

KORELASI PENGGUNAAN KONTRASEPSI DAN USIA MENARCHE DENGAN EKSPRESI RESEPTOR ESTROGEN ALFA PADA JARINGAN TERSIMPAN LEIOMIOMA UTERI PASIEN RSI UNISMA

Kania Amaradana A.R¹, Dini Sri Damayanti^{2*}, Aris Rosidah³
Universitas Islam Malang

¹. Prodi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia.

Email: kania.amara14@gmail.com

². Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia.

*Korespondensi :Email: dinisridamayanti@unisma.ac.id

³. Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia. Email: aris.rosidah@unisma.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Leiomioma uteri adalah tumor jinak otot polos rahim dan menempati peringkat kedua kasus ginekologi setelah kanker serviks. Pertumbuhannya dipengaruhi hormon estrogen melalui ikatan dengan Estrogen Receptor Alpha (ER α). Faktor risiko meliputi menarche dini yang memperpanjang paparan estrogen serta penggunaan kontrasepsi hormonal yang dapat memicu proliferasi sel, meski temuan terkait pengaruh kontrasepsi masih beragam. Karena terbatasnya studi lokal mengenai hubungan usia menarche dan penggunaan kontrasepsi dengan ekspresi ER α pada jaringan leiomioma, penelitian ini dilakukan di RSI UNISMA untuk memberikan bukti ilmiah dan mendukung pencapaian SDGs

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain cross-sectional. Data penelitian diperoleh dari rekam medis dan blok parafin pasien leiomioma uteri di RSI UNISMA. Sampel dipilih secara purposive sampling berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Informasi usia menarche dan riwayat penggunaan kontrasepsi diperoleh dari rekam medis, sedangkan ekspresi ER α diperiksa melalui teknik imunohistokimia pada blok parafin. Hasil pewarnaan dianalisis menggunakan aplikasi ImageJ metode plug-in dan selanjutnya diuji secara statistik dengan regresi linier ($p > 0,05$).

Hasil: Sebanyak 21 pasien leiomioma uteri menjadi subjek penelitian. Rerata ekspresi ER α pada kelompok berdasarkan usia menarche tercatat $40,62\% \pm 18,1\%$, sedangkan pada kelompok pengguna kontrasepsi sebesar $40,1\% \pm 18,2\%$. Hasil analisis menunjukkan tidak terdapat korelasi antara usia menarche dan ekspresi ER α ($p = 0,89$; $R^2 = 0,01$) maupun antara penggunaan kontrasepsi dan ekspresi ER α ($p = 0,25$; $R^2 = 0,06$). Dengan demikian, kedua faktor tersebut hanya memberikan kontribusi masing-masing sekitar 1% dan 6% terhadap variasi ekspresi ER α pada jaringan leiomioma uteri pasien RSI UNISMA.

Kesimpulan: Tidak terdapat korelasi antara usia menarche dan penggunaan kontrasepsi dengan ekspresi ER α pada jaringan leiomioma uteri pasien di RSI UNISMA.

Kata Kunci: Leiomioma uteri, reseptor estrogen alfa, imunohistokimia (IHK), usia menarche, kontrasepsi

ABSTRACT

Introduction: Uterine leiomyoma is a benign tumor of the uterine smooth muscle and ranks as the second most common gynecological tumor after cervical cancer. Its growth is strongly influenced by estrogen through binding to Estrogen Receptor Alpha (ER α). Risk factors include early menarche, which prolongs lifetime estrogen exposure, and the use of hormonal contraceptives that may trigger smooth muscle cell proliferation, although findings on the effect of contraceptive use remain inconsistent. Given the limited local studies on the relationship between age at menarche and contraceptive use with ER α expression in leiomyoma tissue, this study was conducted at RSI UNISMA to provide scientific evidence and support the achievement of the Sustainable Development Goals (SDGs).

Methods: This analytic observational study used a cross-sectional design and secondary data from medical records and paraffin-embedded tissue blocks of uterine leiomyoma patients at RSI UNISMA. Samples were selected by purposive sampling according to inclusion and exclusion criteria. Data on age at menarche and contraceptive use were obtained from medical records, while ER α expression was assessed by immunohistochemistry (IHC) on paraffin blocks. Staining results were analyzed using the ImageJ plug-in method and statistically tested using linear regression ($p > 0.05$).

Results: A total of 21 uterine leiomyoma patients were included. The mean ER α expression was $40.62\% \pm 18.1\%$ according to age at menarche and $40.1\% \pm 18.2\%$ in the contraceptive-use group. Statistical analysis showed no significant association between age at menarche and ER α expression ($p = 0.89$; $R^2 = 0.01$), nor between contraceptive use and ER α expression ($p = 0.25$; $R^2 = 0.06$). Thus, each factor contributed only about 1% and 6%, respectively, to the variation in ER α expression in uterine leiomyoma tissue at RSI UNISMA.

Conclusion: There is no correlation between age at menarche or contraceptive use and ER α expression in uterine leiomyoma tissue of patients at RSI UNISMA..

Keywords: Uterine leiomyoma, Estrogen Receptor Alpha, Immunohistochemistry (IHC), Age at menarche, Contraception

PENDAHULUAN

Uterine leiomyoma (mioma uteri) merupakan tumor jinak yang berasal dari otot polos uterus (myometrium) dan menempati urutan kedua terbanyak pada kasus ginekologi setelah kanker serviks (Barjon & Mikhail, 2023). Secara global, jumlah kasus mencapai sekitar 226 juta pada 2019 (Lou, 2023), sedangkan di Indonesia tercatat ± 49.598 kasus per tahun atau sekitar 20 kasus per 1.000 wanita dewasa (Ningrum, 2018). Pada 2020, insidensnya dilaporkan sebesar 2,39–11,7% dari seluruh pasien ginekologi yang dirawat (Meilani, 2020).

Pertumbuhan leiomioma berkaitan dengan peningkatan kadar estrogen yang merangsang proliferasi otot polos myometrium (Barjon & Mikhail, 2023). Estrogen sendiri berperan penting dalam siklus menstruasi, kehamilan, dan diferensiasi organ reproduksi (Guyton & Hall, 2014, chap. 81). Reseptor estrogen terdiri atas dua subtipe, RE α dan RE β , yang mengatur transkripsi gen untuk pertumbuhan dan diferensiasi sel (Sharma & Alavi, 2015). Ekspresi RE α dominan di kelenjar mammae dan uterus (Dahlman-Wright, 2006) dan

lebih tinggi pada leiomioma dibandingkan myometrium normal (Asada, 2008). Ikatan estrogen dengan Reseptor Estrogen Alfa (RE α) mengaktifkan jalur MAPK yang mendorong proliferasi dan menekan ekspresi gen p53, sehingga memfasilitasi pertumbuhan tumor (Gao, 2002).

Faktor risiko penting meliputi usia menarche dan penggunaan kontrasepsi hormonal. Menarche dini (<10 tahun) meningkatkan risiko leiomioma hingga dua kali lipat akibat paparan estrogen yang lebih lama (Retnaningsih, 2018), karena estrogen dapat meningkatkan mitosis sel myometrium (Kawaguchi, 1991; Sparic, 2016). Penggunaan kontrasepsi hormonal juga dilaporkan memengaruhi pertumbuhan leiomioma. Penelitian yang dilakukan oleh Zafar (2024) menunjukkan bahwa wanita premenopause pengguna kontrasepsi hormonal memiliki risiko dua kali lebih tinggi dibanding pengguna kontrasepsi non-hormonal akibat ketidakseimbangan estrogen dan progesteron (Zafar, 2024). Namun, penelitian yang dilakukan oleh Bernadi (2022) tidak menemukan hubungan signifikan, kemungkinan dipengaruhi jenis kontrasepsi, faktor genetik, gaya hidup, dan perbedaan budaya (Emokpae & Brown, 2021).

Dengan tingginya prevalensi leiomioma uteri dan terbatasnya penelitian lokal mengenai pengaruh usia menarche dan penggunaan kontrasepsi terhadap ekspresi RE α , penelitian ini dilakukan di RSI Universitas Islam Malang untuk memanfaatkan sumber daya rumah sakit sekaligus memberikan bukti ilmiah bagi pencegahan dan tatalaksana berbasis bukti. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi pada pencapaian Tujuan **3 SDGs :kehidupan sehat dan sejahtera**, dengan mengidentifikasi faktor risiko dan mekanisme biologis pembentukan leiomioma uteri sehingga dapat mendukung peningkatan layanan kesehatan reproduksi wanita, memperkuat upaya pencegahan, dan membantu penatalaksanaan penyakit guna meningkatkan kesehatan ibu.

METODE PENELITIAN

Desain, Periode dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan menggunakan studi observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Kegiatan penelitian ini dilaksanakan pada Maret–Juni 2025 di Instalasi Patologi Anatomi RSI Universitas Islam Malang (UNISMA), Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Saiful Anwar, serta Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran UNISMA. Persetujuan etik untuk penelitian ini telah diberika oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSI Malang (No. 13/KEPK/RSI-U/II/2025).

Sampel Penelitian

Sampel penelitian diperoleh dari data sekunder berupa rekam medis pasien RSI UNISMA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Populasi penelitian mencakup seluruh pasien wanita dengan diagnosis leiomioma uteri



di RSI UNISMA periode 2022-2024 yang telah menjalani histerektomi dan miomektomi. Sampel ditentukan dengan metode *purposive sampling*, yaitu pemilihan berdasarkan kelengkapan data rekam medis dan ketersediaan blok paraffin dengan kualitas baik. Berdasarkan sata RSI UNISMA, dari 64 pasien yang terdiagnosis leiomioma uteri, sebanyak 21 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

Prosedur Imunohistokimia & Perhitungan Reseptor Estrogen Alfa

Prosedur imunohistokimia dilakukan dengan memotong jaringan tumor setebal 3-4 μm dan menempelkannya pada slide berlapis *poly-L-lysine*. Preparat dideparafinisasi melalui perendaman bertahap dalam *xylol* dan alkohol, kemudian direndam dalam *peroxide block* selama 25 menit, diberi larutan DVA, dan dipanaskan dalam *decloacking chamber* pada suhu 90 °C selama 45 menit. Setelah dibilas dengan PBS, jaringan diinkubasi dengan antibodi primer RE α (**GeneText; Cat No. GTX75361**) selama 60 menit dengan pengenceran 1:40–1:80 untuk optimasi, lalu diberikan *polymer*. Pewarnaan dilanjutkan dengan penambahan DAB (3,3'-diaminobenzidine) chromogen, *counterstaining hematoksin* selama 2 menit, dan *lithium karbonat*, diikuti proses clearing dalam *xylol* dan *mounting*. Sebagai kontrol negatif, slide jaringan tanpa antibodi primer RE α hanya diwarnai DAB untuk memastikan akurasi dan mencegah *false negative* (Quzwain, 2016; Suvana, Layton & Bancroft, 2019).

Ekspresi RE α diamati menggunakan mikroskop cahaya Olympus OPTIKA B-510-5 *Five-Headed* dengan perbesaran objektif 40x. Sel dinyatakan positif apabila inti sel menunjukkan pulasan berwarna coklat. Perhitungan sel dilakukan secara manual menggunakan aplikasi *ImageJ* dengan metode *plug-in* (Lukasz Fulawka & Agnieszka Halon, 2016), dengan menghitung hingga 200 sel pada lima lapang pandang yang didistribusikan secara acak menggunakan pola zig-zag, dan dinilai secara independen oleh dua pengamat untuk meminimalkan bias (Meyerholz & Beck, 2018). Sel-sel yang berada pada area dengan potensi artefak, seperti lipatan jaringan, lepasnya jaringan, atau pewarnaan yang tidak optimal, dikecualikan dari analisis untuk memastikan keakuratan hasil (Smith, 2021).

Analisis Data

Analisis data dilakukakn dengan SPSS versi 29.0. Uji normalitas *Shapiro-Wilk* ($p > 0,05$) menunjukkan bahwa data berdistribusi normal, kemudian uji linieritas ($p > 0,05$) mengonfirmasi adanya hubungan yang linier. Karena kedua asumsi tersebut terpenuhi, dilakukan uji regresi linier sederhana untuk mengevaluasi pengaruh variabel independen terhadap variabel dependen (Agus Tri Basuki, 2016).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Sampel

Dari total 64 pasien leiomioma uteri yang tercatat di RSI UNISMA periode 2022–2024, hanya 21 pasien memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 43 pasien dikeluarkan karena rekam medis tidak lengkap (terutama data usia menarche dan penggunaan kontrasepsi atau memiliki riwayat keganasan maupun lesi uterus lain yang dapat menjadi faktor perancu.

Pada **Tabel 1** menunjukkan dari 21 sampel terpilih, usia menarche <10 tahun ditemukan pada 14% pasien, 10–16 tahun pada 66%, dan >16 tahun pada 20%. Sebanyak 61% pasien menggunakan kontrasepsi hormonal dan 39% non-hormonal. Berdasarkan usia, 19% pasien berusia 20–39 tahun, 14% berusia 40–44 tahun, 23% berusia 45–50 tahun, dan 42% berusia >50 tahun.

Tabel 1.

Distribusi karakteristik pasien

Usia Menarche		
Rentang Usia Menarche	Frekuensi	Presentase (%)
< 10 tahun	3	14
10 – 16 tahun	14	66
> 16 tahun	4	20
Penggunaan Kontrasepsi		
Kontrasepsi	Frekuensi	Presentase
Hormonal	13	61
Non hormonal	8	39
Usia		
Rentang Usia	Frekuensi	Presentase
20-39 tahun	4	19
40-44 tahun	3	14
45-50 tahun	5	23
>50 tahun	9	42

Ekspresi RE α Berdasarkan Penggunaan Kontrasepsi dan Usia *Menarche* pada Jaringan Tersimpan Leiomioma Uteri Pasien RSI UNISMA

Ekspresi ER α pada jaringan leiomioma uteri arsip pasien RSI UNISMA dievaluasi melalui metode imunohistokimia menggunakan antibodi spesifik ER α . Prearat jaringan diperoleh dari blok parafin arsip yang disimpan di Departemen Patologi Anatomi RSI UNISMA, sehingga tidak dilakukan perekrutan pasien atau pengambilan sampel baru dalam penelitian ini.

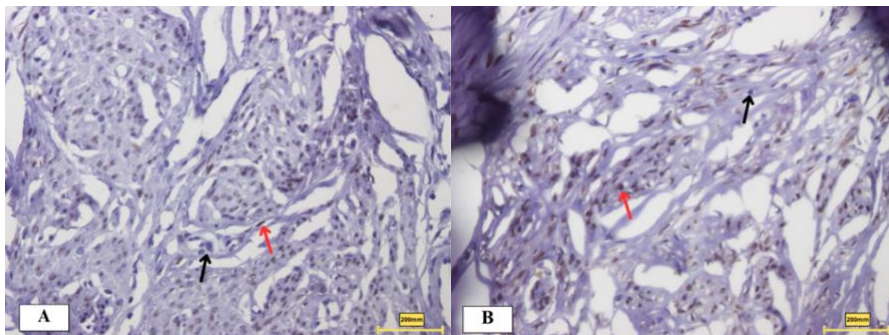
Terlihat pada **Tabel 2**, rata-rata ekspresi RE α berdasarkan penggunaan kontrasepsi pada 21 sampel adalah 40,1% $\pm$ 18,2%, dengan standar deviasi yang besar, mencerminkan variabilitas ekspresi RE α yang luas antarindividu. Selain itu, rata-rata usia *menarche* dari 21 pasien leiomioma uteri di RSI UNISMA adalah 13,29 $\pm$ 2,33 tahun, sedangkan rata-rata ekspresi RE α sebesar 40,62% $\pm$ 18,1%. Nilai standar deviasi yang relatif besar menunjukkan perbedaan ekspresi yang cukup besar antarindividu, baik pada usia *menarche* maupun ekspresi RE α .

Tabel 2.
Rerata Ekspresi RE α Berdasarkan Penggunaan Kontrasepsi dan Usia Menarche pada Jaringan Tersimpan Leiomioma Uteri Pasien RSI UNISMA

Variabel	n	Ekspresi RE α (%) Mean $\pm$ SD
Penggunaan kontrasepsi	21	40.10 $\pm$ 18.20
Usia <i>menarche</i>	21	40.62 $\pm$ 18.11

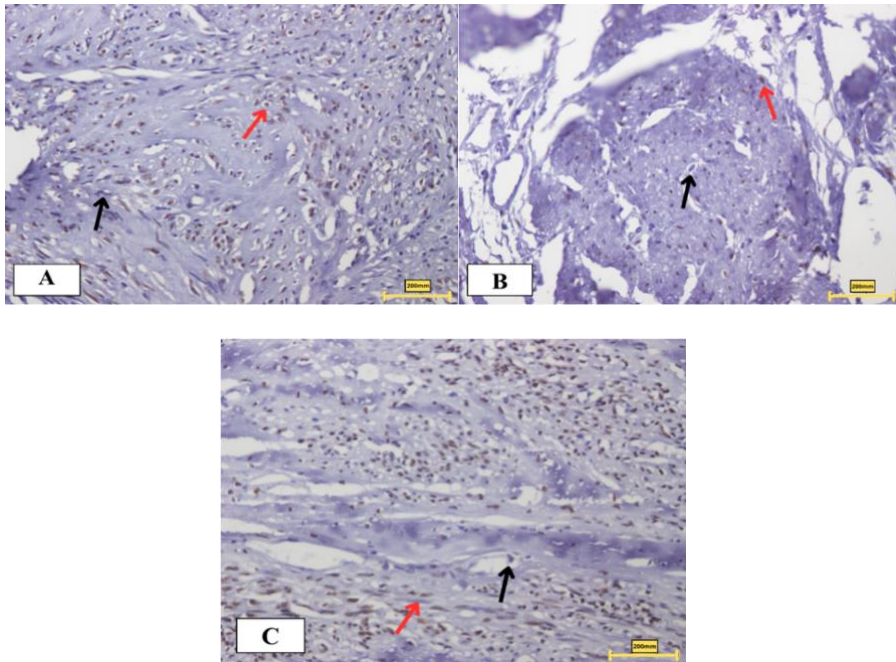
Keterangan: n: jumlah sampel. RE α : Reseptor Estrogen Alfa. Nilai *mean* menunjukkan rerata ekspresi RE α berdasarkan penggunaan kontrasepsi dan usia *menarche*.

Hasil pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi Estrogen Receptor Alpha pada jaringan tumor leiomioma uteri pasien RSI UNISMA disajikan pada **Gambar 1 dan 2** berikut.



Gambar 1. Ekspresi RE α pada jaringan tersimpan leiomioma uteri pasien RSI UNISMA berdasarkan penggunaan kontrasepsi (IHK, 400x).

Keterangan: **Gambar A** menunjukkan pewarnaan IHC pada spesimen dari pasien pengguna kontrasepsi hormonal. **Gambar B** menunjukkan pewarnaan IHC pada spesimen dari pasien pengguna kontrasepsi non-hormonal. Panah merah menunjukkan inti sel yang positif RE α , sedangkan panah hitam menunjukkan inti sel yang negatif RE α . Scale bar = 200 μ m.



Gambar 2. Ekspresi $ER\alpha$ pada jaringan tersimpan leiomioma uteri pasien RSI UNISMA berdasarkan usia menarche (IHK, 400x).

Keterangan: **Gambar A** menunjukkan pewarnaan IHC pada spesimen dari pasien dengan usia menarche < 10 tahun. **Gambar B** menunjukkan pewarnaan IHC pada spesimen dari pasien dengan usia menarche 10–16 tahun. **Gambar C** menunjukkan pewarnaan IHC pada spesimen dari pasien dengan usia menarche > 16 tahun. Panah merah menunjukkan inti sel yang positif $ER\alpha$, sedangkan panah hitam menunjukkan inti sel yang negatif $ER\alpha$. *Scale bar* = 200 μm .

Mengacu pada hasil uji regresi linier sederhana yang ditampilkan pada **Tabel 3**, penggunaan kontrasepsi tidak memiliki korelasi yang signifikan dengan ekspresi $ER\alpha$ ($p = 0,25$) dan hanya berkontribusi sebesar 6% ($R^2 = 0,06$). Temuan serupa juga terlihat pada variabel usia menarche tidak menunjukkan korelasi yang signifikan dengan ekspresi $ER\alpha$ ($p = 0,89$) dengan kontribusi hanya 1% ($R^2 = 0,01$), sementara 99% lainnya diperkirakan dipengaruhi oleh faktor lain. Hasil studi ini diketahui bahwa baik penggunaan kontrasepsi maupun usia menarche tidak berkorelasi secara signifikan terhadap ekspresi $ER\alpha$ pada jaringan leiomioma uteri pasien di RSI UNISMA

Tabel 3.
Hasil Analisis Regresi Linier Sederhana antara Usia Menarche dan Penggunaan Kontrasepsi dengan Ekspresi Reseptor Estrogen Alfa pada Jaringan Leiomioma Uteri Tersimpan Pasien RSI UNISMA

Kategori	Ekspresi RE α		
	Mean square	Sig	R Square (R ²)
Penggunaan Kontrasepsi	446.952	0.25	0.06
Usia Menarche	0.109	0.89	0.01

Keterangan: Analisis dilakukan menggunakan uji regresi linier sederhana dan menunjukkan hasil dengan nilai $p > 0.05$.

PEMBAHASAN

Karakteristik Penelitian

Penelitian ini menganalisis 21 sampel jaringan arsip pasien leiomioma uteri di RSI UNISMA periode 2022–2024 yang dipilih secara *purposive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Rata-rata usia pasien berada pada rentang 40–45 tahun, sesuai dengan kondisi fisiologis normal di mana leiomioma berkembang optimal pada masa reproduktif saat kadar hormon estrogen dan progesteron tinggi (Ciarmela, 2011). Hasil ini sejalan dengan temuan Ciarmela (2011) yang melaporkan peningkatan kejadian leiomioma uteri pada usia sekitar 40 tahun.

Sebagian besar pasien memiliki usia *menarche* 10–16 tahun, yang termasuk kategori normal. Temuan ini berbeda dengan penelitian oleh Qu (2023) yang melaporkan bahwa *menarche* pada usia lebih tua menurunkan risiko terjadinya leiomioma uteri (Qu, Chen, Guo, Liu, & Wang, 2023).

Sebagian besar peserta penelitian menggunakan kontrasepsi hormonal. Temuan ini sejalan dengan studi Zafar (2024) yang melaporkan bahwa penggunaan kontrasepsi hormonal secara signifikan berkaitan dengan peningkatan risiko perkembangan leiomioma uteri pada wanita pramenopause, dengan kemungkinan dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan pengguna kontrasepsi non-hormonal. Ketidakseimbangan hormon estrogen dan progesteron diduga menjadi pemicu proliferasi sel otot polos uterus (Zafar, 2024).

Korelasi Usia Menarche dengan Ekspresi Reseptor Estrogen Alfa pada Jaringan Tersimpan Leiomioma Uteri Pasien RSI UNISMA

Usia *menarche* merupakan usia terjadinya menstruasi pertama yang menandai peningkatan produksi hormon reproduksi, terutama estrogen, yang berperan penting dalam proliferasi sel, termasuk perkembangan leiomioma uteri melalui interaksi dengan RE α . Leiomioma uteri dikenal sebagai tumor jinak yang sensitif terhadap stimulasi estrogen dan memiliki ekspresi RE α yang tinggi (Asada, 2008; Nufra & Azimar, 2018). Pada jaringan uterus normal maupun leiomioma, RE α dapat mengaktifkan jalur protein kinase seperti MAPK dan

PDGF yang memicu proliferasi sel dan meningkatkan faktor pertumbuhan (Borahay, 2017). Aktivasi RE α juga dapat menekan ekspresi gen p53, yang berfungsi menghambat pertumbuhan tumor (Gao, 2002).

Paparan estrogen yang lebih lama, terutama pada uterus sejak menarche, diduga berkontribusi terhadap pertumbuhan leiomioma. Menarche dini (<10 tahun) mengakibatkan paparan estrogen lebih panjang sepanjang hidup, sehingga meningkatkan risiko leiomioma (Sparic, 2016). Dalam siklus ovulasi, fase luteal memicu peningkatan aktivitas mitosis di miometrium, sehingga semakin panjang riwayat ovulasi, semakin besar pula risiko perkembangan leiomioma (Kawaguchi, 1991).

Namun, temuan penelitian ini memperlihatkan tidak terdapat korelasi yang signifikan antara usia menarche dan ekspresi RE α pada jaringan leiomioma uteri di RSI UNISMA ($p > 0,05$). Variasi tingkat ekspresi RE α antar pasien mengindikasikan perbedaan sensitivitas sel terhadap estrogen. Perbedaan ini dapat dijelaskan oleh faktor lain di luar regulasi hormon, seperti mekanisme epigenetik. Asada (2008) melaporkan bahwa hipometilasi promotor gen ESR1, pengkode RE α , meningkatkan ekspresi reseptor di jaringan leiomioma, sehingga sel lebih responsif terhadap stimulasi estrogen dan mendorong proliferasi tumor (Asada, 2008; Lanata, Chung, & Criswell, 2018). Mekanisme ini berbeda dari beberapa kanker, seperti kanker mammae, prostat, dan kolon, di mana hipermetilasi promotor justru menekan ekspresi RE α (Ahuja, 1998; Lapidus, 1996; Li, 2000). Leiomioma uteri dengan demikian memiliki profil epigenetik khas yang berbeda dari tumor ganas. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa ekspresi ESR2, pengkode RE β , tetap aktif meskipun terjadi translokasi kromosom t(12;14) yang umum pada leiomioma, yang diduga juga dipengaruhi faktor epigenetik (Pedeutour, 1998).

Selain epigenetik, faktor metabolik seperti obesitas turut berperan dalam pertumbuhan leiomioma (Sun, 2019). Obesitas meningkatkan risiko leiomioma hingga 1,9 kali dibandingkan wanita dengan indeks massa tubuh normal (Sadia Afrin, Kirschen, & Borahay, 2023). Jaringan adiposa berfungsi mengonversi androstenedione menjadi estron melalui enzim aromatase, sehingga peningkatan lemak tubuh memicu produksi estrogen endogen yang lebih tinggi dan mendukung pertumbuhan leiomioma (Wallach & Azziz, 1989; Wong, 2016).

Obesitas juga menimbulkan inflamasi kronis yang memicu pelepasan sitokin seperti TNF- α , yang kemudian mengaktifasi jalur NF- κ B dan memengaruhi ekspresi serta aktivitas RE α (Kawai, 2021). Aktivasi NF- κ B oleh TNF- α sering disertai aktivasi jalur kinase, termasuk IKK α , MAPK/ERK, dan PI3K/AKT. Kinase-kinase ini dapat memfosforilasi residu penting pada domain AF-1 RE α , seperti Ser118 dan Ser167, yang meningkatkan kemampuan RE α berikatan dengan ko-aktivator seperti SRC-3 dan p300/CBP, sehingga reseptor tetap aktif meskipun kadar estrogen rendah (Frasor, 2015).

Dengan demikian, hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa selain faktor hormonal, regulasi ekspresi RE α pada leiomioma uteri juga dipengaruhi

oleh mekanisme epigenetik dan kondisi metabolik seperti obesitas, yang dapat mengubah aktivitas reseptor secara independen dari kadar estrogen.

Korelasi Penggunaan Kontrasepsi dengan Ekspresi Reseptor Estrogen Alfa pada Jaringan Tersimpan Leiomioma Uteri Pasien RSI UNISMA

Kontrasepsi hormonal bekerja dengan cara menekan produksi estrogen endogen. Hormon sintetis yang menyerupai estrogen mempertahankan kadar estrogen tetap tinggi secara konstan, yang melalui mekanisme *feedback negative* menghambat sekresi FSH dan LH. Akibatnya, pematangan folikel terhenti, ovulasi terhambat, dan menstruasi dapat tertunda atau tidak terjadi (Mawhinney & Thomas, 1971). Namun, kontrasepsi hormonal juga dapat menyebabkan perubahan kadar hormon dan ketidakseimbangan antara estrogen dan progesteron. Ketidakseimbangan ini dapat memicu proliferasi miometrium, mengingat estrogen merupakan hormon utama yang berperan dalam proliferasi sel dan perkembangan leiomioma uteri (Giovanny, 2023).

Beberapa penelitian melaporkan bahwa kontrasepsi hormonal, seperti implan progesteron, dapat meningkatkan ekspresi EGF dan Bcl-2 yang mendorong proliferasi sekaligus menurunkan apoptosis pada sel leiomioma (Kim & Sefton, 2012; Maruo, 2000). Demikian pula, kontrasepsi kombinasi estrogen–progesteron terbukti dapat merangsang pertumbuhan leiomioma. Yu (2010) menemukan bahwa estrogen eksogen mampu menginduksi ekspresi mRNA IGF-1 dan mengaktifkan fosforilasi MAPK dan AKT melalui interaksi silang antara RE dan IGF-IR pada kultur sel leiomioma, sehingga menstimulasi proliferasi (Yu, 2010). Sebaliknya, kontrasepsi non-hormonal seperti IUD bekerja secara lokal tanpa memengaruhi sistem endokrin. Ion tembaga pada IUD memicu respons inflamasi lokal yang menurunkan ekspresi reseptor estrogen dan progesteron. Proses inflamasi ini menghasilkan sitokin seperti TNF- α dan IL- β yang mengaktifkan NF- κ B, sehingga menekan transkripsi ESR1 dan menurunkan ekspresi RE α (Diep, 2022; Guleria, 2004; Kamal & Hafez, 2013).

Namun, temuan penelitian ini memperlihatkan tidak terdapat korelasi yang signifikan penggunaan kontrasepsi tidak berhubungan signifikan dengan ekspresi ER α pada jaringan leiomioma uteri pasien RSI UNISMA ($p > 0,05$). Variasi ekspresi antar pasien menunjukkan adanya perbedaan sensitivitas terhadap estrogen. Salah satu penjelasan yang mungkin adalah tingginya aktivitas aromatase P450 intratumoral, yang memungkinkan leiomioma mengonversi androgen menjadi estrogen lokal secara mandiri (Moravek & Bulun, 2015). Estrogen lokal ini dapat terus mengaktifkan RE α meskipun kadar estrogen sistemik telah ditekan oleh kontrasepsi hormonal (Donnez & Dolmans, 2016). Aktivasi RE α melalui ikatan dengan estradiol (E2) menginduksi dimerisasi, translokasi ke dalam inti sel, dan pengikatan pada elemen respons estrogen (ERE) DNA, sehingga mengatur transkripsi gen-gen yang terlibat dalam proliferasi, angiogenesis, dan diferensiasi (Applanat, 2008; Zhou, 2013).

Ketidaksesuaian antara temuan penelitian ini dan teori sebelumnya dapat dijelaskan oleh keterbatasan data rekam medis yang tidak mencakup faktor-faktor seperti kadar estrogen endogen, status metabolik, atau profil molekuler pasien. Faktor teknis seperti lamanya penyimpanan jaringan dalam blok parafin juga dapat memengaruhi kualitas pewarnaan dan deteksi antigen. Kim (2023) melaporkan bahwa ekspresi RE dan RP pada jaringan FFPE dapat menurun secara signifikan akibat degradasi protein yang disebabkan kelembapan dan suhu penyimpanan (Kim, 2023). Kondisi lingkungan di Indonesia dengan kelembapan tinggi (60–90%) dan suhu ruangan yang melebihi rentang penyimpanan yang disarankan (15–25 °C) dapat semakin menurunkan kualitas jaringan (Blind, 2008; Xie, 2011).

Selain itu, penelitian ini menggunakan metode purposive sampling pada populasi terbatas dari satu rumah sakit dalam periode tertentu, sehingga hasilnya mungkin belum sepenuhnya mewakili seluruh populasi perempuan dengan leiomioma uteri. Meskipun demikian, penelitian ini memberikan data awal mengenai hubungan usia menarche dan penggunaan kontrasepsi dengan ekspresi RE α pada jaringan leiomioma uteri pasien RSI UNISMA. Penelitian di masa mendatang dengan jumlah sampel yang lebih besar, desain multi-senter, serta mempertimbangkan faktor hormonal, metabolik, dan molekuler diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif dan representatif.

KESIMPULAN

Melalui temuan dan pembahasan dalam penelitian ini, diperoleh kesimpulan bahwa:

- Usia menarche tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan ekspresi RE α pada jaringan tersimpan leiomioma uteri pasien RSI UNISMA.
- Penggunaan kontrasepsi juga tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan ekspresi RE α pada jaringan tersimpan leiomioma uteri pasien RSI UNISMA

Saran

Berdasarkan data yang didapat, untuk meningkatkan serta mengembangkan lebih lanjut penelitian, maka disarankan:

- Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menilai faktor risiko lain yang berpotensi memengaruhi ekspresi ER α pada pasien leiomioma uteri.
- Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih besar agar hasilnya diperoleh dapat mewakili populasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada RSI UNISMA, Rumah Sakit Saiful Anwar, dan Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) Fakultas Kedokteran UNISMA atas dukungan serta pendanaan penelitian yang diberikan. Ucapan terima kasih juga ditujukan kepada seluruh anggota tim peneliti atas kontribusi penting mereka dalam keberhasilan penyelesaian penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Agus Tri Basuki. (2016). *Analisis Regresi Dalam Penelitian Ekonomi & Bisnis*. Jakarta: Raja Grafindo Persada.
- Ahuja, N., & Pierre, J. (2000). Aging, methylation and cancer. *Histology and Histopathology*, 15(3), 835–842. <https://doi.org/10.14670/hh-15.835>
- Applanat, M. P., Buteau-Lozano, H., Herve, M. A., & Armelle Corpet. (2008). Vascular Endothelial Growth Factor Is a Target Gene for Estrogen Receptor and Contributes to Breast Cancer Progression. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 437–444. https://doi.org/10.1007/978-0-387-69080-3_42
- Asada, H., Yamagata, Y., Taketani, T., Matsuoka, A., Tamura, H., Hattori, N., ... Sugino, N. (2008). Potential link between estrogen receptor- gene hypomethylation and uterine fibroid formation. *Molecular Human Reproduction*, 14(9), 539–545. <https://doi.org/10.1093/molehr/gan045>
- Barjon, K., & Mikhail, L. N. (2023). Uterine Leiomyomata (Fibroids). Retrieved from PubMed website: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546680/>
- Blind, C., Koepenik, A., Pacyna-Gengelbach, M., Fernahl, G., Deutschmann, N., Dietel, M., Krenn, V., et al. (2008). Antigenicity testing by immunohistochemistry after tissue oxidation. *Journal of Clinical Pathology*, 61(1), 79–83. Retrieved May 4, 2021, from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17412873/>
- Borahay, M. A., Asoglu, M. R., Mas, A., Adam, S., Kilic, G. S., & Al-Hendy, A. (2017). Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Reproductive Sciences*, 24(9), 1235–1244. <https://doi.org/10.1177/1933719116678686>
- Ciarmela, P., Islam, Md. S., Reis, F. M., Gray, P. C., Bloise, E., Petraglia, F., Vale, W., et al. (2011). Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Human Reproduction Update*, 17(6), 772–790.
- Dahlman-Wright, K., Cavailles, V., Fuqua, S. A., Jordan, V. C., Katzenellenbogen, J. A., Korach, K. S., ... Gustafsson, J.-A. (2006). International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen

- receptors. *Pharmacological Reviews*, 58(4), 773–781.
<https://doi.org/10.1124/pr.58.4.8>
- Diep, S., Maddukuri, M., Yamauchi, S., Geshow, G., & Delk, N. A. (2022). Interleukin-1 and Nuclear Factor Kappa B Signaling Promote Breast Cancer Progression and Treatment Resistance. *Cells*, 11(10), 1673.
<https://doi.org/10.3390/cells11101673>
- Donnez, J., & Dolmans, M.-M. (2016). Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reproduction Update*, 22(6), 665–686.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmw023>
- Emokpae, M. A., & Brown, S. I. (2021). Effects of lifestyle factors on fertility: practical recommendations for modification. *Reproduction and Fertility*, 2(1), R13–R26. <https://doi.org/10.1530/RAF-20-0046>
- Franco Lumachi, Ermani, M., Marino, F., Cristofaro, L. D., Tombolan, V., Brunello, A., Roma, A., & Basso, U. (2008). Relationship between oral contraceptive therapy and estrogen receptor status in patients with breast cancer. *Anticancer Research*, 28(1B), 491–493.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18383890/>
- Frasor, J., El-Shennawy, L., Stender, J. D., & Kastrati, I. (2015). NFκB affects estrogen receptor expression and activity in breast cancer through multiple mechanisms. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 418, 235–239. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.09.013>
- Gao, Z., Matsuo, H., Nakago, S., Kurachi, O., & Maruo, T. (2002). p53 Tumor Suppressor Protein Content in Human Uterine Leiomyomas and Its Down-Regulation by 17β-Estradiol. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(8), 3915–3920.
<https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8711>
- Giovanny, E., Simatupang, H., Aulia, R., Fakultas, K., Universitas, P., Raya, U., ... Amirudinda. (2023). Uterine leiomyoma: Analysis of Clinical Manifestation and Different Risk Factors in Women of Reproductive Age at Siloam Hospitals Manado. *Health Information : Jurnal Penelitian*, 15(2).
- Guleria, K., Agarwal, N., Mishra, K., Gulati, R., & Mehendiratta, A. (2004). Evaluation of endometrial steroid receptors and cell mitotic activity in women using copper intrauterine device: Can Cu-T prevent endometrial cancer? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 30(3), 181–187. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2004.00182.x>
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2014). *Guyton and Hall textbook of medical physiology* (13th ed.). Elsevier.
- Kamal, E. M., & Hafez, A. M. (2013). Effect of copper intrauterine device vs. injectable contraceptive on serum hormone levels and cell mitotic activity in endometrium. *Middle East Fertility Society Journal*, 18(3), 142–146. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2013.04.009>
- Kawaguchi, K., Fujii, S., Konishi, I., Iwai, T., Nanbu, Y., Nonogaki, H., ... Mori, T. (1991). Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors,

- progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Archiv a Pathological Anatomy and Histopathology*, 419(4), 309–315.
<https://doi.org/10.1007/bf01606522>
- Kawai, T., Autieri, M. V., & Scalia, R. (2021). Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 320(3), C375–C391
- Kim, J. J., & Sefton, E. C. (2012). The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 358(2), 223–231.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.044>
- Kim, K., Ylaya, K., Perry, C., Lee, M.-Y., Kim, J. W., Chung, J.-Y., & Hewitt, S. M. (2023). Quality Assessment of Proteins and RNA Following Storage in Archival Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Human Breast Cancer Tissue Microarray Sections. *Biopreservation and biobanking*, 21(5), 493–503. United States. Retrieved from
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36264172/>
- Lanata, C. M., Chung, S. A., & Criswell, L. A. (2018). DNA methylation 101: what is important to know about DNA methylation and its role in SLE risk and disease heterogeneity. *Lupus Science & Medicine*, 5(1), e000285. Retrieved from
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6069928/>
- Lapidus, R. G., Ferguson, A. T., Ottaviano, Y. L., Parl, F. F., Smith, H. S., Weitzman, S. A., Baylin, S. B., Pierre, J., & Davidson, N. E. (1996). Methylation of estrogen and progesterone receptor gene 5' CpG islands correlates with lack of estrogen and progesterone receptor gene expression in breast tumors. *PubMed*, 2(5), 805–810.
- Li, L., Lee, K.-M., Han, W., Choi, J.-Y., Lee, J.-Y., Kang, G. H., Park, S. K., Noh, D.-Y., Yoo, K.-Y., & Kang, D. (2010). Estrogen and progesterone receptor status affect genome-wide DNA methylation profile in breast cancer. *Human Molecular Genetics*, 19(21), 4273–4277.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddq351>
- Lou, Z., Huang, Y., Li, S., Luo, Z., Li, C., Chu, K., ... Zhou, J. (2023). Global, regional, and national time trends in incidence, prevalence, years lived with disability for uterine fibroids, 1990–2019: an age-period-cohort analysis for the global burden of disease 2019 study. *BMC Public Health*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15765-x>
- Łukasz Fuławka, & Agnieszka Hałoń. (2016). Proliferation Index Evaluation in Breast Cancer Using ImageJ and ImmunoRatio Applications. *PubMed*, 36(8), 3965–72. National Institutes of Health.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27466501/>
- Maruo, T. (2000). Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids*, 65(10-11), 585–592.
[https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(00\)00171-9](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(00)00171-9)

- Mawhinney, M. G., & Thomas, J. A. (1971). How The Oral Contraceptives Work. *Journal of School Health*, 41(9), 501–505. <https://doi.org/10.1111/j.1746-1561.1971.tb05159.x>
- Meilani, N. S., Mansoer, F. A. F., Nur, I. M., Argadiredja, D. S., & Widjajanegara, H. (2020). Hubungan Usia dan Paritas dengan Kejadian Mioma Uteri di RSUD Al-Ihsan Provinsi Jawa Barat Tahun 2017. *Jurnal Integrasi Kesehatan & Sains*, 2(1), 18–21. <https://doi.org/10.29313/jiks.v2i1.4346>
- Meyerholz, D. K., & Beck, A. P. (2018). Principles and approaches for reproducible scoring of tissue stains in research. *Laboratory Investigation*, 98(7), 844–855. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0057-0>
- Moravek, M. B., & Bulun, S. E. (2015). Endocrinology of uterine fibroids. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 27(4), 276–283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26107781/>
- Nufra, Y. A., & Azimar, A. (2018). Hubungan Faktor Risiko dengan Kejadian Leiomioma Uteri di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *Journal of Healthcare Technology and Medicine*. <https://doi.org/10.33143/jhtm.v4i2.217>
- Pedeutour, F., Quade, B. J., Weremowicz, S., Dal Cin, P., Ali, S., & Morton, C. C. (1998). Localization and expression of the human estrogen receptor beta gene in uterine leiomyomata. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 23(4), 361–366. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2264\(199812\)23:4%3C361::aid-gcc12%3E3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2264(199812)23:4%3C361::aid-gcc12%3E3.0.co;2-4)
- Qu, Y., Chen, L., Guo, S., Liu, Y., & Wang, H. (2023). Genetic liability to multiple factors and uterine leiomyoma risk: a Mendelian randomization study. *Frontiers in Endocrinology*, 14. Frontiers Media.
- Quzwain, F., Effendi, Y. S., Hernowo, B. S., *et al.* (2016). Imunoekspresi ER- α , PR, Wnt5a, dan HMGA2 pada Berbagai Gradasi Tumor Filodes Payudara. *GMHC*. <https://ejournal.unisba.ac.id/index.php/gmhc/article/view/1820>
- Retnaningsih, D., Wulandari, P., & Afriana, V. H. (2018). Kesiapan Menghadapi Menarche dengan Tingkat Kecemasan pada Anak Usia Sekolah. *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, 57–64. <https://doi.org/10.34035/jk.v9i1.260>
- Sadia Afrin, Kirschen, G. W., & Borahay, M. A. (2023). Obesity Contributes to Transformation of Myometrial Stem-Cell Niche to Leiomyoma via Inducing Oxidative Stress, DNA Damage, Proliferation, and Extracellular Matrix Deposition. *Genes*, 14(8), 1625–1625. <https://doi.org/10.3390/genes14081625>
- Sharma MD, P., & Alavi MD, A. (2015). *Estrogen Receptor - an overview | ScienceDirect Topics*. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/estrogen-receptor>

- Smith, D., Neu-Baker, N. M., Eastlake, A. C., Zurbenko, I. G., & Brenner, S. A. (2021). Evaluation of classification methods for identifying multiwalled carbon nanotubes collected on mixed cellulose ester filter media. *Journal of Microscopy*, 283(2), 102–116. <https://doi.org/10.1111/jmi.13012>
- Sparic, R., Mirkovic, L., Malvasi, A., & Tinelli, A. (2016). Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *International Journal of Fertility & Sterility*, 9(4), 424–435. Retrieved from <https://doi.org/10.22074/ijfs.2015.4599>
- Sun, K., Xie, Y., Zhao, N., & Li, Z. (2019). A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 18(1). <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7575>
- Suvarna, K. S., Layton, C., & Bancroft, J. D. (2019). *Bancroft's theory and practice of histological techniques* (8th ed.). Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/book/9780702068874/bancrofts-theory-and-practice-of-histological-techniques>
- Wallach, E. E., & Azziz, R. (1989). Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertility and Sterility*, 52(5), 703–725. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)61020-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)61020-8)
- Wong, J. Y. Y., Gold, E. B., Johnson, W. O., & Lee, J. S. (2016). Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(1), 123–130. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2935>
- Xie, R., Chung, J.-Y., Ylaya, K., Williams, R. L., Guerrero, N., Nakatsuka, N., Badie, C., et al. (2011). Factors Influencing the Degradation of Archival Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Sections. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 59(4), 356–365. <https://doi.org/10.1369/0022155411398>
- Yu, L., Moore, A., & Dixon, D. (2010). Receptor Tyrosine Kinases and Their Hormonal Regulation in Uterine Leiomyoma. *Seminars in Reproductive Medicine*, 28(03), 250–259. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1251482>
- Zafar, A., Khursheed, A., Yousaf, A., Muzafar, S., Yasin, T., Naz, S., ... Khan, Y. (2024). *Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology* LONG-TERM EFFECTS OF ORAL CONTRACEPTIVES ON LEIOMYOMA DEVELOPMENT IN PRE-MENOPAUSAL WOMEN. 31(10), 94–101. <https://doi.org/10.53555/ca8xd296>
- Zhou, W., Wang, G., Li, B., Qu, J., & Zhang, Y. (2021). LncRNA APTR Promotes Uterine Leiomyoma Cell Proliferation by Targeting ER α to Activate the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Frontiers in Oncology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.536346>
- Zhou, Z., Qiao, J. X., Shetty, A., Wu, G., Huang, Y., Davidson, N. E., & Wan, Y. (2013). RETRACTED ARTICLE: Regulation of estrogen receptor signaling in breast carcinogenesis and breast cancer therapy. *Cellular*

and Molecular Life Sciences, 71(8), 1549–1549.
<https://doi.org/10.1007/s00018-013-1376-3>

