



# Keamanan Kontrasepsi Hormonal sebagai Faktor Risiko Meningioma

Briliansy Briliansy<sup>1,2</sup>, Herpan Syafii Harahap<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departemen Neurologi, RSUD Nusa Tenggara Barat, Nusa Tenggara Barat, Indonesia.

<sup>2</sup> Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

DOI: 10.29303/lmj.v3i1.3661

## Article Info

Received : December 3, 2023

Revised : December 28, 2023

Accepted : December 28, 2023

**Abstrak:** Meningioma, yang timbul dari meningen, merupakan tumor otak primer yang paling umum terjadi pada orang dewasa. Meskipun sebagian besar bersifat sporadis, faktor genetik, termasuk mutasi pada gen berkontribusi terhadap perkembangannya. Tinjauan ini mengeksplorasi interaksi yang kompleks antara pengaruh genetik dan lingkungan terhadap patogenesis meningioma, menekankan perlunya penilaian risiko dan konseling genetik. Selain itu, tinjauan ini juga menggali potensi hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal, khususnya estrogen dan progestin, dengan risiko meningioma. Studi epidemiologi memberikan temuan yang beragam, dengan beberapa di antaranya menunjukkan peningkatan risiko yang tidak terlalu besar, terutama di antara pengguna jangka panjang. Adanya reseptor hormon pada meningioma menggarisbawahi pengaruh hormon terhadap pertumbuhan tumor. Namun, bukti-bukti yang ada belum meyakinkan, sehingga memerlukan interpretasi yang hati-hati dan menyoroti pentingnya penelitian lebih lanjut untuk memperjelas hubungan ini. Berdasarkan bukti-bukti yang ada, makalah ini merekomendasikan penilaian individual terhadap risiko dan manfaat penggunaan kontrasepsi hormonal, terutama bagi perempuan dengan riwayat meningioma atau faktor risiko lainnya. Penelitian yang sedang berlangsung sangat penting untuk pengambilan keputusan yang tepat dalam kesehatan reproduksi.

**Keywords:** Hormonal Contraceptives, Meningiomas, Reproductive Health, Risk Assessment, Risk Factor

**Citation:** Juliantoni, Y., Hajrin, W., & Subaidah, W. A. (2020). Formulasi sediaan gel sari buah duwet (*Syzygium cumini*) dengan basis karbopol 940 sebagai gelling agent. *Lombok Medical Journal*, 1(2), 29-33. <https://doi.org/10.29303/lmj.v3i1.3661>

## Pendahuluan

Pada tahun 2007, diperkirakan lebih dari 100.000 wanita di Amerika Serikat akan mengidap diagnosis meningioma intraserebral yang didiagnosis melalui eksisi bedah, dengan sekitar 9000 kasus baru yang didiagnosis pada wanita setiap tahunnya. Meningioma adalah tumor yang timbul dari meninges, lapisan jaringan yang menutupi otak dan sumsum tulang belakang. Tumor ini umumnya tumbuh lambat dan sering kali jinak, meskipun beberapa di antaranya dapat menunjukkan perilaku agresif. Meningioma adalah tumor otak primer yang paling umum terjadi pada

orang dewasa, sekitar sepertiga dari semua kasus (M. Wahab & F. Al-Azzawi, 2003).

## Definisi Meningioma

Meningioma biasanya berasal dari sel arachnoid meninges dan dapat terjadi di berbagai lokasi di sepanjang otak dan sumsum tulang belakang. Lokasi yang paling umum termasuk cembung otak, daerah parasagital, dan dasar tengkorak (Claus et al., 2005). Meningioma lebih sering didiagnosis pada orang dewasa, dengan insiden puncak pada dekade keenam dan ketujuh kehidupan. Tumor ini lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria (Wiemels et al., 2010),

dan faktor hormonal, terutama estrogen (Caroll et al., 1999) dan progesteron, mungkin berperan dalam perkembangan tumor ini (Baldi et al., 2018). Presentasi klinis meningioma bervariasi, tergantung pada lokasi dan ukurannya. Gejala yang umum terjadi adalah sakit kepala, kejang, defisit neurologis fokal, dan perubahan fungsi kognitif. Meningioma yang kecil dan tumbuh lambat mungkin tidak menunjukkan gejala dan ditemukan secara kebetulan selama pencitraan untuk masalah yang tidak terkait.

Beberapa faktor mungkin berkorelasi dengan kejadian meningioma, seperti usia yang lebih tua, terapi ionisasi, kerentanan genetik, trauma kepala, dan penggunaan terapi kontrasepsi (M. Wahab & F. Al-Azzawi, 2003). Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa reseptor progesteron, estrogen, dan androgen diekspresikan pada berbagai jenis meningioma (Qi et al., 2013).

Sekitar 88% meningioma memiliki reseptor progesteron, 40% memiliki reseptor estrogen (Caroll et al., 1999), dan 39% positif memiliki reseptor androgen (Korhonen et al., 2006). Hingga saat ini, beberapa studi kasus-kontrol dan kohort menunjukkan peningkatan risiko meningioma pada wanita yang menggunakan kontrasepsi hormonal (Harland et al., 2018). Meningioma dapat terjadi pada lokasi tertentu yang dipengaruhi oleh profil genetiknya (van den Munckhof et al., 2012).

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa faktor eksogen seperti pengobatan hormonal juga berperan dalam perkembangan meningioma di lokasi tertentu (Apra et al., 2020). Studi tersebut mengungkapkan bahwa meningioma sphenoid-oral berkembang pada wanita yang menerima terapi progesteron, dan sebagian besar kasus ditemukan pada usia lima puluhan. Lokasi sphenoid-oral mencakup sayap sphenoid mayor dengan ekstensi periorbital yang berbeda. Gejala meningioma sphenoid-oral yang paling signifikan adalah gangguan penglihatan pada 95% kasus dan dapat terjadi dengan paresis saraf okulomotor (Terrier et al., 2018).

## Etiologi

Meningioma, meskipun sebagian besar bersifat sporadis, menunjukkan faktor risiko genetik tertentu yang berkontribusi terhadap perkembangannya. Faktor genetik yang paling menonjol adalah mutasi pada gen neurofibromatosis tipe 2 (NF2), terutama pada individu dengan mutasi germ-line pada NF2, yang berhubungan dengan peningkatan risiko meningioma. Sindrom meningioma familial dan terjadinya beberapa meningioma dalam keluarga menunjukkan adanya komponen keturunan, meskipun penanda genetik spesifik mungkin tidak selalu didefinisikan dengan baik. Selain itu, mutasi somatik pada gen seperti

SMARCB1 (INI1), AKT1, dan SMO, serta varian genetik umum yang diidentifikasi melalui studi asosiasi genom, semakin berkontribusi pada lanskap genetik meningioma (Black et al., 1996). Mengenali faktor-faktor genetik ini sangat penting untuk penilaian risiko, konseling genetik, dan berpotensi menginformasikan strategi skrining untuk individu yang rentan. Meskipun demikian, sebagian besar meningioma muncul secara sporadis, yang menekankan interaksi yang kompleks antara pengaruh genetik dan lingkungan dalam patogenesisnya.

## Faktor Risiko

Penelitian telah mengeksplorasi hubungan potensial antara penggunaan kontrasepsi hormonal (Lee et al., 2006) dan risiko meningioma, jenis tumor otak primer yang paling umum. Studi epidemiologi telah menghasilkan temuan yang beragam, dengan beberapa di antaranya menunjukkan adanya sedikit peningkatan risiko yang terkait dengan penggunaan kontrasepsi hormonal, terutama di antara pengguna jangka panjang.

Hormon yang terlibat, khususnya estrogen dan progesteron, diduga memengaruhi pertumbuhan meningioma, karena tumor ini sering kali mengekspresikan reseptor hormone (Donnell et al., 1979). Namun, bukti-bukti yang ada tidak sepenuhnya konsisten, dan faktor-faktor seperti jenis kontrasepsi hormonal, durasi penggunaan, dan kerentanan individu dapat berkontribusi terhadap variabilitas hasil penelitian. Meskipun beberapa penelitian mengusulkan adanya hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dan peningkatan risiko meningioma, penting untuk menafsirkan temuan ini dengan hati-hati, dengan mempertimbangkan variabel perancu yang potensial dan perlunya penelitian lebih lanjut untuk membangun pemahaman yang lebih jelas tentang hubungan ini.

Pertanyaan klinis ini didorong oleh bukti adanya hubungan antara hormon dan risiko meningioma seperti yang disarankan oleh sejumlah temuan termasuk peningkatan insiden penyakit ini pada wanita dibandingkan pria (2:1), adanya reseptor estrogen dan progesteron pada beberapa meningioma, potensi hubungan antara kanker payudara dan meningioma, hubungan dalam beberapa penelitian antara hormon eksogen atau endogen dengan risiko meningioma, serta laporan bahwa meningioma dapat berubah ukurannya seiring dengan fase siklus menstruasi, serta dengan status kehamilan dan menopause.

## Kontrasepsi Hormonal

Kontrasepsi oral tetap menjadi salah satu obat yang paling sering digunakan di antara perempuan pada populasi umum dengan lebih dari 64% perempuan dalam serangkaian kontrol berbasis populasi

melaporkan pernah menggunakan obat tersebut. Oleh karena itu, kelayakan penggunaan obat-obatan ini merupakan pertanyaan umum bagi ahli bedah saraf dan ahli onkologi saraf yang menangani pasien tersebut.

Selain mengevaluasi risiko spesifik terjadinya atau kembuhnya meningioma pada perempuan yang mempertimbangkan HRT atau OC, juga perlu dilakukan penilaian terhadap risiko dan manfaat kesehatan secara keseluruhan yang mungkin terkait dengan penggunaan obat-obatan tersebut, termasuk risiko kanker payudara dan endometrium, serta risiko penyakit jantung dan serebrovaskular.

Penelitian yang dilakukan Champeaux-Depond (2021) menunjukkan bahwa meningioma yang disebabkan oleh kontrasepsi hormonal lebih banyak ditemukan di dasar tengkorak anterior dan tengah. Demikian pula, Peyre (2018) melaporkan dominasi berbasis tengkorak anterior pada pasien meningioma yang menggunakan kontrasepsi hormonal.

Penggunaan kontrasepsi hormonal telah dibuktikan berhubungan dengan meningioma khususnya pada daerah sphenoid-orbital, di mana sebuah penelitian melaporkan bahwa pasien dengan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal memiliki kemungkinan dua setengah kali lebih besar untuk mengembangkan meningioma di daerah sphenoid-orbital dibandingkan pasien tanpa riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal ( $p=0,041$ ). Namun, mekanisme yang mendasarinya belum dipahami dengan jelas (Malueka et al., 2022).

Selain itu, meningioma sphenoid-orbital juga diketahui memiliki tingkat kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan meningioma di lokasi lain (Terrier et al., 2018). Hal ini dapat menjadi pertimbangan apakah klinisi akan melanjutkan penggunaan kontrasepsi hormonal pada pasien dengan meningioma.

Meskipun begitu, penggunaan kontrasepsi oral memiliki data berbeda. Penemuan dalam meta-analisis yang melibatkan 2.138.608 peserta menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral mungkin tidak meningkatkan risiko glioma atau meningioma. Sebaliknya, penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang mungkin secara signifikan menurunkan risiko glioma, dan titik kritisnya tampaknya adalah 7,5 tahun (Yang et al., 2021).

## Pembahasan

Berdasarkan bukti-bukti yang ada, disarankan agar setiap individu dan tenaga kesehatan mempertimbangkan potensi risiko dan manfaat penggunaan kontrasepsi hormonal berdasarkan kasus per kasus. Sangat penting bagi wanita dengan riwayat meningioma pribadi atau keluarga atau faktor risiko lainnya untuk mendiskusikan keadaan masing-masing

dengan penyedia layanan kesehatan mereka ketika mempertimbangkan pilihan kontrasepsi hormonal.

Pemberian kontrasepsi hormonal tidak hanya meningkatkan risiko pertumbuhan abnormal seperti kanker (Cibula et al., 2010) namun juga meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Farley et al., 1998).

Efek samping utama kontrasepsi hormonal yang paling sering terjadi adalah peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. Pengaruh terhadap risiko tromboemboli vena (VTE), stroke iskemik dan hemoragik, serta infark miokard (MI) berbeda-beda dan sangat dipengaruhi oleh kebiasaan merokok serta adanya faktor risiko kardiovaskular lainnya, seperti hipertensi dan diabetes melitus. Insiden setiap penyakit meningkat seiring bertambahnya usia dan terdapat perbedaan risiko di antara obat kontrasepsi hormonal (Farley et al., 1998).

Kuantifikasi risiko secara keseluruhan untuk berbagai jenis pengguna kontrasepsi oral diperlukan untuk menentukan pilihan metode kontrasepsi, dan penilaian terhadap keseimbangan risiko kardiovaskular merupakan hal yang rumit. Perlu penelitian lebih lanjut untuk mendeterminasi alat ukur untuk menilai, pada tingkat individu, risiko yang terkait dengan penggunaan kontrasepsi yang berbeda-beda sesuai dengan keadaan pribadi pasien. Penting untuk mempertimbangkan usia pengguna dan status merokok ketika menentukan risiko yang disebabkan oleh obat kontrasepsi hormonal (Farley et al., 1998).

Selain itu, penelitian yang sedang berlangsung diperlukan untuk menjelaskan interaksi antara kontrasepsi hormonal dan risiko meningioma, sehingga dapat membantu pengambilan keputusan yang lebih tepat dalam kesehatan reproduksi.

## Kesimpulan

Rekomendasi dari penulis menyoroti pentingnya penilaian risiko individual, terutama bagi perempuan dengan riwayat meningioma atau faktor predisposisi lain, dalam membuat keputusan terkait kontrasepsi hormonal. Penulis juga menekankan peran kritis penyedia kontrasepsi hormonal bagi wanita dalam melakukan evaluasi menyeluruh terhadap risiko dan manfaat kesehatan secara keseluruhan terkait kontrasepsi hormonal, termasuk pertimbangan risiko kanker payudara dan endometrium, serta dampaknya pada kesehatan jantung dan otak. Pendekatan komprehensif ini tidak hanya meningkatkan pemahaman tentang meningioma tetapi juga memberikan panduan untuk pengambilan keputusan yang bijaksana dalam praktik klinis dan kesehatan reproduksi.

## References

- Apra C, Roblot P, Alkhayri A. 2020. Female gender and exogenous progesterone exposition as risk factors for spheno-orbital meningiomas. *J Neurooncol*, 149, 95-101.
- Baldi, I., Engelhardt, J., Bonnet, C., Bauchet, L., Berteaud, E., Grüber, A., & Loiseau, H. 2018. Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie*, 64(1), 5-14. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2014.05.006>
- Black, P., Carol, R., & Zhang, J. (1996). The molecular biology of hormone and growth factor receptors in meningiomas. *Acta Neurochir Suppl*, 65, 50-53.
- Carroll, R. S., Zhang, J., & Black, P. M. (1999). Expression of estrogen receptors alpha and beta in human meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology*, 42, 109-116.
- D. Cibula, A. Gompel, A.O. Mueck, C. La Vecchia, P.C. Hannaford, S.O. Skouby, M. Zikan, L. Dusek, Hormonal contraception and risk of cancer, Human Reproduction Update, Volume 16, Issue 6, November-December 2010, Pages 631-650, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq022>
- Claus, E. B., Bondy, M. L., Schildkraut, J. M., Wiemels, J. L., Wrensch, M., & Black, P. M. (2005). Epidemiology of intracranial meningioma. *Neurosurgery*, 57(6), 1088-1094. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000188281.91351.B9>
- Donnell, M. S., Meyer, G. A., & Donegan, W. L. (1979). Estrogen-receptor protein meningiomas in intracranial. *J Neurosurg*, 50, 499-502.
- Farley TM, Collins J, Schlesselman JJ. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception*. 1998 Mar;57(3):211-30. doi: 10.1016/s0010-7824(98)00019-5. PMID: 9617537.
- Harland, T. A., Freeman, J. L., Davern, M., McCracken, D. J., Celano, E. C., Lillehei, K., Olson, J. J., & Ormond, D. R. 2018. Progesterone-only contraception is associated with a shorter progression-free survival in premenopausal women with WHO Grade I meningioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 136(2), 327-333. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2656-9>
- Korhonen, K., Salminen, T., Raitanen, J., Auvinen, A., Isola, J., & Haapasalo, H. 2006. Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *Journal of Neuro-Oncology*, 80(1), 1-7. <https://doi.org/10.1007/s11060-006-9146-9>
- Lee, E., Grutsch, J., Persky, V., Glick, R., Mendes, J., & Davis, F. (2006). Association of meningioma with reproductive factors. *International Journal of Cancer*, 119(5), 1152-1157. <https://doi.org/10.1002/ijc.21950>
- 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>
- M. Wahab & F. Al-Azzawi. 2003. Meningioma and hormonal influences, *Climacteric*, 6:4, 285-292, DOI: 10.1080/cmt.6.4.285.292
- Qi, Z. Y., Shao, C., Huang, Y. L., Hui, G. Z., Zhou, Y. X., & Wang, Z. 2013. Reproductive and exogenous hormone factors in relation to risk of meningioma in women: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 8(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083261>
- Terrier, L. M., Bernard, F., Fournier, H. D., Morandi, X., Velut, S., Hénaux, P. L., Amelot, A., & François, P. 2018. Spheno-Orbital Meningiomas Surgery: Multicenter Management Study for Complex Extensive Tumors. *World Neurosurgery*, 112(2018), e145-e156. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.12.182>
- Van den Munckhof P, Christiaans I, Kenter SB, Baas F, Hulsebos TJM. 2012. Germline SMARCB1 mutation predisposes to multiple meningiomas and schwannomas with preferential location of cranial meningiomas at the falx cerebri. *Neurogenetics*, 13, 1-7.
- Wiemels, J., Wrensch, M., & Claus, E. B. 2010. Epidemiology and etiology of meningioma. *Journal of Neuro-Oncology*, 99(3), 307-314. <https://doi.org/10.1007/s11060-010-0386-3>
- 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>