

**KARAKTERISTIK EKSPRESI C68, CD3 dan PD-L1 PADA *TUMOR*  
*IMMUNE MICROENVIRONMENT (TIME)* MENINGIOMA MALIGNAN  
PADA LAKI-LAKI**

*Characteristics of CD68, CD3 and PD-L1 Expression  
in Tumor Immune Microenvironment of Male Malignant Meningioma*



**KARYA ILMIAH PARIPURNA**

**ASHARI**

**22041917310001**

**PROGRAM STUDI ILMU BEDAH SARAF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2022**

**LEMBAR PENGESAHAN  
KARYA ILMIAH PARIPURNA**

**KARAKTERISTIK EKSPRESI CD68, CD3 dan PD-L1 PADA *TUMOR IMMUNE  
MICROENVIROMENT (TIME)* MENINGIOMA MALIGNAN PADA LAKI-LAKI**

**Disusun oleh :**

**Ashari**

**NIM: 22041917310001**

**Pembimbing 1**

**Pembimbing 2**

**Prof. dr. M. Thohar Arifin, PhD, PA, Sp.BS(K)**

**NIP: 197404141999031013**

**dr. Yuriz Bakhtiar, PhD, Sp.BS(K), FINSP**

**NIP: 197905172008121002**

**Penguji**

**Prof. dr.Zainal Muttaqin, PhD, Sp.BS(K)**

**NIP: 195711241985031002**

**Mengetahui,**

**Ketua Program Studi**

**Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Saraf**

**Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**

**Prof. dr. M. Thohar Arifin, PhD, PA, Sp.BS(K)**

**NIP: 197404141999031013**

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur dipanjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan Rahmat dan Anugerah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah dengan judul

“KARAKTERISTIK EKSPRESI CD3, CD68 dan PD-L1 PADA *TUMOR IMMUNE MICROENVIRONMENT* (TIME) MENINGIOMA MALIGNAN PADA LAKI-LAKI”

Karya ilmiah akhir ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi dan memperoleh gelar Spesialis Bedah Saraf dalam Program Studi Dokter Spesialis Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Penulis menyadari tugas ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. Prof. dr. M. Thohar Arifin, PhD, PA, Sp.BS(K), sebagai pembimbing dalam penelitian ini yang memberikan bimbingan, koreksi yang mendalam sejak awal penelitian ini hingga selesai penulisan hasil akhir.
2. Guru-guru, Staf pengajar Program Studi Dokter Spesialis Ilmu Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. Semua rekan sejawat Residen Bedah Saraf FK UNDIP yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.
4. Ucapan Terima Kasih khusus kepada Orang tua saya, Ibu Muryani, kedua Kakak saya Aris Purwanto dan Adit Ardianto; istri, Irma Puri Dewanti, kedua Anakku, dan keluarga yang tidak dapat disebutkan satu persatu, atas segala dukungan dan doa selama menempuh studi dokter spesialis Bedah Saraf.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran.

Semarang, November 2022

Penulis

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Meningioma adalah tumor sistem saraf pusat yang berkembang dari *arachnoid cap cells*. Lokasi *non skull base* dan laki-laki menjadi faktor risiko meningioma malignan. Imunoterapi memberikan pengobatan baru yang menjanjikan untuk meningioma lanjut, *immune microenvironment* pada meningioma sebagian besar belum jelas. Ada kekurangan data mengenai *immune microenvironment* meningioma, yang merupakan interaksi kompleks dari perubahan genetik, produksi protein imunomodulator, dan interaksi sel imun tumor.

**Metode:** Imunohistokimia digunakan untuk memeriksa ekspresi CD3, CD68, dan PD-L1 pada dua belas pasien laki-laki dengan meningioma malignan. Korelasi antara lokasi tumor dengan kejadian meningioma malignan dan ekspresi imunohistokimia (CD3, CD68, PD-L1) dengan meningioma malignan pada meningioma pria dipelajari. Data klinis lainnya seperti usia, jenis kelamin, lokasi tumor, luasnya reseksi, klasifikasi meningioma menurut WHO, dan subtipe histopatologi diperoleh dari rekam medis.

**Hasil:** Dua belas pasien yang telah dilakukan operasi dengan hasil meningioma malignan dipelajari. Semua kasus meningioma malignan laki-laki terekspresikan CD3 dan CD68 (100%). Sebaliknya sebelas pasien (91,7%) terekspresi PD-L1. *Non skull base meningioma* teridentifikasi sebagai lokasi meningioma malignan terbanyak (50%).

**Simpulan:** Pada studi kami menunjukkan bawah penanda inflamasi (CD3, CD68 dan PD-L1) terkespresi pada meningioma malignan yang dapat menjadi karakteristik *Tumor Immune Microenvironment*

**Kata kunci:** Meningioma Laki-laki - CD68 - CD3 - PD-L1 - *Tumor Immune Microenvironment*

## ABSTRACT

**Background:** Meningiomas are tumors of the central nervous system that develop from arachnoid cap cells. Non-skull base location and male become the risk factors for high-grade meningioma (HGM). Immunotherapy provide promising new treatments for advanced meningiomas, the immune environment in meningiomas is largely unclear. There is a lack of data regarding meningioma's immune microenvironment, which is a complex interaction of genetic alterations, immunomodulatory protein production, and tumor-immune cell interaction.

**Methods:** Immunohistochemistry was used to examine the expression of CD3, CD68, and PD-L1 in twelve male patients with high grade meningioma. A correlation between tumor location with occurrence of High grade meningioma and immunohistochemistry (CD3,CD68, PD-L1) expression with HGM in male meningioma were studied. Other clinical data e.g. age, gender, tumor location, extent of resection, WHO grading of meningioma, and histopathology subtype were obtained from medical records.

**Results:** Twelve surgical patients with high grade meningiomas were studied. All cases of male HGM expressed of CD3 and CD68. Otherwise eleven patients (91,7%) expressed PD-L1. Non skull base was identified as the most location for HGM (50%).

**Conclusion:** We demonstrated that inflammatory markers (CD3, CD68, and PD-L1) were prominent on high-grade meningiomas which may characterize the tumor micro-environment

**Keywords:** *Male Meningioma – CD68 – CD3 – PD-L1 – Tumor immune microenvironment*

## **PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa penelitian ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong *plagiarism* sebagaimana yang dimaksud dalam Permendiknas No.17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 26 November 2022

Peneliti,

Ashari

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>2</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>PERNYATAAN</b> .....	<b>6</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>7</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>10</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>11</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>12</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>13</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>1.3.1 Tujuan Penelitian</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>1.3.1 Tujuan Umum</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>1.3.2 Tujuan Khusus</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>1.5 Orisinalitas Penelitian</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.1 Definisi Meningioma</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.2 Epidemiologi</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.3 Etiologi</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.4 Klasifikasi</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.5 Faktor Resiko</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.5.1 Radiasi Ionisasi</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.5.2 Radiasi Telepon Genggam</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.5.3 Cedera Kepala</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.5.4 Genetik</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.5.5 Hormon</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.6 Tanda dan Gejala</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.7 Pemeriksaan Penunjang</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.8 Penatalaksanaan</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>2.8.1 Pembedahan</b> .....	Error! Bookmark not defined.

2.8.2	Penatalaksanaan Post Operasi .....	Error! Bookmark not defined.
2.8.3	Radioterapi .....	Error! Bookmark not defined.
2.8.4	Terapi Medis .....	Error! Bookmark not defined.
2.9	Prognosis .....	Error! Bookmark not defined.
2.10	Tumor immune microenvironment pada meningioma.....	Error! Bookmark not defined.
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS</b> Error! Bookmark not defined.		
3.1	Kerangka Teori .....	Error! Bookmark not defined.
3.2	Kerangka Konsep.....	Error! Bookmark not defined.
2.3	Hipotesis.....	Error! Bookmark not defined.
3.3.1	Hipotesis Mayor.....	Error! Bookmark not defined.
3.3.2	Hipotesis Minor .....	Error! Bookmark not defined.
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b> .....		
4.1	Ruang Lingkup Penelitian .....	Error! Bookmark not defined.
4.1.1	Ruang lingkup disiplin ilmu .....	Error! Bookmark not defined.
4.1.2	Ruang lingkup tempat .....	Error! Bookmark not defined.
4.1.3	Ruang lingkup waktu.....	Error! Bookmark not defined.
4.2	Jenis dan Rancangan Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
4.3.1	Populasi Target.....	Error! Bookmark not defined.
4.3.2	Populasi Terjangkau .....	<b>37</b>
4.3.3	Sampel Penelitian .....	Error! Bookmark not defined.
4.3.4	Cara Sampling .....	Error! Bookmark not defined.
4.3.5	Besar Sampel .....	Error! Bookmark not defined.
4.4	Variabel Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
4.4.1	Variabel Bebas.....	Error! Bookmark not defined.
4.4.2	Variabel Tergantung.....	<b>38</b>
4.5	Definisi Operasional.....	Error! Bookmark not defined.
4.6	Alat dan Bahan Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
4.6.1	Bahan dan Alat .....	Error! Bookmark not defined.
4.6.2	Jenis Data .....	Error! Bookmark not defined.
4.7	Pelaksanaan penelitian .....	Error! Bookmark not defined.
4.7.1	Pengecatan dan pemeriksaan ekspresi CD3, CD68, PD-L1.	Error! Bookmark not defined.
4.7.2	Kriteria Penilaian Hasil .....	Error! Bookmark not defined.
4.8	Alur Penelitian .....	Error! Bookmark not defined.
4.9	Analisa Data .....	Error! Bookmark not defined.
4.10	Persyaratan Etik Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.



<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>5.1 Karakteristik Subyek Penelitian</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>5.2 Deskripsi Hasil</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b> .....	<b>46</b>
<b>6.1 Diskusi</b> .....	<b>46</b>
<b>6.2 Keterbatasan penelitian</b> .....	<b>47</b>
<b>BAB VII SIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>48</b>
<b>7.1 Simpulan</b> .....	<b>48</b>
<b>7.2 Saran</b> .....	<b>48</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>49</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas penelitian.....	18
Tabel 2. Pengelompokan meningioma menurut WHO berdasarkan jenis sel dan tingkat keganasannya.....	22
Tabel 3. Lokasi meningioma dan manifestasi klinis terkait .....	24
Tabel 4. Manifestasi klinis meningioma berdasarkan parenkim otak .....	25
Tabel 5. Prognosis meningioma berdasarkan grading WHO .....	29
Tabel 6. Prognosis meningioma berdasarkan lokasi lesi.....	30
Tabel 7. Sistem derajat Simpson untuk pengangkatan meningioma.....	30
Tabel 8. Definisi operasional.....	41
Tabel 9. Karakteristik pasien.....	45
Tabel 10. Karakteristik histopatologis dengan ekspresi immunohistokimia.....	46

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pengelompokan TIME.....	32
Gambar 2. Kerangka Teori .....	35
Gambar 3. Kerangka Konsep.....	36
Gambar 4. Alur Penelitian .....	42
Gambar 5. Imunohistokimia .....	45

## DAFTAR LAMPIRAN

Surat Ijin Penelitian .....	56
Ethical clearence.....	57

## DAFTAR SINGKATAN

TIME	: <i>Tumor Immune Microenvironment</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
CSC	: <i>Cancer Stem Cell</i>
CD3	: <i>Cluster of differentiation 3</i>
CD68	: <i>Cluster of differentiation 68</i>
CD4	: <i>Cluster of differentiation 4</i>
CD45	: <i>Cluster of differentiation 45</i>
CD20	: <i>Cluster of differentiation 20</i>
CD274	: <i>Cluster of differentiation 274</i>
CXCL9	: <i>C-X-C motif chemokine ligand 9</i>
CTLA-4	: <i>Cytotoxic T-lymphocyte associated Protein-4</i>
PD-1	: <i>Program Death 1</i>
PD-L1	: <i>Program Death Ligand -1</i>
TAM	: <i>Tumor associated macrophage</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
CBTRUS	: <i>The Central Brain Tumor Registry of The United States</i>
NF-2	: <i>Neurofibromatosis-2</i>
SV-40	: <i>Simian Vacuolating virus 40</i>
PDGF	: <i>Platelet derived growth factor</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
RF	: <i>Radiofrequency</i>
CYP450	: <i>Cytochrome P450</i>
TP53	: <i>Tumor protein 53</i>

MRI : *Magnetic resonance imaging*  
EGFR : *Epidermal growth factor receptor*  
PDGFR : *Platelet derived growth factor receptor*  
AKT1 : *Protein kinase B*  
TRAF7 : *TNF receptor associated factor 7*  
MDSC : *Myeloid derived supressor cell*  
HGM : *High grade meningioma*  
CTL : *Cytotoxic T-lymphocyte*  
IHC : *Immunohistochemistry*  
B7-H3 : *B7 Homolog 3*  
PFS : *Prgression free survival*