

TESIS

**HUBUNGAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN DERAJAT
HISTOPATOLOGI MENINGIOMA**



FADHILLAH PUTRI RUSDI
011528206303

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
2022**

TESIS
HUBUNGAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN DERAJAT
HISTOPATOLOGI MENINGIOMA

FADHILLAH PUTRI RUSDI
011528206303

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
2022

TESIS
HUBUNGAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN DERAJAT
HISTOPATOLOGI MENINGIOMA

TESIS

Untuk memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

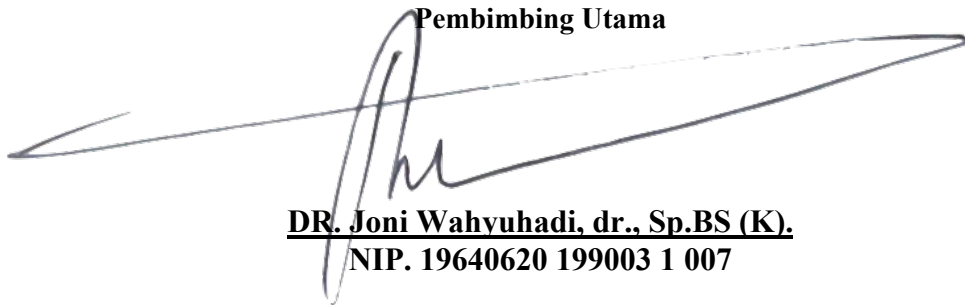
Fadhillah Putri Rusdi
011528206303

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
2022

LEMBAR PENGESAHAN
TESIS INI TELAH DISETUJUI UNTUK DIUJI
TANGGAL, JANUARI 2022

Oleh:

Pembimbing Utama



DR. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS (K).
NIP. 19640620 199003 1 007

Pembimbing Kedua,



DR. Pudji Lestari, dr., M.Kes.
NIP. 19650522 199702 1 001

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga



Prof. DR. Irwanto, dr., Sp.A (K).
NIP. 19650227 199003 1 010

PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh Panitia Penguji pada

Program Magister Ilmu Kedokteran Klinik

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Pada tanggal : 28 Januari 2022

Panitia Penguji Tesis:

Ketua : DR. Eko Agus Subagio, dr., Sp. BS (K)

Anggota : 1. DR. Joni Wahyuhadi, dr., Sp. BS (K)
2. DR. M. Arifin Parenrengi, dr., Sp.BS (K)
3. DR. Pudji Lestari, dr., M. Kes
4. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M. Si

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Fadhillah Putri Rusdi
NIM : 011528206303
Program Studi : Magister Ilmu Kedokteran Klinik
Minat Studi : Ilmu Bedah Saraf
Judul Tesis : Hubungan kontrasepsi hormonal dengan derajat histopatologi
meningioma

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiarism*) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapat gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar Pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa paksaan dari pihak manapun. Apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 6 Januari 2022



Fadhillah Putri Rusdi

NIM 011528206303

LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui karya ilmiah saya dengan judul:

Hubungan kontrasepsi hormonal dengan derajat histopatologi meningioma

Untuk dipublikasikan atau disampaikan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian Pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, Januari 2022

Fadhillah Putri Rusdi

NIM 011528206303

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah saya panjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penelitian tesis terselesaikan dengan baik berjudul:

HUBUNGAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI MENINGIOMA

Penelitian ini dilaksanakan dalam rangka tugas akhir masa program pendidikan dokter spesialis (PPDS) bedah saraf di Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Soetomo Surabaya untuk menerapkan ilmu kedokteran yang berhubungan dengan bedah saraf. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dalam memecahkan masalah yang ada di masyarakat dan meningkatkan derajat kesehatan masyarakat terutama penderita meningioma di Indonesia.

Penelitian tugas akhir ini dapat diselesaikan tidak terlepas dari bimbingan, bantuan, dukungan, serta peran dari berbagai pihak.

Saya mengucapkan terimakasih kepada:

1. DR. Joni Wahyuhadi, dr., Sp.BS (K). selaku pembimbing I dan Direktur RSUD dr. Soetomo yang dengan sabar dalam memberikan bimbingan, solusi dan motivasi sejak penyusunan naskah proposal, proses penelitian hingga makalah tesis ini tersusun.
2. DR. Pudji Lestari, dr., M.Kes. selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu disela jadwal padatnya untuk memberikan bimbingan, solusi dan motivasi sejak penyusunan naskah proposal, proses penelitian hingga makalah tesis ini tersusun terutama dalam bidang statistik.

3. DR. Muhammad Arifin Parenrengi, dr., Sp.BS (K), selaku Kepala Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya periode 2020-2024 yang telah memberikan dukungan dan motivasi hingga selesainya tesis ini.
4. DR. Agus Turchan, dr., Sp. BS (K), selaku Kepala Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya periode 2016-2020 yang telah memberikan dukungan dan motivasi sejak penyusunan naskah proposal hingga selesainya tesis ini.
5. DR. Rahadian Indarto Susilo, dr., Sp.BS (K), selaku Ketua Program Studi Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya periode 2020-2024, yang telah memberikan dukungan saran dan motivasi hingga selesainya tesis ini.
6. DR. Eko Agus Subagio, dr., Sp. BS (K) selaku Ketua Program Studi Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya periode 2016-2020, yang telah memberikan dukungan saran dan motivasi dari awal penyusunan naskah proposal hingga selesainya tesis ini.
7. Tedy Apriawan, dr., Sp.BS (K), selaku Sekretaris Program Studi Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya periode 2020-2024, yang telah memberikan dukungan dan motivasi hingga selesainya tesis ini.
8. DR. Asra Al Fauzi, SE, MM, Sp. BS (K), selaku Sekretaris Program Studi Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya

periode 2016-2020, yang telah memberikan dukungan dan motivasi hingga selesainya tesis ini.

9. Staf Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga//RSUD dr. Soetomo Surabaya.
10. dr. Risdiansyah, M. Si., selaku suami saya yang selalu memberikan dukungan dan motivasi baik secara moral maupun material dari awal penyusunan proposal hingga selesainya tesis ini.
11. Alm. Rusdi Ishak dan Alm. Lismayati Yazid, selaku orang tua yang sangat saya sayangi yang selalu mendoakan saya. Semoga mereka selalu dalam kebaikan di sisi Allah SWT.
12. Romli Ismail, SE. MM., dan Nasihah, S. Sos, selaku mertua yang sangat saya sayangi yang selalu memberikan dukungan dan motivasi hingga selesainya tesis ini.
13. Yuri Andri Gani, ST., Lettu Laut (P) Ikhlas Muhaddam, S. Tr. Han., Rachmad Hidayat, SE., dan dr. Suci Raihani selaku saudara – saudara saya yang telah memberikan dukungan dan motivasi dari awal penyusunan proposal hingga selesainya tesis ini.
14. Nismayati Yazid, Syahrial Yazid, Meikarni Yazid, dan Erna Yazid selaku paman dan bibi saya yang memberikan dukungan dan motivasi hingga selesainya tesis ini.
15. Teman-teman sejawat PPDS Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga//RSUD dr. Soetomo Surabaya.

16. Semua pihak yang telah membantu dan mendukung saya selama berlangsungnya penelitian.

Saya menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun dari semua pihak sangat saya harapkan dalam rangka penyempurnaannya.

Saya berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kegiatan penelitian di masa datang serta dapat bernilai ibadah di hadapan Tuhan Yang Maha Esa.

Surabaya, 6 Januari 2022

Penulis

RINGKASAN
HUBUNGAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN DERAJAT
HISTOPATOLOGI MENINGIOMA
FADHILLAH PUTRI RUSDI

Meningioma merupakan neoplasma jinak intrakranial tersering, meliputi 13-26 % dari seluruh tumor intrakranial. Tumor ini berasal dari sel meningotelial lapisan araknoid (DeMonte, McDermott and Al-Mefty, 2011). Berdasarkan klasifikasi World Health organization (WHO), sebagian besar meningioma (80%) adalah grade I, dengan hispatologi jinak, sisanya adalah derajat yang lebih tinggi, grade II (15% - 20%) dan III (1% - 3%) dengan histopatologi atipikal hingga anaplastik serta memperlihatkan perkembangan yang lebih agresif (Lee and Lee, 2020). Meningioma derajat lebih tinggi (II dan III) berkaitan dengan *survival rate* yang lebih buruk dan angka kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan meningioma WHO derajat I (Roux *et al.*, 2020).

Secara umum insiden meningioma tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan rasio 2:1 (Choy *et al.*, 2011). Dari seluruh tumor intrakranial, meningioma bertanggung jawab 20% pada laki laki dan 38% pada wanita (Claus and Morrison, 2011). Wiemels menduga hal itu ada hubungannya dengan jalur hormonal (endogen maupun eksogen) (Wiemels, Wrench and Claus, 2010), hipotesis itu didukung oleh adanya pengaruh hormon seks perempuan terhadap pertumbuhan tumor otak terutama meningioma. Masa kehamilan dan fase lutheal menstruasi juga mempengaruhi pertumbuhan tumor (Wigertz *et al.*, 2006).

Kontrasepsi hormonal merupakan salah satu metode kontrasepsi yang paling efektif dan reversibel untuk mencegah terjadinya konsepsi (Matahari et al., 2018). Pengaruh hormon eksogen (seperti kontrasepsi hormonal dan terapi hormon pengganti) dan paparan hormon endogen (status menopause, paritas dan usia pertama saat menstruasi) terhadap risiko timbulnya meningioma masih kontroversial. (Barnholtz-Sloan and Kruchko, 2007; Wiemels et al., 2010).

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik *crossectional* yang dilakukan di RSUD dr. Soetomo, Surabaya bertujuan untuk menganalisis hubungan penggunaan kontrasepsi hormonal (riwayat, jenis kontrasepsi hormonal, dan durasi pemakaian) dengan derajat histopatologi meningioma berdasarkan WHO.

Penelitian ini dilakukan terhadap pasien meningioma berjenis kelamin perempuan yang telah menjalani operasi, memiliki hasil pemeriksaan patologi anatomi tumor dengan hasil meningioma dan terdaftar dalam rekam medik RSUD dr. Soetomo pada tahun 2015-2020. Pada penelitian ini populasi berjumlah 452 orang. Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah 206 orang.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan komputer secara statistik dengan *software* SPSS IBM 25. Didapatkan jenis kontrasepsi terbanyak yang dipakai oleh pasien adalah jenis kontrasepsi suntik 3 bulan dengan prosentase 36,0% pasien. Durasi rata-rata penggunaan kontrasepsi pada pasien-pasien tersebut adalah 4 tahun.

Uji komparasi Fisher digunakan untuk menganalisis perbedaan variabel riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal terhadap derajat histopatologi meningioma. Untuk analisis perbedaan jenis kontrasepsi hormonal terhadap derajat histopatologis meningioma uji komparasi yang dilakukan adalah uji *chi-square*. Untuk analisis perbedaan durasi

kontrasepsi hormonal terhadap derajat histopatologi meningioma digunakan uji komparasi *Mann-Whitney*, dengan terlebih dahulu melakukan uji normalitas data dengan *Kolmogorov-Smirnov*.

Hasil penelitian ini, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan ($p= 0,084$) antara pasien yang memiliki riwayat kontrasepsi hormonal dengan yang tidak memiliki riwayat kontrasepsi hormonal terhadap derajat histopatologi meningioma. Tidak didapatkan juga perbedaan proporsi yang signifikan ($p= 0,392$) antara jenis-jenis kontrasepsi hormonal terhadap derajat histopatologi meningioma. Didapatkan perbedaan signifikan durasi penggunaan kontrasepsi hormonal ($p= 0,015$) antara pasien meningioma dengan derajat histopatologi *benign* (WHO *grade* I) dan *non-benign* (WHO *grade* II dan III).

Custer *et al.* (2006) melaporkan penggunaan kontrasepsi hormonal lebih dari lima tahun meningkatkan risiko meningioma, sama halnya seperti yang dilaporkan oleh Wigertz *et al.* (2008) bahwa penggunaan kontrasepsi hormonal jangka panjang lebih dari 10 tahun meningkatkan risiko meningioma sebanyak 18,22 kali sedangkan pada penggunaan kurang dari 10 tahun meningkatkan risiko meningioma 5,86 kali dibandingkan dengan yang tidak menggunakan kontrasepsi hormonal. Supartoto *et al.* (2019) menghubungkan durasi dan angka kejadian meningioma disebabkan ekspresi progesterone receptors (PR) yang diberikan progesteron eksogen menyebabkan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi seperti: IL-1 β . Peningkatan IL-1 β memicu inaktivasi NF2 mengakibatkan akselerasi pertumbuhan sel dan perkembangan meningioma. Mutasi pada gen NF2 (neurofibromatosis type 2) merupakan mutasi genetic pertama yang diketahui dalam pathogenesis meningioma. Gen NF2 merupakan *tumor suppressor gene* yang diperkirakan berkaitan dengan sitoskeleton aktin dan protein

membrane plasma, sehingga akan berperan adanya menghambat proliferasi yang bersifat *contact – dependent*. Berdasarkan analisis pada gen NF2 tersebut, diketahui bahwa dengan adanya mutasi gen NF2 akan menyebabkan peningkatan proliferasi sel sehingga meningkatkan risiko terjadinya meningioma serta beberapa penyakit lain seperti vestibular schwannoma, neurofibroma, dan katarak. (Lee et al., 2019) Mutasi pada NF2 dan telomerase reverse transcriptase (TERT) berhubungan dengan meningioma atipikal derajat II (Roux et al., 2020). Namun, hal berbeda disampaikan oleh Korhonen *et al.* (2010) yang melaporkan bahwa penggunaan kontrasepsi hormonal tidak mempengaruhi risiko meningioma.

Kesimpulan penelitian ini, derajat histopatologi meningioma berbeda signifikan antar lamanya/durasi penggunaan kontrasepsi hormonal, namun, tidak berbeda signifikan pada jenis kontrasepsi hormonal dan riwayat kontrasepsi hormonal. Sebagai saran, diperlukan penelitian lanjutan dengan memperbanyak jumlah sampel serta menambah variabel penelitian di antaranya faktor onkogenesis seperti ekspresi *progesterone receptor/ PR estrogen receptor/ ER*, NF2, dan PIK3CA.

SUMMARY

FADHILLAH PUTRI RUSDI

Meningiomas are the most common benign intracranial neoplasms, accounting for 13-26% of all intracranial tumors. These tumors originate from the meningotheelial cells of the arachnoid layer (DeMonte, McDermott and Al-Mefty, 2011). Based on the classification of the World Health Organization (WHO), most meningiomas (80%) are grade I, with benign hispathology, the rest are higher grade, grade II (15% - 20%) and III (1% - 3%) with atypical to anaplastic histopathology and a more aggressive developmental progression (Lee and Lee, 2020). Higher grade meningiomas (II and III) are associated with poorer survival rates and higher recurrence rates than WHO grade I meningiomas (Roux *et al.*, 2020).

In general, the incidence of meningiomas is high in women compared to men with a ratio of 2:1 (Choy *et al.*, 2011). Of all intracranial tumors, meningiomas are responsible for 20% in men and 38% in women (Claus and Morrison, 2011). Wiemels suspects that it related to hormonal pathways (endogenous and exogenous) (Wiemels, Wrensch and Claus, 2010), This hypothesis is supported by the effects of female hormones on the growth of brain tumors, especially meningiomas. The luteal phase of menstruation and pregnancy also affects tumor growth (Wigertz *et al.*, 2006).

Hormonal contraceptives are one of the most effective and reversible methods of contraception to prevent pregnancy. (Matahari *et al.*, 2018). The effect of exogenous hormones (including hormonal contraceptives and hormone replacement therapy) and

exposure to endogenous hormones (menopausal status, parity and age at menarche) on meningioma risk is controversial. (Barnholtz-Sloan and Kruchko, 2007; Wiemels *et al.*, 2010).

This research is a crosssectional analytic observational study conducted at RSUD dr. Soetomo, Surabaya aimed to analyze the relationship between the use of hormonal contraception (history, type of hormonal contraception, and duration of use) with the histopathological grade of meningioma.

This study was conducted on female meningioma patients who had undergone surgery, had a histopathological examination of the tumor with meningioma result was obtained and registered in the medical records of RSUD dr. Soetomo in 2015-2020. The population in this study was 452 people. The number of samples that fulfilled the inclusion and exclusion criteria was 206 subjects.

Data analysis was performed statistically using a computer with SPSS IBM 25 software. The most common type of contraception used by patients was the 3-month injectable contraceptive with a percentage of 36.0% of patients. The mean duration of contraceptive use in these patients was 4 years.

Fisher's comparative test was used to analyze differences in the history of hormonal contraceptive use on the histopathological grade of meningioma. For the analysis of the different types of hormonal contraception on the histopathological grade of meningioma, the comparative test used was the chi-square test. To analyze the difference in the duration of homonal contraception on the histopathological grade of meningioma, the Mann-

Whitney comparison test was used, with the Kolmogorov-Smirnov data normality test first.

The results of this study, there was no significant difference ($p = 0.084$) between patients who had a history of hormonal contraception and those who did not have a history of hormonal contraception on the histopathological grade of meningioma. There was also no significant difference in proportion ($p = 0.392$) between types of hormonal contraception on the histopathological grade of meningioma. There was a significant difference in the duration of hormonal contraceptive use ($p = 0.015$) between benign meningioma (WHO grade I) patients and non-benign (WHO grade II and III) meningioma patients.

Custer *et al.* (2006) reported that the use of hormonal contraceptives for more than five years increased the risk of meningioma, as was reported by Wigertz *et al.* (2008) that the use of long-term hormonal contraception for more than 10 years increases the risk of meningioma by 18.22 times, while the use of less than 10 years increases the risk of meningioma by 5.86 times compared to those who do not use hormonal contraception. Supartoto *et al.* (2019) correlating the duration and incidence of meningiomas due to the expression of progesterone receptors (PR) given exogenous progesterone causes an increase in the production of pro-inflammatory cytokines such as: IL-1 β . Increased IL-1 β triggers NF2 inactivation resulting in accelerated cell growth and meningioma development. Mutations in NF2 and telomerase reverse transcriptase (TERT) are associated with grade II atypical meningiomas (Roux *et al.*, 2020). However, Korhonen *et al.* (2010) said differently, they reported that the use of hormonal contraception did not affect the risk of meningioma.

At the conclusion of this study, the histopathology grade of meningiomas differed significantly between duration of hormonal contraceptive use, however, there was no significant difference between type of hormonal contraceptive and history of hormonal contraceptive. As a suggestion, further investigation is required by increasing the number of samples and adding research variables including tumor formation factors such as PR and estrogen receptor (ER) expression, NF2 and PIK3CA.

ABSTRAK
HUBUNGAN KONTRASEPSI HORMONAL DENGAN DERAJAT
HISTOPATOLOGI MENINGIOMA

FADHILLAH PUTRI RUSDI

Pendahuluan: Meningioma dengan derajat histopatologi tinggi memiliki survival rate yang lebih buruk dan angka kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan meningioma dengan histopatologi jinak. Hubungan antara derajat histopatologi meningioma dengan penggunaan kontrasepsi hormonal masih belum banyak diteliti. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi efek penggunaan kontrasepsi hormonal dengan derajat histopatologi meningioma. **Metode:** penelitian ini adalah penelitian crosssectional di RSUD dr. Soetomo, Surabaya terhadap pasien meningioma yang telah dioperasi dan dilakukan pemeriksaan histopatologi antara tahun 2015-2020. Dilakukan pengambilan data rekam medis dan wawancara, didapatkan 206 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data dianalisis dengan SPSS 25. **Hasil:** Terdapat 186 pasien dengan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal dan 20 pasien tidak memiliki riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal. rata-rata pengguna kontrasepsi hormonal pada pasien meningioma adalah di atas 4 tahun. Didapatkan perbedaan signifikan durasi penggunaan kontrasepsi hormonal ($p=0,015$) antara pasien meningioma dengan derajat histopatologi *benign* dan *non-benign*. Tidak didapatkan perbedaan signifikan antara riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal ($p=0,084$) dan jenis kontrasepsi hormonal ($p=0,392$) dengan derajat histopatologi meningioma. **Kesimpulan:** Durasi penggunaan kontrasepsi hormonal berhubungan signifikan terhadap derajat histopatologi meningioma.

Kata kunci: *Kontrasepsi, meningioma, derajat histopatologi*

ABSTRACT
ASSOCIATION BETWEEN HORMONAL CONTRACEPTION AND
HISTOPATHOLOGICAL GRADE OF MENINGIOMA

FADHILLAH PUTRI RUSDI

Introduction: higher histopathological meningioma have poorer survival rate and higher recurrence rate than benign histopathological meningioma. The relationship between the histopathological degree of meningioma and the use of hormonal contraception has not been widely studied. **Aim:** to identify the effect of using hormonal contraception on the histopathological degree of meningioma. **Methods:** This research is a cross-sectional single centre study at RSUD dr. Soetomo, Surabaya for meningioma patients who had surgery and histopathological examinations were carried out between 2015-2020. Medical record data and interviews were collected, and 206 samples met the inclusion and exclusion criteria. Data were analyzed by SPSS 25. **Results:** There were 186 patients with a history of using hormonal contraception and 20 patients with no history of using hormonal contraception. the average use of hormonal contraception in meningioma patients is above 4 years. There was a significant difference in the duration of hormonal contraceptive use ($p = 0.015$) between meningioma patients with benign and non-benign histopathological grades. There was no significant difference between the history of using hormonal contraception ($p = 0.084$) and the type of hormonal contraception ($p = 0.392$) with the histopathological degree of meningioma. **Conclusion:** Duration of hormonal contraceptive use has a significant effect on the histopathological degree of meningioma.

Keywords: Contraception, meningioma, histopathological degree

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Halaman Prasyarat.....	iii
Lembar Pengesahan.....	iv
Lembar Penetapan Panitia Penguji.....	v
Lembar Keaslian Penelitian	vi
Persetujuan Publikasi Karya Ilmiah	vii
Ucapan Terima Kasih.....	viii
Ringkasan	xii
Summary	xvi
Abstrak	xx
Abstract	xxi
Daftar Isi	xxii
Daftar Tabel.....	xxv
Daftar Gambar.....	xxvi
Daftar Lampiran	xxvii
Daftar Singkatan.....	xxviii
BAB I Pendahuluan	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	3
1.3 Tujuan penelitian	3

1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Manfaat penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB II Tinjauan pustaka	5
2.1 Meningioma	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Klasifikasi	7
2.1.4 Patofisiologi	10
2.1.5 Faktor Risiko	12
2.1.5 Karakteristik molekular.....	17
2.2 Kontrasepsi Hormonal	29
2.3 Pengaruh Hormon Seks Terhadap Meningioma	32
BAB III Kerangka Konseptual dan Hipotesis penelitian	35
3.1 Kerangka Konsep	35
3.2 Hipotesis Penelitian	36
BAB IV Metode Penelitian	37
4. 1 Jenis/ Rancangan Penelitian	37

4. 2 Populasi, besar sampel dan teknik pengambilan sampel	37
4.3 Variabel Penelitian	39
4.4 Instrumen Penelitian	40
4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian	40
4.6 Prosedur Pengambilan dan Pengumpulan Data	40
4.7 Pengolahan dan Analisis Data	41
4.8 Pertimbangan etika penelitian	41
4.9 Alur penelitian	42
BAB V Hasil Penelitian.....	43
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian	43
5.2 Analisis perbedaan riwayat terhadap <i>grade</i> meningioma	45
5.3 Analisis perbedaan jenis kontrasepsi terhadap <i>grade</i> meningioma	46
5.4 Analisis perbedaan durasi kontrasepsi terhadap <i>grade</i> meningioma	46
BAB VI Pembahasan	48
BAB VII Kesimpulan dan saran	55
7.1 Kesimpulan	55
7.2 Saran.....	55
Daftar Pustaka.....	56
Lampiran.....	75

Daftar Tabel dan grafik

Grafik 2.1. Insiden meningioma pada pria dan wanita	7
Grafik 2.2 Distribusi lokasi meningioma	10
Tabel 2.1 Sitem klasifikasi meningioma WHO	7
Tabel 2.2 Mutasi somatik dan kromosom terkait <i>grade</i> meningioma.....	20
Tabel 2.3 Peserta Baru KB berdasarkan jenis KB	30
Tabel 5.1. Distribusi penderita meningioma	43
Tabel 5.2. Karakteristik penggunaan kontrasepsi hormonal	44
Tabel 5.3. Perbedaan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal	45
Tabel 5.4. Perbedaan durasi kontrasepsi hormonal terhadap derajat	47

Daftar Gambar

Gambar 2.2 Lokasi meningioma	9
Gambar 2.2. Struktur anatomi villi arachnoid.....	12
Gambar 3.1. Kerangka konseptual	35
Gambar 4.1. Alur penelitian.....	42
Gambar 5.1. Diagram hasil uji komparasi chi-square	46
Gambar 5.2. <i>Box plot</i> distribusi data durasi kontrasepsi	47

Daftar Lampiran

Lampiran 1. Sertifikat etik	75
Lampiran 2: Daftar pertanyaan	76
Lampiran 3: Hasil analisis statistik	77

Daftar Singkatan

AR	Androgen Receptors
ATP	Adenosine-5-triphosphat
BAP	Breast cancer associated protein
BMI	Body Mass Index
CI	Coefficient Interval
COVID-19	Corona virus disease 2019
CSF	Cerebrospinal Fluids
CSS	Cairan serebrospinal
DMPA	Depot-medroxyprogesterone acetate
DNA	Deoxyribonucleic acid
ER	Estrogen Receptors
FK	Fakultas Kedokteran
Gy	Gray
HPF	High-Power Fields
HRT	<i>Hormone Replacement Therapy</i>
IgE	Immunoglobulin E
IGF-1	Insulin-like Growth Factor -1
IL-1 β	Interleukin-1 Beta
IM	Intramuskular
IR	Ionisasi Radiasi
KLF4	Kruppel-like Factor 4

MEC	Meningothelial cells
MEN-1	Multiple Endocrine Neoplasia Type 1
MM	Meningothelial Meningioma
N/C	Nuclear/ Cytoplasmic
NF-2	Neurofibromatosis Type 2
OR	Odd Ratio
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PR	Progesterone receptor
RF	Radiofrekuensi
RR	Relative Risk
RSUD	Rumah sakit umum daerah
SC	Sub Cutaneus
SD	Standar Deviasi
SSP	Sistem Saraf Pusat
TERT	Telomerase Reverse Transcriptase
TNF	Tumour Necrosis Factor
TPDS	Tumor predisposition syndrome
TRAF7	TNF Receptor Associated Factors
UNAIR	Universitas Airlangga
WHO	<i>World Health Organization</i>