

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara (KPD) merupakan masalah kesehatan utama di negara maju dan mulai menjadi problem kesehatan utama di negara berkembang. Sejak tahun 1950 terjadi kenaikan insidensi KPD di negara yang berisiko tinggi (negara barat) dan negara berisiko rendah seperti Jepang, Singapore dan daerah perkotaan di China. Kenaikan hampir dua kali lipat ini disebabkan karena gaya hidup dan pertumbuhan ekonomi yang pesat di daerah Asia (Willett *et al.*, 2000). *American Cancer Society* (ACS) memperkirakan bahwa 182.460 perempuan di Amerika Serikat didiagnosis dengan KPD pada tahun 2008 dimana 40.480 nya meninggal karena penyakit ini pada tahun yang sama.

Di Indonesia, prevalensi penyakit kanker juga cukup tinggi. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi tumor/kanker di Indonesia adalah 1,4 per 1000 penduduk, atau sekitar 330.000 orang (Riset Kesehatan Dasar, 2013). Kanker tertinggi di Indonesia pada perempuan adalah KPD dan kanker leher rahim, sedangkan pada laki-laki adalah kanker paru dan kanker kolorektal. Estimasi *Global Cancer Statistics* (Globocan), *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2012, menyatakan insidens KPD sebesar 40 per 100.000 perempuan, kanker leher rahim 17 per 100.000 perempuan.

Berdasarkan data Sistem Informasi Rumah Sakit 2010, kasus rawat inap KPD 12.014 kasus (28,7%), kanker leher rahim 5.349 kasus (12,8%). RSUP DR

M. Djamil Padang data Bagian Onkologi 2014 tercatat 293 kasus KPD, 55% adalah perempuan premenopause. Data RSUD Arifin Ahmad Pekanbaru tahun 2014 tercatat 203 pasien KPD, 64,53% adalah perempuan premenopause dan 70,22 % dengan stadium lanjut

Insiden dari KPD bervariasi, lebih rendah pada perempuan usia di bawah 55 tahun, dengan 6,6 % dari kasus didiagnosis sebelum usia 40 tahun, 2,4% didiagnosis sebelum usia 35 tahun, dan 1% didiagnosis sebelum usia 30 tahun. Rata-rata resiko individual seorang perempuan untuk terkena KPD adalah 1 banding 173 pada usia 40 tahun dan kira-kira 1 dalam 1500 pada usia 30 tahun. Dari seluruh kanker yang didiagnosis pada perempuan, lebih dari 40 % adalah KPD pada perempuan usia 40 tahun, 20% pada usia 30 tahun, lebih dari 2% pada usia 20 tahun (Anders *et al.*, 2009).

Beberapa peneliti telah mengemukakan bahwa terjadinya KPD pada perempuan premenopause kemungkinan etiologi dan klinisnya berbeda dari terjadinya KPD pada perempuan yang lebih tua. Secara klinis KPD perempuan premenopause berbeda dengan KPD postmenopause, dimana KPD perempuan premenopause cenderung tumor lebih besar, tinggi proporsinya, stadium yang lanjut, *high grade*, dan kebanyakan ER negatif. Akan tetapi ekspresi *human epidermal growth receptor 2* (HER-2) menunjukkan bahwa perempuan premenopause HER-2 tinggi proporsinya dari pada perempuan postmenopause.

Menurut *American Cancer Society*, tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk perempuan KPD, permulaan mengalami perbaikan dari 63 % pada permulaan tahun 1960 sampai 90 % hingga saat ini. Namun, walaupun tingginya *survival rate* dari perempuan yang KPD, harus dipertimbangkan juga terjadinya

angka kekambuhan, timbulnya KPD yang baru, dan mortalitas pada KPD, dibandingkan dengan perempuan tanpa adanya *personal history* KPD. Oleh karena itu, harus dilakukan investigasi terhadap faktor risiko KPD, semua penyebab *mortality*, dan ditingkatkan perhatian terhadap khusus diet (Makarem *et al.*, 2013).

Beberapa studi epidemiologi telah menyoroti peran faktor diet pada risiko terjadinya KPD. Perempuan Asia, yang insiden KPDnya rendah dan mengkonsumsi tinggi minyak ikan dibandingkan perempuan Barat, insiden KPD dan obesitasnya meningkat setelah pindah ke Barat. Studi ini menyarankan bahwa lingkungan termasuk perubahan kebiasaan makan, berkontribusi meningkatkan risiko KPD. Temuan seperti ini memberi bukti awal menunjukkan bahwa paparan faktor lingkungan seperti diet dapat mengubah faktor risiko penyakit dikemudian hari. (MacLennan and Ma, 2010)

Perbedaan angka kejadian KPD pada perempuan di berbagai negara dan perubahan insiden KPD pada perempuan yang berpindah dari daerah yang insidennya rendah ke daerah yang insidennya tinggi memberikan kesan bahwa faktor lingkungan seperti konsumsi lemak dapat berpengaruh pada kanker. Jenis dari asam lemak dapat memberikan pengaruh langsung karena tidak seperti protein dan karbohidrat, asam lemak tergabung langsung pada membran. Beberapa jenis asam lemak esensial (omega-3 dan omega-6) tidak dapat disintesis oleh mamalia.

Beberapa tipe asam lemak dapat bersifat protektif terhadap KPD, seperti omega-3 dan *Medium-Chain Triglycerida* (MCT). MCT adalah trigliserida (triasilgliserol) yang tiga posisi gliserolnya berikatan ester dengan asam lemak

(*Fatty Acids*) rantai menengah, C6:0-C12:0 yang oleh karena itu dikenal juga sebagai *Medium Chain Fatty Acids* (MCFA). Beberapa peneliti menyebutkan MCFA adalah C6-C10. MCT banyak terdapat pada minyak kelapa (>50% C6-C12), minyak inti kelapa sawit, *cuphea oil*, susu sapi dan air susu ibu (Canapi *et al.*, 1996; Salunkhe *et al.*, 1996, Campos *et al.*, 2003). Mekanisme MCT dalam menghambat KPD yaitu menghambat karsinogenesis secara langsung dan tak langsung. Mekanisme secara langsung terjadi didasarkan pada keunikan sifat fisika-kimia dan biologis MCT, dimana MCT tidak memasuki kelenjer limfe atau kilomikron dan masuk ke membrane kemudian dioksidasi dengan cepat oleh mitokondria melalui mekanisme *carnitine-independent*. Sedangkan metabolisme lemak normal melalui mekanisme *carnitine-dependent*. Untuk mekanisme tak langsung yaitu melibatkan reseptor hormon dalam metabolisme asam lemak.

Knazek *et al* dan Cave, Erikson – Lucas juga menunjukkan bahwa pemberian asupan makanan MCT pada tikus percobaan dapat menurunkan jumlah reseptor prolaktin di jaringan hepar dan tumor payudara. Prolaktin itu sendiri merupakan substansi pemicu karsinogenesis payudara, dimana penurunan jumlah reseptor dilakukan dengan menurunkan jumlah reseptor untuk aktivasi yang tersedia di organ target melalui sirkulasi prolaktin. Kleinberg (1987) berpendapat bahwa elevasi kadar serum prolaktin merupakan risiko tinggi untuk KPD. Nicol *et al.* (2002) juga menyebutkan bahwa MCT dapat mempengaruhi metabolisme asam lemak esensial.

Pada KPD terjadi metabolisme anaerobik karena pertumbuhan sel yang sangat cepat. Kebanyakan tumor ganas sangat tergantung pada glukosa untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup mereka, tetapi mereka tidak dapat

memetabolisme badan keton untuk memproduksi energi. Diet tinggi MCT disebut juga diet Ketogenik karena metabolisme MCT yang pendek dapat menghasilkan benda keton yang lebih banyak. Diet ketogenik dapat menjadi alternatif sumber energi pada saat keterbatasan pasokan glukosa sambil memberikan tubuh dengan substrat energi yang memadai dalam bentuk lemak untuk menghasilkan badan keton. Ini merupakan salah satu hubungan antara gen penyebab kanker dan metabolisme energi sel.

Beberapa penulis telah menunjukkan bahwa perubahan genetik mempercepat perkembangan tumor secara langsung yang mempengaruhi metabolisme energi. Thompson dan rekan, misalnya, menetapkan bahwa diaktifkannya serin/treonin kinase Akt meningkatkan konsumsi glukosa dalam sel tanpa mempengaruhi tingkat forforilasi oksidatif. Konversi glukosa menjadi asam laktat melalui pengurangan piruvat, bahkan dengan oksigen, dikenal sebagai glikolisis aerobik atau efek *Warburg*.

Tumor agresif sering menunjukkan perubahan metabolik ini dan yang terlihat pada peningkatan ketergantungan pada jalur glikolitik untuk menghasilkan ATP. Kebanyakan sel-sel jaringan yang tidak ganas, sebaliknya, menggunakan piruvat untuk menghasilkan ATP melalui respirasi mitokondria dengan adanya oksigen. Warburg menyatakan bahwa pada sel kanker terjadi gangguan metabolisme di mitokondria dengan meningkatnya glikolisis sebagai respon terhadap kondisi hipoksia yang merupakan karakteristik lingkungan mikro sel-sel ganas.

Peningkatan regulasi glikolisis dikaitkan dengan peningkatan konsumsi glukosa. Konversi piruvat menjadi asam laktat menyebabkan lingkungan mikro

asidosis dan memfasilitasi kedua invasi dan metastasis. Selain itu, asam laktat menekan proliferasi dan produksi sitokin oleh sitotoksik limfosit T yang menyebabkan penurunan signifikan aktivitas sitotoksik. Hal ini dapat menjelaskan ketidakmampuan dari sistem kekebalan tubuh untuk mengendalikan kanker agresif meskipun respon sel-T spesifik terhadap antigen tumor terkait (Otto *et al.*, 2008).

Mekanisme diet lemak dalam pembentukan kanker melalui proses inisiasi dan progresifitas dari kelenjar payudara tersebut. Beberapa faktor seperti stress oksidatif, perubahan metabolisme hormonal, efek jalur modulasi transduksi sinyal sel, dan pengaturan ekspresi gen dipercaya menjadi jalur pengaruh diet lemak terhadap kejadian KPD. Diet tinggi lemak dan tingginya lemak tubuh berhubungan dengan peningkatan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*), hiperinsulinemia, peningkatan sekresi adipokin, dan TNF (*Tumor Necrosis Factor*) alpha, yang secara bersama-sama menyebabkan inflamasi kronik, yang memicu pertumbuhan tumor.

Tingginya konsentrasi IGF-1 (*Insulin Like Growth Factor 1*) pada perempuan obese menyebabkan proliferasi dan keberlangsungan hidup sel kanker melalui aktivasi jalur PI3K/Akt. Jaringan lemak tubuh akan menambah produksi estrogen oleh karena jaringan lemak kelenjar payudara berkemampuan memproduksi estrogen. Selanjutnya, obesitas berhubungan dengan IGF-1 dan ketidakseimbangan hormon insulin yang menghasilkan peningkatan ketersediaan estrogen, yang secara teori akan meningkatkan proliferasi sel melalui aktivasi target gen, dengan demikian akan mendorong karsinogenesis. Tingginya konsumsi diet lemak berkaitan dengan stress oksidatif karena produksi senyawa

ROS. Terjadinya peroksidasi asam lemak tidak jenuh akan menghasilkan malondialdehid, yang menginduksi DNA pada sel kanker normal pasien KPD.

ROS juga akan menyebabkan mutasi p53 gen suppressor tumor, yang bertanggung jawab untuk pengaturan siklus sel, apoptosis, mempermudah perbaikan DNA, dan mencegah pembentukan angiogenesis. Dengan demikian, ROS menyebabkan hilangnya fungsi p53 gen suppressor tumor yang tidak dapat mengontrol perbanyakan sel dan meningkatkan kemungkinan kerusakan DNA. Jika terjadi peningkatan ROS dari diet tinggi lemak terus menerus dapat mendorong karsinogenesis.

Faktor diet, penting sebagai risiko KPD. Berbagai asam lemak, baik asam lemak jenuh, asam lemak tidak jenuh, semuanya potensial berhubungan dengan meningkatnya risiko kanker. Asam lemak tidak jenuh PUFA terdiri dari dua kelas: omega-6 (n-6 PUFA) dan omega-3 (n-3 PUFA). Linoleic acid (LA, 18:2n6) dan arachidonic acid (AA, 20:4n6) adalah dua omega-6 PUFA yang terdapat dalam diet dan mempunyai efek pencetus kanker.

Berbeda dengan omega-3 PUFA yang mempunyai efek anti kanker. - Linolenic acid (ALA, 18:3n3) adalah bentuk terbanyak dari omega-3 PUFA. Metabolisme dari ALA, menjadi dua omega-3 PUFA yang penting yaitu: eicosapentaenoic acid (EPA, 20:5n3) dan docosahexaenoic acid (DHA, 22:6n3). EPA and DHA terdapat pada makanan laut dan minyak ikan (MacLennan and Ma, 2010). Produk ikan dan minyak ikan merupakan sumber utama dari omega-3 dalam diet.

Diet lemak omega 6 akan mempengaruhi sintesa eicosanoid, yang akan mempengaruhi karsinogenesis melalui respon inflamasi dan immunitas, yang akan

mempengaruhi proses angiogenesis dan mitosis sel. Sedangkan, asam lemak omega-3-derived mempunyai efek anti-inflamasi. Asam Arachidonat, yang merupakan golongan omega-6 dari asam lemak tidak jenuh rantai panjang diproduksi di dalam tubuh, yang menstimulasi pertumbuhan tumor dan metastasis. Berbeda dengan, eicosapentaenoic acid (EPA) dan docosahexaenoic acid (DHA), dari asam lemak omega-3, menghambat pertumbuhan dan proliferasi, serta merangsang apoptosis pada sel KPD, dengan menekan dan menghambat produksi asam arachidonat.

Angiogenesis, kunci proses untuk pertumbuhan tumor dan metastase, terjadi melalui sintesa asam lemak omega-6. Namun, diet tinggi omega-3 yang menyebabkan antiangiogenic properties dengan menekan stimulasi omega-6 PUFA dari pertumbuhan KPD, metastases, dan vaskularisasi tumor. Asam lemak ini juga mempengaruhi progresifitas kanker dengan mempengaruhi sintesis estrogen. Prostaglandin E₂, dan asam lemak arachidonat meningkatkan sintesis estrogen dengan meningkatkan ekspresi dan aktifitas enzim aromatase. Ini berbeda dengan EPA dan asam oleat, yang menurunkan produksi prostaglandin E₂, yang akan mengakibatkan produksi estrogen menurun dan konsekuensinya efek estrogen menurun (Makarem *et al.*, 2013).

Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa omega-6 PUFA mempercepat karsinogenesis, hal ini sangat berbeda dengan omega-3 PUFA yang memiliki efek anti kanker. Pola makan barat memiliki tipe yang rendah omega-3 PUFA dan tinggi omega-6 PUFA dibandingkan dengan pola makan tradisional Asia. Suatu studi menunjukkan bahwa wanita Asia yang biasanya memiliki angka kejadian tumor payudara rendah dan konsumsi ikan yang tinggi menunjukkan peningkatan

insidensi KPD setelah satu generasi migrasi ke negara barat. Asupan omega-3 dan omega-6 PUFA biasanya diperkirakan sama dan seimbang. Namun akhir-akhir ini pola makan barat sangat tinggi kandungan omega-6 PUFA sehingga hasilnya menunjukkan peningkatan rasio omega-6/omega-3 PUFA.

Jumlah omega-6 PUFA yang banyak dan rasio omega-6/omega-3 yang sangat tinggi seperti pada pola makan barat, telah terbukti memicu patogenesis berbagai macam penyakit seperti penyakit kardio-vaskular, penyakit auto imun, dan beberapa tipe kanker; dimana peningkatan level omega-3 PUFA (rasio omega-6/omega-3 yang rendah) telah banyak digunakan untuk menghasilkan efek supresif. Namun, hal ini masih harus dipertimbangkan untuk hanya mengurangi omega-6 PUFA atau merubah rasio omega-6/omega-3 untuk mendapatkan hasil yang terbaik (Liu and Ma, 2014).

Beberapa faktor gizi dapat juga mempengaruhi produksi hormone prolaktin selain estrogen dan progesteron. Mengenai hubungan prolaktin dan KPD masih bertentangan. Banyak studi sebelumnya tidak terbukti secara statistik perbedaan kadar prolaktin serum pasien KPD dibandingkan dengan kelompok kontrol, atau dengan pasien usia yang lebih muda atau riwayat keluarga KPD. Studi lain melaporkan tingginya kadar prolactin plasma pada pasien KPD, yang terutama premenopause. Kleinberg pada tahun 1987, menyimpulkan bahwa ada bukti pasien dengan peningkatan kadar serum prolaktin merupakan risiko tinggi untuk KPD .

Prolaktin (PRL), juga dikenal dengan *luteotropic hormone* atau *luteotropin*, yang merupakan protein pada manusia yang diketahui sangat berperan pada kelenjar payudara perempuan dalam memproduksi air susu, namun

berpengaruh dalam 300 jenis kegiatan terpisah dari PRL yang dapat dilihat pada berbagai jenis vertebrata. Prolaktin disekresi oleh kelenjar pituitari yang memberi respon terhadap makan, kawin, pengobatan estrogen ovulasi dan perawatan. Prolaktin disekresi diantara peristiwa ini. Prolaktin juga berperan dalam metabolisme, pengaturan sistem imun, dan perkembangan pankreas.

Sudah banyak studi yang membuktikan bahwa prolaktin dan prolaktin reseptor memiliki peran dalam perkembangan KPD melalui fungsi autocrine PRL/PRLR. Prolaktin sendiri dapat berkerja sebagai lokal hormon pertumbuhan (*local growth factor*) yang dapat menyebabkan proliferasi sel, migrasi sel dan sel survival pada jaringan payudara. Kejadian hiperprolaktinemia secara signifikan lebih tinggi pada pasien KPD metastatik daripada pada pasien dengan kanker payudara non-metastasis, atau dengan mastopati, atau dengan tumor padat stadium lanjut dari histologi yang berbeda. Hiperprolaktinemia hampir secara eksklusif ditemukan pada pasien dengan KPD metastatik selama perjalanan penyakit. Hiperprolaktinemia ditemukan sebagai indikator penting prognosis yang tidak menguntungkan pada pasien kanker payudara positif nodus. Hasil penelitian lain menunjukkan kemungkinan adanya hubungan antara hiperprolaktinemia dan overexpression p53 dengan agresivitas tumor, kekambuhan penyakit dini atau metastase, dan kelangsungan hidup keseluruhan yang buruk pada pasien KPD nodul negatif. Pada tumor primer pada pasien kanker payudara tahap II dan stadium III, terjadi peningkatan frekuensi tumor PRL positif yang signifikan pada peningkatan jumlah kelenjar getah bening yang terlibat. Dengan peningkatan ukuran tumor, peningkatan kejadian hiperprolaktinemia secara signifikan meningkat, pasien hiperprolaktinemik memiliki peningkatan risiko penyakit

berulang / metastasis yang meningkat secara signifikan, dan tujuh puluh delapan persen tumor mereka menunjukkan imunoreaktivitas positif dengan antibodi PRL yang menunjukkan bahwa tumor payudara menghasilkan PRL yang Dapat bertindak sebagai promotor pertumbuhan lokal utama. Hasil beberapa penelitian lain sesuai dengan yang disebutkan di atas. Tingkat sirkulasi PRL mungkin sangat bermanfaat untuk penanda diagnostik dan prognostik pada pasien KPD, dan parameter yang berharga untuk menilai keefektifan pengobatan pada pasien KPD. Hiperprolaktinemia adalah indikator perkembangan penyakit dan prognosis buruk pada pasien KPD metastatik. Tingkat serum PRL mungkin secara langsung bergantung pada ukuran tumor primer pada pasien KPD, terutama pada mereka yang memiliki hiperprolaktinemia, namun ini bukanlah fenomena yang bergantung pada diferensiasi (Mujagi , 2009, *Bhatavdekar, 2000*, Tworoger, 2013, Shelly, 2012, Sato, 2014, Hachim *et al*, 2016).

Prolaktin-R adalah protein terikat membran tunggal yang termasuk golongan 1 dari superfamili reseptor sitokin. Prolaktin dan reseptor hormon pertumbuhan berbagi beberapa fitur struktural dan fungsional meskipun *sequence* homolognya rendah (30%). Masing-masing berisi ekstraselular, transmembran, dan domain intraselular. Gen yang mengkode prolaktin-R manusia terletak di kromosom 5 dan mengandung setidaknya 10 ekson. Regulasi transkripsi dari gen prolaktin-R dilakukan oleh tiga daerah promotor spesifik jaringan yang berbeda. Promotor I spesifik untuk gonad, promotor II untuk hati, dan promotor III adalah "generik," hadir di kedua jaringan gonad dan nongonad. Banyak bentuk isoform prolaktin-R yang telah dijelaskan pada jaringan yang berbeda. Isoform ini merupakan hasil transkripsi yang dimulai di lokasi inisiasi alternatif dari

Promotor prolaktin-R yang berbeda serta alternatif *splicing noncoding* dan transkrip ekson *encoding*. Meskipun isoforms bervariasi dalam panjang dan komposisi sitoplasmiknya, namun daerah ekstraselular mereka identik (Freeman *et al.*, 2000).

Sintesis PRL tidak terbatas pada hipofisis; Banyak area ekstra-hipofisis ekspresi PRLR (termasuk payudara, decidua dan T- Limfosit) telah diidentifikasi. Ekspresi PRLR di Kelenjar payudara telah ditunjukkan dapat merangsang sel proliferasi dan survival, motilitas dan pematangan jaringan normal payudara. Beberapa jalur metabolisme juga membuktikan bahwa PRL bertindak sebagai autocrine, parakrin dan faktor perkembangan endokrin untuk KPD secara *in vitro* dan *in vivo* pada tikus dan manusia. Data terkini studi epidemiologi menunjukkan bahwa perempuan postmenopause dengan tingkat PRLR 'tinggi normal' berisiko tinggi mengalami KPD. Temuan ini didukung oleh data observasi pada tikus transgenik dimana overexpressi PRLR pada keduanya Endokrin atau tingkat autokrin/parakrin berkaitan dengan ekspresi reseptor estrogen. Pengamatan ini telah membuat beberapa orang mempertimbangkannya PRLR sebagai target terapeutik yang relevan untuk KPD yang dapat bertindak baik di tingkat lokal dan tingkat sistemik (Clevenger *et al.*, 2003, Meng, 2004, Swaminathan, 2008, Carter, 1989, Kavarthapu, 2015, O'Sullivan, 2016).

Tingginya insidensi KPD dalam kelompok perempuan premenopause dan pengaruh prolaktin serum dan asam lemak omega-3, omega-6 serta *Medium-Chain Triglyceride* tersebut mendorong untuk perlu dilakukannya studi penyebab terjadinya KPD pada perempuan premenopause. Maka dalam penelitian ini akan diteliti "Hubungan antara kadar serum *Medium-Chain Triglyceride*, Omega-3,

Omega-6 dengan kadar prolaktin serum dan ekspresi reseptor Prolaktin jaringan pada KPD”.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka dapat disusun permasalahan yang akan dibahas dalam penelitian sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan kadar MCT serum antara penderita KPDpremenopause dengan kontrol.
2. Apakah ada perbedaan kadar omega-3 serum antara penderita KPDpremenopause dengan kontrol.
3. Apakah ada perbedaan kadar omega-6 serum antara penderita KPDpremenopause dengan kontrol.
4. Apakah ada perbedaan rasio omega-6/omega-3 antara penderita KPDpremenopause dengan kontrol.
5. Apakah ada perbedaan kadar prolaktin serum antara penderita KPDpremenopause dengan kontrol.
6. Apakah ada perbedaan antara ekspresi reseptor prolaktin (PRLR) penderita KPD premenopause dengan kontrol.
7. Apakah ada hubungan antara kadar serum MCT, Omega-3, Omega-6 dengan kadar prolaktin serum dan ekspresi prolaktin reseptor jaringan KPD premenopause.



1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara kadar serum MCT dan Asam Lemak lainnya dengan kadar prolaktin serum dan ekspresi prolaktin reseptor jaringan KPDpremenopause.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan kadar MCT serum antara penderita KPDpremenopause dengan kontrol.
2. Menganalisis perbedaan kadar omega-3 serum antara penderita KPDpremenopause dengan kontrol.
3. Menganalisis perbedaan kadar omega-6 serum antara penderita KPDpremenopause dengan kontrol.
4. Menganalisis perbedaan rasio omega-6/omega-3 antara penderita KPDpremenopause dengan kontrol.
5. Menganalisis perbedaan kadar prolaktin serum antara penderita KPDpremenopause dengan kontrol.
6. Menganalisis perbedaan ekspresi reseptor prolaktin jaringan antara penderita KPDpremenopause dengan kontrol.
7. Menganalisis hubungan kadar serum MCT, omega-3, omega-6 dengan prolaktin serum dan ekspresi prolaktin reseptor jaringan pada kejadian KPDpremenopause.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Untuk Ilmu Pengetahuan

Dalam pengembangan ilmu pengetahuan penelitian ini diharapkan lebih membuka cakrawala tentang terjadinya proliferasi yang berlebihan dari jaringan payudara sehingga menimbulkan tumor pada kelenjar payudara

2. Terapan

Dengan diketahuinya variable-variabel yang dapat meningkatkan proliferasi yang berlebihan dari jaringan payudara dan mengetahui kadarnya dalam serum dapat memprediksi untuk terjadinya perkembangan tumor payudara



