

## RINGKASAN

Meningioma orbita dapat terjadi gangguan visual, penonjolan mata, pandangan ganda kelainan saraf optikus yang berdampak pada penurunan tajam penglihatan yang akhirnya akan menyebabkan kebutaan. Gangguan visual yang dapat sembuh setelah reseksi total pada meningioma orbita hanya sekitar 2,9%. Perilaku meningioma orbita sulit untuk diprediksi. Banyak faktor yang terlibat dalam perkembangan tumor ini dan salah satunya adalah mutasi gen supresor tumor p53 dan inaktivasi gen NF2 dalam pembentukan merlin. Produk dari protein NF2 yaitu merlin dilaporkan mengganggu stabilitas p53 melalui downregulasi Mdm2. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) derajat keganasan / *grading* dan ekspresi reseptor progesteron (PR) pada meningioma orbita merupakan nilai prognosis yang berguna dalam manajemen pengobatan meningioma orbita. Data mengenai kejadian dan patogenesis meningioma orbita di Indonesia belum ada, sehingga diperlukan penelitian analisis hubungan antara faktor klinikopatologi, ekspresi mRNA reseptor progesterone, merlin dan p53 dengan derajat keganasan (*grade*) meningioma orbita.

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan antara faktor klinik dengan *grading* meningioma orbita, menganalisis hubungan antara faktor patologi dengan *grading* meningioma orbita, menganalisis hubungan antara ekspresi merlin dengan *grading* meningioma orbita, menganalisis hubungan antara ekspresi P53 dengan *grading* meningioma orbita, dan menganalisis hubungan antara ekspresi mRNA reseptor progesteron dengan *grading* meningioma orbita.

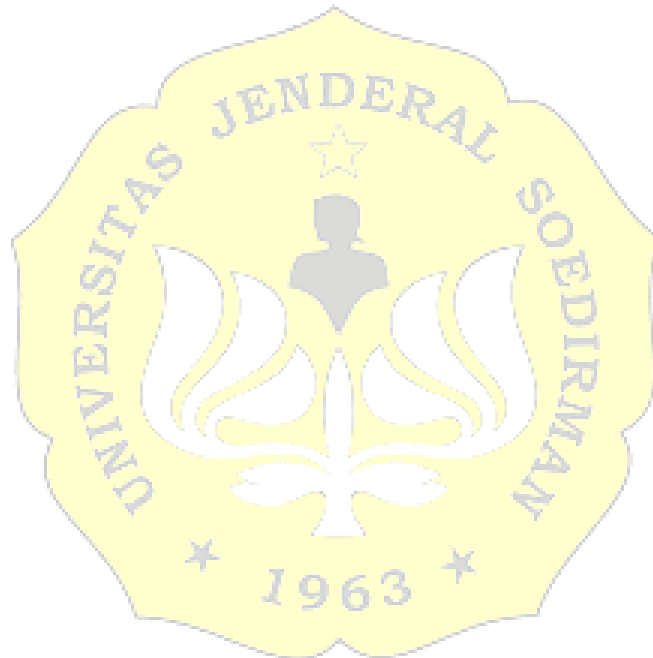
Penelitian ini adalah analitik observasional *crosssectional*, dengan jumlah Sampel 44 pasien meningioma orbita yang telah diagnosis baik klinis, radiologis dan histopatologi di laboratorium patologi anatomi PMN RS Mata Cicendo dan RS Hasan Sadikin Bandung pada tahun 2017-2020. Analisis data menggunakan SPSS versi 25, dimana analisis klinikopatologi dengan *grading* menggunakan uji chi square, dilanjutkan analisis regresi logistic. Analisis statistik untuk ekspresi merlin dan p53 dengan *grading* menggunakan uji Mann Whitney. Kemudian dilakukan pemeriksaan ekspresi mRNA PR dengan q-PCR dianalisis menggunakan Uji Kruskal-Wallis, dilanjutkan dengan Uji post hoc Mann-Whitney dengan  $p < 0,05$ .

Berdasarkan hasil penelitian meningioma orbita, terjadi pada perempuan, usia 30-44 tahun. Proporsi tertinggi *grade 1* adalah *meningotelial meningioma* 14 (31,8%), *grade 2* adalah *atypical meningioma* 9 (20,9%), *grade 3* adalah *anaplastic meningioma* 3 (6,8%). Gejala klinis berupa *papil atrofi, visus, proptosis dan hyperostosis* terdapat perbedaan bermakna antara *grade 1, grade 2 dan grade 3*. Analisis regresi logistik menunjukkan hiperostosis berhubungan secara bermakna dengan *grading* meningioma orbita sebagai faktor risikonya. Tidak terdapat hubungan antara ekspresi P53 dengan *grading* meningioma orbita. Namun berdasarkan hasil uji analisis *grade 3* meningioma orbita mempunyai kecenderungan memiliki ekspresi p53 yang positif dibandingkan ekspresi yang negatif. Selain itu hasil analisis menunjukkan tidak terdapat hubungan antara ekspresi merlin dengan *grading* meningioma orbita. Namun berdasarkan hasil analisis *grade 3* meningioma orbita mempunyai kecenderungan memiliki ekspresi merlin yang negatif dibandingkan ekspresi yang positif. Hubungan antara ekspresi merlin dengan p53 pada hasil analisa menunjukkan ekspresi merlin negatif, kecenderungan memiliki ekspresi p53 yang positif. Ekspresi mRNA PR pada meningioma orbita *grade 1* sampai *grade 3* mengalami penurunan dimana ekspresi mRNA PR pada *grade 1* sebesar  $21.69 \pm 44.35$ , *grade 2* sebesar  $20.39 \pm 26.30$  dan *grade 3* sebesar  $1.25 \pm 0,85$ . Hasil uji kruskal wallis dengan nilai  $p = 0,007$  maka paling tidak terdapat perbedaan

ekspresi mRNA PR antara dua kelompok *grade* meningioma orbita, dilanjutkan dengan uji Mann Whitney menunjukkan hasil tidak terdapat perbedaan ekspresi mRNA PR antara kelompok *grade* 1 dan *grade* 2 ( $p = 0,947$ ), terdapat perbedaan ekspresi mRNA PR antara kelompok *grade* 1 dan *grade* 3 ( $p = 0,002$ ) dan terdapat perbedaan ekspresi mRNA PR antara kelompok *grade* 2 dan *grade* 3 ( $p = 0,013$ )

Kesimpulan yang di dapat dari penelitian ini adalah ekspresi reseptor progesteron semakin menurun seiring dengan peningkatan *grading* meningioma orbita. Meningioma orbita yang mengekspresikan merlin negatif memiliki kecenderungan mengkresikan p53 yang positif, dimana hal tersebut terjadi pada *grade* 3 meningioma orbita, yang mungkin menjadi peran kunci tumorogenesis meningioma orbita.. Pemeriksaan Ekspresi mRNA reseptor progesteron, merlin dan p53 dapat dijadikan pemeriksaan rutin yang juga bisa disandingkan dengan pemeriksaan *grading* meningioma sehingga dapat menjadikan nilai tambah informasi klinis, membantu menilai sifat meningioma orbita dan manajemen tindak lanjut yang lebih efektif.

**Kata Kunci:** *grading*, meningioma orbita, merlin, p53, mRNA PR



## SUMMARY

Meningioma orbita can occur visual disturbances, protrusion of the eye, double vision abnormalities of the optic nerve which have an impact on a sharp decrease in vision which will eventually cause blindness. Visual disturbances that can be cured after complete resection of the orbital meningioma are only about 2.9%. The behavior of orbital meningiomas is difficult to predict. Many factors are involved in the development of this tumor and one of them is the mutation of the tumor suppressor gene p53 and the inactivation of the NF2 gene in the formation of merlin. The product of the NF2 protein, merlin, is reported to the instability of p53 through downregulation of Mdm2. According to the World Health Organization (WHO), progesterone receptor (PR) grading and expression in orbital meningiomas is a useful prognostic value in the treatment management of orbital meningiomas. Data on the incidence and pathogenesis of orbital meningioma in Indonesia do not yet exist, so research is needed on the relationship between clinicopathology, expression of mRNA progesterone receptor, merlin and p53 with grading meningioma orbita.

This study aims to analyze the relationship between clinical factors with grading of orbital meningioma, analyze the relationship between pathological factors with grading of orbital meningioma, analyze the relationship between merlin expression with grading of orbital meningioma, analyze the relationship between P53 expression with grading of orbital meningioma, and analyze the relationship between mRNA progesterone receptor expression with grading of orbital meningioma.

This study is a cross-sectional *observational analysis*, with a total of 44 samples of orbital meningioma patients who have been diagnosed both clinically, radiologically and histopathologically in the anatomical pathology laboratory of Hasan Sadikin Hospital Bandung in 2017-2020. Data analysis using SPSS version 25, where clinicopathological analysis with grading using chi square test, followed by logistic regression analysis. Statistical analysis for merlin expression and p53 with grading using the Mann Whitney test. Then mRNA PR expression examination with q-PCR was analyzed using the Kruskal-Wallis Test, followed by the Mann-Whitney post hoc test with  $p < 0.05$ .

The results of meningioma orbita research, occurs in women, aged 30-44 years. The highest proportion of *grade 1* is meningothelial meningioma 14 (31.8%), *grade 2* is atypical meningioma 9 (20.9%), *grade 3* is anaplastic meningioma 3 (6.8%). Clinical symptoms in the form of *papil atrophy, visus, proptosis and hyperostosis* there are statistically significant differences between *grading* orbital meningioma. Logistic regression analysis showed hyperostosis was significantly associated with grading orbital meningioma as a risk factor. No relationship between P53 expression and orbital meningioma grading. However, based on the results of *grade 3* analysis, orbital meningiomas have a tendency to have a positive p53 expression compared to negative expression. In addition, the results of the analysis showed no relationship between Merlin expression and grading meningioma orbita. However, based on the results of *grade 3* analysis, orbital meningiomas have a tendency to have negative Merlin expression compared to positive expression. The relationship between merlin expression and p53 in the analysis results shows negative merlin expression, tendency to have positive p53 expression.

PR expression in orbital meningioma *grade 1* to *grade 3* decreased where mRNA PR expression in *grade 1* was  $21.69 \pm 44.35$ , *grade 2* was  $20.39 \pm 26.30$  and *grade 3* was  $1.25 \pm 0.85$ . The results of the Kruskal Wallis test with a value of  $p = 0.007$  then at least there is a difference in mRNA PR expression between the two groups of orbital meningioma grade, continued by the Mann Whitney test with the

results there is no difference in mRNA PR expression between *grade 1* and *grade 2* groups ( $p = 0.947$ ), there is a difference in mRNA PR expression between *grade 1* and *grade 3* groups ( $p = 0.002$ ) and there is difference in mRNA PR expression between *grade 2* and *grade 3* groups ( $p = 0.013$ ).

The conclusion obtained from this study is that the decreases expression of progesterone receptors as the orbital meningioma grade increases. Orbital meningiomas that express negative merlin have a tendency to positive p53, which occurs in grade 3 orbital meningiomas, which may be a key role in orbital meningioma tumorigenesis. Progesterone receptors, merlin and p53 expression test can be used as routine test so that it can be used as an added value of clinical information and behavioral features of the orbital meningioma and more effective follow-up management.

**Keywords:** *grading*, meningioma orbita, merlin, p53, mRNA PR

