



Original Article

Ekspresi Reseptor Estrogen dan Reseptor Progesteron pada Pasien dengan Leiomioma Uteri

Finot, Dik Puspasari, Indra Wijaya

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i1.498>

Diajukan: 30 Juli 2019
Diterima: 01 November 2019

Afiliasi Penulis:
Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang

Korespondensi Penulis:
Finot
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang
Jawa Tengah 50244
Indonesia

E-mail:
finotdr@gmail.com

Latar belakang : Leiomioma uteri merupakan tumor jinak dengan prevalensi yang cukup tinggi dan perkembangannya sangat dipengaruhi oleh hormon steroid. Sementara itu masih terdapat pertentangan pada penelitian mengenai ekspresi reseptor estrogen (ER) dan reseptor progesteron (PR) pada leiomioma uteri, serta belum dipahami tentang etiologi dan patogenesis leiomioma uteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi ER dan PR pada leiomioma uteri.

Metode : Penelitian ini merupakan analitik observasional dengan rancangan *case control*, dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Populasi penelitian adalah blok histopatologi dengan diagnosa leiomioma uteri pada tahun 2017. Pengambilan sampel dilakukan secara acak sederhana, setelah memenuhi kriteria inklusi.

Hasil : Berdasarkan karakteristik usia pada kelompok leiomioma uteri, yang terbanyak adalah kelompok usia >40 tahun. Berdasarkan karakteristik Indeks Massa Tubuh (IMT), pada kelompok leiomioma uteri IMT yang paling banyak pada *normoweight*, tetapi terdapat kecenderungan kasus leiomioma uteri meningkat pada IMT yang lebih tinggi, dengan jumlah kumulatif pada IMT *overweight* dan *obese* adalah sebanyak 6 kasus (40%). Karakteristik paritas pada kelompok leiomioma uteri yang terbanyak adalah nullipara yaitu 7 kasus (46,7%). Seluruh kelompok leiomioma uteri mengekspresikan ER dengan rerata skor $7,20 \pm 0,78$ dan PR dengan rerata skor $7,47 \pm 0,74$. Pengujian dengan uji korelasi *Spearman's* terhadap ekspresi ER dan PR dihubungkan dengan karakteristik, didapatkan hasil yang tidak signifikan ($p = 1,00$). Hubungan antara ekspresi ER dan PR terhadap karakteristik dan multiparitas didapatkan tidak bermakna.

Simpulan : Pada pengujian *Mann-Whitney* terdapat perbedaan yang bermakna pada ekspresi ER antara jaringan leiomioma uteri dan miometrium normal ($p = 0,045$). Terdapat perbedaan yang bermakna pada ekspresi PR antara jaringan leiomioma uteri dan miometrium normal ($p = 0,022$).

Kata kunci : Leiomioma uteri, miometrium, reseptor estrogen, reseptor progesteron

Expression of estrogen receptor and progesteron receptor in patient with uterine leiomyoma

Abstract

Background : Leiomyoma is a benign tumor with a fairly high prevalence and its development is strongly influenced by steroid hormones. Meanwhile, there are still conflicts in research on the expression of estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR) in uterine leiomyomas, and the etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas are not yet understood. This study aims to determine the expression of estrogen receptors and progesterone receptors in uterine leiomyomas.

Methods : This study is an observational analytic with a case control, carried out at the Anatomical Pathology Laboratory Dr. General Hospital. Kariadi, Semarang. The study population was histopathological block with diagnosis of uterine leiomyoma and myometrium in 2017. Sampling was done in a simple randomized manner, after fulfilling the inclusion criteria.

Results : Based on the age characteristics in the uterine leiomyoma group, the most were the age group > 40 years. In terms of characteristics of the Body Mass Index (BMI), in the uterine leiomyoma group the most BMI was normoweight, but there was a tendency for cases of uterine leiomyoma to increase in higher BMI, with a cumulative number of overweight and obese BMI of 6 cases (40%). The most characteristic parity in the uterine leiomyoma group was nullipara which was 7 cases (46.7%). All uterine leiomyoma groups expressed estrogen receptors with a mean score of 7.20 ± 0.78 and progesterone receptors with a mean score of 7.47 ± 0.74 . Testing with *The Spearman* correlation test on the expression of ER and PR is related to the characteristics, which results are not significant ($p = 1.00$). So there is no meaningful relationship between ER and PR expression on characteristics and multiparity.

Conclusion : In *The Mann-Whitney* test there were significant differences in the expression of estrogen receptors between uterine leiomyoma and normal myometrium ($p = 0.045$). And there are significant differences in the expression of progesterone receptors between uterine leiomyoma and normal myometrium ($p = 0.022$).

Keywords : Uterine leiomyoma, myometrium, estrogen receptor, progesterone receptor

PENDAHULUAN

Leiomioma uteri adalah neoplasma jinak yang berasal dari otot polos uterus dan bersifat monoklonal. Diperkirakan insiden leiomioma uteri sekitar 20–30% pada wanita usia reproduksi.¹ Prevalensi di Amerika serikat sekitar 35–50%.² Di Indonesia leiomioma ditemukan 2,39–11,7% pada semua penderita ginekologi yang dirawat.² Tumor ini paling sering ditemukan pada wanita umur 35–45 tahun dan jarang pada wanita 20 tahun dan wanita post menopause. Wanita yang sering melahirkan, sedikit kemungkinannya untuk perkembangan leiomioma ini dibandingkan dengan wanita yang tak pernah hamil atau hanya satu kali hamil. Statistik menunjukkan 60% leiomioma uteri berkembang pada wanita yang tidak pernah hamil atau hanya hamil satu kali. Prevalensi meningkat apabila ditemukan riwayat keluarga, ras, kegemukan dan nullipara.^{3,4}

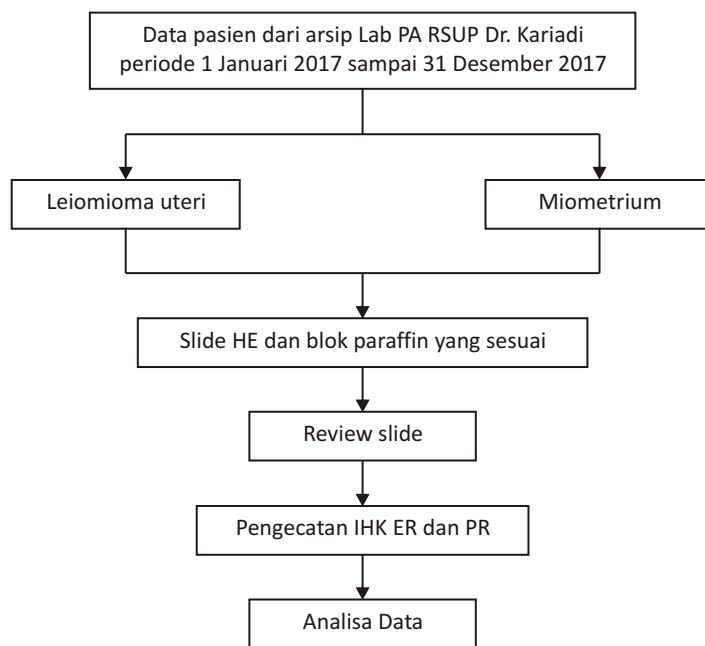
Faktor-faktor penyebab leiomioma uteri belum diketahui secara pasti, namun ada teori yang berpendapat bahwa estrogen sebagai faktor indikator. Semakin besar paparan estrogen maka semakin besar kemungkinan terserang leiomioma uteri. Estrogen merupakan hormon yang penting untuk perkembangan seksual dan reproduksi, terutama pada wanita.⁵ Hormon estrogen meliputi semua kelompok hormon kimiawi yang terdiri dari estrone, estradiol, dan estriol, dari ketiganya, estriol memiliki sifat terkuat. Hormon estrogen aktif diproduksi setelah menarache.⁶ Beberapa penelitian menunjukkan adanya reseptor estrogen dan

progesteron di endometrium dan jaringan miometrium. Reseptor-reseptor tersebut memainkan peran penting dalam mengatur proses pertumbuhan. Reseptor hormon telah terbukti lebih tinggi dalam jaringan leiomioma uteri. Aksi estrogen pada endometrium dimediasi oleh 2 varian reseptor estrogen (ER), yaitu ER- α dan ER- β yang diekspresikan di sel epitel dan stroma endometrium.⁵ Wango dkk (2002) mendapatkan bahwa kadar RE dan RP lebih tinggi pada mioma dibandingkan dengan miometrium normal.⁶ Hasil yang sama juga diperoleh dari penelitian Englund dkk (1998) bahwa ekspresi RE dan RP lebih tinggi secara bermakna pada leiomioma daripada miometrium normal.⁷

Penelitian ini bertujuan secara umum untuk mengetahui ekspresi reseptor estrogen dan reseptor progesteron pada leiomioma uteri dan miometrium yang memberi kesan normal. Secara khusus mengetahui distribusi frekuensi karakteristik pasien pada kasus leiomioma uteri, untuk mengetahui ekspresi estrogen receptor pada jaringan leiomioma uteri dan miometrium, mengetahui ekspresi progesteron receptor pada jaringan leiomioma uteri dan miometrium.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *case control* dengan pemeriksaan imunohistokimia terhadap blok parafin jaringan leiomioma penderita leiomioma uteri dan miometrium. Populasi adalah slide HE (*Hematoxyllin Eosin*) dan blok parafin yang telah terdiagnosa leiomioma uteri dan



Gambar 1. Alur Penelitian

miometrium memberi kesan normal di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang mulai dari 1 Januari 2017 sampai 31 Desember 2017, didapatkan 111 kasus.

Sampel penelitian adalah blok parafin yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sampai terpenuhinya jumlah sampel. Kriteria inklusi sebagai berikut: Blok parafin yang secara histopatologi terdiagnosis sebagai leiomioma uteri menurut WHO 2016 dan miometrium memberi kesan normal yang tidak mengandung leiomioma. Sediaan histerektomi total. Kriteria eksklusi sebagai berikut: Sediaan blok parafin yang rusak, sudah habis, dan yang tidak dapat dilakukan pengecatan imunohistokimia, sediaan dari biopsi miometrium, sediaan dari *frozen section*. Antibodi estrogen reseptor dan progesteron reseptor menggunakan *Estrogen Receptor Clone 6F11 Liquid Concentrate Primary Antibody, Novocastra™ Catalog No: NCL-L-ER-6F11 dan Bond™ Ready-to-Use Primary Antibody Progesterone Receptor (16) Catalog No: PA0312*.

Penelitian ini dinyatakan layak etik berdasar *ethical approval* No. 063/EC/KEPK-RSDK-2018.

HASIL

Pada Penelitian ini jumlah kasus yang kami dapatkan dari 1 Januari 2017 sampai 31 Desember 2017, sebanyak 111 kasus leiomioma uteri berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi di Departemen Patologi Anatomi RSUP. Dr. Kariadi, Semarang. Berdasarkan jumlah kasus tersebut kami hubungkan dengan usia dan

TABEL 1
Distribusi frekuensi leiomioma uteri berdasarkan karakteristik

Variabel	F	%
Usia		
< 40	16	14,4
≥ 40	95	85,6
Paritas		
Nullipara	49	44,1
Primipara	18	16,2
Multipara	44	39,6

multiparitas, didapatkan hasil 95 (85,6%) kasus leiomioma uteri terbanyak pada usia lebih dari sama dengan 40 tahun dan 49 (44,1%) kasus yang nullipara.

Selanjutnya penelitian ini dilakukan dengan memeriksa blok parafin jaringan leiomioma uteri dan jaringan miometrium normal dengan memilih secara acak sederhana dari blok parafin yang tersedia mulai dari 1 Januari 2017 sampai 31 Desember 2017, sehingga diperoleh 30 blok parafin yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian dengan masing-masing kelompok terdiri dari 15 kasus leiomioma uteri dan 15 miometrium yang tidak mengandung leiomioma.

Berdasarkan karakteristik usia seperti yang terlihat pada tabel 5.2, pada kelompok kasus (leiomioma uteri) yang terbanyak adalah kelompok usia > 40 tahun.

TABEL 2
Distribusi frekuensi leiomioma uteri dan miometrium normal berdasarkan karakteristik

Variabel	Kelompok		p [‡]
	Leiomioma uteri	Miometrium	
Usia	<40	2 (13,3%)	1,000
	≥40	13 (86,7%)	
IMT (kg/m ²)	<i>Underweight</i>	2 (13,3%)	0,675
	Normal	7 (46,7%)	
	<i>Overweight</i>	3 (20,0%)	
	Obesitas	3 (20,0%)	
Paritas	<i>Nullipara</i>	7 (46,7%)	0,039*
	<i>Primipara</i>	2 (13,3%)	
	<i>Multipara</i>	6 (40,0%)	

TABEL 3
Distribusi nilai Kappa pada ekspresi ER-PR

Variabel	Observer	Mean ± SD	K	Keterangan
ER	I	6,90 ± 0,80	0,644	Baik
	II	7,07 ± 0,58		
PR	I	6,83 ± 1,49	0,916	Sangat baik
	II	6,80 ± 1,52		

TABEL 4
Perbedaan rerata skor ekspresi RE dan RP pada leiomioma uteri dan miometrium normal

Eksresi	Kelompok penelitian		Nilai p*
	Leiomioma uteri (X ± SD)	Miometrium normal (X ± SD)	
RE	7,20 ± 0,78	6,60 ± 0,74	0,045*
RP	7,47 ± 0,74	6,20 ± 1,78	0,022*

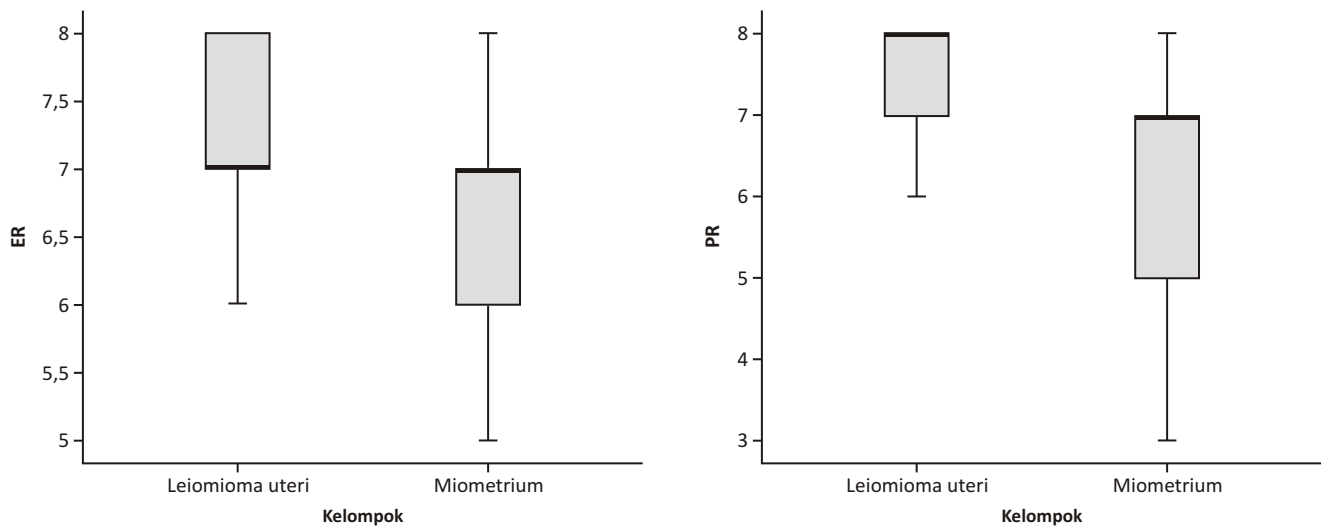
Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$); ‡ *Mann-Whitney*

Berdasarkan karakteristik Indeks Massa Tubuh (IMT), penelitian ini menunjukkan bahwa pada kelompok leiomioma uteri, IMT yang paling banyak dijumpai adalah *normoweight* (IMT 18,5–14,9) yang terdapat pada 7 kasus (46,7%), tetapi terdapat kecenderungan kasus leiomioma uteri meningkat pada IMT yang lebih tinggi, dengan jumlah kumulatif pada IMT *overweight* dan *obese* adalah sebanyak 6 kasus (40%).

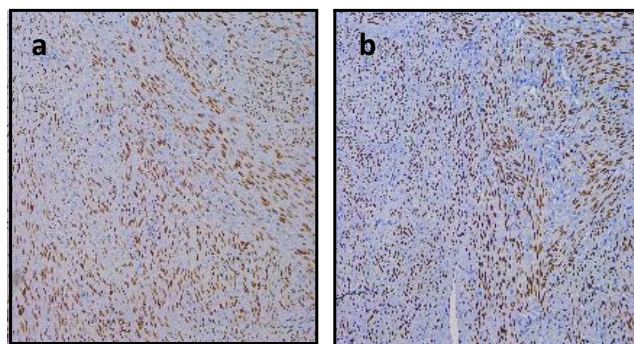
Pada tabel 5.2 juga dapat dilihat distribusi dari karakteristik paritas pada leiomioma uteri yang

terbanyak adalah nullipara yaitu 7 kasus (46,7%) dan yang paling sedikit adalah primipara yaitu 2 kasus (13,3%).

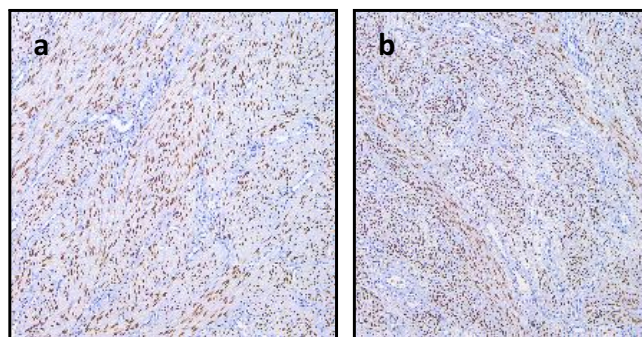
Berdasarkan hasil perhitungan nilai Kappa untuk skor ekspresi reseptor estrogen adalah sebesar 0,644, ($p = 0,000$) dan untuk skor ekspresi reseptor progesteron adalah sebesar 0,916, ($p = 0,000$), yang menunjukkan tingkat kesamaan dalam menilai ekspresi reseptor estrogen dan reseptor progesteron diantara observer adalah tinggi ($>0,6$) sehingga penilaian skor ekspresi



Gambar 2. Perbedaan rerata skor ekspresi RE dan RP pada leiomioma uteri dan miometrium normal



Gambar 3. a. Ekspresi RE. **b.** Ekspresi RP pada leiomioma uteri



Gambar 4. a. Ekspresi RE. **b.** Ekspresi RP pada miometrium normal

reseptor tersebut dapat digunakan dari salah satu observer untuk analisa lanjutan dari data.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa seluruh kelompok leiomioma uteri mengeskpresikan reseptor estrogen dengan rerata skor $7,20 \pm 0,78$ dan reseptor progesteron dengan rerata skor $7,47 \pm 0,74$, serta sebagian besar kelompok miometrium mengekspresikan reseptor estrogen dan reseptor progesteron dengan rerata skor adalah $6,60 \pm 0,74$ dan $6,20 \pm 1,78$. Nilai p pada tabel 5.4

adalah hasil perkalian dari nilai p untuk hipotesa dua arah dimana nilainya $<0,05$ yang menunjukkan bahwa ada perbedaan rerata ekspresi RE dan RP pada leiomioma uteri dan miometrium tidak normal, sehingga dilakukan uji *Mann-Whitney*. Hasil pengujian menunjukkan nilai p pada variabel RE 0,045 dan RP 0,022, Sehingga nilai p pada pengujian *Mann-Whitney* bermakna atau signifikan. Dengan demikian ekspresi reseptor estrogen dan progesteron lebih tinggi pada leiomioma

uteri daripada miometrium normal.

Pada penelitian ini terdapat perbedaan yang bermakna dari ekspresi reseptor estrogen dan reseptor progesteron antara jaringan leiomioma uteri dan miometrium normal dengan rerata skor ekspresi reseptor estrogen adalah $7,20 \pm 0,78$ dan rerata skor ekspresi reseptor progesteron adalah $7,47 \pm 0,74$.

DISKUSI

Pada kelompok leiomioma uteri 86,7% penderitanya berusia >40 tahun. Ada beberapa alasan yang mendasari peningkatan jumlah leiomioma uteri yang terdiagnosis pada usia >40 tahun, antara lain karena peningkatan pertumbuhan atau peningkatan gejala yang dirasakan dari mioma yang telah ada jauh sebelum gejala tersebut dirasakan oleh penderita. Selain itu, pada usia ini kesediaan penderita untuk datang ke pusat pelayanan kesehatan untuk menjalani prosedur pembedahan ginekologi lebih besar sehingga leiomioma uteri ini terdiagnosis. Kepustakaan menunjukkan bahwa puncak insidensi leiomioma uteri berada pada dekade keempat, dan akan menurun setelah menopause.^{4,5} Hal ini sesuai dengan penelitian Gowri dkk (2013) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa dari 259 pasien leiomioma uteri, paling banyak pada rentang usia 41–50 tahun sebanyak 127 kasus (49%), sementara usia 51–60 sebanyak 13 kasus (5,1%).⁸ Sedangkan dari penelitian Ofori dkk (2012) prevalensi tertinggi kasus leiomioma uteri ditemukan pada wanita berusia 30–39 tahun (43,1%),⁹ dan penelitian oleh Olotu dkk (2008) menemukan bahwa terdapat 51,9% kasus leiomioma uteri pada rentang usia 26–35 tahun, dan 44,6% pada rentang usia 36–45 tahun.¹⁰ Hasil penelitian ini juga sesuai dengan Zimmermann dkk (2012) yang menyatakan bahwa usia rerata penderita leiomioma uteri $40,4 \pm 6,9$ tahun, dimana lebih tua 8 tahun daripada pasien bukan mioma uteri (rerata usia $32,4 \pm 9,6$ tahun, $p < 0,001$),¹¹ serta penelitian oleh Ginting dkk (2012) dan He dkk (2013) yang menemukan penderita leiomioma yang berusia >40 tahun adalah 75,4%, 78,9% dan 83,6%.^{12,13} Penelitian oleh Chen dkk (2001) mendapatkan bahwa faktor risiko leiomioma uteri pada wanita kulit putih adalah usia 40–44 tahun (OR=6,3; 95% CI; 3,5–11,6) dan faktor risiko meningkat sesuai dengan pertambahan usia pada wanita afrika amerika (usia 40–44 tahun, OR = 27,5; 95% CI; 5,6–83,6).¹⁴

Tinjauan literatur menunjukkan bahwa status obesitas meningkatkan risiko terjadinya leiomioma uteri sebesar 18% setiap peningkatan berat badan 10 kg dan terdapat peningkatan risiko mioma uteri sebanyak 2,3 kali pada wanita dengan IMT diatas kuartil.¹⁵ Hal ini sejalan dengan penelitian ini yang didapatkan suatu peningkatan pada IMT *overweight* dan *obese*, dan juga suatu penelitian retrospektif oleh Parker (2007) yang menemukan bahwa leiomioma uteri akan meningkat 21% pada setiap 10 kg peningkatan berat badan dan

kondisi yang sama juga dilaporkan pada wanita dengan IMT > 30 kg/m².³³ Studi oleh Ofori dkk (2012) dari 216 kasus leiomioma uteri mendapatkan sebanyak 37% (80) dan 45,4% (98) adalah *overweight* dan *obese*.⁹

Hasil penelitian ini sebagian sesuai dengan literatur yang mengatakan bahwa risiko terjadinya mioma uteri menurun dengan peningkatan paritas. Nulliparitas merupakan faktor risiko untuk terjadinya leiomioma uteri karena keterpaparan oleh *unopposed estrogen* dalam jangka waktu yang lama, sedangkan dengan adanya kehamilan akan mengurangi waktu paparan terhadap *unopposed estrogen*.⁵ Ada perbedaan pada penelitian lain yaitu berdasarkan studi retrospektif oleh Gowri dkk (2013) yang melibatkan 259 pasien leiomioma uteri dan mendapatkan bahwa sebanyak 246 kasus (94,9%) adalah multipara dan yang paling sedikit adalah nullipara sebanyak 3 kasus (1,3%).⁸ Ibrar dkk (2010) juga mendapatkan hal yang sama dari 140 kasus mioma uteri di Rumah Sakit Fuaji Foundation Pakistan, yang mendapatkan bahwa mayoritas pasien adalah multipara sebanyak 108 kasus (77,14%), sedangkan 32 kasus (22,86%) adalah primipara, dengan paritas rata-rata adalah 5.¹⁶ Sementara Ginting dkk (2012) dari 152 pasien mioma uteri di RSUD dr Pringadi Medan menemukan sebanyak 45,2% (47 kasus) pada multipara, dan paling sedikit pada primipara dengan 14 kasus (13,4%).¹²

Berdasarkan kepustakaan diketahui bahwa pertumbuhan mioma uteri sangat bergantung dari hormon steroid ovarium yaitu estrogen dan progesteron, dimana insidensinya meningkat pada usia reproduktif dan akan menyusut setelah menopause.¹⁷ Pengaruh hormon steroid ini dalam perkembangan mioma dimediasi oleh ligannya masing-masing yaitu reseptor estrogen dan reseptor progesteron, dimana pengaruh estrogen akan meningkatkan kadar reseptor estrogen dan reseptor progesteron, dan progesteron akan menurunkan kadar reseptor estrogen pada miometrium.^{17,18} Berdasarkan pengujian penelitian *Mann-Whitney* ekspresi reseptor estrogen dan reseptor progesteron lebih tinggi pada leiomioma uteri daripada miometrium normal. Hal ini sejalan dengan penelitian Lee dkk (2010), dan Asada dkk (2008).^{19,20} Penelitian oleh Yin dkk (2007) yang menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar bcl-2 yang lebih tinggi pada mioma uteri dimana terdapat korelasi yang tinggi secara bermakna antara kadar mRNA bcl-2 dengan kadar mRNA reseptor progesteron.²¹ Penelitian Hermon dkk (2008) dan Garget (2002) mendapatkan bahwa ekspresi reseptor estrogen α lebih tinggi pada leiomioma daripada miometrium.²²

Pada pengujian dengan uji korelasi *Spearman's* terhadap ER dan PR dihubungkan dengan karakteristik, didapatkan hasil yang tidak signifikan, sehingga tidak bermakna hubungan antara ekspresi ER dan PR terhadap karakteristik dan multiparitas.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai reseptor estrogen dan reseptor progesteron serta hubungannya dengan faktor lain seperti faktor-faktor pertumbuhan yang berperan pada patogenesis leiomioma uteri.

SIMPULAN

Pada penelitian ini sebagian besar penderita leiomioma uteri berada pada usia diatas 40 tahun yaitu 86,7%, dengan indeks massa tubuh kedua kelompok *normoweight* tetapi terdapat kecendrungan kasus leiomioma uteri meningkat pada IMT yang lebih tinggi, dengan jumlah kumulatif pada IMT *overweight* dan *obese* adalah sebanyak 6 kasus (40%). Status paritas adalah nullipara pada leiomioma uteri dan multipara pada miometrium normal. Terdapat perbedaan yang bermakna pada ekspresi reseptor estrogen antara jaringan leiomioma uteri dan miometrium normal ($p = 0,045$). Terdapat perbedaan yang bermakna pada ekspresi reseptor progesteron antara jaringan leiomioma uteri dan miometrium normal ($p = 0,022$).

DAFTAR PUSTAKA

- D'Angelo E, Quade J, Prat J. Textbook Pathology of the Female Reproductive Tract. Uterine Smooth-Muscle Tumors. Elsevier. 2014:402-11(19).
- Bulun SE. Uterine Fibroids, mechanisms of disease. N engl j med 2013; 369(14): 1344-55 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24088094>
- Chethana M, Kumar H, Munikrishna. Endometrial changes in uterine leiomyomas. Kempegowda Institute of Medical Sciences. J Cin. Biomed Scientifica.2013:72-9. <https://pdfs.semanticscholar.org/dbc7/7becbc738ae1df4c16ce52f8a477a70f8db0.pdf>
- Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. edisi VII. Lippincott Williams & Wilkins. North Carolina. 2005:136-40;561-62.
- Ciarmela P, Islam S, Reis FM, Gray PC, Bloise E, et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. Human Reproduction Update, 2011; 17(6): 772-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21788281>
- Wango EO, Tabifor HN, Muchiri LW, Kigonde CS, Makawiti DW. Progesterone, Estradiol And Their Respective Receptors In Leiomyoma And Adjacent Normal Myometria of Black Kenyan Women. African Journal of Health Sciences.2002; 3-4(9):123-28. (<https://www.researchgate.net/journal/>)
- Englund K, Blanck A, Gustavsson I, Lundkvist U, Sjoblom P, et al. Sex Steroid Receptors in Human Myometrium and Fibroids: Changes during the Menstrual Cycle and Gonadotropin-Releasing Hormone Treatment. J Clin EndocrinolMetab. 1998;83:4092-96. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9814497>)
- Gowri M, Mala G, Murthy S, Nayak V. Clinicopathological study of uterine leiomyomas in hysterectomy specimens. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences2013;2(46):9002-09. https://jemds.com/data_pdf/1_vedavathy%20nayak.doc
- Ofori EK, Asante M, Antwi WK, Coleman J, Brakohiapa EK, et al. Relationship Between Obesity And Leiomyomas Among Ghanaian Women. Journal of Medical and Applied Biosciences. 2012;4:14-25. <https://www.uhas.edu.gh/downloads/JOURNAL%20PUB-%2020.pdf>
- Olotu, EJ, Osunwoke EA, Ugboma HA, Odu, KN. Age prevalence of uterine fibroids in south-southern Nigeria: A retrospective study. Scientific Research and Essay.2008;3(9): 457-59. http://www.academicjournals.org/app/webroot/article/article1380368069_Olotu%20et%20al.pdf
- Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. BMC Women's Health. 2012; 12(6): 1-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448610>
- Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, et al. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. Human Reproduction, 1999;14(11):2844-50 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10548634>
- He Y, Zeng Q, Dong S, Qin L, Li G, et al. Associations between uterine fibroids and lifestyles including diet, physical activity and stress: a case-control study in China. Asia Pac J Clin Nutr. 2013;22(1):109-17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353618>
- Chan CF. Risk factors for uterine fibroids among woman undergoing tubal sterilization. American Journal of Epidemiology. 2001; 153(1): 20-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11159141>
- Terry KL. Anthropometric Characteristics and Risk of Uterine Leiomyoma. Epidemiology. 2007; 6(18):758. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917603>
- Ibrar A. Frequency of fibroid uterus in multipara women in a tertiary care centre in Rawalpindi. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2010; 3(22): 155-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22338444>
- Grings AO. Protein Expression of Estrogen Receptors α and β and Aromatase in Myometrium and Uterine Leiomyoma. Gynecologic and Obstetric Investigation.2012;73:113-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22377971>
- Hermon TL, Moore AB, Yu L, Kissling GE, Castora FJ, et al. Estrogen receptor alpha (ER- α) phospho-serine-118 is highly expressed in human uterine leiomyomas compared to mathed myometrium. Virchow Arch. 2008;453:557-69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2693272/>
- Parker WH. Etiology, Symptomatology, and Diagnosis of Uterine Myomas. FertilityandSterility.2007;4(87).725. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17430732>
- Ibrar A. Frequency of fibroid uterus in multipara women in a tertiary care centre in Rawalpindi. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2010; 3(22): 155-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22338444>
- Sankaran S, Manyonda IT. Medical management of fibroids. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2008;4(22):655-76 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18468953>
- Davis PC. Sonohysterographic Findings of Endometrial and Subendometrial Conditions. 2002; 22(4). <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiographics.22.4.g02j21803>