



*Original Article*

## Ekspresi Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron dan *Digit Ratio* pada Pasien Meningioma

Teguh Iman Prakoso<sup>1</sup>, Mohammad Thohar Arifin<sup>2</sup>, Udadi Sadhana<sup>3</sup>,  
Dik Puspasari<sup>3</sup>, Meira Dewi Kusuma Astuti<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Bagian Bedah Saraf Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

<sup>3</sup>Bagian Patologi Anatomi Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

### Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898  
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.518>

**Diajukan:** 26 Februari 2020  
**Diterima:** 07 Juli 2020

**Afiliasi Penulis:**  
Program Studi Ilmu Bedah  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Diponegoro

**Korespondensi Penulis:**  
Teguh Iman Prakoso  
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,  
Jawa Tengah 50244,  
Indonesia

**E-mail:**  
teguhimanprakoso0@gmail.com

**Latar belakang :** Meningioma merupakan tumor jinak intrakranial primer yang dipengaruhi oleh keseimbangan hormon estrogen dan progesteron. *Digit Ratio* (2D : 4D) sangat dipengaruhi oleh paparan hormon androgen prenatal khususnya estrogen dan testosteron. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) dengan *Digit Ratio* (2D : 4D) pada pasien meningioma.

**Metode :** Penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional study*. Jumlah sampel sebesar 25 pasien meningioma yang dilakukan pemeriksaan ER dan PR. Pengukuran *Digit Ratio* dilakukan di poliklinik dan bangsal bedah syaraf RSUP Dr. Kariadi Semarang. Uji statistik menggunakan uji *Spearman*.

**Hasil :** *Digit Ratio* kanan, kiri dan selisih kanan-kiri dengan nilai rerata 1,0046; 1,0021 dan 0,0492. Uji *Spearman*, hubungan *Digit Ratio* kanan, *Digit Ratio* kiri dan Selisih *Digit Ratio* kanan kiri dengan PR didapatkan masing-masing nilai  $p = 0,5$  ( $r = 0,1$ ),  $p = 0,8$  ( $r = 0,1$ ), dan  $p = 0,3$  ( $r = 0,2$ ). Hubungan *Digit Ratio* kanan, *Digit Ratio* kiri dan Selisih *Digit Ratio* kanan kiri dengan ER didapatkan masing-masing nilai  $p = 0,4$  ( $r = 0,2$ ),  $p = 0,5$  ( $r = -0,1$ ), dan  $p = 0,9$  ( $r = 0,1$ ). Secara statistik terdapat hubungan yang sangat lemah antara *Digit Ratio* kanan, *Digit Ratio* kiri, selisih *Digit Ratio* kanan kiri dengan ER dan PR pada pasien meningioma

**Simpulan :** Terdapat hubungan yang sangat lemah antara reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) dengan *Digit Ratio* pada pasien meningioma.

**Kata kunci :** Reseptor Estrogen, Reseptor Progesteron, *Digit Ratio*, Meningioma

## Expression of estrogen receptors, progesteron receptors and *digit ratio* in meningioma patients

### Abstract

**Background :** Meningiomas are primary intracranial benign tumors that are affected by the balance of estrogen and progesterone. Digit Ratio (2D: 4D) is strongly influenced by exposure to prenatal androgen hormones especially estrogen and testosterone. The objectives of this study was to determine the relationship between estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) with Digit Ratio (2D: 4D) in meningioma patients.

**Methods :** Analytical observational research with cross-sectional study design. The total sample of 25 meningioma patients who underwent ER and PR examinations. Digit Ratio measurements were performed at the clinic and neurosurgical ward of RSUP Dr. Kariadi Semarang. The Spearman test was used for the statistical test.

**Results :** Right, left and right-left difference digit ratio with mean value of 1.0046; 1,0021 and 0,0492. After Spearman test, the relationship between right Digit Ratio, left Digit Ratio and Difference between right and left Digit Ratio with PR was  $p = 0.5$  ( $r = 0.1$ ),  $p = 0.8$  ( $r = 0.1$ ), and  $p = 0.3$  ( $r = 0.2$ ). Correlation between right Digit Ratio, left Digit Ratio and Difference between left and right Digit Ratio with ER was  $p = 0.4$  ( $r = 0.2$ ),  $p = 0.5$  ( $r = -0.1$ ), and  $p = 0.9$  ( $r = 0.1$ ). Statistically there is a very weak relationship between right Digit Ratio, left Digit Ratio, difference between right and left Digit Ratio with ER and PR in patients with meningiomas.

**Conclusions :** There is a very weak relationship between estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR) and Digit Ratio in meningioma patient.

**Keywords :** Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, Digit Ratio, Meningioma

### PENDAHULUAN

Meningioma merupakan tumor jinak intrakranial primer yang paling sering dijumpai pada fasilitas kesehatan. Tumor ini berasal dari jaringan piameter dan arachnoid yang membungkus otak.<sup>1</sup> Terdapat sekitar 25% tumor intrakranial di Amerika terdiagnosis sebagai meningioma dan 13–26% di Indonesia.<sup>2,3</sup> Meningioma tergolong terletak di intrakranial dan asimtomatik, sehingga dapat mengancam keselamatan jiwa.<sup>4,5</sup> Prevalensi meningioma diperkirakan 97,5 dalam 100.000 penduduk Amerika.<sup>2</sup> Di Indonesia sendiri, insidensi pada perempuan 2 kali lebih tinggi daripada laki-laki. Hasil analisis dari *National Cancer Database* melaporkan *survival rate* 2–5 tahun pasien meningioma sekitar 81% dan 69%.<sup>4</sup> Meningioma juga dikaitkan dengan *Body Mass Index* (BMI) dan diasosiasikan dengan tingginya aktivitas estrogen, progesteron, androgen dan *insulin-like growth factor*.<sup>6</sup> Risiko terjadinya meningioma meningkat pada perempuan yang memiliki riwayat melahirkan lebih dari 3 kali dan pada wanita yang belum mencapai usia menopause. Keadaan ini mungkin disebabkan meningkatnya level progesteron dan estrogen, sehingga dapat disimpulkan bahwa kejadian meningioma dipengaruhi oleh hormon steroid.<sup>4</sup>

Dewasa ini, mulai banyak studi mengenai dampak paparan prenatal hormon steroid seperti yang dilakukan oleh Asztalos (2012) dan Manning dkk. (2014).<sup>7,8</sup> Salah satu yang dikembangkan merupakan hubungan dengan perbandingan panjang jari tangan.<sup>8,9</sup> Pengukuran *Digit Ratio*, atau lebih tepatnya *Second-to-Fourth* (2D:4D) ratio, yang merupakan tanda adanya

paparan hormon testosteron dan estrogen prenatal dan peningkatan sensitivitas terhadap testosteron dan estrogen.<sup>9</sup> Pada Pasien dengan riwayat paparan estrogen tinggi pada saat prenatal, meningkatkan sensitivitas dari beberapa reseptor terkait, antara lain *Estrogen Receptor* (ER), *Progesteron Receptor* (PR) dan *Fibroblast Growth Factor Receptor 1* (FGFR1).<sup>10,11</sup> Terdapat beberapa studi oleh Bunevicius (2018) dan Goncalvez dkk. (2017) yang menjelaskan perbedaan *Digit Ratio* dengan beberapa jenis tumor, seperti tumor payudara, rongga mulut, dan lambung.<sup>12,13</sup> Namun saat ini hanya terdapat 1 penelitian yang menghubungkan *Digit Ratio* dengan kejadian tumor primer yang dilakukan oleh Bunevicius dkk. (2016).<sup>14</sup> Penelitian sebelumnya banyak menjelaskan kejadian meningioma yang dihubungkan dengan paparan hormon yaitu hormon estrogen dan hormon progesteron.<sup>12,13</sup> Namun belum terdapat studi tentang hubungan ER dan PR dengan *Digit Ratio*, maka penelitian ini dilakukan untuk menganalisis korelasi reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) dengan *Digit Ratio* pada pasien meningioma.

### METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain studi *cross-sectional* menggunakan data primer dan data sekunder. Data sekunder berupa identitas pasien, nomor Patologi Anatomi (PA), diagnosis klinis dan diagnosis histopatologis. Data primer untuk pengukuran *Digit Ratio*, ekspresi Reseptor Estrogen (ER) dan ekspresi Reseptor Progesterone (PR).

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien meningioma yang telah terdiagnosis secara klinis

dan histopatologis yang pernah dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari – Juli 2017. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosis meningioma berdasarkan tanda klinis berupa tanda peningkatan intrakranial, *CT scan* kepala dengan kontras tampak gambaran *enhancement* kontras yang homogen dan pemeriksaan histopatologis. Kriteria eksklusi adalah terjadi kelainan morfologi pada jari tangan, adanya penyakit yang berhubungan dengan kadar hormon reproduksi yang signifikan (Sindroma Klinefelter, Sindroma Turner, CAH, agenesis testis), sediaan blok yang rusak sehingga tidak dapat dilakukan *staining* immunohistokimia, serta pasien meninggal.

Sampling pada penelitian ini dilakukan dengan *consecutive sampling* dengan besar sampel minimal 24 sampel. Nilai *Digit Ratio* adalah nilai rasio yang didapatkan dengan mengambil foto tangan dengan kamera *handphone* Android Meizu posisi tegak lurus. PR: PR positif pada inti (*ter-stain* coklat atau hitam, *diffused* / granular) untuk 10 LPB (400x), dihitung 500 sel tumor per lapang pandang. ER positif pada inti jika *ter-stain* coklat atau hitam, *diffused* / granular untuk 10 LPB (400x), dihitung 500 sel tumor per lapang pandang. Perhitungan untuk PR dan ER dilakukan secara semi kuantitatif dengan metode Allred.

Pengumpulan data untuk pemeriksaan imunohistokimia ER dan PR dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi. Dilakukan pengamatan oleh dua observer secara *blind*, data yang diperoleh dari observer 1 dan observer 2 konsisten.

Pemeriksaan *Digit ratio* diawali dengan mendata subjek penelitian, mendata catatan medis, memberikan penjelasan mengenai penelitian, menanyakan persetujuan, kemudian melakukan pemeriksaan dengan mengambil gambar menggunakan HP Meizu. Gambar yang didapat dianalisis menggunakan *ruler tool* pada *Adobe Photoshop 10*. Diukur panjang dari jari ke-2 dan ke-4 dari *distal crease* sampai *apex*. Kemudian dihitung rasionya pada tangan kanan dan kiri dan dianalisis.

Pemeriksaan ER dan PR dimulai dengan mengumpulkan data pasien yang diperoleh dari arsip jawaban PA, pencatatan identitas pasien termasuk nama, usia, jenis kelamin, diagnosis klinis dan diagnosis PA, nomor PA dan waktu jawab. Kemudian berdasarkan nomor register yang sudah tercatat, slide HE diambil dari ruang penyimpanan arsip PA, kemudian dilakukan reevaluasi. Sediaan blok parafin juga diambil dan dipotong menjadi 3 sediaan dengan ukuran kurang lebih 3–5 mikron. Tiga sediaan masing-masing untuk pemeriksaan ER, PR, dan kontrol negatif. Hasil pemeriksaan diperiksa bersama dengan pembimbing penelitian.

Pada pemeriksaan imunohistokimia, untuk dapat dilakukan pelabelan dengan antibodi, jaringan dilakukan deparafinisasi. Jaringan dimasukkan dalam

xylol selama 3 x 15 menit kemudian dicelupkan dalam alkohol absolut pa selama 2 menit untuk melarutkan xylol dan dilakukan rehidrasi dengan alkohol 95% selama 2 x 2 menit dan alkohol 80% selama 5 menit kemudian masukkan preparat ke dalam *staining jar* berisi buffer sitrat, lalu dipanaskan ke dalam *microwave* selama 6 menit, dikeluarkan, dan ditunggu sampai suhu tidak panas. Menyelupkan dalam akuades, meneteskan H<sub>2</sub>O 3%, diamkan 20 menit, mencuci dengan akuades meneteskan PBS 1 : 9, diamkan selama 2–5 menit, cuci dengan PBS 1 : 9, meneteskan sniper / normal serum, diamkan 7,5–10 menit, mencuci dengan PBS 1 : 9, meneteskan antibodi primer ER dan PR dengan pengenceran 1 : 100, memasukkan ke dalam lemari pendingin dengan suhu 0–8°C *overnight*, mencuci dengan PBS 1 : 9, meneteskan trek *universal link*, diamkan selama 20 menit, mencuci dengan PBS 1 : 9, meneteskan trek Avidin-HRP label, diamkan selama 20 menit (DAB disiapkan 20 menit sebelum digunakan, mencuci dengan akuades, pencucian selama 10 menit pada air mengalir, merendam dalam larutan *hematoxyllin* selama 1–3 menit, lalu air mengalir selama 5 menit, merendam dalam larutan *lithium carbonate* selama 1 menit, pencucian selama 5 menit pada air mengalir, memasukkan ke dalam alkohol secara bertingkat (70%, 80%, 96%, dan absolut 10–15 celup, memasukkan ke dalam xylol I sebanyak 10 celup, Xylol II sebanyak 10 celup, Xylol III 10 celup selama 15–30 menit, kemudian diangkat dan dibersihkan, mendinginkan, *mounting* dengan Entellan, dan ditutup dengan *cover glass*.

Pemeriksaan ER dan PR menggunakan metode *Allred score*. Metode *Allred score*, merupakan sistem skoring berdasarkan 2 karakteristik, yaitu intensitas sel yang terwarnai secara keseluruhan (*Intensity score/IS*) dan prosentase sel tumor yang terwarnai (*proportion score/PS*). Pada sistem *Allred score* dikukan penjumlahan IS dan PS. Nilai skoring yang digunakan merujuk pada studi oleh Taghipour dkk. (2007).<sup>15</sup>

Analisis data menggunakan program *SPSS Windows* versi 17. Data yang terkumpul terlebih dulu dilakukan proses *editing*, *coding*, *entrying*, dan *cleaning data*, kemudian dilakukan analisa uji statistik berdasarkan jenis data yang digunakan yaitu skala numerik. Untuk melihat korelasi antara variabel ER dan PR dengan *Digit Ratio* pada pasien meningioma, dilakukan uji korelasi *Spearman*.

Penelitian ini mendapatkan *ethical clearance* dan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro No. 199/EC/FK-RSDK/IV/2018. Persetujuan responden menjadi subjek penelitian dilakukan dengan penandatanganan *informed consent*. Penelitian ini dibiayai sendiri oleh peneliti.

### HASIL

Pada penelitian ini, terdapat jumlah sampel sebanyak 25 pasien, dengan 24 sampel wanita dan 1 sampel laki-laki dengan frekuensi tertinggi dalam rentang umur 41–50 tahun. Dari hasil pemeriksaan histopatologis meningioma, terdapat 64% yang terdiagnosis meningioma grade I dan tidak ditemukan hasil meningioma grade III dalam sampel. Pemeriksaan reseptor estrogen (ER) sebagian terdapat 22 pasien dengan hasil negatif dan tidak terdapat sampel dengan

hasil ER (+) kuat. Adapun pemeriksaan reseptor progesteron (PR) terdapat 19 sampel dengan PR (+) kuat, dan 2 sampel dengan hasil PR (-). Dari 25 sampel, 13 sampel merupakan meningioma grade I dengan ER (-) dan 14 sampel meningioma grade 1 dengan PR (+) kuat (Tabel 2).

#### Hubungan *Digit Ratio* dengan Reseptor Estrogen (ER) dan Progesteron (PR)

Ditemukan hubungan sangat lemah antara *digit ratio* kanan, *digit ratio* kiri, selisih *digit ratio* kanan kiri dengan reseptor estrogen (ER) pada pasien meningioma. Ditemukan hubungan yang sangat lemah antara *Digit Ratio* kanan, *Digit Ratio* kiri, selisih *Digit Ratio* kanan kiri dengan Reseptor Progesteron (PR) pada pasien meningioma (Tabel 4).

TABEL 1  
Karakteristik sampel berdasarkan Jenis Kelamin, Umur, Grade meningioma dan intensitas ER/PR

Karakteristik Sampel	F	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	1	8
Perempuan	24	92
Total	25	100
Umur (tahun)		
20–30	1	4
31–40	8	32
41–50	14	56
51–60	2	8
Total	25	100
Grade Meningioma		
Meningioma grade 1	16	64
Meningioma grade 2	9	36
Meningioma grade 3	0	0
Total	25	25
Intensitas Reseptor Estrogen (ER)		
Negatif	22	88
Positif lemah	2	8
Positif sedang	1	4
Positif kuat	0	0
Total	25	100
Intensitas Reseptor Progesteron (PR)		
Negatif	2	8
Positif lemah	0	0
Positif sedang	4	16
Positif kuat	19	76
Total	25	100

### DISKUSI

Prevalensi meningioma sebagian besar dialami oleh wanita dengan rentang umur 40 tahun sampai 50 tahun. Penelitian sebelumnya yang dilakukan di RSUPH. Adam Malik ternyata memberikan hasil 60% penderita meningioma berjenis kelamin wanita dan 30% berjenis kelamin laki-laki.<sup>16</sup> Penelitian pada 24 pasien meningioma yang telah dilakukan operasi di *Naraya Medical College*, India antara tahun 2013 sampai 2016, dijumpai 20 kasus dengan jenis kelamin wanita dan 4 kasus dengan jenis kelamin laki-laki.<sup>17</sup> Adapun penelitian yang dilakukan di Inggris prevalensi kejadian meningioma jenis anaplastik sebagian besar dialami oleh laki-laki.<sup>18</sup>

Prevalensi meningioma mengalami kenaikan mulai usia 40 tahun sampai 49 tahun. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa pasien yang terdiagnosis meningioma sebagian besar dialami oleh wanita dengan umur 40 tahun sampai 50 tahun.<sup>17,18</sup>

Menurut teori yang ada, terdapat 3 grade meningioma yaitu Meningioma grade I, Meningioma grade II dan Meningioma grade III. Penelitian Steven Tendean dkk., bahwa dari 30 pasien meningioma, terdapat 27 pasien meningioma grade I (benigna). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa dari 78 pasien yang diteliti, terdapat 63 pasien menderita meningioma grade I (benigna), 10 pasien menderita meningioma grade II (*Atypical*) dan 5 pasien menderita meningioma grade III (anaplastik). Penelitian lain menunjukkan bahwa, 90 % pasien terdiagnosis meningioma *type* benigna, 0,9% meningioma jenis *atypical* dan 10,6 % jenis anaplastik.<sup>19</sup> Hal menunjukkan bahwa, sebagian besar kasus merupakan meningioma grade I (benigna).

Progesivitas dan proliferasi jenis meningioma dapat diidentifikasi dengan pemeriksaan reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR). Sel tumor dengan ER (+) memiliki indeks mitosis yang tinggi,

TABEL 2  
Karakteristik ER, PR dan grade Meningioma

Grade Meningioma	ER				PR			
	Negatif	Lemah	Sedang	Kuat	Negatif	Lemah	Sedang	Kuat
I	13	0	1	0	0	0	2	14
II	9	2	0	0	2	0	2	5
III	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>		<b>25</b>				<b>25</b>		

TABEL 3  
Karakteristik *Digit Ratio*

<i>Digit Ratio</i>	Mean	Median	Maksimum	Minimum	Std. Deviasi
Kanan	1,0046	1,0129	1,0980	0,8978	0,4661
Kiri	1,0021	0,9960	1,0971	0,8672	0,4750
Selisih kanan kiri	0,0492	0,3346	0,1346	0,0026	0,0423

TABEL 4  
Hubungan *Digit Ratio* (DR) dengan Reseptor Estrogen (ER) dan Progesteron (PR)

Variabel	ER		Korelasi	PR		Korelasi
	r	p		r	p	
<i>Digit Ratio</i> kanan	0,2	0,3	Korelasi sangat lemah	0,1	0,5	Korelasi sangat lemah
<i>Digit Ratio</i> kiri	-0,1	0,5	Korelasi sangat lemah	0,1	0,8	Korelasi sangat lemah
<i>Digit Ratio</i> kanan kiri	0,1	0,9	Korelasi sangat lemah	0,2	0,3	Korelasi sangat lemah

tingkat rekurensi yang tinggi dan prognosis yang buruk. Hasil PR (+) lemah, dan ER (+) kuat terjadi pada meningioma yang cenderung nekrosis dan memiliki daya mitosis yang tinggi.<sup>20</sup> ER (-) atau kadar ER yang rendah pada pasien meningioma, sebagian besar memiliki tingginya kromosom 14 dan kromosom 22 secara *de novo* pada tumor cenderung memiliki karakteristik agresif mitosis sel tumor dan cenderung memiliki tingkat rekurensi yang tinggi.<sup>21</sup>

Hasil pemeriksaan meningioma dengan PR (+) dengan kecenderungan memiliki prognosis yang baik. Studi oleh Roser dkk. (2004) menunjukkan bahwa reseptor progesteron positif PR (+) ditemukan secara signifikan pada meningioma grade I (benigna).<sup>19</sup> Meningioma dengan PR (+) kecenderungan untuk kambuh sangat kecil. Hal ini dihubungkan dengan aktivitas mitosis lebih rendah pada sel-sel tumor dengan PR (+). Reseptor progesteron (PR) memiliki 2 isoform

yaitu PR-B dan PR-A, yang berbeda fungsi biologiknya dan memiliki DNA maupun *ligand-binding* masing-masing. PR-A, memiliki fungsi sebagai *negative transrepressor*, sedangkan PR-B merupakan transaktivator yang kuat. Sebagian besar meningioma, kadar PR-A lebih dominan dibandingkan PR-B, sehingga menghasilkan karakteristik sel tumor yang berbeda. Dengan PR-A yang lebih dominan, tingkat mitosis dan agresivitas tumor semakin berkurang.<sup>22,23</sup> Sel tumor dengan PR (+) memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan sel tumor dengan PR (-).<sup>24</sup> Hasil PR (+), meningkatkan sensitivitas sel meningioma untuk melakukan mitosis. Terdapat penelitian lain yang menyebutkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara status PR dengan jenis Meningioma. Deteksi PR (+), pada sebagian besar kasus meningioma, memberikan peluang untuk dilakukan pemberian obat anti progesteron. Mifepristone, salah satu agen anti

progesteron yang berguna untuk pengobatan kanker payudara, dan kemungkinan dapat diberikan pada kasus meningioma.<sup>25</sup>

*Digit Ratio* (2D : 4D) sangat dipengaruhi oleh kadar testosteron dan estrogen prenatal. Terdapat hasil studi antropologi yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan hasil *Digit Ratio* (2D : 4D) terhadap jenis kelamin seseorang, walaupun hasil studinya tidak bermakna secara signifikan dimana *Digit Ratio* (2D : 4D) pada wanita lebih panjang dibandingkan *Digit Ratio* (2D : 4D) pada laki-laki.<sup>26</sup> Laki-laki sebagian besar memiliki *Digit Ratio* (2D : 4D) <1, sedangkan sebagian besar wanita memiliki *Digit Ratio* (2D : 4D) >1. *Digit Ratio* (2D : 4D) yang pendek, dihubungkan dengan paparan testosteron yang tinggi saat prenatal dan *Digit Ratio* (2D : 4D) yang panjang, dihubungkan dengan paparan estrogen yang tinggi.<sup>27,28</sup> Pada penelitian yang dilakukan terhadap hewan coba, bahwa *Digit Ratio* (2D : 4D) dipengaruhi oleh keseimbangan reseptor androgen (AR) dan reseptor estrogen (ER  $\alpha$ ). Inaktivasi AR akan menurunkan pertumbuhan digit 4 yang dapat menyebabkan peningkatan *Digit Ratio* (2D : 4D) (2D:4D), sebaliknya inaktivasi ER  $\alpha$  akan meningkatkan pertumbuhan digit 4 sehingga menyebabkan *Digit Ratio* (2D : 4D) semakin pendek.<sup>29</sup> Adapun hasil penelitian ini, *Digit Ratio* (2D : 4D) kanan secara keseluruhan lebih panjang dibandingkan dengan *Digit Ratio* (2D : 4D) kiri, hal ini disebabkan *Digit Ratio* (2D : 4D) kanan lebih sensitif terhadap paparan *sex steroid hormones* dibandingkan *Digit Ratio* (2D : 4D) kiri sehingga *Digit Ratio* (2D : 4D) kanan lebih panjang dibandingkan *Digit Ratio* (2D : 4D) kiri.<sup>30</sup>

Teori yang ada menyatakan bahwa meningioma dalam perkembangannya sangat dipengaruhi paparan hormon estrogen dan progesteron. Begitupun dengan *Digit Ratio* (2D : 4D) yang sangat dipengaruhi oleh paparan hormon androgen khususnya testosteron dan hormon estrogen prenatal. Tetapi Hasil penelitian tersebut, terdapat hubungan yang sangat lemah antara Reseptor Estrogen (ER) dan Reseptor Progesteron (PR) dengan *Digit Ratio* (2D : 4D) (DR kanan, DR kiri dan Selisih DR kanan dan kiri) pada pasien meningioma.

Hal ini didukung dengan penelitian sebelumnya bahwa dari 29 laki-laki dan perempuan yang diperiksa kadar testosteron dan estradiol pada cairan amnion tidak terdapat hubungan yang signifikan dengan hasil *Digit Ratio* (2D : 4D) kanan.<sup>31</sup>

Pada penelitian lain menjelaskan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar progesteron saliva pada wanita usia reproduktif dengan *Digit Ratio* (2D : 4D) kanan, *Digit Ratio* (2D : 4D) kiri maupun selisih *Digit Ratio* (2D : 4D) kanan dan kiri. Hasil sebaliknya, kadar estrogen saliva mempunyai hubungan yang signifikan dengan *Digit Ratio* (2D : 4D).<sup>32</sup> Hal ini disebabkan kadar estrogen yang tinggi sebagian besar ditemukan pada meningioma grade III (anaplastik), yang kemungkinan akan berdampak pada hasil *Digit Ratio* (2D

: 4D). Selain itu, terdapat jenis ER alpha dan ER beta yang ditemukan pada meningioma. 60% meningioma terdapat dominansi ER alpha dan 40 % meningioma dengan ER beta. Hormon seks dan steroid sangat berpengaruh terhadap pertumbuhan metafisis melalui reseptor estrogen alpha dan estrogen beta. Hasil penelitian yang ada, sebagian besar meningioma merupakan meningioma grade 1 (benigna) dengan hasil reseptor progesteron positif (PR) kuat sehingga hanya terdapat hubungan yang sangat lemah antara kadar progesteron yang tinggi dengan *Digit Ratio* (2D : 4D).

Pengukuran *Digit Ratio* (2D : 4D) tidak bermanfaat sebagai prediktor paparan hormon androgen prenatal. Terdapat faktor non-genetik yang sangat potensial mempengaruhi hasil *Digit Ratio* (2D : 4D).<sup>33</sup> Dibuktikan juga dengan penelitian oleh Hiraishi dkk. Bahwa faktor genetik berpengaruh sekitar 60–70% dalam menentukan panjang *Digit Ratio* (2D : 4D). Faktor non-genetik yang sangat berpengaruh diantaranya kontrasepsi hormonal dan berat badan.<sup>34</sup>

Meta-analisis yang melibatkan 332 wanita dan 850 laki-laki yang diperiksa kadar hormon sex di saliva dan serum saat dewasa, kemudian dilakukan pengukuran *Digit Ratio* (2D:4D), ternyata secara keseluruhan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar hormon seks yang diperiksa dengan *Digit Ratio* (2D : 4D), sehingga hasil *Digit Ratio* (2D : 4D) tidak mencerminkan kadar hormon seks khususnya hormon estrogen, progesteron dan testosteron.<sup>35</sup>

Penelitian yang dilakukan terhadap hewan coba membuktikan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara paparan hormon androgen prenatal dengan *Digit Ratio* (2D : 4D). Penelitian terhadap mencit yang dijumpai terdapat perbedaan hasil yang signifikan antara sampel dengan jumlah yang kecil dengan jumlah sampel yang lebih besar.<sup>36</sup> Penelitian lain juga menyebutkan bahwa, *Digit Ratio* (2D : 4D) tidak terdapat hubungan yang signifikan dengan jarak anogenital mencit, dimana telah diketahui bahwa jarak anogenital merupakan prediktor adanya paparan hormon androgen prenatal.<sup>37</sup>

Metode pengukuran *Digit Ratio* (2D : 4D) dapat mempengaruhi hasil *Digit Ratio* (2D : 4D), yaitu pengukuran *Digit Ratio* (2D : 4D) sangat dipengaruhi oleh deposit jaringan lemak yang menyelubungi tulang, sehingga saat dilakukan pengukuran terjadi penekanan terhadap jaringan tersebut sehingga dapat mempengaruhi hasil yang cenderung lebih kecil dibandingkan mengukur panjang jari secara langsung.<sup>38</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Di antara keterbatasan tersebut : (1) Terdapat subtype ER alpha, ER beta, PR-A, PR-B yang tidak diteliti yang kemungkinan besar sangat berpengaruh terhadap hasil penelitian (2) Tidak ditemukannya sampel meningioma grade III (anaplastik) dengan ER (+) kuat.

Secara umum dapat disimpulkan bahwa Ekspresi

reseptor estrogen (ER) tidak ditemukan pada Meningioma grade I dan II, sedangkan Ekspresi reseptor progesteron postif (PR +) ditemukan pada Meningioma grade I dan II. Selain itu juga terdapat hubungan yang sangat lemah antara reseptor estrogen (ER) dengan *Digit Ratio* pada pasien meningioma serta terdapat hubungan yang sangat lemah antara reseptor progesteron (PR) dengan *Digit Ratio* pada pasien meningioma. Penulis menyarankan untuk dilakukan penelitian lanjutan dengan sub tipe ER alpha, ER beta, PR-A, dan PR-B dan dilakukan penelitian lanjutan dengan sampel meningioma grade III (anaplastik).

#### DAFTAR PUSTAKA

- Carlberg M, Söderqvist F, Mild KH, Hardell L. Meningioma patients diagnosed 2007–2009 and the association with use of mobile and cordless phones : a case – control study. *Environ Heal*.2013;60(1):1–10.
- Claus EB, Bondy ML, Ph D. Topic review. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1088–1095.
- Kemertian Kesehatan. *Panduan Penatalaksanaan Tumor Otak*; 2016. <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPK0tak.pdf>.
- Al-hadidy AM, Maani WS, Mahafza WS, Al-najar MS, Al-nadhi MM. Intracranial Meningioma. *J Med J* 2007; 41(1) : 37–51
- Cea-soriano L, Wallander M, Rodríguez AG. Epidemiology of Meningioma in the. *Neuroepidemiology*.2012;39(1):27–34.
- Wiemls J, Wrensch M, Claus EB. Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol* 2010; 99 (3): 307–14
- Asztalos E. Antenatal corticosteroids: A risk factor for the development of chronic disease. *J Nutr Metab*. 2012;2012(1):1–10. doi:10.1155/2012/930591
- Manning J, Kilduff L, Cook C, Crewther B, Fink B. Digit ratio (2D:4D): A biomarker for prenatal sex steroids and adult sex steroids in challenge situations. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(JAN):1–5. doi:10.3389/fendo.2014.00009
- Wei YI, Jian C, Golwa FH, Delin XUE. Basic Fibroblast Growth Factor and Fibroblast Growth Factor Receptor-1 in Human Meningiomas. *J Huazhong Univ Sci Technol*.2004;24(1):75–77.
- Muller DC, Baglietto L, Manning JT, *et al*. Second to fourth digit ratio (2D : 4D), breast cancer risk factors, and breast cancer risk : a prospective cohort study. *Br J Cancer*. 2012;107(9):1631–1636.
- Tao Y, Liang G, Li Z, *et al*. Clinical features and immunohistochemical expression levels of androgen, estrogen, progesterone and Ki-67 receptors in relationship with gross-total resected meningiomas relapse.2012;26(83):700–704.
- Bunevicius A. The Association of Digit Ratio (2D: 4D) with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2018;2018(1):1–9. doi:10.1155/2018/7698193
- Gonçalves E, Viana Veloso GG, Paranaíba LMR, *et al*. Hand digit ratio (2d:4d) and gastric cancer risk: a cross-sectional study among southeastern Brazilians. *J Xiangya Med*. 2017;2(January):1–1. doi:10.21037/jxym.2016.12.18
- Bunevicius A, Tamasauskas S, Deltuva VP, Tamasauskas A, Sliuzys A, Bunevicius R. Early Human Development Digit ratio (2D : 4D) in primary brain tumor patients : A case-control study. *Early Hum Dev*. 2016;103(1):205–208.
- Taghipour M, Rakei SM, Monabati A, Nahavandi NM. The Role of estrogen and progesterone receptors in grading of the malignancy of meningioma. *IRCMJ9*. 2007; 1: 17–21.
- Steven Tandean, Rr Suzy Indharty, Iskandar Japardi, Sufida. Hubungan antara reseptor progesteron dengan Ki-67 labeling index pada meningioma. *The Journal of Medical School, Universitas Sumatra Utara*. 2013
- Vissashanthi, Bhavana Grandhi, Nandan Mohan Rao, Byna Syam S.R., Vijaya Lakshmi M.R. Assessing the Prognostic Importance of ER, PR Expression in Meningiomas by Comparing with Proliferative Rate Using Ki67. *Indian Journal of Pathology : Research and Practice*. 2017 : Volume 6 Number 2. (Part 2)
- Fewings P.E, Battersby RDE, Timperley WR. Long-term follow up of progesterone receptors status in benign meningioma: a prognostic indicator of recurrence? *J Neurosurg*. 2000; 92:401–5
- Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone reseptor status in meningioma. *J Clin Pathol*. 2004; 57(10) : 1033–1037.
- Piquer J, Cerda M. Lluch A *et al*. Correlation of female steroid hormones receptors with histologic features in meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 1991; 110:38–43.
- Pravdenkova S, Al-Mefty O, Sawyer J, Hussain M. Progesterone and estrogen receptors : opposing prognostic indicators in meningioma. *Jurnal of Neurosurgery*. 2006 : 105163–173
- Wen DX, Xu FY, Mais DE, Goldman ME, McDonnell DP. 1994. The A and B isoform of the human progesterone receptor operate through distinct signalling pathways within target cells. *Molecular and Cellular Biology* 14. 1994 : 8356–8364
- Lessey BA, Alexander PS, Horwitz KB. The subunit structure of human breast cancer progesterone receptors : characterization by chromatography and photoaffinity labeling. *Endocrinology*. 1983; 112:1267–1274
- Taghipour M, Rakei SM, Monabati A, Nahavandi NM. The role of estrogen and progesterone receptors in grading of the malignancy of meningioma. *IRCMJ9* 2007; 9(1): 17–21
- Wahab M, Al Azzawi FN. Meningioma and hormonal influences. *Climacteric*. 2003; 6:6285–92
- Koper JW, Fookens JA, Braakman R, Lamberts SW. Effect of progesterone on the response to epidermal growth factor and other growth factors in cultured human meningioma cells. *Cancer Res*. 1990; 50:2604–2607
- Zheng Z, Cohn MJ. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratio. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. 108 (39) : 16289–94.
- Honekopp J, Bartholdt L, Beier L, Liebert A. Second to fourth digit length ratio (2D:4D) and adult sex hormone levels : new data and a meta-analytic review. *Psychoendocrinology*. 2007. 32 : 313–321
- Manning JT, Barley L, Walton J, Lewis-Jones DI, Trivers RL, Singh D, Thronhllil R, Rohde P, Bereczki T, Henzi P, Soler M, Swezd A : The 2nd:4th Digit Ratio (2D : 4D), sexual dimorphism, population differences, and reproductive success. Evidence for sexually antagonistic genes? *Evol Hum Behav*. 2000. 21(3): 163–183
- Manning JT, Fink B, Neave N, Caswell N. . Photocopies yield lower Digit Ratio (2D : 4D) (2D:4D) than direct finger measurements. *Arch Sex Behav*. 2005. 34:329–333)
- Lutchmaya S, Baron-Cohen S, Raggatt P, Knickmeyer R, Manning JT. 2nd to 4th digit ratios, fetal testosterone and estradiol. *Early Hum Dev*. 2004. 77 (1–2) : 23–8.
- Matthew H, McIntryne, Judith Flynn Chapman, Susan F.L, Peter T.E. Index to Ring Finger length Ratio (2D:4D) Predict Levels of Salivary Estradiol, But Not Progesterone, Over the Menstrual Cycle. *American Journal of Human Biology*. 2007; 19: 434–436.
- Barenbaum SA, Bryk KK, Nowak N, Quigley CA, Moffat S. Fingers as a marker of prenatal androgen exposure. *Endocrinology*. 2009. 150:5119–5124)
- K. Hiraishi, S. Sasaki, C. Shikhisima, J. Ando, The second to fourth Digit Ratio (2D : 4D) (2D:4D) in a Japanese twin sample : heritability, prenatal hormone transfer and association with

- sexual orientation., *Arc. Sex. Behav.* 2012; 711–724
35. J. Honekopp and S. Watson, "Meta-analysis of Digit Ratio (2D : 4D) 2D:4D shows greater sex difference in the right hand", *American Journal Of Human Biology.* 2010; Vol. 22, no. 5, pp 619–630, 2010)
  36. Yan RH, Bunning M, Wahstlen D, Hurd PL. 2009. Digit Ratio (2D : 4D) (2D : 4D) differences between 20 strains of inbred mice. *Plos One* 4. 2009 ;e5801)
  37. Hurd PL, Bailey AA, Congal PA, Yan RH, Greer JJ, Paglirdini S. Intrauterine position effects on anogenital distances and Digit Ratio (2D:4D) in male and female mice. 2008.
  38. Manning, J.T & Fink, B. Digit Ratio (2D:4D), dominance, reproductive success, asymmetry and sociosexuality in BBC internet study. *American Journal of Human Biology* 2008; 20:451–461.