

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI RESEPTOR
ESTROGEN ALFA DAN PROGESTERON JARINGAN
EPITEL DENGAN JUMLAH TUMOR PASIEN
FIBROADENOMA MAMMAE DI RSI UNISMA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

DEWI FAUZA RIZKIYAH

22101101044

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

2025

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI RESEPTOR
ESTROGEN ALFA DAN PROGESTERON JARINGAN
EPITEL DENGAN JUMLAH TUMOR PASIEN
FIBROADENOMA MAMMAE DI RSI UNISMA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

DEWI FAUZA RIZKIYAH

22101101044

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2025

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI RESEPTOR
ESTROGEN ALFA DAN PROGESTERON JARINGAN
EPITEL DENGAN JUMLAH TUMOR PASIEN
FIBROADENOMA MAMMAE DI RSI UNISMA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

DEWI FAUZA RIZKIYAH

22101101044

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM MALANG

TAHUN 2025

RINGKASAN

Dewi Fauza Rizkiyah, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Juli 2025. Hubungan antara Ekspresi Reseptor Estrogen Alfa dan Progesteron Jaringan Epitel dengan Jumlah Tumor Pasien *Fibroadenoma Mammæ* di RSI UNISMA. Pembimbing 1: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes. Pembimbing 2: dr. Aris Rosidah, Sp. PA., M.Biomed.

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)

SUMMARY

Dewi Fauza Rizkiyah, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, July 2025. The Expression of Estrogen Receptor Alpha (ER- α) and Progesterone Receptor (PR) in Epithelial Tissue are not Associated with The Number of Tumors in *Fibroadenoma Mammæ* (FAM) Patients at RSI UNISMA. Supervisor 1: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes. Supervisor 2: dr. Aris Rosidah, Sp.PA., M.Biomed.

Background: 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.

Method: 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 ($p < 0.05$).

Result: 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.

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

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Fibroadenoma mammae merupakan neoplasma jinak jaringan *mammae* yang mempunyai karakteristik khas berupa massa atau tumor dengan jumlah tunggal atau multipel, konsistensi padat kenyal, tidak menimbulkan nyeri, dan dapat digerakkan (Ramdhani *et al.*, 2024). Neoplasma ini sering menjadi perhatian di Indonesia karena prevalensinya yang tinggi pada kalangan wanita, terutama pada usia remaja dan dewasa muda (Gultom *et al.*, 2021). Namun, secara epidemiologi data tentang 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), tercatat sebanyak 28.910 kasus neoplasma *mammae* pada wanita usia 30 hingga 50 tahun dalam tahun 2019. Di Jawa Timur berdasarkan data Dinas Kesehatan (2023, 2024) terjadi 2.477 kasus neoplasma *mammae* pada tahun 2022, dengan 67 kasus di Kabupaten Malang dan 112 kasus di Kota Malang. Pada tahun 2023, jumlah ini meningkat menjadi 2.690 kasus, dengan 73 kasus di Kabupaten Malang dan 237 kasus di Kota Malang.

Fibroadenoma mammae berasal dari proliferasi jaringan ikat stroma dan epitel yang seringkali dikaitkan dengan ketidakseimbangan reseptor estrogen (RE) dan reseptor progesteron (RP) akibat sensitivitas dari hormon estrogen dan progesteron (Puraya, 2021). Aktivasi reseptor estrogen alfa (RE- α) oleh hormon estrogen dapat meningkatkan ekspresi faktor pertumbuhan seperti *Epidermal Growth Factor* (EGF) dan *Transforming Growth Factor- α* (TGF- α) yang

merangsang proliferasi sel epitel dalam jaringan *mammae*. Pada waktu bersamaan, tingginya estrogen juga dapat menghambat apoptosis melalui peningkatan ekspresi Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*), sebuah protein anti-apoptotik yang menyebabkan akumulasi sel epitel dalam jaringan *mammae*. Selain itu, estrogen juga dapat meningkatkan angiogenesis yang dapat memberikan suplai oksigen dan nutrisi yang lebih besar ke jaringan epitel *mammae* untuk mendukung pertumbuhan tumor FAM yang ada atau memicu pembentukan tumor baru (Ciardiello *et al.*, 1991; Kawiak *et al.*, 2021; Boudreau *et al.*, 2003). Sedangkan pada progesteron, pada penelitian Tomagola *et al.* (2024) menjelaskan bahwa ketidakseimbangan atau sensitivitas terhadap progesteron pada sel epitel menyebabkan gangguan differensiasi dalam membentuk struktur kelenjar *mammae* yang lebih kompleks sehingga mendukung pertumbuhan neoplasma atau FAM. Progesteron melalui sinyal parakrin dapat mendorong perluasan sel neoplasma dalam glandula *mammae* sehingga terbentuk FAM dengan tumor multipel (Briskin dan Scabia, 2020).

Secara psikologis, kehadiran banyak tumor di *mammae* dapat menimbulkan perasaan cemas, stres, dan gangguan citra tubuh, terutama pada wanita muda yang sedang mengalami perkembangan emosional penting (Hakkak *et al.*, 2024). Fibroadenoma *mammae* dengan tumor multipel sering kali menyebabkan rasa tidak nyaman dan perubahan bentuk *mammae* yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari. Pasien dengan banyak tumor ini juga lebih memungkinkan menjalani prosedur medis berulang, seperti biopsi atau pembedahan yang dapat meningkatkan risiko komplikasi dan memperburuk kondisi fisik serta emosional (Patocskai, 2018).

Sebuah studi kohort oleh Nassar *et al.* (2016) menjelaskan bahwa penderita FAM kompleks memiliki risiko kanker *mammae* yang kurang lebih sama dengan penderita penyakit jinak *mammae* lainnya. *Fibroadenoma mammae* kompleks adalah jenis FAM yang ditandai dengan adanya fitur histologis seperti kista, *sclerosing adenosis*, kalsifikasi epitel, atau perubahan apokrin papiler. *Fibroadenoma mammae* kompleks yang disertai dengan perubahan histologis seperti *proliferative disease without atypia* atau *atypical hyperplasia* dapat meningkatkan kemungkinan jaringan menjadi ganas.

Penelitian lain sebelumnya yang dilakukan oleh Branchini *et al.* (2009) ditemukan bahwa tingkat protein RP- α dan RP- β lebih tinggi pada FAM dibandingkan jaringan normal, sementara ekspresi RP- α tidak menunjukkan perbedaan signifikan. Hasil ini mengindikasikan bahwa RP dapat berperan dalam proliferasi jaringan *mammae* yang membentuk FAM. Penelitian lain oleh Ramala *et al.* (2023) keberadaan RE dan RP menunjukkan bahwa FAM merespons pengaruh hormonal terutama estrogen dan progesteron. Fluktuasi kedua hormon tersebut yang terjadi selama siklus menstruasi atau kehamilan dapat mempengaruhi karakteristik FAM seperti jumlah tumor. Namun, sebagian besar literatur tersebut berasal dari jurnal luar negeri sehingga kurang mewakili populasi lokal dan karakteristik dari pasien di wilayah Indonesia. Dengan demikian, penelitian ini dilakukan untuk mengatasi kekosongan data tersebut melalui analisis hubungan antara ekspresi RE- α dan RP jaringan epitel FAM dengan jumlah tumor pasien FAM di Rumah Sakit Islam Universitas Islam Malang (RSI UNISMA). Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat memberikan kontribusi informasi yang lebih sesuai dengan karakteristik populasi lokal serta memperluas pemahaman mengenai

patomekanisme FAM dan implikasinya terhadap penatalaksanaan klinis pasien secara lebih optimal.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah penelitian yang diangkat pada pohon penelitian sebagai berikut ini:

1. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi Reseptor Estrogen Alfa (RE- α) jaringan epitel dengan jumlah tumor pasien FAM di RSI UNISMA?
2. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi Reseptor Progesteron (RP) jaringan epitel dengan jumlah tumor pasien FAM di RSI UNISMA?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi Reseptor Estrogen Alfa (RE- α) jaringan epitel dengan jumlah tumor pasien FAM di RSI UNISMA.
2. Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi Reseptor Progesteron (RP) jaringan epitel dengan jumlah tumor pasien FAM di RSI UNISMA.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teori

Penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan teori untuk mengetahui hubungan antara ekspresi RE- α dan RP jaringan epitel dengan jumlah tumor FAM sebagai ilmu pengetahuan baru RSI UNISMA.

BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat keterkaitan yang signifikan antara ekspresi RE- α maupun RP pada jaringan epitel dengan jumlah tumor pasien FAM di RSI UNISMA. Jumlah tumor pada FAM kemungkinan tidak hanya dipengaruhi oleh ekspresi reseptor hormonal, melainkan turut dipengaruhi oleh berbagai faktor lain.

7.2 Saran

Saran dalam penelitian ini adalah agar studi selanjutnya dilakukan dengan pendekatan yang lebih komprehensif, yaitu dengan mengevaluasi ekspresi RE- α dan RP pada seluruh tumor yang dimiliki pasien FAM multipel untuk mengatasi keterbatasan akibat heterogenitas ekspresi antar tumor. Selain itu, perlu ditambahkan analisis kadar hormon estrogen dan progesteron dalam serum, serta pengkajian faktor genetik, metabolik, dan fisiologis pasien, guna memperoleh pemahaman yang lebih utuh terkait mekanisme yang mempengaruhi jumlah tumor pada FAM.

DAFTAR PUSTAKA

- Adaming, S., Lutfiyati, A. (2022). Gambaran Tingkat Pengetahuan tentang Fibroadenoma Mammae (FAM) dan Perilaku SADARI pada Wanita Usia Subur (WUS). *Jurnal Profesi Kesehatan Masyarakat*, 3(2), 101-110.
- Ajmal, M. K. (2022). *Breast Fibroadenoma*. Retrieved September 27, 2024, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535345/>
- Alini, A., & Widya, L. (2018). Faktor faktor yang menyebabkan kejadian fibroadenoma mammae (FAM) pada pasien wanita yang berkunjung di poliklinik spesialis bedah umum RSUD Bengkalis. *Jurnal Ners*, 2(1).
- Artini, B., Widari, N., Safira, R. (2021). Pengaruh Pendidikan Kesehatan tentang Fibroadenoma Mammae (FAM) terhadap Perilaku SADARI pada Remaja Putri. *Jurnal Kebidanan*, 10(2), 23-32.
- Aron, D.C, dan Findling, J.W. (1997). Hypothalamus & pituitary. In Francis S.G and Gordon J.S (eds), *Basic and Clinical Endocrinology*. 5th Ed. London Prentice-Hall International Inc.
- 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
- Branchini G, S. L. (2009). Progesterone receptors A and B and estrogen receptor alpha expression in normal breast tissue and fibroadenomas. *Endocrine*, 35(3), 59-66.

- 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.
- Boudreau, N. dan Myers, C. (2003). Breast cancer-induced angiogenesis: multiple mechanisms and the role of the microenvironment. *Breast Cancer Research*, 5(3), 140-142.
- 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
- Chen, B., Ye, P., Chen, Y., Liu, T. (2020). Involvement of the Estrogen and Progesterone Axis in Cancer Stemness: Elucidating Molecular Mechanisms and Clinical Significance. *Frontiers in Oncology*. (10) 1657.
- Chen Z, Zhang Y, Li W, Gao C, Huang F, Cheng L, Jin M, Xu X, Huang J. (2023). Single cell profiling of female breast fibroadenoma reveals distinct epithelial cell compositions and therapeutic targets. *Nature Communications*. 16,14(1):3469
- Cheng, C.L., Md Nasir, N.D., Ng, G.J.Z. et al. (2022). "Artificial Intelligence Modelling in Differentiating Core Biopsies of Fibroadenoma From Phyllodes Tumor." *Lab Invest*, 102: 245-252.
- Choridah, L., Rahmah, A. U., Nugraheni, R. R. T., & Rahmawati, Y. (2017). Polimorfisme gen ESR1 PvuII dan XbaI serta hubungannya dengan densitas payudara pada perempuan usia subur. *Berkala Ilmu Kedokteran*, 49(3), 202–209.

Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur. (2023). Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun 2022.

Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur. (2024). Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun 2023.

Drake, R. L., Vogl, A. W., & Mitchell, A. W. M. (2012). *Gray's Basic Anatomy: With Student Consul Online Access* (International ed.). Elsevier Health Sciences.

Erna, S., dan Eddy, S. (2014). Peran Estrogen dan Progesteron terhadap Kanker Payudara. *Jurnal Biomedik*, 6(3), 141-148

Eroschenko, V.P., (1996). *Di Fiore's Atlas of Histology with Functional Correlations*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer.

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.

Greenberg, R., Skornick, Y., and Kaplan, O. (1998). "Management of Breast Fibroadenoma." *JGIM* 13: 641-645.

Gronowski, A.M dan Landau-Levine,M. (1999). Reproductive endocrine fuction. In Carl, A.B dan Edward, R.A (eds), *The textbook of Clinical Chemistry*. (3 rd Ed). Philadelphia: WB. Saunders Company.

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

Gultom, F. L., Widyadhari, G., & Gogy, Y. N. (2021). Profil Penderita Dengan Tumor Payudara Yang Dibiopsi Di Rumah Sakit Siloam MRCCC Semanggi Pada Tahun 2017 2018. *Jurnal Kedokteran Universitas Palangka Raya*, 9(2), 1342–1346.

Guyton, A.C. & Hall, J.E., (1997). *Textbook of Medical Physiology*. (9th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company.

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.

Huppert, L. A., Gumusay, O., Idossa, D., & Rugo, H. S. (2023). Systemic therapy for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early stage and metastatic breast cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*.

Im, C. J., Miller, A., Balassanian, R., & Mukhtar, R. A. (2021). Early onset, multiple, bilateral fibroadenomas of the breast: a case report. *BMC Women's Health*, 21(1), 170.

Inwald, E. C., Koller, M., Klinkhammer-Schalke., et al. (2015). 4-IHC classification of breast cancer subtypes in a large cohort of a clinical cancer registry: Use in clinical routine for therapeutic decisions and its effect on survival. *Breast Cancer Research and Treatment*, 658.

- Isa, A. (2019). Gambaran Karakteristik Penderita Fibroadenoma mammae di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Prof. Dr. W.Z Johannes Kupang pada Tahun 2017-2018. *Karya Tulis Ilmiah Politeknik Kesehatan Kemenkes Kupang*.
- Jesica, F., Hayu, R., Meysetri, F., dan Nurhasanah, A. (2022). Hubungan Riwayat Keluarga dan Konsumsi Junk Food dengan Kejadian Fibroadenoma Mammae (FAM) di RSUD dr. Hanafiah SM Batusangkar. *Jurnal Kesehatan Medika Saintika*, 13(1): 134-140.
- Kabiraj, A., Khaitan, T., dan Bhattacharya. (2015). Principle and Techniques of Immunohistochemistry - Review. *International Journal of Biological and Medical Research*, 6(3), 5204-5205.
- Kallergi, G., Markomanolaki¹. H., Giannoukaraki, V., Papadaki, M., Strati, A., Lianidou, E., Georgoulis, V., Mavroudis, D., dan Agelaki, S. (2009). Hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor expression in circulating tumor cells of breast cancer patients. *Breast Cancer Research*, 11(6): 1-4
- Karagulle E, Turk E, Erinanc OH, Moray G. (2014). Giant fibroadenoma growing rapidly during pregnancy. *Iran Red Crescent Med J*. 16(8):e9531.
- Kaushik, D. A. (2019). Cytomorphological Spectrum of Breast Lesion in Kumaon Region. *Journal of Medical Science And clinical Research*, 7(4), 865–869.
- Kemenkes RI. 2020. *Profil Kesehatan Indoensia*. Jakarta.

- Khanbai, M., dan Dobrashia, R. (2017). Ultrasound Can Accurately Diagnose Fibroadenomas in Women Less Than 35 Years. *International Journal of Radiology and Imaging Technology*, 3(2): 3.
- Kim, K., Ylaya, K., Perry, C., Lee, M.-Y., Kim, J. W., Chung, J.-Y., & Hewitt, S. M. (2022). Quality Assessment of Proteins and RNA Following Storage in Archival Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Human Breast Cancer Tissue Microarray Sections. *Biopreservation and Biobanking*.
<https://doi.org/10.1089/bio.2022.0090>
- Kumar, V. A. (2013). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (9th ed.). Elsevier Saunders.
- Kawiak, A., & Kostecka, A. (2022). Regulation of Bcl-2 Family Proteins in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer and Their Implications in Endocrine Therapy. *Cancers*, 14(2), 279.
- Loke, B., Nasir, N., Thike, A., Lee, J. (2018). Genetics and Genomics of Breast Fibroadenomas. *Journal Clinical Pathology*. 71: 381-387.
- Lu, J. Z. (2023). Clinical study on single-port endoscopic resection via a gasless transaxillary approach in the treatment of breast fibroadenoma in adolescents. *BMC Surgery*, 23(279).
- Mansour S, K. R. (2022). Discrimination between Phyllodes Tumor and Fibroadenoma: Does Artificial Intelligence-aided Mammograms Have an Impact? *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*.
- Mesakh, B. B. (2023). Fibroadenoma Mammae: Prevensi Berdasarkan Karakteristik dan Faktor Risiko. *Jurnal Kedokteran Meditek*, 30(1), 45–52.

Mescher, A.L., (2013). *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*. (13th ed). Philadelphia: McGraw-Hill Education.

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.

Nawar AT Sr, Binmahfouz A, Abbas E, Almeahmadi SF, Turson SA, Kanbayti IH. (2023). Increased Risk of Breast Fibroadenomas Among Obese and Postmenopausal Women With Uterine Fibroids. *Cureus*. 15;15(8):e43503.

Netter, F.H., (2019). *Atlas of Human Anatomy*. (7th ed). Philadelphia: Elsevier.

Ningsih, Dwi Endarwati. (2021). Asuhan Keperawatan Perioperatif pada Pasien FAM (Fibroadenoma Mammae) dengan Tindakan Eksisi di Ruang OK RSUD Ahmad Yani Kota Metro Tahun 2021. Diploma thesis. Poltekkes Tanjungkarang.

Nugraha, I. G. W., Santoso, A. L., & Hernanda, P. Y. (2024). Analisa Faktor Genetik Terkait Estrogen Receptor terhadap Kejadian Kanker Payudara pada Wanita. *Prosiding Seminar Nasional COSMIC Kedokteran*, 2(1), 157-175.

Notoatmodjo, S., (2005). *Metodologi Penelitian Kesehatan*. (Edisi Revisi). Jakarta: Rineka Cipta.

- Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. (2014). Estrogen receptors alpha ($ER\alpha$) and beta ($ER\beta$): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*, 90:13-29.
- 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*.
- Peng, Y., Xie, F., Wang, S. (2021). Clinical practice guideline for breast fibroadenoma: Chinese Society of Breast Surgery (CSBrS) practice guideline 2021. *Chinese Medical Journal*, 134(9): 1014-1015.
- Putri, N. &. (2014). Diagnosis dan Penatalaksanaan Fibroadenoma Payudara. *Jurnal Kedokteran Meditek*, 20(53), 37-45.
- Puraya, L. (2021). Hubungan Antara Penggunaan Kontrasepsi Hormonal dengan Kejadian Fibroadenoma Mammae (FAM). *Skripsi Univeritas Islam Sultan Agung Semarang*.
- Purrington, K. S., et al. (2020). Race-Associated Expression of Estrogen Receptor Alpha and Clinical Outcome in Breast Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 29(1), 132–139.
- Purwanto, Heru. (2014). Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. Jakarta: Peraboi.
- Quzwain, F., Effendi, Y., Suryawati, B., & Parwati, I. (2016). "Imunoekspresi $ER-\alpha$, PR, Wnt5a, dan HMGA2 pada Berbagai Gradasi Tumor Filodes Payudara." *Global Medical and Health Communication*, 4 (2), 93-103.

- Radosavljevi, Z., Elek, Z., & Dimi, S. (2010). Juvenile Giant Fibroadenoma Mammae - Case Report. *Acta Medica Medianae*, 49(4), 49–51.
- Rahmanisa, S. (2014). Steroid Sex Hormone And It's Implementation to Reproductive Function. *JUKE*. 4(7): 100-101.
- Ramala, S., Chandak., S., Chandak, M., and Annareddy, S. (2023). A Comprehensive Review of Breast Fibroadenoma: Correlating Clinical and Pathological Findings. *Cureus*. 15(12).
- 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.
- Rangaswamy, P., & Rubby, S. A. (2016). Clinical study on fibroadenoma of the breast. *International Surgery Journal*, 3(4), 1916–1919.
- Saadaat R, Abdul-Ghafar J, Haidary AM, Rahmani S, Atta N. (2020). Age distribution and types of breast lesions among Afghan women diagnosed by fine needle aspiration cytology (FNAC) at a tertiary care centre in Afghanistan: a descriptive cross-sectional study. *BMJ Open*, 10(9):e037513.
- Salati, S. 2021. "Breast fibroadenomas: a review in the light of current literature." *Pol Przegl Chir* 93 (1): 1-9.
- Sapino, A., Bosco, M., Cassoni, P., Castellano I., Arisio R., Cserni, G., Dei Tos, A., Fortunati, S., Catalano, M., & Bussolati, G. (2006). "Estrogen Receptor-b

Is Expressed in Stromal Cells of Fibroadenoma and Phyllodes Tumors of The Breast." *Modern Pathology*, 19: 599-606.

Sjamsuhidayat, R., W. De Jong. (2017). Buku Ajar Ilmu Bedah. (Edisi 3). Jakarta: EGC.

Smeele, H. P., Bijkerk, E., van Kuijk, S. M. J., Lataster, A., van der Hulst, R. R. W. J., & Tuinder, S. M. H. (2022). Innervation of the female breast and nipple: A systematic review and meta-analysis of anatomical dissection studies. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 150(2), 243–255.

Sugiyono. (2020). Metode penelitian kuantitatif, kualitatif, dan R&D. Bandung: Alfabeta.

Survana, S., Layton, C., and Bancroft, J. (2019). Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. 8th Ed. Elsevier.

Taqi, S., Sami, S., Sami, L., & Zaki, S. (2018). A review of artifacts in histopathology. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 22(2).

Taylor, K., Lowes, S., Stanley, E., Hamilton, P. (2019). Evidence for avoiding the biopsy of typical fibroadenomas in women aged 25-29 years. *Clinical Radiology*, 74(9): 678-681.

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.

- Trabert, B. S. (2020). Progesterone and Breast Cancer. *Endocrine Reviews*, 41(2), 324-330.
- Vorherr, H. (1986). Fibrocystic breast disease: Pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 154(1), 161-179.
- Wibisana, I., dan Sobri, F. (2020). Biopsi Tumor Payudara. *Continuing Medical Education*. 47(6): 440-447.
- 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.
- Zhao, H. Z. (2016). Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer. *Journal of Molecular Endocrinology*, 57(1): R19–R33.
- Zhu L, Zeng X, Jiang S, Ruan S, Ma H, Li Y, Ye C, Dong J. (2022). Prevalence of breast fibroadenoma in healthy physical examination population in Guangdong province of China: a cross-sectional study. *BMJ Open*, 12(6):e057080.
- Zulkarnain, S. &. (2023). Gambaran Klinis Pasien Fibroadenoma Mammarum terkait Obesitas. *Jurnal Ilmiah Maksitek*, 8(1), 97.