

Efek Pemakaian Hormone Replacement Therapy (HRT): Systematic Review

Biomechy Oktomalia Putri¹, Noverial²

Abstrak

Wanita menopause memiliki risiko menderita beberapa penyakit akibat penurunan kadar hormon estrogen di tubuh. Salah satu upaya untuk mengurangi risiko tersebut adalah menggunakan *Hormone Replacement Therapy* (HRT). **Tujuan:** Menganalisis efek pemakaian HRT terhadap wanita menopause. **Metode:** Penelitian ini merupakan *systematic review* dengan melakukan penelusuran artikel di jurnal elektronik PubMed dengan kata kunci sebagai berikut ["*Premenopausal women*" OR "*Postmenopausal women*", OR "*Menopause*"] AND ["*Hormone Replacement Therapy*" OR "*Menopausal Hormone Therapy*"] AND ["*Increased risk disease*" OR "*Decreased risk disease*"]. **Hasil:** Ada sembilan studi yang dianalisis; enam studi yang membahas penggunaan HRT memiliki efek positif dalam menurunkan risiko beberapa penyakit, sebanyak lima studi yang membahas penggunaan HRT memiliki efek negatif yaitu dapat meningkatkan risiko beberapa penyakit. Studi yang membahas faktor-faktor yang berpengaruh terhadap efek penggunaan HRT adalah satu studi membahas cara penggunaan HRT, tiga studi membahas jenis HRT yang digunakan, dua studi membahas waktu mulai menggunakan HRT, dan tiga studi membahas durasi menggunakan HRT memiliki hubungan yang signifikan terhadap efek yang ditimbulkan dari penggunaan HRT. **Simpulan:** Penggunaan HRT pada wanita menopause memiliki efek negatif dan efek positif, efek ini dapat dipengaruhi oleh cara penggunaan HRT, jenis HRT yang digunakan, waktu mulai digunakannya HRT, dan durasi menggunakan HRT.

Kata kunci: cara penggunaan, jenis, durasi penggunaan, HRT, waktu mulai penggunaan

Abstract

Menopausal women have a risk of suffering from several diseases due to decreased levels of the hormone estrogen in the body. One effort to reduce this risk is to use Hormone Replacement Therapy (HRT). Objective: To analyzed the effect of HRT use on postmenopausal women. Methods: This research was a systematic review by searching articles in the PubMed electronic journal with keywords used ["Premenopausal women" OR "Postmenopausal women", OR "Menopause"] AND ["Hormone Replacement Therapy" OR "Menopausal Hormone Therapy"] AND ["Increased risk disease" OR "Decreased risk disease"]. Results: There were nine studies analyzed; six studies discussed the use of HRT having a positive effect in reducing the risk of several diseases, and as many as five studies discussed the use of HRT having a negative effect, namely, it could increase the risk of several diseases. The studies discussing the factors that influence the effect of HRT use are one study discussing how to use HRT, three studies discussing the type of HRT used, two studies discussing when to start using HRT, and three studies discussing the duration of using HRT which has a significant relationship to the effect resulting from HRT use. Conclusion: The use of HRT in postmenopausal women has negative and positive effects. This effect can be influenced by how HRT is used, the type of HRT used, when HRT was started, and the duration of using HRT.

Keywords: duration of use, how to use, HRT, type, time to start using

Affiliasi penulis: ¹Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia. ²Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia.

Korespondensi: Biomechy Oktomalia,
Email: Putri1biomechyolivia@yahoo.com

PENDAHULUAN

Gejala yang terjadi pada wanita saat menopause disebabkan oleh kekurangan hormon estrogen yang dapat dilakukan pengobatan dengan pemberian

hormon pengganti estrogen yang dikenal dengan Terapi Pengganti Estrogen atau *Estrogen Replacement Therapy* (ERT). Pemberian estrogen yang dikombinasikan dengan progesteron, disebut juga dengan *Hormone Replacement Therapy* (HRT) atau Terapi Sulih Hormon (TSH) dengan harapan dapat meningkatkan kualitas hidup wanita pasca-menopause yaitu mencegah dampak kesehatan dari menopause baik yang jangka waktu pendek ataupun jangka panjang.⁽¹⁾

Hormone Replacement Therapy (HRT) adalah pengobatan yang efektif untuk gejala menopause. Selama bertahun-tahun, dokter menggunakan HRT sistemik untuk merawat wanita menopause, meyakini hal itu HRT dapat bermanfaat bagi kesehatan jantung, mencegah osteoporosis, dan membantu wanita hidup lebih lama dan hidup lebih sehat. HRT adalah keputusan individu yang harus dibuat oleh pasien, dengan mempertimbangkan situasi khusus dan riwayat kesehatannya.⁽²⁾

Ada beberapa penelitian yang memengaruhi HRT terhadap tubuh adalah kejadian osteoporosis dapat dicegah, penyakit jantung koroner dan stroke, kanker endometrium, kanker payudara, dan gangguan trombosis vena.⁽³⁾ Penelitian sebaliknya menyatakan wanita menopause yang menggunakan HRT dengan estrogen dan progesteron dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara.⁽⁴⁾

Risiko HRT bervariasi menurut jenis, dosis, alur pelayanan, durasi penggunaan, dan usia. Hasil dari *Women's Health Initiative* (WHI), dengan pengobatan yang terdiri dari estrogen oral dan medroxyprogesterone acetate, menunjukkan peningkatan risiko kanker payudara invasif dan kejadian kardiovaskular termasuk serangan jantung, kejadian serebrovaskular, dan pembekuan darah.⁽⁵⁾ Analisis dan penelitian lebih lanjut yang menunjukkan bahwa HRT oral dapat meningkatkan risiko kejadian thromboembolic, dengan risiko stroke meningkat seiring bertambahnya usia dimana dimulainya terapi >10 tahun sejak onset kejadian menopause. Terapi estrogen ditambah progesteron dikaitkan dengan sedikit peningkatan risiko kanker payudara, yang lebih besar dengan penggunaan progestin sintetik (yaitu, medroxyprogesterone acetate). HRT juga dikaitkan

dengan peningkatan risiko penyakit kandung empedu, meskipun risiko secara keseluruhannya rendah.⁽⁶⁻⁸⁾

Data pengamatan awal tentang HRT menunjukkan banyak manfaat, termasuk penurunan penyakit jantung koroner (PJK) dan kematian. Baru-baru ini, percobaan acak, termasuk *Women's Health Initiative* (WHI), yang mempelajari sebagian besar wanita bertahun-tahun setelah awal menopause, tidak menunjukkan manfaat, justru peningkatan risiko PJK dan kanker payudara yang menyebabkan penurunan mendadak penggunaan HRT. Analisis ulang data selanjutnya dari WHI dengan stratifikasi usia, data acak dan observasi yang lebih baru, dan beberapa meta-analisis sekarang secara konsisten menunjukkan penurunan PJK dan kematian saat HRT dimulai segera setelah menopause. HRT juga secara signifikan menurunkan kejadian berbagai gejala menopause dan risiko patah tulang osteoporosis, serta meningkatkan kualitas hidup. Pada wanita sehat yang lebih muda (berusia 50-60 tahun), keseimbangan risiko-manfaat positif untuk menggunakan HRT, dengan risiko dianggap jarang. Ketidakadaan strategi pencegahan primer tervalidasi yang tersedia untuk wanita muda (<60 tahun), selain manajemen gaya hidup, beberapa pertimbangan dapat diberikan kepada HRT sebagai strategi pencegahan karena pengobatan dapat mengurangi PJK dan semua penyebab kematian.⁽⁹⁾

Berdasarkan uraian di atas, diperlukan penarikan simpulan yang komprehensif dengan menggabungkan beberapa hasil penelitian yang beragam dengan menggunakan metode *systematic review* mengenai efek penggunaan HRT pada wanita menopause.

METODE

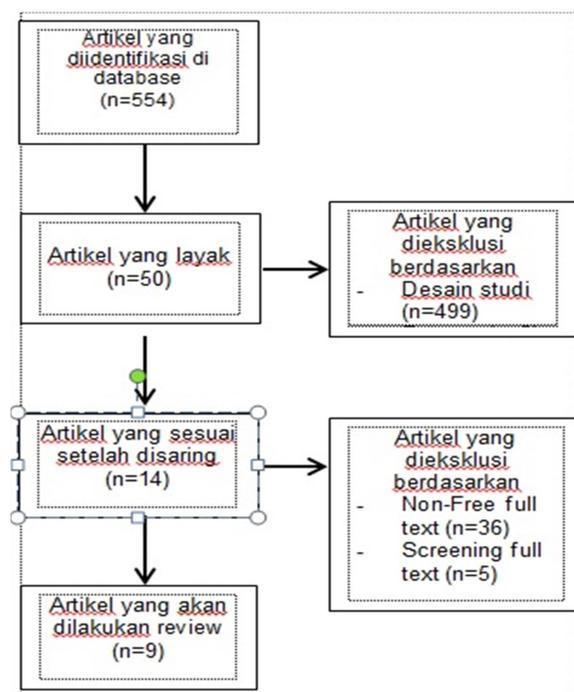
Penelitian ini adalah studi observasional retrospektif yang bersifat desktop studi dengan desain *systematic review* yang dilakukan dari November sampai Desember 2022. Sumber data bertujuan untuk melihat efek pemakaian *hormone replacement therapy* (HRT) pada wanita menopause yang dilakukan di seluruh dunia dan terbit di jurnal elektronik PubMed dengan kata kunci sebagai berikut ["*Premenopausal women*" OR "*Postmenopausal women*", OR "*Menopause*"] AND ["*Hormone Replacement Therapy*" OR "*Menopausal Hormone Therapy*"] AND ["*Increased*

risk disease" OR "*Decreased risk disease*". Proses merumuskan pertanyaan menggunakan PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) *framework* :

- Population*: wanita yang pre-menopause atau wanita pasca-menopause
- Intervention*: *Hormone Replacement Therapy* (HRT) atau *Menopausal Hormone Therapy* (MHT) pada kelompok experimental studi
- Comparator*: kelompok yang tidak menggunakan HRT/ MHT atau plasebo
- Outcome*: menurunkan risiko penyakit dan meningkatkan risiko penyakit

Penilaian risiko bias dilakukan mengacu pada pedoman dari *National Institutes of Health* (NIH) untuk studi experimental dan kohort observational.⁽¹⁰⁾

Seleksi studi mengacu pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA). Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah artikel yang menggunakan desain study observasional dan eksperimental, objek penelitian adalah objek penelitian adalah manusia, terbit 20 tahun terakhir, menggunakan bahasa inggris. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah artikel yang tidak *free full text*.



Gambar 1. Flow chart seleksi studi

Jumlah responden yang masuk ke analisis adalah sebanyak 1.603.316. Rentang usia responden adalah 20-98 tahun dan responden spesifik berjenis kelamin perempuan. Studi dilakukan di Benua Eropa ada sebanyak 4/9 (44%), studi dilakukan di Benua Amerika Utara sebanyak 4/9 (44%), dan sebanyak 1/9 (11%) dilakukan di Benua Asia.

Tipe hormon terapi yang digunakan adalah estrogen, estradiol, progesterin, tibolone, Combined Estrogen Plus Progesterin By Manufacturer (CEPM), Combined Estrogen Plus Progesterin by Physician (CEPP), topical estrogen, gestagen, estriol, Conjugated Equine Estrogen (CEE) + Medroxy progesterone Acetate (MPA), estradiol + Norethisterone Acetate (NETA), estradiol + progesterone.

Penggunaan HRT pada wanita menopause memiliki beragam efek, ditemukan terdapat efek positif dan juga negatif dari penggunaan HRT. Sebanyak enam studi yang menemukan penggunaan HRT pada wanita menopause memiliki efek yang positif yaitu memiliki risiko lebih rendah mengalami beberapa penyakit dibandingkan wanita menopause yang tidak menggunakan HRT, penyakit tersebut seperti kanker kolorektal, kanker payudara, patah tulang pinggul, diabetes, gejala vasomotor, gagal jantung, dan infark miokard.^(11,13,16-19)

Terdapat lima studi yang menemukan terdapat efek negatif dari penggunaan HRT pada wanita menopause seperti penyakit kanker payudara, kanker rongga mulut, stroke, emboli paru, thrombosis vena.^(11,15,16)

Terdapat dua studi yang mendapatkan efek negatif dari penggunaan HRT akan menghilang atau melemah seiring dengan waktu.^(15,16)

Terapi hormon (baik estrogen maupun terapi kombinasi) terbukti bermanfaat dalam pengelolaan gejala vasomotor, kekeringan vagina, serta mengurangi risiko patah tulang dan mencegah diabetes.⁽²⁰⁾ Penelitian Qamariah *et al.* (2013) sebanyak 52,63% wanita yang mendapat HRT di RSUD Prof. Dr. RD Kandou Manado mengalami gangguan kualitas hidup. Gangguan fisik merupakan gangguan yang paling banyak ditemukan pada subjek yang menggunakan HRT (16 subjek atau 84,21%).⁽¹⁾

HASIL

Tabel 1. Hasil telaah sistematis penelitian

Penulis	Negara	Tujuan dan Desain Studi	Sampel	Hasil
Corrao <i>et al</i> , 2008 ⁽¹¹⁾	Italia	Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara penggunaan HRT dan risiko beberapa kanker. Desain study: Prospective Cohort study menggunakan data pada database fasilitas pelayanan kesehatan daerah Lombardy	<ul style="list-style-type: none"> Jumlah sampel sebanyak 88.637 wanita yang berusia 45-75 tahun Diberikan HRT pada 1998-2000 Difollow-up 2005 	<ul style="list-style-type: none"> Wanita yang menggunakan HRT > 2 tahun memiliki HR=0,78 95% CI 0,68-0,92 mengalami kanker colorectal dan HR=1.34 95% CI 1,13-1,58 mengalami kanker payudara dibandingkan wanita yang menggunakan HRT <6 bulan Peningkatan risiko kanker payudara pada wanita yang menggunakan HRT >2 tahun juga berpengaruh terhadap cara penggunaan terapi. Penggunaan terapi transdermal (HR= 1,27 95% CI 1,07-1,51) lebih rendah risikonya dibandingkan penggunaan terapi oral (HR= 2,14 95% CI 1,43-3,21).
Yuk <i>et al</i> , 2022 ⁽¹²⁾	Korea Selatan	Tujuan: Untuk mengevaluasi hubungan antara <i>menopausal hormone therapy</i> (MHT) dan kanker rongga mulut pada wanita menopause di Korea Desain Study: retrospective cohort study menggunakan data Korean National Health Insurance Service	<ul style="list-style-type: none"> Penelitian dilakukan dari 1 Januari 2002 sampai 31 Desember 2019 Sampel adalah wanita postmenopausal berusia ≤ 40 tahun pada 2002-2011 yaitu sebanyak 333.072 wanita MHT dan 847.558 non MHT MHT diberikan selama >6 bulan 	<ul style="list-style-type: none"> Penggunaan MHT melalui oral estrogen dapat meningkatkan risiko mengalami kanker rongga mulut (HR=1.633 95% CI 1.35–1.976) Penggunaan MHT Tribolone dapat meningkatkan risiko mengalami kanker rongga mulut (HR=1.175 95% CI 1.031-1.338) MHT dapat meningkatkan risiko penyakit kanker rongga mulut pada wanita postmenopausal
Jenkins <i>et al</i> , 2011 ⁽¹³⁾	Missisipi	Tujuan: Untuk menguji efek gabungan dari status menopause dan <i>hormone replacement therapy</i> (HRT) terhadap hubungannya dengan kanker Desain Study: prospective cohort study	<ul style="list-style-type: none"> Sampel sebanyak 3.202 wanita yang berusia 35-84 tahun 	<ul style="list-style-type: none"> Probabilitas prevalensi kanker signifikan lebih besar pada wanita post-menopaus tanpa HRT (aOR=1.97 95% CI 1,15-3,38) dan pada wanita post-menopause dengan HRT (aOR=1.53 95% CI 0.85-2.75) dibandingkan wanita pre-menopause Probabilitas prevalensi kanker payudara signifikan lebih besar pada wanita post-menopaus tanpa HRT (aOR=4,85 95% CI 1,03-22,85) dan pada wanita post-menopause dengan HRT (aOR=2,32 95% CI 0,42-12,74) dibandingkan wanita pre-menopause
Olsson <i>et al</i> , 2003 ⁽¹⁴⁾	Swedia	Tujuan: Untuk mengetahui	<ul style="list-style-type: none"> Jumlah sampel sebanyak 298.649 	<ul style="list-style-type: none"> Diestimasi risiko kumulatif kanker payudara pada wanita berusia 50

Penulis	Negara	Tujuan dan Desain Studi	Sampel	Hasil
		perbedaan risiko kanker payudara menurut jenis dan durasi penggunaan HRT yang berbeda. Desain Study: Cohort study pada populasi kawasan fasilitas kesehatan Swedia Selatan	wanita berusia 25-65 tahun • Interview dilakukan pada 1990-1992	tahun dengan terapi gestagen selama 48 bulan atau lebih dengan waktu follow-up 10 tahun adalah sebesar 7% (95% CI 5,4-11,4%) dibandingkan dengan yang tidak pernah menggunakan HRT yaitu 2% (95% CI 1,6%-2,9%) • Secara signifikan risiko kanker payudara tinggi pada wanita yang menggunakan HRT kombinasi secara berkelanjutan selama >48 bulan dibandingkan yang tidak pernah menggunakan HRT (HR=4,60 95% CI 2,39-8,84) • Risiko lebih besar pada penggunaan HRT yang dikombinasi dan hanya terapi gestagen pada wanita yang menggunakan ≥48 bulan.
Shantakumar <i>et al</i> , 2007 ⁽¹⁵⁾	New York	Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara usia, status menopause, penggunaan <i>hormone replacement therapy</i> (HRT) dengan kanker payudara Desain Study: Case control study	• Sampel control sebanyak 1.556 dan kasus sebanyak 1.508 • Sampel adalah wanita berusia 20-98 tahun	• Wanita post-menopausal <65 tahun yang pernah menggunakan HRT memiliki kenaikan risiko mengalami kanker payudara (OR = 1,12 95% CI 0,88-1,44) dimana akan meningkat seiring dengan lamanya penggunaan HRT (penggunaan ≥61 bulan) OR=1,41 95% CI 1,00-1,99 • Wanita pre-menopausal yang pernah menggunakan HRT memiliki risiko lebih tinggi mengalami kanker payudara OR=1.81 95%CI 1.17-2.81, dan meningkat hampir 4 kali lipat jika menggunakan HRT selama 13-60 bulan OR=3.93 95%CI 1,43-10,84 serta selama ≥61 bulan OR=3,94 95%CI 1,10-14,49 • Risiko juga meningkat lebih dari 3 kali lipat pada wanita pre-menopausal yang lebih tua ketika pertama kali menggunakan HRT (OR=3.38 95%CI 1,17-9,79)
Manson <i>et al</i> , 2013 ⁽¹⁶⁾	Massachusetts	Tujuan: Untuk memberikan informasi yang komprehensif dan terintegrasi mengenai dua uji coba pasca intervensi terapi hormone dengan	• Sampel adalah wanita berusia 50-79 tahun • Kelompok I adalah sebanyak 16.608 wanita yang menggunakan hormone terapi oral	• Selama masa intervensi, untuk terapi CEE + MPA memiliki HR=1,18 95% CI 0,95-1,45 untuk penyakit jantung koroner dan risiko lebih banyak dibandingkan manfaat. Dampak buruk lainnya adalah meningkatkan risiko kanker payudara, stroke, emboli paru, demensia (pada wanita >65 tahun),

Penulis	Negara	Tujuan dan Desain Studi	Sampel	Hasil
		Desain Study: Randomized trials	CEE + MPA atau placebo <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok II adalah sebanyak 10.739 wanita dengan histerektomi yang menggunakan hormone terapi oral CEE atau placebo • <i>Follow-up</i> dilakukan pada 2 fase yaitu fase intervensi dan fase post intervensi • Fase intervensi di follow-up selama 5,6 tahun untuk CEE + MPA dan 7,2 tahun untuk CEE • Fase post intervensi di follow-up selama 8,2 tahun untuk CEE + MPA dan 6,5 tahun untuk CEE 	penyakit kantong empedu, inkontinensia urin. Manfaatnya adalah menurunkan risiko patah tulang pinggul, diabetes, gejala vasomotor. <ul style="list-style-type: none"> • Pada masa post intervensi untuk terapi CEE + MPA, risiko mulai menghilang. Tetapi risiko kanker payudara tetap ada dengan HR=1,28 95% CI 1,11-1,48. • Selama masa intervensi, untuk terapi CEE memiliki risiko dan manfaat yang seimbang. Risiko untuk penyakit jantung koroner adalah HR=0,94 95% CI 0,78-1,14, meningkatkan risiko stroke dan thrombosis vena, menurunkan risiko patah tulang panggul, diabetes, kanker payudara HR=0,79 95% CI 0,65-0,97. Risiko dan manfaat ini berlanjut hingga masa post intervensi
Schierbeck <i>et al</i> , 2012 ⁽¹⁷⁾	Denmark	Tujuan: Untuk mengetahui efek jangka panjang dari penggunaan HRT dengan kejadian kardiovaskular pada wanita yang baru mengalami post menopause Desain Study: <i>Randomized controlled trial</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sampel sebanyak 1006 wanita sehat yang berusia 45-58 tahun yang baru mengalami post menopause atau memiliki gejala perimenopause • 502 wanita menggunakan HRT (treatment) dan 504 wanita tidak menggunakan HRT (control) • Intervensi dilakukan selama 11 tahun • Endpoint adalah gabungan dari kematian, masuk rumah sakit karena gagal jantung, dan infark miokard 	<ul style="list-style-type: none"> • 16 responden pada kelompok treatment (HR= 0,48 95% CI 0,26-0,87) mengalami <i>endpoint</i> gabungan dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu sebanyak 33 responden (HR=0,57 95% CI 0,30-1,08). • Penggunaan HRT dapat menurunkan risiko kardiovaskular (HR=0,92 95% CI 0,58-1,45), kelompok treatment sebanyak 36 responden dibanding kelompok control 39 responden. Risiko juga lebih rendah pada pada kelompok treatment untuk kejadian kanker payudara yaitu sebanyak 10 dibandingkan kelompok control yaitu sebanyak 17 dengan HR=0,58 95% CI 0,27-1,27 • Untuk thrombosis vena pada kelompok treatment ada 2 responden dan 1 responden pada kelompok control dengan HR=2,01 95% CI 0,18-22,16 • Untuk stroke, pada kelompok treatment ada 11 responden dan 14 responden pada kelompok control dengan HR=0,77 95% CI 0,35-1,70

Penulis	Negara	Tujuan dan Desain Studi	Sampel	Hasil
Gregersen <i>et al</i> , 2019 ⁽¹⁸⁾	Norwegia	<p>Tujuan: Untuk menguji efek penggunaan HRT pada atherogenesis plasma pada wanita post menopause</p> <p>Desain Study: Randomized trial</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sampel sebanyak 138 wanita postmenopausal usia <70 tahun • 70 responden mengonsumsi 1 tablet 2mg estradion dan 1 mg norethisterone acetate (NETA) setiap hari • 68 responden mengonsumsi placebo • Follow-up dilakukan pada 3, 12, dan 24 bulan 	<ul style="list-style-type: none"> • Penggunaan HRT selama 3 bulan secara signifikan mengurangi kadar plasma Lp(a), ApoA1, ApoB, TC, HDL-C, LDL-C, TC/HDL-C dan rasio LDL-C/HDL-C, dibandingkan dengan placebo • Efek penggunaan HRT pada lipid aterogenik dengan menurunkan Lp(a) pro-trombotik. Efek keseluruhan yang menguntungkan pada trombogenesis setelah penggunaan HRT pada wanita post menopause yang berisiko mengalami thrombosis vena
Hodis <i>et al</i> , 2016 ⁽¹⁹⁾	California	<p>Tujuan: Untuk mengetahui efek hormone therapy terhadap kardiovaskular yang distratifikasi berdasarkan waktu penggunaan terapi</p> <p>Desain Study: Single center, randomized, double blind trial</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sampel sebanyak 643 wanita sehat pascamenopause • Median waktu penggunaan HRT adalah 5 tahun • Tingkat perubahan ketebalan media intima-arteri karotis (CIMT), diukur setiap 6 bulan 	<ul style="list-style-type: none"> • Di antara wanita yang berusia kurang dari 6 tahun melewati menopause pada saat pengacakan, rata-rata CIMT meningkat sebesar 0,0078 mm per tahun pada kelompok placebo versus 0,0044 mm per tahun pada kelompok estradiol (P = 0,008). • Di antara wanita yang berusia 10 tahun atau lebih melewati menopause pada saat pengacakan, tingkat perkembangan CIMT di placebo dan kelompok estradiol serupa (masing-masing 0,0088 dan 0,0100 mm per tahun; P = 0,29). • CT pengukuran kalsium arteri koroner, stenosis total, dan plak tidak berbeda secara signifikan pada kelompok placebo dan kelompok estradiol baik dalam strata pascamenopause • Simpulan : terapi estradiol berhubungan dengan perkembangan aterosklerosis subklinis yang lebih sedikit dibandingkan placebo jika terapi dimulai 6 tahun setelah menopause tetapi hal ini tidak berhubungan jika terapi dimulai 10 tahun atau lebih setelah menopause

HRT dengan kandungan estrogen dapat menimbulkan efek samping seperti kanker endometrium dan kanker payudara. Efek buruk ini dapat diatasi dengan memberikan penambahan hormon progesteron untuk membalikkan efek estrogen. Efek samping HRT bervariasi pada wanita karena setiap wanita memiliki dosis yang berbeda. Jika penggunaan HRT untuk mengobati gejala menopause perlu mewaspadai keganasan payudara dan rahim, penyakit arteri koroner, tromboemboli vena dan stroke.⁽²¹⁾

Cara Penggunaan HRT

Cara penggunaan HRT yang berbeda pada wanita menopause menyebabkan perbedaan risiko terjadinya penyakit. Terdapat satu studi yang membahas hubungan cara penggunaan HRT dengan risiko terjadinya penyakit. Penggunaan HRT melalui transdermal memiliki risiko dibanding melalui oral terhadap penyakit kanker payudara. Penggunaan HRT melalui transdermal memiliki *Hazard Ratio* (HR) =1,27 dengan 95% CI 1,07-1,51 mengalami kanker payudara dibanding melalui oral dengan HR=2,14 pada 95% CI 1,43-3,21.⁽¹¹⁾

Penggunaan HRT dapat meningkatkan risiko tromboemboli vena, paru emboli, dan stroke seiring bertambahnya usia. Perempuan sehat dengan usia muda (<60 tahun) memiliki risiko lebih rendah terkena penyakit tromboemboli. Penelitian terkini menemukan bahwa HRT oral meningkatkan risiko tromboemboli vena dibandingkan transdermal. Dalam sebuah penelitian observasional prospektif, dosis rendah estradiol ($\leq 1,5$ mg oral, atau ≤ 50 mg transdermal) melakukan tidak meningkatkan kejadian tromboemboli vena.⁽²⁰⁾

Jenis HRT yang digunakan

Terdapat tiga studi yang mencari hubungan jenis HRT yang digunakan dengan efek penggunaan HRT. Berdasarkan dua studi, penggunaan HRT yang kombinasi lebih meningkatkan risiko terjadinya penyakit dibandingkan menggunakan satu jenis HRT.^(14,16) Hasil yang berbeda didapatkan penggunaan HRT kombinasi memiliki risiko lebih

rendah dibandingkan menggunakan satu jenis HRT.⁽¹²⁾

Hasil penelitian Olsson *et al.* (2003) wanita yang menggunakan HRT kombinasi memiliki risiko 3,13 kali mengalami kanker payudara sedangkan wanita yang menggunakan satu jenis HRT yaitu estriol memiliki risiko 1,175 kali mengalami kanker payudara.⁽¹⁴⁾ Hasil penelitian Manson *et al.* (2013) wanita yang menggunakan HRT kombinasi CEE dan MPA dapat meningkatkan risiko kanker payudara 1,28 kali dan *Deep Vein Thrombosis* (DVT) 1,24 kali, sedangkan dapat menurunkan risiko kanker endometrial 1,5 kali dan patah tulang panggul 1,2 kali. Wanita yang menggunakan satu jenis HRT yaitu CEE dapat menurunkan risiko 1,3 kali penyakit kanker payudara invasif.⁽¹⁶⁾

Hasil penelitian Yuk dan Kim (2022) mengatakan bahwa wanita yang menggunakan satu jenis HRT yaitu estrogen memiliki risiko 1,175 kali mengalami kanker rongga mulut sedangkan wanita yang menggunakan HRT kombinasi yaitu tibolone memiliki risiko 1,633 kali mengalami kanker rongga mulut.⁽¹²⁾

Penggunaan HRT dengan kombinasi estrogen dan progestin merupakan faktor yang dapat meningkatkan risiko kanker payudara pada wanita pasca-menopause (>65 Tahun). Hal tersebut terjadi karena kekurangan hormon ovarium dalam jangka panjang dapat meningkatkan sensitivitas dari jaringan mammae. Mitosis yang tinggi dapat terjadi pada jaringan epitel payudara jika dibandingkan dengan penggunaan hormone estrogen saja.⁽¹⁵⁾ Berdasarkan penelitian Olsson *et al.* (2003) pemberian progestin secara terus menerus lebih berbahaya dibandingkan pemberian secara berurutan.⁽¹⁴⁾

Penurunan kadar estradiol saat masa transisi menopause sampai pasca menopause kadar tersebut akan tetap rendah. Sebagian besar tubuh manusia memiliki reseptor estrogen sehingga jika terjadi penurunan kadar estrogen dapat menyebabkan gangguan pada sistem, seperti atrofi mukosa, instabilitas vasomotor, sindroma uretral, kardiovaskuler, demensia, rambut rontok, dan

osteoporosis. Berdasarkan patofisiologi kelainan saat masa transisi menopause dan pasca menopause dapat digunakan HRT yang dapat dilakukan dengan memberikan estrogen saja ataupun kombinasi hormon lainnya.⁽³⁾

Penggunaan HRT dengan kandungan estrogen dinilai lebih aman dengan resiko minim karsinoma payudara. HRT dengan kandungan progestin diperlukan seperti pada kasus perempuan dengan jaringan rahim yang lengkap, maka dapat menggunakan alternatif kombinasi progestin yang lebih androgenik (misalnya Tibolone). Jenis terapi ini tidak akan membuat jaringan payudara sepadat kebanyakan preparat lain yang mengandung progestin.⁽¹⁴⁾

Waktu Mulai Menggunakan HRT

Terdapat dua studi yang mencari hubungan efek penggunaan HRT dengan waktu mulai penggunaan HRT. Berdasarkan kedua studi tersebut, efek penggunaan HRT lebih baik jika digunakan sedini mungkin.^(15,19)

Hasil penelitian Shantakumar *et al.* (2007) mengatakan wanita yang menggunakan HRT pada umur 43-48 tahun memiliki risiko 3,19 kali mengalami kanker payudara, sedangkan yang menggunakan HRT pada usia 49-53 tahun memiliki risiko 3,38 kali mengalami kanker payudara.⁽¹⁵⁾ Hasil penelitian Hodis *et al.* (2016) penggunaan HRT pada wanita saat 6 tahun pasca-menopause secara signifikan dapat menurunkan 227 kali risiko *Carotid Artery Intima Media Thickness* (CIMT) sedangkan penggunaan HRT pada wanita saat 10 tahun pasca-menopause tidak signifikan dapat menurunkan risiko CIMT.⁽¹⁹⁾ Hasil penelitian Schierbeck *et al.* (2012) wanita berusia <50 tahun yang menggunakan HRT secara signifikan dapat menurunkan risiko 2 kali mengalami kanker payudara sedangkan wanita berusia ≥50 tahun yang menggunakan HRT tidak berhubungan signifikan terhadap kanker payudara.⁽¹⁷⁾

Durasi Menggunakan HRT

Terdapat tiga studi yang mencari hubungan efek penggunaan HRT dengan durasi penggunaan

HRT. Berdasarkan ketiga studi tersebut, didapatkan penggunaan HRT yang lebih lama mengakibatkan risiko terjadinya penyakit lebih besar.^(11,14,15)

Hasil penelitian Corrao *et al.* (2008) wanita menopause yang menggunakan HRT selama 13-24 bulan memiliki risiko 1,19 kali mengalami kanker payudara, sedangkan wanita menopause yang menggunakan HRT selama ≥25 bulan memiliki risiko 1,34 kali mengalami kanker payudara.⁽¹¹⁾ Hasil penelitian Olsson *et al.* (2003) wanita menopause yang menggunakan HRT selama ≤48 bulan memiliki risiko 2,94 kali mengalami kanker payudara, sedangkan wanita menopause yang menggunakan HRT >48 bulan memiliki risiko 2,97 kali mengalami kanker payudara.⁽¹⁴⁾ Hasil penelitian Shantakumar *et al.* (2007) wanita pra-menopause yang pernah menggunakan HRT memiliki risiko 1,81 kali mengalami kanker payudara, penggunaan HRT selama 13-60 bulan memiliki risiko 3,93 kali mengalami kanker payudara, sedangkan penggunaan HRT selama ≥61 bulan memiliki risiko 3,94 kali mengalami kanker payudara.⁽¹⁵⁾

Penelitian kohort di Swedia mendapatkan wanita yang menggunakan HRT >4 tahun memiliki 1,92 kali resiko karsinoma payudara dibanding wanita yang tidak menggunakan HRT. Lalu dilakukan penelitian lanjutan dengan mengaitkan kandungan HRT yang dibagi menjadi paparan gabungan dan paparan tunggal dengan estradiol, estriol, dan gestagen. Didapatkan hasil setelah 4 tahun paparan resiko 2x lebih tinggi untuk paparan gabungan, sedangkan paparan tunggal memiliki resiko yang lebih rendah terhadap karsinoma payudara.⁽¹⁴⁾

Penelitian mengenai resiko dan prognostik HRT sejauh ini memiliki waktu tindak lanjut yang terbatas. Hal ini terjadi karena paparan HRT berakibat buruk sehingga dapat mempengaruhi kelangsungan hidup setelah 10 tahun penggunaan, dibandingkan dengan orang yang tidak pernah menggunakan HRT.⁽²²⁾ Berdasarkan penelitian Olsson *et al.* (2003) mengkonfirmasi penggunaan HRT minimal 4 tahun memiliki risiko tinggi karsinoma payudara, terutama yang mengandung progestin. Ada 7% risiko kumulatif untuk pasien

karsinoma payudara setelah 48 bulan penggunaan kombinasi estrogen dan progestin dengan tindak lanjut 10 tahun dibandingkan dengan risiko 2% di antara yang tidak pernah menggunakan.⁽¹⁴⁾

Penggunaan semua jenis HRT, termasuk tibolone diperkirakan dapat meningkatkan risiko kanker payudara dalam 1-2 tahun setelah memulai terapi. Peningkatan risiko terkait dengan durasi penggunaan HRT (tidak termasuk saat usia memulai HRT) dan risiko menghilang sekitar 5 tahun setelah HRT dihentikan. Pada 1000 wanita berusia 50-64 tahun yang tidak menggunakan HRT, terdapat 14 diagnosis menderita kanker payudara setelah lima tahun. Penggunaan HRT estrogen selama 5 tahun, ditemukan 1,5 kasus kanker payudara yang terdeteksi pada 1000 subjek. Dari 1.000 wanita berusia 50-79 tahun yang tidak menggunakan HRT, 31 didiagnosis menderita kanker payudara setelah 5 tahun. Jumlah kasus tidak meningkat dengan HRT estrogen saja, tetapi ketika terapi penggantian hormon kombinasi digunakan, jumlah kasus kanker payudara meningkat empat kasus lebih banyak per 1000 subjek.⁽²³⁾

SIMPULAN

Penggunaan HRT pada wanita menopause memiliki efek negatif dan efek positif, efek ini dapat dipengaruhi oleh cara penggunaan HRT, jenis HRT yang digunakan, waktu mulai digunakannya HRT, dan durasi menggunakan HRT.

DAFTAR PUSTAKA

1. Qamariah S, Wagey FW, Loho MF. Kualitas hidup wanita menopause yang menggunakan terapi sulih hormon dinilai dengan menqol di RSU Prof. Dr. RD Kandou Manado. *e-CliniC*. 2013;1(1).
2. Vigneswaran K, Hamoda H. Hormone replacement therapy -Current recommendations. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022; 81: 8-21.
3. Miladiyah I. Tinjauan risiko dan manfaat hormone replacement therapy pada wanita menopause. *Mutiara Med*. 2003;3(2):102-12.
4. Ahmad AD. Hormone replacement therapy pada wanita menopause meningkatkan risiko terjadinya ductal carcinoma in situ. *Majority*. 2019;8(2):205-8.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, *et al*. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2002;288(3):321-33.
6. Pinkerton JA V, Aguirre FS, Blake J, Cosman F, Hodis H, Hoffstetter S, *et al*. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
7. Kolan A. Menopause. *VHA Off Patient Centered Care Cult Transform*. 2020;1-9.
8. Hill DA, Crider M, Hill SR. Hormone therapy and other treatments for symptoms of menopause. *Am Fam Physician*. 2016; 94 (11):884-9.
9. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: Current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):220-31.
10. National Heart, Lung and Blood Institute. Study quality assessment tools [internet]. 2021 [diakses 12 Desember 2022]. Tersedia dari: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
11. Corrao G, Zambon A, Conti V, Nicotra F, Vecchia CLa, Fornari C, Cesana G, *et al*. Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: An Italian record linkage investigation. *Ann Oncol*. 2008;19(1):150-5.
12. Yuk J-S, Kim BY. Relationship between menopausal hormone therapy and oral cancer: a cohort study based on the health insurance database in South Korea. *J Clin Med*. 2022;11(19):5848.
13. Jenkins BWC, Addison C, Wilson G, Liu J, Fortune M, Robinson K, *et al*. Association of the joint effect of menopause and hormone

- replacement therapy and cancer in African American Women: The Jackson heart study. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(6):2491-504;
14. Olsson HL, Ingvar C, Bladstrom A. Hormone replacement therapy containing progestins and given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. *Cancer*. 2003;97(6):1387-92.
 15. Shantakumar S, Terry MB, Paykin A, Teitelbaum SL, Britton JA, Moorman PG, *et al*. Age and menopausal effects of hormonal birth control and hormone replacement therapy in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2007;165(10):1187-98.
 16. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE. The women's health initiative hormone therapy trials: update and overview of health outcomes during the intervention and post-stopping phases. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.
 17. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409
 18. Gregersen I, Høibraaten E, Holven KB, Løvdahl L, Ueland T, Mowinckel MC, *et al*. Effect of hormone replacement therapy on atherogenic lipid profile in postmenopausal women. *Thromb Res*. 2019;184:1-7.
 19. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016; 374(13):1221-31.
 20. Permadi W. Terapi hormon pada menopause. Seminar Nasional Menopause, Bandung, 28-29 Juni 2013.
 21. Wulandari RCL. Terapi sulih hormon alami untuk menopause. *J Involusi Kebidanan*. 2015;5(10):54-66.
 22. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, *et al*. Post menopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med*. 1997;336(25):1769-75.
 23. Pusat Informasi Obat Nasional (PIO Nas). Terapi Sulih Hormon/TSH (hormon Replacement Therapy/hRT). POM RI [internet]. 2015 [diakses Desember 2022]. Tersedia dari: <https://pionas.pom.go.id/cari/konten/desogestrel%20dan%20edrtinilest%20o%20radio?page=64>