



Hubungan Gaya Hidup dengan Insiden Fibroadenoma

Nur Syifa Fara Wahida Purba^{1*}, Iqbal Pahlevi Adeputra Nasution², Quranayati³

¹ Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Indonesia

² Departemen Bedah, Universitas Sumatera Utara, Indonesia

³ Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Abulyatama Aceh, Indonesia

Email: nursyifafarawahidapurba@gmail.com ^{1*}

Alamat: Jalan Dr. T. Mansur No.9, Padang Bulan, Kec. Medan Baru, Kota Medan, Sumatera Utara
20222

*Penulis Korespondensi

Abstract. *Fibroadenoma mammae is one of the most common benign solid lump with a prevalence of 15-23% based on autopsy study. Characteristics of Fibroadenoma mammae (FAM) is a firm mass with sharply circumscribed and the diameter is no more than 3 cm. Fibroadenoma is typically occurring in patients between the ages of 14 and 35 years, but it can happen at any age. The risk factors of fibroadenoma and breast cancer are similar. The highest risk factors of benign breast lump are environment and lifestyle. This study aimed to observe the correlation between lifestyles and the incidence of fibroadenoma. The lifestyles under this study are dietary patterns, physical activity, alcohol consumption, and smoking. An analytical observational study with cross-sectional design is used to perform fibroadenoma patients who were under primary care at the University of Sumatera Utara Hospital year 2021-2022. A chi square test was used to analyze the data with p value $\leq 0,05$. The test showed p-value of the lifestyles; 0,032 for dietary pattern, 0,031 for physical activity, 0,334 for smoking, and none for alcohol consumption. The p value of alcohol consumption was not found due to no respondents drink alcohol. Dietary pattern and physical activity are associated with incidence of fibroadenoma. Smoking and alcohol consumption are not associated with incidence of fibroadenoma.*

Keywords: FAM; Fibroadenoma Mammae; Lifestyles; Risk Factors; Smoking.

Abstrak. Fibroadenoma mammae merupakan tumor payudara jinak yang paling umum dengan prevalensi 15-23% pada studi autopsi. Fibroadenoma mammae (FAM) memiliki karakteristik berupa massa berbatas tegas dengan diameter tidak lebih dari 3 cm. Fibroadenoma umumnya terjadi di usia 14-35 tahun, namun sebenarnya dapat terjadi di usia berapapun. Faktor risiko fibroadenoma diketahui merupakan faktor risiko kanker payudara, dimana faktor risiko terbesar penyebab terjadinya tumor payudara jinak adalah lingkungan dan gaya hidup. Untuk mengetahui hubungan antara gaya hidup dengan insiden fibroadenoma. Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain penelitian *cross sectional*. Sampel yang digunakan adalah pasien fibroadenoma Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara tahun 2021-2022. Pengujian hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji *chi square* dan nilai $p \leq 0,05$. Berdasarkan uji statistik didapatkan nilai $p=0,032$ untuk pola makan, nilai $p=0,031$ untuk aktivitas fisik, dan nilai $p=0,334$ untuk merokok. Nilai p tidak dapat ditemukan pada konsumsi alkohol. Pola makan dan aktivitas fisik berhubungan dengan insidensi fibroadenoma. Konsumsi alkohol dan merokok tidak berhubungan dengan insidensi fibroadenoma.

Kata kunci: Faktor Risiko; FAM; Fibroadenoma Mammae; Gaya Hidup; Merokok.

1. LATAR BELAKANG

Fibroadenoma merupakan penyakit tumor payudara jinak yang umum ditemukan. Prevalensi penyakit fibroadenoma mencapai 15-23% pada studi autopsi. Fibroadenoma ditemukan pada 50-60% pada pasien remaja dan wanita muda (Goehring dan Morabia, 1997; Chu dan Crystal, 2012; Soltanian dan Lee, 2015). Fibroadenoma umumnya terjadi di usia 14-35 tahun, namun sebenarnya dapat terjadi di usia berapapun. Fibroadenoma menyusut setelah menopause, sehingga insiden pada wanita menopause lebih sedikit (Ajmal et al., 2022). Karakteristik dari tumor ini berupa massa berbatas tegas dengan

diameter tidak lebih dari 3 cm. Permukaan potongan fibroadenoma memiliki warna putih keabuan dengan pola melingkar. Pada pemeriksaan secara mikroskopik, fibroadenoma merupakan hasil dari kombinasi pertumbuhan komponen epitelial dan stromal dengan jumlah yang beragam (Hanby et al., 2017).

Faktor risiko fibroadenoma diketahui merupakan faktor risiko kanker payudara. Pendidikan, gaya hidup, paritas (jumlah kelahiran) dan kepatuhan untuk melakukan skrining (pemeriksaan berkala) berkaitan erat dengan terjadinya kanker payudara. (Li et al., 2018) *European Prospective Investigation into Cancer dan Nutrition* (EPIC) dalam penelitian secara *cohort* melaporkan perempuan yang memiliki gaya hidup sehat yang menggabungkan diet sehat, tidak merokok, tidak ada konsumsi alkohol, dan aktivitas fisik yang tinggi memiliki risiko rendah terhadap kanker payudara (Romaguera et al., 2012).

Penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh Langsa menunjukkan adanya hubungan antara pola makan dengan fibroadenoma dimana pola makan salah meningkatkan insiden tumor payudara 1,9 kali (Nasyari et al., 2020). Pola makan tidak sehat seperti mengonsumsi makanan yang mengandung lemak tinggi dapat menambah kadar lemak di tubuh, yang meningkatkan aktivitas aromatase di tubuh. Aktivitas aromatase meningkatkan kadar estrogen yang menyebabkan terjadinya risiko tumor payudara (Guintier et al., 2018).

Konsumsi alkohol dapat meningkatkan kepadatan payudara baik pada premenopause maupun pascamenopause yang dipengaruhi oleh peningkatan estrogen (Rutter et al., 2001) Konsumsi alkohol tinggi di usia 18-22 tahun memiliki keterkaitan dengan peningkatan tumor jinak payudara yang dikonfirmasi dengan biopsi, tumor jinak payudara proliferasi, dan tumor jinak payudara nonproliferasi. (Byrne et al., 2002) Konsumsi alkohol mempengaruhi jalur sintesis estrogen, dimana meningkatkan aromatisasi androgen menjadi estrogen. Alkohol juga meningkatkan sensitivitas reseptor estrogen sehingga level dari estrogen meningkat dan meningkatkan proliferasi jaringan payudara yang abnormal. Jaringan yang abnormal akan menimbulkan tumor payudara (Frydenberg et al., 2015).

Konsumsi alkohol dapat meningkatkan kepadatan payudara baik pada premenopause maupun pascamenopause yang dipengaruhi oleh peningkatan estrogen (Rutter et al., 2001) Konsumsi alkohol tinggi di usia 18-22 tahun memiliki keterkaitan dengan peningkatan tumor jinak payudara yang dikonfirmasi dengan biopsi, tumor jinak payudara proliferasi, dan tumor jinak payudara nonproliferasi. (Byrne et al., 2002) Konsumsi alkohol mempengaruhi jalur sintesis estrogen, dimana meningkatkan

aromatisasi androgen menjadi estrogen. Alkohol juga meningkatkan sensitivitas reseptor estrogen sehingga level dari estrogen meningkat dan meningkatkan proliferasi jaringan payudara yang abnormal. Jaringan yang abnormal akan menimbulkan tumor payudara (Frydenberg et al., 2015).

Merokok meningkatkan sensitivitas hormon estrogen yang menyebabkan risiko kanker payudara meningkat. (Kawai et al., 2014) Pada studi kohort yang dilakukan oleh Cui et al. risiko kanker payudara memiliki hubungan dengan durasi, intensitas, paparan kumulatif, dan latensi merokok. (Cui et al., 2006) Risiko kanker payudara semakin meningkat apabila seseorang mulai merokok di usia kurang dari 17 tahun atau dimulai pada *perimenarcheal*, atau pada usia *peri-thelarcheal*. Di masa pubertas, struktur duktus dan lobular terminal pada payudara menurut penelitian pada hewan sensitif terhadap zat karsinogenesis kimia (Jones et al., 2017; Russo et al., 2005).

Aktivitas fisik seperti berolahraga secara teratur dapat mengurangi berat badan dan persentase lemak di dalam tubuh, yang mengurangi sintesis estrogen. (Kossman et al., 2011) Studi meta analisis menunjukkan aktivitas fisik memberikan prognosis yang baik pada penderita kanker payudara, baik prediagnosis maupun pascadiagnosis (Zhong et al., 2014). Berdasarkan dari teori hasil penelitian terdahulu, penulis tertarik untuk meneliti hubungan antara gaya hidup dengan insiden fibroadenoma. Gaya hidup yang diteliti yaitu pola makan, konsumsi alkohol, merokok, dan aktivitas fisik.

2. METODE PENELITIAN

Observasional analitik dengan desain penelitian *cross sectional*. Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara dari bulan Oktober sampai dengan November 2022. Populasi dari penelitian ini adalah semua pasien yang didiagnosis fibroadenoma di tahun 2021-2022.

Untuk memperjelas jumlah sampel, diberikan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah semua pasien di Rumah Sakit Universitas Sumatera Utara yang telah dikonfirmasi menderita fibroadenoma dan bersedia menjadi responden penelitian. Kriteria eksklusi adalah pasien penderita fibroadenoma yang tidak bersedia menjadi responden dan tidak menjawab kuesioner melalui wawancara secara lengkap.

Pengumpulan data dilakukan dengan melakukan wawancara melalui telepon. Nomor telepon pasien didapatkan dari catatan rekam medik. Setiap pasien dihubungi melalui telepon dan apabila bersedia melakukan wawancara pasien akan diberikan pertanyaan sesuai dengan kuesioner gaya hidup. Kuesioner mengenai gaya hidup terdiri dari empat kuesioner,

yaitu kuesioner *Global Physical Activity Questionnaire* (GPAQ) untuk aktivitas fisik, *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT), merokok, dan pola makan. Seluruh data dikumpulkan dan dianalisis melalui uji *chi square*. Hasil penelitian dinyatakan bermakna atau berhubungan apabila apabila nilai $p \leq 0,05$.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Kelompok terbesar penderita fibroadenoma menurut usia adalah kelompok usia 21-30 tahun dengan jumlah sebesar 21 orang (47,7%), sedangkan kelompok terkecil penderita fibroadenoma menurut usia adalah kelompok usia ≤ 20 tahun (13,6%). Kelompok dengan jumlah tingkat pendidikan terbanyak adalah tingkat pendidikan SMA dengan jumlah sebesar 22 orang (50%), sedangkan kelompok tingkat pendidikan paling sedikit adalah diploma dan SD dengan jumlah sebesar 1 orang (2,3%). Kelompok terbesar responden penderita fibroadenoma menurut pekerjaan adalah kelompok tidak bekerja dengan jumlah sebesar 29 orang (65,9%), sedangkan kelompok terkecil penderita fibroadenoma menurut pekerjaan adalah biarawati dengan jumlah sebesar 1 orang (2,3%). Kelompok responden yang tidak bekerja sebagian besar adalah mahasiswa dan pelajar. Karakteristik dari sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian.

Karakteristik	Frekuensi (N)	Persentase (%)
Usia		
≤20 Tahun	6	13,6
21-30 Tahun	21	47,7
31-40 Tahun	9	20,5
>40 Tahun	8	18,2
Total	44	100
Tingkat Pendidikan		
Diploma	1	2,3
Sarjana	14	31,8
SD	1	2,3
SMA	22	50
SMP	6	13,6
Total	44	100
Pekerjaan		
Biarawati	1	2,3
Pegawai Swasta	5	11,4
PNS	4	9,1
Tidak Bekerja	29	65,9
Wiraswasta	5	11,4
Total	44	100

Tabel 2. Hubungan Pola Makan dengan Insiden Fibroadenoma.

Pola Makan	Fibroadenoma		Nilai p
	n	%	
Benar	14	31,8	0,032
Salah	30	68,2	
Total	44	100	

Hasil pada penelitian ini menunjukkan sebanyak 30 penderita fibroadenoma memiliki pola makan yang salah. Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan nilai $p = 0,032$, yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara pola makan dengan insiden fibroadenoma.

Tabel 3. Hubungan Aktivitas Fisik dengan Insiden Fibroadenoma.

Aktivitas Fisik	Fibroadenoma		Nilai p
	n	%	
Berat	24	54,5	0,031
Sedang	15	34,1	
Ringan	5	11,4	
Total	44	100	

Menunjukkan bahwa sebanyak 24 penderita fibroadenoma (54,5%) memiliki aktivitas fisik ringan. Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan nilai $p = 0,031$. Nilai ini menyatakan bahwa terdapat hubungan bermakna antara aktivitas fisik dengan insiden fibroadenoma.

Tabel 4. Hubungan Konsumsi Alkohol dengan Insiden Fibroadenoma.

Konsumsi Alkohol	Fibroadenoma		Nilai p
	n	%	
Tidak Memiliki Masalah dengan Alkohol	44	100	a
Konsumsi Rendah	0	0	
Konsumsi Sedang/Berisiko	0	0	
Konsumsi Berat	0	0	
Total	44	100	

Pada konsumsi alkohol, hasil penelitian menunjukkan semua responden (100%) tidak memiliki masalah dengan alkohol dengan nilai $p = a$. Nilai ini didapatkan akibat tidak terdapat variasi data yang artinya data yang didapatkan adalah konstan diakibatkan semua responden tidak mengonsumsi alkohol. Nilai ini menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara konsumsi alkohol dengan insiden fibroadenoma.

Tabel 5. Hubungan Merokok dengan Insiden Fibroadenoma.

Kebiasaan Merokok	Fibroadenoma		Nilai p
	n	%	
Merokok	1	2,3	0,334
Tidak Merokok	43	97,7	
Total	44	100	

Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 43 penderita fibroadenoma tidak merokok (97,7%). Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan nilai $p = 0,334$. Nilai ini menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara kebiasaan merokok dengan insiden fibroadenoma.

Penderita fibroadenoma yang terbanyak adalah penderita dengan pola makan yang salah. Pola makan yang salah menurut pertanyaan wawancara adalah makan makanan yang tinggi lemak, makanan yang tinggi kolesterol, kurang konsumsi sayur-sayuran dan buah-buahan, mengonsumsi cemilan, mengonsumsi makanan mengandung penyedap/MSG, dan mengonsumsi minum-minuman yang mengandung pemanis buatan. Jumlah responden yang sering mengonsumsi protein adalah 32 responden (72,7%), namun hal ini tidak seimbang dengan pola makan responden yang salah. Berdasarkan dari hasil jawaban responden, sebanyak 22 responden (50%) sering mengonsumsi makanan yang mengandung lemak tinggi seperti makanan cepat saji, 17 responden (38,6%) sering mengonsumsi makanan yang mengandung kolesterol seperti gorengan, 20 responden (45,5%) sering mengonsumsi minuman yang mengandung pemanis buatan, 21 responden (47,7%) sering mengonsumsi makanan yang mengandung penyedap, dan 17 responden (38,6%) sering mengonsumsi camilan. Karakteristik terbanyak dari pola makan yang salah adalah konsumsi makanan yang berlemak dimana setengah dari seluruh responden sering mengonsumsi makanan yang mengandung lemak.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh, dimana terdapat hubungan antara pola makan dengan kejadian tumor payudara salah satunya fibroadenoma mammae (FAM) dengan nilai $p = 0,000$ (Nasyari et al., 2020). Konsumsi makanan tinggi lemak dan kolesterol berkaitan dengan sirkulasi endogen estrogen yang tinggi sehingga menyebabkan meningkatnya proliferasi jaringan payudara. Hal ini berkaitan dengan peningkatan risiko obesitas dimana pada perempuan penderita obesitas terjadi perubahan enzim aromatase menjadi estrogen. Insulin yang berlebihan di aliran darah mendorong ovarium untuk meningkatkan estrogen bebas. (Kaaks, 1996)

Pola makan yang benar seperti mengonsumsi buah-buahan dan sayur-sayuran dapat mencegah terjadinya proliferasi sel epitelial payudara. Pencegahan ini dilakukan dengan cara menghambat reabsorpsi estrogen di saluran pencernaan dan mengurangi bioavailabilitasnya (Baer et al., 2003). Salah satu komponen yang juga berperan dalam menurunkan lemak terutama dalam penurunan estrogen adalah isoflavon. Isoflavon merupakan zat yang umumnya terdapat di kedelai seperti tempe dan susu kedelai. Isoflavon juga merupakan bagian dari *phytoestrogens* yang dapat memodifikasi aktivitas reseptor estrogen. Modifikasi ini dilakukan dengan cara mengurangi aktivitas aromatase, mengubah jalur metabolisme estrogen, dan meningkatkan kadar plasma SBHG. *Phytoestrogens* juga memiliki struktur yang sama dengan estradiol sehingga dapat berikatan dengan reseptor estrogen (Wroblewski Lissin dan Cooke, 2000 ; Kuiper et al., 2014).

Hasil penelitian menunjukkan penderita fibroadenoma yang terbanyak adalah penderita dengan aktivitas fisik yang rendah. Hasil penelitian ini sesuai dengan studi kohort oleh Jung et al. dimana ditemukan hubungan signifikan antara aktivitas fisik dengan kejadian penyakit tumor jinak payudara ($p = 0,05$). (Jung et al., 2011) Aktivitas fisik menghambat sintesis *Sex-Hormone Binding Globulin* (SHBG) yang mengakibatkan penurunan sirkulasi estrogen dan androgen di dalam tubuh. Hal ini mengakibatkan kadar estrogen berkurang menurunkan risiko proliferasi pada jaringan payudara (Bernstein et al., 1987; Laurent et al., 2016).

Semua penderita fibroadenoma tidak mengonsumsi alkohol. Hal ini menyebabkan tidak terdapat hubungan signifikan antara konsumsi alkohol dengan insiden fibroadenoma. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Byrne et al. dimana terjadi peningkatan insiden penyakit tumor jinak terutama pada perempuan berusia 18-22 tahun dengan konsumsi alkohol yang tinggi. (Byrne et al., 2002) Tetapi penelitian ini sejalan dengan Tamimi et al. dimana tidak ditemukan hubungan konsumsi alkohol dengan fibroadenoma (nilai $p = 0,20$). (Tamimi et al., 2005) Alkohol dapat meningkatkan kadar sirkulasi endogen estrogen, dimana pada studi terkontrol perempuan *premenopause* 30 gram etanol per hari dapat meningkatkan kadar total dan bioavailabilitas estrogen. (Reichman et al., 1993) Alkohol meningkatkan proliferasi epitelium payudara ($p < 0,05$) disertai peningkatan fosforilasi dari STAT5. Aktivasi STAT5 meningkatkan proliferasi sel dan mendorong pembentukan tumor dengan mengaktifasi protein kinase dan Akt (Schennink et al., 2015).

Terdapat satu penderita fibroadenoma yang merokok, sedangkan 43 lainnya tidak merokok. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Berkowitz et al. dimana didapatkan tidak ada hubungan antara merokok dengan insiden fibroadenoma. (Berkowitz et al., 1985) Merokok memiliki efek anti-estrogenik yang dapat mengurangi kadar estrogen endogen. Hal ini disebabkan terjadinya perubahan metabolisme estrogen hepatic yang dapat meningkatkan produksi *2-hydroxyestrogens*. Senyawa ini memiliki aktivitas estrogenic minimal yang menyebabkan kadar estrogen berkurang. (Kapoor dan Jones, 2005) Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan Daniel et al. yang menyatakan perempuan yang merokok memiliki kadar SBHG lebih tinggi ($p < 0,01$) dimana kadar SBHG berkaitan erat dengan peningkatan kadar hormon estrogen. Hasil penelitian ini tidak memiliki hubungan bermakna juga diakibatkan sebagian besar responden (97,7%) tidak merokok (Daniel et al., 1992).

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Gaya hidup berupa pola makan dan aktivitas fisik berhubungan dengan insiden fibroadenoma. Konsumsi alkohol dan merokok tidak berhubungan dengan insiden fibroadenoma. Hasil penelitian ini dipengaruhi kurangnya variasi responden pada konsumsi alkohol dan merokok. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara gaya hidup konsumsi alkohol dan merokok dengan insiden fibroadenoma. Pada gaya hidup pola makan, salah satu komponen yang berpengaruh untuk menurunkan kadar estrogen pada tubuh adalah isoflavin. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara isoflavin dengan insiden fibroadenoma.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada keluarga, dosen pembimbing penelitian, dan teman-teman yang telah memberikan bimbingan dan dukungan untuk penulis.

DAFTAR REFERENSI

- Ajmal, M., Khan, M., & Fossen, K. van. (2022). Breast fibroadenoma. *Radiopaedia.org*. <https://doi.org/10.53347/rid-13817>
- Baer, H. J., Schnitt, S. J., Connolly, J. L., Byrne, C., Cho, E., Willett, W. C., & Colditz, G. A. (2003). Adolescent diet and incidence of proliferative benign breast disease. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 12(11), 1159-1164. <http://aacrjournals.org/cebp/article-pdf/12/11/1159/1741980/zce01103001159.pdf>
- Berkowitz, G. S., Canny, P. F., Vivolsi, V. A., Merino, M. J., O'Connor, T. Z., & Kelsey, J. L. (1985). Cigarette smoking and benign breast disease. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 39(4), 308-313. <https://doi.org/10.1136/jech.39.4.308>
- Bernstein, L., Ross, R. K., Lobo, R. A., Hanisch, R., Krailo, M. D., & Henderson, B. E. (1987). The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence: Implications for breast cancer prevention. *British Journal of Cancer*, 55(6), 681-685. <https://doi.org/10.1038/bjc.1987.139>
- Byrne, C., Webb, P. M., Jacobs, T. W., Peiro, G., Schnitt, S. J., Connolly, J. L., Willett, W. C., & Colditz, G. A. (2002). Alcohol consumption and incidence of benign breast disease. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 11(11), 1369-1374.
- Chu, B., & Crystal, P. (2012). Imaging of fibroepithelial lesions: A pictorial essay. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 63(2), 135-145. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2010.08.004>
- Cui, Y., Miller, A. B., & Rohan, T. E. (2006). Cigarette smoking and breast cancer risk: Update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 100(3), 293-299. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9255-3>
- Daniel, M., Martin, A. D., & Drinkwater, D. T. (1992). Cigarette smoking, steroid hormones, and bone mineral density in young women. *Calcified Tissue International*, 50(4), 300-305. <https://doi.org/10.1007/BF00301626>

- Frydenberg, H., Flote, V. G., Larsson, I. M., Barrett, E. S., Furberg, A. S., Ursin, G., Wilsgaard, T., Ellison, P. T., McTiernan, A., Hjartåker, A., Jasienska, G., & Thune, I. (2015). Alcohol consumption, endogenous estrogen, and mammographic density among premenopausal women. *Breast Cancer Research*, 17(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0620-1>
- Goehring, C., & Morabia, A. (1997). Epidemiology of benign breast disease, with special attention to histologic types. *Epidemiologic Reviews*, 19(2), 310-327. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a017960>
- Guinter, M. A., McLain, A. C., Merchant, A. T., Sandler, D. P., & Steck, S. E. (2018). A dietary pattern based on estrogen metabolism is associated with breast cancer risk in a prospective cohort of postmenopausal women. *International Journal of Cancer*, 143(3), 580-590. <https://doi.org/10.1002/ijc.31387>
- Hanby, A. M., Millican-Slater, R., & Dessauvagie, B. (2017). Fibroepithelial neoplasms of the breast. *Diagnostic Histopathology*, 23(4), 149-158. <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2017.03.012>
- Jones, M. E., Schoemaker, M. J., Wright, L. B., Ashworth, A., & Swerdlow, A. J. (2017). Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Research: BCR*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0908-4>
- Jung, M. M., Colditz, G. A., Collins, L. C., Schnitt, S. J., Connolly, J. L., & Tamimi, R. M. (2011). Lifetime physical activity and the incidence of proliferative benign breast disease. *Cancer Causes & Control: CCC*, 22(9), 1297. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9803-y>
- Kaaks, R. (1996). Nutrition, hormones, and breast cancer: Is insulin the missing link? *Cancer Causes and Control*, 7(6), 605-625. <https://doi.org/10.1007/BF00051703>
- Kapoor, D., & Jones, T. H. (2005). Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *European Journal of Endocrinology*, 152(4), 491-499. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01867>
- Kawai, M., Malone, K. E., Tang, M. T. C., & Li, C. I. (2014). Active smoking and risk of estrogen receptor positive and triple-negative breast cancer among women 20-44 years of age. *Cancer*, 120(7), 1026. <https://doi.org/10.1002/cncr.28402>
- Kossman, D. A., Williams, N. I., Domchek, S. M., Kurzer, M. S., Stopfer, J. E., & Schmitz, K. H. (2011). Exercise lowers estrogen and progesterone levels in premenopausal women at high risk of breast cancer. *Journal of Applied Physiology*, 111(6), 1687-1693. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00319.2011>
- Kuiper, G. G. J. M., Lemmen, J. G., Carlsson, B. O., Corton, J. C., Safe, S. H., Saag, P. T. V. A. N. D. E. R., Burg, B. V. A. N. D. E. R., & Gustafsson, J.-Å. (2014). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology*, 139(10), 4252-4263. <https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6216>
- Laurent, M. R., Hammond, G. L., Blokland, M., Jardí, F., Antonio, L., Dubois, V., Khalil, R., Sterk, S. S., Gielen, E., Decallonne, B., Carmeliet, G., Kaufman, J. M., Fiers, T., Huhtaniemi, I. T., Vanderschueren, D., & Claessens, F. (2016). Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: Validation of the free hormone hypothesis. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep35539>
- Li, J., Humphreys, K., Ho, P. J., Eriksson, M., Darai-Ramqvist, E., Lindström, L. S., Hall, P., & Czene, K. (2018). Family history, reproductive, and lifestyle risk factors for

- fibroadenoma and breast cancer. *JNCI Cancer Spectrum*, 2(3), 1-7. <https://doi.org/10.1093/jncics/pky051>
- Nasyari, M., Husnah, H., & Fajriah, F. (2020). Hubungan pola makan dengan kejadian tumor payudara di RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *AVERROUS: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh*, 6(1), 29. <https://doi.org/10.29103/averrous.v6i1.2659>
- Reichman, M. E., Judd, T., Longcope, C., Schatzkin, A., Beverly, A., Padmanabhan, P., Campbell, W. S., & Taylor, P. R. (1993). Effects of alcohol. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(9), 722-730. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.9.722>
- Romaguera, D., Vergnaud, A. C., Peeters, P. H., van Gils, C. H., Chan, D. S. M., Ferrari, P., Romieu, I., Jenab, M., Slimani, N., Clavel-Chapelon, F., Fagherazzi, G., Perquier, F., Kaaks, R., Teucher, B., Boeing, H., von Ruesten, A., Tjønneland, A., Olsen, A., Dahm, C. C., ... Norat, T. (2012). Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 96(1), 150-163. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031674>
- Russo, J., Mailo, D., Hu, Y. F., Balogh, G., Sheriff, F., Russo, I. H., Ingle, J., Brodie, A., Santen, R., Colditz, G., & Kristensen, V. (2005). Breast differentiation and its implication in cancer prevention. *Clinical Cancer Research*, 11(2 II), 931-936. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.931s.11.2>
- Rutter, C. M., Mandelson, M. T., Laya, M. B., Taplin, S., & Seger. (2001). Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *JAMA*, 285(2), 171-176. <https://doi.org/10.1001/jama.285.2.171>
- Schennink, A., Trott, J. F., Berryhill, G. E., Donovan, C. E., Manjarin, R., VanKlompbergen, M. K., Rowson-Hodel, A. R., Luis, M. Y. O., & Hovey, R. C. (2015). Alcohol intake stimulates epithelial proliferation in an authentic model of the human breast. *Reproductive Toxicology*, 54, 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.10.020>
- Soltanian, H., & Lee, M. (2015). Breast fibroadenomas in adolescents: Current perspectives. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 159. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S55833>
- Tamimi, R. M., Byrne, C., Baer, H. J., Rosner, B., Schnitt, S. J., Connolly, J. L., & Colditz, G. A. (2005). Benign breast disease, recent alcohol consumption, and risk of breast cancer: A nested case-control study. *Breast Cancer Research: BCR*, 7(4). <https://doi.org/10.1186/bcr1039>
- Wroblewski Lissin, L., & Cooke, J. P. (2000). Phytoestrogens and cardiovascular health. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(6), 1403-1410. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00590-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00590-8)
- Zhong, S., Jiang, T., Ma, T., Zhang, X., Tang, J., Chen, W., Lv, M., & Zhao, J. (2014). Association between physical activity and mortality in breast cancer: A meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Epidemiology*, 29(6), 391-404. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9916-1>