

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI *ESTROGEN
RECEPTOR- α* DAN *PROGESTERONE RECEPTOR*
JARINGAN STROMA DENGAN UKURAN TUMOR
PADA PASIEN *FIBROADENOMA MAMMAE* DI RSI
UNISMA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

KEMALA ANITA ISDIAWAN

22101101019

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2025**

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI *ESTROGEN
RECEPTOR- α* DAN *PROGESTERONE RECEPTOR*
JARINGAN STROMA DENGAN UKURAN TUMOR
PADA PASIEN *FIBROADENOMA MAMMAE* DI RSI
UNISMA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

KEMALA ANITA ISDIAWAN

22101101019

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

2025

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI *ESTROGEN*
RECEPTOR- α DAN *PROGESTERONE RECEPTOR*
JARINGAN STROMA DENGAN UKURAN TUMOR
PADA PASIEN *FIBROADENOMA MAMMAE* DI RSI
UNISMA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

KEMALA ANITA ISDIAWAN

22101101019

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

2025

لَا يُكَلِّفُ اللَّهُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا ...

“Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai dengan kesanggupannya ...”

(QS. Al-Baqarah: 286)

“Slow down, you’re doing fine.”

– Billy Joel.



Karya Ini Kupersembahkan Untuk;

Allah SWT,

Kedua Orang Tuaku,

Keluargaku,

Guru-guruku,

Almamaterku

Sahabat-sahabatku

Arthrology Effervescent 2021

Dan Orang Yang Selalu Mendukung dan Mendoakanku



SKRIPSI

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI *ESTROGEN RECEPTOR- α* DAN *PROGESTERONE RECEPTOR* JARINGAN STROMA DENGAN UKURAN TUMOR PADA PASIEN *FIBROADENOMA MAMMAE* DI RSI UNISMA

Oleh :

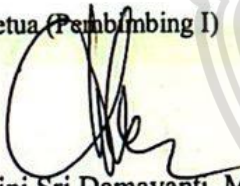
KEMALA ANITA ISDIAWAN
22101101019

Telah Dipertahankan Di Depan Penguji
Pada Tanggal 8 September 2025
Dan Dinyatakan Memenuhi Syarat

Menyetujui,
Komisi Pembimbing,

Ketua (Pembimbing I)

Anggota (Pembimbing II)


Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.kes
NPP. 205.02.00006/0708106801


dr. Aris Rosidah, M.Biomed., Sp.PA
NPP. 142104198232240

Malang, 25 September 2025
Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang




dr. Rahma Triliana, M. Kes., PhD
NPP. 205.02.00001

JUDUL SKRIPSI

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI *ESTROGEN RECEPTOR- α* DAN
PROGESTERONE RECEPTOR JARINGAN STROMA DENGAN UKURAN
TUMOR PADA PASIEN *FIBROADENOMA MAMMAE* DI RSI UNISMA**

Nama Mahasiswa : Kemala Anita Isdiawan

NIM : 22101101019

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

KOMISI PEMBIMBING

Ketua : Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.Kes.

Anggota : dr. Aris Rosidah, M.Biomed., Sp.PA.

TIM DOSEN PENGUJI

Dosen Penguji I : dr. Hj. Erna Sulistyowati, M.Kes., Ph.D.

Dosen Penguji II : dr. Diah Andriana, Sp.B., FINACS., FICS

Tanggal Ujian : Senin, 8 September 2025

SK Penguji : 079/A341/U.10/D/A.06/III/2025



PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam Naskah SKRIPSI ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah di tulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah SKRIPSI ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, saya bersedia SKRIPSI ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh SARJANA KEDOKTERAN dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku (UU No. 20 Tahun 2003, Pasal 25 ayat 2 dan pasal 70).

Malang, 25 September 2025
Mahasiswa



Kemala Anita Isdhiawan

22101101019

Pendidikan Dokter FK UNISMA

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT atas segala nikmat, rahmat dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini sampai akhir.
2. Nabi Muhammad SAW selaku uswatun hasanah. Shalawat serta salam senantiasa tercurah pada Rasulullah SAW.
3. Yth. dr. Rahma Triliana, M. Kes, Ph.D selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.
4. Yth. Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.kes selaku dosen pembimbing I yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing, serta memberikan arahan dan masukan sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
5. Yth. dr. Aris Rosidah, M.Biomed, Sp.PA selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing, serta memberikan arahan dan masukan sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
6. Yth. dr. Hj. Erna Sulistyowati, M.Kes., PhD selaku dosen penguji I yang telah memberikan saran dan masukan untuk penyempurnaan skripsi ini.
7. Yth. dr. Diah Andriana, Sp.B., FINACS, FICS selaku dosen penguji II yang telah memberikan saran dan masukan untuk penyempurnaan skripsi ini.
8. Yth. dr. Anggi Gilang Yudiansyah, MMRS selaku dosen pembimbing akademik saya yang senantiasa memberikan dukungan dan semangat selama perkuliahan berlangsung.
9. Yth. Kepala Lab. Terpadu Universitas Islam Malang atas kerjasama.
10. Semua laboran, teknisi dan staf tata usaha PSPD UNISMA.
11. Kepada *support system* terbaik penulis, ayahanda KOMPOL Maga Fidri Isdiawan, S.H., M.Si. dan Ibunda Anita Sulistyowati, S.T. Terima kasih telah berjuang dan senantiasa mengupayakan yang terbaik untuk kehidupan penulis. Terima kasih atas doa dan dukungannya baik secara moral maupun finansial

yang selalu menemani penulis dalam setiap langkahnya sehingga penulis bisa menyelesaikan tugas akhir ini dengan baik.

12. Kepada adik laki-laki penulis, Rastra Wira Isdiawan, yang selalu membuat penulis termotivasi untuk bisa terus belajar menjadi sosok kakak yang dapat memberikan contoh positif, baik dalam bidang akademik maupun non-akademik.
13. Kepada seluruh keluarga besar penulis yang telah mendoakan dan mendukung saya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.
14. Kepada teman terdekat saya Maulidha Alsafira dan "Liyana Tahu Walik", terima kasih telah menjadi rumah kedua yang hangat, suportif, dan menemani perjalanan penulis dalam suka dan duka.
15. Kepada rekan pohon penelitian saya yang sudah berjuang bersama dan saling membantu dari kelayakan I sampai akhirnya penelitian bisa dilaksanakan dengan baik.
16. Kepada Arthrology Effervescent 2021, atas kebersamaan dan kenangan yang takkan terlupakan. Semoga kita selalu diberikan kelancaran dalam mengerjakan skripsi ini dan lulus menjadi seorang dokter maupun apoteker yang bermanfaat bagi semua orang.

Atas segala dukungan, jasa dan sumbangan moral ataupun material yang penulis peroleh, maka penulis mengucapkan terima kasih. Penulis tidak akan melupakan jasa baik dari semua pihak terlibat.

Malang, 25 September 2025

Penulis

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir yang berjudul “**Hubungan Antara Ekspresi *Estrogen Receptor-α* dan *Progesterone Receptor* Jaringan Stroma Dengan Ukuran Tumor Pada Pasien *Fibroadenoma Mammariae* di RSI UNISMA**” dengan lancar. Penulisan tugas akhir ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, bantuan, dan doa dalam proses penyusunan skripsi ini. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan, oleh karena itu, masukan dan saran sangat diharapkan untuk perbaikan kedepannya, sehingga karya ini dapat memberikan manfaat yang lebih luas bagi penulis maupun pembaca.

Malang, 25 September 2025
Penyusun

Kemala Anita Isdiawan
22101101019

RIWAYAT HIDUP

Kemala Anita Isdiawan, lahir di Tulungagung pada tanggal 12 Juli 2003. Ia terlahir sebagai putri sulung dari dua bersaudara pasangan Bapak Maga Fidri Isdiawan dan Ibu Anita Sulistyowati. Kemala menjalani pendidikan Sekolah Dasar di SDN 6 Kampungdalem di Kabupaten Tulungagung tahun 2009 lulus tahun 2015, kemudian melanjutkan pendidikan Sekolah Menengah Pertama di SMPN 2 Tulungagung di Kabupaten Tulungagung dan lulus tahun 2018. Kemala meneruskan pendidikan Sekolah Menengah Atas di SMAN 1 Boyolangu di Kabupaten Tulungagung yang telah lulus pada tahun 2021 dan menjalani perkuliahan di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang di Kota Malang tahun 2021. Selama menempuh pendidikan di FK UNISMA, Kemala mengikuti organisasi kemahasiswaan berupa *Medical Rescue Team* (MRT) Fakultas Kedokteran UNISMA selama dua tahun periode yaitu 2022-2023 dan 2023-2024.

Malang, 25 September 2025

Kemala Anita Isdiawan

NIM. 22101101019

RINGKASAN

Kemala Anita Isdiawan, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Agustus 2025. Hubungan Antara Ekspresi *Estrogen Receptor- α* dan *Progesterone Receptor* Jaringan Stroma Dengan Ukuran Tumor Pada Pasien *Fibroadenoma Mammæ* di RSI UNISMA. Pembimbing 1: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.kes Pembimbing 2: dr. Aris Rosidah, M.Biomed, Sp.PA

Pendahuluan: *Fibroadenoma Mammæ* (FAM) merupakan tumor jinak fibroepitelial *mammæ* yang pembentukannya dipengaruhi oleh hormon estrogen dan progesteron yang berikatan pada *Estrogen Receptor- α* (ER- α) dan *Progesterone Receptor* (PR). Ikatan ini diduga mengaktivasi jalur sinyal intraseluler yang menginduksi faktor pertumbuhan di jaringan stroma dan bekerja secara parakrin pada jaringan epitel untuk mendukung proliferasi sel tumor. Peningkatan proliferasi sel berlebih, terutama pada jaringan *mammæ* yang hipersensitif terhadap hormon, akan mempercepat proses proliferasi jaringan stroma yang pada akhirnya mempengaruhi pembesaran ukuran tumor. Namun korelasi antar ER- α dan PR di jaringan stroma dengan pertumbuhan ukuran FAM masih belum diketahui sehingga penelitian ini perlu dilakukan. Diharapkan penelitian ini memberikan manfaat dengan mendukung SDG 3 (*Good Health and Well-Being*) melalui peningkatan pemahaman mengenai mekanisme hormonal FAM.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Subjek penelitian terdiri dari 24 jaringan tersimpan pasien FAM RSI UNISMA yang telah dilakukan eksisi dan ukuran tumor didapat dari data rekam medis. Ekspresi reseptor dianalisis melalui pengecatan imunohistokimia dengan antibodi spesifik ER- α dan PR. Hasil pulasan dihitung menggunakan *software ImageJ*. Analisa data menggunakan uji korelasi *Spearman* $p < 0.05$.

Hasil: Sebanyak 24 kasus FAM di RSI UNISMA memiliki rentang ukuran tumor antara 2-10 cm. Nilai rata-rata ekspresi ER- α di jaringan stroma sebesar 2,46%, sedangkan ekspresi PR 5,58%. Hasil uji korelasi *Spearman* menunjukkan tidak adanya hubungan signifikan antara ekspresi ER- α dan PR dengan ukuran tumor FAM ($p > 0,05$), meskipun masing-masing ekspresi berkontribusi sebesar 23% dan 11% terhadap ukuran tumor FAM. Hal ini diduga karena ekspresi ER- α dan PR yang lebih dominan di epitel duktus laktiferus, sedangkan pada jaringan stroma, kedua reseptor lebih berperan sebagai modulator mikro lingkungan daripada pengendali langsung proliferasi FAM.

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan antara ekspresi ER- α dan PR pada jaringan stroma dengan ukuran tumor pasien FAM di RSI UNISMA.

Kata Kunci: *Fibroadenoma Mammæ*; Ukuran tumor; ER- α ; PR

SUMMARY

Kemala Anita Isdiwan, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, June 2025. The Correlation Between Estrogen Receptor- α and Progesterone Receptor Expression in Stromal Tissue and Tumor Size in Patients with Fibroadenoma Mammæ at RSI UNISMA. Advisor 1: Dr. dr. Dini Sri Damayanti, M.kes Advisor 2: dr. Aris Rosidah, M.Biomed, Sp.PA

Introduction: Fibroadenoma of the breast (FAM) is a benign fibroepithelial tumor whose development is influenced by estrogen and progesterone through their binding to Estrogen Receptor- α (ER- α) and Progesterone Receptor (PR). This interaction is thought to activate intracellular signaling pathways that induce growth factors within stromal tissue, acting in a paracrine manner on the epithelium to support tumor cell proliferation. Excessive cellular proliferation, particularly in hormonally hypersensitive breast tissue, may accelerate stromal expansion and contribute to tumor enlargement. However, the correlation between ER- α and PR expression in stromal tissue and FAM tumor size remains unclear, warranting further investigation. This study is expected to provide benefits by supporting SDG 3 (Good Health and Well-Being) through enhancing the understanding of hormonal mechanisms in FAM.

Method: This was an observational analytic study with a cross-sectional design. The study included 24 archived FAM tissue samples from patients treated at RSI UNISMA, with tumor size data obtained from medical records. Receptor expression was assessed by immunohistochemistry using specific antibodies against ER- α and PR, and quantified with ImageJ software. Data analysis was performed using Spearman's correlation test with a significance level of $p < 0.05$.

Results: A total of 24 FAM cases exhibited tumor sizes ranging from 2 to 10 cm. The mean stromal expression of ER- α was 2.46%, while PR expression averaged 5.58%. Spearman's correlation test showed no significant association between stromal ER- α or PR expression and FAM tumor size ($p > 0.05$), although each receptor contributed 23% and 11%, respectively, to tumor size variation. This finding may be explained by the predominance of ER- α and PR expression in the ductal epithelium, whereas in stromal tissue these receptors act more as modulators of the tumor microenvironment rather than direct drivers of FAM proliferation.

Conclusion: There is no correlation between ER- α and PR expression in stromal tissue and tumor size in FAM patients at RSI UNISMA

Keywords: *Fibroadenoma Mammæ; Tumor size; ER- α ;*

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fibroadenoma mammae (FAM) merupakan tumor jinak yang paling umum terjadi pada wanita, terutama pada usia reproduktif. Tumor ini berasal dari jaringan fibroepitelial yang berada di jaringan *mammae* yang memiliki karakteristik sebagai massa soliter padat, kenyal, berbatas tegas dengan ukuran berkisar dari < 1 cm dan > 10 cm (Salati, 2020). Secara epidemiologi, data pasti kasus FAM di Indonesia per tahun 2025 masih terbatas, namun jumlah wanita yang terdeteksi tumor payudara meningkat tiap tahunnya. Secara keseluruhan, angka kejadian tumor atau benjolan *mammae* meningkat setiap tahunnya. Pada tahun 2022, tercatat sebanyak 2.477 kasus dan meningkat menjadi 2.572 kasus pada tahun 2023. Hal tersebut menunjukkan bahwa FAM masih menjadi masalah kesehatan yang cukup signifikan di Indonesia, terutama bagi wanita usia reproduktif ('Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun 2022', 2023; 'Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun 2023', 2024).

FAM umumnya terjadi pada wanita usia 12 sampai 50 tahun, dimana pada rentang usia reproduktif tersebut wanita umumnya mengalami beberapa fase seperti pubertas, menstruasi, kehamilan, dan menyusui. Pada fase tersebut terjadi lonjakan hormon seks seperti estrogen dan progesteron yang berperan penting dalam proses proliferasi jaringan *mammae* (Dafriani, Nur & Delfitri, 2021; Pandit *et al.*, 2023). Pengaruh dari kedua hormon yang terlalu tinggi juga dapat meningkatkan hipersensitivitas lobulus *mammae* terhadap estrogen dan progesteron sehingga berpotensi terbentuknya lesi. Sensitivitas jaringan *mammae* terhadap pengaruh

hormonal yang terjadi selama pubertas dapat merangsang proliferasi duktal oleh hormon estrogen dan pertumbuhan lobuloalveolar oleh progesteron. Selama masa kehamilan, FAM yang berada di parenkim *mammae* akan terus bertambah besar akibat jaringan yang hipersensitif terhadap kadar hormon estrogen sehingga dapat menyebabkan hiperplasia vaskular dan lobulus (Pandit et al., 2023; Mesakh et al., 2024).

Hormon estrogen dan progesteron dalam menjalankan fungsinya bertindak sebagai ligand dengan mengikat reseptornya, yaitu estrogen *receptor* dan progesteron *receptor*. ER bekerja melalui dua reseptor yang berbeda yaitu ER- α dan ER- β , dimana ER- α berperan penting dalam proliferasi dan diferensiasi sel sedangkan ER- β bekerja sebagai efek supresi pertumbuhan sel dan modulator negatif ER- α . Beberapa penelitian menunjukkan ekspresi ER- α dan PR yang lebih tinggi pada jaringan FAM dibanding jaringan *mammae* normal. Kedua reseptor tersebut banyak ditemukan di inti sel jaringan epitel maupun stroma *mammae*. Keberadaan reseptor menunjukkan sensitivitasnya terhadap sinyal hormon yang berkontribusi terhadap pertumbuhan jaringan *mammae* sehingga respons seluler terhadap kedua hormon tersebut semakin kuat (Cericatto et al., 2005; Branchini et al., 2009; Suparman & Suparman, 2014; Nacem et al., 2023; Pandit et al., 2023).

Stroma *mammae* diketahui berperan dalam proses metastasis sel tumor melalui interaksi antara sel tumor dengan komponen matriks ekstraseluler yang membentuk lingkungan mikro tumor. Ketika hormon estrogen maupun progesteron berikatan dengan reseptornya di jaringan stroma, terjadi aktivasi di jalur sinyal intraseluler yang menginduksi produksi faktor pertumbuhan seperti HGF dan TGF- β . Penelitian oleh Tyan et al. menunjukkan bahwa sel tumor *mammae* dapat

mempengaruhi fibroblas di sel stroma untuk memproduksi HGF yang berfungsi untuk mendukung proliferasi sel tumor itu sendiri melalui jalur pensinyalan parakrin. Peningkatan proliferasi sel berlebih, terutama pada jaringan mammae yang hipersensitif terhadap hormon, akan mempercepat proses pertumbuhan jaringan stroma akibat respon berlebih terhadap rangsangan hormonal. Hal ini dapat mempengaruhi peningkatan pembentukan massa jaringan yang menyebabkan terjadinya pembesaran ukuran tumor (Tyan *et al.*, 2011; Khamis, Sahab & Sang, 2012; Puraya, 2021)

Ukuran tumor FAM dapat mempengaruhi keefektifan terapi mengingat metode yang paling sering dilakukan hingga saat ini berupa bedah eksisi terbuka. Indikasi untuk dilakukan pembedahan meliputi ukuran tumor > 5 cm atau massa yang menyebabkan distorsi arsitektur jaringan mammae disertai perubahan kulit, ketidaknyamanan lokal, dan pertumbuhan ukuran tumor secara bertahap (Pruthi & Jones, 2013). Akan tetapi, FAM dengan ukuran > 5 cm (*Giant Fibroadenoma*) sulit untuk dilakukan pembedahan apabila harus menjaga estetika dengan meminimalisir kerusakan permukaan *mammae* (Salati, 2020). Pada ukuran tumor < 4 cm, metode observasional dapat diterapkan selama ukuran tumor tersebut stabil. Namun metode ini dapat menimbulkan kekhawatiran psikologis, terutama pada pasien usia remaja dan keluarganya, karena ukuran tumor yang dapat bertambah besar dan menimbulkan dampak yang mengganggu terutama pada estetika *mammae* sehingga pilihan terapi secara pembedahan menjadi pilihan (Pruthi & Jones, 2013; Lu *et al.*, 2023).

Meskipun telah banyak penelitian yang membahas peran hormon dalam perkembangan FAM, sebagian besar literatur yang tersedia berasal dari luar negeri,

sehingga kurang mewakili populasi di Indonesia dengan karakteristik genetik, pola hidup, serta faktor lingkungan yang berbeda. Selain itu, penelitian yang secara spesifik mengkaji hubungan antara ekspresi *estrogen receptor- α* dan *progesteron receptor* pada jaringan stroma dengan ukuran tumor FAM masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengisi kesenjangan tersebut dengan menganalisis hubungan antara ekspresi *estrogen receptor alpha* dan *progesterone receptor* di jaringan stroma FAM dengan ukuran tumor diambil dari sampel jaringan tersimpan pada operasi tumor FAM dalam rekam medis yang ada di RSI UNISMA Malang tahun 2023 – 2024. Pertimbangan pemilihan RSI UNISMA didasarkan pada efesiensi akses data, ketersediaan sarana penelitian, serta sebagai kontribusi dalam pengembangan keilmuan di lingkungan institusi yang sama dengan peneliti. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi yang lebih relevan bagi populasi lokal serta meningkatkan pemahaman tentang patofisiologi penyakit FAM dikaitkan dengan hormon.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi *estrogen receptor- α* jaringan stroma dengan ukuran tumor pada pasien FAM di RSI UNISMA?
2. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi *progesteron receptor* jaringan stroma dengan ukuran tumor pada pasien FAM di RSI UNISMA?

1.3 Tujuan

1. Mengetahui adanya hubungan antara ekspresi *estrogen receptor- α* jaringan stroma dengan ukuran tumor pada pasien FAM di RSI UNISMA.

2. Mengetahui adanya hubungan antara ekspresi *progesteron receptor* jaringan stroma dengan ukuran tumor pada pasien FAM di RSI UNISMA.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan teori untuk mengetahui hubungan ekspresi *estrogen receptor- α* dan *progesteron receptor* pada jaringan stroma *mammæ* dalam pertumbuhan tumor yang berdampak pada ukuran FAM.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini memiliki relevansi terhadap SDG 3 (*Good Health and Well-Being*) yang menekankan pentingnya menjamin kehidupan sehat dan meningkatkan kesejahteraan bagi semua usia. Dalam konteks penelitian ini, diwujudkan melalui peningkatan pemahaman mengenai mekanisme hormonal pada kasus FAM. Dengan adanya penelitian ini, diharapkan dapat mendukung strategi deteksi dini, diagnosis lebih akurat, serta pengelolaan yang lebih tepat terhadap FAM, sehingga kualitas hidup perempuan penderita meningkat.

BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan dari hasil penelitian dan analisis yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa ekspresi *estrogen receptor α* (ER- α) dan *progesterone receptor* (PR) pada jaringan stroma *mammae* pasien *Fibroadenoma Mammae* (FAM) RSI UNISMA tidak berhubungan dengan ukuran tumor. Hal ini diduga karena ekspresi ER- α dan PR lebih dominan terdapat di jaringan epitel duktus laktiferus.

7.2 Saran

Sebagai pengembangan dari penelitian ini, disarankan untuk:

1. Menganalisis faktor-faktor lain (genetik, paritas, riwayat kontrasepsi, riwayat terapi pengganti hormon, faktor metabolik) yang dapat mempengaruhi ukuran tumor dengan data yang lebih lengkap.
2. Menganalisis ekspresi reseptor lain di jaringan stroma yang berkaitan dengan pertumbuhan FAM.
3. Menganalisis kadar hormon estrogen dan progesteron dalam serum.

DAFTAR PUSTAKA

- Adamo M, Groves C, Dickie L, Ruhl J. (September 2020). *SEER Program Coding and Staging Manual 2021*. National Cancer Institute, Bethesda, MD 20892. U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Cancer Institute
- Ajmal, M., Khan, M. and Fosse, K. Van (2022) *Breast Fibroadenoma*, *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535345/> (Accessed: 10 February 2025).
- Aranda-Gutierrez, A. and Diaz-Perez, H. (2023) *Histology, Mammary Glands*, *National Center of Biotechnology Information (NCBI)*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547732/> (Accessed: 8 February 2025).
- Bhardwaj, P., & Brown, K. A. (2021). Obese Adipose Tissue as a Driver of Breast Cancer Growth and Development: Update and Emerging Evidence. *Frontiers in Oncology*, 11, 638918. <https://doi.org/10.3389/FONC.2021.638918>
- Bhattani, M.K. *et al.* (2019) 'Correlation Between Body Mass Index and Fibroadenoma', 54(7), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.5219>.
- Blind, C., *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/>

- Boom, C.E. *et al.* (2014) 'Infark Miokard Perioperatif Diagnosis dan Penatalaksanaan Fibroadenoma Payudara', 20(53), pp. 37–45.
- Branchini, G. *et al.* (2009) 'Progesterone receptors A and B and estrogen receptor alpha expression in normal breast tissue and fibroadenomas', *Endocrine*, 35(3), pp. 459–466. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9176-0>.
- Briskin, C. and Scabia, V. (2020) 'Progesterone receptor signaling in the normal breast and its implications for cancer', *Journal of Molecular Endocrinology*, 65(1), pp. T81–T94. Available at: <https://doi.org/10.1530/JME-20-0091>.
- Cericatto, R. *et al.* (2005) 'Estrogen receptor- α , bcl-2 and c-myc gene expression in fibroadenomas and adjacent normal breast: Association with nodule size, hormonal and reproductive features', *Steroids*, 70(3), pp. 153–160. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2004.10.013>.
- Chen, H., Fang, Q.Q. and Wang, B.O. (2020) 'The age of paraffin block influences biomarker levels in archival breast cancer samples', (January 2007), pp. 525–532.
- Cheng, C.L. *et al.* (2022) 'Artificial intelligence modelling in differentiating core biopsies of fibroadenoma from phyllodes tumor', *Laboratory Investigation*, 102(3), pp. 245–252. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00689-0>.
- Choridah, L., *et al.* (2017). Mammographic density and estrogen receptor a gene polymorphism in Javanese women. *Journal of Thee Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)*, 49(02), 72–79. <https://doi.org/10.19106/jmedsci004902201704>

- Dafriani, P., Nur, S.A. and Delfitri, R. (2021) 'The Risk Factors of Fibroadenoma: Cross Sectional Study in Solok Selatan Hospital, Indonesia', *Advances in health sciences research*, 39(August 2019), pp. 246–248.
- Diep, C.H. *et al.* (2015) 'Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers', *Journal of Molecular Endocrinology*, 54(2), pp. R31–R53. Available at: <https://doi.org/10.1530/JME-14-0252>.
- Drake, R., Vogl, W. and Mitchell, A. (2012) *Grey's Basic Anatomy*.
- Estevão, R. A., Nazário, A. C., & Baracat, E. C. (2007). Effect of oral contraceptive with and without associated estriol on ultrasound measurements of breast fibroadenoma: randomized clinical trial. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 125(5), 275–280. Available at: <https://doi.org/10.1590/s1516-31802007000500005>
- Fuentes, N. and Silveyra, P. (2019) 'Antigen receptor signalling', *Allergologia et Immunopathologia*, 116, pp. 135–170. Available at: <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>.
- Fulawka, L., & Halon, A. (2016). Proliferation Index Evaluation in Breast Cancer Using ImageJ and ImmunoRatio Applications. *Anticancer research*, 36(8), 3965–3972.
- Ganong *et al.* (2012) *Ganong Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. 24th ed, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 24th ed.
- Gaonkar, V.B. *et al.* (2023) 'Estrogen and Progesterone Receptors in Fibroadenoma in Response to Centchroman — a Selective Oestrogen Receptor Modulator (SERM)', *Indian Journal of Surgery*, 85(3), pp. 536–544. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12262-022-03496-z>.

- Gartner, P.L. and Hiatt, L.J. (2014) *Color Atlas and Text of Histology, 6th Edition*. 6th ed. Wolters Kluwer.
- Grouthier, V. *et al.* (2020) 'Positive association between progestins and the evolution of multiple fibroadenomas in 72 women', *Endocrine Connections*, 9(6), pp. 570–577. Available at: <https://doi.org/10.1530/EC-20-0012>.
- Hall, J.E. (2011) *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Saunders Elsevier.
- Haslam, S.Z. and Woodward, T.L. (2003) 'Epithelial-cell-stromal-cell interactions and steroid hormone action in normal and cancerous mammary gland', *Breast Cancer Research*, 5(4), pp. 208–215. Available at: <https://doi.org/10.1186/bcr615>.
- Hilton, H.N., Clarke, C.L. and Graham, J.D. (2017) 'Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development', *Molecular and Cellular Endocrinology*, pp. 2–14. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.08.011>.
- Hoque, M.Z. *et al.* (2024) 'Stain normalization methods for histopathology image analysis: A comprehensive review and experimental comparison', *Information Fusion*, 102(July 2023). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2023.101997>.
- Human, A.F.P. *et al.* (2023) 'Quality Assessment of Proteins and RNA Following Storage', 21(5), pp. 493–503. Available at: <https://doi.org/10.1089/bio.2022.0090>.

- Inwald, E.C. *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*, 153(3), pp. 647–658. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3572-3>.
- Jaksa, S. *et al.* (2024) 'Risk factors for fibroadenoma mammae (FAM) among adult women at the South Tangerang General Hospital in Indonesia', *Trends in Immunotherapy*, 8(1), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.24294/ti.v8.i1.6410>.
- Khamis, Z.I., Sahab, Z.J. and Sang, Q.-X.A. (2012) 'Active Roles of Tumor Stroma in Breast Cancer Metastasis', *International Journal of Breast Cancer*, 2012, pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1155/2012/574025>.
- Kumar, V., Abbas, A.K. and Aster, J.C. (2016) *Robbins Basic Pathology*. 9th ed. Edited by Elsevier.
- Lakshman, R. and Vandersluis, H. (2018) 'Variation in management of breast lesions with ultrasound appearances typical of a fibroadenoma', *Cambridge Medicine Journal* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.7244/cmj.2018.08.002>.
- Lange, A.C. and Yee, D. (2008) 'Progesterone and breast cancer pathogenesis', *Journal of Molecular Endocrinology*, 4(2), pp. 151–162. Available at: <https://doi.org/10.2217/17455057.4.2.151>.
- Loke, B.N. *et al.* (2018) 'Genetics and genomics of breast fibroadenomas', pp. 381–387. Available at: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2017-204838>.

- Lu, J.Y. *et al.* (2023) ‘Clinical study on single-port endoscopic resection via a gasless transaxillary approach in the treatment of breast fibroadenoma in adolescents’, *BMC Surgery*, 23(1), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12893-023-02186-1>.
- Mansour, S. *et al.* (2022) ‘Discrimination between phyllodes tumor and fibroadenoma: Does artificial intelligence-aided mammograms have an impact?’, *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 53(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s43055-022-00734-y>.
- Menon, G., Alkabban, F.M. and Ferguson, T. (2024) *Breast Cancer*, National Center for Biotechnology Information (NCBI). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/> (Accessed: 10 June 2025).
- Mesakh, B.D. *et al.* (2024) ‘Fibroadenoma Mammæ: Prevensi Berdasarkan Karakteristik dan Faktor Risiko’, *Jurnal Kedokteran Meditek*, 30(1), pp. 45–52. Available at: <https://doi.org/10.36452/jkdoktmeditek.v30i1.2613>.
- Mescher, A.L. (2013) *Junqueira’s Basic Histology*. 13th ed. McGraw Hill.
- Meyerholz, D.K. and Beck, A.P. (2018) ‘Principles and approaches for reproducible scoring of tissue stains in research’, *Laboratory Investigation*, 98(7), pp. 844–855. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0057-0>.
- Naeem, S. *et al.* (2023) ‘Oestrogen And Progesterone Receptors’ Expression Pattern In Fibro-Adenoma Of The Female Breast’, *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 35(3), pp. 400–404. Available at: <https://doi.org/10.55519/JAMC-03-11495>.

- Ogochukwu, A.G. (2023) 'Age Prevalence and Management of Breast Fibroadenoma At a Nigerian Tertiary Hospital: A Five Year (2016-2020) Analytical Review', *Japanese Journal of Medical Science*, 1(1), pp. 01–07. Available at: <https://doi.org/10.33140/jjms.01.01.01>.
- Pakdel, F. (2018) 'Molecular pathways of estrogen receptor action', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms19092591>.
- Pandit, P. *et al.* (2023) 'Understanding Fibroadenoma of the Breast: A Comprehensive Review of Pre-operative and Post-operative Clinicopathological Correlations', *Cureus*, 15(12). Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.51329>.
- Paterni, I. *et al.* (2014) 'Estrogen Receptors Alpha and Beta Subtype-Selective Ligands and Clinical Potential', *Steroids*, pp. 13–29. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.06.012>.
- Pavithra D *et al.* (2023) 'Pathophysiological and epidemiological aspects of fibroadenoma of the breast: A review', *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 15(1), pp. 049–054. Available at: <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2023.15.1.0297>.
- Pedroza, D.A., Subramani, R. and Lakshmanaswamy, R. (2020) 'Classical and non-classical progesterone signaling in breast cancers', *Cancers*, 12(9), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.3390/cancers12092440>.
- Péqueux, C., Raymond-Letron, I., Blacher, S., Boudou, F., Adlanmerini, M., Fouque, M. J., Rochaix, P., Noël, A., Foidart, J. M., Krust, A., Chambon, P., Bouchet, L., Arnal, J. F., & Lenfant, F. (2012). Stromal estrogen

receptor- α promotes tumor growth by normalizing an increased angiogenesis. *Cancer Research*, 72(12), 3010–3019. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3768>

‘Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun 2022’ (2023) *Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur*, p. 6.

‘Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun 2023’ (2024) *Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur*, p. 6.

Pruthi, S. and Jones, K. (2013) ‘Nonsurgical Management of Fibroadenoma and Virginal Breast Hypertrophy’, *Seminars in Plastic Surgery*, 27(01), pp. 062–066. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343997>.

Puraya, L. (2021) *Hubungan Antara Penggunaan Kontrasepsi Hormonal Dengan Kejadian Fibroadenoma Mammarum (Fam)*.

Purrington, K. S. *et al.* (2020). Racial differences in estrogen receptor staining levels and implications for treatment and survival among estrogen receptor positive, HER2-negative invasive breast cancers. *Breast cancer research and treatment*, 181(1), 145–154. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05607-4>

Quzwain, F. *et al.* (2016) ‘Imunoekspresi ER- α , PR, Wnt5a, dan HMGA2 pada Berbagai Gradasi Tumor Filodes Payudara’, *Global Medical and Health Communication*, 4(2), pp. 95–102. Available at: <https://doi.org/10.29313/gmhc.v4i2.1820>

Rizkiyah, D. (2025) *Hubungan Antara Ekspresi Reseptor Estrogen Alfa dan Progesteron Jaringan Epitel Dengan Jumlah Tumor Fibroadenoma Mammarum Di RSI UNISMA. (to be published)*.

- Sachdeva, M., & Mo, Y.-Y. (2010). Stroma-mediated expression of estrogen and its role in cancer. *Frontiers in Bioscience*, 15(1), 237–248. Available at: <https://doi.org/10.2741/3618>
- Salati, S.A. (2020) ‘Breast fibroadenomas: a review in the light of current literature’, *Polish Journal of Surgery*, 93(1), pp. 40–48. Available at: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.5676>.
- Sanders, L.M. and Sara, R. (2015) ‘The growing fibroadenoma’, 4(4), pp. 1–5. Available at: <https://doi.org/10.1177/2047981615572273>.
- Sapino, A. *et al.* (2006) ‘Estrogen receptor- β is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast’, *Modern Pathology*, 19(4), pp. 599–606. Available at: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800574>.
- Sarwono, A.E. and Handayani, A. (2021) *Metode Kuantitatif, Metode Kuantitatif*.
- Schuenke, M., Schulte, E. and Schumacher, U. (2020) *Surface Anatomy of the Body, Landmarks, and Reference Lines, THIEME Atlas of Anatomy Series: General Anatomy and Musculoskeletal System*.
- Shier, D., Butler, J. and Lewis, R. (2016) *Hole’s Human Anatomy & Physiology, Sustainability (Switzerland)*.
- Sugiyono (2016) *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R&D*. PT Alfabet.
- Suparman, Erna and Suparman, Eddy (2014) ‘PERAN ESTROGEN DAN PROGESTERON TERHADAP KANKER PAYUDARA’, *JURNAL BIOMEDIK (JBM)*, 6(3), pp. 141–148. Available at: <https://doi.org/10.35790/jbm.6.3.2014.6319>.

- Suvarna, S.K., Layton, C. and Bancroft, J.D. (2019) *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*. 8th editio, *Ophthalmic Pathology: The Evolution of Modern Concepts*. 8th editio. Elsevier. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95788-5.00027-3>.
- Tomagola, M., Rahawarin, H. and Tuamelly, J. (2024) 'HUBUNGAN EKSPRESI RESEPTOR PROGESTERON DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI PADA KANKER PAYUDARA DI MALUKU PERIODE FEBRUARI 2019 – MARET 2024', *Molucca Medica*, 17(2), pp. 157–164. Available at: <https://doi.org/10.30598/molmed.2024.v17.i2.157>.
- Trabert, B. *et al.* (2020a) 'Progesterone and breast cancer', *Endocrine Reviews*, 41(2), pp. 320–344. Available at: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz001>.
- Trabert, B. *et al.* (2020b) 'Progesterone and breast cancer', *Endocrine Reviews*, 41(2), pp. 320–344. Available at: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnz001>.
- Tresserra, F. *et al.* (2022) 'Diagnostic approach to fibroepithelial tumors of the breast', *Revista de Senologia y Patologia Mamaria*, 35, pp. S22–S31. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.senol.2022.03.003>.
- Tyan, S.W. *et al.* (2011a) 'Breast cancer cells induce cancer-associated fibroblasts to secrete hepatocyte growth factor to enhance breast tumorigenesis', *PLoS ONE*, 6(1), pp. 1–9. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015313>.
- Wellberg, E. A. *et al.* (2018). FGFR1 underlies obesity-associated progression of estrogen receptor–positive breast cancer after estrogen deprivation. *JCI Insight*, 3(14). <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.120594>

- Windarti, I. *et al.* (2013) 'Ekstrak Ethanol Daun Sirsak (*Annona Muricata*) Berpotensi Memiliki Efek Kemoterapi pada Kanker Payudara Tikus Putih Ethanol Extract of Soursop Leaves (*Annona muricata*) has Potential of Chemotherapy Effect on White Rats ' Breast Cancer', 28(2), pp. 97–100.
- Xie, S.N. *et al.* (2019) 'The genomic mutation spectrums of breast fibroadenomas in Chinese population by whole exome sequencing analysis', (January), pp. 2372–2379. Available at: <https://doi.org/10.1002/cam4.2081>.

