

The Relationship Between CD31 Immunohistochemical Expression and Meningioma Grading Differences

Nanggi Qoriatul Febriana^{1*}, Rohadi Muhammad Rosyidi², Januarman², Adelia Riezka Rahim³, Lale Maulin Prihatina⁴

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

²Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

³Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

⁴Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

Article History

Received : February 08th, 2025

Revised : February 15th, 2025

Accepted : March 06th, 2025

*Corresponding Author:

Nanggi Qoriatul Febriana,
Program Studi Pendidikan
Dokter, Fakultas Kedokteran
dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Mataram,
Mataram, Nusa Tenggara Barat
Indonesia;

Email:

nanggiqoriatulf@gmail.com

Abstract: The proper management of meningioma patients requires a definitive diagnosis of the meningioma grade by examining the expression of CD31 in tumor blood vessels using immunohistochemical staining. This study aims to determine the relationship between CD31 immunohistochemical expression and the grading differences of meningiomas. Nine paraffin block samples from the surgical tissue of meningioma patients were used, with three samples each from grade I, grade II, and grade III meningiomas. Immunohistochemical staining for CD31 was then performed on each meningioma slide, and the samples were observed under a binocular light microscope with 200x magnification. The results showed CD31 expression in grade I as 90%, 40%, and 80%; in grade II as 80%, 80%, and 60%; and in grade III as 40%, 20%, and negative (0%). The statistical test results of this study indicate a strong negative correlation between CD31 immunohistochemical expression and meningioma grading differences. The higher the meningioma grade, the lower the CD31 expression found, and vice versa. This research is important to assist neurosurgeons in the proper management of meningioma patients, potentially preventing poor prognosis and complications. It is hoped that future studies will analyze the relationship between CD31 immunohistochemical expression with subtypes of each meningioma grade and their respective locations.

Keywords: CD31; immunohistochemistry; meningioma grading.

Pendahuluan

Meningioma adalah tumor yang sering terjadi di sistem saraf pusat yang menyumbang 39% dari semua neoplasma intracranial (Tubre *et al.*, 2022). Sebagian besar meningioma bersifat asimtomatik (Maggio *et al.*, 2021) dan muncul secara sporadik pada lapisan meninges (Ogasawara *et al.*, 2021). *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan meningioma berdasarkan karakteristik tumor masing-masing ke dalam tiga kategori: *grade I* (jinak) 81,1%, *grade II* (atipikal) 16,9%, dan

grade III (anaplastik) 1,7% (Buerki *et al.*, 2018).

Beberapa kasus meningioma dapat menunjukkan morfologi tumpang tindih dengan kasus lain yang kurang umum seperti neoplasma intrakranial, intraspinal, dan neoplasma orbital, yang memerlukan penanganan berbeda. Selain itu, meningioma dapat terjadi di lokasi yang tidak biasa, seperti meningioma ekstradural primer atau yang sedang mengalami metastasis. Hal ini menjadi tantangan dalam mendiagnosis meningioma karena bergantung pada lokasi dan morfologi. Pada kasus yang sulit seperti ini, imunohistokimia dapat membantu dalam

menentukan diagnosis definitif sehingga pasien menerima pengobatan yang sesuai (Boulagnon-Rombi *et al.*, 2017). Imunohistokimia merupakan alat penting untuk mendukung diagnosis dan prognosis dalam patologi bedah saraf (Marletta *et al.*, 2022).

Semua tingkat meningioma memiliki potensi kekambuhan dalam lima tahun bahkan setelah reseksi total. Meningioma *grade I* memiliki tingkat kekambuhan sekitar 7–23%, *grade II* sekitar 50–55%, dan *grade III* memiliki tingkat kekambuhan sekitar 72–78% (Maggio *et al.*, 2021). Kemungkinan bertahan hidup hingga 10 tahun sekitar 53% untuk pasien *Grade II* dan 0% untuk pasien *Grade III* (Buerki *et al.*, 2018). Oleh karena itu, pemahaman tentang faktor risiko yang memengaruhi kekambuhan sangat penting untuk menghindari prognosis buruk dan meminimalkan angka kematian pada pasien meningioma. Salah satu faktor signifikan yang memengaruhi pertumbuhan dan kekambuhan meningioma adalah angiogenesis. Angiogenesis memainkan peran penting dalam mengatur pertumbuhan dan penyebaran sel neoplastik, karena memicu pasokan pembuluh darah yang efisien ke pertumbuhan tumor (Barresi, 2011).

Selama angiogenesis, CD31 memainkan peran penting dalam memfasilitasi migrasi leukosit dengan sel endotel (Garcia-Bustos, 2019). Pembuluh darah neoplastik diidentifikasi menggunakan pewarnaan sel endotel sesuai dengan standar imunohistokimia. Penanda imunohistokimia yang umum digunakan untuk mengidentifikasi sel endotel yang diekspresikan di semua pembuluh darah neoplastik termasuk antigen yang terkait dengan faktor VIII, CD31, dan CD34 (Jennings *et al.*, 2012). CD31 adalah penanda *panvascular* yang umum ditemukan dalam sistem vaskular (Yilmazer *et al.*, 2007) dan diekspresikan pada permukaan lumen sel pembuluh darah (Brady *et al.*, 2004). CD31 dianggap sebagai penanda *gold standar* untuk diferensiasi endotel dalam mengidentifikasi pembuluh darah endotelial tumor (Miettinen, 2014).

CD31 terekspresi tinggi pada endotel tumor dan hampir 100% memiliki sensitivitas dalam menentukan derajat tumor (Ramos-Vara, 2017). Namun, ekspresi penanda ini tidak terbatas pada pembuluh darah yang baru terbentuk, tetapi juga ada pada sel endotel pembuluh darah yang sudah ada (Barresi, 2011).

Penelitian oleh Krzysztof Majchrzak *et al.* mengamati peningkatan ekspresi CD31 pada glioma derajat rendah (Majchrzak *et al.*, 2013), sementara penelitian oleh Khattab menemukan peningkatan ekspresi CD31 pada astrositoma derajat tinggi (Khattab *et al.*, 2009).

Berdasarkan hal tersebut, pertumbuhan tumor sangat bergantung pada pertumbuhan pembuluh darah baru dan CD31 sebagai penanda angiogenesis memiliki potensi besar dalam menentukan derajat meningioma. Sedikitnya penelitian dan studi yang menjelaskan korelasi antara kedua hal ini sehingga pengujian kembali efektivitas kemampuan penanda biologis CD31 sebagai salah satu penanda imunohistokimia terbaik diferensiasi sel endotel pada angiogenesis perlu dilakukan untuk memprediksi *grading* meningioma, perkembangan tumor, risiko kekambuhan dan harapannya sebagai target terapi dalam proses patologis yang bergantung pada neoangiogenesis (Delisser *et al.*, 1997). Oleh karena itu, penelitian mengenai “Hubungan Ekspresi Imunohistokimia CD31 dengan Perbedaan Grading Meningioma” sangat diperlukan.

Bahan dan Metode

Waktu dan tempat

Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Agustus 2024 sampai Oktober 2024. Pengambilan sampel dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit RISA Sentra Medika Mataram. Adapun pewarnaan slide dari blok paraffin meningioma dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya.

Jenis penelitian

Jenis penelitian yang digunakan yaitu analitik observasional dengan menggunakan metode *cross sectional* untuk mengetahui hubungan ekspresi imunohistokimia CD31 dengan perbedaan *grading* meningioma.

Populasi dan sampel penelitian

Populasi dalam penelitian ini berasal dari blok paraffin jaringan meningioma pasien yang sudah dioperasi. Jumlah sampel yang digunakan sebanyak 9 dengan setiap *grading* meningioma

sebanyak 3 sampel. Jumlah sampel ini didapatkan dari rumus besar sampel analitik korelatif ordinal-ordinal berdasarkan jenis variabel dari penelitian ini. Variabel dalam penelitian ini ada dua yaitu gambaran tingkatan meningioma dan penanda biologis CD31 yang keduanya termasuk dalam skala ukur ordinal. Adapun cara pengambilan data dalam penelitian ini menggunakan teknik *cross sectional*.

Prosedur penelitian

1. Dilakukan koordinasi dengan bagian yang terkait yaitu Litbangkes RSUD Provinsi NTB dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Provinsi NTB.
2. Dilakukan koordinasi dengan pihak RS Risa Sentra Medika Mataram dan Laboratorium Patologi Anatomi RS Risa Sentra Medika Mataram
3. Dilakukan pencarian nomor rekam medis, nomor pemeriksaan histopatologi, dan riwayat dari arsip formular pemeriksaan Patologi Anatomi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Provinsi NTB dan RS Risa Sentra Medika Mataram
4. Dilakukan pengumpulan sediaan sesuai nomor pemeriksaan histopatologi penderita meningioma
5. Dilakukan pulasan imunohistokimia dengan antibodi CD31 oleh teknisi dan dokter spesialis patologi anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Persiapan

- a. Memanaskan preparat pada suhu 65 derajat celcius selama 1 jam sebelum deparafinisasi.
- b. Melakukan pengenceran antibodi primer sesuai pemakaian: IFN γ (dilusi 1:200, Santa Cruz Biotechnology) dan IL-10 (dilusi 1:100, GeneTex)
- c. Melakukan pencampuran diaminobenzidine (DAB): 1 tetes DAB + 1 ml buffer substrate
- d. Melakukan persiapan alat – alat yang digunakan dan memastikan dalam keadaan bersih.

Prosedur

- a. Melakukan pemotongan blok parafin yang digunakan sebagai sampel setebal 4 mikron menggunakan mikrotom.

- b. Meletakkan jaringan diatas objek glass polylysine.
- c. Melakukan proses deparafinisasi menggunakan larutan xylol tiga kali masing-masing selama 5 menit.
- d. Melakukan proses hidrasi tiga kali dengan alkohol 96%, 90% dan 80%, masing-masing selama 2 menit.
- e. Cuci dengan air mengalir dan akuades masing-masing selama 5 menit.
- f. Melakukan proses Blocking Peroxidase Endogenous: usap kelebihan air di sekitar sayatan jaringan dengan kertas tisu, teteskan reagen Peroxidase-blocking selama 5 menit, cuci kelebihan peroxidase dengan akuades selama 5 menit dengan menggerak – gerakkan staining jar holder.
- g. Melakukan proses Antigen Retrieval: pasang stop kontak lalu masukkan larutan buffer citrate pH 6 ke dalam rak holder, masukkan slide ke dalam buffer citrate, tutup declouacking chamber, tekan tombol on, atur suhu dan waktu inkubasi sesuai kebutuhan, tunggu suhu turun lalu tekan tombol off, dinginkan di suhu ruangan.
- h. Melakukan proses Blocking Background: teteskan reagen Protein Block Serum (PBS) selama 5 menit.
- i. Pewarnaan utama : meneteskan antibodi primer yaitu CD31 dalam area marking pen immunologic, kemudian inkubasi pada suhu 4 derajat Celcius semalaman, kemudian cuci dengan PBS selama 5 menit, meneteskan antibodi sekunder dan inkubasi pada suhu kamar selama 10 menit dilanjutkan dengan cuci menggunakan PBS selama 5 menit, meneteskan (DAB) dan inkubasi pada suhu kamar selama 5 menit kemudian cuci dengan air mengalir selama 5 menit.
- j. Melakukan proses Counter-staining: memasukkan slaid ke dalam Meyer's Hematoksilin dalam suhu kamar selama 10 menit, cuci dengan air mengalir selama 5 menit, dehidrasi dengan alkohol 80%, 90%, dan 96% masing-masing selama 2 menit, memasukkan ke dalam larutan Xylol I, II, dan III masing-masing selama 5 menit dan menutup slaid dengan cover glass. (Disadur dari Prosedur Tetap Teknik Imunohistokimia di SMF/Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya).

6. Dilakukan penilaian ekspresi CD31 pada tumor meningioma dengan menggunakan mikroskop cahaya binokuler pada seluruh lapang pandang dengan perbesaran 200 kali
7. Dilakukan analisis sembilan data dengan menggunakan program aplikasi statistical package for the social sciences (SPSS). Jumlah data yang kurang dari tiga puluh sehingga peneliti akan menggunakan uji normalitas Shapiro-wilk
8. Dibuat pelaporan

Analisis data penelitian

Analisis data penelitian ini menggunakan uji normalitas Shapiro Wilk dan uji nonparametrik Spearman's rho

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik Sampel Penelitian

Pengumpulan populasi blok paraffin dari jaringan pasien meningioma derajat 1 dan 2 di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Provinsi NTB periode Januari sampai Desember 2022 didapatkan sampel masing-masing derajat sebanyak 3 sampel. Adapun blok paraffin dari jaringan pasien meningioma derajat 3 didapatkan dari Laboratorium Patologi Anatomi RS Risa Sentra Medika Mataram periode Januari 2021 sampai Desember 2022 sebanyak 3 sampel juga. Rincian data sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

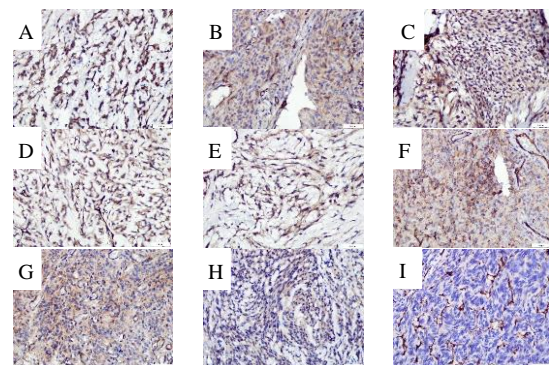
Nomor Sampel	Derajat	Diagnosa	Lokasi Organ
26/22	1	Meningothelial	Sphenoid
841/22	1	Meningothelial	Tubercul -um Sellae
1369/22	1	Meningothelial	Frontalis
711/22	2	Chrodoid Meningioma	Otak
667/22	2	Chordoid Meningioma	Sphenoid Lateral Dekstra
431/22	2	Atypical Meningioma	Sphenoid Lateral Sinistra
2387/21	3	Meningioma	Vertex
255/21	3	Meningioma	Calvaria
1241/22	3	Meningioma	Parasagital /Extraaxial

Hasil Identifikasi Grading Meningioma dengan Pewarnaan Imunohistokimia CD31

Setelah slide meningioma dari blok paraffin dipulas dengan pewarnaan antibodi CD31 kemudian dilakukan pengamatan dengan menggunakan mikroskop cahaya binokuler perbesaran 200 kali. Hasil pengamatan didapatkan dengan cara menghitung persentase jumlah pembuluh darah tumor meningioma yang terpulas positif (coklat) pada seluruh lapang pandang. Identifikasi *grading* meningioma dengan pewarnaan imunohistokimia CD31 dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Persentase Pulasan Positiif CD31

Nomor Sampel	Derajat	CD31 (%)
26/22	1	90%
841/22	1	40%
1369/22	1	80%
711/22	2	80%
667/22	2	80%
431/22	2	60%
2387/21	3	40%
255/21	3	20%
1241/22	3	Negatif atau 0 %



Gambar 1. A : Meningioma meningoethelial grading I di sphenoid , B : Meningioma meningoethelial grading I di tuberculum sellae, C : Meningioma meningoethelial grading I di frontalis , D : Chordoid meningioma grading II, E : Chordoid meningioma grading II di sphenoid lateral dekstra , F : Atypical meningioma grading II sphenoid lateral sinistra , G : Meningioma grading III di vertex, H : Meningioma grading III di calvaria, I: Meningioma grading III di parasagittal/axial

Hasil Uji Statistik

Analisis statistik data penelitian ini menggunakan uji normalitas Shapiro Wilk untuk mengetahui distribusi data yang telah dikumpulkan dan data yang digunakan kurang

dari lima puluh yaitu 9 sampel dengan menggunakan IBM *Statistical Package for the Social Science* (SPSS).

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas

Grading Meningioma	Shapiro-Wilk Test		
	Statistik	df	Sig.
Grading 1	0,893	3	0,363
Grading 2	0,750	3	0,000
Grading 3	1,000	3	1,000

Hasil uji normalitas Shapiro-Wilk didapatkan hasil nilai Sig. yang berbeda-beda pada setiap data grading meningioma. Nilai Sig. 0,363 ($>0,05$) pada grading I, grading II ditemukan nilai Sig. 0,000 ($<0,05$), dan grading III ditemukan nilai Sig. 1,000 ($>0,05$). Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa distribusi data tidak normal sehingga diperlukan uji nonparametrik untuk analisis korelasi antara grading meningioma dengan ekspresi imunohistokimia CD31.

Tabel 4. Hasil Uji Nonparametrik

		Derajat Meningoma	Ekspresi CD31	
Spearman's rho	Derajat Meningoma	Correlation	1,000	
		Coefficient		
		Sig. (2-tailed)	0,036	
	Ekspresi CD31	N	9	9
		Correlation Coefficient	-0,7	1,000
		Sig. (2-tailed)	0,036	
		N	9	

Uji nonparametrik diperlukan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi imunohistokimia CD31 dengan perbedaan grading meningioma karena distribusi data yang tidak normal. Pada penelitian ini menggunakan uji nonparametrik yaitu uji Spearman untuk menganalisis derajat meningioma dan ekspresi imunohistokimia CD31. Hasil uji Spearman didapatkan hubungan yang signifikan antara ekspresi imunohistokimia CD31 dengan perbedaan grading meningioma. Hubungan ini dikatakan signifikan karena pada derajat meningioma dan ekspresi CD31 didapatkan nilai Sig. 0,036 ($p < 0,05$). Nilai koefisien korelasi -0,7 mendekati -1 sehingga hubungannya berarah ke negatif yang berarti berbanding terbalik dan semakin kuat. Semakin tinggi derajat meningioma maka ekspresi imunohistokimia CD31 semakin rendah, begitupun sebaliknya.

Ekspresi CD31 pada Tumor

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi CD31 meningkat pada meningioma derajat rendah dan menurun pada meningioma derajat tinggi. Hal ini sama dengan Status VVI (*Vessel Visualisation Index*) diferensial CD31+ berdasarkan Fuhrman tumor grading yang membagi derajat tumor rendah ke dalam dua kategori prognostik. Pasien dengan grading tumor rendah dan level VVI CD31+

yang tinggi lebih lama bertahan daripada pasien dengan grading tumor rendah tapi level VVI CD31+ rendah. Pasien dengan level VVI CD31+ yang tinggi dikaitkan dengan prognostik yang baik. Selain itu, Fuhrman tumor grading menemukan kekuatan hubungan negatif antara grading tumor dengan VVI CD31+. Tumor dengan VVI CD31+ rendah dikaitkan dengan grading tumor 3 dan 4. Adapun tumor dengan VVI CD31+ yang tinggi dikaitkan dengan tumor grading I (Biswas *et al.*, 2012).

Minna Taskinen *et al.* juga meneliti tentang MVD CD31+ pada limfoma folikular. Nilai MVD CD31+ grading I lebih tinggi daripada grading II. MVD CD31+ pada grading II juga lebih tinggi dari grading III (Taskinen *et al.*, 2010). Dalam penelitian Xin Yao *et al.*, total kepadatan pembuluh darah yang diwarnai dengan antibodi anti-CD31 berkorelasi negatif dengan derajat tumor yang berarti bahwa MVD pembuluh darah total menurun seiring dengan meningkatnya derajat tumor (Yao *et al.*, 2007). Penelitian yang dilakukan oleh Schlüter *et al.* untuk mengamati ekspresi CD31 pada *laryngeal squamous cell carcinoma*, ekspresi CD31 tinggi pada pembuluh darah berkaitan dengan penurunan kekambuhan dan tidak ada penyebaran di nodus limfa (Schlüter *et al.*, 2018).

Tingginya ekspresi CD31 pada tumor grading rendah bisa disebabkan oleh kelainan

sitogenetik aneuploidi kromosom sel-sel endotel dalam pembuluh darah tumor sehingga mempengaruhi ekspresi CD31 (Zhang *et al.*, 2021). Pada pasien dengan tumor fase awal dikaitkan dengan jumlah CD31 positif yang tinggi sehingga mengindikasikan mikroenvironmen pro-angiogenik (Schlüter *et al.*, 2018).

Namun, hasil penelitian ini berbeda dengan yang didapatkan oleh Khattab terhadap grading tinggi astroglioma didapatkan ekspresi CD31 juga meningkat (Khattab *et al.*, 2009). Hasil yang sama didapatkan dari penelitian yang dilakukan oleh Teddi Tubre *et al* berkaitan dengan analisis semua spesimen meningioma yang diwarnai dengan CD31 dan *Prostate-specific membrane antigen* (PSMA). Sebanyak 38 sampel meningioma dengan grading tinggi (derajat 2-3) memiliki ekspresi PSMA ($p = 0.039$), PSMA/CD31 ($p = 0.034$), dan PSMA/vasculature ($p = 0.015$) yang lebih tinggi daripada *grading* I (58 sampel) (Tubre *et al.*, 2022).

Rendahnya ekspresi CD31 pada grade rendah karena level ekspresinya meningkat sesuai dengan level keganasan tumor (Majchrzak *et al.*, 2013). CD31 terekspresi tinggi pada endotel tumor dan hampir 100% memiliki sensitivitas dalam menentukan derajat tumor (Ramos-Vara, 2017). CD31 sebagai penanda *gold standar* untuk diferensiasi endotel dalam pengenalan endotel pembuluh darah tumor (Miettinen, 2014).

Teori ini sesuai dengan hasil penelitian pada meningioma grading I yang terletak di tuberculum sellae. Ekspresi imunohistokimia CD31 yang didapatkan sebesar 40%. Lokasi tumor ini padat dan berlimpah ruah dengan populasi struktur neurovaskular (De Divitiis *et al.*, 2008; Echalié & Subramanian, 2021; Sidabutar *et al.*, 2024) karena dekat dengan struktur vital yaitu arteri carotid interna dan arteri serebral anterior (Echalié *et al.*, 2021). Suplai darah meningioma tuberkulum sella utamanya dari dura di bawah tumor dan tulang tuberkulum. Apabila ukurannya besar bisa memparalisis pasokan darah pial (Magill & McDermott, 2020). Harusnya ekspresi CD31 pada meningioma tuberculum sellae tinggi karena berada pada lokasi yang kaya akan pembuluh darah.

Ekspresi imunohistokimia CD31 yang rendah pada *grading* I di tuberculum sellae bisa

jadi disebabkan kemungkinan kesalahan teknis saat pewarnaan imunohistokimia CD31 pada jaringan meningioma. Beberapa kesalahan yang mungkin terjadi yaitu pewarnaan yang lemah atau tidak ada, seperti level antigen yang terlalu rendah, fiksasi yang tidak komplit, penggunaan fixative yang tidak cukup, dehidrasi yang tidak cukup, paraffin terlalu panas, *embedding* dan *dewaxing* pada temperature oven yang tinggi, reagen tidak bekerja, antibodi terlalu encer, pengenceran antibodi yang tidak tepat, chromogen yang tidak bekerja, preparasi chromogen yang salah. Selain itu, ada juga karena pewarnaan artefak seperti inkubasi yang berlebihan, nekrosis atau kerusakan jaringan, difusi antigen sebelum fiksasi, preparate tebal, konsentrasi antibodi yang tidak tepat, adanya kromogen atau endapan counterstain yang tidak terlarut, pembilasan slide yang tidak memadai dan tidak lengkap, serta pigmen endogen (Kim *et al.*, 2016).

Peran CD31 dalam menstimulasi angiogenesis pada tumor dan jaringan normal sudah jelas diketahui. Hubungan ekspresi imunohistokimia CD31 dengan perbedaan grading meningioma dapat ditentukan pada penelitian ini. Namun, patofisiologi tingginya ekspresi CD31 pada derajat rendah meningioma, begitupun sebaliknya, belum dapat dijelaskan lebih detail. Hal ini disebabkan masih sedikitnya penelitian yang membahas tentang peran CD31 dalam angiogenesis terhadap perbedaan grading meningioma. Selain itu, penelitian ini juga tidak meneliti hubungan ekspresi imunohistokimia CD31 dengan lokasi tumor yang dapat mempengaruhi hasil.

Kesimpulan

Terdapat hubungan yang signifikan, kuat dan berbanding terbalik antara ekspresi imunohistokimia CD31 dengan perbedaan *grading* meningioma berdasarkan derajat histopatologis. Ekspresi imunohistokimia CD31 semakin tinggi pada meningioma derajat rendah dan terekspresi rendah pada meningioma derajat tinggi. Peran imunohistokimia CD31 dalam penentuan *grading* meningioma dapat membantu dokter spesialis bedah saraf dan dokter patologi anatomi dalam menentukan diagnosis definitif pasien meningioma. Oleh karena itu, pasien mendapatkan perawatan yang tepat dan

mengurangi komplikasi yang bisa ditimbulkan sehingga dapat mengurangi angka morbiditas serta motilitas akibat meningioma.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Dr. dr. Rohadi, Sp.BS (K), Subsp.N-Onk (K), FICS., FINPS., MH.Kes, C.M.C , dr. Januarman, Sp.BS M.Ked.Klin , dan dr. Lale Maulin Prihatina, Sp.PA karena telah mendampingi dan membimbing serta memberi bantuan hibah sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian serta penulisan karya ilmiah dengan baik.

Referensi

Barresi, V. (2011). Angiogenesis in meningiomas. *In Brain Tumor Pathology* (Vol. 28, Issue 2, pp. 99–106). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10014-010-0012-2>

Baxter, D. S., Orrego, A., Rosenfeld, J. V., & Mathiesen, T. (2014). An audit of immunohistochemical marker patterns in meningioma. *Journal of Clinical Neuroscience*, 21(3), 421–426. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.06.008>

Biswas, S., Charlesworth, P. J., Dh Turner, G., et al. (2012). CD31 Angiogenesis and Combined Expression of HIF-1 α & HIF-2 α are Prognostic in Primary Clear-Cell Renal Cell Carcinoma (CC-RCC), but HIF α Transcriptional Products are Not: Implications for Antiangiogenic Trials and HIF α Biomarker Studies in Primary CC-RCC * SB and PJSC are Joint first authors
Downloaded from <http://carcin.oxfordjournals.org/>

Boulagnon-Rombi, C., Fleury, C., Fichel, C., et al. (2017). Immunohistochemical approach to the differential diagnosis of meningiomas and their mimics. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 76(4), 289–298. DOI : <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx008>

Brady, J., Neal, J., Sadakar, N., & Gasque, P. (2004). Human Endosialin (Tumor Endothelial Marker 1) Is Abundantly Expressed in Highly Malignant and

Invasive Brain Tumors. *In Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* (Vol. 63). <https://academic.oup.com/jnen/article/63/12/1274/2916540>

Buerki, R. A., Horbinski, C. M., Kruser, T., et al. (2018). An overview of meningiomas. *In Future Oncology*, 14(21), 2161–2177. *Future Medicine Ltd.* <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0006>

Delisser, H. M., Christofidou-Solomidou, M., Strieter, R. M., Burdick, M. D., Robinson, C. S., Wexler, R. S., Kerr, J. S., Garlanda, C., Merwin, J. R., Madri, J. A., Albelda, S. M., & Milano, M. N. (1997). Involvement of Endothelial PECAM-1/CD31 in Angiogenesis. *In American Journal of Pathology* (Vol. 151, Issue 3).

De Divitiis, E., Esposito, F., Cappabianca, P., & Cavallo, L. M. (2008). Tuberculum Sellae Meningiomas : High Route or Low Route? A Series of 51 Consecutive Cases Clinical Studies. *Neurosurgery*, 62(3), 556–563. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000297113.72625.D1>

Echalier, E. L., & Subramanian, P. S. (2021). Meningiomas of the Planum Sphenoidale and Tuberculum Sella. *In Journal of Neurological Surgery, Part B: Skull Base* (Vol. 82, Issue 1, pp. 72–80). *Thieme Medical Publishers, Inc.* <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722703>

Garcia-Bustos, V. (2019). CD31 or CD34: which is the best marker for evaluating microvascular density in renal cell carcinoma? *Histology and Histopathology From Cell Biology to Tissue Engineering*, 34. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.24951.98729>

Jennings, R. N., Miller, M. A., & Ramos-Vara, J. A. (2012). Comparison of CD34, CD31, and Factor VIII-Related Antigen Immunohistochemical Expression in Feline Vascular Neoplasms and CD34 Expression in Feline Nonvascular Neoplasms. *Veterinary Pathology*, 49(3), 532–537. <https://doi.org/10.1177/0300985811429312>

Khatab, A. Z. M., Ahmed, M. I., Fouad, M. A., & Essa, W. A. (2009). Significance of p53

- and CD31 in astroglomas. *Medical Oncology*, 26(1), 86–92. <https://doi.org/10.1007/s12032-008-9094-7>
- Kim, S. W., Roh, J., & Park, C. S. (2016). Immunohistochemistry for pathologists: Protocols, pitfalls, and tips. In *Journal of Pathology and Translational Medicine* (Vol. 50, Issue 6, pp. 411–418). Seoul National University. <https://doi.org/10.4132/jptm.2016.08.08>
- Maggio, I., Franceschi, E., Tosoni, A., Nunno, V. Di, Gatto, L., Lodi, R., & Brandes, A. A. (2021). Meningioma: Not always a benign tumor. A review of advances in the treatment of meningiomas. *CNS Oncology*, 10(2). <https://doi.org/10.2217/cns-2021-0003>
- Magill, S. T., & McDermott, M. W. (2020). Tuberculum sellae meningiomas. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 170, pp. 13–23). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822198-3.00024-0>
- Majchrzak, K., Kaspera, W., Szymaś, J., Bobek-Billewicz, B., Hebda, A., & Majchrzak, H. (2013). Markery angiogenezy (CD31, CD34, rCBV) w utkaniu wysoko zróżnicowanych glejaków mózgu oraz ich wartość rokownicza. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 47(4), 325–331. <https://doi.org/10.5114/ninp.2013.36757>
- Miettinen, M. (2014). Immunohistochemistry of soft tissue tumours - review with emphasis on 10 markers. In *Histopathology* (Vol. 64, Issue 1, pp. 101–118). <https://doi.org/10.1111/his.12298>
- Ogasawara, C., Philbrick, B. D., & Adamson, D. C. (2021). Meningioma: A review of epidemiology, pathology, diagnosis, treatment, and future directions. In *Biomedicines* (Vol. 9, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030319>
- Pusztaszeri, M. P., Seelentag, W., & Bosman, F. T. (2006). Immunohistochemical expression of endothelial markers CD31, CD34, von Willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 54(4), 385–395. <https://doi.org/10.1369/jhc.4A6514.2005>
- Ramos-Vara, J. A., Miller, M. A., Gilbreath, E., & Patterson, J. S. (2010). Immunohistochemical detection of CD34, E-cadherin, claudin-1, glucose transporter 1, laminin, and protein gene product 9.5 in 28 canine and 8 feline meningiomas. *Veterinary Pathology*, 47(4), 725–737. <https://doi.org/10.1177/0300985810364528>
- Schlüter, A., Weller, P., Kanaan, O., Nel, I., Heusgen, L., Höing, B., Haßkamp, P., Zander, S., Mandapathil, M., Dominas, N., Arnolds, J., Stuck, B. A., Lang, S., Bankfalvi, A., & Brandau, S. (2018). CD31 and VEGF are prognostic biomarkers in early-stage, but not in late-stage, laryngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4180-5>
- Sidabutar, R., Hermanto, Y., Sutiono, A. B., Naibaho, G., & Faried, A. (2024). Surgical treatment of tuberculum sellae meningioma: A retrospective review of single institutional experience. *Surgical Neurology International*, 15, 440. https://doi.org/10.25259/SNI_685_2024
- Taskinen, M., Jantunen, E., Kosma, V. M., Bono, P., Karjalainen-Lindsberg, M. L., & Leppä, S. (2010). Prognostic impact of CD31-positive microvessel density in follicular lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *European Journal of Cancer*, 46(13), 2506–2512. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.06.014>
- Tubre, T., Hacking, S., Alexander, A., Brickman, A., Delalle, I., Elinzano, H., & Donahue, J. E. (2022). Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Meningioma: A Promising Theranostic Target. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 81(12), 1008–1017. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlac089>
- Yao, X., Qian, C. N., Zhang, Z. F., Tan, M. H., Kort, E. J., Yang, X. J., Resau, J. H., & Teh, B. T. (2007). Two distinct types of blood vessels in clear cell renal cell carcinoma have contrasting prognostic implications. *Clinical Cancer Research*, 13(1), 161–169. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-0774>

Yilmazer, D., Han, Ü., & Önal, B. (2007). A comparison of the vascular density of VEGF expression with microvascular density determined with CD34 and CD31 staining and conventional prognostic markers in renal cell carcinoma. *International Urology and Nephrology*, 39(3), 691–698. <https://doi.org/10.1007/s11255-006-9123-4>

Zhang, T., Zhang, L., Gao, Y., Wang, Y., Liu, Y., Zhang, H., Wang, Q., Hu, F., Li, J., Tan, J., Wang, D. D., Gires, O., Lin, P. P., & Li, B. (2021). Role of aneuploid circulating tumor cells and CD31+ circulating tumor endothelial cells in predicting and monitoring anti-angiogenic therapy efficacy in advanced NSCLC. *Molecular Oncology*, 15(11), 2891–2909. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13092>