

INTISARI

Meningioma merupakan tumor otak primer yang paling sering terdiagnosis. Meningioma orbitokranial dapat mengancam penglihatan karena penekanan langsung pada nervus optikus dan jaringan intraorbita lainnya. Peran paparan hormon eksogen dan hubungannya dengan patogenesis biomolekuler pada tumorigenesis meningioma belum banyak diteliti. Disertasi ini bertujuan untuk mengetahui efek riwayat penggunaan injeksi progesteron sebagai alat kontrasepsi hormonal pada kejadian meningioma orbitokranial serta efeknya pada ekspresi NF2, ErbB2, PR, dan agen angiogenesis yaitu VEGF. Penelitian ini menggunakan desain penelitian kasus dan kontrol dengan populasi kasus yaitu wanita penderita tumor meningioma yang menjalani operasi pembedahan pengangkatan tumor dan populasi kontrol yaitu wanita yang tidak menderita meningioma. Penelitian ini melibatkan 114 subyek yang terbagi menjadi 43 kelompok kasus dan 71 kelompok kontrol. Penggalan data demografi, faktor risiko, dan riwayat penggunaan injeksi progesteron dilakukan dengan wawancara secara mendalam. Pemeriksaan ekspresi NF2, ErbB2, PR, ER, dan VEGF dengan metode qPCR pada spesimen tumor maupun darah. Didapat pada kelompok kasus rerata usia adalah $46,6 \pm 6,2$ dan kelompok kontrol adalah $46,5 \pm 7,45$ ($p=0,969$). Terdapat perbedaan keluhan klinis awal antara kelompok kasus dan kontrol antara lain pandangan kabur, mata menonjol, nyeri kepala kronis ($p<0.001$). Terdapat perbedaan durasi paparan kontrasepsi hormonal pada kelompok kasus (>15 tahun) yaitu 34.2% dibanding kelompok kontrol yaitu 7.94% ($p=0.005$). Faktor reproduksi yang berperan adalah usia *menarche*, proporsi terbanyak pada kelompok pasien meningioma adalah usia 12–15 tahun. Analisis durasi penggunaan injeksi progesteron menunjukkan asosiasi yang kuat dengan insidensi meningioma. Didapat penurunan ekspresi PR serum dan peningkatan ekspresi VEGF serum terjadi pada kondisi progesteron yang rendah. Terdapat penurunan kadar NF2 yang signifikan ($p<0.01$) pada serum kasus ketika dibandingkan dengan kontrol yang juga selaras dengan penurunan ekspresi PR ($p=0.03$). NF2 yang rendah berhubungan dengan penggunaan kontrasepsi hormonal yang lama (>20 tahun; OR=8.50 (CI95%: 3.94 – 13.1)). Ekspresi NF2 tidak berhubungan dengan kejadian mutasi gen NF2. Dapat disimpulkan bahwa faktor risiko meningioma orbitokranial WHO derajat I yang diteliti pada disertasi ini adalah faktor paparan kontrasepsi hormon yang lama, faktor usia *menarche*, rendahnya ekspresi PR, tingginya ER, rendahnya NF2 dan tingginya ErbB2 serta tidak bergantung kepada adanya mutasi gen NF2.

Kata Kunci: Meningioma, progesteron, estrogen, NF2, ErbB2, VEGF

ABSTRACT

Meningiomas are the most diagnosed primary brain tumor. Orbitocranial meningiomas are vision threatening due to optic nerve compression. The role of exogenous hormones exposure and their association with biomolecular mechanisms in meningiomas tumorigenesis has not been widely investigated. The study was aimed to investigate the effect progesterone hormonal contraceptive on the occurrence of orbitocranial meningioma and its effect on NF2, ErbB2 expression, PR, and angiogenesis agent VEGF. This was a case-control design with the case of women with meningioma tumor who underwent surgical tumor removal. Among the 114 subjects, 43 were in case group and 71 were in control group. that The demographic data, risk factors, and history of progesterone injection were taken using in-depth interviews. The investigation of NF2, ErbB2 expression, PR, ER, and VEGF were done by qPCR method on tumor tissue and serum specimens. The mean age group in case group was 46.6 ± 6.2 and the control group was 46.5 ± 7.45 ($p = 0.969$). There was significant difference in the initial clinical complaints between case and control groups (i.e. blurred vision, proptosis, and chronic headache) ($p < 0.001$). Significant difference was revealed in the duration of hormonal contraception in case group (> 15 years), 34.2% compared with the control group that was 7.94% ($p = 0.005$). Reproductive factors that play a role was the age of *menarche*, the highest proportion in the group of meningioma patients was aged 12–15 y-o. There was a strong association of progesterone exposure duration with the incidence of meningioma. The decreased expression of serum PR was associated with increased serum VEGF expression. There was a significant decrease in NF2 levels ($p < 0.01$) when compared with control group, that were also consistent with decreased of PRs ($p = 0.03$). Low NF2 was associated with prolonged use of hormonal contraceptives (> 20 years, OR = 8.50 (CI95%: 3.94 – 13.1)). NF2 expression was not associated with the NF2 gene mutations. It could be concluded that the risk factor for orbitocranial meningioma (WHO derajat I) was prolonged use of hormonal contraceptive, age of *menarche*, low expression of PR, high expression of ER, low expression of NF2 (independent of NF2 mutation) and high expression ErbB2.

Keywords: Orbitocranial meningioma, progesterone, estrogen, NF2, ErbB2, VEGF