatologi pasien meningioma. Populasi target penelitian ini adalah semua spesimen meningioma. Populasi terjangkau penelitian ini adalah semua spesimen meningioma di RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Sampel penelitian adalah blok paraffin dari kasus meningioma di Instalasi Patologi Anatomi RSUD dr. Saiful Anwar Malang, yang didapatkan sejak tahun 2016 hingga tahun 2020. Rumus penentuan besar sampel menggunakan rumus untuk uji hipotesis proporsi dua populasi oleh Lemeshow, didapatkan jumlah sampel minimal untuk masing-masing kelompok adalah 37 sampel yang akan dipilih secara acak per tahun (*stratified random sampling*).

Alat yang digunakan untuk pembuatan sediaan histopatologi antara lain *automatic tissue processor*, dispenser paraffin, lempeng pendingin, pemotong jaringan micron (*microtome*), *floating/water bath*, *microwave/oven*, dan peralatan pulasan warna hematoksin-eosin. Bahan yang digunakan untuk pembuatan sediaan histopatologi antara lain kaset jaringan, *normal buffer formalin* 10%, parafin histoplast, kaca preparat obyek dan penutup (*object glass* dan *cover slip*), larutan xylol, bahan pulasan warna hematoksin-eosin, alkohol (konsentrasi 70%, 95%, 100%), lithium, dan *entellan*.

Alat yang digunakan untuk pembuatan sediaan imunohistokimia antara lain mikropipet, *biocare decloacking chamber*, *staining kit*, *stopwatch*, gelas beker, dan gelas ukur. Bahan yang digunakan untuk pembuatan sediaan imunohistokimia antara lain preparat jaringan yang sudah dipotong, xylol, alkohol konsentrasi bertingkat (80%, 90%, 100%), *biocare peroxide block*, aquabides, pbs, larutan diva,



antibody PR [sp2] merk Santa Cruz Biotechnology (sc-21733), antibody MMP9 [2C3] merk Biocare Medical (ACA 302 A, C), *polymer, chromogen biocare dab*, hematoksin, *enthelan*, lithium karbonat, *poly-L-lysine coated slide*, dan *cover slip*.

Evaluasi untuk PR dinilai dengan menghitung jumlah inti sel yang terpusat positif terhadap 500 sel yang didapatkan dari 5 lapang pandang besar. Nilai yang digunakan adalah 0 untuk negatif, 1 untuk jumlah inti sel yang terpusat positif 1-15%, 2 untuk jumlah inti sel yang terpusat positif antara >15%-50%, dan 3 untuk jumlah inti sel yang terpusat positif antara >50% dari keseluruhan inti sel yang dihitung. Evaluasi untuk MMP-9 dinilai dengan menghitung jumlah sitoplasma sel yang terpusat positif terhadap 500 sel sel yang didapatkan dari 5 lapang pandang besar. Nilai yang digunakan adalah 0 untuk negatif, 1 untuk jumlah sitoplasma sel yang terpusat positif 1-30%, 2 untuk jumlah sitoplasma sel yang terpusat positif 31%-60%, dan 3 untuk jumlah sitoplasma sel yang terpusat positif 61%-100% dari keseluruhan sitoplasma sel yang dihitung. Analisis yang digunakan dalam penelitian ini meliputi analisis deskriptif dan analisis bivariat. Data yang diperoleh diolah menggunakan SPSS software.

HASIL

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik *cross sectional*. Ekspresi PR dan MMP 9 diukur pada masing-masing 37 spesimen meningioma. Tabel 1 berikut menampilkan karakteristik sampel penelitian.



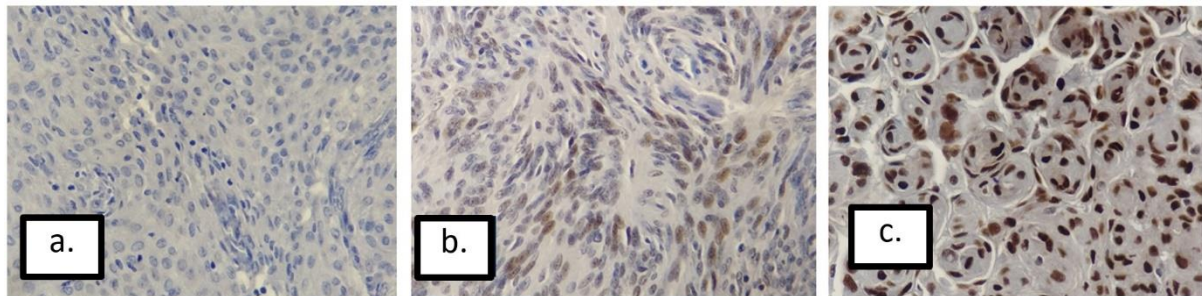
Tabel 1 Karakteristik Sampel Penelitian

	Variabel	Frekuensi	Persentase (%)
Jenis kelamin	Laki-laki	3	8.1
	Perempuan	34	91.9
Umur (tahun)	30-40	9	24.3
	41-50	14	37.8
	51-60	13	35.1
	61-70	1	2.7
Sub tipe Meningioma	Meningothelial	10	27
	Fibroblastik	3	8.1
	Transisional	10	27
	Mikrokistik	6	16.2
	Angiomatous	3	8.1
	Atipikal	1	2.7
	Chordoid	3	8.1
	Anaplastik	1	2.7
Grade	WHO Grade I	32	86.5
	WHO Grade II	4	10.8
	WHO Grade III	1	2.7

Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar sampel adalah perempuan (91.9 %), Sebagian besar kasus meningioma terjadi di atas usia 40 tahun (75.7%). Meningioma meningothelial dan transisional adalah subtype yang paling banyak ditemukan dengan masing-masing sebesar 27 kasus (10.0%), sedangkan sub tipe paling sedikit ditemukan adalah anaplastik dan atipikal, dengan masing-masing 1 kasus (2.7%).

Ekspresi PR pada Meningioma

Pada keseluruhan sampel dilakukan pemeriksaan histokimia dengan pulasan antibodi PR. Warna coklat pada pulasan imunohistokimia menunjukkan ekspresi PR pada inti sel tumor. Sel yang terpulask coklat tersebut kemudian dihitung persentasenya dan dilakukan analisis.



Gambar 1 Ekspresi PR pada meningioma (400x)

a. Nilai 1, b. Nilai 2, c. Nilai 3

Tabel 2 Nilai PR

	Variabel	Frekuensi	Persentase (%)
Nilai PR	1	4	10.8
	2	5	13.5
	3	28	75.7

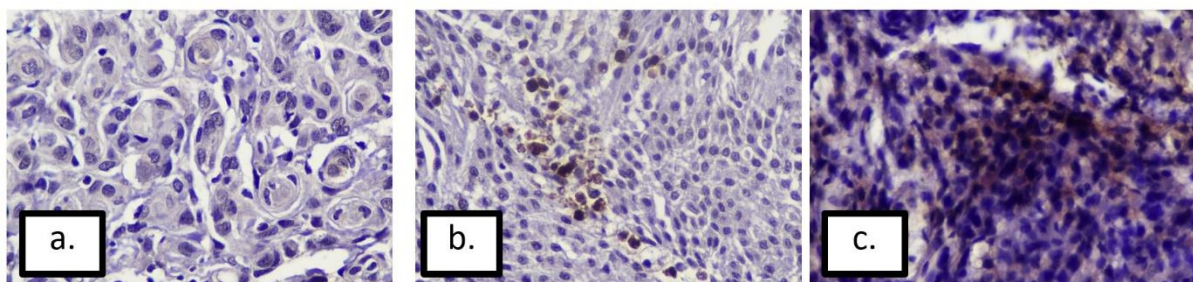
Spesimen meningioma yang telah dihitung ekspresi PR-nya kemudian dikelompokkan sesuai persentasenya, selanjutnya dilakukan uji korelasi ekspresi PR dengan *grading* WHO pada meningioma dengan metode korelasi Spearman, didapatkan nilai $p=0,492$ dan koefisien korelasi -0.117 . Hal ini menunjukkan korelasi yang tidak bermakna.

Tabel 3 Hasil Uji Korelasi Spearman antara Ekspresi PR dan *Grading* WHO pada Meningioma

	Nilai PR
Derajat Meningioma	$r = -0.117$
	$p = 0,492$
	$n = 37$

Ekspresi MMP9 pada Meningioma

Pada keseluruhan sampel dilakukan pemeriksaan histokimia dengan pulasan antibodi MMP9. Warna coklat pada pulasan immunohistokimia menunjukkan ekspresi MMP9 pada sitoplasma sel tumor. Sel yang terpulas coklat tersebut kemudian dihitung persentasenya dan dilakukan analisis.



Gambar 2 Ekspresi MMP9 pada meningioma (400x)

a. Nilai 1, b. Nilai 2, c. Nilai 3

Tabel 4 Nilai MMP9

	Variabel	Frekuensi	Persentase (%)
Nilai MMP9	1	35	94.6
	2	1	2.7
	3	1	2.7

Spesimen meningioma yang telah dihitung ekspresi MMP-nya kemudian dikelompokkan sesuai persentasenya, selanjutnya dilakukan uji korelasi ekspresi MMP dengan *grading* WHO pada meningioma dengan metode korelasi Spearman, didapatkan nilai $p=0,16$ dan koefisien korelasi 0.236. Hal ini menunjukkan korelasi yang tidak bermakna.



Tabel 5 Hasil Uji Korelasi Spearman antara Ekspresi MMP9 dan Grading WHO pada Meningioma

	Nilai MMP9
Derajat Meningioma	$r = 0.236$
	$p = 0,160$
	$n = 37$

Korelasi Ekspresi PR dengan MMP9 pada Meningioma

Spesimen meningioma yang telah dihitung ekspresi PR dan MMP9-nya dikelompokkan sesuai nilai yang ditentukan berdasarkan persentasenya. Kemudian dilakukan uji korelasi ekspresi PR dengan MMP9 dengan metode korelasi Spearman.

Tabel 6 Hasil Uji Korelasi Spearman Ekspresi PR dengan MMP9 pada Meningioma

	Nilai MMP9
Nilai PR	$r = -0,427$
	$p = 0,008$
	$n = 37$

Dari hasil di atas, diperoleh nilai $p=0.008$ yang menunjukkan bahwa korelasi antara nilai PR dengan MMP9 bermakna. Nilai korelasi Spearman sebesar -0.427 menunjukkan korelasi negatif, yang artinya semakin tinggi nilai PR maka nilai MMP9 akan semakin rendah, begitu pula sebaliknya.



PEMBAHASAN

Pada Tabel 1 tentang karakteristik sampel menunjukkan sebagian besar penderita meningioma adalah perempuan (91.9%). Kasus tumor otak secara konsisten berhubungan dengan jenis kelamin. Dominasi wanita pada kasus meningioma diidentifikasi oleh Harvey Cushing seabad yang lalu. Wanita memiliki peluang untuk mengidap meningioma sebesar tiga kali lipat dibandingkan pria⁶. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Prasetyo dkk pada tahun 2017 yang menyatakan bahwa meningioma lebih banyak dijumpai pada wanita daripada pria dengan perbandingan 3,2 : 1.

Pada penelitian ini didapatkan puncak kasus meningioma terjadi di atas usia 40 tahun (75.7%). Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Supartoto dkk di Yogyakarta pada tahun 2010-2014 menyatakan rata-rata usia kasus meningioma adalah 46.6 ± 6.2 tahun. Penyebab adanya perbedaan hasil rerata usia kasus meningioma di negara maju dengan di Indonesia kemungkinan adalah usia pernikahan di Indonesia yang lebih awal sehingga usia penggunaan kontrasepsi hormonal dan kejadian meningioma juga terjadi lebih awal⁷.

Kasus meningioma *WHO grade I* adalah sub tipe yang paling banyak ditemukan dengan frekuensi sebesar 32 kasus (86.5%), meningioma *WHO grade II* ditemukan sebanyak 4 kasus (10.8%), dan meningioma *WHO grade III* hanya ditemukan 1 kasus (2.7%). Hal tersebut tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Ogaswara *et al.* pada tahun 2021 yang menyatakan bahwa kasus meningioma *WHO grade I* mencapai 80,5% dari semua kasus meningioma. Pada penelitian lain disebutkan bahwa kasus meningioma *WHO grade II* dan *III* masing-masing mencapai 17,7% dan 1,7% dari semua kasus meningioma Louis *et al*, 2016².



8, 9.

Masing-masing sub tipe histopatologi pada kasus meningioma *WHO Grade I* mengekspresikan reseptor progesteron dengan rata-rata yang hampir mirip. Hal tersebut dapat terjadi karena subjek berada pada kelompok derajat yang sama (benigna), dengan tingkat prognosis yang mirip, sehingga ekspresi reseptor progesteron pada berbagai sub tipe meningioma hanya menunjukkan sedikit variasi³.

Kasus meningioma *WHO Grade II*, sub tipe chordoid (3 kasus) dan atipikal (1 kasus), masing-masing mengekspresikan PR rata-rata 94,7% dan 36%, sedangkan kasus meningioma *WHO Grade III*, yaitu sub tipe anaplastik (1 kasus) mengekspresikan PR sebesar 44%. Hasil rata-rata ekspresi PR pada kasus meningioma *WHO Grade II* dan *WHO Grade III* tidak jauh berbeda dengan kasus *WHO Grade I* pada penelitian ini. Sel-sel yang mengekspresikan PR positif pada berbagai derajat histopatologis meningioma didistribusikan secara heterogen di seluruh area tumor. Teknik bedah yang digunakan oleh operator memungkinkan pengambilan jaringan pada lokalisasi yang kurang tepat, sehingga jaringan yang diperiksa tidak merepresentasikan aktivitas biologis di dalam tumor secara holistik. Hal ini dapat menjelaskan hasil yang berbeda di antara laboratorium yang berbeda dalam menginterpretasikan satu tumor. Penelitian lain menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan terkait dengan distribusi ekspresi PR pada meningioma *WHO Grade I, II*, dan *III*, sehingga mendukung etiologi umum meningioma yang bersifat idiopatik dan sporadik¹⁰.

Uji korelasi ekspresi PR dan *grading* WHO pada meningioma menggunakan metode korelasi Spearman, didapatkan nilai $p=0,492$ dan koefisien korelasi -0.117 . Hal ini menunjukkan korelasi yang tidak bermakna, seperti ditunjukkan pada Tabel 3.



Studi yang dilakukan oleh Mnango *et al* pada tahun 2021 menyimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara derajat meningioma dengan ekspresi PR, meskipun banyak kasus sub tipe histopatologis meningotelial dan fibroblastik dengan PR positif¹¹. Hal ini mirip dengan temuan dalam studi oleh Roser *et al* pada tahun 2004 dan Hsu *et al* pada tahun 1997 yang juga menemukan peningkatan ekspresi PR pada sub tipe histopatologis meningotelial dan fibroblastik dibandingkan dengan varian lain, tetapi tanpa perbedaan yang signifikan^{12, 13}.

Sebuah penelitian yang dilakukan di Mesir oleh Shayanfar *et al* pada tahun 2010 menunjukkan bahwa 57% meningioma mengandung badan psammoma dan beberapa di antaranya menunjukkan hasil PR yang mirip dengan temuan dalam penelitian oleh Mnango *et al* pada tahun 2021, di mana 25% meningioma mengandung badan psammoma dan menunjukkan pewarnaan PR intranuklear negatif atau lemah¹⁴. Hal ini sejalan dengan fakta bahwa meningioma psammomatous lebih mungkin untuk tidak mengekspresikan PR karena mengandung badan psammoma, sehingga dibutuhkan proses dekalsifikasi untuk membuka epitop agar antibodi PR mudah terpusas¹⁵.

Perbedaan dalam ekspresi PR di seluruh studi mungkin memiliki berbagai alasan termasuk perbedaan dalam merk marker *antibody* yang digunakan, sifat biologi yang berbeda di tiap area dalam satu tumor, dan konstitusi genetik individu yang termasuk dalam studi yang berbeda. Penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa fiksasi yang tertunda dan penyimpanan jangka panjang dari blok jaringan FFPE dapat membuat pewarnaan immunohistokimia menjadi negatif¹⁶. Fiksasi spesimen yang tepat waktu dan waktu penyimpanan yang optimal dari blok jaringan FFPE membantu meningkatkan tingkat antibodi immunohistokimia, termasuk PR¹¹.



Sub tipe meningothelial (10 kasus) mengekspresikan MMP-9 rata-rata 10,7% sel imunopositif, sub tipe transisional (10 kasus) mengekspresikan MMP-9 rata-rata 12,9% sel imunopositif, sub tipe angiomatous (3 kasus) mengekspresikan MMP-9 rata-rata sebanyak 43,7% sel imunopositif, sub tipe mikrokistik (6 kasus) mengekspresikan MMP-9 rata-rata 11,7% sel imunopositif, sub tipe fibroblastik (3 kasus) mengekspresikan MMP-9 rata-rata 9,7% sel imunopositif. Kasus meningioma *WHO Grade II*, sub tipe chordoid (3 kasus) dan atipikal (1 kasus), masing-masing mengekspresikan MMP-9 rata-rata 10,7% dan 41%, sedangkan kasus meningioma *WHO Grade III*, yaitu sub tipe anaplastik (1 kasus) mengekspresikan MMP-9 sebesar 5%. Penelitian ini memiliki hasil yang mirip dengan penelitian Von Randow et al. pada tahun 2006 dan penelitian yang dilakukan oleh Backer-Grøndahl pada tahun 2014 bahwa tidak didapatkan pola ekspresi spesifik untuk MMP-9 dan juga tidak terdapat peningkatan ekspresi MMP-9 pada sub tipe meningioma yang invasif¹⁷.

Uji korelasi ekspresi MMP9 dan *grading* WHO pada meningioma menggunakan metode korelasi Spearman, didapatkan nilai $p=0,16$ dan koefisien korelasi 0.236. Hal ini menunjukkan korelasi yang tidak bermakna, seperti ditunjukkan pada tabel 5. Beberapa penelitian menunjukkan korelasi yang signifikan antara ekspresi MMP-9 yang tinggi dengan derajat histologis yang tinggi pada tumor serta tingkat invasi otak¹⁸. Ekspresi berlebih dari protein MMP-9 pada meningioma atipikal pada penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Reszec et al. pada tahun 2015¹⁹, sedangkan penelitian Elhakeem et al. pada tahun 2022 yang menyimpulkan bahwa tidak terdapat korelasi di antaranya. Hal ini bisa terjadi kemungkinan karena terdapat bias dalam pemilihan specimen, karena hanya bagian dari satu lapisan dari blok paraffin jaringan yang dinilai, sehingga diperlukan penilaian



berbagai lapisan jaringan dari blok paraffin untuk mengevaluasi dengan benar status invasi tumor ke otak pada meningioma. Pengiriman sampel jaringan oleh ahli bedah yang tidak representatif akan menimbulkan risiko dalam penilaian, misalnya ukuran sampel yang terbatas dapat menjelaskan korelasi yang tidak signifikan antara persentase sel yang terpulas imunohistokimia dengan status invasif otak, atau derajat WHO²⁰.

Spesimen meningioma yang telah dihitung ekspresi PR dan MMP9-nya dikelompokkan sesuai nilai yang ditentukan berdasarkan persentasenya, kemudian dilakukan uji korelasi ekspresi PR dan MMP9 dengan metode korelasi Spearman, diperoleh nilai $p=0.008$ yang menunjukkan bahwa korelasi antara nilai PR dan MMP9 bermakna. Nilai korelasi Spearman sebesar -0.427 , menunjukkan korelasi negatif yang bersifat sedang. Hal tersebut menunjukkan bahwa semakin tinggi nilai PR maka nilai MMP-9 akan semakin rendah, dan begitu pula sebaliknya. Penelitian Barresi *et al.* pada tahun 2012 menyimpulkan adanya korelasi yang bermakna antara nilai MMP-9 dengan PR, hal tersebut terjadi karena adanya progesteron dapat menurunkan aktivitas MMP-9, sehingga persentase PR yang tinggi akan menghambat aktivasi dan kinerja MMP-9. Ekspresi MMP-9 yang tinggi dapat dikaitkan dengan perkembangan kekambuhan meningioma hanya jika tidak terdapat ekspresi PR²¹. Wang *et al.* (2013) juga menyatakan bahwa progesteron secara nyata menghambat ekspresi mRNA MMP-9, sehingga menurunkan persentase sel yang immunopositif dengan MMP9²².

KESIMPULAN

Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara ekspresi PR dengan *grading* WHO. Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara ekspresi MMP9 dengan *grading*



WHO. Terdapat korelasi yang signifikan antara ekspresi PR dengan MMP9.

DAFTAR PUSTAKA

1. Huntoon, K., Toland, A.M.S., and Dahiya, S. 2020. Meningioma: A Review of Clinicopathological and Molecular Aspects. *Front. Oncol.* 10, 579599.
2. Ostrom, Q.T.; Cioffi, G.; Gittleman, H.; Patil, N.; Waite, K.; Kruchko, C.; *et al.* 2019. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol.* 21, v1–v100.
3. Lassie, N. dan Supartoto, A. 2016. Progesterone Receptor Expression in Histopathological Subtypes of Benign Orbitocranial Meningiomas. *Ophthalmol Ina*, 42(1), 91–96.
4. Zhao, L., Zhao, W., Hou, Y., Wen, C., Wang, J., Wu, P., *et al.* 2020. An Overview of Managements in Meningiomas. *Frontiers in Oncology*, 10 (August), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01523>.
5. Ozek, E., Ozcan, D., Celik, S. E., and Iplikcioglu, A. C. 2018. Matrix metalloprotease-9 expression in meningioma: Correlation with growth fraction and role of gender. A pilot immunohistochemical study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 172, 169–173. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.07.002>.
6. Baldi, I., Engelhardt, J., Bonnet, C., Bauchet, L., Berteaud, E., Grüber, A., *et al.* Epidemiology of meningiomas, *Neuro-Chirurgie* (2014), <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2014.05.006>.
7. Apriyani, V. 2021. *Faktor Risiko Meningioma Orbitokranial Pada Wanita Pengguna Kontrasepsi Hormonal*. Tesis. Tidak diterbitkan, Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Bandung.
8. Lee, Y.S. Molecular Characteristics of Meningiomas. *J. Pathol. Transl. Med.* 2020;54:45–63. doi: 10.4132/jptm.2019.11.05.
9. Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., and Cavenee, W.K. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System; World Health Organization Classification of Tumours*. 4th ed. International Agency for Research on Cancer; Lyon, France: 2016.
10. Perry, A, Meningioma. In: Perry A, Brat DJ, eds. *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach*. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier; 2018:259–298.
11. Mnango, L., Mwakimonga, A., Ngaiza, A., Yahaya, J.J., Vuhahula, E., and Mwakigonja, A.R. 2021. Expression of Progesterone Receptor and Its Association with Clinicopathological Characteristics in Meningiomas: A Cross-Sectional Study. *World Neurosurg* X. Jul 14;12:100111. doi: 10.1016/j.wnsx.2021.100111. PMID: 34401742; PMCID: PMC8355943.



12. Hsu D.W., Efird J.T., Hedley-Whyte E.T. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg.* 1997;86:113–120.
13. Roser F., Nakamura M., Bellinzona M., Rosahl S.K., Ostertag H., Samii M. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *J Clin Pathol.* 2004;57:1033–1037.
14. Shayanfar N, Mashayekh M, Mohammadpour M. Expression of progesterone receptor and proliferative marker ki 67 in various grades of meningioma. *Acta Med Iran.* 2010 May-Jun;48(3):142-7. PMID: 21137648.
15. Kunimatsu A., Kunimatsu N., Kamiya K., Katsura M., Mori H., Ohtomo K. Variants of meningiomas: a review of imaging findings and clinical features. *Jpn J Radiol.* 2016;34:459–469.
16. Ramos-Vara, J.A. *et al.* (2014) 'Immunohistochemical Evaluation of the Effects of Paraffin Section Storage on Biomarker Stability', *Veterinary Pathology*, 51(1), pp. 102–109. Available at: <https://doi.org/10.1177/0300985813476067>.
17. Backer-Grøndahl, T., Moen, B.H., Arnli, M.B., Torseth, K., and Torp, S.H. 2014. Immunohistochemical characterization of brain-invasive meningiomas. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(10), pp. 7206–7219.
18. Barresi, V., Alafaci, C., Caffo, M., Barresi, G., and Tuccari, G. 2012. Clinicopathological characteristics, hormone receptor status and matrix metallo-proteinase-9 (MMP-9) immunohistochemical expression in spinal meningiomas. *Pathology Research and Practice*, 208(6), pp. 350–355. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2012.02.013>.
19. Reszec, J., Hermanowicz, A., Rutkowski, R., Turek, G., Mariak, Z., and Chyczewski, L. Expression of MMP-9 and VEGF in meningiomas and their correlation with peritumoral brain edema. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:646853. doi: 10.1155/2015/646853. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25821815; PMCID: PMC4363610.
20. Elhakeem, A.A.E., Essa, A.A., Soliman, R.K. Hamdan, A.R.K. Novel evaluation of the expression patterns CD44 and MMP9 proteins in intracranial meningiomas and their relationship to the overall survival. 2022. *Egypt J Neurosurg* 37, 33. <https://doi.org/10.1186/s41984-022-00173-x>.
21. Barresi, V., Alafaci, C., Caffo, M., Barresi, G., and Tuccari, G. 2012. Clinicopathological characteristics, hormone receptor status and matrix metallo-proteinase-9 (MMP-9) immunohistochemical expression in spinal meningiomas. *Pathology Research and Practice*, 208(6), pp. 350–355. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2012.02.013>.
22. Wang, X., Zhang, J., Yang, Y., Dong, W., Wang, F., Wang, L., *et al.* 2013. Progesterone attenuates cerebral edema in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage by inhibiting the expression of matrix metalloproteinase-9 and aquaporin-4. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 6(1), 263–267. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1116>.