

Hormonal Contraception as a Meningioma Risk Factor: a Literature Review

Annisa Risqi Amaliya^{1*}, Rohadi Muhammad Rosyidi², Herpan Syafii Harahap³

¹Medical Student, Faculty of Medicine, University of Mataram, Mataram, West Nusa Tenggara, Indonesia;

²Departmen of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Mataram, Mataram, West Nusa Tenggara, Indonesia;

³Departmen of Neurology, Faculty of Medicine, University of Mataram, Mataram, West Nusa Tenggara, Indonesia;

Article History

Received : September 08th, 2024

Revised : September 19th, 2024

Accepted : October 03th, 2024

*Corresponding Author: **Annisa Risqi Amaliya**, Medical Student, Faculty of Medicine, University of Mataram, Mataram, West Nusa Tenggara, Indonesia;
Email: annisarisi26@gmail.com

Abstract: Hormonal contraception is the most widely used contraceptive method in Indonesia, this is one of the risk factors for meningioma. Meningioma is the most common intracranial tumor. Risk factors for meningioma include a history of trauma, genetic history, hormonal exposure, history of menarche. in this study, the focus is on discussing literature on hormonal contraceptive exposure. This paper is a literature review. The method used in this literature review is to search and review various literature sourced from online databases such as PubMed, Google Scholar, and Proquest. The keywords used in the literature search process include “hormonal”, “contraception”, “progesterone” “meningioma”. The use of hormonal contraceptives has been shown to increase the risk of meningioma, which is attributed to the progesterone receptors present in the normal meningens and the presence of the same progesterone receptors in meningiomas. The results of older studies have different results from recent studies, these inconsistencies may be associated with other variables such as duration, dose, and consistency in use, differences in the type of contraceptive use, current or previous use and other risk factors, further research needs to examine these variables and the underlying hormonal mechanisms to obtain more accurate results.

Keywords: Contraception, hormonal, meningioma.

Pendahuluan

Meningioma adalah jenis tumor otak primer yang paling sering dialami oleh orang dewasa, sekitar sepertiga kasus meningioma dari semua tumor intrakranial, yakni sekitar 37,6% dari semua tumor primer dan 53,3% dari semua tumor jinak berdasarkan temuan histopatologi (Dustur *et al.*, 2022). Meningioma lebih banyak terjadi pada perempuan, hal ini berhubungan karena pada perempuan, reseptor progesterone memiliki kadar yang lebih tinggi. Studi sebelumnya juga menemukan kadar reseptor hormone progesterone yang paling tinggi diekspresikan dalam berbagai jenis meningioma yakni sebesar 88% (Malueka *et al.*, 2022). Beberapa studi kasus-kontrol dan kohort menemukan adanya risiko terjadinya meningioma yang meningkat pada wanita yang merupakan pengguna aktif kontrasepsi hormonal

(Malueka *et al.*, 2022). Di Indonesia, kebanyakan wanita juga menggunakan kontrasepsi yang mengandung hormone progesterone dan esterogen yang diduga juga menjadi factor risiko kejadian meningioma.

Kontrasepsi hormonal merupakan obat atau alat yang mengandung hormone yang digunakan untuk mencegah kehamilan. Jenis kontrasepsi ini paling diminati oleh masyarakat Indonesia karena mudah dalam penggunaan dan sangat efektif dalam pencegahan kehamilan namun juga memiliki efek samping yang bermacam macam (Herowati & Sugiharto, 2019). Sampai sekarang belum ada yang menemukan secara pasti penyebab utama terjadinya meningioma, namun beberapa penelitian menemukan faktor risiko yang kemungkinan berhubungan dengan kejadian meningioma yaitu paparan terhadap radiasi ion, paparan terhadap hormonal, riwayat trauma

kepala dan juga riwayat genetik dalam keluarga (Saraswati *et al.*, 2022). Tinjauan pustaka ini memfokuskan pembahasan pada pemakaian kontrasepsi hormonal yang dinilai mampu meningkatkan risiko terjadinya meningioma.

Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk mengetahui faktor risiko kontrasepsi hormonal terhadap meningioma, sehingga dapat bermanfaat bagi seluruh tenaga kesehatan untuk melakukan evaluasi lebih dalam dalam mengambil keputusan penggunaan kontrasepsi serta sebagai bahan edukasi dalam penggunaan kontrasepsi hormonal di Indonesia.

Bahan dan Metode

Metode yang digunakan dalam tinjauan pustaka yaitu dengan mencari dan meninjau berbagai literatur yang bersumber dari database online seperti PubMed, Google Scholar, dan Proquest. Kata kunci yang digunakan dalam proses pencarian literatur antara lain "hormonal", "kontrasepsi", "progesterone" "meningioma".

Hasil dan Pembahasan

Kontrasepsi hormonal

Kontrasepsi didefinisikan sebagai intervensi yang mengurangi kemungkinan terjadinya kehamilan setelah berhubungan seksual. Menurut laporan dari 2013, diperkirakan 99% perempuan yang pernah melakukan hubungan seksual minimal menggunakan 1 metode alat kontrasepsi dalam seumur hidup mereka. Kontrasepsi berperan dalam pencegahan kehamilan yakni dengan berbagai cara diantaranya dengan memengaruhi kejadian ovulasi, pembuahan, dan implantasi. Tiap jenis kontrasepsi memiliki mekanisme yang berbeda dalam memengaruhi tiap proses tersebut dengan tujuan utama mencegah kehamilan.

Metode kontrasepsi biasanya dikelompokkan secara garis besar menjadi dua, hormonal dan nonhormonal. Kontrasepsi hormonal sendiri merupakan metode kontrasepsi yang memiliki kandungan hormon steroid dan memiliki bentuk yang beragam. Terdapat dua jenis kontrasepsi hormonal, yang mengandung progesterone saja dan yang mengandung kombinasi progesterone dan estrogen ada yang berbentuk pil dan injeksi. Sedangkan kontrasepsi nonhormonal ada yang berbentuk kondom dan diafragma. Metode kontrasepsi juga dapat dikelompokkan berdasarkan tingkat efektivitasnya yakni long-acting (seperti

intrauterine device [IUD]) dan short-acting (seperti pil) (Cooper *et al.*, 2022).

Kontrasepsi hormonal progestin

Progesteron adalah satu-satunya progestin alami. Progestin memberikan efek kontrasepsi dengan menekan hormon pelepas gonadotropin yang berasal dari hipotalamus, dan menurunkan hormon luteinizing dari hipofisis, yang berperan mencegah terjadinya proses ovulasi. Disamping itu, ada efek negatif langsung pada permeabilitas lendir serviks yang memengaruhi penurunan kelangsungan hidup sperma dan transportasi ke tuba falopi (Brunton *et al.*, 2014).

Kontrasepsi hormonal jenis progestin saja ada yang berbentuk pil dan injeksi. Kelebihan pil kontrasepsi progestin saja, yaitu kemudahan inisiasi dan penghentian, kesuburan kembali dalam 1 siklus, profil keamanan, dan efek minimal pada parameter hemostatik. Efektivitasnya bervariasi berdasarkan dosis, potensi, dan waktu paruh progestin serta faktor ketergantungan pengguna, seperti kepatuhan dengan jadwal resep (Teal & Edelman, 2021).

Kontrasepsi hormonal kombinasi progesteron dan estrogen

Metode kontrasepsi hormonal jenis kombinasi (estrogen dan progesterone) baik tipe pil oral, cincin vagina, maupun patch transdermal memiliki mekanisme yang sama seperti metode progestin saja. Keuntungan terbesarnya dibandingkan metode yang hanya mengandung progestin adalah kemampuannya menghasilkan pola perdarahan yang konsisten dan teratur (Teal & Edelman, 2021).

Meningioma

Meningioma merupakan jenis tumor intrakranial primer yang paling umum, yang sebagian besar merupakan tumor yang berasal dari sel progenitor non-neuroepitel, yakni sel arachnoid (Buerki *et al.*, 2020). Sel arachnoid merupakan salah satu dari bagian dari lapisan meninges atau selaput yang melindungi otak yang letaknya dibawah duramater dan di atas piamater (Lumongga, 2007). Sebagian besar meningioma bersifat jinak, dan sering di diagnosis secara kebetulan. Tumor ini dapat ditemukan di setiap permukaan dural intrakranial atau tulang belakang. Sebagian besar meningioma bersifat jinak, dan sering di diagnosis secara kebetulan. (Maggio *et al.*, 2021).

Meningioma dapat ditemukan di permukaan dural intrakranial atau tulang belakang. Meningioma intraventrikular jarang diidentifikasi. Meningioma biasanya bukan lesi yang tumbuh cepat atau infiltratif, dan memiliki onset gejala yang berbahaya. Banyak yang ditemukan secara kebetulan pada pemeriksaan radiologi otak. Meskipun tidak ada gambaran patognomonik dari meningioma, gejala klinis yang sering ditemukan diantaranya, nyeri di kepala yang disebabkan meningkatnya tekanan intracranial serta penurunan fungsi neurologis focal (Buerki *et al.*, 2020).

Menurut WHO, Berdasarkan histopatologisnya, meningioma diklasifikasikan menjadi tiga, yaitu, Meningioma *WHO Grade I*, *WHO Grade II* dan *WHO Grade III*. *low-grade tumor* atau meningioma derajat I adalah derajat dengan kejadian yang paling sering dari meningioma, lebih dari 80% meningioma termasuk derajat I, dengan sel-sel tumor yang pertumbuhannya secara perlahan dan memiliki batas yang jelas. Lebih dari 70% meningioma grade I, positif untuk reseptor progesteron. Salah satu ciri histopatologi meningioma tipe ini adalah termineralisasi membentuk badan psammoma. Hiperostosis tulang yang berdekatan dengan tumor terkadang dapat diidentifikasi. Ada beberapa jenis meningioma yang memenuhi kriteria derajat I, yakni meningotelial, psammomatosa, sekretorik, fibroblastik, angiomatosa, limfoplasmasit, transisional, mikrokistik, dan metaplastik (Alruwaili & Jesus, 2023).

Meningioma derajat II atau biasa disebut *atypical tumor* yang berarti sel tumor tidak tampak khas atau midgrade tumor, biasanya menunjukkan peningkatan abnormalitas pada jaringan dan sel. Meningioma jenis ini ditandai dengan tiga atau lebih ciri berikut : nekrosis, pertumbuhan seperti lembaran, nukleus yang menonjol, peningkatan seluler, atau rasio nukleus/sitoplasma yang tinggi (Alruwaili & Jesus, 2023). Pertumbuhannya sel lebih cepat dibandingkan meningioma low-grade dan sering ditemukan adanya persebaran ke otak, tingkat rekurensi juga lebih tinggi dibandingkan meningioma jinak (WHO derajat I), biasanya ketika tidak berhasil dilakukan pengangkatan tumor secara total. Meningioma derajat II, terdiri dari beberapa jenis, yakni *clear-cell*, *koroid*, *atipikal*. Meningioma jenis koroid banyak ditemukan bersamaan dengan kelainan

proliferasi limfoid atau yang biasa dikenal dengan penyakit Castleman (Salles *et al.*, 2021).

Meningioma anaplastik derajat III biasa disebut meningioma maligna (ganas), karena menunjukkan abnormalitas pada tingkat selular dengan pertumbuhan yang sangat cepat. Meningioma tipe ini mirip dengan sarkoma, karsinoma, atau melanoma grade tinggi dengan tingkat metastasis yang jauh lebih tinggi (Alruwaili & Jesus, 2023). Meningioma tipe ini merupakan yang paling sering mengalami persebaran ke otak dan tingkat kekambuhan yang jauh lebih besar dibandingkan tipe jinak dan anaplastik. Yang termasuk WHO derajat III adalah papiler (jarang dan tersering pada anak-anak), rhabdoid dan anaplastik (Salles *et al.*, 2021). Sejauh ini, Meningioma belum diketahui secara pasti penyebab utamanya, tetapi beberapa faktor risiko dibuktikan meningkatkan kemungkinan terjadinya meningioma, yakni paparan radiasi, genetik keluarga, trauma kepala, dan paparan hormonal (Raheja 7 Satyarthee, 2017; Yang, 2012; Alruwaili & Jesus, 2023).

Penelitian tentang meningioma telah banyak membuktikan adanya reseptor hormone pada meningioma. Sebuah penelitian di Finlandia menemukan bahwa 88% dari meningioma memiliki reseptor progesterone, dan 40% memiliki reseptor estrogen (Alruwaili & Jesus, 2023). Selain itu, beberapa peneliti juga sudah mendukung hal tersebut dan menyebutkan bahwa jumlah reseptor progesteron berbeda di tiap jenis meningioma. Peningkatan jumlah PR berarti prognosis meningioma yang lebih baik. Meningioma yang memiliki sedikit reseptor progesteron atau menunjukkan adanya reseptor estrogen berkorelasi dengan prognosis yang buruk. Namun, penelitian lain menunjukkan bahwa meningioma tumbuh dengan kondisi progesteron dan estrogen yang tinggi. Pertumbuhan meningioma biasanya muncul pada fase luteal dari siklus menstruasi atau pada kehamilan biasanya di trimester dua dan tiga yang merupakan fase dimana tingkat progesteron tertinggi. Tinggi indeks massa tubuh (BMI) dengan tingkat jenis kelamin yang tinggi hormon juga berhubungan dengan kejadian meningioma (Ichwan *et al.*, 2023).

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa faktor eksogen seperti pengobatan hormonal juga berperan dalam perkembangan meningioma di lokasi tertentu. Studi mengungkapkan bahwa meningioma sphenoidal berkembang pada perempuan yang menerima terapi progesteron, dan kebanyakan kasus ditemukan pada usia lima

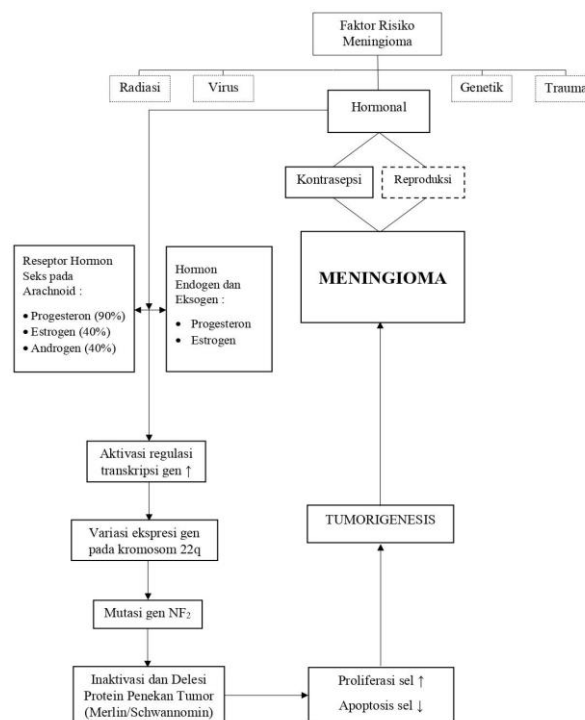
puluhan. Studi lain juga menunjukkan bahwa sekitar 70% perempuan dengan meningioma memiliki riwayat kontrasepsi hormonal (Malueka *et al.*, 2022). Sejalan dengan penelitian tersebut, penelitian di Paris, Prancis, yang menemukan bahwa meningioma sphen orbital berkembang secara progressif pada perempuan dengan terapi hormonal. studi kohort terbesar di Prancis juga mengungkapkan bahwa risiko meningioma jauh lebih tinggi pada perempuan yang diobati dengan *cyproterone acetate* (CPA), sintesis progesteron, dengan dosis kumulatif lebih dari 60 g. Namun, setelah satu tahun penghentian pengobatan, risiko meningioma menurun secara nyata (Weill *et al.*, 2021).

Penggunaan kontrasepsi berbasis hormon tersebar luas di kalangan perempuan muda. Risiko meningioma berkorelasi dengan penggunaan kontrasepsi telah dibahas dalam beberapa studi 20 tahun terakhir yang bergantung pada beberapa faktor, seperti jenis obat kontrasepsi, penggunaan saat ini atau masa lalu, dan durasi pengobatan. Studi pada pasien yang menggunakan kontrasepsi progesteron saja telah menunjukkan peningkatan risiko meningioma, peningkatan risiko kekambuhan dan penurunan kualitas hidup secara progresif pada mereka yang menggunakannya selama lebih dari 5 tahun. Dua pasien dari penelitian lain yang saat ini menggunakan kontrasepsi berbasis progesteron mengalami perkembangan tumor sebelum reseksi bedah. Sedangkan pada pasien yang saat ini menggunakan kontrasepsi kombinasi estrogen-progesteron, mereka menunjukkan peningkatan risiko meningioma dibandingkan mereka yang memiliki menggunakannya di masa lalu. selain itu, peningkatan risiko meningioma juga dibuktikan untuk penggunaan kontrasepsi lebih dari 5 tahun (Maiuri *et al.*, 2020).

Patogenesis hubungan meningioma dan kontrasepsi hormonal

Mutasi pada NF2 terjadi pada 70% kasus meningioma, Hal tersebut mengindikasikan bahwa NF2 mempengaruhi pembentukan tumor, tetapi tidak pada meningioma ganas. Protein merlin disebutkan bertugas mengatur proliferasi dan apoptosis sel yang menekan pertumbuhan sel meningioma. Hilangnya merlin merupakan temuan yang konsisten pada semua meningioma yang terkait dengan mutase NF2 (Pecina-Šlaus *et al.*, 2016). Paparan Hormonal secara eksogen seperti pada penggunaan kontrasepsi hormonal dapat memicu tumorigenesis pada lapisan meninges yang memiliki reseptor hormone

yang disebabkan karena mutase dari gen NF2 yang menyebabkan penekanan atau inaktivasi pada protein merlin. Genetika tidak hanya mengatur tumorigenesis dan gen penekan tumor tetapi juga komponen yang mendukung kehidupan meningioma seperti VEGF. Faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan reseptornya, seperti FLT-1 dan KDR, ditemukan dalam sistem vaskular meningioma. VEGF juga telah terbukti berperan dalam perkembangan neovaskularisasi tumor (Ichwan *et al.*, 2023).



Gambar. 1. Patofisiologi Meningioma

Hubungan reseptor hormon progesteron dengan meningioma

Meningioma merupakan tumor yang dinilai sering mengalami kekambuhan, beberapa studi menunjukkan bahwa progesteron dan reseptornya dapat berperan dalam kekambuhan meningioma, tetapi hubungan antara keberadaan reseptor ini dan prognosis pasien masih tidak jelas. Ada yang menyebutkan bahwa tidak ada korelasi yang signifikan antara status reseptor progesteron dan tingkat kekambuhan berdasarkan derajat meningioma nya. Namun, kombinasi status reseptor progesteron terbukti bisa memprediksi kekambuhan (Roser *et al.*, 2004).

Saat kondisi normal, reseptor hormone seks seperti progesterone, estrogen, dan androgen diekspresikan oleh lapisan meninges manusia dengan kadar rendah, tetapi ekspresi reseptor estrogen dan androgen biasanya lemah

atau bahkan tidak terdeteksi sehingga hormone tersebut jarang diteliti karena efeknya terhadap meningioma sangatlah kecil (Agopiantz *et al.*, 2023).

Reseptor progesterone pada lapisan meninges lebih banyak diteliti karena sebagian besar meningioma juga mengekspresikan reseptor progesteron. Beberapa penelitian menemukan bahwa meningioma ekspresi reseptor progesteron jenis negatif lebih agresif daripada jenis positif, dan ekspresi reseptor progesteron ditemukan menurun dari meningioma derajat I ke derajat III. Meningioma yang mengalami proliferasi dari jinak menjadi atipikal memiliki kadar ekspresi reseptor progesteron yang lebih rendah daripada meningioma atipikal yang baru saja terdiagnosis. Dibandingkan dengan subtype fibrous dan transisional, ekspresi reseptor progesteron yang lebih tinggi ditemukan pada meningioma subtype meningothelial (Supartoto *et al.*, 2019).

Penelitian yang dilakukan di Asia, Eropa, dan Amerika menemukan bahwa jenis kelamin perempuan mempunyai persentase angka kasus lebih banyak dibanding laki-laki. Hal tersebut sesuai dengan faktor resiko meningioma dimana perempuan memiliki kejadian meningioma yang lebih tinggi daripada laki-laki, hal ini berarti bahwa hormone seks yang diekspresikan, terutama hormon eksogen seperti pada penggunaan kontrasepsi hormonal, mempengaruhi kejadian meningioma. Karena ketika meningioma yang memiliki reseptor hormon progesteron dan estrogen yang menjadi aktif karena paparan hormon yang sesuai akan berpotensi terjadi proliferasi sel meningioma. Selain itu, penelitian lain menemukan bahwa perempuan lebih cenderung memiliki reseptor progesteron lebih banyak dibandingkan laki-laki daripada laki-laki (Daffa, 2020).

Tabel 1. Tinjauan Literature Kontrasepsi Hormonal dan Meningioma

Judul	Penulis	Metode	Hasil
Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study	Custer et al, 2006	Studi observasional dengan pendekatan case-control	Tidak ada hubungan yang signifikan antara risiko meningioma dan durasi penggunaan OC yang ditemukan tetapi menunjukkan bahwa beberapa paparan hormonal dapat mempengaruhi biologi tumor pada wanita yang mengembangkan yang menderita meningioma.
Hubungan Pemakaian Kontrasepsi Hormonal terhadap Risiko Meningioma Orbitokranial pada Wanita	Christine et al, 2015		Perempuan yang merupakan pengguna aktif kontrasepsi dengan kandungan hormon progesteron murni memiliki risiko meningioma lebih dari 2 kali lipat dan pemakaian kontrasepsi hormonal lebih dari 10 tahun memiliki hubungan yang bermakna secara statistik terhadap peningkatan risiko meningioma.
Hubungan Penggunaan Injeksi Progesteron Sebagai Alat Kontrasepsi Terhadap Peningkatan Kejadian Meningioma Orbitokranial Pada Wanita: Kajian Pada ekspresi mRNA PR, NF2, ErbB2, VEGF, dan MUTASI NF2 Sebagai Faktor Risiko	Supartoto et al, 2017		Faktor risiko meningioma orbitokranial WHO derajat I terdiri dari lama nya faktor paparan kontrasepsi hormonal, faktor usia saat menarche, rendahnya kadar PR, tingginya ER, rendahnya NF2 dan tingginya ErbB2 dan juga tidak bergantung pada ada atau tidaknya mutasi pada gen NF2.
Risk of meningioma associated with exposure of hormonal contraception. A case control study	Wahyuhadi et al, 2018	Studi case-control	Terdapat hubungan yang signifikan antara penggunaan kontrasepsi hormonal, jenis kontrasepsi hormonal suntik selama 3 bulan, durasi penggunaan kontrasepsi hormonal >10 tahun, dan tidak ada hubungan yang

Relationship Between Oral Contraceptives and the Risk of Gliomas and Meningiomas: A Dose-Response Meta-Analysis and Systematic Review	Yang et al, 2020	Meta-analisis	signifikan antara grade meningioma dan riwayat paparan kontrasepsi hormonal. Penggunaan kontrasepsi oral mungkin tidak meningkatkan risiko glioma dan meningioma pada wanita. Tetapi perlu validasi dan dilengkapi dalam studi yang lebih besar di masa depan.
Meningioma pada akseptor kontrasepsi hormonal	Saraswati et al, 2022	Case report	Semakin lama paparan injeksi progesteron eksogen, semakin rendah ekspresi Reseptor Progesteron (PR) dan mRNA Neurofibromatosis-2 (NF2) dalam serum, dan ekspresi PR dan NF2 yang lebih rendah secara signifikan dan independen dikaitkan dengan risiko wanita yang lebih tinggi untuk menderita meningioma.
Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study	Roland et al, 2024	National case-control study dengan data sekunder	Penggunaan medrogestone, medroxyprogesterone acetate, dan promegestone yang berkepanjangan ditemukan meningkatkan risiko meningioma intrakranial. Peningkatan risiko yang terkait dengan penggunaan medroxyprogesterone acetate injeksi, kontrasepsi yang banyak digunakan, dan keamanan sistem intrauterin levonorgestrel adalah temuan baru yang penting.
A Nationwide Cohort Study on the Incidence of Meningioma in Women Using Postmenopausal Hormone Therapy in Finland	Korhonen et al, 2022	Nationwide cohort study dengan data primer	Terapi penggunaan estradiol saja dikaitkan dengan peningkatan risiko meningioma. Di antara wanita yang telah menggunakan terapi estradiol saja selama setidaknya 3 tahun, insiden meningioma adalah 1,40 kali lipat lebih tinggi daripada populasi latar belakang. Sebaliknya, risiko ini tidak meningkat pada pengguna terapi kombinasi.
Expressions of Progesterone Receptor of Orbital Meningiomas in Indonesia	Janah et al, 2022	Studi observasional dengan pendekatan cross-sectional	Ekspresi relatif reseptor progesteron pada meningioma orbita grade I hingga grade III menurun secara signifikan.
Relationship Histopathology Grading of Meningioma with the Use of Medroxyprogesterone Acetate (MPA) as A Hormonal Contraceptive	Dustur et al, 2022	Studi observasional dengan pendekatan retrospektif	Ekspresi reseptor progesteron layak untuk nilai prognostik, memprediksi kekambuhan dan menerapkan manajemen terapi selanjutnya yang lebih efektif, harus dikombinasikan dengan penanda lain untuk menentukan sifat meningioma orbital. Tidak ada hubungan yang ditemukan antara derajat histopatologis meningioma dengan pasien yang menggunakan kontrasepsi MPA, baik durasi penggunaan <10 tahun maupun ≥10 tahun dibandingkan dengan pasien meningioma yang tidak menggunakan kontrasepsi MPA.
Progesterone-only contraception is associated with a shorter progression free survival in	Harland et al, 2017	Studi Cohort	kontrasepsi progesteron saja meningkatkan kadar kekambuhan dan menurunkan kelangsungan hidup pada wanita pra-menopause dengan

premenopausal women with WHO Grade I meningioma Ar	meningioma WHO Grade I pengguna kontrasepsi progesteron saja menunjukkan tingkat kekambuhan yang lebih besar dengan waktu kekambuhan yang lebih singkat
Association Between Hormonal Contraception With Histopathology Grading Of Meningioma Rusdi, 2022	Studi observasional dengan pendekatan cross-sectional Tidak ada perbedaan yang signifikan antara riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal dan jenis kontrasepsi hormonal dengan derajat histopatologis meningioma.

Meningioma atipikal dan ganas ditemukan mengekspresikan reseptor progesteron lebih rendah daripada meningioma jinak, keberadaan reseptor progesteron dikaitkan dengan faktor prognostik yang jauh lebih baik, meningioma grade I mengekspresikan reseptor progesterone lebih dari tiga perempat kasus, sedangkan meningioma tingkat 3 mengekspresikannya dalam kurang dari 20% kasus (Agopiantz *et al.*, 2023). Semakin tinggi derajat diferensiasi meningioma, semakin tinggi pula penurunan ekspresi reseptor progesteron pada meningioma (Apriyani, 2021).

Peran dari reseptor progesteron pada meningioma belum ditemukan secara pasti terhadap perkembangan dan risiko kekambuhan meningioma. Status adanya reseptor progesteron dikaitkan dengan mutasi gen pada lengan panjang kromosom 22. Mutasi 22q lebih banyak terjadi pada meningioma tanpa ekspresi reseptor progesterone yang dapat menginisiasi perkembangan atau tumorigenesis meningioma (Janah *et al.*, 2022). Sekitar 60,3% ekspresi reseptor progesteron pada sebagian besar jaringan meningioma (Mnango *et al.*, 2021). Ketika bekerja dengan protein koaktivator, reseptor progesterone yang diaktifkan akan menyusun dan menstabilkan kompleks preinisiasi. Kompleks preinisiasi bertugas melakukan transkripsi gen, yang ketika diaktifkan akan meningkatkan proliferasi sel meningioma. Mekanisme tersebut juga menonaktifkan gen NF2, yang memiliki peran yakni gen supresor tumor yang berinteraksi dengan IL-1 β (Janah *et al.*, 2022).

Beberapa penelitian banyak meneliti tentang paparan hormonal terhadap meningioma, salah satunya pemakaian kontrasepsi hormonal. Penelitian oleh (Custer *et al.*, 2006) menyebutkan Tidak ada hubungan yang signifikan antara risiko meningioma dan durasi penggunaan kontrasepsi oral tetapi menunjukkan bahwa beberapa paparan hormonal dapat mempengaruhi sifat biologi tumor pada wanita yang menderita meningioma. Penelitian (Yang *et al.*, 2021) juga menyebutkan hal yang sama bahwa Penggunaan kontrasepsi oral mungkin tidak meningkatkan risiko glioma dan meningioma pada wanita. Penelitian ini berbeda Christine *et al.*, (2015) bahwa perempuan pengguna kontrasepsi yang memiliki kandungan hormon progesteron murni memiliki risiko mengalami meningioma lebih dari 2 kali lipat dan pemakaian kontrasepsi tersebut selama lebih dari 10 tahun memiliki hubungan yang bermakna secara statistik terhadap peningkatan risiko meningioma.

Penelitian oleh (Wahyuhadi *et al.*, 2018) juga menemukan adanya hubungan yang signifikan antara penggunaan kontrasepsi hormonal, jenis kontrasepsi hormonal suntik selama 3 bulan, durasi penggunaan kontrasepsi hormonal >10 tahun. Penelitian terbaru oleh (Roland *et al.*, 2024) juga menyebutkan adanya peningkatan risiko yang terkait dengan penggunaan medroxyprogesterone acetate injeksi yang biasa terkandung dalam kontrasepsi hormonal. (Saraswati *et al.*, 2022) juga menyebutkan makin lama nya paparan kontrasepsi injeksi progesterone, maka makin rendah ekspresi

Reseptor Progesteron (PR) dan mRNA Neurofibromatosis-2 (NF2), dan ekspresi PR dan NF2 yang lebih rendah dikaitkan dengan risiko wanita yang lebih tinggi untuk menderita meningioma.

Kesimpulan

Penelitian terbaru menyebutkan bahwa Pemakaian kontrasepsi hormonal terbukti meningkatkan risiko kejadian meningioma hal ini dikaitkan dengan reseptor progesterone yang ada pada lapisan meninges normal dan juga adanya reseptor progesterone yang sama pada meningioma. Hasil penelitian yang lebih lama memiliki hasil yang berbeda dengan penelitian terbaru, ketidakkonsistenan tersebut mungkin dikaitkan dengan variable variable lain seperti durasi, dosis, dan konsistensi dalam pemakaian, perbedaan jenis penggunaan kontrasepsi, penggunaan saat ini atau sebelumnya dan factor risiko lain, perlu penelitian lebih lanjut yang meneliti variable variable tersebut dan mekanisme hormonal yang mendasarinya untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat.

Ucapan Terima Kasih

Penulis msendapatkan banyak dukungan selama penyusunan naskah publikasi ilmiah ini. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Rohadi, Sp.BS(K) FICS FINPS Subsp (K) Onk. M.Kes, dan Dr. dr Herpan Syafii Harahap selaku pembimbing dalam penulisan naskah publikasi ilmiah ini

Referensi

- Agopiantz, M., Carnot, M., Denis, C., Martin, E., & Gauchotte, G. (2023). Hormone Receptor Expression in Meningiomas: A Systematic Review. *Cancers*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/cancers15030980>
- Alruwaili, A. A., & Jesus, O. De. (2023). Meningioma. In *National Institutes of Health*.
- Apriyani, V. K. (2021). *Faktor risiko meningioma orbitokranial pada wanita pengguna kontrasepsi hormonal*.
- Brunton, L., Chabner, B., & Knollman, B. (2014). The Pharmacological Basis of Therapeutics. In *Fundamentals of Antimicrobial Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. https://doi.org/10.1007/978-0-387-75613-4_9
- Buerki, R. A., Horbinski, C. M., Kruser, T., Horowitz, P. M., James, C. D., & Lukas, R. V. (2020). An overview of meningiomas. *An Overview of Meningiomas*, 14(January), 3–10. https://doi.org/10.1007/978-3-030-59558-6_1
- Christine, R. N., Suparto, A., & Agni, A. N. (2015). *Hubungan Pemakaian Kontrasepsi Hormonal Terhadap Risiko Meningioma Orbitokranial Pada Wanita*. 9–12. <http://etd.repository.ugm.ac.id/penelitian/detail/92362>
- Cooper, D. B., Patel, P., & Mahdy, H. (2022). *Oral Contraceptive Pills - PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613632/>
- Custer, B., Longstreth, J. T., Phillips, L. E., Koepsell, T. D., & Van Belle, G. (2006). Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: A population-based case-control study. *BMC Cancer*, 6, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-152>
- Daffa, M. N. (2020). *GAMBARAN KASUS PASIEN MENINGIOMA*.
- Dustur, S., Wahyuhadi, J., Utomo, B., Parenrengi, M. A., Bajamal, A. H., & Dwiningsih, S. R. (2022). Relationship Histopathology Grading of Meningioma with the Use of Medroxyprogesterone Acetate (MPA) as A Hormonal Contraceptive. *Pharmacognosy Journal*, 14, 938–941. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.193>
- Herowati, D., & Sugiharto, M. (2019). Hubungan Antara Kemampuan Reproduksi, Kepemilikan Anak, Tempat Tinggal, Pendidikan Dan Status Bekerja Pada Wanita Sudah Menikah Dengan Pemakaian Kontrasepsi Hormonal Di Indonesia Tahun 2017. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 22(2), 91–98. <https://doi.org/10.22435/hsr.v22i2.1553>
- Ichwan, S., Santoso, F., Aman, R. A., Tandian, D., Fachniadin, A., & Nugroho, S. W. (2023). Estrogen and progesterone in meningioma: Bridging the gap of knowledge. *Neurology Asia*, 28(1), 1–11. <https://doi.org/10.54029/2023wxj>
- Janah, R., Rujito, L., & Wahyono, D. J. (2022). Expressions of Progesterone Receptor of Orbital Meningiomas in Indonesia. *Asian*

- Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 23(12), 4137–4143. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.12.4137>
- Lumongga, F. (2007). Meninges dan Cerebrospinal Fluid. *USU Reporsitory*, 1–10. <http://repository.usu.ac.id/bitstream/handle/123456789/2044/09E01466.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 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>
- Maiuri, F., Mariniello, G., Somma, T., Guadagno, E., Corvino, S., Pagano, S., Orlando, V., & Del Basso De Caro, M. (2020). Meningiomas in Premenopausal Women: Role of the Hormone Related Conditions. *Frontiers in Oncology*, 10(December), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.556701>
- Malueka, R. G., Hartanto, R. A., Setyawan, N. H., Fauzi, D. N. F., Damarjati, K. R., Rismawan, A., Septianastiti, M. A., Wicaksono, A. S., Dananjoyo, K., Basuki, E., Asmedi, A., & Dwianingsih, E. K. (2022). Association of Hormonal Contraception with Meningioma Location in Indonesian Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 23(3), 1047–1051. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.3.1047>
- Mnango, L., Mwakimonga, A., Ngaiza, A. I., Yahaya, J. J., Vuhahula, E., & Mwakigonja, A. R. (2021). Expression of Progesterone Receptor and Its Association with Clinicopathological Characteristics in Meningiomas: A Cross-Sectional Study. *World Neurosurgery: X*, 12, 100111. <https://doi.org/10.1016/j.wnsx.2021.100111>
- Pećina-Šlaus, N., Kafka, A., & Lechpammer, M. (2016). Molecular genetics of intracranial meningiomas with emphasis on canonical Wnt signalling. *Cancers*, 8(7). <https://doi.org/10.3390/cancers8070067>
- Roland, N., Neumann, A., Hoisnard, L., Duranteau, L., Froelich, S., Zureik, M., & Weill, A. (2024). Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study. *Bmj*, 1–13. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078078>
- Roser, F., Nakamura, M., Bellinzona, M., Rosahl, S. K., Ostertag, H., & Samii, M. (2004). The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *Journal of Clinical Pathology*, 57(10), 1033–1037. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.018333>
- Salles, D., Santino, S. F., Malinverni, A. C. M., & Stávale, J. N. (2021). Meningiomas: A review of general, histopathological, clinical and molecular characteristics. *Pathology Research and Practice*, 223(March). <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153476>
- Saraswati, P. A. K. P., Sudiariani, N. K. A., Astika, I. M. D., & Sukarini, N. P. (2022). Meningioma pada akseptor kontrasepsi hormonal: laporan kasus. *Intisari Sains Medis*, 13(2), 599–603. <https://doi.org/10.15562/ism.v13i2.1443>
- Supartoto, A., Sasongko, M. B., Respatika, D., Mahayana, I. T., Pawiroranu, S., Kusananto, H., Sakti, D. H., Nurlaila, P. S., Heriyanto, D. S., & Haryana, S. M. (2019). Relationships between neurofibromatosis-2, progesterone receptor expression, the use of exogenous progesterone, and risk of orbitocranial meningioma in females. *Frontiers in Oncology*, 9(JAN), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00651>
- Teal, S., & Edelman, A. (2021). Contraception Selection, Effectiveness, and Adverse Effects: A Review. *Jama*, 326(24), 2507–2518. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.21392>
- Wahyuhadi, J., Heryani, D., & Basuki, H. (2018). Risk of meningioma associated with exposure of hormonal contraception. A case control study. *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 26(1), 36. <https://doi.org/10.20473/mog.v26i12018.36-41>
- Weill, A., Nguyen, P., Labidi, M., Cadier, B., Passeri, T., Duranteau, L., Bernat, A. L., Yoldjian, I., Fontanel, S., Froelich, S., & Coste, J. (2021). Use of high dose cyproterone acetate and risk of intracranial meningioma in women: Cohort study. *The BMJ*, 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n37>
- Yang, I. (2012). Family and personal medical history and risk of meningioma. *Yearbook of Neurology and Neurosurgery*, 2012(6), 186–187.

<https://doi.org/10.1016/j.yneu.2012.03.005>
Yang, X., Liu, F., Zheng, J., Cheng, W., Zhao, C., & Di, J. (2021). Relationship Between Oral Contraceptives and the Risk of Gliomas and Meningiomas: A Dose-

Response Meta-Analysis and Systematic Review. *World Neurosurgery*, 147, e148–e162.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.11.175>