

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

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 (Perry, 2007; Saraf, 2010). Meningioma merupakan tumor kedua tersering pada tumor otak, lebih dari 90% bersifat jinak, pertumbuhannya lambat (McDermott, 2002). Meningioma juga dapat menunjukkan perilaku agresif, seperti invasi ke otak, duramater, tumbuh berdekatan dengan tulang dan berisiko rekurensi (Shayanfar, 2010).

Angka kejadian meningioma di dunia 24-30% dari tumor primer intrakranial, di Italia 13 per 100.000 penduduk, Caucasian 3,78 per 100.000 penduduk, Hispanis 3,45 per 100.000 penduduk (Perry, 2007). Frekuensi kejadian meningioma menurut jenis kelamin di Norway 1,5 per 100.000 penduduk laki-laki dan 2,8 per 100.000 penduduk perempuan (Perry, 2007). Data dari *Central Brain Tumor Registry of the United States* (CBTRUS) Tahun 2004-2006 didapatkan 3,76 per 100.000 penduduk laki-laki dan 8,44 per 100.000 penduduk perempuan setiap tahunnya (Saraf, 2010).

Insiden meningioma di Jepang pada laki-laki 1,56 per 100.000 penduduk dan perempuan 3,95 per 100.000 penduduk (Perry, 2007). Perbandingan meningioma intrakranial pada perempuan dan laki-laki 1,7-3:1, sedangkan perbandingan meningioma intraspinal antara perempuan dan laki-laki 9:1

(Commins, 2007; Choy, 2011; Fung Kar-Ming, 2014). Data jumlah kasus meningioma belum ada di Indonesia, begitu juga di Sumatra Barat.

Meningioma sering terjadi pada usia pertengahan dan usia tua dengan usia puncak 40-44 tahun. Insiden meningioma akan meningkat dengan bertambahnya usia, terutama usia diatas 65 tahun dan lebih banyak terjadi pada perempuan dibanding laki-laki (Saraf, 2010). Meningioma dapat juga terjadi pada anak-anak dan bersifat lebih agresif (Perry, 2007; Fung Kar-Ming, 2014).

Lokasi meningioma sering pada intrakranial, yaitu 85-90% daerah supratentorial sepanjang sinus vena dural, antara lain daerah *convexity* (34,7%), parasagital (22,3%), daerah sayap *sphenoid* (17,1%) (Sherman, 2011). Lokasi meningioma dapat menyebabkan gejala klinik yang bervariasi dan sangat menentukan prognosis serta pemilihan terapi, terutama pembedahan (Saraf, 2010).

Gejala klinik yang sering dikeluhkan pada meningioma, seperti sakit kepala (36%), perubahan status mental (21%), paresis (22%), dan kelemahan memori (16%) (Perry, 2007; Ganentech, 2012; Martin, 2014). Gejala klinis lainnya dapat berupa hidrosefalus, kehilangan penglihatan, eksoftalmus dan kejang (Sherman, 2011).

Klasifikasi dan derajat histopatologik meningioma yang dipakai saat ini berdasarkan klasifikasi WHO 2007. Klasifikasi ini merupakan ringkasan dalam memprediksi perilaku agresifitas sel tumor pada pemeriksaan rutin (pewarnaan *Hematoksilin & eosin (HE)*) (Commins, 2007), namun klasifikasi ini belum dapat memprediksi perilaku biologis dan risiko rekurensi berdasarkan gambaran histopatologik. Oleh karena itu banyak dilakukan penelitian untuk mencari

pemeriksaan tambahan dalam upaya memprediksi perangai biologik meningioma (El-Badawy, 2013).

Meningioma bersifat unik dibandingkan dengan tumor SSP lainnya. Pada meningioma dengan gambaran histopatologik suatu lesi maligna, tidak terlihat dari gejala klinik yang dirasakan oleh pasien. Pada meningioma gambaran histopatologiknya jinak memiliki risiko rekurensi 2,3-7% setelah dilakukan pengangkatan semua tumor (in toto). Oleh karena itu perilaku biologis sel tumor dan risiko rekurensi tidak dapat diprediksi hanya dari gambaran histopatologik saja (Shayanfar, 2010).

Beberapa hal yang memberikan penanda bahwa faktor hormonal berperan pada meningioma, yaitu tingginya angka kejadian meningioma pada perempuan, dapat terjadi pembesaran pada saat kehamilan, dan adanya laporan tentang kejadian meningioma dengan keganasan payudara, serta peningkatan insiden meningioma pada pemberian kontrasepsi oral (Combes, 2002; Lieu, 2003). Inoue (2002) melaporkan bahwa pada susunan saraf pusat dan saraf tepi ditemukan adanya hormon steroid terutama progesteron yang terdeteksi dari keberadaan reseptor progesteron.

Akhir-akhir ini penelitian tentang meningioma tidak berhenti pada gambaran histopatologik saja yang dijadikan sebagai pertimbangan dalam menentukan prognosis maupun terapi, namun diperlukan juga pemeriksaan penanda molekuler dengan pemeriksaan imunohistokimia seperti penanda protein reseptor progesteron. Beberapa penelitian menyebutkan terdapat hubungan antara ekspresi reseptor progesteron dengan derajat histopatologik meningioma dan risiko rekurensi (Shayanfar, 2010; Wahab, 2003).

Klasifikasi WHO 2007 membagi meningioma atas derajat I, II dan III. Pada meningioma derajat I ekspresi reseptor progesteron lebih kuat dibandingkan derajat II dan III. Pada meningioma derajat I, ekspresi reseptor progesteron berkisar antara 55%-80% dan secara signifikan lebih banyak pada perempuan dibanding laki-laki (Taghipour, 2007; Carrol, 2000).

Selain penilaian reseptor progesteron, beberapa penelitian juga menilai indeks proliferasi dari meningioma, yaitu dengan menggunakan pewarnaan Ki-67 LI. Penilaian Ki-67 LI merupakan penanda penting dari proliferasi sel tumor, dan dapat dihubungkan dengan keadaan klinik penderita (Mukherjee, 2011). Tingginya nilai Ki-67 LI dihubungkan dengan risiko rekurensi yang tinggi pada meningioma, karena penanda ini dapat memprediksi perilaku biologik meningioma dan dapat digunakan untuk kepentingan pemberian terapi *adjuvant* (Al-Nuaimy, 2012).

Beberapa penelitian menunjukkan hal yang menarik yaitu ekspresi reseptor progesteron pada derajat I lebih tinggi dibandingkan derajat II dan derajat III (Roser, 2004). Sementara ekspresi dari Ki-67 LI semakin meningkat dari derajat I sampai derajat III. Penelitian ini menunjukkan terdapatnya hubungan terbalik antara reseptor progesteron dengan Ki-67 LI pada derajat meningioma. Menilai ekspresi reseptor progesteron dengan Ki-67 LI secara bersamaan pada pewarnaan rutin (HE) diharapkan dapat memberikan informasi tentang perilaku biologik meningioma, khususnya dari derajat histopatologik meningioma yang tidak sesuai dengan keadaan klinisnya (Shayanfar, 2010).

Hubungan ekspresi reseptor progesteron dan Ki-67 LI dengan derajat meningioma sangat menarik untuk diteliti. Dalam hal ini masih belum dapat jawaban apakah hubungan ini dipengaruhi oleh derajat tumor berdasarkan WHO

2007. 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.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah “apakah terdapat hubungan antara ekspresi reseptor progesteron dan Ki-67 LI pada derajat histopatologik meningioma?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara ekspresi reseptor progesteron dan Ki-67 LI pada derajat histopatologik meningioma.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui karakteristik umum, derajat histopatologik meningioma berdasarkan WHO 2007.
2. Mengetahui hubungan ekspresi reseptor progesteron dengan derajat histopatologik meningioma.
3. Mengetahui perbedaan ekspresi reseptor progesteron pada derajat histopatologik meningioma.



4. Mengetahui perbedaan ekspresi Ki-67 LI pada derajat histopatologik meningioma.
5. Melihat hubungan ekspresi reseptor progesteron dan Ki-67 LI pada derajat histopatologik meningioma

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Untuk Aplikasi Penelitian**

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan masukan perlu atau tidaknya pemeriksaan rutin reseptor progesteron dan Ki-67 LI pada meningioma terutama untuk menentukan prognosis dan terapi.

##### **1.4.2 Manfaat Untuk Ilmu pengetahuan**

Memberi masukan bagi penelitian lebih lanjut yang nantinya dapat berguna bagi penatalaksanaan pasien meningioma secara medikamentosa yaitu pemberian obat hormonal sebagai terapi *adjuvant*.

##### **1.4.3 Manfaat Untuk Klinisi**

Menunjang perbaikan penatalaksanaan pada pasien meningioma yang nantinya dapat memperbaiki prognosis.

