

Perubahan Ketebalan Jaringan Fibroglandular pada Pemeriksaan Ultrasonografi Payudara Perempuan Menopause yang Mendapat Terapi Hormon Tibolon

Viscanita,¹ Sawitri Darmiati¹, R. Muharam,² Adiningsih Sri Lestari,³ Aria Kekalih⁴

¹ Departemen Radiologi, ² Departemen Obstetri dan Ginekologi, ³ Departemen Akupunktur, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia - RS dr. Cipto Mangunkusumo

⁴ Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Abstrak

Penggunaan terapi hormon memiliki efek samping pada payudara yang dapat terdeteksi pada ultrasonografi (USG) berupa peningkatan ketebalan jaringan fibroglandular yang berhubungan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Hingga saat ini masih terdapat kontroversi mengenai efek samping terapi hormon tibolon terhadap payudara. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perubahan ketebalan jaringan fibroglandular setelah terapi hormon tibolon. Penelitian ini berlangsung dari bulan Desember 2013 hingga Agustus 2015 di Departemen Radiologi RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo dengan desain penelitian berupa studi kuasi eksperimental dengan amandemen berupa pengambilan data USG payudara sebelum dan sesudah terapi hormone tibolon. Pengukuran dengan USG payudara dilakukan di empat regio (superior, inferior, medial dan lateral) yang kemudian dilakukan analisis terhadap rerata perubahan ketebalan jaringan fibroglandular sebelum dan sesudah terapi hormone tibolon. Dari 40 subjek yang dianalisis, terdapat 36 subjek yang mengalami peningkatan ketebalan jaringan fibroglandular. Terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,001$) pada ketebalan jaringan fibroglandular payudara sebelum dan sesudah 3 bulan pemberian tibolon. Indeks massa tubuh ($p = 0,020$) dan riwayat kontrasepsi hormonal ($p = 0,015$) merupakan faktor yang memengaruhi peningkatan ketebalan jaringan fibroglandular payudara sesudah terapi hormon tibolon. Sedangkan paritas, usia melahirkan anak pertama, riwayat menyusui, usia menarke, usia menopause dan riwayat kontrasepsi hormonal tidak berhubungan.

Kata kunci: terapi hormon, tibolon, ketebalan jaringan fibroglandular payudara

Changes in Fibroglandular Tissue on Breast Ultrasound in Postmenopausal Women Undergoing Tibolon Hormone

Abstract

The use of hormone therapy has side effects in the breast which detected on ultrasound by increasing the thickness of breast fibroglandular tissue associated with increased risk of breast. Until now there is still controversy regarding the side effects of tibolon on the breast tissue. This study aims to determine the thickness changes of the fibroglandular tissue due to tibolon hormone therapy. This research was done between December 2013 until August 2015 in Department of Radiology, dr. Cipto Mangunkusumo Hospital. Design of this research is a quasi-experimental study with the amendment in the form of data retrieval breast ultrasound before and after tibolon hormone therapy. Measurements with breast ultrasound was done in four regions (superior, inferior, medial and lateral) then the average change in fibroglandular thickness was analyzed. Of the 40 subjects were analyzed, there were 36 subjects showed significant increase ($p < 0.001$) of breast fibroglandular tissue thickness after 3 months of tibolon hormone therapy. The body mass index ($p = 0.02$) and a history of hormonal contraception ($p = 0,01$) were factors that influence the increase of fibroglandular thickness post tibolon hormone therapy. While parity, age of first child, history of breastfeeding, age of menarche, age of menopause and history of hormonal contraception were not related.

Key word: hormone therapy, tibolon, thickness of breast fibroglandular tissue

Pendahuluan

Berkurangnya produksi estrogen pascamenopause mengakibatkan gangguan vasomotor seperti *hot flushes*, berkeringat, palpitasi, hingga meningkatnya risiko kelainan kronis seperti osteoporosis, penyakit kardiovaskular dan penurunan fungsi kognitif. Untuk mengatasi gejala tersebut dapat diberikan terapi hormon menggunakan estrogen dan/atau progesteron alami atau sintetik.^{1,2} Pemberian terapi hormon harus berhati-hati karena memiliki efek samping di payudara berupa mastalgia hingga peningkatan risiko terhadap kanker payudara.¹

Studi prospektif Beral³ yang mengevaluasi penggunaan terapi hormon (estrogen, kombinasi estrogen-progesteron dan tibolon) selama 2-4 tahun menunjukkan terapi hormon meningkatkan angka kejadian kanker payudara dengan nilai risiko relatif (RR) 1,66. Setelah terapi hormon, efek yang paling sering terdeteksi adalah peningkatan densitas payudara yang tampak pada mamografi atau peningkatan proporsi jaringan fibroglandular pada ultrasonografi (USG) payudara.¹ Studi meta-analisis McCormack dan Silva⁴ menunjukkan bahwa densitas payudara berhubungan dengan faktor risiko kanker payudara. Semakin tinggi densitas payudara, semakin meningkat nilai RR terhadap kanker payudara. Densitas payudara pada mamografi merupakan representasi jaringan fibroglandular yang terlihat sebagai area dengan ekhogenisitas yang lebih tinggi dibandingkan sekitarnya pada pemeriksaan USG payudara. Penelitian Blend et al,⁵ Kaizer et al,⁶ dan Chen et al⁷ menunjukkan kesesuaian antara densitas mamografi dengan proporsi jaringan fibroglandular pada USG payudara. Peningkatan proporsi jaringan fibroglandular pada USG payudara berhubungan dengan meningkatnya proporsi sel epitel payudara.^{8,9} Kanker payudara berasal dari sel epitelial sehingga tingginya jumlah jaringan fibroglandular merefleksikan peningkatan proliferasi epitelial dan risiko karsinogenesis.^{10,11}

Tibolon adalah hormon steroid sintetik yang bekerja menyerupai aktivitas hormon estrogen.¹² Hingga saat ini masih terdapat kontroversi efek samping tibolon terhadap payudara. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa tibolon meningkatkan densitas payudara walaupun lebih rendah dibandingkan terapi hormon lainnya (estrogen dan kombinasi estrogen-progesteron).¹³⁻¹⁶ Penelitian *in vitro* Lippert et al¹⁷ menunjukkan bahwa tibolon memiliki efek proliferasi terhadap sel kanker dan sel payudara normal. Sebaliknya Egarter et al¹⁸ dan Valdiva et al¹⁹ melaporkan bahwa tibolon menurunkan densitas payudara.

USG payudara dapat memperlihatkan perubahan komposisi jaringan lemak dan jaringan fibroglandular payudara serta memperlihatkan morfologis lesi payudara lebih jelas dibandingkan mamografi pasca terapi hormon.²⁰ USG payudara juga merupakan modalitas radiologis yang aman digunakan karena tidak memiliki efek radiasi terutama pada kelompok perempuan dengan terapi hormon yang memiliki risiko lebih tinggi terhadap kejadian kanker payudara.²⁰ Dengan kelebihan tersebut, USG payudara diharapkan dapat menjadi modalitas yang aman dan efektif untuk mendeteksi perubahan payudara setelah pemberian terapi hormon. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perubahan ketebalan jaringan fibroglandular pada USG payudara perempuan menopause yang mendapat terapi hormon tibolon.

Metode

Penelitian ini merupakan studi kuasi eksperimental dari penelitian dr. Adiningsih Sri Lestari, Sp.AK, M.Epid, M.Kes mengenai "Pengaruh Elektroakupunktur terhadap Keluhan Klimakterik, Perubahan Kadar Estradiol, Reseptor Estrogen dan Profil Lipid dibandingkan Terapi hormon Tibolon pada Perempuan Menopause" dengan amandemen berupa pengambilan data USG payudara untuk mengetahui perubahan ketebalan jaringan fibroglandular payudara sebelum dan sesudah pemberian terapi hormon tibolon. Penelitian dilakukan terhadap 40 subjek pada bulan Desember 2013 - Agustus 2015 di Bagian Radiologi RS dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM).

Kriteria penerimaan pada penelitian ini adalah perempuan menopause yang menjalani terapi hormon tibolon dengan kriteria: memiliki dua payudara yang masih utuh (tidak pernah menjalani pembedahan payudara baik mastektomi maupun lumpektomi), tidak menggunakan hormon lain dalam waktu 3 bulan sebelum dimulainya penelitian dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria penolakan adalah perempuan yang memiliki implan payudara, menggunakan terapi hormon tibolon secara tidak teratur dan tidak dapat dilakukan USG payudara sesuai dengan jadwal penelitian. Dilakukan *informed consent* kepada subjek yang memenuhi kriteria penelitian untuk dilakukan USG 3 bulan setelah terapi hormon tibolon.

Pemeriksaan USG payudara dilakukan dengan cara: subjek dalam posisi *supine* dan memosisikan salah satu lengan ipsilateral dengan payudara yang akan diperiksa ke atas dan belakang kepala; operator memeriksa dari sisi kanan subjek. USG

dilakukan dengan menyisir seluruh regio payudara dan aksila yang dapat dilakukan secara radial, transversal atau longitudinal. Kemudian diukur ketebalan jaringan fibroglandular di empat regio (superior, inferior, medial dan lateral) payudara kanan dan kiri. Pengukuran di regio superior dan inferior dilakukan dengan potongan transversal, di regio medial dan lateral dengan potongan longitudinal. Area fibroglandular payudara yang diukur adalah di pertengahan antara puting dengan batas payudara di setiap regio pemeriksaan. Untuk mengurangi bias penekanan *probe*, pengukuran dilakukan sebanyak tiga kali di setiap regio dalam tiga putaran searah jarum jam.

Perubahan ketebalan jaringan fibroglandular sebelum dan sesudah terapi hormone tibolon dianalisis dengan uji t berpasangan pada variabel dengan distribusi data normal dan uji wilcoxon pada variabel dengan distribusi data tidak normal. Batas kemaknaan menggunakan α sebesar 5% ($p < 0,05$). Sebagai data tambahan dilakukan analisis terhadap faktor yang memengaruhi perubahan ketebalan jaringan fibroglandular payudara seperti indeks massa tubuh (IMT), paritas, usia melahirkan anak pertama, usia menarke, usia menopause, riwayat menyusui dan riwayat kontrasepsi hormonal menggunakan uji *chi-square* atau uji *fisher* pada variabel yang tidak memenuhi syarat uji *chi-square* pada setiap variabel terhadap peningkatan ketebalan jaringan fibroglandular. Variabel yang berpengaruh adalah variabel yang memiliki nilai $p < 0,05$.

Hasil

Didapatkan 45 calon subjek penelitian; empat calon subjek tidak dapat mengikuti penelitian karena memiliki lesi payudara berupa kista sederhana pada deteksi awal sebelum terapi hormon tibolon. Dari 41 subjek yang mengikuti penelitian, satu subjek tidak dapat melanjutkan penelitian karena berhalangan melakukan evaluasi USG payudara sesuai jadwal penelitian sehingga total subjek yang dianalisis adalah 40 subjek.

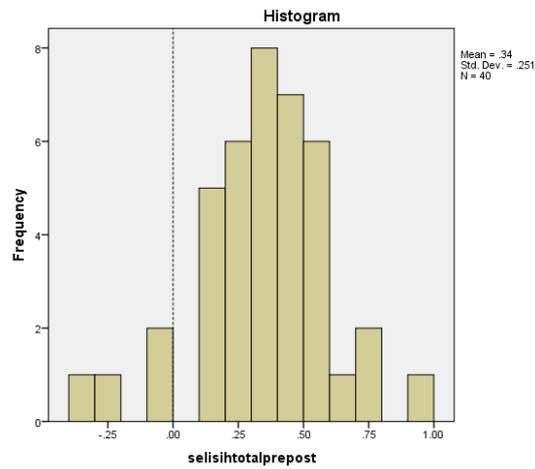
Pada tabel 1, terlihat bahwa dari 40 subjek mayoritas kelompok usia adalah ≥ 55 tahun dan IMT terbanyak adalah kelompok berat badan normal. Seluruh subjek pernah melahirkan dan melahirkan anak pertamanya pada usia di bawah 30 tahun. Usia menarke dominan adalah saat berusia ≥ 13 tahun dan usia menopause dominan adalah saat berusia < 55 tahun. Mayoritas subjek

memiliki riwayat menyusui dan memiliki riwayat pemakaian KB hormonal.

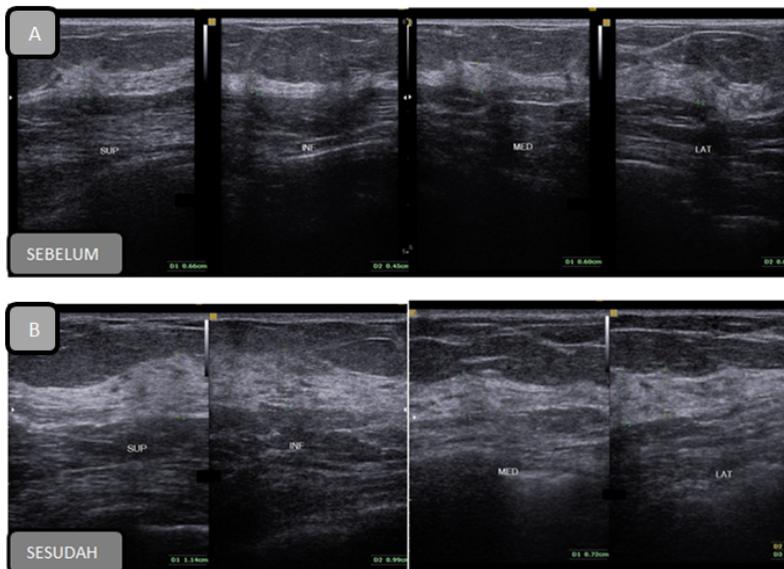
Tabel 1. Sebaran Karakteristik Subjek Penelitian (n = 40)

Karakteristik Subjek	n	%
Kelompok usia		
< 55 tahun	14	35
≥ 55 tahun	26	65
Status gizi (IMT)	24	60
BB normal	16	40
BB lebih/Obesitas		
Riwayat melahirkan	0	0
Belum pernah	40	100
Sudah pernah		
Usia melahirkan anak pertama	40	100
< 30 tahun	0	0
≥ 30 tahun		
Usia menarke	7	17,5
< 13 tahun	33	82,5
≥ 13 tahun		
Usia menopause	39	97,5
< 55 tahun	1	2,5
≥ 55 tahun		
Riwayat menyusui	1	2,5
Tidak	39	97,5
Ya		
Riwayat kontrasepsi hormonal	15	37,5
Tidak	25	62,5
Ya		

Gambar 1 menunjukkan 36 subjek mengalami peningkatan ketebalan jaringan fibroglandular dengan peningkatan ketebalan terbesar 0,97 cm dan terkecil 0,13 cm. Penurunan ketebalan jaringan fibroglandular terjadi pada 4 subjek dengan penurunan ketebalan terbesar -0,33 cm dan penurunan ketebalan terkecil -0,05 cm. Rerata peningkatan ketebalan jaringan fibroglandular setelah 3 bulan mendapatkan terapi hormon tibolon adalah 0,34 cm.



Gambar 1. Ketebalan Jaringan Fibroglandular Payudara Sebelum dan Sesudah Terapi Hormon Tibolon



A. Sebelum pemberian terapi Hormon Tibolon

B. Sesudah terapi Hormon Tibolon

Gambar 2. A. Jaringan fibroglandular payudara sebelum pemberian terapi hormone tibolon pada regio superior, inferior, medial dan lateral. Area fibroglandular payudara yang diukur adalah di pertengahan antara puting dengan batas payudara di setiap regio pemeriksaan. B. Ketebalan Jaringan Fibroglandular payudara di Regio Superior, Inferior, Medial dan Lateral yang sama yang mengalami peningkatan ketebalan sesudah terapi hormon tibolon.

Tabel 2. Ketebalan Jaringan Fibroglandular Payudara Sebelum dan Sesudah Terapi Hormon Tibolon

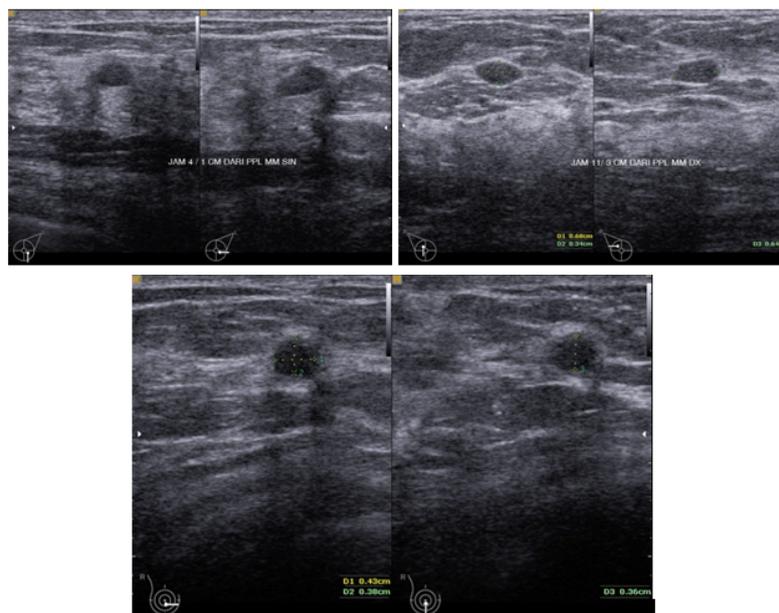
Regio	Ketebalan Jaringan		p	Selisih	IK 95%
	Sebelum Terapi	Sesudah Terapi			
Superior kanan	0,66 ± 0,29	1,04 ± 0,33	< 0,001 ^t	0,38	0,25 – 0,51
Superior kiri	0,65 ± 0,28	1,06 ± 0,33	< 0,001 ^t	0,40	0,30 – 0,51
Inferior kanan	0,37 (0,18 – 0,84)	0,73 (0,06 – 1,22)	< 0,001 ^w	0,36	-
Inferior kiri	0,43 (0,20 – 0,95)	0,74 (0,31 – 1,63)	< 0,001 ^w	0,31	-
Medial kanan	0,46 ± 0,18	0,79 ± 0,29	< 0,001 ^t	0,34	0,24 – 0,43
Medial kiri	0,46 (0,19 – 1,02)	0,72 (0,37 – 1,51)	< 0,001 ^w	0,26	-
Lateral kanan	0,69 (0,22 – 1,52)	0,93 (0,57 – 1,83)	< 0,001 ^w	0,24	-
Lateral kiri	0,65 ± 0,26	0,99 ± 0,34	< 0,001 ^t	0,34	0,25 – 0,42
Total	0,55 ± 0,18	0,90 ± 0,28	< 0,001^t	0,34	0,26 – 0,42

*t: paired t-test, w:wilcoxon

Diperoleh perbedaan bermakna pada rerata ketebalan jaringan fibroglandular seluruh regio kedua payudara sebelum dan sesudah terapi hormon tibolon selama 3 bulan dengan selisih *mean* atau rerata peningkatan sebesar 0,34 cm (Tabel 2). Di setiap regio payudara, juga didapatkan perbedaan bermakna pada ketebalan jaringan fibroglandular payudara sebelum dan sesudah 3 bulan pemberian hormon tibolon. Selisih peningkatan tertinggi payudara kanan terdapat

di regio superior (0,38 cm) dan terendah di regio lateral (0,24 cm). Selisih peningkatan tertinggi payudara kiri terdapat di regio superior (0,40 cm) dan terendah di regio medial (0,26 cm).

Terdapat 2 subjek yang memiliki lesi baru setelah 3 bulan terapi hormon tibolon. Seluruh lesi baru yang timbul pada kedua subjek memberikan gambaran radiologis lesi benigna (Gambar 3). Tidak didapatkan lesi baru berupa lesi maligna maupun lesi *indeterminate* pada semua subjek setelah 3 bulan terapi hormon tibolon.



Gambar 3. Lesi Kista Sederhana Pasca Terapi Hormon Tibolon

Tabel 3. Faktor yang Memengaruhi Peningkatan Ketebalan Jaringan Fibroglandular

Variabel	Peningkatan Ketebalan (+)	Peningkatan Ketebalan (-)
IMT		
- BB Normal	24	0
- BB lebih	12	4
Usia menarke		
< 13 tahun	7	0
≥ 13 tahun	29	4
Usia menopause		
< 55 tahun	35	4
≥ 55 tahun	1	0
R i w a y a t menyusui		
- Ya	35	4
- Tidak	1	0
Riwayat KB hormonal		
- Ya	25	0
- Tidak	11	4

Terdapat hubungan antara status gizi/IMT dengan peningkatan ketebalan jaringan fibroglandular setelah terapi hormon tibolon (uji fischer, $p=0,020$). Ketebalan jaringan fibroglandular subjek dengan berat badan normal meningkat dibandingkan subjek dengan berat badan lebih/obese. Didapatkan juga hubungan (uji fischer, $p=0,015$) antara riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal dengan peningkatan ketebalan jaringan fibroglandular. Pada subjek dengan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal ketebalan jaringan fibroglandular meningkat dibandingkan subjek yang tidak memiliki riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal. Variabel riwayat melahirkan dan usia melahirkan anak pertama tidak dapat dianalisis karena seluruh subjek sudah pernah melahirkan dan melahirkan anak pertamanya kurang dari 30 tahun. Tidak terdapat hubungan antara usia menarke, usia menopause, riwayat menyusui dengan ketebalan jaringan fibroglandular setelah terapi tibolon.

Pembahasan

Pada penelitian ini terdapat empat calon subjek yang tidak dapat mengikuti penelitian karena memiliki lesi payudara berupa kista sederhana sebelum terapi tibolon mengingat hormon memiliki efek proliferasi terhadap lesi payudara. Gaduci et al²¹ memaparkan

ukuran lesi payudara termasuk lesi benigna akan membesar pascaterapi hormon estrogen, kombinasi estrogen dan progesteron maupun tibolon. Satu subjek tidak dapat melanjutkan penelitian karena berhalangan melakukan evaluasi USG sesuai jadwal penelitian. Rentang waktu antara hari terakhir konsumsi tibolon dengan waktu evaluasi radiologis maksimal satu minggu, sebab reversibilitas efek peningkatan jaringan fibroglandular pasca terapi hormon dapat terjadi dalam 1-3 minggu pasca penghentian terapi hormon.¹

Hasil analisis dengan uji t dan uji wilcoxon menunjukkan perbedaan bermakna terhadap keseluruhan regio payudara sebelum dan sesudah 3 bulan terapi hormon tibolon dengan rerata peningkatan 0.34 cm. Hal tersebut sesuai dengan hipotesis penelitian yaitu terdapat peningkatan ketebalan jaringan fibroglandular pada pemeriksaan USG payudara perempuan menopause yang mendapatkan terapi hormon tibolon. Blend et al,⁵ Kaizer et al⁶ dan Chen et al,⁷ melaporkan terdapat kesesuaian antara densitas mamografi dengan proporsi jaringan fibroglandular pada pemeriksaan USG payudara. Densitas payudara pada mamografi merupakan representasi jaringan fibroglandular yang terlihat sebagai area dengan ekhogenisitas yang lebih tinggi dibandingkan sekitarnya pada pemeriksaan USG payudara. Berbagai penelitian¹³⁻¹⁷ menunjukkan peningkatan densitas payudara sesudah pemberian tibolon yang sesuai dengan hasil penelitian ini.

Peningkatan proporsi jaringan fibroglandular pada USG berhubungan dengan meningkatnya proporsi sel epitel payudara.⁹ Kanker payudara berasal dari sel epitelial sehingga tingginya jumlah jaringan fibroglandular merefleksikan peningkatan proliferasi epitelial dan risiko karsinogenesis.^{10,11} Studi meta-analisis McCormack dan Sontos Silva⁴ menunjukkan densitas payudara berhubungan dengan faktor risiko kanker payudara. Semakin tinggi densitas payudara, semakin meningkat nilai RR terhadap kanker payudara. Densitas 5-24% memiliki RR 1,79, densitas 25-49% memiliki RR 2,11, densitas 50-74% memiliki RR 2,99 dan densitas ≥ 75% memiliki RR 4,64. Hal tersebut sesuai dengan hasil penelitian secara histopatologis oleh Martin dan Boyd¹¹ yang menyatakan kombinasi efek proliferasi sel (mitogenesis) dan kerusakan genetik sel berproliferasi yang disebabkan mutagen (mutagenesis) merupakan penyebab meningkatnya risiko kanker pada payudara dengan proporsi jaringan fibroglandular lebih dominan. Mitogenesis dan mutagenesis merupakan proses

yang saling berhubungan. Peningkatan proliferasi sel meningkatkan kerentanan terhadap terjadinya mutasi. Mitogenesis dan mutagenesis juga akan meningkatkan peroksidase lipid yang akan kembali meningkatkan proliferasi sel.¹¹

Didapatkan perbedaan bermakna terhadap ketebalan jaringan fibroglandular payudara sebelum dan sesudah 3 bulan pemberian tibolon di setiap regio payudara. Selisih peningkatan tertinggi di kedua payudara terdapat di regio superior karena regio itu terutama sisi lateral mengandung lebih banyak jaringan fibroglandular dan merupakan regio yang paling sering terjadi karsinoma payudara.^{22,23} Lee²⁴ melaporkan tingginya frekuensi karsinoma payudara di regio superior terutama sisi lateral yang berhubungan dengan tingginya proporsi jaringan fibroglandular di regio tersebut.

Ditemukan 2 subjek yang memiliki lesi baru dengan gambaran radiologis berupa lesi benigna pasca terapi hormon. Satu subjek memiliki kista sederhana multipel, di kuadran supero-lateral payudara bilateral dan di kuadran infero-lateral payudara kiri. Satu subjek memiliki kista sederhana di retroareola kuadran infero-lateral payudara kanan. Sesuai dengan penelitian Ozdemir et al²⁵ dan Gaduci et al,²¹ terapi hormon berupa estrogen, kombinasi estrogen dan progesteron maupun tibolon akan meningkatkan insidens lesi benigna berupa kista maupun fibroadenoma dan dapat memperbesar ukuran lesi benigna akibat efek proliferasi oleh hormon terhadap lesi payudara.

IMT, paritas, usia melahirkan anak pertama, riwayat menyusui, usia menarke, usia menopause dan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal merupakan faktor yang dapat memengaruhi proporsi jaringan fibroglandular payudara.^{26,27} Terdapat hubungan antara IMT dan riwayat penggunaan KB hormonal terhadap peningkatan ketebalan jaringan fibroglandular payudara setelah terapi tibolon. Ketebalan jaringan fibroglandular pada kelompok IMT berat badan normal lebih meningkat dibandingkan pada kelompok IMT berat badan lebih/obese karena semakin tinggi IMT maka stuktur payudara memiliki komposisi lemak yang lebih dominan dibandingkan komposisi fibroglandular. Boyd et al²⁸ dan Phipps et al²⁹ melaporkan bahwa semakin tinggi densitas payudara dan IMT perempuan menopause maka semakin tinggi pula faktor risiko kanker payudara. Semakin tinggi IMT, payudara akan lebih didominasi oleh jaringan lemak dibandingkan fibroglandular, namun pada perempuan menopause hal tersebut akan meningkatkan risiko kanker payudara dengan

mekanisme yang berbeda. Jaringan lemak memiliki pengaruh besar terhadap kadar estrogen terutama pada perempuan menopause. Di jaringan lemak, androstenedion akan dikonversi enzim aromatase menjadi estrogen yang merupakan sumber estrogen endogen pada perempuan menopause. Penelitian Boyd et al²⁸ juga memaparkan bahwa obesitas pada perempuan menopause akan meningkatkan risiko kanker payudara, namun pada perempuan pre-menopause akan mengurangi risiko kanker payudara.

Ketebalan jaringan fibroglandular lebih meningkat pada kelompok subjek yang memiliki riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal dibandingkan dengan subjek yang tidak memiliki riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal. Penelitian retrospektif oleh Boyd et al³⁰ pada pasien kanker payudara menunjukkan bahwa perempuan yang memiliki riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal jangka panjang (nilai *mean* 6,7 tahun) memiliki proporsi jaringan fibroglandular dan insidens kanker payudara lebih tinggi dibandingkan perempuan yang tidak memiliki riwayat kontrasepsi hormonal. Hal tersebut terjadi akibat paparan estrogen dan progesteron yang lebih tinggi.

Perempuan yang tidak pernah melahirkan (nulipara) memiliki proporsi fibroglandular yang lebih dominan dibandingkan perempuan yang pernah melahirkan dan usia melahirkan anak pertama yang lebih tua (> 30 tahun) memiliki proporsi fibroglandular yang lebih dominan dibandingkan usia melahirkan anak yang lebih muda.²⁶ Pada penelitian ini hubungan riwayat melahirkan dan usia melahirkan anak pertama dengan perubahan ketebalan jaringan fibroglandular setelah pemberian tibolon tidak dapat dianalisis karena seluruh subjek sudah pernah melahirkan dan melahirkan anak pertamanya pada usia kurang dari 30 tahun.

Tidak didapatkan hubungan antara riwayat menyusui, usia menarke dan usia menopause terhadap perubahan ketebalan jaringan fibroglandular payudara setelah terapi hormon tibolon. Perempuan dengan riwayat menyusui memiliki proporsi jaringan fibroglandular dan risiko kanker payudara yang lebih rendah dibandingkan perempuan yang tidak pernah menyusui.²⁶ Pada perempuan dengan usia menarke yang lebih cepat (< 13 tahun) dan usia menopause yang lebih lama (\geq 55 tahun), pemaparan estrogen dan progesteron lebih meningkat sehingga proporsi jaringan fibroglandular dan risiko kanker payudara juga akan meningkat. Faktor hormonal tersebut akan menstimulasi pertumbuhan epitel payudara,

kemudian akan terjadi akumulasi kerusakan DNA dan meningkatkan risiko kanker payudara.²⁷

Keterbatasan penelitian ini adalah terapi hormon tibolon hanya dalam waktu 3 bulan sehingga evaluasi radiologis hanya dapat dilakukan dengan USG payudara mengingat adanya efek radiasi dari mamografi. Pemeriksaan USG payudara lebih subjektif dibandingkan mamografi terutama dalam menilai densitas payudara atau proporsi jaringan fibroglandular payudara. Selain itu, sempitnya batas rentang waktu antara hari terakhir konsumsi obat terapi hormon dengan waktu evaluasi radiologis yaitu maksimal selama satu minggu menyebabkan satu subjek tidak dapat melanjutkan penelitian karena berhalangan melakukan USG sesuai jadwal penelitian.

Kesimpulan

Terdapat peningkatan ketebalan jaringan fibroglandular berdasarkan pemeriksaan USG payudara perempuan menopause yang mendapat terapi hormon tibolon.

Daftar Pustaka

- Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
- Bracy K. Hormone replacement therapy. [Updated:25/11/2012]. Available from: <http://menopause.about.com/od/menopauseglossary>
- Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet*. 2003;9;362:419-27.
- McCormack VA, Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1159-69.
- Blend R, Rideout DF, Kaizer L, et al. Parenchymal patterns of the breast defined by realtime ultrasound. *European Journal of Cancer Prevention*. 1995;4:293-8.
- Kaizer L, Fishell EK, Hunt JW, et al. Ultrasonographically defined parenchymal patterns of the breast relationship to mammographic patterns and other risk factors for breast cancer. *The British Journal of Radiology*. 1988;61:118-24
- Chen JH, Huang CS, Chien KC, et al. Breast density analysis for whole breast ultrasound images. *American Association of Physicists in Medicine*. 2009;36(11)
- Cygan M, Sobczak DK. The influence of hormone replacement therapy on breast glandular tissue in an ultrasound image. *Ultraschall in Med*. 2005;26 - OP085.
- Boyd NF, Stone J, Martin LJ, et al. The association of breast mitogens with mammographic densities. *British Journal of Cancer*. 2002;87:876-82.
- Schreer I. Dense breast tissue as an important risk factor for breast cancer and implications for early detection. *Breast Care*. 2009;4:89-92.
- Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res*. 2008;10:201.
- Erel CT, Senturk ML, Kaleli S. Tibolon and breast cancer. *Postgrad Med J*. 2006;82:658-62.
- Colacurci N. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. *Maturitas*. 2001;40:159-64.
- Lundstrom E, Christow A, Kersemaekers W, et al. Effects of tibolon and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:717-22.
- Bulbul NH, Ozden S, Dayicioğlu V. Effects of hormone replacement therapy on mammographic findings. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;268:5-8.
- Marchesoni D, Driul L, Ianni A, et al. Postmenopausal hormone therapy and mammographic breast density. *Maturitas*. 2006;53:59-64.
- Lippert C, Seeger H, Wallwiener D, et al. Tibolon versus 17beta-estradiol/norethisterone: effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23:127-30.
- Egarter C, Eppel W, Vogel S, et al. A pilot study of hormone replacement therapy with tibolon in women with mastopathic breasts. *Maturitas*. 2001;40:165-71.
- Valdivia I, Campodo'nico I, Tapia A, et al. Effect of tibolon and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2004;81:617-23.
- Hauserkova D, Matlochova J, Hartlova M. Changes in mammographic and ultrasound of breast of women undergoing estrogen replacement therapy. *Biomed papers*. 2003;147(2):211-9.
- Gadduci A, Guerrieri ME, Genazzani AR. Benign breast diseases, contraception and hormone replacement therapy. *Minerva Ginecol*. 2012;64(1):67-74.
- Snell RS. Clinical anatomy for medical students. 6th ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2000.
- Kopans D. Breast Imaging. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
- Lee AH. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *Breast*. 2005;14(2):151-2.
- Ozdemir A, Konus O, Nas T, et al. Mammographic and ultrasonographic study of changes in the breast related to HRT. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;67(1):23-32.
- Modugno F, Ngo DL, Allen GO, et al. Breast cancer risk factors and mammographic breast density in women over age 70. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2006;97:157-66.

27. El-Bastawissi AY, White E, Mandelson MT, et al. Reproductive and hormonal factors associated with mammographic breast density by age (United States). *Cancer Causes Control*. 2000;11:955-63.
28. Boyd NF, Martin LJ, Sun L, et al. Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2086-92.
29. Phipps AI, Buist DS, Malone KE, et al. Breast density, body mass index, and risk of tumor marker defined subtypes of breast cancer. *Ann Epidemiol*. 2012;22(5):340-8.
30. Boyd NF, Melnichouk O, Martin LJ, et al. Mammographic density, response to hormones, and breast cancer risk. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):2985-92.