

HUBUNGAN USIA DAN PARITAS TERHADAP EKSPRESI RESEPTOR PROGESTERON PADA JARINGAN TERSIMPAN PASIEN LEIOMIOMA UTERI RSI UNISMA

Firyal Agwikania, Dini Sri Damayanti¹, Aris Rosidah^{2*}
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Leiomioma uteri adalah neoplasma jinak uterus yang umum terjadi pada wanita usia reproduktif, pertumbuhannya dipengaruhi oleh hormon steroid ovarium, terutama progesteron melalui reseptor progesteron (RP). Usia dan paritas merupakan faktor risiko potensial yang diduga memengaruhi ekspresi RP, namun masih terbatas yang meneliti hubungan antara usia dan paritas dengan RP.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Sampel sebanyak 21 pasien dipilih melalui metode *purposive* sampling sesuai kriteria inklusi. Ekspresi RP dianalisis melalui teknik imunohistokimia (IHK) pada jaringan leiomioma dalam blok parafin dan dinilai secara semikuantitatif pada 5 lapang pandang oleh dua observer. Analisis data dilakukan menggunakan uji korelasi *Pearson*, *Spearman* dan regresi linier berganda.

Hasil: Uji korelasi *Pearson* menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara usia dan ekspresi RP ($r = 0,675$; $p = 0,001$), pada Uji korelasi *Spearman* paritas dan ekspresi RP ($r = 0,580$; $p = 0,006$). Analisis regresi linear berganda menunjukkan usia memiliki pengaruh signifikan terhadap ekspresi RP ($p = 0,031$), dan paritas signifikan ($p = 0,004$), dengan model dapat menjelaskan 66% variasi ekspresi ($R^2 = 0,660$; $p = 0,004$).

Kesimpulan: Usia dan paritas berhubungan dengan ekspresi RP pada jaringan leiomioma uteri. Usia menunjukkan korelasi positif yang lebih signifikan terhadap ekspresi RP dibandingkan paritas. Usia pasien merupakan faktor penting yang dapat memengaruhi tingkat ekspresi hormonal pada leiomioma uteri, dan dapat menjadi pertimbangan dalam pendekatan terapi yang lebih individual.

Kata Kunci: *Leiomioma uteri*, paritas, usia, reseptor progesteron, imunohistokimia.

*Korespondensi:

Dini Sri Damayanti

Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

THE RELATIONSHIP BETWEEN AGE AND PARITY ON PROGESTERONE RECEPTORS IN THE STORED TISSUE OF UTERINE LEIOMYOMA PATIENTS RSI UNISMA

Firyal Agwikania, Dini Sri Damayanti¹, Aris Rosidah^{2,*}
Faculty of Medicine, University of Islamic Malang

ABSTRACT

Background: Uterine leiomyoma the most common benign uterine neoplasm in women of reproductive age. Its growth is influenced by ovarian steroid hormones, particularly progesterone through progesterone receptor (PR). Parity and age are potential risk factors that may affect PR expression, but studies research these associations in local populations remain limited.

Methods : This study used an analytic observational design with a cross-sectional approach. A total of 21 samples were selected using purposive sampling based in inclusion criteria. PR expression was analyzed using immunohistochemistry (IHC) on paraffin-embedded leiomyoma tissue, observed semi-quantitatively across 10 fields of view by two independent observers. Data analysis was performed using the *Pearson*, *Spearman* correlation test and multiple linear regression.

Results: *Pearson* correlation analysis showed a significant between age and PR expression ($r = 0,675$; $p = 0,001$), *Spearman* correlation between parity and PR expression ($r = 0.580$; $p = 0.006$). Multiple linear regression analysis indicated that age had a significant effect on PR expression ($p = 0.031$), while parity significantly effect ($p = 0.004$). The model explained 66% of the variation in PR expression ($R^2 = 0.660$; $p = 0.004$).

Conclusion: Parity and age significantly affect progesterone receptor expression in uterine leiomyoma tissue. Age showed a stronger and statistically significant correlation with PR expression compared to parity. These findings suggest that patient age is an important factor influencing hormonal receptor expression in uterine leiomyoma and may support more personalized therapeutic approaches.

Keywords: *Uterine leiomyoma*, parity, age, progesterone receptor, immunohistochemistry

*Correspondence author:

Dini Sri Damayanti

Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144

Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Leiomioma uteri adalah neoplasma jinak uterus yang paling umum ditemukan pada wanita usia reproduktif.¹ Data dari World Health Organization (WHO), sekitar 20-30% wanita usia subur mengalami leiomioma uteri, prevalensinya dapat meningkat hingga 70 - 80% pada wanita usia 50 tahun ke atas. Di Indonesia, beberapa laporan rumah sakit menunjukkan peningkatan jumlah kasus setiap tahunnya.²

Etiologi pasti dari leiomioma uteri masih belum sepenuhnya dipahami, sejumlah faktor risiko telah dikaitkan dengan kejadian leiomioma, antara lain usia, status hormonal, ras, indeks massa tubuh, dan paritas.¹ Bertambahnya usia pada masa reproduktif umumnya diikuti oleh peningkatan paparan hormon progesteron, yang diketahui berperan dalam pertumbuhan leiomioma. Selain itu, paritas atau frekuensi kehamilan juga memengaruhi pola paparan hormonal. Wanita dengan paritas tinggi dilaporkan memiliki risiko lebih tinggi mengalami leiomioma, diduga kemungkinan akibat paparan hormon estrogen dan progesteron yang terus-menerus tanpa adanya jeda fisiologis selama kehamilan dan laktasi.³

Mekanisme molekuler yang berperan dalam patogenesis leiomioma adalah melalui aktivasi reseptor progesteron (RP), yakni protein intraseluler yang mengatur respon sel terhadap hormon progesteron, khususnya di jaringan uterus. Terdapat dua isoform utama RP, yaitu RP-A dan RP-B, yang memiliki fungsi biologis berbeda. RP-B lebih aktif dalam merangsang proliferasi sel, sedangkan RP-A berfungsi sebagai regulator negatif terhadap RP-B.⁴ Aktivasi RP menginduksi sejumlah jalur pensinyalan intraseluler seperti PI3K/AKT, MAPK, dan mTOR, serta meningkatkan ekspresi protein yang mendukung proliferasi dan anti-apoptosis seperti Cyclin D1, Bcl-2, dan VEGF.⁵ Oleh karena itu, tingkat ekspresi RP menjadi salah satu indikator penting untuk menilai agresivitas pertumbuhan leiomioma uteri.

Usia menjadi salah satu faktor yang memengaruhi ekspresi RP. Beberapa studi menyebutkan bahwa wanita dengan usia ≥ 40 tahun memiliki ekspresi RP-B yang lebih tinggi. Hal tersebut disebabkan akibat lonjakan estradiol pada fase perimenopause, sedangkan pada fase pascamenopause RP menurun seiring involusi ovarium.⁶ Dengan demikian, perubahan hormonal terkait usia dapat memodulasi sensitivitas jaringan terhadap RP dan memengaruhi pertumbuhan tumor.

Selain usia, penelitian Pertiwi et al, (2013) menyebutkan bahwa paritas juga memiliki hubungan dengan ekspresi RP melalui mekanisme hormonal yang bersifat adaptif.⁷ Paritas tinggi berhubungan dengan penurunan ekspresi RP akibat berkurangnya paparan estrogen selama kehamilan dan menyusui, serta terjadinya remodelling miometrium pascapersalinan, wanita multipara cenderung memiliki ekspresi RP lebih rendah dibandingkan nullipara, sehingga kehamilan berulang dianggap memberikan efek protektif terhadap pembentukan

leiomioma melalui penurunan respons hormonal proliferasi.⁸

Penelitian yang dilakukan oleh Amrina & R. Pranajaya (2014) menunjukkan kejadian leiomioma uteri banyak ditemukan pada wanita usia berisiko (20-50 tahun) sebanyak 65,7%, dengan paritas berisiko (0-1) sebanyak 64,7%. Data tersebut mengindikasikan bahwa faktor risiko usia lebih berpengaruh dalam kejadian leiomioma uteri dibandingkan paritas.⁹ Namun demikian, di Rumah Sakit Islam Universitas Islam Malang (RSI UNISMA), belum tersedia data yang mengevaluasi secara langsung pengaruh usia dan paritas terhadap ekspresi progesteron reseptor pada leiomioma uteri. Sebagian besar penelitian yang ada masih berasal dari populasi luar negeri, sehingga belum mencerminkan kondisi genetik, hormonal, dan lingkungan masyarakat Indonesia secara spesifik, khususnya di RSI UNISMA. Maka dari itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh usia dan paritas terhadap ekspresi RP pada jaringan pasien leiomioma uteri di RSI UNISMA, sehingga dapat memberikan dasar ilmiah bagi pendekatan terapi yang lebih individual dan kontekstual.

METODE PENELITIAN

Desain, Tempat, dan Waktu Penelitian

Penelitian ini adalah studi observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*, yang bertujuan untuk mengamati dan menganalisis pengaruh antara ekspresi progesterone receptor dan gambaran klinikopatologi leiomioma uteri dalam satu waktu tanpa intervensi. Penelitian dilaksanakan pada bulan Maret hingga Juni 2025, bertempat di Instalasi Patologi Anatomi RSI Universitas Islam Malang untuk pengambilan data rekam medis, Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang untuk proses pewarnaan jaringan, serta Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang untuk pengamatan preparat.

Sampel dan Populasi

Populasi penelitian ini adalah merupakan pasien dengan diagnosis leiomioma uteri di RSI UNISMA, dengan populasi terjangkau yaitu pasien yang telah menjalani histerektomi dan miomektomi karena leiomioma uteri tanpa gangguan reproduksi lain pada periode Januari 2023–Desember 2024. Sampel diambil menggunakan teknik *purposive sampling* dengan pasien yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan sebagai subjek penelitian. Berdasarkan data dari rekam medis dan Instalasi Patologi Anatomi RSI UNISMA, dari total 40 pasien yang terdiagnosis leiomioma uteri selama periode tersebut, sebanyak 21 pasien memenuhi kriteria dan dijadikan sampel dalam penelitian ini.

Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian dilakukan melalui

preparat jaringan yang telah difiksasi dan diwarnai menggunakan metode imunohistokimia (IHK) dengan antibodi spesifik terhadap RP. Jaringan tersebut kemudian diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x, dua pengamat menilai presentase sel tumor yang menunjukkan pewarnaan coklat pada inti sel sebagai indikator ekspresi positif RP. Setiap pengamatan dilakukan pada 5 lapang pandang, dan hasilnya dicatat dalam lembar observasi. Selain itu, data pendukung mengenai usia dan paritas pasien diperoleh melalui telaah rekam medis.

Tahapan Penelitian

Tahapan penelitian dimulai dengan identifikasi dan seleksi sampel jaringan leiomioma uteri dari pasien yang telah menjalani histerektomi dan miomektomi di RSI UNISMA pada periode Januari 2023-Desember 2024. Setelah dilakukan seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, jaringan tersebut kemudian difiksasi dan diproses menjadi preparat histologis. Selanjutnya, dilakukan pewarnaan imunohistokimia (IHK) menggunakan antibodi spesifik untuk reseptor progesteron. Preparat yang telah melalui proses pewarnaan kemudian diamati menggunakan mikroskop cahaya

dengan perbesaran 400x.

Teknik Analisa Data

Data yang diperoleh dianalisis menggunakan software IBM SPSS versi 29.0. Uji normalitas dilakukan uji *Shapiro-Wilk test*. Uji Pearson dan Spearman digunakan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel, seperti antara usia dan ekspresi RP serta antara paritas dan ekspresi RP. Hasil dinyatakan signifikan apabila $p < 0,05$, dan tidak signifikan apabila $p \geq 0,05$.^{10,11} Selanjutnya, untuk mengetahui pengaruh usia dan paritas secara bersama-sama terhadap ekspresi reseptor progesteron, digunakan analisis regresi linier berganda.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Sebanyak 21 pasien leiomioma uteri yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis berdasarkan karakteristik usia dan paritas. Mayoritas responden berada pada kelompok usia reproduksi awal (20-39 tahun) sebanyak 8 orang (38,1%), dan kelompok dengan paritas terbanyak adalah nullipara sebanyak 9 orang (42,9%). Rincian distribusi lengkap dari usia dan paritas responden disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi Usia dan Paritas Responden (n = 21)

Karakteristik	Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia	20–39 tahun (Reproduksi Awal)	8	38,1%
	40–44 tahun (Pramenopause)	3	14,3%
	45–50 tahun (Perimenopause)	6	28,6%
	>50 tahun (Postmenopause)	4	19,0%
Paritas	0 Anak	9	42,9%
	1 Anak	3	14,3%
	2 Anak	6	28,6%
	3 Anak	2	9,5%

Keterangan : Tabel 1 menunjukkan bahwa mayoritas responden berada pada kelompok usia reproduksi awal (20-39 tahun) sebanyak 8 orang (38,1%), sementara kelompok terbanyak berdasarkan paritas adalah paritas nullipara sebanyak 9 orang (42,9%). Data ini mencerminkan bahwa sebagian besar responden merupakan wanita pada masa transisi hormonal dengan riwayat reproduksi aktif.

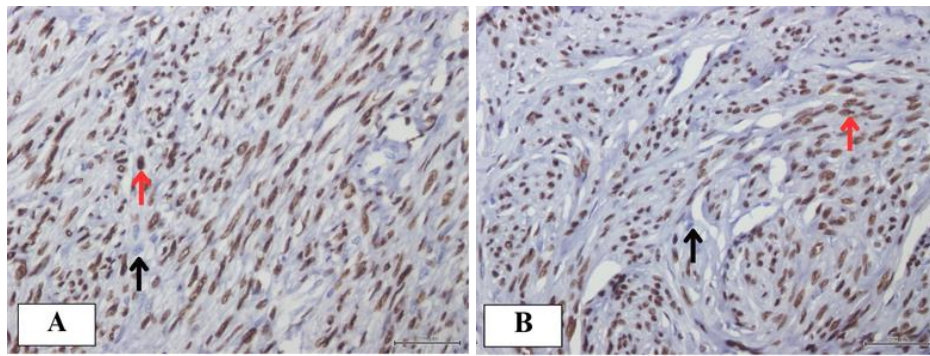
Tabel 1. menunjukkan distribusi karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia dan paritas. Pada kelompok usia, mayoritas pasien berada dalam kategori reproduksi awal (20–39 tahun) sebanyak 9 orang (38,1%), diikuti oleh kelompok perimenopause sebanyak 6 orang (28,6%), postmenopause sebanyak 4 orang (19,0%) serta kelompok usia pramenopause sebanyak 2 orang (14,3%).

Sementara itu, pada karakteristik paritas, kelompok terbanyak adalah pasien dengan paritas nullipara sebanyak 9 orang (42,9%), diikuti oleh paritas 2 anak sebanyak 6 orang (28,6%). Pasien dengan paritas 1 anak sebanyak 3 orang (14,3%), sedangkan paritas 3 anak 2 orang (9,5%).

Data ini menunjukkan bahwa sebagian besar responden berasal dari kelompok usia reproduksi awal dan memiliki 0 anak atau nullipara, yang mencerminkan populasi wanita dengan riwayat reproduksi aktif dan berada pada masa transisi hormonal yang relevan terhadap patogenesis leiomioma uteri.¹²

Gambar Ekspresi Reseptor Progesteron (RP) pada Jaringan Leiomioma Uteri

Hasil pemeriksaan mikroskop pada jaringan tersimpan leiomioma uteri terdapat pada Gambar 1 di bawah ini.



Gambar 1. Ekspresi Reseptor Progesteron (RP) pada Jaringan Leiomioma Uteri

Keterangan : Panah merah menunjukkan sel-sel leiomioma yang mengekspresikan reseptor progesteron (positif RP), ditandai dengan pulasan berwarna coklat pada inti sel. Panah hitam menunjukkan sel-sel yang tidak mengekspresikan reseptor progesteron (negatif RP), ditandai dengan inti sel berwarna ungu.

Hasil Ekspresi Reseptor Progesteron pada Jaringan Leiomioma Uteri Berdasarkan Usia

Berdasarkan Tabel 2, dapat dilihat bahwa terdapat peningkatan rata-rata ekspresi reseptor progesteron (RP) seiring pertambahan usia. Kelompok usia reproduksi awal (20–39 tahun) menunjukkan rerata RP yang paling rendah, yaitu $30,93 \pm 0,85$. Sementara itu, rerata RP meningkat tajam pada kelompok usia pramenopause (40–44 tahun) sebesar $132,20 \pm 0,57$, dan tetap tinggi pada

kelompok perimenopause ($123,13 \pm 6,08$) serta postmenopause ($121,28 \pm 15,61$). Hasil analisis menunjukkan bahwa hubungan antara usia dan ekspresi RP bersifat signifikan dengan nilai p sebesar 0,001. Semakin bertambah usia, terutama menjelang dan sesudah menopause, ekspresi reseptor progesteron pada jaringan leiomioma cenderung meningkat secara signifikan. Kondisi ini dapat dikaitkan dengan perubahan kadar hormon seks steroid seiring usia yang berperan dalam dinamika pertumbuhan leiomioma.

Tabel 2. Rata-rata distribusi usia dengan ekspresi Reseptor Progesteron

Kategori Usia	Rata-rata RP (%) Pengamat 1	Rata-rata RP (%) Pengamat 2	Rata-rata Gabungan
Reproduksi Awal (20–39 tahun)	30.33	31.53	30.93 ± 0.85
Pramenopause (40–44 tahun)	131.80	132.60	132.20 ± 0.57
Perimenopause (45–50 tahun)	118.83	127.43	123.13 ± 6.08
Postmenopause (>50 tahun)	110.25	132.30	121.28 ± 15.61

Keterangan : Rata-rata ekspresi reseptor progesteron (RP) meningkat secara signifikan pada kelompok usia pramenopause hingga postmenopause, dengan nilai terendah pada usia reproduksi awal ($30.93 \pm 0.85\%$).

Hasil Ekspresi Reseptor Progesteron pada Jaringan Leiomioma Uteri Berdasarkan Paritas

Tabel 3 menunjukkan adanya hubungan antara paritas dengan tingkat ekspresi RP. Rata-rata RP terendah ditemukan pada wanita yang belum pernah melahirkan (nulipara), yaitu sebesar $54,77 \pm 4,47$. Nilai ini meningkat pada wanita dengan satu kali paritas (primipara), menjadi $87,90 \pm 9,08$, dan paling tinggi pada wanita dengan multiparitas, yaitu $120,17$

$\pm 8,70$. Hasil analisis korelasi menunjukkan adanya hubungan antara paritas dan ekspresi PR, dengan kekuatan hubungan sedang. Hal ini mengindikasikan bahwa semakin tinggi paritas, maka semakin besar ekspresi reseptor progesteron yang ditemukan dalam jaringan leiomioma. Temuan ini dapat mencerminkan adanya paparan hormon progesteron yang berulang selama kehamilan, yang kemudian memengaruhi aktivitas seluler pada jaringan leiomioma.

Tabel 3. Rata-rata distribusi paritas dengan ekspresi Reseptor Progesteron

Kategori Paritas	Rata-rata RP (%) Pengamat 1	Rata-rata RP (%) Pengamat 2	Rata-rata Gabungan
Paritas 0 (nulipara)	57.93	51.60	54.77 ± 4.47
Paritas 1 (primipara)	81.47	94.33	87.90 ± 9.08
Paritas 2–4 (multipara)	114.02	126.31	120.17 ± 8.70

Keterangan : Rata-rata ekspresi reseptor progesteron (RP) meningkat seiring bertambahnya paritas, dengan nilai tertinggi pada kelompok multipara.

Tabel 4 menunjukkan uji korelasi Pearson, diperoleh koefisien korelasi $r = 0,675$ dengan nilai signifikansi $p < 0,001$. Dalam penelitian ini, ambang

signifikansi statistik ditetapkan pada $\alpha = 0,05$. Karena $p < 0,001 < 0,05$, hasil ini menunjukkan hubungan signifikan secara statistik antara usia

pasien dan ekspresi reseptor progesteron (RP) pada jaringan leiomioma uteri. Artinya, semakin tinggi usia pasien, maka cenderung terjadi peningkatan ekspresi PR pada jaringan leiomioma uteri.

Hasil analisis menggunakan uji *Spearman* menunjukkan nilai koefisien korelasi (r_s) sebesar 0,580 dengan nilai signifikansi $p = 0,006$. Karena

nilai p lebih kecil dari batas signifikansi yang ditentukan ($\alpha = 0,05$), maka hasil ini menunjukkan adanya hubungan secara statistik antara paritas dan ekspresi reseptor progesteron (RP) pada jaringan leiomioma uteri. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa semakin banyak paritas, maka ekspresi RP cenderung meningkat.

Tabel 4. Hasil uji korelasi usia dengan uji Pearson dan uji korelasi paritas dengan uji Spearman.

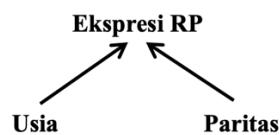
Correlations			
		Ekspresi RP	Variabel
Usia Pasien	Correlation	0.675**	1
	Sig. (2-tailed)	<0.001	
	N	21	21
Paritas	Correlation	0.580**	1.000
	Sig. (2-tailed)	0.006	
	N	21	21

****.** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Keterangan : Hasil uji korelasi menunjukkan terdapat hubungan antara usia pasien dan ekspresi reseptor progesteron ($r = 0.675$, $p < 0.001$) serta antara paritas dan ekspresi reseptor progesteron ($r = 0.580$, $p = 0.006$). Kedua hubungan ini bersifat positif dengan kekuatan sedang hingga kuat, menunjukkan bahwa peningkatan usia dan paritas cenderung diikuti oleh peningkatan ekspresi R.

Usia dan Paritas berhubungan dengan Ekspresi Reseptor Progesteron

Tabel 3 hasil analisis regresi linier berganda, diketahui bahwa variabel usia dan paritas secara simultan memiliki pengaruh yang signifikan terhadap ekspresi reseptor progesteron, dengan nilai signifikansi sebesar $p = 0,004$ dan koefisien determinasi $R^2 = 0,660$. Hal ini menunjukkan bahwa sebesar 45,9% variasi ekspresi reseptor progesteron dapat dijelaskan oleh kedua variabel tersebut.



Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat keterkaitan antara usia, paritas, dan ekspresi reseptor

progesteron (RP), yang dapat digambarkan dalam bentuk hubungan triangular. Berdasarkan analisis korelasi dan regresi, usia dan paritas saling berkaitan secara signifikan ($r = 0,742$; $p = 0,001$), dan keduanya juga berhubungan dengan ekspresi RP, baik secara terpisah maupun simultan.

Dengan demikian, ketiga variabel ini dapat digambarkan sebagai satu kesatuan yang saling terhubung. Usia berkorelasi dengan paritas, dan keduanya bersama-sama berkontribusi terhadap peningkatan atau perubahan tingkat ekspresi reseptor progesteron. Hubungan segitiga ini memperkuat pemahaman bahwa pengalaman hormonal seorang wanita baik melalui waktu (usia) maupun reproduksi (paritas) berpengaruh langsung pada aktivitas biologis tumor leiomioma uteri melalui modulasi ekspresi hormonalnya.

Tabel 4. Hasil Uji ANOVA Regresi Linier Berganda antara Usia dan Paritas terhadap Ekspresi Reseptor Progesteron (RP)

ANOVA ^a						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1806.991	2	903.495	17.447	<0.001 ^b
	Residual	932.152	18	51.786		
	Total	2739.143	20			
a. Dependent Variable: Ekspresi RP						
b. Predictors: (Constant), Paritas , Usia						

Keterangan: menunjukkan bahwa secara simultan, usia dan paritas berpengaruh signifikan terhadap ekspresi reseptor progesteron, dengan nilai signifikansi $p = 0,001$ dan nilai F hitung sebesar 17,447. Hal ini menunjukkan bahwa model regresi yang dibentuk layak digunakan untuk memprediksi ekspresi RP, dengan kontribusi gabungan dari kedua variabel sebesar 66% (lihat R^2 pada tabel *Model Summary*).

Tabel 5. Model Summary Regresi Linier Berganda antara Usia dan Paritas terhadap Ekspresi Reseptor Progesteron (RP).

Model Summary				
Model	R	R ²	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0.812 ^a	0.660	0.622	7.196

a. Predictors: (Constant), Paritas, Usia

Keterangan : menunjukkan nilai koefisien determinasi (R Square) sebesar 0,660, yang berarti 66% variasi ekspresi reseptor progesteron (RP) dapat dijelaskan oleh variabel usia dan paritas secara simultan. Nilai R sebesar 0,812 menunjukkan hubungan antara prediktor dengan variabel dependen. Sementara itu, nilai *Standard Error of the Estimate* sebesar 7.196 menggambarkan tingkat penyimpangan prediksi terhadap nilai aktual.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara usia pasien dengan ekspresi reseptor progesteron (RP) pada jaringan leiomioma uteri. Korelasi yang kuat menunjukkan bahwa semakin bertambah usia seorang wanita, terutama pada masa pramenopause dan perimenopause, maka ekspresi RP cenderung meningkat. Hal ini sesuai dengan pemahaman fisiologis bahwa perubahan hormonal yang terjadi seiring bertambahnya usia dapat meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap hormon progesteron melalui reseptornya.¹³

Selain itu, paritas juga menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap ekspresi. Pasien dengan paritas yang lebih tinggi cenderung memiliki ekspresi RP yang juga lebih tinggi. Selama kehamilan, kadar progesteron meningkat secara alami, dan eksposur hormonal yang berulang dapat memengaruhi aktivitas biologis jaringan uterus, termasuk pembentukan dan pertumbuhan leiomioma.³ Dengan demikian, paritas berperan dalam memodulasi respons hormonal pada jaringan miometrium yang abnormal.

Hasil regresi linier berganda menunjukkan bahwa secara simultan, usia dan paritas berpengaruh signifikan terhadap ekspresi RP. Ini berarti bahwa kedua variabel tersebut saling mendukung dan dapat bekerja bersamaan dalam memengaruhi tingkat ekspresi reseptor progesteron. Usia memberikan pengaruh dominan, namun paritas memperkuat kontribusi model. Usia, paritas, dan ekspresi RP memiliki hubungan saling terkait yang mencerminkan proses hormonal kompleks pada leiomioma uteri. Temuan ini mendukung bahwa ekspresi RP tidak hanya dipengaruhi oleh satu faktor tunggal, melainkan oleh kombinasi hormonal sepanjang usia reproduktif wanita.

Hubungan Usia terhadap Ekspresi Reseptor Progesteron

Leiomioma uteri paling sering ditemukan pada wanita di atas usia 40 tahun, dengan prevalensi mencapai 86,7% dalam kelompok ini. Peningkatan kasus pada usia ini dapat dikaitkan dengan pertumbuhan neoplasma yang lebih cepat, deteksi klinis yang meningkat, serta meningkatnya kesadaran wanita usia matang terhadap pemeriksaan ginekologi. Menurut Ciarmela *et al.* (2011), insidensi leiomioma meningkat pada usia 40 tahun

dan mulai menurun setelah menopause. Hal ini sejalan dengan mekanisme fisiologis bahwa leiomioma berkembang optimal selama usia reproduktif, saat kadar estrogen dan progesteron tinggi. Setelah menopause, kadar kedua hormon menurun drastis akibat involusi ovarium, dan sebagian besar leiomioma akan mengecil atau mengalami degenerasi. Namun, pada sebagian kasus, tumor tetap bertahan karena konversi androgen perifer menjadi estrogen di jaringan adiposa.¹⁴

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara usia pasien dengan ekspresi reseptor progesteron (RP) pada jaringan leiomioma uteri, dengan nilai korelasi kuat. Peningkatan usia, khususnya pada masa pramenopause dan perimenopause, cenderung diikuti oleh peningkatan ekspresi RP. Fenomena ini berkaitan dengan perubahan hormonal yang terjadi secara fisiologis pada rentang usia tersebut. Menjelang menopause, terjadi lonjakan kadar estrogen disertai perubahan pola ovulasi yang dapat menyebabkan fluktuasi progesteron. Meskipun produksi progesteron berkurang, sensitivitas jaringan leiomioma terhadap hormon ini tetap tinggi karena ekspresi RP meningkat.¹⁵ Penelitian Zhang *et al.* (2015) mendukung temuan ini, menyatakan bahwa wanita usia lanjut, khususnya pada usia reproduksi akhir, menunjukkan peningkatan ekspresi RP pada jaringan leiomioma dibandingkan jaringan miometrium normal. Hal ini menunjukkan bahwa usia merupakan determinan penting dalam regulasi hormonal tumor jinak uterus.¹⁶

Hubungan Paritas terhadap Ekspresi Reseptor Progesteron

Leiomioma uteri lebih sering ditemukan pada wanita yang belum pernah hamil atau melahirkan (nulipara), memiliki gangguan kesuburan (infertilitas), atau hanya memiliki satu anak (primipara), dibandingkan dengan wanita multipara. Beberapa studi menunjukkan adanya korelasi terbalik antara kehamilan (paritas) dan risiko berkembangnya leiomioma uteri. Peningkatan paritas diketahui berhubungan dengan penurunan kemungkinan terjadinya kondisi ini. Hal ini diduga berkaitan dengan perubahan hormonal serta proses fisiologis yang terjadi selama kehamilan, yang bersifat protektif terhadap perkembangan leiomioma.¹⁷

Peran progesteron dalam perkembangan

leiomioma juga berkaitan dengan ekspresi protein anti-apoptotik seperti Bcl-2. Penelitian menunjukkan bahwa kadar Bcl-2 meningkat secara signifikan pada kasus leiomioma, dan terdapat korelasi positif antara ekspresi mRNA Bcl-2 dengan mRNA RP. Temuan ini mendukung bahwa progesteron berkontribusi dalam regulasi ekspresi Bcl-2 yang bertanggung jawab terhadap kelangsungan hidup sel leiomioma. Oleh karena itu, peningkatan ekspresi Bcl-2 yang dimediasi oleh progesteron dapat menjadi indikator penting dalam perkembangan tumor.¹⁸

Hasil penelitian ini menunjukkan paritas berhubungan signifikan terhadap ekspresi reseptor progesteron. Artinya, semakin sering seorang wanita mengalami kehamilan dan persalinan, semakin besar kemungkinan terjadinya peningkatan ekspresi RP pada jaringan leiomioma. Paparan hormonal yang berulang selama kehamilan, terutama terhadap progesteron, memberikan stimulasi berulang terhadap jaringan uterus, termasuk sel-sel leiomioma yang mengalami perubahan proliferasi.¹⁹

Studi oleh Ciavattini *et al.* (2013) turut memperkuat temuan ini, dengan menyatakan bahwa wanita multipara memiliki respons hormonal yang berbeda dibandingkan nulipara, salah satunya ditunjukkan melalui tingkat ekspresi RP yang lebih tinggi.²⁰ Oleh karena itu, paritas tidak hanya berperan sebagai faktor protektif terhadap timbulnya leiomioma, tetapi juga sebagai variabel yang memengaruhi aktivitas hormonal pada jaringan miometrium yang mengalami transformasi patologis.

Hubungan Usia dan Paritas terhadap Ekspresi Reseptor Progesteron

Analisis regresi linier berganda menunjukkan bahwa secara simultan, usia dan paritas berpengaruh signifikan terhadap ekspresi reseptor progesteron. Artinya, sebanyak 66% variasi ekspresi RP dapat dijelaskan oleh gabungan kedua variabel ini. Meskipun dalam uji koefisien regresi secara individu hanya usia yang menunjukkan signifikansi, pengaruh gabungan tetap bermakna dalam membentuk model prediksi ekspresi RP.

Penelitian sebelumnya oleh Ciebiera *et al.* (2018) menegaskan bahwa baik faktor usia maupun riwayat obstetri (paritas) berkontribusi terhadap kondisi hormonal dan morfologi uterus, termasuk ekspresi reseptor steroid. Hasil ini menekankan pentingnya pendekatan multifaktorial dalam memahami patofisiologi leiomioma uteri, di mana kedua faktor usia dan paritas secara bersamaan dapat meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap stimulasi progesteron.²¹

Selain usia, paritas juga menunjukkan hubungan signifikan terhadap ekspresi RP. Wanita multipara cenderung memiliki ekspresi RP yang lebih tinggi pada jaringan leiomioma. Hal ini dapat dijelaskan oleh paparan hormonal berulang selama kehamilan, terutama progesteron, yang berperan dalam mendukung perkembangan dan remodeling miometrium. Selama kehamilan, progesteron

menekan efek estrogen dan mendorong pertumbuhan otot polos, termasuk sel-sel leiomioma. Paparan hormon ini yang berulang diduga memengaruhi ekspresi jangka panjang terhadap RP pada jaringan uterus. Ciavattini *et al.* (2013) menyebutkan bahwa wanita multipara menunjukkan ekspresi RP lebih tinggi, yang dapat memengaruhi pola pertumbuhan leiomioma secara berbeda dibandingkan wanita nulipara.²⁰

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa usia dan paritas secara simultan berpengaruh signifikan terhadap ekspresi RP, di mana paritas menunjukkan kontribusi dominan secara keseluruhan. Temuan ini diperkuat oleh penelitian Ciebiera *et al.* (2018) yang menegaskan pentingnya pendekatan multifaktorial dalam memahami patofisiologi leiomioma uteri. Kombinasi antara hormonal seiring bertambahnya usia dan riwayat reproduksi memainkan peran penting dalam mengatur sensitivitas jaringan terhadap stimulasi progesteron, yang pada akhirnya memengaruhi perkembangan dan pertumbuhan leiomioma uteri.²¹

Hasil penelitian ini menegaskan usia memiliki hubungan yang lebih dominan terhadap ekspresi reseptor progesteron dibandingkan paritas. Dengan mempertimbangkan kompleksitas mekanisme hormonal yang terlibat, pendekatan klinis terhadap leiomioma uteri sebaiknya mempertimbangkan faktor usia, dan tidak hanya berfokus pada riwayat reproduksi semata.

KESIMPULAN

Hasil dan analisa data, dapat disimpulkan bahwa :

1. Usia memiliki hubungan dengan ekspresi reseptor progesteron (RP) pada jaringan leiomioma uteri. Korelasi yang kuat menunjukkan bahwa semakin bertambah usia, maka cenderung meningkat pula ekspresi RP, terutama pada kelompok usia pramenopause dan perimenopause.
2. Paritas memiliki hubungan dengan ekspresi RP. Pasien dengan paritas lebih tinggi cenderung menunjukkan ekspresi RP yang lebih besar, meskipun kekuatannya sedang.
3. Secara simultan, usia dan paritas berhubungan signifikan dengan ekspresi reseptor progesteron.

SARAN

Saran yang dapat diberikan pada penelitian ini, yaitu :

1. Melakukan penelitian lanjutan dengan ukuran sampel lebih besar dan mencakup pemeriksaan subtype RP (RP-A dan RP-B), serta mempertimbangkan variabel hormonal lain seperti kadar estrogen, penggunaan kontrasepsi hormonal, dan status menopausal.
2. Mengembangkan data base molekuler jaringan patologis seperti ekspresi reseptor hormon pada

kasus leiomioma uteri guna mendukung praktik kedokteran berbasis bukti (*evidence-based medicine*) yang lebih presisi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Rumah Sakit Islam Universitas Islam Malang (RSI UNISMA) atas izin penggunaan data dan sampel penelitian, kepada Instalasi Patologi Anatomi RSSA Malang dan Laboratorium Terpadu FK UNISMA yang telah memfasilitasi proses teknis pewarnaan dan observasi jaringan. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) FK UNISMA atas dukungan dan pendanaan yang diberikan.

REFERENSI

1. Dragomir AD, Schroeder JC, Connolly A, Kupper LL, Hill MC, Olshan AF, et al. Potential risk factors associated with subtypes of uterine leiomyomata. *Reprod Sci*. 2010 Nov;17(11):1029–35.
2. Laning I, Manurung I, Sir A. Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Penyakit Mioma Uteri. *Lontar J Community Health*. 2019;1(3):95–102.
3. Rosner J, Samardzic T, Sarao MS. Physiology, female reproduction. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan [cited 2025 Jun 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537132/>
4. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology*. 2010;151(6):2433–42.
5. Chang CC, Hsieh YY, Lin WH, Lin CS. Leiomyoma and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2010 Sep;49(3):247–53.
6. Tsigkou A, Reis FM, Lee MH, Jiang B, Tosti C, Centini G, et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: Correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril*. 2015;104(1):170–175.e1.
7. Pratiwi L, Suparman E, Wagey F. Hubungan usia reproduksi dengan kejadian mioma uteri di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. *e-CliniC*. 2013;1(1).
8. Sulastris, Ambarwati RA, Lubis S, et al. Hubungan usia gestasi, paritas dan dukungan suami terhadap hiperemesis gravidarum di PMB Miftahul Jannah. *J Inovasi Kesehatan Adaptif*. 2024;6(6).
9. Octaviana A, Pranajaya R. Usia dan paritas dengan kejadian mioma uteri. *J Keperawatan Sai Betik*. 2014;10(2):2019–14.
10. Ramadhani S, Nababan SA, Azzahra Y, Amalia SN. Hubungan antara tingkat penggunaan media sosial dengan tingkat produktivitas mahasiswa dalam menyelesaikan tugas akademik. *Interdiscip Explor Res J*. 2024;2(3):1782–92.
11. Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. 5th ed. London: SAGE Publications; 2024.
12. Barjon K, Kahn J, Singh M. Uterine Leiomyomata. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 May 4 [cited 2025 Jun 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562244/>
13. Cable JK, Grider MH. Physiology, Progesterone. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 May 1 [cited 2025 Jun 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538260/>
14. Finot P, Puspasari D, Wijaya I. Ekspresi Reseptor Estrogen dan Reseptor Progesteron pada Pasien dengan Leiomioma Uteri. *MHJCM*. 2019;8(1). Available from: <https://medicahospitalia.rskariadi.co.id/index.php/mh/article/view/498/370>
15. Ciarmela P, Islam MS, Reis FM, Gray PC, Bloise E, Petraglia F, et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):772–90.
16. Välimäki N, Kuisma H, Pasanen A, Heikinheimo O, Sjöberg J, Bützow R, et al. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability. *eLife*. 2018 Oct 26;7:e37110.
17. Saifuddin AB, Adriaansz G, Wiknjosastro SJH, et al. *Buku Acuan Nasional Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal*. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2010.
18. Sankaran S, Manyonda IT. Medical management of fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(4):655–76.
19. Koltsova AS, Pendina AA, Malysheva OV, et al. In vitro effect of estrogen and progesterone on cytogenetic profile of uterine leiomyomas. *Int J Mol Sci*. 2025;26(1):96.
20. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, et al. Uterine fibroids: Pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:173184.
21. Ciebia M, Włodarczyk M, Wrzosek M, Męczekalski B, Nowicka G, Łukaszuk K, et al. Role of transforming growth factor β in uterine fibroid biology. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2435.