

EKSPRESI RESEPTOR ESTROGEN ALFA (RE- α) DAN RESEPTOR PROGESTERON (RP) JARINGAN EPITEL TIDAK BERHUBUNGAN DENGAN JUMLAH TUMOR PASIEN *FIBROADENOMA MAMMAE* (FAM) DI RSI UNISMA

Dewi Fauza Rizkiyah, Aris Rosidah¹, Dini Sri Damayanti²
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Sensitivitas berlebih terhadap reseptor estrogen alfa (RE- α) dan reseptor progesteron (RP) berpotensi menyebabkan proliferasi sel epitel pada *fibroadenoma mammae* (FAM), namun terdapat penelitian yang menyebutkan hanya progesteron yang berhubungan dengan perkembangan klinis FAM seperti jumlah tumor tunggal atau multipel. Oleh karena itu, dilakukan penelitian ini untuk membuktikan hubungan antara ekspresi RE- α dan RP jaringan epitel dengan jumlah tumor pasien FAM di Rumah Sakit Islam Universitas Islam Malang.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*, dilaksanakan pada Maret–Juni 2025 di RSI UNISMA, RS Saiful Anwar, dan Laboratorium FK UNISMA. Sampel berjumlah 24 blok parafin pasien FAM yang dipilih secara purposif berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Ekspresi RE- α dan RP dinilai melalui imunohistokimia menggunakan antibodi spesifik, dengan perhitungan sel epitel positif pada 5 lapang pandang. Analisis data dilakukan menggunakan uji normalitas *Shapiro-Wilk* dan uji korelasi *Rank Spearman* ($p < 0.05$).

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat hubungan antara ekspresi RE- α maupun RP jaringan epitel dengan jumlah tumor FAM ($p > 0.05$). Ekspresi RE- α menunjukkan korelasi negatif sangat lemah ($\rho = -0.108$), sedangkan ekspresi RP menunjukkan korelasi positif lemah ($\rho = 0.305$), namun keduanya tidak bermakna secara statistik. Temuan ini mengindikasikan bahwa pembentukan jumlah tumor FAM kemungkinan juga melibatkan faktor lain seperti usia muda, predisposisi genetik, dan aktivitas angiogenik.

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan tidak adanya hubungan antara ekspresi RE- α dan RP dengan jumlah tumor FAM, kemungkinan juga dipengaruhi faktor lain seperti usia, genetik, dan kadar hormon.

Kata Kunci: *Fibroadenoma mammae* (FAM), Reseptor Estrogen Alfa (RE- α), Reseptor Progesteron (RP), Ekspresi Reseptor Hormon, Jumlah tumor, Imunohistokimia (IHK)

*Korespondensi: Dr. dr. Dini Sridamayanti, M.Kes (dinisridamayanti@unisma.ac.id)
Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65145

THE EXPRESSION OF ESTROGEN RECEPTOR ALPHA (ER-A) AND PROGESTERONE RECEPTOR (PR) IN EPITHELIAL TISSUE ARE NOT ASSOCIATED WITH THE NUMBER OF TUMORS IN *FIBROADENOMA MAMMAE* (FAM) PATIENTS AT RSI UNISMA

Dewi Fauza Rizkiyah, Aris Rosidah, Dini Sri Damayanti
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: Excessive sensitivity to estrogen receptor alpha (ER- α) and progesterone receptor (PR) is suspected to induce epithelial proliferation in *fibroadenoma mammae* (FAM). However, previous studies suggest that only progesterone is associated with clinical manifestations such as single or multiple tumors. This study aimed to determine the relationship between ER- α and PR expression in epithelial tissue and the number of tumors in FAM patients at RSI UNISMA.

Methods: This observational analytic study used a cross-sectional design, conducted from March to June 2025 at RSI UNISMA, Saiful Anwar Hospital, and the Faculty of Medicine Laboratory, UNISMA. A total of 24 paraffin-embedded tissue blocks from patients diagnosed with FAM were selected using purposive sampling based on predefined inclusion and exclusion criteria. Expression of ER- α and PR was assessed using immunohistochemistry with specific antibodies by counting positively stained epithelial nuclei in five fields of view. Data were analyzed using the Shapiro-Wilk normality test and Spearman's rank correlation test ($p < 0.05$).

Results: The results of this study showed no significant association between epithelial ER- α or PR expression and the number of FAM tumors ($p > 0.05$). ER- α expression demonstrated a very weak negative correlation ($\rho = -0.108$), while PR expression showed a weak positive correlation ($\rho = 0.305$); however, neither was statistically significant. These findings suggest that the formation of FAM tumor count may also involve other contributing factors, such as younger age, genetic predisposition, and angiogenic activity.

Conclusion: This study demonstrated no association between ER- α and PR expression and the number of FAM tumors, which may instead be influenced by other factors such as age, genetic background, and hormone levels.

Keywords: *Fibroadenoma mammae* (FAM), Estrogen receptor alpha (ER- α), Progesterone receptor (PR), Hormone receptor expression, Number of tumors, Immunohistochemistry.

PENDAHULUAN

Fibroadenoma *mammae* (FAM) merupakan neoplasma jinak *mammae* yang memiliki massa atau tumor dengan jumlah tunggal atau multipel, konsistensi padat kenyal, sering tidak menimbulkan nyeri dan dapat digerakkan¹. Neoplasma ini sering menjadi perhatian di Indonesia karena prevalensinya yang tinggi pada kalangan wanita usia remaja dan dewasa muda². Namun, secara epidemiologi data mengenai jumlah penderita FAM di Indonesia masih belum lengkap. Informasi yang tersedia hanya berupa jumlah kasus neoplasma *mammae* secara umum. Menurut data Kementerian Kesehatan RI (2020) ditemukan sebanyak 28.910 kasus neoplasma *mammae* dalam tahun 2019³. Data Dinas Kesehatan (2023, 2024) mencatat peningkatan kasus neoplasma *mammae* di Jawa Timur dari 2.477 kasus pada tahun 2022 menjadi 2.690 kasus pada tahun 2023, termasuk lonjakan signifikan di kota Malang dari 112 menjadi 237 kasus⁴.

Secara umum, FAM berkembang akibat proliferasi stroma dan epitel yang dipicu ketidakseimbangan atau sensitivitas terhadap estrogen dan progesteron⁵. Ekspresi reseptor estrogen (RE- α) dan reseptor progesteron (RP) yang tinggi pada jaringan FAM menandakan responsivitas hormonal yang signifikan, terutama selama pubertas, kehamilan, dan fase luteal⁶. Aktivasi RE- α memicu ekspresi gen proliferatif (Cyclin D1, c-Myc) yang mendorong pembelahan sel, protein anti-apoptotik *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2) yang menghambat kematian sel, serta peningkatan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang menunjang angiogenesis. Proses ini mendukung akumulasi jaringan dan memicu pembentukan tumor baru maupun pertumbuhan tumor multipel^{6,7}. Sementara itu, sensitivitas berlebih terhadap progesteron dapat mengganggu diferensiasi epitel dan melalui mekanisme parakrin mendorong perluasan sel neoplasma dalam jaringan *mammae*, yang turut berkontribusi terhadap munculnya FAM dengan lebih dari satu tumor^{8,9}.

Tumor multipel pada FAM dapat menimbulkan dampak psikologis berupa kecemasan, stres, serta gangguan citra tubuh terutama pada wanita muda. Kondisi ini sering disertai ketidaknyamanan fisik, perubahan bentuk *mammae*, dan kebutuhan akan prosedur medis berulang yang berpotensi meningkatkan risiko komplikasi^{10,11}. Selain itu, FAM kompleks dengan fitur histologis seperti kista, *sclerosing* adenosis, atau *atypical hyperplasia*

memiliki potensi transformasi ganas yang lebih tinggi dibanding FAM biasa, meskipun secara umum risikonya serupa dengan neoplasma jinak lainnya¹².

Penelitian sebelumnya oleh Branchini *et al.* (2009) menunjukkan bahwa ekspresi RP lebih tinggi pada jaringan FAM dibanding jaringan normal, sedangkan RE- α tidak berbeda signifikan, mengindikasikan peran progesteron dalam proliferasi jaringan *mammae*¹³. Temuan Ramala *et al.* (2023) juga menegaskan bahwa FAM sensitif terhadap pengaruh hormonal, terutama fluktuasi estrogen dan progesteron selama siklus menstruasi atau kehamilan, yang dapat memengaruhi jumlah tumor¹⁴. Namun, sebagian besar studi tersebut dilakukan di luar negeri dan belum merepresentasikan populasi lokal. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan ekspresi RE- α dan RP pada jaringan epitel dengan jumlah tumor pasien FAM di RSI UNISMA, guna memberikan data yang lebih relevan secara lokal dan mendukung pemahaman patomekanisme serta penatalaksanaan FAM secara klinis.

METODE PENELITIAN

Desain, Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Waktu penelitian dilakukan pada bulan Maret – Juni 2025, bertempat di Instalasi Patologi Anatomi RSI Universitas Islam Malang (UNISMA), Laboratorium Patologi Anatomi RS Saiful Anwar, dan Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran UNISMA. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Islam Malang No.14/KEPK/RSI-U/II/2025.

Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini merupakan blok parafin dari pasien wanita dengan diagnosis FAM di RSI UNISMA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Populasi penelitian terdiri dari seluruh pasien wanita FAM (populasi umum), dengan target pada pasien tanpa riwayat kanker atau tumor *mammae* lain, serta populasi terjangkau mencakup pasien FAM periode 2023–2024 yang telah menjalani operasi eksisi. Pemilihan sampel dilakukan secara *purposive sampling* dengan mempertimbangkan kelengkapan data pemeriksaan fisik dalam

rekam medis dan ketersediaan blok parafin berkualitas baik^{15,16}. Kriteria inklusi meliputi usia 14–40 tahun, tindakan eksisi, serta kualitas blok parafin yang sesuai standar histopatologi. Sementara itu, kriteria eksklusi mencakup hasil pulasan imunohistokimia yang kurang baik serta riwayat kanker *mammae* atau tumor lain. Berdasarkan data RSI UNISMA, jumlah total blok parafin pasien FAM yang memenuhi kriteria selama periode 2023–2024 yaitu sebanyak 24 sampel.

Pemulasan Imunohistokimia

Potongan jaringan setebal 3–4 μm ditempatkan pada slide kaca berlapis *poly-L-lysine*, kemudian dilakukan deparafinisasi menggunakan xylol dan alkohol bertingkat untuk menjaga integritas jaringan. Jaringan direndam dalam *peroxide block* selama 25 menit guna menonaktifkan enzim endogen, dilanjutkan inkubasi dalam larutan DIVA dan pemanasan dalam *decloaking chamber* pada 90°C selama 45 menit untuk antigen retrieval. Setelah pembilasan dengan PBS, jaringan diinkubasi antibodi primer ER- α (GeneTex; Cat. No. GTX75361) dan PR (GeneTex; Cat. No. GTX34120) selama 60 menit dengan pengenceran 1:40–1:80, diikuti aplikasi polymer dan DAB *chromogen* untuk visualisasi, serta *counterstaining* menggunakan hematoksilin dan lithium karbonat. Proses diakhiri dengan *clearing* dalam xylol dan *mounting*. Sebagai kontrol negatif, digunakan slide dengan antibodi primer yang hanya diinkubasi dengan DAB untuk mencegah hasil negatif palsu^{15,16,17}.

Perhitungan Ekspresi Reseptor Estrogen Alfa (RE- α) dan Reseptor Progesteron (RP)

Pengamatan ekspresi RE- α dan RP dilakukan menggunakan mikroskop cahaya trinokuler *olympus* BX53 dengan perbesaran objektif 40x. Sel epitel positif diidentifikasi berdasarkan inti sel yang menunjukkan pulasan coklat. Penghitungan dilakukan secara manual oleh 2 pengamat independen menggunakan *cell counter* pada *ImageJ* hingga diperoleh total 200 sel epitel dari 5 lapang pandang secara zig-zag yang tersebar merata sehingga memungkinkan distribusi pengamatan jaringan yang representatif. Hasil akhir dinyatakan dalam bentuk persentase sel epitel positif terhadap total 200 sel yang diamati dari kelima lapang pandang tersebut¹⁸. Analisis difokuskan pada

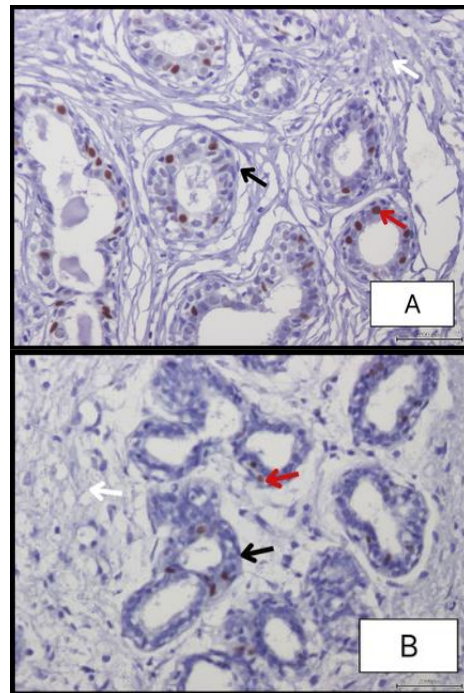
komponen jaringan epitel dengan perhatian khusus pada proliferasi sel, sementara artefak seperti lipatan jaringan, detasemen, atau pewarnaan tidak spesifik dikecualikan dari perhitungan untuk menjaga validitas interpretasi data^{19,20}.

Analisis Data

Data dianalisis menggunakan perangkat lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 27.0 for Windows. Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan karakteristik variabel jumlah tumor pada pasien FAM dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase. Selanjutnya, uji normalitas menggunakan uji *Saphiro Wilk* untuk mengetahui data ekspresi reseptor berdistribusi normal atau tidak sebagai dasar pemilihan uji statistik berikutnya. Selanjutnya dilakukan uji *Rank Spearman* untuk menilai hubungan antara tingkat ekspresi RE- α dan RP jaringan epitel dengan jumlah tumor FAM. Uji *Rank Spearman* dipilih karena sesuai untuk data berskala rasio dengan tingkat signifikansi $P < 0.05$ ^{19,21}.

HASIL PENELITIAN

Hasil Pengecatan Imunohistokimia antibodi RE- α dan RP pada preparat tumor pasien FAM di RSI UNISMA terlihat pada **Gambar 1** berikut ini:



Gambar 1. Gambar Ekspresi RE- α dan RP Jaringan Epitel pada FAM (IHK, 400x)

Keterangan:

Gambar A menunjukkan pengecatan IHK pada preparat pasien FAM dengan antibodi RE- α .

Gambar B menunjukkan pengecatan pada preparat pasien FAM dengan antibodi RP. Panah merah menunjukkan sel epitel positif. Panah hitam menunjukkan jaringan epitel. Panah putih menunjukkan jaringan stroma.

Tabel 1. Distribusi pasien dengan jumlah tumor

Jumlah Tumor	Frekuensi	Persentase	Rata-rata ekspresi ER- α
1	20	83%	45,65
>1	4	17%	40,5

Keterangan: Jumlah pasien yang mempunyai FAM dengan jumlah tumor tunggal sebanyak 83%, adapun yang mempunyai jumlah tumor multipel sebanyak 17% dari total 24 pasien.

Tabel 2. Uji Normalitas Ekspresi RE- α dan PR dengan Jumlah Tumor FAM

Variabel	Sig. Saphiro Wilk	Distribusi
Ekspresi RE- α	0.105	Normal ($p > 0.05$)
Ekspresi RP	0.174	Normal ($p > 0.05$)
Jumlah Tumor	< 0.001	Tidak Normal ($p < 0.05$)

Keterangan: Uji normalitas menggunakan menggunakan *Saphiro Wilk* menunjukkan hasil variabel ekspresi RE- α dan RP terdistribusi normal, sedangkan variabel jumlah tumor terdistribusi tidak normal. Oleh karena itu, analisa korelasi dilakukan menggunakan uji *Rank Spearman* sebagai metode non-parametrik yang sesuai untuk kondisi distribusi data yang tidak homogen.

Tabel 3. Uji Analisa Hubungan antara Ekspresi RE- α dan PR dengan Jumlah Tumor FAM

		Ekspresi	Jumlah Tumor
Ekspresi RE- α	Koefisien Korelasi	1.000	-0.108
	Sig (2-tailed)		0.615
	N		24
Ekspresi RP	Koefisien Korelasi	1.000	0.305
	Sig (2-tailed)		0.147
	N		24

Keterangan: Analisa menggunakan *Rank Spearman* dengan $P < 0.05$.

Berdasarkan hasil uji korelasi *Rank Spearman* (Tabel 3), tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara ekspresi RE- α dengan jumlah tumor FAM ($\rho = -0.108$; $p = 0.615$). Demikian pula, hubungan antara ekspresi RP dengan jumlah tumor menunjukkan korelasi positif lemah namun tidak signifikan secara statistik ($\rho = 0.305$; $p = 0.147$). Dengan demikian, ekspresi RE- α dan RP pada jaringan epitel belum terbukti memiliki korelasi yang bermakna terhadap jumlah tumor FAM dalam penelitian ini.

PEMBAHASAN

Hubungan Ekspresi RE- α dengan Jumlah Tumor FAM

Hasil uji korelasi menunjukkan bahwa ekspresi RE- α memiliki koefisien sebesar -0.108 terhadap jumlah tumor, dengan nilai signifikansi $p = 0.615$. Hasil penelitian mengindikasikan bahwa tidak terdapat hubungan antara ekspresi RE- α pada jaringan epitel dengan jumlah tumor FAM dengan nilai $P > 0.05$. Temuan ini sejalan dengan penelitian terdahulu oleh Vera et al. (1997) yang mengungkapkan bahwa tidak ditemukan hubungan signifikan antara RE- α positif dengan parameter klinis seperti jumlah tumor (tunggal atau multipel)²². Selain itu, arah korelasi negatif menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi RE- α cenderung diikuti dengan penurunan jumlah tumor, namun hubungan tersebut tidak cukup kuat untuk dianggap bermakna dalam konteks klinis. Pada penelitian ini didapatkan rata-rata ekspresi RE- α sebesar 45,65% pada jumlah tumor tunggal, dimana lebih tinggi dibandingkan dengan rata-rata ekspresi RP pada jumlah multipel sebesar 40,5%.

Temuan ini tidak sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Chen et al. (2023) yang menunjukkan bahwa ekspresi RE- α sangat menonjol pada sel epitel FAM, dan aktivasi RE- α berperan dalam mengatur ekspresi gen-gen target yang terlibat dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel, seperti Cyclin D1 (CCND1) dan Bcl-2. CCND1 berfungsi sebagai pengatur siklus sel, mendorong transisi G1 ke S phase, sehingga mempercepat proliferasi epitel. Di sisi lain, Bcl-2, sebagai regulator anti-apoptotik juga mendukung pembelahan sel tetapi juga menekan kematian sel terprogram yang mendukung pembentukan tumor lebih dari satu²³.

Selain faktor hormonal dan reseptornya, angiogenesis melalui ekspresi VEGF juga berperan dalam pembentukan FAM.

Penelitian oleh Aliyev *et al.* (2024) menunjukkan bahwa ekspresi VEGF berkorelasi signifikan dengan kepadatan vaskular mikro dan tingkat *cellularity* jaringan. FAM dengan *cellularity* tinggi memiliki ekspresi VEGF yang lebih tinggi dibandingkan FAM konvensional. Aktivitas angiogenik ini mendukung proliferasi stroma dan epitel, yang tidak hanya memicu pertumbuhan tumor, tetapi juga berpotensi meningkatkan jumlah tumor FAM melalui stimulasi pembentukan tumor lebih dari satu²⁴.

Hubungan Ekspresi RP dengan Jumlah Tumor FAM

Hasil analisis data dalam penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang signifikan antara jumlah ekspresi RP jaringan epitel dengan jumlah tumor FAM dengan nilai $p > 0.05$. Temuan ini mengindikasikan bahwa meskipun RP merupakan salah satu faktor hormonal yang berperan dalam proliferasi jaringan *mammae*, jumlah ekspresinya tidak secara langsung berkorelasi dengan jumlah tumor FAM yang terbentuk. Hasil ini berbeda dengan beberapa penelitian terdahulu oleh Ramala *et al.* (2023) yang menyebutkan bahwa FAM sensitif terhadap pengaruh hormonal, terutama fluktuasi estrogen dan progesteron selama siklus menstruasi atau kehamilan, yang dapat memengaruhi jumlah tumor¹⁴. Namun demikian, nilai koefisien korelasi $r = 0.305$ menunjukkan bahwa ekspresi RP jaringan epitel memiliki kontribusi terhadap jumlah tumor sebesar 30%. Hal ini menunjukkan bahwa RP tetap memiliki peran sebagai salah satu faktor predisposisi pembentukan jumlah FAM, meskipun bukan satu-satunya determinan utama. Temuan ini konsisten dengan sebuah studi kohort terhadap 72 wanita dengan *multiple fibroadenoma mammae* (MFA) yang dilakukan oleh La Pitié-Salpêtrière Hospital – Prancis (2020), menunjukkan bahwa sebanyak 98% sampel jaringan FAM mengekspresikan RP. Temuan ini memperkuat dugaan bahwa FAM memiliki sensitivitas tinggi terhadap hormon progesteron, meskipun studi ini tidak secara langsung mengevaluasi hubungan antara ekspresi RP jaringan epitel dengan jumlah tumor yang terbentuk²⁵.

Tidak ada hubungan yang signifikan antara ekspresi RE- α dan RP jaringan epitel dengan jumlah tumor FAM dalam penelitian ini membuka kemungkinan bahwa faktor lain turut berperan. Karakteristik pasien dalam penelitian

ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien FAM berada pada kelompok usia muda, khususnya antara 16 hingga 37 tahun. Berdasarkan distribusi jumlah tumor, pasien dengan usia muda cenderung memiliki lebih dari satu tumor. Dari total 24 pasien, 4 di antaranya mempunyai jumlah tumor multipel dengan masing-masing usia pasien 19 tahun, 22 tahun, dan dua pasien lainnya 32 tahun. Distribusi data tersebut sesuai dengan beberapa studi sebelumnya yang menyebutkan bahwa usia muda merupakan kelompok usia dengan insidensi FAM tertinggi dan lebih cenderung memiliki tumor multipel. Sebagai contoh, sebuah studi retrospektif di Nigeria melaporkan bahwa 75% kasus FAM terjadi pada kelompok usia 18–39 tahun, dan pada kelompok usia tersebut cenderung terjadi peningkatan jumlah tumor dibandingkan kelompok usia lebih tua²⁶.

Selain itu, penelitian oleh Cecilia *et al.* (2021) mengemukakan bahwa mutasi gen BRCA1 berperan sebagai faktor predisposisi genetik yang dapat memicu terbentuknya tumor multipel. Mutasi ini diketahui meningkatkan sensitivitas jaringan *mammae* terhadap proliferasi sel, sehingga dapat memicu munculnya FAM multipel, bahkan yang bersifat kompleks atau berpotensi mengalami perubahan premaligna. Namun, data mengenai riwayat penyakit keluarga dalam penelitian ini masih sangat terbatas, sehingga membatasi analisis lebih lanjut terhadap potensi hubungan faktor genetik dengan jumlah tumor yang terbentuk²⁷.

Meskipun hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi RE- α dan RP jaringan epitel tidak memiliki hubungan yang signifikan secara statistik terhadap jumlah tumor FAM, didapatkan nilai koefisien korelasi RP lebih tinggi dibandingkan RE- α , yaitu sebesar 0.305. Hal ini mengindikasikan bahwa RP memiliki kecenderungan kontribusi yang lebih besar terhadap pembentukan jumlah tumor dibandingkan RE- α . Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh Gaonkar *et al.* (2023) bahwa ekspresi RP lebih tinggi dibandingkan ekspresi RE- α di jaringan epitel FAM, yang menegaskan bahwa RP memiliki kontribusi yang lebih dominan dibandingkan RE- α dalam perkembangan FAM²⁸.

Penelitian ini memiliki keterbatasan, salah satunya adalah jumlah sampel yang relatif kecil sehingga hasil yang diperoleh belum dapat digeneralisasi secara luas. Selain itu, penelitian ini tidak disertai pengukuran kadar hormon estrogen dan progesteron dalam serum yang dapat memberikan gambaran aktivitas

hormonal secara sistemik pasien secara lebih menyeluruh. Oleh karena itu, diperlukan studi lanjutan dengan pendekatan yang lebih komprehensif, tidak hanya melihat ekspresi RE- α dan RP pada jaringan epitel, tetapi juga mempertimbangkan berbagai faktor klinis yang dapat memengaruhi pembentukan FAM seperti usia, riwayat penyakit keluarga, kadar hormon estrogen dan progesteron, serta aktivitas angiogenesis. Pendekatan molekuler terhadap ekspresi gen target RE- α dan RP juga direkomendasikan untuk memperjelas mekanisme terbentuknya FAM tunggal atau multipel secara lebih mendalam.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara ekspresi RE- α maupun RP jaringan epitel dengan jumlah tumor FAM. Hasil ini menyiratkan bahwa pembentukan FAM multipel tidak hanya dipengaruhi oleh ekspresi reseptor hormonal, tetapi juga oleh faktor lain seperti usia, predisposisi genetik, kadar hormon estrogen dan progesteron, serta aktivitas angiogenesis.

SARAN

Diperlukan penelitian lanjutan dengan sampel lebih besar dan pendekatan multidimensi yang mencakup kadar hormon, riwayat keluarga, serta analisis molekuler untuk memperjelas mekanisme terbentuknya FAM tunggal maupun multipel.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Rumah Sakit Islam UNISMA atas izin dan fasilitas yang diberikan selama pengambilan data. Ucapan terimakasih juga disampaikan kepada FK UNISMA serta Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM) FK UNISMA yang sudah memberikan pendanaan riset. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada seluruh yang tidak dapat disebutkan satu per satu atas doa dan dukungannya.

REFERENSI

1. Ramdhani, R., Larasati, P., dan Ishaq, R. (2024). Karakteristik Klinis Pasien Rawat Inap dengan Diagnosis Fibroadenoma Mammae (FAM) di RSUD 45 Kuningan Periode Februari 2021 - Juli 2023. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 8(2), 4498-4509.
2. Gultom, F. L., Widyadhari, G., & Gogy, Y. N. (2021). Profil Penderita Dengan Tumor Payudara Yang Dibiopsi Di Rumah Sakit Siloam MRCCC Semarang Pada Tahun 2017 2018. *Jurnal Kedokteran Universitas Palangka Raya*, 9(2), 1342-1346.
3. Kemenkes RI. 2020. *Profil Kesehatan Indoensia*. Jakarta
4. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur. (2024). *Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun 2023*.
5. Puraya, L. (2021). Hubungan Antara Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Fibroadenoma Mammae (FAM). *Skripsi Univeritas Islam Sultan Agung Semarang*.
6. Silva, I. (2003). "Estrogen receptor-alpha, bcl-2 and c-myc gene expression in fibroadenomas and adjacent normal breast: Association with the phase of menstrual cycle, use of oral contraception and nulliparity" *Breast. Steroids Elsevier*, 70, 153-160
7. Cardiello, E., Kim, N., McGeady, M. (1991). Expression of Transforming Growth Factor Alpha (TGF α) in breast cancer. *Annals of Oncology*, 2(3), 169-182
8. Tomagola, M. R. (2024). Hubungan Ekspresi Reseptor Progesteron dengan Derajat Histopatologi pada Kanker Payudara di Maluku Periode Februari 2019-Maret 2024. *Molucca Medica*, 17(2), 162.
9. Briskin, C., and Scabia, V. (2020). Progesterone receptor signaling in the normal breast and its implications for cancer. *Journal of Molecular Endocrinology*. 65(1): T81-T94.
10. Hakkak, S., Faham, F., Awwady, A. (2024). One of The Biggest and Heaviest Juvenile Bilateral Breast Fibroadenoma: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 121.
11. Patocskai, E. (2018) "Recurrent Multiple Fibroadenomas: History of a Case Presented in MDT Meeting With Clinical Discussion and Decision Making," *Archives of Breast Cancer. Archives of Breast Cancer*.
12. Nassar, A., Visscher, D., Degnim, A. (2016). Complex Fibroadenoma and Breast Cancer Risk: A Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat*, 153(2), 397-405.
13. Branchini G, Schneider L, Cericatto R, Capp E, Brum IS. (2009). Progesterone receptors A and B and estrogen receptor alpha expression in normal breast tissue and fibroadenomas. *Endocrine*. 35(3):459-66.

14. Ramala, S., Chandak, S., Chandak, M., and Annareddy, S. (2023). A Comprehensive Review of Breast Fibroadenoma: Correlating Clinical and Pathological Findings. *Cureus*. 15(12).
15. Survana, S., Layton, C., and Bancroft, J. (2019). Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. 8th Ed. Elsevier.
16. Kabiraj, A., Khaitan, T., dan Bhattacharya. (2015). Principle and Techniques of Immunohistochemistry - Review. *International Journal of Biological and Medical Research*, 6(3), 5204-5205.
17. Quzwain, F., Effendi, Y., Suryawati, B., & Parwati, I. (2016). "Imunoekspresi ER- α , PR, Wnt5a, dan HMGA2 pada Berbagai Gradasi Tumor Filodes Payudara." *Global Medical and Health Communication*, 4 (2), 93-103.
18. Aupperlee, M., Smith, K., Kariagina, A., dan Haslam, S. (2005). Progesterone Receptors Isoforms A and B: Temporal and Spatial Differences in Expression during Murine Mammary Gland Development. *Endocrinology*, 146(8): 3577-3588.
19. Notoatmodjo, S., (2005). Metodologi Penelitian Kesehatan. (Edisi Revisi). Jakarta: Rineka Cipta.
20. Taqi, S., Sami, S., Sami, L., & Zaki, S. (2018). A review of artifacts in histopathology. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 22(2).
21. Yanti, C., dan Akhri, I. (2021). Perbedaan Korelasi Pearson, Spearman dan Kendall Tau dalam Menganalisis Kejadian Diare. *Jurnal Endurance: Kajian Ilmiah Problema Kesehatan* 6(1), 52.
22. Vera-Sempere FJ, Artes Martínez J. (1997). Receptores estrogénicos y fibroadenomas mamarios con rasgos sospechosos de malignidad [Estrogen receptors and breast fibroadenoma with suspicious traits of malignancy]. *An Med Interna*. 14(7):332-6. Spanish. PMID: 9410117
23. Chen, Z., Zhang, Y., Li, W. (2023). Single cell profiling of female breast fibroadenoma reveals distinct epithelial cell compositions and therapeutic targets. 14:3469
24. Aliyev, K., Asanova, R., Makalish, P. (2024). Morphological assessment of angiogenesis factor expression in tumor and microenvironment of breast fibroadenoma and ductal carcinoma: An observational cohort study. *Ministry of Healthcare of the Russian Federation*. 31(5): 26-40.
25. Grouthier, V., Chakthoura, Z., Tejedor, I., Badachi, Y., Goffin, V., Touraine, P. (2020). Positive association between progestins and the evolution of multiple fibroadenomas in 72 women. *Endocrine Connections Research*. 9(6):570-577
26. Ogochukwu, A., Bolaji, G., Ndidi, I. (2023). Age Prevalence and Management of Breast Fibroadenoma At a Nigerian Tertiary Hospital: A Five Year (2016-2020) Analytical Review. *Japanese Journal of Medicine Science*. 1(1), 11-17.
27. Cecilia, J., Miller, A., Balassanian, R. (2021). Early onset, multiple, bilateral fibroadenomas of the breast: a case report. *BMC Women's Health*. 21:170
28. Gaonkar, V.B., Mathur, S., Hussain, S. *et al.* (2023). Estrogen and Progesterone Receptors in Fibroadenoma in Response to Centchroman — a Selective Oestrogen Receptor Modulator (SERM). *Indian J Surg* 85, 536–544.