

**PEMBERIAN SUPLEMENTASI WHEY PROTEIN DALAM
MENURUNKAN KADAR BIOMARKER INFLAMASI PADA
PASIEN KANKER PAYUDARA YANG MENJALANI OPERASI**

Tinjauan terhadap Biomarker Inflamasi : TNF- α , dan NLR

***THE EFFECT OF WHEY PROTEIN SUPPLEMENTATION ON
THE REDUCTION OF PRO INFLAMMATORY BIOMARKER IN
BREAST CANCER PATIENTS UNDERGOING SURGERY***

(Review Of Inflammatory Biomarker : TNF- α , and NLR)



Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan

mencapai derajat Sarjana S-2

Magister Ilmu Biomedik

Aliva Nabila Farinisa

22010123420029

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

2025

TESIS

PEMBERIAN SUPLEMENTASI WHEY PROTEIN DALAM MENURUNKAN KADAR BIOMARKER INFLAMASI PADA PASIEN KANKER PAYUDARA YANG MENJALANI OPERASI

Tinjauan terhadap Biomarker Inflamasi : TNF- α , dan NLR

disusun oleh

Aliva Nabila Farinisa
22010123420029

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K)

NIP. 197202091998022001

Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B,
Subsp.Onk(K)

NIP. 197501242008011006

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu

Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Prof. dr. M. Thohar Arifin, PhD, PAK, Sp.BS, Subsp.N-Vas(K)

NIP. 197404141999031013

TESIS

PEMBERIAN SUPLEMENTASI WHEY PROTEIN DALAM MENURUNKAN KADAR BIOMARKER INFLAMASI PADA PASIEN KANKER PAYUDARA YANG MENJALANI OPERASI

Tinjauan terhadap Biomarker Inflamasi : TNF- α , dan NLR

disusun oleh

Aliva Nabila Farinia
22010123420029

Akan dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 21 Oktober 2025 dan dinyatakan telah
memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K)

NIP. 197202091998022001

Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B,
Subsp.Onk(K)

NIP. 197501242008011006

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu

Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Prof. dr. M. Thohar Arifin, PhD, PAK, Sp.BS, Subsp.N-Vas(K)

NIP. 197404141999031013

TESIS

PEMBERIAN SUPLEMENTASI WHEY PROTEIN DALAM MENURUNKAN KADAR BIOMARKER INFLAMASI PADA PASIEN KANKER PAYUDARA YANG MENJALANI OPERASI

Tinjauan terhadap Biomarker Inflamasi : TNF- α , dan NLR

disusun oleh

Aliva Nabila Farinisa
22010123420029

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 21 Oktober 2025 dan dinyatakan telah
memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K)

NIP. 197202091998022001

Penguji Ketua

Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B,

Subsp.Onk(K)

NIP. 197501242008011006

Penguji Anggota

Prof. dr. M. Thohar Arifin, PhD, PAK, Sp.BS,

Subsp.N-Vas(K)

NIP. 197404141999031013

Dr. dr. Neni Susilaningih, M.Si.

NIP. 196301281989022001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Magister Ilmu

Biomedik

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Prof. dr. M. Thohar Arifin, PhD, PAK, Sp.BS, Subsp.N-Vas(K)

NIP. 197404141999031013

PERNYATAAN KEASLIAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No.17 Tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, 23 Oktober 2025

Aliva Nabila Farinisa

RIWAYAT HIDUP

A. Identitas

Nama : Aliva Nabila Farinisa
Tempat/tanggal lahir : Semarang, 16 November 1996
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

B. Riwayat Pendidikan

SDN Sendangmulyo 01 Semarang : Lulus tahun 2008
SMPN 2 Semarang : Lulus tahun 2011
SMAN 3 Semarang : Lulus tahun 2014
FK UNDIP Semarang : Lulus tahun 2020
Magister Ilmu Biomedik UNDIP : (2024 – sekarang)

C. Riwayat Pekerjaan

Tahun 2020 – 2021: Dokter Internship di Puskesmas Purwodadi I
Tahun 2020 – 2021: Dokter Internship di Puskesmas Pulokulon I
Tahun 2020 – 2021: Dokter Internship di RS Permata Bunda Purwodadi
Tahun 2021 : Relawan COVID di Wisma Haji Ekstensi RS Dharmais
Jakarta
Tahun 2021 – 2022: Dokter Peneliti di Eijkman Oxford Clinical Research Unit
(EOCRU)
Tahun 2022 – 2023: Clinical Research Coordinator di Oxford University Clinical
Research Unit (OUCRU)

D. Riwayat Keluarga

Nama Orang tua
Ayah : Alm. Muhamat Sapari, SH, MM
Ibu : Chayun Choirunnisak, SH
Nama Suami : Izzul Islam, BA
Nama Anak : Nazeeva Kamila Islam

KATA PENGANTAR

Bismillah. Puji syukur kehadiran Allah Azza Wa Jalla, karena atas rahmat dan karunia-Nya, saya dapat menyelesaikan proposal penelitian yang berjudul "Pemberian Suplementasi Whey Protein dalam Menurunkan Kadar Biomarker Inflamasi pada Pasien Kanker Payudara yang Menjalani Operasi : Tinjauan Terhadap Biomarker Inflamasi TNF- α dan NLR" disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Biomedik pada Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Saya mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu saya di antaranya:

- 1) Kedua orangtua saya yang telah melahirkan, mendidik, dan memberikan motivasi serta doa yang tiada putusnya.
- 2) Suami tercinta yang telah memberikan support, mendampingi, dan melindungi setiap langkah saya dalam menempuh pendidikan di magister biomedik.
- 3) Putri saya yang telah mebersamai saya selama kuliah, pengerjaan thesis, yang telah ikut berkuliah sejak di dalam kandungan hingga terlahir ditengah masa studi saya.
- 4) Dosen Pembibimbing saya, yang telah mencurahkan segala pikiran, tenaga, dan waktu nya untuk membimbing saya dalam pengerjaan tesis ini.
- 5) Dosen Penguji saya, yang telah memberikan masukan, saran, serta arahan untuk penelitian saya.
- 6) Rekan-rekan mahasiswa Magister Ilmu Biomedik yang telah memberikan saran, nasihat, dan motivasi.
- 7) Admin Program Studi Magister Ilmu Biomedik yang telah mensupport setiap mahasiswa dalam perkuliahan, penugasan, ujian, hingga pengerjaan tesis.

Penelitian ini masih memiliki kekurangan, oleh karena itu saran, masukan, dan dukungan secara konstruktif dalam menyempurnakan penelitian ini.

Semarang, 21 Oktober 2025

Penulis

ABSTRAK

Latar Belakang: Respons inflamasi pascaoperasi memengaruhi penyembuhan luka dan pemulihan pasien kanker payudara. Whey protein diduga memiliki efek imunomodulator. Penelitian ini bertujuan menganalisis efektivitas suplementasi whey protein terhadap biomarker inflamasi TNF- α dan NLR pada pasien kanker payudara pascaoperasi.

Metode: Penelitian eksperimental dengan two groups parallel pretest-posttest control group design pada 60 subjek yang dibagi secara acak menjadi kelompok perlakuan (suplementasi whey protein 1,2-1,5 g/kgBB/hari, 7 hari pra dan pascaoperasi) dan kontrol (susu isokalori). Kadar TNF- α (ELISA) dan NLR (darah lengkap) diukur 7 hari praoperasi dan 24 jam pascaoperasi. Analisis data menggunakan uji Paired t-test, Independent t-test, Mann-Whitney, dan Wilcoxon.

Hasil: Analisis karakteristik dasar menunjukkan bahwa kedua kelompok memiliki karakteristik yang homogen pada variabel usia, indeks massa tubuh (IMT), dan jenis tindakan operasi ($p>0,05$), sehingga faktor-faktor tersebut tidak menjadi perancu terhadap hasil pengukuran TNF- α dan NLR. Selain itu, kadar TNF- α meningkat signifikan pada kedua kelompok pascaoperasi ($p<0,001$), namun tidak terdapat perbedaan selisih yang signifikan antara kelompok perlakuan dan kontrol ($3,75 \pm 2,41$ vs $3,24 \pm 1,90$ pg/mL; $p=0,364$). Sebaliknya, NLR meningkat signifikan pada kelompok kontrol ($p=0,001$) tetapi tidak pada kelompok perlakuan ($p=0,358$). Selisih peningkatan NLR antara kedua kelompok bermakna secara statistik ($p=0,046$), menunjukkan stabilisasi NLR pada kelompok yang mendapat whey protein.

Kesimpulan: Suplementasi whey protein tidak memengaruhi peningkatan TNF- α fase akut pascaoperasi, namun secara signifikan menstabilkan rasio NLR. Temuan ini mendukung peran whey protein sebagai suplementasi nutrisi perioperatif untuk memodulasi respons inflamasi sistemik pada pasien kanker payudara yang menjalani operasi.

Kata Kunci: Whey Protein, Kanker Payudara, TNF- α , NLR, Inflamasi, Pascaoperasi.

ABSTRACT

Background: Postoperative inflammatory response affects wound healing and recovery in breast cancer patients. Whey protein is suspected to have an immunomodulatory effect. This study aimed to analyze the effectiveness of whey protein supplementation on the inflammatory biomarkers TNF- α and NLR in postoperative breast cancer patients.

Methods: An experimental study with a two-groups parallel pretest-posttest control group design was conducted on 60 subjects randomly divided into a treatment group (whey protein supplementation 1.2-1.5 g/kgBW/day, 7 days pre- and post-operation) and a control group (isocaloric milk). TNF- α levels (ELISA) and NLR (complete blood count) were measured 7 days pre-operation and 24 hours post-operation. Data analysis used Paired t-test, Independent t-test, Mann-Whitney, and Wilcoxon tests.

Results: Baseline characteristics analysis showed that the two groups were homogenous in age, body mass index (BMI), and type of surgical procedure ($p>0.05$), so these factors did not confound the measurements of TNF- α and NLR. Furthermore, TNF- α levels increased significantly in both groups postoperatively ($p<0.001$), but there was no significant difference in the change (delta) between the treatment and control groups ($3,75 \pm 2,41$ vs $3,24 \pm 1,90$ pg/mL; $p=0,364$). Conversely, NLR increased significantly in the control group ($p=0.001$) but not in the treatment group ($p=0.358$). The difference in NLR increase between the two groups was statistically significant ($p=0.046$), indicating the stabilization of NLR in the group receiving whey protein.

Conclusion: Whey protein supplementation did not affect the acute-phase postoperative increase in TNF- α but significantly stabilized the NLR ratio. This finding supports the role of whey protein as a perioperative nutritional supplement to modulate systemic inflammatory response in breast cancer patients undergoing surgery.

Keywords: Whey Protein, Breast Cancer, TNF- α , NLR, Inflammation, Postoperative.

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN PENELITIAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN	v
RIWAYAT HIDUP	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK	viii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1. 1. Latar Belakang	1
1. 2. Rumusan Masalah	4
1. 3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.5. Orisinalitas Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2. 1. Kanker Payudara.....	9
2.1.1. Epidemiologi Kanker Payudara.....	9
2.1.2. Anatomi Payudara.....	10
2.1.3. Faktor Resiko Kanker Payudara	11
2.1.4. Biomarker Inflasi pada Kanker Payudara	16
2.1.5. Diagnosis Kanker Payudara.....	20
2.1.6. Stadium Kanker Payudara	24
2.1.7. Tatalaksana Kanker Payudara	28
2. 2. Tahapan <i>Wound Healing</i> /Penyembuhan Luka.....	35
2. 3. TNF- α	40
2.3.1. TNF- α pada Kanker Payudara.....	40
2.3.2. TNF- α pada Wound Healing/Penyembuhan Luka	41
2.4. NLR (Neutrophil to Lymphocyte)	42

2.4.1.	NLR pada Kanker Payudara	42
2.4.2.	NLR pada Wound Healing/Penyembuhan Luka	43
2.5.	Protokol Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)	44
2.5.1.	Prinsip Protokol Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)	44
2.5.2.	Protokol ERAS pada Operasi Kanker Payudara	45
2.6.	Whey Protein.....	46
2.6.1.	Whey Protein pada Wound Healing dan Inflamasi.....	46
2.6.2.	Whey Protein pada Kanker.....	47
2.7.	Kerangka Teori.....	53
2.8.	Kerangka Konsep.....	53
2.9.	Hipotesis.....	53
BAB III METODE PENELITIAN		55
3.1.	Rancangan Penelitian	55
3.2.	Populasi dan Sampel Penelitian.....	56
3.2.1.	Populasi Target.....	56
3.2.3.	Sampel Penelitian	56
3.3.	Besar Sampel.....	57
3.4.	Waktu dan Tempat Penelitian	57
3.5.	Variabel Penelitian	58
3.6.	Definisi Operasional.....	58
3.7.	Teknik Pengumpulan Data	59
	Pembacaan dan Interpretasi Hasil.....	62
3.9.	Analisis Data	65
3.10.	Etika Penelitian	66
BAB IV HASIL PENELITIAN		68
4.1.	Karakteristik Data	68
4.2.	Hasil Pemeriksaan Kadar TNF- α	71
4.3.	Hasil Pemeriksaan Rasio NLR	74
BAB V PEMBAHASAN		79
5.1.	Karakteristik Data Penelitian	79
5.2.	Pengaruh Suplementasi Whey Protein terhadap Kadar TNF- α	81

5.3.	Pengaruh Suplementasi Whey Protein terhadap Rasio NLR.....	84
5.4.	Korelasi TNF- α dan NLR dalam Proses Penyembuhan Luka	89
5.5.	Mekanisme Whey Protein dalam Modulasi Biomarker Inflamasi	95
5.6.	Whey Protein dalam Konteks ERAS.....	98
5.7.	Implikasi Klinis Temuan Penelitian.....	102
5.8.	Keterbatasan Penelitian.....	106
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....		109
6. 1.	Kesimpulan	109
6. 2.	Saran	110
DAFTAR PUSTAKA		112
LAMPIRAN		119
1.	Hasil Pemeriksaan Kadar TNF- α dan Rasio NLR.....	119
2.	Hasil Pemeriksaan Kadar TNF- α dari Laboratorium GAKI	121
3.	<i>Case Summaries</i> dan Uji normalitas	122

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Orisinalitas	6
Tabel 2 Faktor Risiko Kanker Payudara	16
Tabel 3 Rangkuman Modalitas Pencitraan pada Kanker Payudara	21
Tabel 4 Penentuan Tumor Primer (T) – Klinis dan Patologi	24
Tabel 5 Penentuan Limfonodi Regional – Klinis (cN)	25
Tabel 6 Penentuan Limfonodi Regional – Patologi (pN).....	26
Tabel 7 Penentuan Metastasis Jauh (M)	27
Tabel 8 Stadium Anatomi menurut AJCC	27
Tabel 9 Tatalaksana Kanker Payudara.....	33
Tabel 10 Definisi Operasional	58
Tabel 11 Data Deskriptif Pasien	69
Tabel 12 karakteristik berdasarkan kelompok perlakuan dan kontrol	70
Tabel 13 Data deskriptif dan normalitas TNF- α	72
Tabel 14 Perbedaan TNF- α	72
Tabel 15 Data deskriptif dan normalitas NLR	74
Tabel 16 Perbedaan NLR	75
Tabel 17 Ringkasan Analisis Statistik TNF- α dan NLR.....	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Diseksi anterolateral payudara.	11
Gambar 2 Mamografi kanan menunjukkan tiga massa berspikula dan berbatas tidak jelas, sesuai dengan karakteristik ganas.	22
Gambar 3 Karsinoma ductal invasive tampak sebagai massa ireguler pada MRI payudara. A. Substraksi post-kontras aksial, poin pertama. B. post-kontras aksial, T1-weighted fat-suppressed sequence. C. Aksial, T1-weighted non-fat-suppressed sequence. D. aksial sekuens STIR.....	22
Gambar 4 USG lesi pada payudara menunjukkan nodul padat hipoekogenik dengan spikulasi dan batas tidak jelas.	22
Gambar 5 Fase Inflamasi	37
Gambar 6 Fase Poliferasi.	39
Gambar 7 Fase Penyembuhan Luka.....	39
Gambar 8 Prinsip Utama Protokol ERAS.....	45
Gambar 9 Prinsip enhanced recovery pada operasi	46
Gambar 10 Kerangka Teori.....	53
Gambar 11 Kerangka Konsep	53
Gambar 12 Skema Rancangan Penelitian	55
Gambar 13 Alur Penelitian.....	64
Gambar 14 Alur pemilihan sampel penelitian	68
Gambar 15 Grafik TNF- α berdasarkan kelompok perlakuan dan kontrol	73
Gambar 16 Grafik NLR berdasarkan kelompok perlakuan dan kontrol	76

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1. Latar Belakang

Kanker payudara adalah tumor ganas yang paling sering ditemukan pada wanita di seluruh dunia.¹ Sejak tahun 2000 hingga 2018, insidensi kanker payudara pada wanita meningkat tajam di seluruh dunia, dari 1.05 juta (tahun 2000) menjadi 2.09 juta (tahun 2018). Pada tahun 2020, kanker payudara pada wanita telah menggeser kanker paru menjadi penyebab utama insidensi kanker di seluruh dunia.² Salah satu pilihan tatalaksana pasien kanker payudara adalah dengan mastektomi (Operasi pengangkatan seluruh jaringan payudara yang terkena kanker).³

Dalam rangka perbaikan pemulihan pasca operasi, Profesor Henrik Kehlet pada tahun 1990-an, memperkenalkan program ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), yang disebut juga program pemulihan lanjutan (ERP), atau program "*fast-track*" yang telah menjadi fokus penting dalam manajemen perioperatif pasien pasca operasi kolorektal, operasi vaskular, operasi toraks, dan baru-baru ini pada sistektomi radikal.⁴⁻⁹ Dalam penelitian sebelumnya, penerapan protokol ERAS pada rekonstruksi payudara mikrovaskular terbukti secara signifikan mengurangi lama rawat inap (length of stay/LOS) di rumah sakit dan penggunaan opioid pascaoperasi tanpa meningkatkan rasa nyeri yang dilaporkan oleh pasien.¹⁰ Penelitian lain juga menunjukkan bahwa protokol ERAS pada operasi kanker payudara terkait dengan penurunan LOS dan tingkat komplikasi yang rendah.¹¹ Prinsip utama protokol ERAS meliputi konseling praoperasi, nutrisi praoperasi, menghindari puasa perioperasi, serta pemberian karbohidrat hingga 2 jam sebelum operasi, penggunaan regimen anestesi dan analgesik yang terstandar (analgesia epidural dan non-opioid), serta mobilisasi dini.¹²

Meskipun bukti yang berkembang dari beberapa uji coba terkontrol acak / randomized control trial (RCT), systematic review, dan meta-analisis menunjukkan manfaat signifikan dari protokol ERAS, nyatanya masih terdapat kesulitan besar

dalam menerapkan pedoman berbasis bukti ini ke dalam praktik rutin. Perawatan perioperatif saat ini masih menerapkan pendekatan tradisional dan konvensional.^{13,14,15} Banyak ahli bedah menyatakan bahwa mereka "tidak pernah mendengar tentang ERAS," sementara yang lain mengutip penerapan ERAS sulit diwujudkan akibat kurangnya dukungan multidisiplin dan komunitas dalam penerapan ERAS.¹⁶ Strategi pemberian nutrisi konvensional sebelum dan sesudah operasi adalah puasa atau istirahat yang berkepanjangan bagi pasien dan saluran pencernaan, yang akan meningkatkan respons organik terhadap trauma bedah dan selanjutnya menunda pemulihan pasca operasi. Asupan oral yang tidak memadai akibat keterlambatan pemberian oral menyebabkan menipisnya penyimpanan nutrisi dalam tubuh pasien. Hal ini karena pemanfaatan energi yang diubah dari sumber protein tubuh (otot) dan mendorong katabolisme. Dengan demikian, pasien mengalami penurunan berat badan dan kehilangan massa otot pasca operasi.¹⁷

Penyembuhan luka merupakan perhatian utama dalam prosedur bedah. Meskipun beberapa penelitian eksperimental menunjukkan tingkat penyembuhan luka yang lebih baik, upaya untuk meningkatkan tingkat penyembuhan luka secara konsisten seringkali gagal dalam studi klinis.¹⁸ Dalam proses penyembuhan luka, berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan, seperti interleukin (IL)-1b, tumor necrosis factor (TNF)- α , transforming growth factor (TGF)- β , epidermal growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF), dan basic fibroblast growth factor (bFGF) diproduksi.^{18,19} Di antara sitokin-sitokin ini, TNF- α dengan cepat dilepaskan oleh sel-sel endotel vaskular, keratinosit, dan fibroblas di area yang terluka, yang memulai fase inflamasi dengan mempromosikan perekrutan leukosit inflamasi ke jaringan yang terluka.¹⁸

Neutrofil adalah kelompok sel yang paling banyak ditemukan dalam sirkulasi dan yang pertama kali menuju ke lokasi infeksi dan peradangan. Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) dapat dengan mudah diperoleh dari hitung darah lengkap, digunakan sebagai penanda peradangan sistemik subklinis.²⁰ Beberapa studi menunjukkan bahwa NLR adalah prediktor dari ulkus kaki diabetik/ Diabetic Foot Ulcers (DFUs) selama pengobatan, dan peningkatan NLR berhubungan

dengan hasil yang buruk pada pasien dengan luka/ulkus diabetik.²¹ Lebih dari itu, nilai NLR pada saat masuk rumah sakit merupakan faktor prediktif yang paling menjanjikan untuk perkembangan infeksi daerah operasi/ surgical site infection (SSI). Penilaian kadar NLR adalah metode yang mudah, sederhana, murah, dan cepat untuk mendeteksi pasien yang berisiko tinggi terkena SSI. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Delgado-Miguel *et al*, NLR memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dalam memprediksi perkembangan Infeksi Situs Bedah (SSI) dibandingkan dengan reaktan fase akut lainnya seperti leukosit, neutrofil, dan CRP.²²

Whey adalah produk susu yang mengandung protein serum susu dengan berbagai efek biologis. Penelitian yang menyelidiki mekanisme efek antioksidan dan peningkatan imunitas dari protein whey menunjukkan peningkatan kadar glutathione di berbagai organ. Whey tampaknya menjadi agen yang menjanjikan untuk meningkatkan penyembuhan luka dengan efek antioksidan dan peningkatan imunitasnya. Whey juga mengandung sejumlah besar faktor pertumbuhan yang penting untuk proses penyembuhan luka.^{23,24} Wang *et al.* juga membuktikan bahwa peptida whey meningkatkan penyembuhan luka pasca-seksi caesar pada tikus. Studi mereka menunjukkan bahwa perawatan pasca-seksi caesar dengan protein whey secara signifikan meningkatkan penyembuhan luka pada sayatan kulit dan memberikan potensi penyembuhan yang signifikan pada uterus tikus. Pada hari ke-7, kelompok protein whey menunjukkan jumlah neutrofil yang rendah dan lebar jaringan parut yang lebih kecil pada sayatan kulit.²⁵ Studi lain juga membuktikan bahwa suplementasi protein secara signifikan menurunkan kadar TNF- α , IL-6, dan hs-CRP setelah 3 minggu intervensi.²⁶

Gillis *et al* pada penelitiannya mengenai suplementasi whey protein pra rehabilitasi pada pasien kanker kolorektal menunjukkan bahwa setelah pemberian whey protein 4 minggu sebelum dan 4 minggu setelah operasi, terjadi peningkatan kapasitas berjalan pasien kanker kolorektal yang bermakna secara klinis dengan suplementasi protein tersebut.²⁷ Wang *et al* dalam penelitiannya mengenai efek protein majemuk terhadap penyembuhan luka pada model tikus menyebutkan

bahwa administrasi protein majemuk dapat mempercepat penyembuhan luka dan meningkatkan status gizi.²⁸ Strijker *et al* dalam penelitiannya mengenai pra rehabilitasi multimodal dengan 30 gram whey protein menyatakan bahwa suplementasi whey protein pra rehabilitasi dapat menjadi metode yang menjanjikan untuk meningkatkan luaran pasien paska operasi.²⁹ Penelitian oleh Yi *et al* juga menunjukkan penurunan lama rawat inap paska operasi pada pasien kanker ginekologik tanpa meningkatkan risiko komplikasi.³⁰

Berdasarkan studi pendahuluan diatas, dengan menimbang peningkatan jumlah pasien kanker payudara, dan belum banyak diterapkannya protocol ERAS maupun suplementasi protein dalam perawatan pasca operasi pasien bedah di Indonesia, penulis ingin meneliti pengaruh pemberian suplementasi whey protein dalam menurunkan kadar biomarker inflamasi pada pasien kanker payudara yang dilakukan operasi di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

1. 2. Rumusan Masalah

Dari hal-hal yang telah dikemukakan diatas maka dapat penulis rangkum beberapa permasalahan yaitu:

1.2.1. Masalah Umum

Apakah biomarker inflamasi pada pasien kanker payudara yang diberikan suplementasi whey protein lebih rendah dibandingkan pasien kanker payudara yang tidak diberikan suplementasi whey protein.

1.2.2. Masalah Khusus

1. Apakah suplementasi whey protein menurunkan kadar TNF- α pada pasien kanker payudara yang menjalani operasi?
2. Apakah suplementasi whey protein menurunkan rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) darah pada pasien kanker payudara yang menjalani operasi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui efek pemberian suplementasi whey protein dalam menurunkan kadar biomarker inflamasi pada pasien kanker payudara yang menjalani operasi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui efek pemberian suplementasi whey protein dalam menurunkan kadar TNF- α pada pasien kanker payudara yang menjalani operasi.
2. Mengetahui efek pemberian suplementasi whey protein dalam menurunkan rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) darah pada pasien kanker payudara yang menjalani operasi.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Di bidang akademik, penelitian ini dapat menambah keilmuan dan wawasan dalam pengaruh pemberian suplementasi whey protein dalam menurunkan biomarker inflamasi pada pasien kanker payudara yang menjalani operasi.
2. Diharapkan penelitian ini dapat memberikan manfaat di bidang medis sehubungan dengan kenaikan kualitas hidup pasien kanker payudara yang menjalani operasi, serta diharapkan dapat memberikan efisiensi dan efektivitas penggunaan terapi kedokteran modern.
3. Di bidang IPTEK dan pengembangan institusi, dengan penelitian ini didapatkan pilihan pemberian nutrisi pasca operasi pada operasi kanker payudara terhadap biomarker inflamasi payudara yang dapat mempengaruhi luaran pasien dengan kanker payudara. Dengan ini dapat memberikan sumbangsih pada program riset unggulan Undip, yang bertitik berat pada pengembangan teknologi kedokteran sehingga meningkatkan derajat kesehatan secara berkelanjutan.

1.5. Orisinalitas Penelitian

Tabel 1 Orisinalitas

No	Peneliti	Metode	Hasil
1	Adler S, Olsen W, Rackerby B, Spencer R, Dallas DC. <i>Effects of whey protein supplementation on inflammatory marker concentrations in older adults.</i> Nutrients. 2023;15(15):4081. doi:10.3390/nu15184081. ³³	Desain Penelitian: • Uji intervensi prospektif dengan tiga fase: ○ <i>Baseline</i>: 1 minggu. ○ <i>Intervensi</i>: 3 minggu (konsumsi whey protein isolate). ○ <i>Washout</i>: 3 minggu (tanpa intervensi). Intervensi: • Konsumsi 35 g whey protein isolate (WPI) setiap hari selama fase intervensi (3 minggu).	Luaran Primer: • IL-13: Konsentrasi serum menurun signifikan selama fase intervensi dan washout dibandingkan baseline. • IL-12p70: Penurunan signifikan pada fase washout dibandingkan baseline. • <i>Lactoferrin</i> feses meningkat selama intervensi dan menurun signifikan selama washout. Sitokin lain: • Sebagian besar sitokin (termasuk IL-6 dan TNF-α) tidak menunjukkan perubahan signifikan, kemungkinan karena kadar dasar yang rendah pada peserta sehat.
2	Yamani HA, Fakiha K. <i>Evaluation of the effect of formulation made of Talh honey, whey protein, and collagen on acute excisional skin wound healing in Wistar male rats.</i> J Contemp Med Sci. 2023;9(2):82–87. doi:10.22317/jcms.v9i2.1328. ²⁴	Desain Penelitian: • Percobaan hewan terkontrol acak (eksperimental). Tujuan: • Mengevaluasi potensi terapeutik formulasi madu Talh, whey protein, dan kolagen pada penyembuhan luka tikus Wistar jantan. ○ Dengan formulasi yang diuji. Formulasi yang diuji: • Mengandung 2 mg/ml whey protein, 50% madu Talh, 1 mg/ml kolagen.	Temuan Makroskopik: • Kontraksi luka kelompok IV (formulasi diuji) terjadi lebih cepat pada hari ke-7 dibandingkan kelompok lain menunjukkan fase inflamasi lebih pendek. • Semua kelompok mencapai penyembuhan lengkap pada hari ke-18. Temuan Mikroskopik: • Hari ke-18: regenerasi epitel dan folikel rambut, deposisi kolagen di semua kelompok. • Kelompok IV menunjukkan pembentukan jaringan granulasi dan transisi menuju fase proliferasi.
3	Wang J, Zhao M, Liang R, Zhang Z, Zhao H, Zhang J, Li T, Li Y. <i>Whey peptides</i>	Desain Penelitian: <i>Controlled xperimental animal study</i>	Temuan Makroskopik: • Tikus yang diberi WP menunjukkan

No	Peneliti	Metode	Hasil
	<i>improve wound healing following caesarean section in rats.</i> Br J Nutr. 2010;104(11):1621–1627. doi:10.1017/S0007114510002692.²⁵	Tujuan: • Mengevaluasi efek peptida whey (WP) terhadap penyembuhan luka pada sayatan kulit dan rahim pasca operasi caesarean pada tikus. Penilaian: • Penyembuhan luka dianalisis pada hari ke-7, 14, dan 21 setelah operasi.	penyembuhan yang lebih cepat dengan skin tensil strength dan uterine bursting pressure yang lebih baik, terutama pada hari ke-7 • Lebar jaringan parut secara signifikan lebih kecil pada kelompok WP dibandingkan kelompok kontrol. Temuan Mikroskopik: • Luka yang diobati dengan WP menunjukkan infiltrasi neutrofil yang lebih rendah, serat kolagen yang lebih terorganisir, dan peradangan yang lebih rendah. • Vaskularisasi dan migrasi fibroblas yang lebih baik diamati pada tikus yang diberi WP.
4	Wang X, Yu Z, Zhou S, Shen S, Chen W. <i>The effect of a compound protein on wound healing and nutritional status.</i> Evid Based Complement Alternat Med. 2022;2022:4231516. doi:10.1155/2022/4231516.²⁸	Desain Penelitian: <i>Experimental animal study</i> Subjek Penelitian: • Tikus Sprague Dawley jantan (200 250 g) yang dipelihara dalam kondisi terkontrol. Protokol Eksperimen: • Eksperimen awal menentukan fase inflamasi dan fase proliferasi. Metode Penilaian: • Penyembuhan Luka: Diukur dengan melacak area luka dan menghitung laju penyembuhan. • Penanda Inflamasi: Kadar IL-6, IL-8 (pro inflamasi), dan IL-10 (anti inflamasi) diukur menggunakan ELISA.	Wound healing/ Penyembuhan Luka: Kelompok protein majemuk menunjukkan tingkat penyembuhan luka yang jauh lebih cepat dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok protein whey. Respons Inflamasi: • Penurunan kadar IL-6 dan IL-8 serta peningkatan kadar IL-10 pada kelompok protein majemuk, yang menunjukkan penurunan inflamasi. Temuan Mikroskopik: • Peningkatan vaskularisasi, deposisi kolagen, dan epitelisasi pada kelompok yang diobati dengan protein majemuk. • Efek bergantung pada dosis diamati, dengan dosis tinggi protein majemuk menunjukkan

No	Peneliti	Metode	Hasil
			perbaikan paling signifikan.
5.	Sagliyan A, Ceribasi AO, Gunay C, Han MC, Benzer F, Kandemir MF. Effects of dietary supplementation with whey proteins on surgical wound healing in rats. <i>Revue Med Vet.</i> 2010;161(10):455-462. ³⁵	Desain Penelitian: • Studi eksperimental pada hewan. • Tujuan: Mengevaluasi penyembuhan luka penuh (full-thickness) secara makroskopik dan histopatologis pada tikus yang diberi diet diperkaya protein whey. Metode Penelitian: • Subjek: 50 tikus betina Wistar albino, berusia 150 hari, berat 180–200 g, dibagi secara acak menjadi dua kelompok (Kontrol [C] dan Whey [W], masing-masing 25 tikus). • Regimen Diet: ○ Kelompok Kontrol: Diet standar. ○ Kelompok Whey: Diet standar yang diperkaya dengan bubuk protein whey dalam rasio 1:1.	Temuan Makroskopik: • Area luka pada kelompok Whey secara signifikan lebih kecil pada hari ke-5 dan ke-9 dibandingkan dengan kelompok Kontrol ($P < 0,05$). • Proses pelepasan keropeng, pembentukan jaringan granulasi, dan epitelisasi lebih cepat terjadi pada kelompok Whey. Temuan Mikroskopik: • Kelompok Whey menunjukkan: ○ Re-epitelisasi lebih awal. ○ Peningkatan akumulasi kolagen dan pembentukan jaringan granulasi. ○ Angiogenesis yang lebih baik. ○ Resolusi reaksi inflamasi lebih cepat. Analisis Biokimia: • Kadar MDA (indikator peroksidasi lipid): ○ Lebih tinggi pada kelompok Kontrol, khususnya pada hari ke-9 ($P < 0,001$). ○ Lebih rendah pada kelompok Whey, menunjukkan penurunan stres oksidatif. • Aktivitas GSH-Px (enzim antioksidan): ○ Tetap stabil pada kelompok Whey, sementara berfluktuasi pada kelompok Kontrol.

Penelitian ini memiliki keaslian yang tinggi karena belum ada studi yang secara khusus mengevaluasi pengaruh pemberian suplementasi whey protein dalam menurunkan kadar biomarker inflamasi pada pasien kanker payudara yang menjalani operasi dengan tinjauan terhadap biomarker inflamasi TNF- α dan NLR. Studi sebelumnya lebih banyak berfokus pada efek whey protein pada model hewan atau individu sehat, serta terhadap penyembuhan luka secara umum. Sehingga penelitian ini menawarkan kontribusi baru dalam ilmu kedokteran dan gizi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. Kanker Payudara

2.1.1. Epidemiologi Kanker Payudara

Kanker payudara adalah tumor ganas yang paling sering ditemukan pada wanita di seluruh dunia, yang terhitung sebanyak 36% dari seluruh pasien onkologi. Insidensi kasus ini meningkat di seluruh wilayah di dunia, namun insidensi tertinggi terjadi di negara-negara industri, dimana hampir setengah kasus dari total kasus global ditemukan di negara maju. Tren ini terutama terjadi karena gaya hidup Barat, diet yang tidak baik, penggunaan nikotin, stres berlebih, dan kurangnya aktivitas fisik.¹

Sejak tahun 2000 hingga 2018, insidensi kanker payudara pada wanita meningkat tajam di seluruh dunia, dari 1.05 juta (tahun 2000) menjadi 2.09 juta (tahun 2018). Pada tahun 2020, kanker payudara pada wanita telah menggeser kanker paru menjadi penyebab utama insidensi kanker di seluruh dunia. Kanker payudara merupakan penyebab kematian akibat kanker terbanyak kelima di seluruh dunia, dengan sekitar 685.000 kematian setiap tahunnya. Pada populasi wanita, kanker payudara menyumbang 1/4 dari kasus kanker dan 1/6 dari kematian akibat kanker. Kanker payudara menempati urutan pertama dalam morbiditas dan mortalitas di sebagian besar negara. Secara kasar, kanker payudara menempati 30% dari kanker pada wanita secara global, dengan rasio mortalitas terhadap insidensi sebesar 15%.²

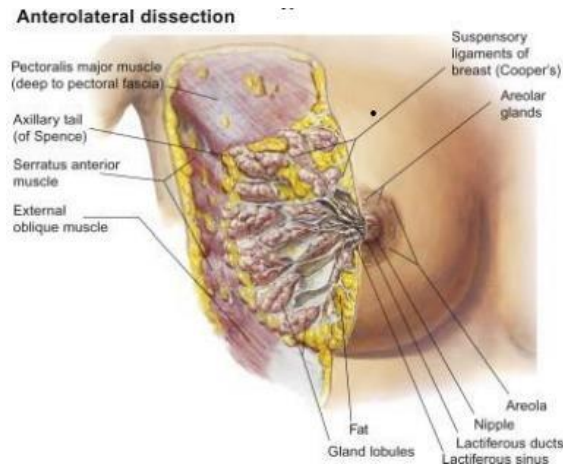
Di Indonesia sendiri, kanker payudara merupakan kanker yang paling sering ditemukan, yaitu menempati 19.2% dari seluruh kejadian kanker. Pada tahun 2022, data dari beberapa rumah sakit Pendidikan di Indonesia menunjukkan bahwa 68 73% pasien kanker payudara datang pada saat stadium akhir.³⁷ Menurut data World Cancer Research Fund International, tahun 2022, Indonesia menempati peringkat

ke-8 dunia pada jumlah penderita kanker payudara yaitu sebanyak 66.271 kasus, dengan angka kematian tertinggi nomor 4 di dunia yaitu sebanyak 22.598 orang.³⁸

2.1.2. Anatomi Payudara

Payudara berbentuk kerucut dan terletak di antara otot pektoralis mayor, jaringan subkutan, dan kulit. Dinding belakang payudara bersentuhan dengan fascia pektoralis mayor, serratus anterior, otot oblik eksternal abdomen, dan rektus abdominis. Fondasi payudara berbentuk oval dengan diameter 10–12 cm yang membentang ke arah fosa aksila. Lokasinya di dinding dada relatif stabil dan melibatkan area yang membentang antara lengkung anterior tulang rusuk ke-2 dan ke-3 dari atas dan lengkung anterior tulang rusuk ke-5 dan ke-6 dari bawah serta antara garis sternum di bagian medial hingga garis tengah ancillary di bagian lateral.³⁹

Ada tiga komponen utama payudara: jaringan kelenjar (*glandula mammaria*) yang ditutupi kulit, puting susu (*papilla mamariae*), dan areola (*areola mammae*). Jaringan kelenjar terbuat dari beberapa lobus (*lobi glandulae mammariae*) yang tersusun secara radial dan dibagi oleh septa yang terbuat dari jaringan ikat dan jaringan adiposa. Jaringan kelenjar yang paling padat berada di kuadran eksternal atas dan meluas ke arah fosa ancillary yang membentuk ekor Spence. Saluran eksokresi utama (duktus laktiferi) berjalan dari lobus kelenjar ke ostia terpisah di bagian atas puting susu. Kecuali areola dan puting susu, jaringan subkutan (*tela subcutanea*) sepenuhnya mengelilingi jaringan kelenjar. Untuk waktu yang lama, bagian dari jaringan subkutan dianggap sebagai fascia superfisial, yang, dalam bentuk dua lamina, mengelilingi payudara. Pada jaringan subkutan, khususnya di bagian atas payudara, terdapat banyak serat dan septa hiposelular yang terbuat dari jaringan ikat yang membentang dari kulit ke dalam, di antara lobus dan lobulus jaringan kelenjar. Mereka melekat pada fascia pektoralis mayor. Struktur ini, yang bertanggung jawab untuk menjaga payudara pada posisi yang tepat di dinding dada, disebut ligamen suspensori Cooper. Perkembangan tumor di dalam kelenjar payudara dapat menyebabkan infiltrasi ligamen ini dan retraksi kulit di atas tumor.⁵



Gambar 1 Diseksi anterolateral payudara.⁴⁰

2.1.3. Faktor Resiko Kanker Payudara

Penyebab pasti kanker memang belum diketahui, tetapi beberapa faktor risiko yang mendukung perkembangan kanker payudara telah ditemukan. Salah satu yang terpenting, sebagaimana ditunjukkan oleh data epidemiologi adalah jenis kelamin, usia, dan tingkat ekonomi suatu negara. Faktor hormonal, terutama terkait dengan waktu paparan estrogen, faktor prokreatif, termasuk jumlah anak yang lahir, usia kelahiran anak pertama, atau menyusui. Faktor genetik, penggunaan terapi penggantian hormon, pola makan yang tidak tepat, dan obesitas yang sangat berperan dalam perkembangan kanker payudara. Di antara faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan kanker payudara, kontrasepsi hormonal, konsumsi alkohol, dan paparan radiasi pengion pada usia muda juga terbukti menjadi faktor risiko.¹

a. Jenis Kelamin

Sebagian besar kasus kanker payudara, yaitu sebesar 99%, terjadi pada wanita. Hanya 1% kasus tumor ganas ini yang menyerang pria.¹ Tidak seperti pria yang memiliki kadar estrogen yang tidak signifikan, wanita memiliki sel payudara yang sangat rentan terhadap hormon (terutama estrogen dan progesteron) serta gangguan pada keseimbangannya. Estrogen dan androgen di sirkulasi berhubungan positif dengan peningkatan risiko kanker payudara. Perubahan kadar fisiologis hormon seks endogen mengakibatkan risiko kanker payudara yang lebih tinggi pada wanita premenopause dan pascamenopause.⁴¹

Pada pria, sebagian besar berhubungan dengan obesitas dan harapan hidup yang lebih lama dibandingkan wanita.¹ Selain itu, faktor yang meningkatkan risiko kejadian kanker payudara pada pria adalah usia yang lebih tua, mutase BRXA2/BRCA1, peningkatan kadar estrogen, sindrom Klinefelter, riwayat keluarga kanker payudara, dan paparan radiasi.⁴¹

b. Usia

Peningkatan insiden kanker payudara secara global terjadi pada semua kelompok usia dan tertinggi terjadi pada wanita di bawah usia 50 tahun. Kanker payudara yang terjadi pada usia muda ditandai dengan keganasan histologi yang lebih besar, ekspresi marginal reseptor steroid yang tinggi, dan seringkali ditemukan ekspresi berlebih dari reseptor HER-2 atau terjadi subtype biologi molekuler “menyerupai basal” (*triple negative*).¹ Risiko kanker payudara meningkat sekitar 50% pada wanita pascamenopause, dan distribusi kepadatan kelenjar payudara bervariasi di antara berbagai kelompok, namun wanita yang memiliki payudara yang sangat padat memiliki risiko kanker payudara tertinggi.² Saat ini, sekitar 80% pasien kanker payudara adalah individu berusia >50 tahun, sementara pada saat yang sama, lebih dari 40% pasien yaitu berusia lebih dari 65 tahun. Risiko terkena kanker payudara meningkat sebagai berikut : risiko 1,5% pada usia 40 tahun, 3% pada usia 50 tahun, dan lebih dari 4% pada usia 70 tahun. Umumnya, kejadian kanker pada usia lanjut tidak hanya terbatas pada kanker payudara. Namun, terjadi akumulasi sejumlah besar perubahan selular dan paparan karsinogen potensial yang mengakibatkan peningkatan karsinogenesis seiring berjalannya waktu.⁴¹

c. Derajat Perkembangan Ekonomi

Insiden kanker payudara meningkat di seluruh dunia karena pertumbuhan populasi yang terus menerus dan penuaan populasi. Tingkat insiden tertinggi tercatat di negara-negara maju, yang disebabkan oleh apa yang disebut “gaya hidup Barat”. Di negara-negara ini, seiring dengan pembangunan ekonomi, akses ke perawatan kesehatan masyarakat menjadi lebih mudah, program pencegahan dan skrining diperkenalkan (yang meningkatkan deteksi), angka kematian ibu, bayi, dan anak menurun. Namun di sisi lain, faktor-faktor yang

mendukung perkembangan kanker payudara semakin meningkat, seperti kelahiran pertama yang terlambat, jumlah bayi yang lahir rendah, penggunaan terapi penggantian hormon, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, atau pola makan yang tidak tepat. Namun di negara berpendapatan rendah-menengah, angka mortalitas kanker payudara lebih tinggi dibandingkan negara maju meski insidensinya lebih rendah. Hal ini disebabkan oleh kanker payudara seringkali terdiagnosis pada stadium akhir karena kurangnya sumber daya untuk pencegahan primer dan uji diagnostik.¹

d. Riwayat Keluarga

Riwayat keluarga kanker payudara merupakan faktor utama yang secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko kanker payudara. Sekitar 13–19% pasien yang didiagnosis menderita kanker payudara melaporkan kerabat tingkat pertama yang menderita kondisi yang sama. Selain itu, risiko kanker payudara meningkat secara signifikan seiring dengan meningkatnya jumlah kerabat tingkat pertama yang menderita, dan risikonya mungkin lebih tinggi ketika kerabat yang menderita berusia di bawah 50 tahun. Hal ini disebabkan oleh perubahan epigenetik serta faktor lingkungan yang bertindak sebagai pemicu potensial.⁷ Mutasi genetik yang paling terkenal terkait dengan kanker payudara adalah mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2.¹

e. Status Hormonal

Banyak studi menunjukkan bahwa risiko kanker payudara meningkat seiring dengan lamanya paparan estrogen. Menstruasi dini, wanita yang belum menopause, penggunaan terapi estrogen dan kombinasi estrogen-progesteron jangka panjang berhubungan dengan tingginya risiko kanker payudara.¹ Wanita yang melahirkan pertama kali pada usia 20 tahun awal, serta wanita yang memiliki tingkat kelahiran tinggi berhubungan dengan penurunan risiko kanker payudara. Semakin lama periode seorang wanita dalam menyusui juga mengurangi risiko kanker payudara ER/PR positif dan negatif.⁴¹

Penggunaan Hormon Replacement Therapy (HRT) merupakan faktor risiko signifikan kanker payudara. HRT yang mengandung estrogen dan progesterone meningkatkan risiko kanker payudara, khususnya saat progesterone digunakan

setiap hari. Risiko ini terkait dengan ekspresi reseptor steroid, dan sedikit menurun risikonya jika HRT digunakan setelah usia 60 tahun. Penggunaan kontrasepsi hormonal jangka panjang juga berdampak buruk pada risiko kanker payudara (> 5 tahun).¹

f. Radiasi Pexion

Radiasi pexion meningkatkan risiko kanker payudara, terutama pada wanita yang terpapar pada usia yang lebih muda, dan terdapat hubungan dosis respon yang linier. Radiasi pexion secara langsung dan tidak langsung menyebabkan kerusakan DNA dan meningkatkan produksi spesies oksigen dan nitrogen reaktif (RONS).¹ Kanker yang disebabkan oleh terapi radiasi sangat terkait dengan usia seseorang; pasien yang menerima terapi radiasi sebelum usia 30 tahun, memiliki risiko lebih besar terkena kanker payudara. Selain itu, riwayat keluarga kanker payudara pada pasien yang menerima radioterapi juga meningkatkan risiko terjadinya kanker.⁷ Risiko terkena kanker payudara tergantung pada dosis dan bidang radioterapi pada wanita yang terpapar. Risiko tertinggi kanker payudara adalah pada pasien yang mendapat terapi radiasi pada dosis lebih rendah (14 Gy) tetapi untuk area dada yang besar (seluruh bidang paru-paru), akibatnya mencakup area jaringan payudara yang lebih besar. Risiko terkena kanker payudara pada wanita yang menerima radioterapi dosis tinggi (30–40 Gy) untuk area dada yang lebih kecil (bidang Mantle) sebanding atau lebih rendah (bidang mediastinum) tetapi meningkat dibandingkan dengan wanita yang belum pernah diradiasi sebelumnya.¹

g. Obesitas

Obesitas berhubungan dengan tingginya kemungkinan kanker payudara, terutama pada wanita post-menopause. Wanita dengan IMT > 25 kg/m² juga menunjukkan hasil klinis yang lebih buruk.⁴¹ Obesitas mempercepat proses kanker melalui beberapa mekanisme. Jaringan adiposa yang berkembang berlebihan merupakan sumber berbagai sitokin, kemokin, faktor endokrin, khususnya leptin proangiogenik dan promitogenik, yang memengaruhi lingkungan imun yang akhirnya bersifat inflamasi di dalam jaringan adiposa

yang berlebihan, yang akhirnya mendorong proliferasi sel kanker payudara, invasi kanker, angiogenesis, dan metastasis.¹

h. Gaya Hidup

Konsumsi alkohol berlebih meningkatkan risiko keganasan payudara. Hal ini disebabkan oleh peningkatan kadar estrogen yang diinduksi oleh intake alkohol, sehingga terjadi ketidakseimbangan hormonal yang menjadi risiko karsinogenesis pada organ wanita.⁴¹ Diestimasi bahwa setiap konsumsi alkohol murni 10 gram/hari dapat meningkatkan risiko kanker payudara sebesar 9%.¹ Risiko kanker payudara pada peminum alkohol hampir 3x lipat lebih tinggi dibandingkan mereka yang bukan peminum alkohol.²

Perokok aktif maupun pasif juga meningkatkan risiko kanker payudara.² Karsinogen yang ditemukan pada tembakau ditransportasi ke jaringan payudara dan meningkatkan mutasi pada onkogen dan gen supresor (terutama p53).⁴¹ Selain itu, efek kemoresisten dari nikotin ditemukan pada sel kanker payudara, yang dapat menghambat efektivitas terapi.¹

Diet ala negara Barat, seperti makan daging olahan atau daging merah, produk ternak tinggi lemak, kentang, dan makanan manis meningkatkan risiko kanker payudara 14%. Sementara itu, konsumsi buah-buahan, sayur, ikan, biji bijian utuh, dan produk ternak rendah lemak dapat mengurangi risiko kanker payudara sekitar 18%.² Menurut WHO, daging olahan termasuk karsinogen Kelompok 1 yang dapat meningkatkan risiko keganasan, termasuk kanker payudara. Makanan ultra-proses yang kaya sodium, lemak, dan gula juga menjadi predisposisi obesitas, yang akan meningkatkan risiko kanker payudara 11%. Konsumsi makanan dengan kandungan n-3 PUFA, vitamin D, serat, folat, dan fitoestrogen dapat bermanfaat sebagai pencegahan kanker payudara.⁴¹ Aktivitas fisik teratur berhubungan dengan risiko kanker payudara yang lebih rendah.²

Aktivitas fisik teratur dapat menjadi faktor proteksi insidensi kanker payudara dengan mekanisme mengurangi paparan terhadap hormon seks endogen, mengubah respons sistem kekebalan tubuh atau kadar insuline like growth factor-1.⁴¹

Tabel 2 . Faktor Risiko Kanker Payudara¹

Kategori	Faktor Risiko
Hormonal dan reproduksi	Menarche di usia dini Menarche di usia lebih tua Kehamilan pertama di usia tua (lebih dari 30 tahun) Belum pernah hamil Kondisi post-menopause Penggunaan kontrasepsi oral Penggunaan terapi pengganti hormone
Berhubungan dengan faktor psikologi dan status Kesehatan	Usia lebih tua (risiko meningkat sejak usia 35 tahun) Riwayat keluarga kanker payudara Riwayat kanker payudara, ovarium, dan endometrium Terjadi perubahan jinak pada payudara, adanya hiperplasia atipikal Radiasi pengion, mungkin terkait terapi limfoma Hodgkin Pertumbuhan cepat saat remaja dan pertumbuhan tinggi badan yang cepat saat dewasa Infeksi virus onkogenik (contoh virus Epstein-Barr)
Nutrisi	Mengikuti diet negara Barat Konsumsi lemak berlebih, khususnya lemak hewani Konsumsi daging merah dan daging goreng yang tinggi Asupan besi tinggi Berkembangnya kegemukan/obesitas setelah menopause Konsumsi sayur dan buah segar rendah Asupan fitoestrogen rendah (isoflavone, lignan)
Gaya hidup lain yang terkait	Konsumsi alkohol rutin

2.1.4. Biomarker Inflasi pada Kanker Payudara

Biomarker terkait peradangan umum yang terbukti berperan dalam diagnosis dan tatalaksana kanker payudara meliputi human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), programmed death ligan-1 (PD-L1), cluster of differentiation 4 (CD4), cluster of differentiation 6 (CD6), Interleukin 1 beta (IL-1b), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8), insulin-like growth factor 1 (IGF-1), vascular

endothelial growth factor (VEGF) dan masih banyak lagi. Namun, biomarker yang paling sering diukur pada kanker payudara adalah dari famili interleukin, dimana IL-6 menjadi yang paling sering ditemukan.⁴² Pada lingkup klinis, biomarker kanker payudara yang paling sering digunakan adalah reseptor estrogen (ER), reseptor progesterone (PR). HER2, Ki67, CEA, dan Ca 15-3.⁴³

a. TNF- α

TNF- α adalah sitokin inflamasi tersering kedua setelah IL-6 yang paling sering berhubungan pada kanker payudara di beberapa penelitian. Kadar penanda TNF- α yang lebih rendah dapat menunjukkan prognosis penyakit atau hasil yang lebih baik dengan pengobatan. Beberapa studi menyatakan bahwa latihan fisik dapat menurunkan TNF- α pada penyintas kanker payudara pasca menopause yang mengalami obesitas, namun studi lain menyatakan bahwa kadar TNF- α dapat menurun setelah latihan sedang-berat pada wanita pre-menopause yang sehat.⁴² Pada kanker payudara, telah dilaporkan bahwa TNF- α sitokin pro-inflamasi yang ekspresinya meningkat pada berbagai jenis kanker. Khususnya pada kanker payudara, faktor ini berkorelasi dengan peningkatan proliferasi sel tumor, tingkat keganasan yang lebih tinggi, peningkatan kejadian metastasis, dan prognosis buruk secara umum bagi pasien.⁴⁴

b. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)

Pada kanker payudara, leukosit di sirkulasi seperti neutrophil dan limfosit dikenal sebagai bagian respon imun terhadap malignansi dan meningkatkan pertumbuhan tumor. Sehingga, marker inflamasi seperti NLR banyak diteliti sebagai faktor prognosis untuk menentukan hasil pada pasien. Tingginya nilai NLR umumnya berhubungan dengan harapan hidup yang buruk pada beberapa penyakit. Meskipun mekanisme pasti signifikansi NLR dalam prognosis tumor belum diketahui, inflamasi kronik terkait kanker diduga meningkatkan produksi faktor-faktor yang meningkatkan karsinogenesis. Dalam studi oleh Jadoon *et al*, NLR digunakan sebagai penanda peradangan subklinis yang dapat berkorelasi secara signifikan dengan ciri-ciri keganasan payudara tertentu dan dapat menjadi bagian integral dari pemeriksaan untuk menunjukkan prognosis dan

patologi terkait. NLR dapat dinilai dengan mudah dengan karakteristik penyakit dan dapat menunjukkan hasil yang buruk pada keganasan payudara.⁴⁵

c. IL-6

IL-6 adalah bagian superfamili interleukin yang melibatkan lebih dari 50 molekul dengan beragam fungsi seperti maturasi, proliferasi, inflamasi, dan diferensiasi. IL-6 beraksi sebagai sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi sekaligus.⁴² Pada kanker payudara, IL-6 menginduksi pensinyalan tumor dengan memacu aktivasi STAT3. Kadar IL-6 di sirkulasi dianggap sebagai penanda prognostik independent, mengingat makin tinggi kadar IL-6 berkorelasi dengan stadium penyakit. Pada pasien kanker payudara metastasis yang tidak diterapi, tingginya kadar IL-6 saat terdiagnosis berkorelasi dengan harapan hidup yang buruk.⁴⁶

d. Reseptor Estrogen (ER)

Aktivitas reseptor estrogen (ER) memiliki dampak besar pada perkembangan kanker payudara. Aktivasi ER yang diinduksi hormon estrogen merupakan faktor utama yang memengaruhi sebagian besar kasus kanker payudara. Pewarnaan imunohistokimia saat ini digunakan untuk menilai keberadaan ER pada jaringan kanker payudara. Jaringan ini dianggap sebagai ER+ jika pewarnaan tersebut terletak di inti sel, sedangkan pewarnaan sitoplasma diabaikan. Jaringan kanker payudara diklasifikasikan sebagai ER-negatif (ER-) oleh American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists jika kurang dari 1% atau 0% inti sel tumor bersifat imunoreaktif. Pada hampir semua pasien dengan kanker payudara ER-positif, terapi endokrin adjuvan disarankan untuk mencegah metastasis, kekambuhan lokal atau regional serta tumor kontralateral. Adanya konversi ER pada pasien yang mengalami metastasis, dari ER- ke ER+ berhubungan dengan peningkatan tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan dibandingkan dengan pasien yang status ER-nya tetap negatif.⁴³

e. Reseptor Progesteron (PR)

PR diregulasi oleh ER-alfa, sehingga ekspresi PR menunjukkan bahwa jalur estrogen/ER-alfa berfungsi. PR diekspresikan dalam 60–70% kasus karsinoma

duktal invasif pada payudara. Secara umum, korelasi antara ER-alfa dan ekspresi PR baik, meskipun 10% kasus mungkin terbukti positif ER-alfa dan negatif PR. Pasien-pasien ini memiliki risiko kekambuhan yang lebih tinggi daripada kasus ER-alfa-positif, PR-positif. Beberapa penelitian terkini menyatakan bahwa tingkat ekspresi PR yang rendah ($< 20\%$) mungkin memiliki implikasi prognosis negatif. Oleh karena itu, telah disarankan untuk memasukkannya sebagai salah satu parameter untuk membedakan subtype luminal.⁴⁷

f. HER2

HER2 merupakan penanda prognostik dan prediktif terpenting pada kanker payudara.⁴⁷ HER2 harus dianalisis untuk over-ekspresi maupun amplifikasi pada seluruh kanker payudara, baik stadium dini maupun lanjut. Amplifikasi HER2 adalah faktor prediktif terapi anti-HER2 dan faktor prognostik yang tidak baik jika tidak diterapi.⁴⁸ Skrining HER2 tidak hanya penting dalam mempertimbangkan terapi tertarget pada pasien kanker payudara, tapi juga memberi informasi mengenai prognosis. Dahulu, over-ekspresi HER2 dianggap berhubungan dengan prognosis yang tidak baik. Pasien kanker payudara dengan ekspresi HER2 rendah berhubungan dengan interval bebas rekurensi yang lebih baik pada pasien dengan HR+ dan usia kurang dari 65 tahun.⁴³

g. Ki67

Antigen nuklear Ki67 berhubungan dengan proliferasi sel, seiring dengan peningkatan derajat histologi kanker payudara. Ekspresi Ki67 ditemukan dan dianggap sebagai biomarker prediktif kanker payudara. Nilai cut-off Ki67 sebagai penanda prognosis dan prediktif pasien kanker payudara stadium I atau II adalah jika diekspresikan kurang dari 5% atau lebih dari 30%. Ki67 juga dinilai sebagai biomarker prediktif yang potensial untuk respon kemoterapi, dan menunjukkan signifikansi pada prognosis pada kanker payudara ER-positif. Namun, penggunaan Ki67 dalam penentuan terapi tidak direkomendasikan karena belum terstandar dan tidak reliable.⁴³

h. CEA dan Ca 15-3

CEA dan Ca 15-3 adalah biomarker tumor yang sangat sering digunakan karena sifatnya non-invasif, tersedia luas, dan mudah dilakukan. Tingginya kadar CEA dan Ca 15-3 berhubungan dengan tipe molekuler tumor payudara. CEA dan Ca 15-3 dapat dianggap sebagai marker tumor untuk deteksi dini metastasis kanker payudara. Kadar CEA yang tinggi berkorelasi dengan ukuran tumor dan status metastasis. Nilai Ca 15-3 lebih dari 50 U/ml dan atau CEA lebih dari 20 ng/ml sebagai tumor marker dapat digunakan untuk skrining metastasis menurut rekomendasi European Tumor Marker in Breast Cancer.⁴³

2.1.5. Diagnosis Kanker Payudara

a. Anamnesis

Keluhan yang paling sering ditemukan adalah adanya benjolan di daerah payudara, perubahan bentuk payudara, lekukan kulit, cairan yang keluar, atau muncul bercak kemerahan atau bersisik di kulit. Pada pasien dengan penyebaran jauh, dapat juga ditemukan nyeri pada tulang, pembengkakan kelenjar limfa, sesak, atau kulit yang berwarna kekuningan. Pada anamnesis, perlu digali juga mengenai faktor risiko berkembangnya kanker payudara, seperti yang telah dijelaskan di sesi sebelumnya.⁴⁹

b. Pemeriksaan Fisik

Dari pemeriksaan fisik, pembengkakan pada sebagian maupun seluruh payudara dapat dijumpai, bahkan jika tidak ditemukan adanya benjolan. Lipatan kulit dapat terlihat menyerupai kulit jeruk. Pasien juga merasa nyeri saat payudara ditekan. Dapat pula terlihat retraksi puting, kulit payudara atau puting yang kemerahan, kering, mengelupas, atau menebal, serta munculnya discharge pada puting (bukan berupa air susu ibu). Pembengkakan kelenjar limfa di bawah ketiak atau di sekitar tulang leher juga dapat ditemukan.⁴⁹

c. Pemeriksaan Penunjang

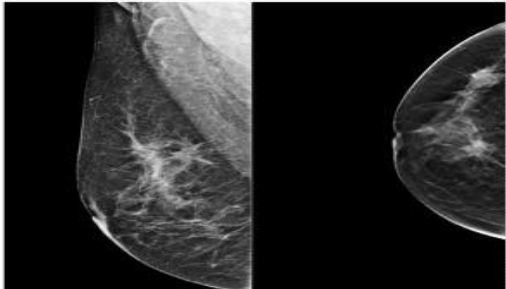
1. Pemeriksaan Radiologi/Pencitraan

Pencitraan payudara digunakan hampir secara eksklusif untuk deteksi, diagnosis, dan penanganan klinis kanker serta untuk penilaian integritas

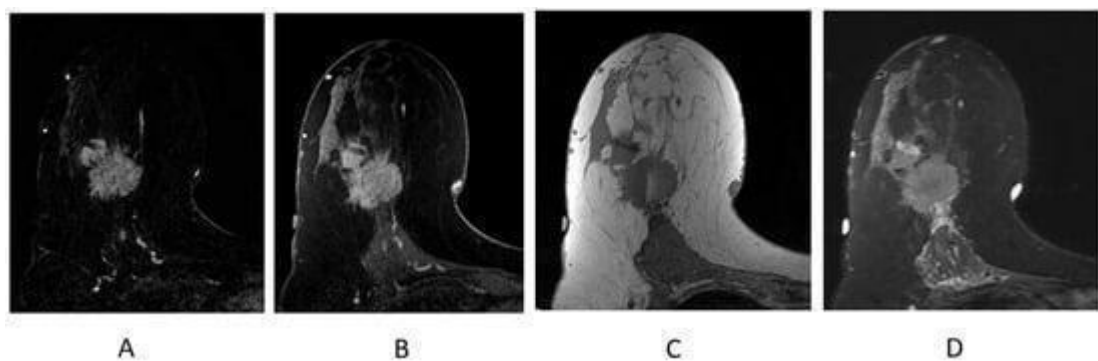
implan payudara. Sebagai modalitas pencitraan medis konvensional, USG telah memainkan peran penting dalam deteksi kanker payudara. Mamografi, ultrasonografi, pencitraan resonansi magnetik (MRI), scintimammografi, single photon emission computed tomography (SPECT), dan positron emission tomography (PET) adalah modalitas pencitraan lain yang umum digunakan. Rangkuman modalitas pencitraan pada kanker payudara ditampilkan pada tabel berikut ini :⁵⁰

Tabel 3 . Rangkuman Modalitas Pencitraan pada Kanker Payudara⁵⁰

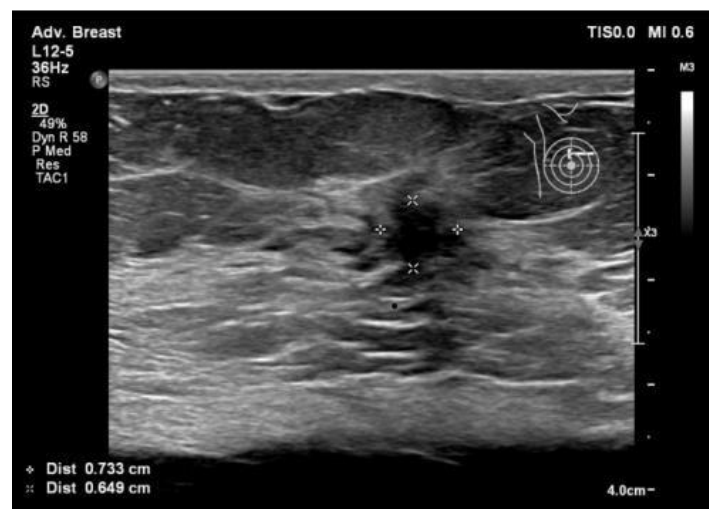
Modalitas	Prinsip	Akurasi	Keuntungan	Keterbatasan
Mamografi (perangkat lini pertama untuk skrining kanker payudara)	Sinar X pengion dosis rendah	Sensitivitas: 75-90% Spesifisitas: 90-95% Resolusi spasial: 50 µm	Paling terjangkau, respon baik, alat portable	Menggunakan radiasi pengion Sensitivitas menurun seiring peningkatan densitas payudara Akurasi rendah pada wanita usia muda Positif palsu tinggi pada wanita usia muda Kontras kurang baik dibandingkan MRI Mahal, tidak dapat menstandarisasi tes Tidak mampu membedakan lesi ganas dan jinak
Magnetic Resonance Imaging (MRI)	Menggunakan gelombang radio energi rendah dan magnet yang kuat	Sensitivitas: 75-100% Spesifisitas: 83-98.4% Resolusi spasial: 25-100 µm	Mampu mendeteksi keganasan payudara yang seringkali tidak tampak pada pemeriksaan klinis, mammogram, dan USG	Mahal, tidak dapat menstandarisasi tes Tidak mampu membedakan lesi ganas dan jinak
PET-CT	Kombinasi teknik kedokteran nuklir dan CT	Sensitivitas: 90-100% Spesifisitas: 75-90% Resolusi spasial: 2-10 µm	Non-invasif Mendeteksi peningkatan aktivitas dalam tubuh sekaligus memberi gambaran jaringan	Biaya mahal, tidak dapat mendeteksi tumor berukuran < 8 mm
Ultrasonografi	Gelombang suara	Sensitivitas: 90-89% Spesifisitas: 34-88% Resolusi	Mudah diakses, visualisasi lesi secara real-time,	Tidak dapat menentukan mikrokalsifikasi,

	spasial: 50-500 μm	terjangkau, kepatuhan pasien tinggi	kemungkinan adanya positif palsu
			

Gambar 2 Mamografi kanan menunjukkan tiga massa berspikula dan berbatas tidak jelas, sesuai dengan karakteristik ganas.⁵¹



Gambar 3 Karsinoma ductal invasive tampak sebagai massa ireguler pada MRI payudara. A. Substraksi post-kontras aksial, poin pertama. B. post-kontras aksial, T1-weighted fat-suppressed sequence. C. Aksial, T1-weighted non-fat-suppressed sequence. D. aksial sekuens STIR.⁵²



Gambar 4 USG lesi pada payudara menunjukkan nodul padat hipoeogenik dengan spikulasi dan batas tidak jelas.⁵¹

2. Patologi Anatomi

Biopsi adalah gold standar pemeriksaan kanker payudara untuk memastikan adanya keganasan atau tidak. Pengambilan sampel pemeriksaan biopsi dapat dilakukan melalui fine-needle aspiration biopsy (FNAB), core biopsy, dan biopsi terbuka.⁵²

Diagnosis histologis kanker payudara didasarkan pada evaluasi fitur-fitur tertentu, secara individual dan dalam kombinasi, termasuk fitur sitologi dan arsitektur sel-sel yang berproliferasi, stroma yang terkait dengan tumor, ada tidaknya sel-sel mioepitel pada permukaan stroma epitel, menggunakan slide yang diwarnai H&E, didukung oleh pemeriksaan imunohistokimia dan uji molekuler lainnya dalam situasi tertentu. Konfirmasi kanker payudara invasif yang berasal dari payudara primer diikuti oleh penilaian diferensiasi tumor. Diferensiasi pada kanker payudara dapat diukur secara morfologis menggunakan tingkat dan jenis histologis tumor. Derajat histologis, yang mengukur kesamaan tumor dengan unit lobular duktus terminalis payudara (TDLU) normal menunjukkan derajat diferensiasi, sedangkan tipe tumor mencerminkan tipe diferensiasi. Kanker payudara dinilai menggunakan sistem penilaian Nottingham, yang melibatkan evaluasi semikuantitatif dari tiga fitur morfologis penting yang bergantung pada biologi: (i) derajat pembentukan tubulus atau kelenjar, (ii) pleomorfisme nukleus, dan (iii) jumlah mitosis.⁵³

Berdasarkan tipe histopatologinya, kanker payudara dibagi menjadi karsinoma in situ dan karsinoma invasif. Karsinoma in situ termasuk karsinoma ductal in situ dan penyakit Paget. Sedangkan karsinoma invasif jenisnya adalah : *Not otherwise specified* (NOS), Duktal, Inflamatori/mastitis karsinomatosa, Meduler, NOS, Meduler dengan stroma limfoid, Mucinous, Papiler (didominasi pola mikropapiler), Tubular, Lobular, Penyakit Paget dan infiltrative, Undifferentiated, Sel skuamosa, Kistik adenoid, Sekretori, dan Kribriiformis.⁵⁴

2.1.6. Stadium Kanker Payudara

Stadium kanker payudara menggunakan sistem TNM dari AJCC (American Joint Committee on Cancer) Edisi ke-8 yaitu sebagai berikut.⁵⁵

Tabel 4 Penentuan Tumor Primer (T) – Klinis dan Patologi

Kategori T	Kriteria T
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis (DCIS)	Karsinoma ductal in situ
Tis (Paget)	Penyakit Paget pada papilla mammae yang TIDAK berhubungan dengan karsinoma invasif dan/atau DCIS pada parenkim payudara yang mendasari. Karsinoma parenkim payudara yang berhubungan dengan penyakit Paget dikategorikan berdasarkan ukuran dan karakteristik penyakit parenkim, meskipun keberadaan penyakit Paget harus dicatat.
T1	Tumor < 20 mm pada dimensi terbesar
T1mi	Tumor < 1 mm pada dimensi terbesar
T1a	Tumor > 1 mm namun < 5 mm pada dimensi terbesar (pembulatan pengukuran apapun >1.0–1.9 mm hingga 2 mm)
T1b	Tumor > 5 mm namun < 10 mm pada dimensi terbesar
T1c	Tumor > 10 mm namun < 20 mm pada dimensi terbesar
T2	Tumor > 20 mm namun < 50 mm pada dimensi terbesar
T3	Tumor > 50 mm pada dimensi terbesar
T4	Tumor dengan ukuran berapapun, dengan perluasan langsung ke dinding dada dan/atau kulit (ulserasi atau nodul makroskopis); invasi ke dermis saja tidak termasuk T4

T4a	Perluasan ke dinding dada; invasi atau perlekatan pada otot pectoralis dalam kondisi tidak adanya invasi struktur dinding dada tidak termasuk T4
T4b	Ulserasi dan/atau nodul satelit makroskopis ipsilateral dan/atau edema (termasuk peau d'orange) dari kulit yang tidak memenuhi kriteria karsinoma inflamatori
T4c	Ditemukan T4a dan T4b
T4d	Karsinoma inflamatori

*Catatan : Lobular carcinoma in situ (LCIS) adalah kesatuan jinak dan telah dihilangkan dari stadium TNM pada Manual Staging Kanker AJCC edisi 8.

Tabel 5 Penentuan Limfonodi Regional – Klinis (cN)

Kategori cN	Kriteria cN
cNX*	Limfonodi regional tidak dapat dinilai (contoh sudah diangkat sebelumnya)
cN0	Tidak ada metastasis limfonodi regional (dengan pencitraan maupun pemeriksaan klinis)
cN1	Metastasis pada limfonodi aksilla Level I, II, ipsilateral yang masih dapat digerakkan
cN1mi**	Mikrometastasis (sekitar 200 sel, lebih dari 0.2 mm, namun tidak lebih dari 2.0 mm)
cN2	Metastasis pada limfonodi aksilla Level I, II, ipsilateral yang secara klinis terfiksasi; <i>atau</i> nodul mammae internal ipsilateral pada kondisi tidak ada metastasis limfonodi aksilla
cN2a	Metastasis pada limfonodi aksilla Level I, II, ipsilateral yang terfiksasi satu sama lain (tertutup) atau terfiksasi pada struktur lain
cN2b	Metastasis hanya pada nodus mammae internal ipsilateral dalam kondisi tidak ada metastasis limfonodi aksilla

cN3	Metastasis pada limfonodi infraklavikula ipsilateral (axilla Level III) dengan atau tanpa keterlibatan limfonodi aksilla Level I, II <i>Atau</i> pada limfonodi mammae internal ipsilateral dengan metastase limfonodi aksilla Level I, II <i>Atau</i> metastasis pada limfonodi supraklavikula ipsilateral, dengan atau tanpa keterlibatan limfonodi mammae internal
cN3a	Metastasis pada limfonodi infraklavikula ipsilateral
cN3b	Metastasis pada limfonodi mammae internal ipsilateral dan limfonodi aksilla
cN3c	Metastasis pada limfonodi supraklavikula ipsilateral

Catatan : *Kategori cNX digunakan secara terpisah pada kasus dimana limfonodi regional sebelumnya telah diangkat secara bedah atau saat tidak ditemukan pada pemeriksaan fisik aksilla. **cN1mi jarang digunakan, namun mungkin lebih sesuai pada kasus dimana biopsy limfonodi sentinel dilakukan sebelum reseksi tumor, kebanyakan pada kasus yang diterapi dengan terapi neoadjuvant.

Tabel 6 Penentuan Limfonodi Regional – Patologi (pN)

Kategori pN	Kriteria pN
pNX	Limfonodi regional tidak dapat dinilai (tidak diambil untuk pemeriksaan patologi atau telah diambil sebelumnya)
pN0	Tidak ditemukan metastasis limfonodi regional atau ITC (isolated tumor cell cluster) saja
pN0(i+)	ITC saja (kluster sel ganas tidak lebih dari 0.2 mm) pada limfonodi regional
pN0(mol+)	Hasil molekuler positif dengan RT-PCR; tidak ditemukan ITC
pN1	Mikrometastasis; atau metastasis pada 1–3 limfonodi aksilla; dan/atau nodus mammae internal negatif secara klinis dengan mikrometastasis atau makrometastasis dari biopsy limfonodi sentinel
pN1mi	Mikrometastasis (sekitar 200 sel, lebih dari 0.2 mm, tidak lebih dari 2.0 mm)
pN1a	Metastasis pada 1–3 limfonodi aksilla, minimal 1 metastasis lebih dari 2.0 mm
pN1b	Metastasis pada nodus sentinel mammae internal ipsilateral, tidak termasuk ITC
pN1c	Kombinasi pN1a dan pN1b

Kategori pN	Kriteria pN
pN2	Metastasis pada 4–9 limfonodi aksilla; atau limfonodi mammae internal ipsilateral positif dari pencitraan dalam kondisi tidak adanya metastasis limfonodi aksilla
pN2a	Metastasis pada 4–9 limfonodi aksilla (minimal 1 deposit tumor lebih dari 2.0 mm)
pN2b	Metastasis pada limfonodi mammae internal secara klinis dengan atau tanpa konfirmasi mikroskopis; dengan nodus aksilla negatif secara patologi
pN3	Metastasis pada 10 atau lebih limfonodi aksilla; atau pada limfonodi infraklavikula (axilla Level III); atau limfonodi mammae internal ipsilateral positif dari pencitraan dengan adanya satu atau lebih limfonodi aksilla Level I, II yang positif; atau lebih dari 3 limfonodi aksilla dan mikrometastasis atau makrometastasis dari biopsi limfonodi sentinel pada limfonodi mammae internal ipsilateral yang negatif secara klinis
pN3a	Metastasis pada 10 atau lebih limfonodi aksilla (minimal 1 deposit tumor lebih dari 2.0 mm); atau metastasis pada nodus infraklavikula (limfonodi aksilla Level III)
pN3b	pN1a atau pN2a dengan adanya cN2b (nodus mammae interna positif dari pencitraan); atau pN2 dalam dengan adanya pN1b
pN3c	Metastasis pada limfonodi supraklavikula ipsilateral

Tabel 7 Penentuan Metastasis Jauh (M)

Kategori M	Kriteria M
M0	Tidak ada bukti klinis maupun radiologis pada metastasis jauh
cM0(i+)	Tidak ada bukti klinis maupun radiologis pada metastasis jauh, pada kondisi sel tumor atau deposit tidak lebih dari 0.2 mm yang ditemukan secara mikroskopis atau teknik molekuler pada sirkulasi darah, sumsum tulang, atau jaringan nodus non-regional lain pada pasien tanpa tanda atau gejala metastasis
cM1	Metastasis jauh ditemukan oleh pemeriksaan klinis dan radiologis
pM1	Metastasis organ jauh dibuktikan secara histologi; atau jika pada nodus non-regional, metastasis lebih dari 0.2 mm

Tabel 8 Stadium Anatomi menurut AJCC

T	N	M	Stadium
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA

T	N	M	Stadium
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T0	N2	M0	IIIA
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
T apapun	N3	M0	IIIC
T apapun	N apapun	M1	IV

2.1.7. Tatalaksana Kanker Payudara

a. Stadium 0, DCIS, Kanker Payudara Non-invasif

DCIS diterapi dengan lumpektomi (dengan tujuan margin bedah 2 mm) dan radiasi atau dengan mastektomi. Biopsi limfonodi sentinel dilakukan pada saat mastektomi untuk mendeteksi kemungkinan keterlibatan kelenjar getah bening. Terapi radiasi ditawarkan kepada pasien yang menjalani lumpektomi; kombinasi lumpektomi dengan radiasi dianggap sebagai terapi konservasi payudara. Radiasi dapat ditunda untuk pasien dengan lesi kecil dan tingkat rendah yang dinilai memiliki risiko kekambuhan yang rendah. Radiasi tidak diindikasikan untuk pasien yang diobati dengan mastektomi. Pasien dengan DCIS reseptor estrogen positif dan jaringan payudara yang tersisa harus menerima terapi endokrin selama lima tahun. Perawatan ini mencakup tamoksifen jika pasien premenopause dan tamoksifen atau penghambat aromatase jika pascamenopause.³

b. Stadium I-III

1) Terapi Sistemik Pre-Operatif

Tujuan terapi sistemik preoperatif adalah untuk mengurangi ukuran tumor payudara yang dapat direseksi (memungkinkan hasil kosmetik dan pengobatan yang lebih baik), untuk membuat tumor yang tidak dapat direseksi dapat dioperasi, dan untuk memungkinkan biopsi limfonodi sentinel, alih-alih diseksi kelenjar getah bening aksila (ALND) jika kelenjar getah bening aksila tidak lagi terdeteksi. Secara umum, terapi preoperatif tidak direkomendasikan untuk kanker payudara invasif dini (I, IIa, IIb) karena tumor seringkali cukup kecil untuk menjalani reseksi dengan lumpektomi.³

Kemoterapi praoperatif digunakan untuk pasien dengan tumor primer besar dalam kaitannya dengan ukuran payudara yang menginginkan operasi konservasi payudara. Tindakan ini juga digunakan untuk pasien dengan tumor yang tidak dapat dioperasi. Obat-obatan kemoterapi merupakan satu-satunya terapi sistemik yang tersedia bagi pasien dengan kanker payudara triple- negatif.³

Terapi praoperasi dengan trastuzumab (Herceptin) dan/atau pertuzumab (Perjeta), yang merupakan antibodi monoklonal yang ditujukan terhadap ERBB2, digunakan sebagai tambahan kemoterapi ketika kanker positif ERBB2. Pasien dengan reseptor estrogen positif risiko rendah, atau orang dewasa yang lebih tua, mungkin memenuhi syarat untuk terapi sistemik praoperasi saja, tanpa harus menjalani operasi.³

2) Tatalaksana Bedah

Lumpektomi dengan radiasi harus ditawarkan jika margin negatif dapat dicapai dengan tampilan kosmetik yang dapat diterima. Beberapa tumor mungkin terlalu besar untuk memungkinkan kosmetik yang baik dengan lumpektomi dan akan memerlukan mastektomi. Beberapa wanita mungkin memilih mastektomi daripada lumpektomi karena berbagai alasan lain, termasuk riwayat keluarga, mutasi gen, ketenangan pikiran, atau kurangnya akses ke pusat perawatan kesehatan yang menawarkan terapi radiasi.

Selain mengangkat tumor, intervensi bedah juga dapat mengatasi potensi penyebaran kanker payudara melalui sistem limfatik. Biopsi limfonodi sentinel dilakukan dengan menyuntikkan pelacak ke dalam payudara dan mengangkat beberapa kelenjar aksila pertama yang dialiri pelacak. Biopsi ini lebih disukai daripada ALND untuk pasien tanpa bukti klinis penyakit nodal atau dengan beban nodal rendah berdasarkan studi pencitraan. Pengangkatan lebih banyak kelenjar getah bening dan jaringan adiposa aksila oleh ALND disediakan untuk pasien yang memiliki nodus positif pada biopsi limfonodi sentinel dan akan menjalani mastektomi, pasien dengan kanker payudara inflamasi (kanker langka tetapi agresif yang menyebabkan kemerahan dan pembengkakan pada payudara), dan pasien dengan nodus positif setelah kemoterapi praoperatif. Biopsi limfonodi sentinel tidak menimbulkan peningkatan risiko kematian dibandingkan dengan ALND.³

3) Tatalaksana Post Operasi

a) Radiasi

Radiasi digunakan setelah eksisi payudara untuk menghilangkan penyakit subklinis yang tersisa. Terapi ini umumnya direkomendasikan untuk pasien yang telah menjalani lumpektomi dan untuk pasien dengan penyakit berisiko tinggi dengan nodus positif yang telah diobati dengan mastektomi. Bagi pasien yang menjalani lumpektomi, radiasi menurunkan tingkat kekambuhan kanker payudara ipsilateral selama 20 tahun.

b) Terapi Endokrin

Sekitar dua pertiga kanker payudara bersifat reseptor hormon positif (reseptor estrogen, reseptor progesteron, atau keduanya) dan dapat diobati dengan terapi endokrin seperti tamoxifen dan inhibitor aromatase. Wanita yang premenopause pada saat diagnosis kanker payudara reseptor hormon positif harus menerima terapi lima tahun dengan hormon pelepas gonadotropin (GnRH) untuk penekanan ovarium ditambah tamoxifen atau inhibitor aromatase. Penekanan ovarium mencegah ovarium melepaskan estrogen, yang dapat

menyebabkan percepatan pertumbuhan kanker payudara reseptor hormon positif. Pasien yang mungkin mendapat manfaat lebih banyak dari regimen GnRH plus inhibitor aromatase adalah mereka yang memiliki kanker payudara positif reseptor hormon, negatif ERBB2 dengan risiko kekambuhan yang tinggi. Setelah lima tahun terapi tamoxifen, pasien yang premenopause dan awalnya menerima tamoxifen menerima tamoxifen tambahan selama lima tahun, dan pasien yang awalnya menerima tamoxifen dan sekarang pascamenopause dapat menerima tamoxifen atau inhibitor aromatase selama lima tahun tambahan. Pasien premenopause yang awalnya diobati dengan inhibitor aromatase dapat menerima terapi inhibitor aromatase tambahan selama tiga hingga lima tahun.

Wanita yang pascamenopause pada saat diagnosis kanker payudara dapat menerima total terapi endokrin hingga 10 tahun. Ini dapat terdiri dari tamoxifen saja, inhibitor aromatase saja, atau rangkaian dari kedua obat tersebut. GnRH tidak diperlukan setelah menopause.³

c) Terapi Tertarget

Pasien dengan kanker payudara ERBB2-positif berisiko tinggi yang ditentukan oleh ukuran tumor yang lebih besar dan status nodal positif dapat memperoleh manfaat dari agen tambahan seperti pertuzumab, dan neratinib (Nerlynx), penghambat tirosin kinase oral yang bekerja pada sel yang mengekspresikan ERBB2. Pengobatan dengan terapi selain rejimen yang mengandung trastuzumab telah menunjukkan peningkatan kecil dalam kelangsungan hidup bebas penyakit tiga tahun dan kelangsungan hidup bebas penyakit lima tahun untuk pertuzumab dan neratinib, masing-masing.³

d) Kemoterapi

Kemoterapi digunakan untuk mengurangi ukuran tumor sebelum operasi, dan diberikan setelah operasi untuk mengobati kanker payudara yang mengekspresikan reseptor hormon dan ERBB2. Kemoterapi merupakan pengobatan inti untuk kanker payudara triple-negatif karena

terapi endokrin dan imunoterapi tidak memberikan manfaat. Regimen berbasis taxane, nonanthracycline digunakan untuk penyakit berisiko rendah, dan anthracycline dimasukkan dalam rejimen yang menargetkan kanker triple-negatif dengan keterlibatan kelenjar getah bening.³

e) Terapi Lain

Wanita pascamenopause yang menerima terapi penghambat aromatase pascaoperasi untuk kanker payudara nonmetastatik harus ditawarkan terapi bifosfonat, yang tampaknya menurunkan risiko terjadinya metastasis tulang dan patah tulang serta meningkatkan kelangsungan hidup. Sebelum memulai terapi bifosfonat, pasien harus menjalani pemeriksaan gigi dan harus mengonsumsi suplemen vitamin D dan kalsium.³

c. Stadium IV

Target terapi fokus pada meminimalkan gejala, memperpanjang hidup, dan menjaga kualitas hidup. Terapi endokrin, kemoterapi, dan imunoterapi dapat ditawarkan untuk menargetkan sub tipe kanker payudara yang sesuai. Pembedahan atau radiasi setelah terapi sistemik mungkin sesuai untuk pasien yang beban tumornya memengaruhi kualitas hidup. 60% hingga 80% pasien dengan kanker payudara stadium lanjut yang mengalami metastasis ke tulang harus ditawarkan pengobatan dengan denosumab (Prolia) atau bifosfonat seperti asam zoledronat (Reclast) atau pamidronat (Aredia). Terapi ini telah terbukti mengurangi efek metastasis pada tulang, seperti patah tulang dan hiperkalsemia. Metastasis ke liver, paru-paru, dan otak umum terjadi pada kanker payudara stadium IV. Pengobatan simtomatik harus direkomendasikan sesuai kebutuhan untuk memberikan paliatif.³

d. Kanker Payudara Rekuren

Untuk kanker payudara rekuren lokal yang awalnya diobati dengan terapi konservasi payudara (misalnya, lumpektomi plus radiasi), radiasi tambahan tidak direkomendasikan. Mastektomi total adalah standar perawatan. Kekambuhan lokal setelah mastektomi biasanya melibatkan

dinding dada dan memerlukan eksisi lokal yang luas. Jika pasien sebelumnya tidak menerima radiasi, reseksi bedah diikuti oleh terapi radiasi direkomendasikan.³ Untuk kekambuhan regional yang melibatkan kelenjar getah bening aksila, reseksi bedah dan terapi radiasi direkomendasikan. Terapi radiasi tanpa pembedahan adalah standar perawatan untuk rekurensi nodus mammae internal atau supraklavikula. Pengobatan penyakit rekuren dengan metastasis jauh (misalnya, stadium IV) dipandu oleh status reseptor estrogen, progesteron, dan ERBB2. Algoritme pengobatan meliputi terapi endokrin tambahan, kemoterapi, dan terapi yang menargetkan ERBB2.³

Tatalaksana kanker payudara secara ringkas dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 9 Tatalaksana Kanker Payudara³

Stadium	Pembedahan	Radiasi	Hormonal	Imunoterapi	Kemoterapi
0 / in situ	Lumpektomi atau mastektomi dengan biopsi limfonodi sentinel	Ya, jika lumpektomi	DCIS dan estrogen reseptor harus mendapat 5 tahun terapi endokrin:- Tamoxifen jika premenopausal atau aromatase inhibitor jika postmenopause	Jarang diberikan	Jarang diberikan
I dan II / invasif dini	Umumnya lumpektomi dan biopsi limfonodi sentinel, mastektomi mungkin diperlukan	Ya, jika lumpektomi atau risiko tinggi, penyakit nodus	Kanker payudara positif reseptor hormon harus mendapat terapi	Kanker ERBB2-positif harus mendapat 1 tahun trastuzumab (Herceptin); kanker risiko	Diberikan pada kanker dengan reseptor hormon positif, ERBB2 positif, dan

	untuk tumor yang lebih besar atau karena pilihan pasien	positif dengan mastektomi	hormonal hingga 10 tahun. Jika premenopausal se:- Tamoxifen 5 tahun- Tambahan 3–5 tahun jika masih premenopausal se- Tambahan 5 tahun tamoxifen atau aromatase inhibitor jika sekarang postmenopause. Jika postmenopause: - Tamoxifen atau aromatase inhibitor hingga 10 tahun	tinggi tertentu mungkin dapat diberi pertuzumab atau neratinib	triple negatif pada stadium berapapun; pemeriksaan molekuler membantu memandu regimen kemoterapi
III / menyebarkan lokal	Umumnya mastektomi dan diseksi limfonodi aksilla	Ya, jika lumpektomi atau risiko tinggi, penyakit nodus positif dengan mastektomi	Terapi hormonal, kemoterapi, dan imunoterapi dapat diberi dengan tujuan mengatasi gejala, memperpanjang masa hidup, dan menjaga kualitas hidup.		
IV / metastasis	Mastektomi atau lumpektomi	Radiasi mungkin sesuai			

	jika tumor berdampak pada kualitas hidup	saat beban tumor berdampak pada kualitas hidup	
--	--	--	--

3. Prognosis Kanker Payudara

Angka harapan hidup pasien kanker payudara berbeda antar wilayah dan biasanya lebih tinggi di negara maju karena strategi skrining dan deteksi dini yang baik, pembedahan kualitas tinggi, dan terapi adjuvant yang baik. Di Amerika Serikat, tingkat kelangsungan hidup lima tahun adalah 89%, sedangkan tingkat kelangsungan hidup sepuluh tahun dan lima belas tahun masing-masing adalah 84% dan 80%. Beberapa gambaran prognosis yang buruk antara lain : usia <50 tahun, histologi tripel negative, kanker derajat tinggi, atau invasi limfovaskuler.^{56- 57} Pada kasus kanker payudara metastasis, faktor prognosis baik termasuk faktor klinis seperti interval bebas relaps yang lama, tidak adanya metastasis otak atau organ visceral dan adanya reseptor estrogen (ER). Ditemukannya metastasis awal di limfonodi juga menjadi faktor prognosis untuk rekurensi kanker payudara.⁵⁸

Harapan hidup lebih tinggi dapat dicapai dengan terapi berbasis multidisiplin dan metode diagnosis yang lebih baik. Studi oleh Olfatbakhsh *et al* menyatakan bahwa faktor prognostik harapan hidup seperti tingkat pendidikan rendah, wanita yang belum menikah, keterlibatan limfonodi, dan ukuran tumor > 5 cm menekankan pentingnya program pendidikan kesehatan dan kewaspadaan akan kanker payudara untuk deteksi dini lebih baik.⁵⁶⁻⁵⁷

2. 2. Tahapan *Wound Healing*/Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka (Wound healing) adalah mekanisme di mana tubuh berusaha memulihkan integritas jaringan tubuh yang mengalami cedera/perluasan. Beberapa faktor dapat memengaruhi proses penyembuhan luka. Tak jarang proses

penyembuhan luka yang tidak sempurna dapat menghasilkan efek yang merugikan yang disebabkan oleh pembentukan jaringan parut, termasuk adhesi, keloid, kontraktur, dan kerusakan organ seperti contohnya sirosis hati.^{59,60}

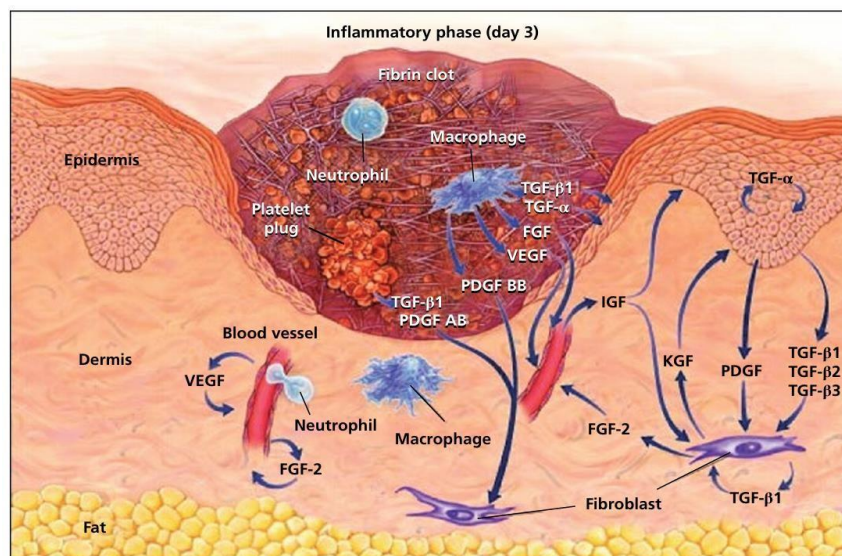
Fase normal penyembuhan luka umumnya dijelaskan terjadi dalam empat fase sebagai berikut:^{59,60,61}

1. Fase Hemostatik;
2. Fase Inflamasi;
3. Fase Proliferatif;
4. Fase Remodelling

Fase hemostasis terjadi sebelum fase inflamasi. Cedera pada pembuluh darah akibat luka menyebabkan perdarahan. Membran sel endotel yang terluka melepaskan fosfolipid yang kemudian diubah menjadi asam arakidonat dan metabolitnya, yang memediasi tonus dan permeabilitas vaskular. Vasokonstriksi perifer, yang berlangsung selama 5–10 menit, membatasi perdarahan tetapi secara bersamaan juga menghambat pasokan oksigen dan nutrisi ke jaringan di sekitar perlukaan. Hipoksia sementara yang dihasilkan, peningkatan glikolisis, serta perubahan pH meningkatkan aktivasi, adhesi, dan agregasi trombosit, yang pada akhirnya mencetuskan dimulainya kaskade koagulasi intrinsik yang mengarah pada pembentukan bekuan darah yang menutup pembuluh darah pada daerah yang luka.^{59,60,61}

Fase inflamasi dimulai segera setelah luka dan berlangsung selama 2–3 hari. Perdarahan diikuti oleh vasokonstriksi dan pembentukan trombus untuk membatasi kehilangan darah. Trombosit menempel pada lapisan endotel yang rusak, melepaskan adenosin difosfat (ADP), yang menyebabkan agregasi trombosit di area luka. Setelah perdarahan berhenti, trombosit melepaskan berbagai sitokin dari granula mereka, seperti faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit (PDGF), faktor trombosit IV, dan faktor transformasi beta (TGF β). Sitokin ini menarik sel-sel inflamasi seperti leukosit polimorfonuklear (PMN) dan makrofag untuk

menghilangkan agen penyebab luka dan membersihkan sisa jaringan. Trombosit dan jaringan lokal yang terluka melepaskan amina vasoaktif, seperti histamin, serotonin, dan prostaglandin, yang meningkatkan permeabilitas vaskular, sehingga membantu infiltrasi sel-sel inflamasi tersebut. Makrofag adalah pemain utama dalam proses perbaikan. Beragam populasi makrofag membersihkan mikroba dan jaringan nekrotik, mempromosikan inflamasi, dan menghasilkan faktor pertumbuhan yang merangsang proliferasi banyak jenis sel pada tahap perbaikan berikutnya. Ketika agen penyebab cedera dan sel-sel nekrotik dihilangkan, inflamasi mereda. Makrofag menghilangkan jaringan devitalisasi dan mikroorganisme sambil mengatur aktivitas fibroblas dalam fase proliferasi penyembuhan. Kerangka awal untuk mendukung struktur sel disediakan oleh fibrin yang dihasilkan dari fibrinogen. Sebuah deskripsi klasik (dalam bahasa Latin) tentang fase ini dijelaskan dalam empat kata: rubor (kemerahan), tumor (pembengkakan), calor (panas), dan dolor (nyeri).^{59,60}

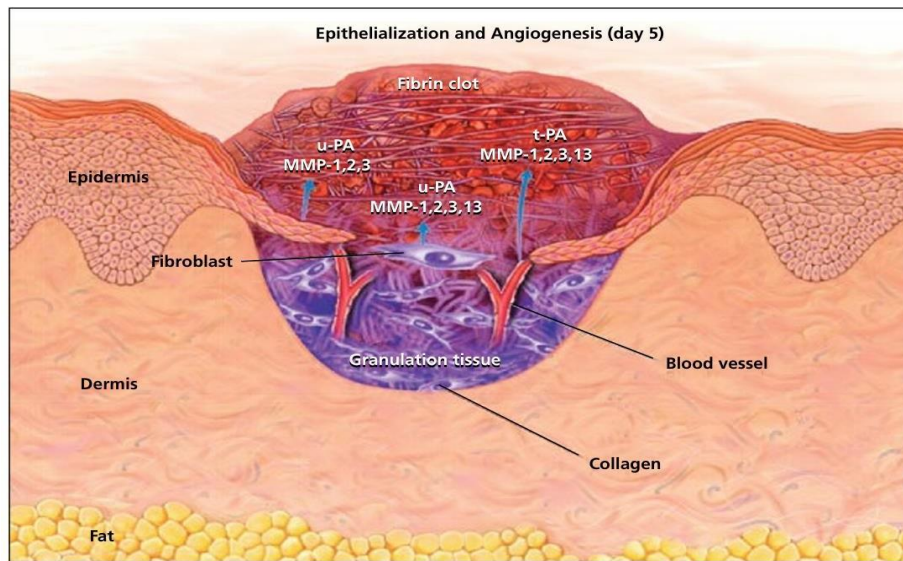


Gambar 5 Fase Inflasi⁶¹

Fase proliferasi berlangsung dari hari ketiga hingga minggu ketiga, yang terutama terdiri dari aktivitas fibroblas dengan produksi kolagen dan substansi dasar (glikosaminoglikan dan proteoglikan), pertumbuhan pembuluh darah baru sebagai loop kapiler (angiogenesis), dan re-epitelisasi pada permukaan luka. Angiogenesis,

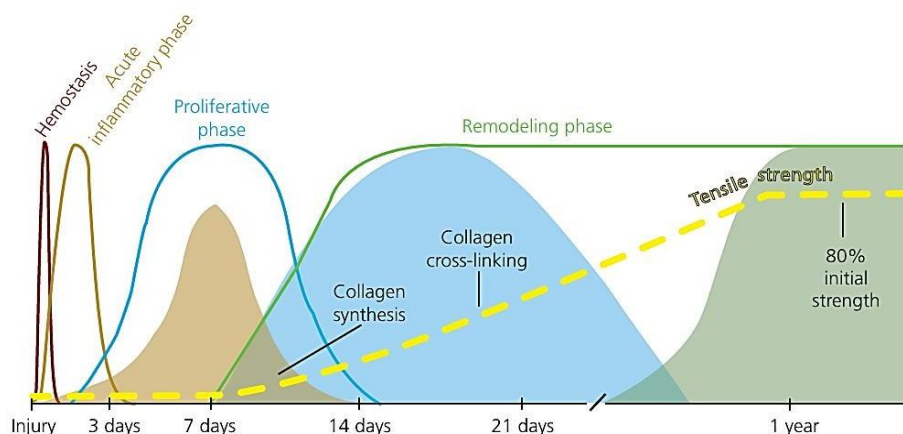
yang terjadi sebagai respons terhadap cedera jaringan dan hipoksia, adalah proses kompleks dan dinamis yang dimediasi oleh berbagai faktor larut yang berasal dari serum dan matriks ekstraseluler (ECM) di sekitarnya. Faktor-faktor tersebut terutama merupakan induktor angiogenik, termasuk faktor pertumbuhan [khususnya faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), faktor pertumbuhan fibroblas (FGF)-2, faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit (PDGF), dan anggota keluarga faktor transformasi (TGF)- β], kemokin, enzim angiogenik (terutama serin proteinase trombin), reseptor spesifik endotel, dan molekul adhesi seperti integrin, banyak di antaranya dilepaskan selama fase inflamasi perbaikan.^{59,60,61}

Epitelisasi didefinisikan sebagai proses penutupan permukaan epitel yang terkelupas dan sangat penting untuk menutup luka dengan sukses. Selain aktivitas hemostatik yang disebutkan sebelumnya yang membentuk penghalang sementara, epitel residual di bawah bekuan bergerak secara sentripetal untuk berkontribusi pada penutupan luka. Meskipun migrasi epitel dimulai 24–48 jam setelah cedera, tepi merah muda khas dari epitel baru dapat terlihat. Fibroblas memerlukan vitamin C untuk memproduksi kolagen. Jaringan luka yang terbentuk pada tahap awal fase ini disebut jaringan granulasi. Pada bagian akhir fase ini, kekuatan tarik luka meningkat karena peningkatan jumlah kolagen, yang pada awalnya disimpan secara acak dan terdiri dari kolagen tipe III. Fase proliferasi ini, dengan peningkatan deposisi kolagen, terkait dengan kontraksi luka yang secara signifikan dapat mengurangi luas permukaan luka selama 3 minggu pertama penyembuhan.^{59,61}



Gambar 6 Fase Poliferasi.⁶¹

Fase Remodelling. Jaringan ikat yang telah disimpan selama proses sebelumnya diorganisasi ulang untuk menghasilkan jaringan parut fibrosa yang stabil. Proses ini dimulai 2 hingga 3 minggu setelah cedera dan dapat berlanjut selama beberapa bulan hingga bertahun-tahun. Fase remodelling ditandai dengan pematangan kolagen (kolagen tipe I menggantikan tipe III hingga rasio 4:1 tercapai). Serat-serat kolagen mengalami penyesuaian ulang sejajar dengan garis tegangan, diiringi dengan penurunan vaskularitas luka dan kontraksi luka akibat aktivitas fibroblas dan miofibroblas. Pematangan kolagen ini meningkatkan kekuatan tarik luka, yang mencapai puncaknya pada minggu ke-12 setelah cedera dan mewakili sekitar 80% dari kekuatan kulit yang tidak cedera.^{59,60}



Gambar 7 Fase Penyembuhan Luka.⁶¹

2. 3. TNF- α

2.3.1. TNF- α pada Kanker Payudara

Kanker payudara adalah keganasan yang paling umum pada wanita dan merupakan masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Kanker payudara sering kali disertai dengan lingkungan inflamasi yang ditandai dengan peradangan kronis, yang melibatkan keberadaan sel-sel imun (neutrofil, makrofag, limfosit B, sel plasma, limfosit CD4 Th1), faktor pertumbuhan, protein mediator (perforin, granzim), dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α .^{62,63}

TNF- α adalah sitokin yang termasuk dalam superfamilia TNF yang terdiri dari 19 protein. TNF- α memicu berbagai fungsi biologis, seperti memberikan sinyal untuk aktivasi, diferensiasi, kelangsungan hidup, dan kematian sel. Selain itu, TNF- α juga memodulasi respons imun dan peradangan pada berbagai jaringan dan organ. Efek TNF- α dimediasi melalui dua reseptor yang berbeda. Gen yang mengkode reseptor tipe 1 (TNFR1) terletak pada kromosom 12p13 dan menghasilkan protein seberat 60 kDa. TNFR1 juga dikenal sebagai p55, p60, CD120a, atau TNFRSF1A. Reseptor tipe 2 (TNFR2) dikodekan oleh gen yang terletak pada kromosom 1p36.2 dan mRNA-nya diterjemahkan menjadi protein seberat 80 kDa, yang juga dikenal sebagai p75, p80, CD120b, atau TNFRSF1B. Kedua reseptor ini adalah glikoprotein transmembran dan termasuk dalam superfamilia reseptor TNF yang terdiri dari 29 anggota yang ditemukan pada manusia.⁶⁴

TNF- α mendorong pertumbuhan, migrasi, dan invasi sel kanker payudara lini sel MCF-7 (positif reseptor estrogen/ER) dan MDA-MB-231 (triple negatif), sebagian dengan menginduksi ekspresi matriks metaloproteinase (MMP) dan dipeptidilpeptidase. Studi lain juga menunjukkan bahwa peningkatan kadar serum TNF- α terkait dengan prognosis yang buruk dan invasi sel pada kanker payudara, serta menginduksi aktivitas inflamasi. Namun, dalam beberapa studi, TNF- α juga menunjukkan aktivitas antitumor. TNF- α mengganggu progresi siklus sel, mencegah sintesis DNA yang bergantung pada IGF-I, dan menghentikan sel di fase G0/G1 pada sel kanker payudara ER positif. Pemberian TNF- α yang ditargetkan pada vaskulatur tumor bersinergi dengan kemoterapi pada model adenokarsinoma

payudara.⁶⁴⁻⁶⁸

2.3.2. TNF- α pada Wound Healing/Penyembuhan Luka

Kulit memiliki kemampuan untuk memperbaiki jaringan yang rusak atau hilang dengan meregenerasi jaringan dan membentuk jaringan parut kolagen. Proses ini disebut "penyembuhan luka"/ wound healing dan terdiri dari empat fase: koagulasi, inflamasi, proliferasi, dan remodelling. Dalam proses ini, berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan, seperti interleukin (IL)-1b, tumor necrosis factor (TNF)- α , transforming growth factor (TGF)- β , epidermal growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF), dan basic fibroblast growth factor (bFGF) diproduksi.^{18,19}

Di antara sitokin-sitokin ini, TNF- α dengan cepat dilepaskan oleh sel-sel endotel vaskular, keratinosit, dan fibroblas di area yang terluka, yang memulai fase inflamasi dengan mempromosikan perekrutan leukosit inflamasi ke jaringan yang terluka. Selama fase inflamasi, sumber utama TNF- α beralih ke neutrofil dan makrofag yang direkrut, menciptakan sirkuit amplifikasi positif untuk memperluas respons inflamasi. Selain itu, TNF- α mengatur aktivitas fibroblas, sel-sel endotel vaskular, dan keratinosit, serta sintesis protein matriks ekstraseluler dan enzim metaloproteinase matriks, yang sangat berkaitan dengan penyembuhan jaringan yang terluka. Sintesis TNF- α terdeteksi segera setelah luka terbentuk, meningkat selama beberapa jam pertama, mencapai puncaknya pada hari pertama, dan kemudian menurun ke tingkat basal.¹⁸

Dalam proses penyembuhan luka normal, tumor necrosis factor α (TNF- α) mencapai level tertinggi antara 12 hingga 24 jam setelah cedera. TNF- α adalah sitokin yang memainkan peran penting dalam sistem kekebalan tubuh, dan peningkatan konsentrasinya pada tahap ini dikaitkan dengan respons inflamasi yang signifikan untuk menghilangkan patogen dan sel mati dari area luka.¹⁹

Studi oleh Ritsu *et al.* pada model hewan menunjukkan bahwa TNF- α terdeteksi segera setelah luka dibuat pada tikus dan meningkat dengan cepat selama beberapa jam pertama. Konsentrasi puncak tercapai pada hari pertama, kemudian perlahan menurun ke tingkat basal pada hari berikutnya.¹⁸ Penelitian oleh Sungkar *et al.* pada model tikus menunjukkan bahwa rata-rata kadar TNF- α tertinggi diamati pada

hari ke-5 setelah cedera dibandingkan dengan kelompok luka pada hari ke-10 dan ke-^{15,69}

Borstel *et al.* mengevaluasi kadar serum tumor necrosis factor α (TNF- α) pada pasien yang menjalani operasi jantung. Penelitian mereka menemukan bahwa selama fase intraoperatif, perioperatif, dan hingga hari kedua pascaoperasi, kadar serum TNF- α meningkat secara signifikan dibandingkan dengan pengukuran sebelum operasi. Pada hari operasi, konsentrasi serum TNF- α mencapai tingkat maksimum, menunjukkan peningkatan respons inflamasi yang signifikan akibat prosedur bedah. Temuan ini menggarisbawahi peran penting TNF- α dalam respons inflamasi selama dan setelah operasi jantung.⁷⁰

Pada penelitian lain, Al-Jebouri mengevaluasi kadar TNF- α pada 100 pasien yang terluka tanpa adanya infeksi, dan hasilnya menunjukkan bahwa kadar TNF- α tertinggi tercatat pada 48 jam pasca pasien di rawat inap di rumah sakit.⁷¹

2.4. NLR (Neutrophil to Lymphocyte)

2.4.1. NLR pada Kanker Payudara

Sel-sel dan mediator inflamasi di lingkungan tumor dianggap memainkan peran penting dalam perkembangan kanker, dan mungkin dapat menjelaskan sebagian dari variabilitas ini. Kehadiran rasio neutrofil-to-limfosit (NLR) perifer yang tinggi, yang merupakan indikator peradangan sistemik, telah diakui sebagai faktor prognostik yang buruk pada berbagai jenis kanker.^{23,72}

Dalam meta-analisis sebelumnya yang melibatkan 100 studi pada pasien dengan tumor padat yang tidak dipilih, peningkatan NLR dikaitkan dengan penurunan kelangsungan hidup keseluruhan (OS). Studi lain pada pasien kanker payudara membuktikan bahwa NLR yang tinggi berhubungan dengan kelangsungan hidup keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) yang buruk pada pasien kanker payudara.⁷² Sebuah tinjauan sistematis oleh Corbeau *et al* juga menyimpulkan bahwa NLR ditemukan sebagai faktor prognostik independen untuk kelangsungan hidup pada sebagian besar studi pengobatan adjuvan. Namun, tidak ditemukan korelasi signifikan antara kelangsungan hidup dan NLR pada pasien

kanker payudara stadium dini yang menerima kemoterapi neoadjuvan (NACT) dan pasien kanker payudara stadium lanjut.²³

2.4.2. NLR pada Wound Healing/Penyembuhan Luka

Neutrofil adalah kelompok sel yang paling banyak ditemukan dalam sirkulasi dan yang pertama kali menuju ke lokasi infeksi dan peradangan. Sel-sel ini bermigrasi karena dipengaruhi oleh agen kemotaktik (interleukin-8, leukotrien B₄, dll.) yang dilepaskan dari area peradangan. Semua chemoattractants ini menyebar dari lokasi infeksi atau cedera untuk memberikan gradien kemotaktik bagi migrasi neutrofil dan selanjutnya mengaktifkan neutrofil selama transmigrasi.²⁰

Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) diperoleh dari hasil pembagian jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit yang diperoleh melalui tes hitung darah diferensial standar. Ukuran ini memberikan cara yang hemat biaya dan mudah diakses untuk mengukur aktivitas sistem kekebalan tubuh, terutama bila dibandingkan dengan penanda yang lebih khusus seperti metalloproteinase matriks atau faktor pertumbuhan. Beberapa studi menunjukkan bahwa NLR adalah prediktor dari ulkus kaki diabetik/ Diabetic Foot Ulcers (DFUs) selama pengobatan, dan peningkatan NLR berhubungan dengan hasil yang buruk pada pasien dengan luka/ulkus diabetik.²¹

Dalam beberapa tahun terakhir, telah ditunjukkan bahwa rasio jumlah neutrofil terhadap jumlah limfosit (NOL) dapat menjadi indikator peradangan sistemik dan berhubungan dengan prognosis dalam banyak penyakit kardiovaskular, keganasan, dan penyakit peradangan kronis. Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR), yang dapat dengan mudah diperoleh dari hitung darah lengkap, digunakan sebagai penanda peradangan sistemik subklinis.²⁰

NLR yang tinggi menunjukkan ketidakseimbangan yang mengarah pada peningkatan aktivitas neutrofil, yang berkorelasi dengan kerusakan dan disfungsi endotelial yang meningkat. Oleh karena itu, NLR yang tinggi berfungsi sebagai indikator prognostik untuk hasil yang buruk dalam berbagai konteks patologis.²¹ Penelitian sebelumnya oleh Vatankhah *et al* menunjukkan bahwa nilai NLR yang

lebih tinggi berhubungan dengan jumlah pasien kaki diabetik yang tidak sembuh dibandingkan dengan pasien yang sembuh. Studi lain juga menyatakan bahwa NLR secara signifikan lebih tinggi pada kelompok yang sembuh dibandingkan dengan kelompok yang tidak sembuh setelah operasi fraktur tibia terbuka grade IIIA.⁷³

Lebih dari itu, nilai NLR pada saat masuk rumah sakit merupakan faktor prediktif yang paling menjanjikan untuk perkembangan infeksi daerah operasi/surgical site infection (SSI). Penilaian kadar NLR adalah metode yang mudah, sederhana, murah, dan cepat untuk mendeteksi pasien yang berisiko tinggi terkena SSI. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Delgado-Miguel *et al*, rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) memiliki kemampuan yang lebih kuat untuk memprediksi perkembangan Infeksi Situs Bedah (SSI) dibandingkan dengan data klinis, ultrasonografi, dan bedah pada anak-anak dengan Apendisitis Akut (AA). NLR memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan reaktan fase akut lainnya seperti leukosit, neutrofil, dan CRP.²²

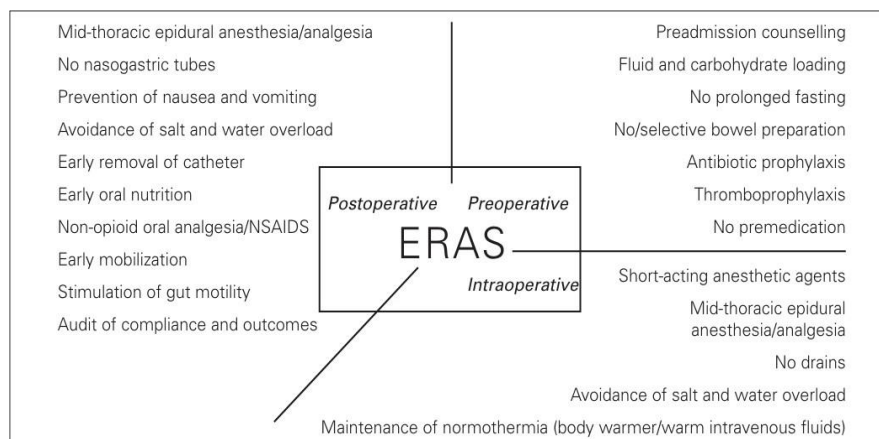
2.5. Protokol Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)

2.5.1. Prinsip Protokol Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)

Diperkenalkan oleh Profesor Henrik Kehlet pada tahun 1990-an, program ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), program pemulihan lanjutan (ERP), atau program "fast-track" telah menjadi fokus penting dalam manajemen perioperatif setelah operasi kolorektal, operasi vaskular, operasi toraks, dan baru-baru ini pada sistektomi radikal.⁴⁻⁹ Program-program ini berupaya memodifikasi respons fisiologis dan psikologis terhadap operasi besar, dan terbukti dapat mengurangi komplikasi, memperpendek masa rawat inap di rumah sakit, meningkatkan fungsi kardiopulmoner, mempercepat pemulihan fungsi usus, serta mempercepat kembalinya aktivitas normal.^{13,74}

Prinsip utama protokol ERAS meliputi konseling praoperasi, nutrisi praoperasi, menghindari puasa perioperasi, serta pemberian karbohidrat hingga 2 jam sebelum operasi, penggunaan regimen anestesi dan analgesik yang terstandar

(analgesia epidural dan non-opioid), serta mobilisasi dini.¹² Penerapan ERAS di sebuah pusat kesehatan di Inggris menunjukkan pengurangan signifikan dalam masa rawat inap di rumah sakit dengan tingkat morbiditas yang setara pada pasien sistektomi radikal dibandingkan pendekatan tradisional.^{4,75}



Gambar 8 Prinsip Utama Protokol ERAS.¹⁶

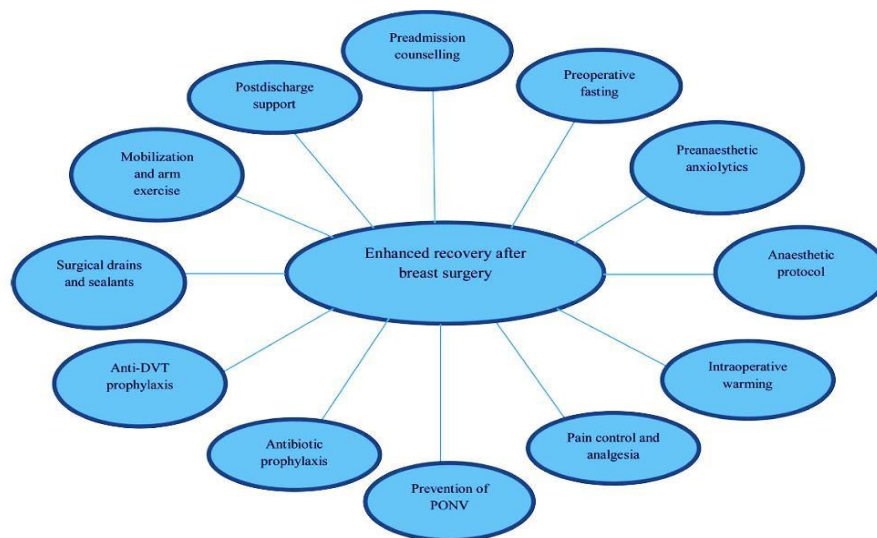
Protokol pemulihan dini setelah operasi / enhanced recovery after surgery (ERAS) awalnya dideskripsikan pada operasi kolorektal terbuka, kemudian setelah metode tersebut berhasil, ERAS juga di uji coba dalam berbagai bidang bedah, termasuk urologi. Meskipun bukti yang berkembang dari beberapa uji coba terkontrol acak / randomized control trial (RCT), systematic review, dan meta-analisis menunjukkan manfaat signifikan dari protokol ERAS, nyatanya masih terdapat kesulitan besar dalam menerapkan pedoman berbasis bukti ini ke dalam praktik rutin. Perawatan perioperatif saat ini masih menerapkan pendekatan tradisional dan konvensional.^{13,14,15} Banyak ahli bedah menyatakan bahwa mereka "tidak pernah mendengar tentang ERAS," sementara yang lain mengutip penerapan ERAS sulit diwujudkan akibat kurangnya dukungan multidisiplin dan komunitas dalam penerapan ERAS.¹⁶

2.5.2. Protokol ERAS pada Operasi Kanker Payudara

Dalam penelitian sebelumnya, penerapan protokol ERAS pada rekonstruksi payudara mikrovascular terbukti secara signifikan mengurangi lama rawat inap (length of stay/LOS) di rumah sakit dan penggunaan opioid pascaoperasi tanpa meningkatkan rasa nyeri yang dilaporkan oleh pasien.¹⁰ Penelitian lain juga

menunjukkan bahwa protokol ERAS pada operasi kanker payudara terkait dengan penurunan LOS dan tingkat komplikasi yang rendah.¹¹

Arsalani-Zadeh, dkk., dalam tinjauan literatur, menyarankan bahwa prinsip-prinsip pemulihan dini dapat diadopsi dalam operasi kanker payudara dan telah mengusulkan protokol 12 poin untuk evaluasi prospektif.⁷⁶



Gambar 9 Prinsip enhanced recovery pada operasi

2.6. Whey Protein

2.6.1. Whey Protein pada Wound Healing dan Inflamasi

Penyembuhan luka merupakan perhatian utama dalam prosedur bedah. Meskipun beberapa penelitian eksperimental menunjukkan tingkat penyembuhan luka yang lebih baik, upaya untuk meningkatkan tingkat penyembuhan luka secara konsisten gagal dalam studi klinis.²³

Whey adalah produk susu yang mengandung protein serum susu dengan berbagai efek biologis. Penelitian yang menyelidiki mekanisme efek antioksidan dan peningkatan imunitas dari protein whey menunjukkan peningkatan kadar glutathione di berbagai organ. Glutathione adalah antioksidan intraseluler utama. Senyawa ini menetralkan stres oksidatif, mendetoksifikasi racun, dan menangkap spesies oksigen reaktif yang terbentuk selama metabolisme normal atau akibat

trauma, infeksi, atau tumor. Whey tampaknya menjadi agen yang menjanjikan untuk meningkatkan penyembuhan luka dengan efek antioksidan dan peningkatan imunitasnya. Whey juga mengandung sejumlah besar faktor pertumbuhan yang penting untuk proses penyembuhan luka.^{23,24}

Studi sebelumnya pada model tikus yang diberi diet standar atau diet dengan suplementasi whey selama tiga minggu menunjukkan bahwa suplementasi whey dalam makanan meningkatkan sintesis glutathione dan pertahanan antioksidan seluler. Efek jangka panjang pemberian whey terhadap penyembuhan luka masih perlu diteliti lebih lanjut.²³ Yamani *et al.* juga mengevaluasi efek inflamasi histopatologi dari formulasi yang terdiri dari madu talh, protein whey, dan kolagen terhadap penyembuhan luka kulit eksisional akut pada tikus jantan wistar. Hasilnya menunjukkan pengurangan durasi fase inflamasi dalam proses penyembuhan luka dibandingkan dengan kelompok lainnya.²⁴

Wang *et al.* juga membuktikan bahwa peptida whey meningkatkan penyembuhan luka pasca-seksi caesar pada tikus. Studi mereka menunjukkan bahwa perawatan pasca-seksi caesar dengan protein whey secara signifikan meningkatkan penyembuhan luka pada sayatan kulit dan memberikan potensi penyembuhan yang signifikan pada uterus tikus. Pada hari ke-7, kelompok protein whey menunjukkan jumlah neutrofil yang rendah dan lebar jaringan parut yang lebih kecil pada sayatan kulit.²⁵ Studi lain juga membuktikan bahwa suplementasi protein secara signifikan menurunkan kadar TNF- α , IL-6, dan hs-CRP setelah 3 minggu intervensi.²⁶

2.6.2. Whey Protein pada Kanker

Kanker tetap menjadi tantangan kesehatan masyarakat dalam mengidentifikasi dan mengembangkan terapi farmakologi dan strategi diet yang ideal. Beberapa karakteristik mendasar berperan dalam perkembangan dan progresi penyakit ini, seperti peningkatan dan keberlanjutan sinyal dalam respons proliferasi, penghambatan faktor supresi yang mengatur proliferasi sel, aktivasi invasi melalui metastasis, kapasitas replikasi yang tidak terbatas dan imortalitas sel kanker, induksi angiogenesis, serta peningkatan resistensi terhadap apoptosis.⁷⁷⁻⁸¹

Penggunaan protein whey sebagai strategi diet telah banyak diterapkan di bidang onkologi. Gillis *et al.* meneliti dampak konseling nutrisi dengan suplementasi protein whey terhadap kapasitas berjalan fungsional praoperasi dan pemulihan pada pasien yang menjalani reseksi kolorektal akibat kanker. Mereka memberikan konseling dan suplementasi protein whey selama 4 minggu sebelum operasi dan dilanjutkan selama 4 minggu setelah operasi. Hasilnya menunjukkan peningkatan yang signifikan secara klinis dalam kapasitas berjalan fungsional sebelum operasi dengan suplementasi whey protein.²⁷

Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa protein whey dapat menjadi opsi terapeutik penting untuk meningkatkan status gizi, khususnya mencegah toksisitas berat pada pasien kanker kolorektal yang menjalani kemoterapi.³¹ Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis mengenai dampak suplementasi protein whey sebagai terapi adjuvan pada pasien kanker yang malnutrisi menunjukkan bahwa pada pasien kanker malnutrisi yang menjalani kemoterapi, suplementasi whey protein dapat meningkatkan berat badan, kekuatan genggam tangan, serta mengurangi toksisitas kemoterapi. Hal ini berpotensi meningkatkan efektivitas pengobatan.⁸²

Berikut merupakan beberapa subfraksi dari Whey Protein (WP) :

α -Lactalbumin (ALA)

Alfa-laktalbumin (ALA) dijelaskan dengan menarik di seluruh literatur sehubungan dengan kanker. Pada lini kanker seluler (Caco-2 dan HT-29), ALA menunjukkan kapasitas untuk menghambat pertumbuhan *in vitro* dengan cara yang bergantung pada dosis. Pada konsentrasi sekitar 10–25 $\mu\text{g/mL}$ (relatif rendah) tidak ada perubahan yang diamati dalam 3–4 hari pertama, namun pada hari ke 5, proliferasi berkurang secara signifikan. Temuan ini menunjukkan efek positif pada apoptosis dengan ALA. Dalam sel HT-29, β -1,4-galaktosiltransferase mungkin bertanggung jawab atas afinitas ALA ke permukaan sel.⁸³ Ekspresi enzim ini dalam serum diduga merupakan penanda yang sangat spesifik untuk

karsinoma ovarium. Kapasitas ALA untuk menghambat protein ini (terlibat dalam transfer galaktosa menjadi N-asetilglukosamin) telah dilaporkan sebelumnya oleh Chandrasekaran *et al.* (2001) melalui penelitian eksperimental. Baru-baru ini, Roy dkk. juga menunjukkan hasil baru dengan ALA. Para peneliti melaporkan bahwa tikus betina yang diberi ALA menunjukkan keterlambatan perkembangan tumor dibandingkan dengan tikus yang diberi kasein. Temuan utama terkait dengan penurunan jumlah, ukuran, volume, dan kejadian tumor payudara dengan indeks proliferasi yang jauh lebih rendah.⁷⁷

Human α -lactalbumin made lethal to tumor cell (HAMLET) Human α -lactalbumin made lethal to tumor cell (HAMLET) disiapkan dengan menginduksi perubahan konformasi ALA, dari keadaan terbuka ke keadaan terbuka sebagian, menggunakan asam etilendiamintetraasetat (EDTA). Struktur protein yang terbuka sebagian ini kemudian distabilkan menggunakan asam oleat yang terikat pada domain hidrofobik ALA.⁸⁴ Senyawa ini menginduksi apoptosis pada sel tumor tanpa menimbulkan efek buruk pada sel sehat. Mekanisme HAMLET, menurut Hakansson dkk. dan Kholer *et al.*, berhubungan dengan permeabilitas dengan melewati membran sel kanker, bermigrasi dari sitoplasma ke nukleus, mengganggu kromatin, dan akhirnya menyebabkan fragmentasi DNA. Mekanisme lain terlibat dalam interaksi dengan mitokondria untuk mendorong pelepasan sitokrom C dan, selanjutnya, aktivasi enzim caspases. Senyawa ini juga menunjukkan efektivitas dalam menghilangkan bakteri seperti *Streptococcus pneumoniae*.⁸⁵

Penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa HAMLET memberikan sitotoksitas pada lebih dari 50 lini sel kanker, termasuk sel kanker yang resisten terhadap apoptosis. Beberapa mekanisme sitotoksik telah dipostulatkan dengan HAMLET dan molekul serupa, namun hingga saat ini, masih belum jelas mekanisme mana yang bertanggung jawab atas sifat antikanker HAMLET. Untuk pembahasan lebih rinci mengenai mekanisme ini, lihat tinjauan komprehensif oleh Rath dkk.⁷⁷

Pada penelitian dengan model hewan coba, pemberian HAMLET 0,7 mM pada sel glioblastoma invasif, selama periode dua bulan, menyebabkan

pengurangan ukuran tumor dan, akibatnya, penurunan tekanan intrakranial, tanpa toksisitas yang terkait. Pada manusia, pemberian HAMLET topikal 0,7 mM pada papiloma selama dua bulan menyebabkan penurunan 75% dalam jumlah peserta yang dialokasikan ke kelompok intervensi. Setelah dua tahun intervensi, 83% pasien mengalami remisi total kanker dan tidak ada efek samping yang dilaporkan.⁸⁶

Bovine α -lactalbumin made lethal to tumor cell (BAMLET)

Bovine α -lactalbumin made lethal to tumor cell (BAMLET) pada dasarnya adalah senyawa yang sama dengan HAMLET tetapi menggunakan ALA sapi, bukan ALA manusia. Senyawa ini telah menunjukkan kapasitas untuk menginduksi apoptosis pada sel tumor L1210. Faktanya, BAMLET (asam oleat dikombinasikan dengan bovine ALA) memberikan hasil yang serupa dengan yang diamati dengan HAMLET. Penelitian lebih lanjut dari Permyakov *et al.* menunjukkan bahwa kompleksasi ALA sapi dengan asam oleat juga memberikan kapasitas apoptosis yang sama pada sel HEP-2.⁸⁷

Penelitian yang menyelidiki pengaruh suhu, baik pada HAMLET maupun BAMLET, lebih lanjut menegaskan bahwa tidak ada gangguan pada pembentukan spontan senyawa ini di perut manusia. Hasil ini bertentangan dengan temuan sebelumnya dalam literatur. Meskipun BAMLET menjanjikan dalam bidang ini, penelitian pada manusia masih kurang, sehingga potensi *in vivo* yang sebenarnya untuk kompleks protein ini tidak diketahui meskipun penelitian *in vitro* telah menunjukkan efek serupa dengan yang terlihat pada HAMLET. Senyawa ini mampu menyerap dan mengangkut secara efektif ke sel target untuk melakukan aktivitas lokal, namun penelitian eksperimental lebih lanjut pada manusia diperlukan untuk menarik kesimpulan yang lebih akurat dan pasti.⁸⁷

Bovine Serum Albumin (BSA)

Ada beberapa bukti yang mendukung sifat anti kanker dari bovine serum albumin (BSA). Penelitian *in vitro* yang penting oleh Laursen dkk. menunjukkan bahwa BSA dapat menghambat pertumbuhan sel MCF-7 dalam konsentrasi yang biasa ditemukan dalam serum anak sapi yang baru lahir. Selain itu, Bosselaers dkk.

mempelajari efek BSA pada sel hamster yang terpapar senyawa mutagenik (4-nitroquinoline 1-oxide). Para peneliti menyimpulkan bahwa BSA mungkin melindungi sel mamalia dari senyawa genotoksin meskipun mekanismenya tidak diketahui. Baru-baru ini, nanopartikel BSA yang dimodifikasi permukaan dipelajari menunjukkan peningkatan serapan seluler dalam sel kanker (MCF-7). Tidak jelas apakah hal ini bisa menjadi pengobatan yang mungkin untuk kanker payudara dan paru-paru di luar spekulasi belaka. Salah satu pendapat umum, meskipun pandangan salah, adalah bahwa rangkaian dipeptida dalam WP, khususnya BSA, dapat meningkatkan sintesis glutathione. Hal ini tidak terjadi, karena semua asam amino dalam protein adalah peptida terkait α , sedangkan glutathione menggunakan isopeptida terkait γ . Terlepas dari perbedaan ini, WP dapat meningkatkan sintesis glutathione karena tingginya kandungan sistein dan metionin. Peningkatan kadar glutathione telah terlibat dalam beberapa jenis kanker, yang menunjukkan peran protektif (sel sehat) dan patogen (sel kanker). Menurut Kennedy dkk., masuk akal bahwa peningkatan glutathione dari BSA pada WP hanya terjadi pada sel sehat dan tidak pada sel kanker.^{32,77,85}

Laktoferin (LF)

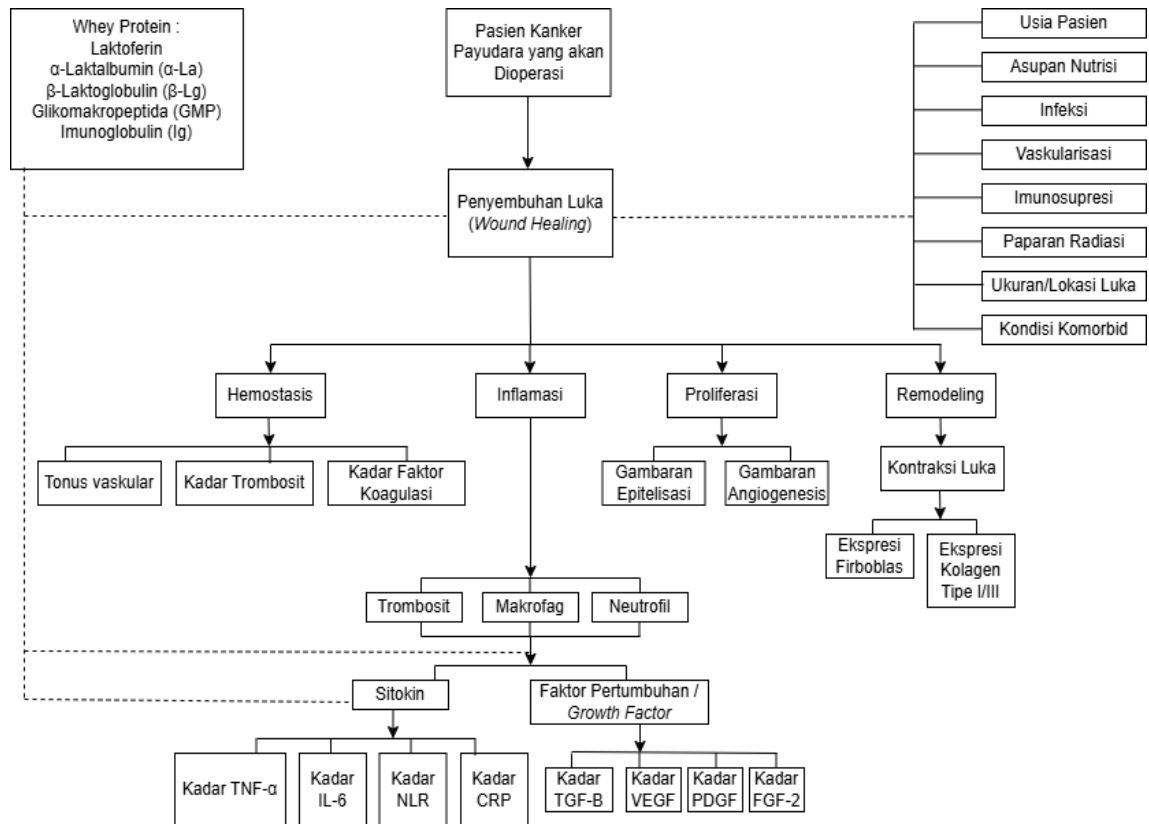
Laktoferin (LF) adalah protein siderofilik bioaktif 80 kDa dengan dua sifat pengikatan besi yang juga menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam pengobatan kanker. Penelitian *in vitro* telah menunjukkan efek positif pada melanoma, kanker payudara, kanker lambung, kanker paru-paru, limfoma, dan kanker kolorektal. Dalam sebuah penelitian oleh Tsai dkk., laktoferin dari WPC diberikan dalam lini sel HepG2 (sel dari hepatoma manusia). Para peneliti menemukan bahwa laktoferin terisolasi tidak menunjukkan efek apa pun, namun ketika diberikan bersama dengan baicalein (flavonoid sitotoksik yang biasa digunakan dalam pengobatan penyakit ini), apoptosis meningkat 13 kali lipat jika dibandingkan dengan baicalein saja. Temuan ini menunjukkan bahwa WPC yang diperkaya dengan LF mungkin merupakan bantuan yang efektif dalam pengobatan kanker.⁷⁷

Telah dibuktikan bahwa kerja LF disebabkan oleh konversinya oleh pepsin menjadi laktoferrisin (LfcinB, f 17-41) di usus. Dalam penelitian pada manusia dan

hewan, konversi LF menjadi LfcinB dan peptida lainnya terjadi di saluran pencernaan. LfcinB telah terbukti memberikan efek sitotoksik pada beberapa jenis sel kanker (Kelly, IMR-32, SK-N-DZ, SHEP-1, dan SH-SY-5Y) dengan nilai IC50 bervariasi dari 15,5 hingga 60 μ M. Model hewan menunjukkan bahwa LF menghambat fase inisiasi kanker (usus besar) atau memberikan efek penekanan pada fase pasca-inisiasi (kolon, paru-paru, esofagus, lidah, dan kandung kemih). Meskipun beberapa penelitian berusaha untuk meningkatkan sifat sitotoksin LfcinB terhadap beberapa sel kanker, penelitian pada manusia masih kurang.⁸⁸

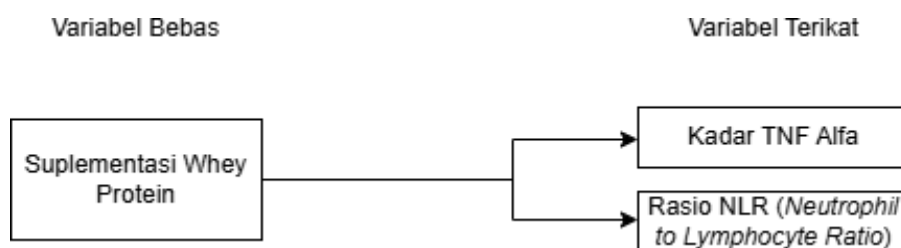
Aktivitas antikanker laktoferrisin mempunyai kemungkinan kuat berdasarkan data pada hewan dan manusia. Karena LF manusia diproduksi di dalam tubuh dan memberikan sifat kekebalan yang penting, masuk akal bahwa LF sapi yang mengandung whey dapat meniru tindakan ini. Sampai saat ini, enam mekanisme yang dilaporkan, terutama dari penelitian *in vitro* dan hewan, telah diidentifikasi yang dapat mendukung efek anti-karsinogenik LF: a) penurunan regulasi proliferasi sel; b) efek anti-angiogenik; c) apoptosis sel neoplastik; d) penekanan enzim pengaktif karsinogen; e) penghambatan metastasis, dan f) peningkatan sistem kekebalan tubuh. Untuk penjelasan rinci tentang mekanisme ini silakan lihat penelitian sebelumnya. Meskipun penelitian terbaru menunjukkan efek menguntungkan dari LF pada beberapa jenis sel kanker, penelitian pada manusia lebih lanjut diperlukan untuk memperjelas peran LF dalam pengobatan kanker.⁷⁷

2.7. Kerangka Teori



Gambar 10 Kerangka Teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 11 Kerangka Konsep

2.9. Hipotesis

2.9.1 Hipotesis Mayor

Biomarker Inflamasi pada pasien kanker payudara yang diberikan suplementasi whey protein lebih rendah dibandingkan pasien kanker payudara yang tidak diberikan suplementasi whey protein.

2.9.2 Hipotesis Minor

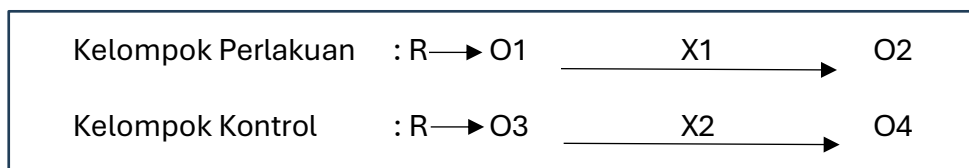
1. Kadar TNF- α lebih rendah pada pasien kanker payudara yang diberikan suplementasi Whey Protein
2. Rasio *Neutrophil to Lymphocyte* (NLR) lebih rendah pada pasien kanker payudara yang diberikan suplementasi Whey Protein

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental. Rancangan penelitian dengan two groups parallel pretest and posttest control group design. Skema rancangan penelitian adalah sebagai berikut:



Gambar 12 Skema Rancangan Penelitian

Keterangan:

- R = Randomisasi (pembagian subjek secara acak ke dalam kelompok)
- = Observasi (pengukuran variabel dependen)
 - O1 adalah pretest (pengukuran sebelum pemberian suplementasi Whey Protein)
 - O2 adalah posttest (pengukuran setelah pemberian suplementasi Whey Protein)
 - O3 adalah pretest (pengukuran sebelum pemberian suplementasi Susu isokalori)
 - O4 adalah posttest (pengukuran setelah pemberian suplementasi Susu isokalori)
- X1 = Perlakuan (treatment atau intervensi yang diberikan pada kelompok eksperimen / pemberian whey protein)
- X2 = Perlakuan (treatment atau intervensi yang diberikan pada kelompok kontrol / pemberian susu isokalori)

3.2. Populasi dan Sampel Penelitian

3.2.1. Populasi Target

Populasi target dalam penelitian ini adalah pasien kanker payudara yang direncanakan menjalani operasi.

3.2.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah semua pasien kanker payudara yang direncanakan operasi di RSUP Dr. Kariadi.

3.2.3. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah pasien kanker yang direncanakan menjalani operasi di RSUP Dr. Kariadi pada bulan Maret 2025 – Juli 2025 dan memenuhi kriteria penelitian sebagai berikut:

3.2.2.1. *Kriteria Inklusi*

- a. Usia 18 hingga 59 tahun
- b. Pasien kanker payudara
- c. Pasien yang akan menjalani operasi
- d. Mampu berkomunikasi secara verbal
- e. Mampu menerima asupan nutrisi oral
- f. Pasien setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan

3.2.2.2. *Kriteria Eksklusi*

- a. Pasien menolak untuk ikut dalam penelitian ini
- b. Pasien memiliki riwayat radioterapi sebelum operasi
- c. Pasien memiliki riwayat kelainan koagulasi darah, diabetes melitus, penyakit ginjal kronis, penyakit jantung iskemik.
- d. Pasien memiliki riwayat alergi/intoleransi terhadap susu maupun whey protein.

3.3. Besar Sampel

Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik yang variabel penelitiannya numerik dan tidak berpasangan, sehingga rumus besar sampel yang digunakan adalah sebagai berikut:

$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right)^2$$
$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{(1,645 + 0,842)1,90}{1} \right)^2$$
$$n_1 = n_2 = 25.32 \sim 25 \text{ sampel}$$

Keterangan:

- $n Z\alpha$ = tingkat kesalahan tipe 1 (α) = 5% = 1,645
- $Z\beta$ = tingkat kesalahan tipe 2 (β) = 20% = 0,842
- S = simpang baku gabungan (penghitungan rumus) = 1,90 •
- $X_1 - X_2$ = selisih minimal rerata tingkat penyembuhan luka antara pasien yang mendapatkan whey protein pra habilitasi dan kontrol yang dianggap bermakna = 1

Berdasarkan rumus diatas, didapatkan besar sampel minimal untuk tiap kelompok adalah 25 orang. Dengan memperhitungkan kemungkinan drop out, maka dipersiapkan cadangan sampel sebanyak 17% untuk setiap kelompok ($25 \times 17\% = 4,25$), sehingga total besar sampel minimal tiap kelompok menjadi 30 orang (Total = 60 orang).

3.4. Waktu dan Tempat Penelitian

- a. Tempat Penelitian : RSUP Dr. Kariadi Semarang
- b. Waktu Penelitian : Juli 2025 – September 2025.

3.5. Variabel Penelitian

3.5.1. Variabel Bebas

Suplementasi Whey Protein.

3.5.2. Variabel Terikat

Sebagai variabel terikat adalah :

- Kadar TNF- α
- Rasio Netrofil terhadap Limfosit/*Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR)

3.6. Definisi Operasional

Tabel 10 Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Skala
1	Suplementasi Whey Protein	Pemberian suplementasi whey protein 17,5 gram (3 sdt) dalam komposisi 67,5 kkal/15 gram protein per sajian, diberikan 2x sehari (pagi dan sore) selama 7 hari sebelum operasi.	Nominal
2	Kadar TNF- α	TNF- α (Tumor Necrosis Factor – alfa) merupakan sitokin proinflamasi. Pengukuran kadar TNF- α dilakukan melalui metode Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay, pada 7 hari sebelum operasi dan 24 jam setelah operasi.	Rasio
3	Rasio Neutrofil terhadap Limfosit/ <i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio</i> (NLR)	Rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR) diperoleh dari	Rasio

No	Variabel	Definisi Operasional	Skala
		hasil pembagian jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit yang diperoleh melalui tes hitung darah diferensial standar menggunakan hematology analyzer, pada 7 hari sebelum operasi dan 24 jam setelah operasi.	

3.7. Teknik Pengumpulan Data

1. Memberikan penjelasan kepada pasien mengenai tujuan, prosedur dan manfaat penelitian. Pasien ditanyakan apakah bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini. Kesediaan ikut serta dalam penelitian didokumentasikan dengan menandatangani formulir persetujuan.
2. Subjek penelitian dipilih sesuai kriteria inklusi dan eksklusi.
3. Data usia, jenis kelamin, TB, BB diambil dari rekam medis.
4. Subjek penelitian dibagi secara acak dalam dua kelompok menggunakan aplikasi website yaitu kelompok Suplementasi Whey Protein dan kelompok kontrol.
5. Kelompok suplementasi whey protein dilakukan pengambilan darah vena untuk dilanjutkan dengan pengukuran kadar TNF- α , dan NLR pada kunjungan pertama dan 24 jam setelah operasi.
6. Kelompok kontrol dilakukan pengambilan darah vena untuk dilanjutkan dengan pengukuran kadar TNF- α , dan NLR pada kunjungan pertama dan 24 jam setelah operasi.
7. Pasien kelompok suplementasi whey protein diberikan intruksi untuk mengonsumsi 1,2 – 1,5 gram whey protein/kgBB/hari selama 7 hari sebelum operasi, dan 7 hari pasca operasi.

8. Pasien kelompok kontrol tidak diberikan suplementasi whey protein baik sebelum operasi maupun setelah operasi.
9. Seluruh data dikumpulkan dan dicatat untuk dianalisis statistik.

Penilaian Kadar TNF- α

Sampel darah pasien diambil pada 7 hari sebelum operasi dan 24 jam setelah operasi. Pemeriksaan kadar TNF- α dilakukan dengan menggunakan metode *Enzyme Linked Immunosorbant Assay* (ELISA). Pemeriksaan kadar TNF- α dilakukan dengan langkah berikut atau sesuai petunjuk *manufacturer* kit assay:

Alat

1. Mikropipet (variabel 10–1000 μ L)
2. Multichannel pipet (opsional)
3. Inkubator 37°C
4. Mikropipet otomatis
5. Microplate reader (panjang gelombang 450 nm)
6. Mikrotiter plate shaker (opsional)
7. Timer

Bahan

1. Kit ELISA TNF- α (terdiri dari: plate 96-well berlapis antibodi, standar TNF- α , larutan deteksi, substrat TMB, larutan stop)
2. Sampel serum atau plasma EDTA/heparin
3. Larutan buffer (PBS atau *wash buffer* dari kit)
4. Aquadest atau air bebas ion

Persiapan Sampel

1. Pengambilan darah:

- Ambil 3–5 mL darah vena menggunakan tabung vakutainer EDTA/heparin.
- Jika menggunakan serum, gunakan tabung tanpa antikoagulan dan biarkan membeku selama 30 menit sebelum disentrifugasi.

2. Pemrosesan sampel:

- Sentrifugasi darah pada 3000 rpm selama 10–15 menit.
- Pisahkan serum atau plasma ke dalam tabung mikro dan simpan pada suhu -20°C hingga -80°C jika tidak segera diperiksa.

Persiapan Reagen

1. Keluarkan semua reagen dan biarkan mencapai suhu ruang ($20\text{--}25^{\circ}\text{C}$) sebelum digunakan.
2. Siapkan standar TNF- α :
 - Larutkan standar dalam buffer sesuai petunjuk kit.
 - Buat serial dilusi (misalnya: 1000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.2 pg/mL, dan 0 pg/mL).
3. Siapkan wash buffer dengan mencampur larutan konsentrat dengan aquadest sesuai petunjuk kit

Proses ELISA

1. Penambahan Sampel dan Standar

- Tambahkan 100 μL standar TNF- α ke sumur yang disediakan untuk kurva standar.
- Tambahkan 100 μL sampel serum/plasma ke sumur lainnya.
- Inkubasi pada suhu 37°C selama 60–90 menit (waktu tergantung spesifikasi kit).

2. Pencucian (Washing Step)

- Buang cairan dari plate.
- Cuci sumur dengan 300 μL wash buffer sebanyak 3–5 kali.
- Tepuk-tepuk plate pada tisu penyerap untuk menghilangkan sisa cairan.

3. Penambahan Larutan Deteksi (Antibodi Sekunder dengan Enzim HRP)

- Tambahkan 100 μL larutan deteksi ke setiap sumur.
- Inkubasi pada 37°C selama 30–60 menit.
- Ulangi langkah pencucian seperti sebelumnya.

4. Penambahan Substrat TMB

- Tambahkan 100 μL larutan substrat TMB ke setiap sumur.
- Inkubasi pada suhu ruang selama 10–20 menit dalam kondisi gelap hingga warna biru muncul.

5. Penambahan Stop Solution

- Tambahkan 50–100 μL larutan stop (asam sulfat 1N atau larutan dari kit) untuk menghentikan reaksi (warna berubah menjadi kuning).

Pembacaan dan Interpretasi Hasil

1. Pembacaan Absorbansi

- Gunakan microplate reader dengan panjang gelombang 450 nm.

2. Perhitungan Konsentrasi TNF- α

- Buat kurva standar menggunakan nilai absorbansi vs. konsentrasi TNF- α .
- Gunakan persamaan regresi linier atau kurva logaritmik untuk menentukan kadar TNF- α dalam sampel.

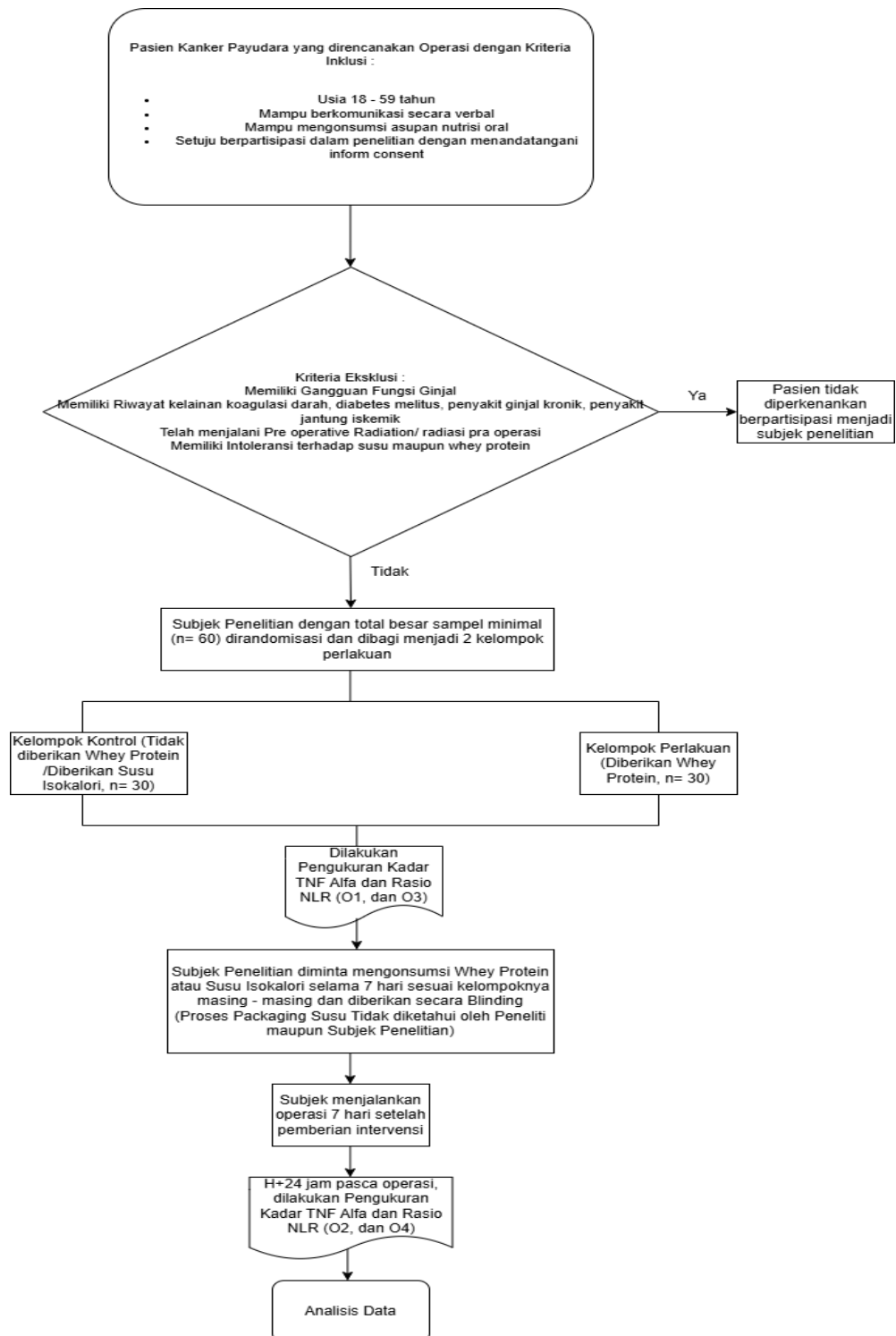
3. Interpretasi Hasil

- Kadar TNF- α normal: 1–20 pg/mL (*bisa bervariasi tergantung metode dan populasi pasien*).
- Kadar TNF- α meningkat (>20 pg/mL): menunjukkan kemungkinan adanya penyakit inflamasi (*sepsis, arthritis reumatoid*), infeksi berat, penyakit autoimun, atau kanker.

Penilaian Rasio NLR

1. Siapkan tabung EDTA berlabel sesuai identitas pasien.
2. Lakukan antisepsis pada area vena cubiti dengan alkohol 70%.
3. Ambil 2–3 mL darah vena menggunakan spuit atau vacutainer.
4. Lepaskan jarum, lalu masukkan darah ke dalam tabung EDTA secara perlahan.
5. Campurkan darah dengan EDTA dengan membolak-balik tabung 8–10 kali (jangan dikocok keras agar tidak terjadi hemolisis).
6. Simpan sampel pada suhu 15–25°C dan lakukan pemeriksaan dalam waktu 2–4 jam setelah pengambilan.
7. Kalibrasi hematology analyzer sebelum digunakan (jika diperlukan).
8. Pastikan alat dalam kondisi siap pakai dan telah melewati kontrol kualitas.
9. Pilih mode pemeriksaan hitung jenis leukosit, yaitu LDC (Leukocyte Differential Count).
10. Hematology Analyzer akan menghitung total leukosit serta diferensiasi leukosit (neutrofil, limfosit, monosit, eosinofil, dan basofil).
11. Masukkan tabung sampel ke dalam tempat pemeriksaan hematology analyzer.
12. Tekan tombol "Start" untuk memulai analisis.
13. Tunggu hasil keluar dalam bentuk cetakan atau tampilan digital.
14. Rasio NLR didapatkan dari perbandingan jumlah neutrofil terhadap limfosit dalam satuan (*sel/ μ L*).

3.8. Alur Penelitian



Gambar 13 Alur Penelitian

3.9. Analisis Data

Data kadar TNF- α diuji menggunakan *Shapiro–Wilk test* untuk memastikan distribusi datanya. Hasil uji menunjukkan bahwa seluruh data, baik sebelum (pre), sesudah (post), maupun selisih (post–pre) pengukuran TNF- α , memiliki nilai $p > 0,05$. Hal ini menandakan bahwa data berdistribusi normal pada kedua kelompok, sehingga analisis dapat dilanjutkan menggunakan uji *Paired t-test* untuk perbandingan dalam kelompok dan *Independent t-test* untuk perbandingan antar kelompok. Untuk memperjelas hasil pengukuran yang diperoleh, Tabel 13 berikut menyajikan data deskriptif kadar TNF- α pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sebelum dan sesudah intervensi.

Data NLR juga dianalisis menggunakan *Shapiro–Wilk test* untuk menentukan distribusi datanya. Hasil uji menunjukkan bahwa sebagian besar data berdistribusi tidak normal ($p < 0,05$), terutama pada pengukuran NLR sebelum dan sesudah intervensi. Berdasarkan hasil tersebut, analisis dilanjutkan menggunakan uji nonparametrik *Mann–Whitney* untuk membandingkan perbedaan antar kelompok, serta *Wilcoxon Signed Rank test* atau *Paired t-test* (sesuai distribusi) untuk menganalisis perbedaan dalam kelompok. Hasil analisis tersebut dirangkum dalam tabel berikut.

Uji hipotesis yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis bivariat menggunakan metode uji hipotesis komparatif pada 2 kelompok tidak berpasangan dengan skala pengukuran numerik yaitu uji T tidak berpasangan jika distribusi data normal, atau dengan uji *Mann Whitney* jika distribusi data tidak normal untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Analisis untuk mengetahui perbedaan dalam kelompok menggunakan uji T berpasangan jika distribusi data normal, atau dengan Uji *Wilcoxon-Rank* untuk distribusi data tidak normal. Perbedaan bermakna jika nilai $p < 0,05$. Analisis data menggunakan program SPSS.

3.10. Etika Penelitian

Penelitian telah mendapatkan ethical clearance dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RSUP Dr. Kariadi No. 16463/EC/KEPK-RSDK/2025.

Calon subjek penelitian akan diberi penjelasan mengenai penelitian yang dilakukan, tujuan, manfaat, protokol penelitian dan efek samping yang dapat terjadi. Calon subjek berhak menolak keikutsertaan tanpa ada konsekuensi dan tetap mendapatkan pelayanan kesehatan yang sesuai dengan Protap untuk penyakit yang diderita. Subjek berhak untuk keluar dari penelitian atas dasar keinginannya sendiri.

Calon subjek yang setuju untuk diikutsertakan dalam penelitian akan diminta persetujuan tertulis (informed consent), contoh inform consent terlampir.

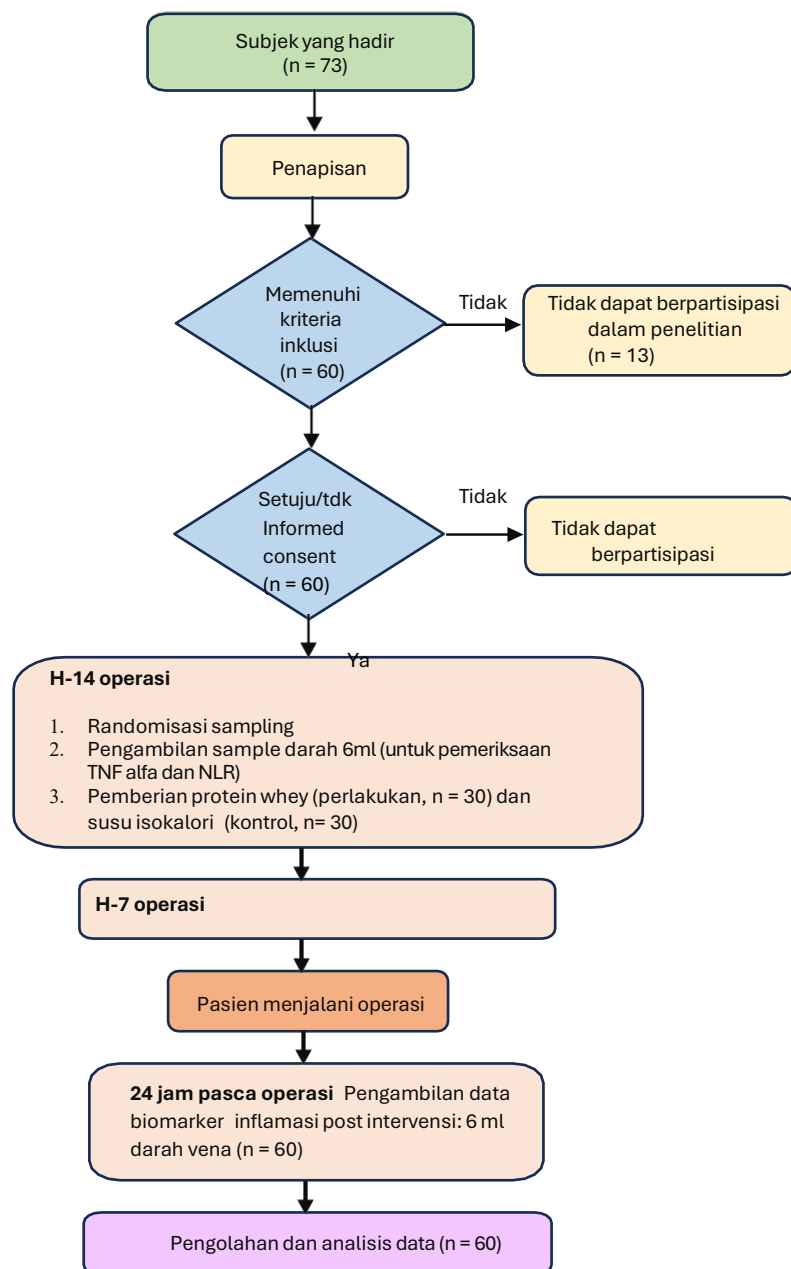
Identitas pribadi seluruh subjek penelitian akan dirahasiakan dan tidak akan dipublikasikan tanpa sepersetujuan subjek penelitian.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1. Karakteristik Data

Penelitian dilakukan terhadap 60 subjek penelitian yang terbagi dalam 2 kelompok (kelompok kontrol dan kelompok perlakuan).



Gambar 14 Alur pemilihan sampel penelitian

Total 73 calon subjek penelitian dengan diagnosis Kanker Payudara yang hadir di Poli Kasuari RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sebanyak 13 calon subjek dieksklusi. Sehingga jumlah subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia berpartisipasi dalam penelitian berjumlah 60 subjek penelitian. Jumlah sampel penelitian total sebesar 60 subjek penelitian, yang dibagi menjadi 2 kelompok, terdiri dari:

- 1) Kelompok perlakuan (kelompok subjek yang diberikan suplementasi whey protein 17,5 gram (3 sdt) dalam komposisi 67,5 kkal/15 gram protein per sajian, diberikan 2x sehari (pagi dan sore) selama 7 hari sebelum operasi); dan
- 2) Kelompok kontrol (kelompok subjek yang diberikan susu isokalori (Susu Fullcream Indoprima) takaran 2x 15 gram (2,5 sdt) dalam komposisi 75 kkal/3,5 gram protein per sajian, diberikan 2x sehari (pagi dan sore) selama 7 hari sebelum operasi.

Setelah seluruh subjek penelitian menjalani pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar TNF- α dan NLR pada dua waktu pengukuran, yaitu 14 hari sebelum operasi dan 24 jam setelah operasi, dilakukan analisis karakteristik dasar responden untuk memastikan kesetaraan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Deskripsi karakteristik subjek penelitian disajikan pada tabel berikut.

Tabel 11 Data Deskriptif Pasien

Variabel	Frek.	%	Mean $\pm$ SD	Median (min – max)
Kelompok				
Perlakuan	30	50,0		
Kontrol	30	50,0		
Usia			47,57 $\pm$ 8,74	48 (24 – 59)
IMT			25,08 $\pm$ 5,23	24,3 (14,6 – 39,1)
Optek				
MRM	28	46,7		
BCS	11	18,3		
Wide eksisi	17	28,3		
Insisi biopsi	4	6,7		

Berdasarkan data Tabel 11, distribusi karakteristik dasar menunjukkan bahwa subjek penelitian terdiri atas 60 responden yang terbagi secara seimbang antara kelompok perlakuan dan kontrol (masing-masing 50%). Rerata usia peserta adalah $47,57 \pm 8,74$ tahun dengan rentang 24 hingga 59 tahun, sedangkan nilai Indeks Massa Tubuh (IMT) berada pada kategori normal hingga overweight dengan rata-rata $25,08 \pm 5,23$. Jenis tindakan operasi yang paling banyak dilakukan adalah Modified Radical Mastectomy (MRM) sebesar 46,7%, diikuti oleh Wide Eksisi (28,3%), Breast Conserving Surgery (BCS) sebesar 18,3%, dan Insisi Biopsi sebesar 6,7%. Temuan ini menunjukkan bahwa distribusi karakteristik dasar pasien relatif seimbang dan mewakili variasi jenis tindakan operasi yang umum dilakukan pada pasien kanker payudara.

Memastikan kesetaraan karakteristik antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, dilakukan analisis komparatif menggunakan uji statistik yang sesuai untuk setiap variabel. Hasil uji perbandingan karakteristik kedua kelompok disajikan pada Tabel 12 berikut.

Tabel 12 karakteristik berdasarkan kelompok perlakuan dan kontrol

Variabel	Kelompok		p
	Perlakuan	Kontrol	
Usia	$46,33 \pm 9,42$	$48,80 \pm 7,98$	0,374 [§]
IMT	24,05 (14,6 – 39,1)	24,35 (17,5 – 36,5)	0,363 [‡]
Optek			
MRM	13 (46,4%)	15 (53,6%)	0,961 [€]
BCS	6 (54,5%)	5 (45,5%)	
Wide eksisi	9 (52,9%)	8 (47,1%)	
Insisi biopsi	2 (50%)	2 (50%)	

Keterangan : [§] Independent t; [‡] Mann-Whitney; [€] Chi-Square

Interpretasi hasil menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada seluruh variabel yang diuji. Rerata usia antara kelompok perlakuan ($46,33 \pm 9,42$ tahun) dan kontrol ($48,80 \pm 7,98$ tahun) menunjukkan nilai $p = 0,278$, yang berarti tidak ada perbedaan signifikan secara statistik. Demikian pula, nilai IMT tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok (median 24,05 vs. 24,35; $p = 0,363$).

Jenis tindakan operasi (MRM, BCS, Wide Eksisi, dan Insisi Biopsi) juga tidak berbeda secara signifikan antara kelompok perlakuan dan kontrol ($p = 0,961$), yang menandakan bahwa distribusi jenis tindakan operasi relatif seimbang di antara kedua kelompok. Dengan demikian, hasil ini menunjukkan bahwa karakteristik dasar subjek penelitian dalam kedua kelompok adalah homogen, sehingga dapat disimpulkan perbedaan kadar TNF- α dan rasio NLR yang ditemukan pada tahap selanjutnya lebih mungkin disebabkan oleh efek perlakuan (intervensi), bukan oleh perbedaan karakteristik dasar atau faktor perancu lainnya.

4.2. Hasil Pemeriksaan Kadar TNF- α

Analisis kadar TNF- α dilakukan untuk menilai respon inflamasi sistemik pasien kanker payudara pascaoperasi, baik pada kelompok perlakuan yang menerima suplementasi whey protein maupun kelompok kontrol yang hanya memperoleh diet standar rumah sakit. TNF- α merupakan salah satu sitokin proinflamasi utama yang dilepaskan oleh makrofag dan sel imun lainnya sebagai respons terhadap kerusakan jaringan akibat pembedahan. Sebelum dilakukan analisis perbedaan, data kadar TNF- α diuji menggunakan *Shapiro–Wilk test* untuk memastikan distribusi datanya. Hasil uji menunjukkan bahwa seluruh data, baik sebelum (pre), sesudah (post), maupun selisih (post–pre) pengukuran TNF- α , memiliki nilai $p > 0,05$. Hal ini menandakan bahwa data berdistribusi normal pada kedua kelompok, sehingga analisis dapat dilanjutkan menggunakan uji *Paired t-test* untuk perbandingan dalam kelompok dan *Independent t-test* untuk perbandingan antar kelompok. Untuk memperjelas hasil pengukuran yang diperoleh, Tabel 13 berikut menyajikan data deskriptif kadar TNF- α pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol sebelum dan sesudah intervensi.

Tabel 13 Data deskriptif dan normalitas TNF- α

TNF- α	Kelompok	Mean $\pm$ SD	Median (min – max)	p [£]
Pre	Perlakuan	5,42 $\pm$ 2,25	5,55 (2,17 – 10,79)	0,233*
	Kontrol	6,11 $\pm$ 2,75	6,16 (0,02 – 10,79)	0,451*
Post	Perlakuan	9,17 $\pm$ 2,03	9,26 (5,18 – 13,82)	0,926*
	Kontrol	9,35 $\pm$ 2,26	9,19 (3,97 – 13,97)	0,970*
Selisih	Perlakuan	3,75 $\pm$ 2,41	3,84 (-0,71 – 8,32)	0,406*
	Kontrol	3,24 $\pm$ 1,90	2,90 (0,00 – 6,95)	0,500*

Keterangan : * Normal ($p > 0,05$); [£] Shapiro-wilk

Hasil uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro-wilk* didapatkan pada TNF- α pre, TNF- α post dan selisih TNF- α berdistribusi normal, sehingga untuk selanjutnya uji beda tidak berpasangan dilakukan dengan menggunakan uji *Independent-t*, dan pada selisih TNF- α perlakuan dan kontrol berdistribusi normal sehingga uji beda berpasangan menggunakan uji *Paired-t*. Hasil pengujian perbedaan kadar TNF- α disajikan pada Tabel 14.

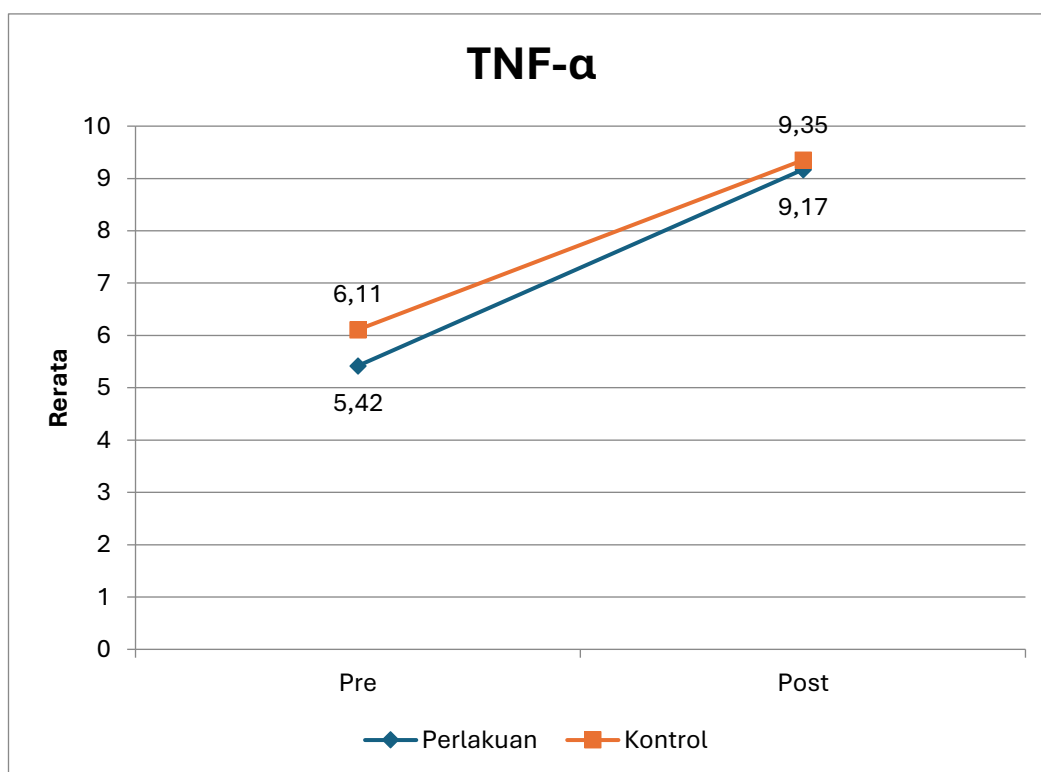
Tabel 14 Perbedaan TNF- α

TNF- α	Kelompok		P
	Perlakuan	Kontrol	
Pre	5,42 $\pm$ 2,25	6,11 $\pm$ 2,75	0,293 [§]
Post	9,17 $\pm$ 2,03	9,35 $\pm$ 2,26	0,750 [§]
P	<0,001 ^{¶*}	<0,001 ^{¶*}	
Selisih	3,75 $\pm$ 2,41	3,24 $\pm$ 1,90	0,364 [§]

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$); [§] Independent t; [¶] Paired t

Hasil analisis perbedaan kadar TNF- α menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan, uji beda berpasangan antara kadar TNF- α sebelum dan sesudah intervensi menghasilkan nilai $p < 0,001$ ($p < 0,05$), yang mengindikasikan adanya perbedaan yang bermakna secara statistik. Demikian pula, pada kelompok kontrol, diperoleh nilai $p < 0,001$ ($p < 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa terjadi perubahan signifikan antara nilai TNF- α pre dan post intervensi. Sementara itu,

hasil uji beda tidak berpasangan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol menunjukkan bahwa pada kadar TNF- α pra-intervensi, nilai $p = 0,293$ ($p > 0,05$); pada kadar pascaintervensi, nilai $p = 0,750$ ($p > 0,05$); dan pada selisih perubahan TNF- α , nilai $p = 0,364$ ($p > 0,05$). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok perlakuan dan kontrol baik sebelum maupun sesudah intervensi namun terdapat *trend* penurunan kadar TNF- α post operasi pada kelompok yang diberikan suplementasi whey protein meskipun tidak ditemukan perbedaan penurunan yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok yang diberikan suplementasi whey protein. Hal tersebut menunjukkan bahwa hasil penelitian ini tidak bermakna secara statistik (*statistically insignificant*) namun bermakna secara klinis (*clinically significant*). Visualisasi hasil perbandingan kadar TNF- α antar kelompok ditampilkan pada Gambar 15, yang menunjukkan pola perubahan TNF- α berdasarkan kelompok perlakuan dan kontrol.



Gambar 15 Grafik TNF- α berdasarkan kelompok perlakuan dan kontrol

4.3. Hasil Pemeriksaan Rasio NLR

Rasio Neutrophil-to-Lymphocyte (NLR) merupakan salah satu parameter hematologis sederhana yang mencerminkan keseimbangan antara aktivasi inflamasi sistemik (neutrofil) dan respon imun adaptif (limfosit). Peningkatan NLR telah banyak dilaporkan berhubungan dengan derajat inflamasi, stres fisiologis, dan prognosis pasien kanker payudara, khususnya setelah tindakan pembedahan. Oleh karena itu, pengukuran NLR pada penelitian ini digunakan untuk mengevaluasi sejauh mana suplementasi whey protein dapat memodulasi respon inflamasi sistemik pasca operasi.

Data NLR juga dianalisis menggunakan *Shapiro-Wilk test* untuk menentukan distribusi datanya. Hasil uji menunjukkan bahwa sebagian besar data berdistribusi tidak normal ($p < 0,05$), terutama pada pengukuran NLR sebelum dan sesudah intervensi. Berdasarkan hasil tersebut, analisis dilanjutkan menggunakan uji nonparametrik *Mann-Whitney* untuk membandingkan perbedaan antar kelompok, serta *Wilcoxon Signed Rank test* atau *Paired t-test* (sesuai distribusi) untuk menganalisis perbedaan dalam kelompok. Hasil analisis tersebut dirangkum dalam tabel berikut.

Tabel 15 Data deskriptif dan normalitas NLR

NLR	Kelompok	Mean $\pm$ SD	Median (min – max)	p [£]
Pre	Perlakuan	3,45 $\pm$ 2,85	2,45 (0,80 – 15,70)	<0,001
	Kontrol	2,38 $\pm$ 1,16	2,30 (0,20 – 4,80)	0,411*
Post	Perlakuan	3,95 $\pm$ 2,59	3,15 (0,60 – 9,70)	0,023
	Kontrol	5,68 $\pm$ 6,05	3,40 (0,80 – 28,00)	<0,001
Selisih	Perlakuan	0,50 $\pm$ 2,95	0,00 (-6,20 – 6,60)	0,306*
	Kontrol	3,30 $\pm$ 6,08	1,05 (-2,60 – 26,70)	<0,001

Keterangan : * Normal ($p > 0,05$); [£] Shapiro-wilk

Hasil uji normalitas dengan menggunakan uji *Shapiro-wilk*, didapatkan pada NLR pre, NLR post dan selisih NLR berdistribusi tidak normal, sehingga untuk selanjutnya uji beda tidak berpasangan dilakukan dengan menggunakan uji

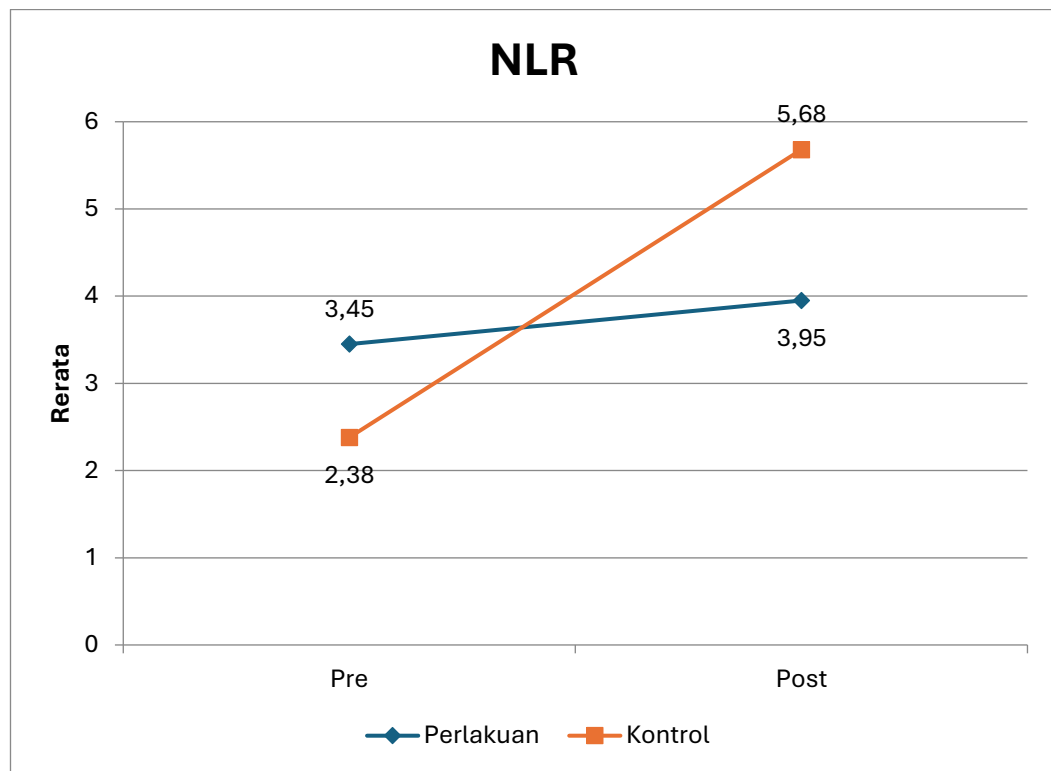
Mann-Whitney, dan pada selisih NLR perlakuan berdistribusi normal sehingga uji beda berpasangan menggunakan uji Paired-t dan pada selisih NLR kontrol berdistribusi tidak normal sehingga uji beda berpasangan menggunakan uji Wilcoxon sebagaimana dirangkum dalam tabel 16.

Tabel 16 Perbedaan NLR

NLR	Kelompok		P
	Perlakuan	Kontrol	
Pre	2,45 (0,80 – 15,70)	2,30 (0,20 – 4,80)	0,143 [‡]
Post	3,15 (0,60 – 9,70)	3,40 (0,80 – 28,00)	0,605 [‡]
P	0,358 [¶]	0,001 ^{†*}	
Selisih	0,00 (-6,20 – 6,60)	1,05 (-2,60 – 26,70)	0,046 ^{‡*}

Keterangan : * Signifikan ($p < 0,05$); [‡] Mann-Whitney; [¶] Paired t; [†] Wilcoxon

Hasil analisis perbedaan nilai NLR menunjukkan bahwa pada kelompok perlakuan, uji beda berpasangan antara nilai NLR sebelum dan sesudah intervensi menghasilkan nilai $p = 0,358$ ($p > 0,05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Sebaliknya, pada kelompok kontrol, diperoleh nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$), yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara nilai NLR pre dan post intervensi. Selanjutnya, hasil uji beda tidak berpasangan antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol menunjukkan bahwa pada NLR pra-intervensi nilai $p = 0,143$ ($p > 0,05$), pada NLR pascaintervensi nilai $p = 0,605$ ($p > 0,05$), dan pada selisih NLR nilai $p = 0,046$ ($p < 0,05$). Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok sebelum dan sesudah intervensi, namun terdapat perbedaan bermakna pada perubahan nilai (selisih) NLR antara kelompok perlakuan dan kontrol. Visualisasi perbandingan nilai NLR antar kelompok disajikan pada Gambar 16, yang menggambarkan pola perubahan NLR berdasarkan kelompok perlakuan dan kontrol.



Gambar 16 Grafik NLR berdasarkan kelompok perlakuan dan kontrol

Hasil analisis terhadap kedua parameter inflamasi, yaitu TNF- α dan NLR, menunjukkan pola respon yang berbeda antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. TNF- α mengalami peningkatan yang serupa pada kedua kelompok sebagai respons inflamasi fisiologis terhadap tindakan pembedahan, sedangkan NLR menunjukkan perbedaan signifikan yang menandakan adanya efek modulasi dari suplementasi whey protein. Untuk memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai perbandingan hasil uji statistik kedua parameter tersebut, ringkasan hasil analisis TNF- α dan NLR disajikan pada Tabel berikut.

Tabel 17 Ringkasan Analisis Statistik TNF- α dan NLR

Variabel	Jenis Uji	Perlakuan	Kontrol	Perbandingan	Kesimpulan
TNF-α	Paired t-test	p < 0,001 (↑ signifikan)	p < 0,001 (↑ signifikan)	p = 0,364 (tidak signifikan)	Peningkatan serupa antar kelompok. Namun terdapat <i>trend</i> penekanan Kadar TNF- α pada kelompok Whey Protein dibandingkan kelompok kontrol
NLR	Wilcoxon / Paired t-test	p = 0,358 (tidak signifikan)	p = 0,001 (↑ signifikan)	p = 0,046 (signifikan)	Whey protein menekan peningkatan NLR

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa operasi kanker payudara menimbulkan respon inflamasi sistemik yang ditandai dengan peningkatan kadar TNF- α dan NLR. Pemberian suplementasi whey protein tidak memberikan penurunan signifikan terhadap TNF- α , tetapi mampu menstabilkan rasio NLR, yang menandakan efek imunomodulator dan antiinflamasi sistemik yang protektif. Efek ini kemungkinan disebabkan oleh peningkatan kapasitas antioksidan tubuh melalui sintesis *glutathione* serta penekanan aktivasi neutrofil

yang berlebihan. Temuan ini mendukung peran whey protein sebagai suplementasi nutrisi perioperatif yang potensial dalam strategi Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) pada pasien kanker payudara. Secara klinis, stabilitas rasio NLR pada kelompok perlakuan dapat diartikan sebagai respon inflamasi yang lebih terkontrol, yang secara teoritis berhubungan dengan penyembuhan luka yang lebih optimal, stres oksidatif yang lebih rendah, dan risiko komplikasi inflamasi pascaoperasi yang lebih kecil.

BAB V

PEMBAHASAN

5.1. Karakteristik Data Penelitian

Penelitian ini melibatkan total 60 pasien dengan diagnosis kanker payudara yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia berpartisipasi secara penuh. Rekrutmen dilakukan di Poli Kasuari RSUP Dr. Kariadi Semarang selama periode pengumpulan data. Dari 73 calon peserta yang diseleksi, sebanyak 13 orang dieksklusi karena tidak memenuhi kriteria penelitian, memiliki komorbid diabetes melitus, penyakit jantung, subek meninggal sebelum operasi atau tidak bersedia mengikuti seluruh tahapan intervensi. Dengan demikian, jumlah akhir subjek yang diikutsertakan dalam penelitian ini sebanyak 60 orang, yang kemudian dibagi secara seimbang ke dalam dua kelompok, yaitu kelompok perlakuan sebanyak 30 pasien dan kelompok kontrol dengan jumlah yang sama.

Kelompok perlakuan mendapatkan suplementasi whey protein sebanyak 17,5 gram per sajian (setara 3 sendok teh) dengan kandungan energi 67,5 kkal dan 15 gram protein, diberikan dua kali sehari pada pagi dan sore selama tujuh hari sebelum operasi. Sementara itu, kelompok kontrol memperoleh susu isokalori (Susu Fullcream Indoprima) sebanyak 15 gram per sajian (setara 2,5 sendok teh) dengan kandungan energi 75 kkal dan 3,5 gram protein, juga diberikan dua kali sehari dalam periode yang sama. Asupan energi antara kedua kelompok dijaga tetap seimbang untuk mencegah bias akibat perbedaan total kalori, namun jumlah protein yang diterima berbeda secara bermakna. Kelompok perlakuan dengan asupan protein lebih tinggi diharapkan mengalami peningkatan kapasitas metabolik dan modulasi inflamasi yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol.

Suplementasi whey protein memiliki peran penting dalam proses penyembuhan luka dan pengendalian inflamasi. Kandungan asam amino esensial, terutama leusin dan sistein, berfungsi sebagai prekursor glutathione yang meningkatkan status antioksidan tubuh. Beberapa studi melaporkan bahwa

pemberian whey protein dapat menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, serta mempercepat proses proliferasi jaringan dengan meningkatkan deposisi kolagen dan angiogenesis.^{25,35} Hasil-hasil tersebut mendasari hipotesis bahwa intervensi ini dapat memperbaiki respons inflamasi dan mempercepat pemulihan pascaoperasi pada pasien kanker payudara. Seluruh subjek menjalani pemeriksaan darah dua kali, yakni 14 hari sebelum operasi dan 24 jam pascaoperasi, untuk mengukur kadar Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) dan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR). TNF- α merupakan sitokin proinflamasi yang dilepaskan segera setelah terjadi trauma jaringan dan berperan penting pada fase inflamasi awal penyembuhan luka.^{18,19} Sementara itu, NLR mencerminkan keseimbangan antara sistem imun bawaan dan adaptif, dan sering digunakan sebagai indikator inflamasi sistemik serta prediktor komplikasi pascaoperasi.^{20–22,45}

Analisis terhadap karakteristik dasar subjek menunjukkan bahwa variabel usia, indeks massa tubuh (IMT), dan operasi teknik (optek) tidak berbeda signifikan antar kelompok. Homogenitas ketiga variabel ini penting karena memastikan bahwa kedua kelompok memiliki kondisi dasar yang setara sebelum pemberian intervensi. Dengan demikian, perbedaan hasil yang diperoleh pada pemeriksaan TNF- α dan NLR lebih mungkin disebabkan oleh efek suplementasi whey protein, bukan oleh perbedaan karakteristik awal pasien. Homogenitas IMT juga menegaskan bahwa status gizi dasar peserta relatif seragam, sementara kesetaraan variabel optek menunjukkan bahwa kompleksitas tindakan pembedahan yang dilakukan tidak memengaruhi perbedaan respons inflamasi antar kelompok. Penelitian ini dirancang dengan mengacu pada prinsip *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS), yang menekankan optimalisasi status nutrisi praoperatif untuk mempercepat pemulihan dan menurunkan risiko komplikasi.^{4–9,12} Pemberian suplementasi whey protein selama tujuh hari sebelum operasi merupakan bagian dari upaya meningkatkan kesiapan metabolik pasien dan mengurangi respons inflamasi akut setelah pembedahan. Dengan pengendalian variabel yang ketat, termasuk kesetaraan asupan energi, lama intervensi, serta waktu pengambilan sampel darah, desain penelitian ini dapat dianggap memiliki validitas internal yang

kuat untuk menilai efek suplementasi whey protein terhadap modulasi inflamasi sistemik pada pasien kanker payudara yang menjalani tindakan operatif.

5.2. Pengaruh Suplementasi Whey Protein terhadap Kadar TNF- α

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar TNF- α meningkat secara signifikan pada kedua kelompok setelah operasi (kelompok perlakuan: $p < 0,001$; kelompok kontrol: $p < 0,001$), namun tidak terdapat perbedaan bermakna dalam besaran peningkatan antara kelompok yang mendapat suplementasi whey protein dengan kelompok kontrol (selisih TNF- α , $p = 0,364$). Temuan ini mengindikasikan bahwa respons inflamasi akut yang dimediasi oleh TNF- α merupakan respons fisiologis normal terhadap trauma bedah yang tidak dapat sepenuhnya ditekan oleh suplementasi whey protein dalam dosis dan durasi yang diberikan pada penelitian ini. Pola peningkatan serupa juga dilaporkan oleh Borstel *et al.*, di mana kadar TNF- α mencapai puncak pada hari operasi dan mulai menurun pada hari-hari berikutnya.⁷⁰

TNF- α adalah sitokin proinflamasi primer yang diproduksi oleh makrofag, sel endotel, dan fibroblas sebagai respons terhadap kerusakan jaringan. Dalam konteks penyembuhan luka pascaoperasi, TNF- α memiliki peran dual: pada fase awal (24-48 jam pascatrauma), peningkatan TNF- α diperlukan untuk inisiasi fase inflamasi, rekrutmen leukosit ke area luka, dan aktivasi jalur signaling yang memicu proliferasi sel serta angiogenesis.^{18,19} Ritsu *et al.* melaporkan bahwa TNF- α terdeteksi segera setelah luka terbentuk, meningkat dalam beberapa jam pertama, mencapai puncak pada hari pertama, kemudian menurun ke tingkat basal.¹⁸ Lebih lanjut, penelitian Borstel *et al.* pada pasien bedah jantung juga menunjukkan bahwa kadar serum TNF- α mencapai tingkat maksimum pada hari operasi.⁷⁰

Pada penelitian ini, pengukuran TNF- α dilakukan 7 hari sebelum operasi (baseline) dan 24 jam setelah operasi. Peningkatan kadar TNF- α yang signifikan pada kedua kelompok mencerminkan aktivasi sistem imun innate sebagai respons terhadap tissue injury akibat prosedur pembedahan. Kelompok perlakuan menunjukkan peningkatan dari $5,42 \pm 2,25$ pg/mL menjadi $9,17 \pm 2,03$ pg/mL

(selisih $3,75 \pm 2,41$ pg/mL), sementara kelompok kontrol meningkat dari $6,11 \pm 2,75$ pg/mL menjadi $9,35 \pm 2,26$ pg/mL (selisih $3,24 \pm 1,90$ pg/mL). Meskipun secara numerik kelompok kontrol menunjukkan peningkatan yang sedikit lebih rendah, perbedaan ini tidak mencapai signifikansi statistik ($p=0,364$).

Tidak adanya efek signifikan suplementasi whey protein terhadap penekanan TNF- α dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme. Pertama, pengukuran dilakukan pada saat kadar TNF- α berada pada fase puncak fisiologis (18–24 jam pascaoperasi), sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 1 bahwa kadar TNF- α meningkat segera setelah terjadi luka, mencapai puncak pada 12–24 jam pertama, kemudian menurun perlahan hingga 72 jam berikutnya.^{18, 19} Kondisi ini menunjukkan bahwa waktu pengambilan sampel berada pada peak plasma concentration yang mencerminkan respons inflamasi akut yang bersifat fisiologis, sehingga perbedaan akibat modulasi whey protein menjadi sulit terdeteksi.

Selain itu, studi sebelumnya menyatakan bahwa variasi profil TNF- α pada pasien trauma tanpa infeksi, yang menunjukkan peningkatan hingga 48 jam pertama diikuti penurunan bertahap. Temuan ini memperkuat bahwa respons TNF- α bersifat sementara dan sangat dipengaruhi oleh waktu pengukuran.⁷¹ Adapun mekanisme selanjutnya yaitu fenomena transient peak TNF- α yang dapat menyebabkan variabilitas kadar yang tinggi antarindividu. Dengan waktu paruh biologis yang relatif singkat (sekitar 15–30 menit), perbedaan kecil dalam waktu pengambilan darah terhadap momen puncak inflamasi dapat menghasilkan variasi hasil yang cukup besar. Pengukuran kadar TNF- α yang dilakukan hanya pada satu titik waktu (24 jam pascaoperasi) dapat dianggap terlalu dini untuk menilai efektivitas modulasi whey protein, karena sitokin ini memiliki fluktuasi cepat dan mencapai puncak fisiologis dalam 12–24 jam pertama. Ketiadaan pengukuran serial (misalnya 6, 24, 48, dan 72 jam pascaoperasi) membatasi kemampuan penelitian ini untuk menggambarkan dinamika lengkap respons inflamasi yang sebenarnya.²⁹

Selanjutnya, efek whey protein kemungkinan lebih menonjol pada fase resolusi inflamasi (hari ke-3 hingga ke-7), ketika sitokin antiinflamasi seperti IL-10 mulai berperan. Whey protein meningkatkan sintesis glutathione dan menekan

aktivasi neutrofil, namun mekanisme ini baru terlihat setelah fase inflamasi akut terlewati. Selain itu, kompleksitas peran TNF- α dalam kanker payudara juga dapat menjadi faktor yang menutupi efek suplementasi. TNF- α tidak hanya berperan sebagai mediator inflamasi, tetapi juga dapat bersifat ganda, yaitu pro-tumor atau antitumor, tergantung pada mikro-lingkungan jaringan.^{62-64,66-68} Dinamika tersebut dapat mempengaruhi kadar sistemik TNF- α sehingga efek whey protein tidak tampak signifikan secara statistik.

Di sisi lain, TNF- α juga dapat menginduksi apoptosis sel tumor dan menghambat proliferasi sel kanker payudara ER-positif.⁶⁴ Dalam konteks pascaoperasi, peningkatan TNF- α yang diamati mungkin mencerminkan dua komponen, yakni respons terhadap trauma bedah dan respons terhadap residu mikroskopik sel tumor atau tumor-associated macrophages yang masih berada di sirkulasi. Whey protein, melalui komponen imunomodulatornya, mungkin lebih berperan dalam mengatur keseimbangan respons imun jangka panjang daripada menekan burst inflamasi akut. Meskipun demikian, beberapa penelitian menunjukkan potensi whey protein dalam menurunkan sitokin proinflamasi.

Penelitian oleh Adler *et al.* melaporkan penurunan signifikan IL-13 dan IL-12p70 pada individu lansia yang mengonsumsi 35 g whey protein isolate selama 3 minggu, meskipun TNF- α tidak menunjukkan perubahan signifikan.³³ Hashemilar *et al* juga menunjukkan bahwa suplementasi whey protein selama 3 minggu dapat menurunkan kadar TNF- α , IL-6, dan hs-CRP pada pasien stroke iskemik akut.²⁶ Perbedaan hasil ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan populasi (lansia sehat vs pasien stroke vs pasien kanker pascaoperasi), durasi intervensi, dan timing pengukuran. Di sisi lain, penelitian pada model hewan memberikan hasil yang lebih konsisten. Wang *et al.* menunjukkan bahwa tikus yang diberi whey peptide pascaseksio sesarea memiliki jumlah neutrofil yang lebih rendah dan inflammatory response yang lebih terkontrol pada hari ke-7.²⁵ Yamani dan Fakiha melaporkan bahwa formulasi yang mengandung whey protein dapat mengurangi durasi fase inflamasi dan mempercepat transisi ke fase proliferasi.²⁴ Perbedaan hasil antara studi hewan dan manusia menunjukkan kompleksitas translasi temuan

eksperimental ke konteks klinis, terutama pada pasien dengan kondisi patologi seperti kanker.

Implikasi klinis dari temuan ini adalah bahwa suplementasi whey protein pada dosis dan durasi yang digunakan dalam penelitian ini tidak mengganggu respons inflamasi fisiologis yang diperlukan untuk inisiasi penyembuhan luka. Hal ini penting karena penekanan TNF- α yang berlebihan pada fase akut justru dapat menghambat rekrutmen sel imun, mengganggu angiogenesis, dan memperlambat penyembuhan.¹⁸ Sebaliknya, tidak adanya peningkatan TNF- α yang berlebihan pada kelompok whey protein (meskipun tidak berbeda signifikan) dapat mengindikasikan efek stabilisasi atau "buffering" terhadap respons inflamasi yang ekstrem, yang mungkin lebih jelas terlihat pada pengukuran yang lebih lanjut atau pada subgrup pasien dengan risiko tinggi komplikasi inflamasi.

Temuan ini juga sejalan dengan konsep protokol *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS), yang tidak bertujuan untuk mengeliminasi respons inflamasi pascaoperasi, melainkan mengoptimalkan respons fisiologis tubuh agar pemulihan berlangsung lebih cepat tanpa komplikasi.^{12,16} Suplementasi nutrisi dalam protokol ERAS, termasuk whey protein, lebih berfokus pada pencegahan katabolisme, mempertahankan massa otot, dan mendukung sintesis protein untuk penyembuhan jaringan.¹⁷ Penelitian lebih lanjut diperlukan dengan pengukuran serial TNF- α pada multiple time points (24 jam, 48 jam, hari ke-5, dan hari ke-7) untuk memahami kinetika lengkap respons TNF- α dan menentukan window optimal dimana whey protein dapat memberikan efek modulasi yang signifikan. Selain itu, pengukuran panel sitokin yang lebih lengkap, termasuk IL-6, IL-10, IL-1 β , dan TGF- β , dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif tentang balance antara respons proinflamasi dan antiinflamasi yang dimodulasi oleh whey protein.

5.3. Pengaruh Suplementasi Whey Protein terhadap Rasio NLR

Berbeda dengan temuan pada TNF- α , hasil penelitian ini menunjukkan bahwa suplementasi whey protein memberikan efek signifikan terhadap stabilisasi rasio *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) pascaoperasi. Pada kelompok

kontrol, NLR meningkat secara signifikan dari median 2,30 (0,20-4,80) menjadi 3,40 (0,80-28,00) dengan $p=0,001$, sementara pada kelompok perlakuan, NLR tetap stabil dengan median 2,45 (0,80-15,70) menjadi 3,15 (0,60-9,70) dengan $p=0,358$. Analisis perbandingan selisih NLR antara kedua kelompok menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p=0,046$), mengindikasikan bahwa whey protein mampu menekan peningkatan NLR yang berlebihan pascaoperasi. NLR merupakan biomarker hematologis sederhana yang mencerminkan keseimbangan antara imunitas innate (neutrofil) dan imunitas adaptif (limfosit). Peningkatan NLR menunjukkan adanya aktivasi neutrofil yang berlebihan relatif terhadap limfosit, yang berhubungan dengan inflamasi sistemik, stres fisiologis, dan prognosis yang lebih buruk pada berbagai kondisi patologis termasuk kanker.^{20,21,45} Corbeau *et al.* dalam tinjauan sistematis melaporkan bahwa NLR yang tinggi berhubungan dengan overall survival dan disease-free survival yang buruk pada pasien kanker payudara.²³ Jadoon *et al.* juga menunjukkan korelasi signifikan antara NLR dengan gambaran klinis, patologis, dan outcome penyakit pada kanker payudara invasif.⁴⁵

Dalam konteks pembedahan, peningkatan NLR mencerminkan respons stres bedah yang ditandai dengan pelepasan kortisol dan katekolamin, yang menyebabkan demarginasi neutrofil dari dinding pembuluh darah dan redistribusi limfosit ke jaringan limfoid. Bakırcı *et al.* melaporkan bahwa durasi operasi seksio sesarea berkorelasi positif dengan peningkatan NLR pascaoperasi.²⁰ Delgado-Miguel *et al.* menunjukkan bahwa NLR pada saat admission merupakan prediktor yang paling menjanjikan untuk perkembangan *surgical site infection* (SSI), dengan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan reaktan fase akut lainnya seperti leukosit, neutrofil, dan CRP.²² Stabilisasi NLR pada kelompok yang mendapat suplementasi whey protein dalam penelitian ini menunjukkan beberapa implikasi mekanistik yang penting. Pertama, whey protein kemungkinan besar bekerja melalui peningkatan sintesis *glutathione intraseluler*, yang merupakan antioksidan utama tubuh. *Glutathione* berperan dalam menetralkan *reactive oxygen species* (ROS) yang diproduksi oleh neutrofil teraktivasi melalui proses respiratory burst.^{23,24} Dengan menurunkan stres oksidatif, whey protein dapat mengurangi

kebutuhan rekrutmen neutrofil yang berlebihan ke area inflamasi, sehingga mencegah peningkatan NLR yang ekstrem.

Kedua, whey protein mengandung komponen bioaktif seperti laktoferrin yang memiliki efek imunomodulator. Laktoferrin dapat menghambat aktivasi neutrofil berlebihan dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi seperti IL-8 yang merupakan chemoattractant kuat untuk neutrofil.^{77,88} Selain itu, laktoferrin juga dapat meningkatkan proliferasi dan fungsi limfosit T, sehingga mempertahankan rasio yang lebih seimbang antara neutrofil dan limfosit.⁸⁸ Ketiga, *α-lactalbumin* dan kompleks HAMLET/BAMLET dalam whey protein memiliki efek imunomodulator yang dapat mengatur respons inflamasi. Komponen-komponen ini telah terbukti dapat menginduksi apoptosis selektif pada sel tumor tanpa menimbulkan efek pada sel sehat, serta memodulasi aktivitas sistem imun innate dan adaptif.^{77,84–87} Keempat, suplementasi protein yang adekuat mencegah katabolisme protein otot yang berlebihan pascaoperasi. Dalam kondisi stres bedah tanpa asupan protein yang cukup, tubuh akan memobilisasi protein otot untuk glukoneogenesis dan sintesis protein fase akut, yang dapat menyebabkan limfopenia relatif.¹⁷ Dengan menyediakan substrat protein eksogen, whey protein dapat mempertahankan jumlah limfosit dalam sirkulasi, sehingga mencegah peningkatan NLR.

Temuan ini sejalan dengan penelitian Wang *et al.* yang menunjukkan bahwa tikus yang diberi whey peptide pascaseksio sesarea memiliki jumlah neutrofil yang lebih rendah pada hari ke-7, dan Sagliyan *et al.* yang melaporkan resolusi reaksi inflamasi yang lebih cepat pada kelompok yang diberi diet diperkaya whey protein.^{25,35} Pada konteks klinis manusia, meskipun penelitian spesifik tentang efek whey protein terhadap NLR pascaoperasi masih terbatas, beberapa studi menunjukkan potensi yang menjanjikan. Yeung *et al.* melaporkan perbaikan parameter inflamasi pada pasien kanker lanjut yang mendapat suplementasi whey protein selama 8 minggu, meskipun NLR tidak diukur secara spesifik.³⁶ Implikasi klinis dari stabilisasi NLR sangat penting dalam konteks pemulihan pascaoperasi. Zhao *et al.* menunjukkan bahwa NLR yang tinggi berhubungan dengan wound

healing yang buruk pada pasien *diabetic foot ulcer* yang menjalani pembedahan.²¹ Johan *et al.* juga melaporkan bahwa NLR yang lebih tinggi berhubungan dengan delayed wound healing pada fraktur tibia terbuka.⁷³

Dalam konteks kanker payudara, nilai NLR yang lebih rendah dan stabil mencerminkan respons inflamasi yang lebih terkontrol, yang secara teoritis berkaitan dengan beberapa aspek fisiologis penting. Pertama, penyembuhan luka yang lebih optimal, karena aktivasi neutrofil yang berlebihan dapat menimbulkan kerusakan jaringan di sekitar luka melalui pelepasan protease dan *reactive oxygen species* (ROS). Stabilisasi NLR menunjukkan bahwa aktivitas neutrofil tetap berada dalam batas fisiologis yang mendukung proses penyembuhan tanpa menimbulkan kerusakan jaringan tambahan.^{18,20} Kedua, risiko infeksi luka operasi yang lebih rendah. Walaupun neutrofil memiliki peran utama dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi, aktivasi yang berlebihan dan berlangsung lama dapat mengganggu proses penyembuhan luka. NLR yang stabil menunjukkan keseimbangan antara aktivitas imun protektif dan proses regeneratif jaringan, yang optimal dalam mencegah infeksi tanpa menghambat pemulihan.²² Ketiga, tingkat stres oksidatif yang lebih rendah. Peningkatan NLR umumnya mencerminkan tingginya aktivitas neutrofil, yang berhubungan dengan produksi ROS dalam jumlah besar. Stabilisasi NLR mengindikasikan bahwa kapasitas antioksidan endogen, seperti glutathione, mampu menyeimbangkan produksi ROS, sehingga mengurangi kerusakan oksidatif terhadap jaringan pascaoperasi.^{23,35} Keempat, prognosis jangka panjang yang lebih baik. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa NLR yang tinggi berhubungan dengan angka kekambuhan dan kelangsungan hidup yang lebih buruk pada pasien kanker payudara. Walaupun penelitian ini tidak secara langsung mengevaluasi luaran jangka panjang, stabilisasi NLR pascaoperasi dapat dipandang sebagai indikator prognostik yang menguntungkan.^{23,45,72}

Perbedaan signifikan yang ditemukan pada NLR namun tidak pada TNF- α menunjukkan bahwa whey protein kemungkinan memberikan pengaruh yang lebih kuat pada tingkat sistemik (imunitas seluler) dibandingkan tingkat molekuler spesifik (sitokin tunggal). Hal ini dapat dijelaskan karena NLR merupakan indikator

integratif yang merefleksikan hasil akhir dari berbagai jalur inflamasi, termasuk aktivasi neutrofil, apoptosis limfosit, redistribusi sel imun, serta modulasi oleh beragam sitokin seperti IL-6, IL-8, dan G-CSF, tidak hanya TNF- α semata. Sebaliknya, TNF- α merupakan mediator tunggal yang berperan spesifik dalam tahap awal kaskade inflamasi dan cenderung kurang sensitif terhadap modulasi nutrisi pada fase akut. Temuan tersebut memperkuat konsep bahwa setiap biomarker memiliki sensitivitas dan dinamika temporal yang berbeda dalam merepresentasikan respons inflamasi. TNF- α merupakan mediator awal yang kadarnya meningkat dalam hitungan jam dan mencapai puncak dalam 24–48 jam pascaoperasi, sedangkan NLR mencerminkan perubahan yang lebih lambat dalam komposisi sel imun, yang dapat memerlukan beberapa hari untuk mencapai keadaan stabil. Oleh karena itu, intervensi nutrisi seperti suplementasi whey protein lebih mungkin memengaruhi respons inflamasi yang bersifat lebih lanjut dan berkelanjutan, sebagaimana tercermin pada perubahan NLR, dibandingkan respons akut yang sangat cepat seperti lonjakan kadar TNF- α .

Dalam kerangka protokol *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) pada pembedahan kanker payudara, stabilisasi NLR oleh whey protein menunjukkan potensi sebagai strategi nutrisi perioperatif yang efektif. Arsalani-Zadeh *et al.* (2011) menekankan pentingnya optimalisasi status metabolik dan imunologis melalui nutrisi praoperasi serta penghindaran puasa perioperatif dalam mendukung pemulihan pasien bedah payudara.⁷⁶ Penelitian oleh Wahab *et al.* juga melaporkan bahwa penerapan protokol ERAS yang dimodifikasi pada operasi kanker payudara berhubungan dengan penurunan lama rawat inap dan tingkat komplikasi yang lebih rendah.¹¹ Integrasi suplementasi whey protein ke dalam protokol ERAS berpotensi memberikan manfaat tambahan melalui modulasi respons inflamasi sistemik, sebagaimana tercermin dari stabilitas nilai NLR pascaoperasi. Meskipun demikian, beberapa keterbatasan perlu diperhatikan dalam menafsirkan hasil penelitian ini. NLR merupakan penanda nonspesifik yang dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk stres fisiologis, infeksi, penggunaan kortikosteroid, serta kondisi medis lain yang mendasari. Walaupun kriteria eksklusi telah disusun secara ketat, variasi individual terhadap stres pembedahan tidak dapat sepenuhnya dieliminasi. Rentang

nilai NLR yang luas, khususnya pada kelompok kontrol pascaoperasi (0,80–28,00), juga menunjukkan adanya heterogenitas respons inflamasi antarindividu. Variasi ini kemungkinan berkaitan dengan perbedaan dalam intensitas trauma pembedahan (mastektomi versus lumpektomi), durasi operasi, kehilangan darah, dan faktor-faktor individual lainnya.

Selain itu, pengukuran NLR hanya dilakukan pada satu titik waktu pascaoperasi (24 jam), sehingga dinamika perubahan nilai NLR sepanjang fase pemulihan belum dapat diidentifikasi secara menyeluruh. Pengukuran serial pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 pascaoperasi akan memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai pola temporal respons inflamasi serta durasi efek protektif whey protein. Di sisi lain, meskipun stabilisasi NLR menunjukkan efek imunomodulator yang menjanjikan, penelitian ini belum mengevaluasi luaran klinis objektif seperti skor penyembuhan luka, insidensi infeksi luka operasi, maupun lama rawat inap. Oleh karena itu, signifikansi klinis dari perubahan laboratorium ini masih memerlukan validasi melalui penelitian lanjutan. Terlepas dari berbagai keterbatasan tersebut, temuan stabilisasi NLR akibat suplementasi whey protein memberikan bukti awal yang relevan dan menjanjikan. Hal ini membuka peluang penelitian lebih lanjut dengan desain yang lebih kuat dan komprehensif, termasuk pengukuran luaran klinis, analisis efektivitas biaya, serta identifikasi subkelompok pasien yang paling mendapatkan manfaat, seperti pasien dengan NLR dasar tinggi, stadium lanjut, atau risiko komplikasi yang meningkat.

5.4. Korelasi TNF- α dan NLR dalam Proses Penyembuhan Luka

Hasil penelitian ini menunjukkan pola respons yang berbeda antara TNF- α dan NLR terhadap suplementasi whey protein pascaoperasi kanker payudara. Sementara TNF- α meningkat secara signifikan pada kedua kelompok tanpa perbedaan bermakna antar kelompok, NLR menunjukkan stabilisasi pada kelompok perlakuan dibandingkan peningkatan signifikan pada kelompok kontrol. Perbedaan pola respons ini mencerminkan kompleksitas cascade inflamasi dalam proses penyembuhan luka dan peran diferensial kedua biomarker dalam menilai respons inflamasi sistemik. Meskipun TNF- α dan NLR merupakan marker

inflamasi, namun keduanya mencerminkan aspek yang berbeda dari respons imun pascaoperasi. TNF- α adalah sitokin proinflamasi yang berperan sebagai early mediator dalam cascade inflamasi, diproduksi secara lokal di area luka oleh makrofag, neutrofil, dan sel endotel dalam hitungan jam setelah trauma.^{18,19} Sebaliknya, NLR merupakan systemic marker yang mencerminkan perubahan dalam komposisi leukosit sirkulasi sebagai respons terhadap stres fisiologis dan hormonal yang lebih luas, termasuk aktivasi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) dan pelepasan kortisol serta katekolamin.²⁰

Dalam fase hemostasis dan inflamasi dini (0–72 jam pascatrauma), TNF- α berperan krusial dalam mengaktifkan sel endotel dan meningkatkan permeabilitas vaskular untuk memfasilitasi ekstravasasi leukosit, menstimulasi ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1 dan VCAM-1 yang memediasi proses rolling dan adhesi neutrofil pada endotel, menginduksi produksi kemokin seperti IL-8 yang merekrut neutrofil ke area luka, serta mengaktifkan fibroblas untuk memproduksi matriks ekstraseluler.^{18,59–61} Peningkatan TNF- α yang diamati pada penelitian ini (dari ~5-6 pg/mL menjadi ~9 pg/mL pada 24 jam pascaoperasi) konsisten dengan kinetic profile yang dilaporkan dalam literatur, dimana puncak TNF- α terjadi dalam 24-48 jam pertama.^{18,70,71} Tidak adanya perbedaan signifikan pada peningkatan TNF- α antara kelompok perlakuan dan kontrol menunjukkan bahwa respons inflamasi akut yang dimediasi TNF- α tidak dihambat oleh whey protein. Hal ini sebenarnya menguntungkan dari perspektif penyembuhan luka, karena supresi TNF- α yang berlebihan pada fase akut dapat mengganggu proses fisiologis yang esensial. Penelitian oleh Ritsu *et al.* menunjukkan bahwa TNF- α knockout mice mengalami delayed wound healing dengan penurunan rekrutmen makrofag dan gangguan transisi dari fase inflamasi ke fase proliferasi.¹⁸ Demikian pula, blocking TNF- α dengan antibodi monoklonal pada fase akut menghambat angiogenesis dan deposisi kolagen, yang mengakibatkan wound healing yang suboptimal.

Sebaliknya, NLR mencerminkan respons sistemik yang lebih kompleks dan multifaktorial. Peningkatan NLR pascaoperasi terjadi akibat kombinasi beberapa mekanisme, yaitu neutrofilia yang disebabkan oleh demarginasi neutrofil dari

endotel vaskular akibat stimulasi kortisol dan epinefrin, pelepasan neutrofil imatur dari sumsum tulang yang diinduksi oleh G-CSF, limfopenia relatif akibat redistribusi limfosit ke jaringan limfoid serta apoptosis limfosit yang dipicu oleh kortisol, dan aktivasi neutrofil yang berkepanjangan dengan apoptosis yang tertunda (delayed apoptosis).^{20,21} Dalam penelitian ini, kelompok kontrol menunjukkan peningkatan NLR dari median 2,30 menjadi 3,40 ($p=0,001$), mencerminkan dysregulation dari balance neutrofil-limfosit, sementara kelompok perlakuan mempertahankan stabilitas relatif (median 2,45 menjadi 3,15, $p=0,358$).

Korelasi antara TNF- α dan NLR dalam konteks penyembuhan luka dapat dipahami melalui beberapa mekanisme yang saling terkait. Pertama, TNF- α merupakan salah satu mediator yang menginduksi produksi G-CSF oleh sel stroma sumsum tulang, yang kemudian meningkatkan granulopoiesis dan mobilisasi neutrofil ke sirkulasi.⁴² Namun, dalam penelitian ini, meskipun peningkatan TNF- α serupa pada kedua kelompok, peningkatan NLR hanya signifikan pada kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa whey protein kemungkinan bekerja pada level downstream dari TNF- α , yaitu pada tahap mobilisasi dan aktivasi neutrofil, bukan pada produksi TNF- α itu sendiri.

Kedua, whey protein kemungkinan memodulasi respons terhadap stres bedah melalui peningkatan kapasitas antioksidan. Neutrofil yang teraktivasi menghasilkan reactive oxygen species (ROS) melalui NADPH oxidase dalam proses yang disebut respiratory burst. ROS berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan sekitar dan memperpanjang fase inflamasi.^{23,24} Whey protein, melalui peningkatan sintesis glutathione intraseluler, dapat menetralkan ROS dan mengurangi oxidative stress-induced activation neutrofil yang berlebihan. Sagliyan *et al.* menunjukkan bahwa tikus yang diberi diet diperkaya whey protein memiliki kadar MDA (malondialdehyde, marker peroksidasi lipid) yang lebih rendah dan aktivitas GSH-Px (glutathione peroxidase) yang lebih stabil, mengindikasikan penurunan stres oksidatif.³⁵

Ketiga, komponen bioaktif whey protein seperti laktoferrin dan α -lactalbumin memiliki efek imunomodulator yang dapat mengatur balance antara

respons proinflamasi dan antiinflamasi. Laktoferrin telah terbukti dapat menghambat produksi IL-8 oleh sel epitel dan endotel, sehingga mengurangi kemotaksis neutrofil.^{77,88} Selain itu, laktoferrin juga dapat meningkatkan proliferasi dan aktivasi limfosit T melalui binding pada reseptor spesifik, sehingga mencegah limfopenia yang berlebihan.⁸⁸ Kompleks HAMLET/BAMLET juga telah dilaporkan memiliki efek imunomodulator dengan meningkatkan produksi IL-10 (sitokin antiinflamasi) dan menurunkan IL-6 serta IL-8.⁷⁷

Keempat, suplementasi protein yang adekuat mencegah proteolysis otot dan limfopenia yang diinduksi oleh katabolisme. Dalam kondisi stres bedah tanpa asupan protein yang cukup, tubuh akan memobilisasi asam amino dari otot skeletal untuk glukoneogenesis, sintesis protein fase akut, dan produksi glutamine untuk sel imun.¹⁷ Proses ini dapat menyebabkan atrofi limfoid dan penurunan produksi limfosit baru. Whey protein, dengan profil asam amino yang lengkap dan bioavailabilitas tinggi, dapat memenuhi kebutuhan substrat tanpa harus mengorbankan jaringan limfoid, sehingga mempertahankan jumlah limfosit dalam sirkulasi dan mencegah peningkatan NLR yang berlebihan.

Perbedaan sensitivitas TNF- α dan NLR terhadap modulasi whey protein juga dapat dijelaskan dari perspektif temporal dan mekanistik. TNF- α merupakan acute phase reactant dengan half-life yang sangat pendek (15-30 menit dalam sirkulasi), sehingga kadarnya mencerminkan rate of production pada saat pengukuran.¹⁸ Pelepasan TNF- α pada 24 jam pascaoperasi merupakan respons yang sangat cepat dan masif terhadap trauma bedah, yang sulit untuk dimodulasi oleh intervensi nutrisi jangka pendek. Sebaliknya, NLR mencerminkan perubahan dalam komposisi sel yang memerlukan waktu lebih lama untuk terjadi (granulopoiesis memerlukan 7-10 hari, limfopoiesis 14-21 hari), sehingga lebih responsif terhadap intervensi nutrisi yang diberikan selama 7 hari pre-operasi dan dilanjutkan pascaoperasi. Dalam konteks penyembuhan luka, korelasi antara kedua biomarker ini memiliki implikasi klinis yang penting. Yusuf (2022) dalam review tentang peran TNF- α dalam wound healing menekankan bahwa keberadaan TNF- α yang adekuat pada fase awal (24-48 jam) penting untuk inisiasi cascade penyembuhan,

tetapi persistensi TNF- α yang tinggi melewati fase akut dapat menyebabkan chronic inflammation dan delayed healing.¹⁹ Demikian pula, NLR yang tinggi dan persisten berhubungan dengan wound healing yang buruk, sebagaimana ditunjukkan oleh Zhao *et al.* pada pasien diabetic foot ulcer dan Johan *et al.* pada pasien fraktur tibia terbuka.^{21,73}

Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa whey protein tidak menghambat respons TNF- α yang diperlukan untuk inisiasi penyembuhan pada fase akut, tetapi mampu menstabilkan NLR yang mencerminkan kontrol respons inflamasi sistemik yang lebih baik. Pola respons ini optimal untuk penyembuhan luka, karena memungkinkan fase inflamasi berjalan normal tanpa berkembang menjadi inflamasi yang berlebihan dan berkepanjangan. Studi oleh Wang *et al.* mendukung konsep ini dengan menunjukkan bahwa tikus yang diberi whey peptide pascaseksio sesarea memiliki inflammatory response yang lebih terkontrol pada hari ke-7, dengan jumlah neutrofil yang lebih rendah, deposisi kolagen yang lebih terorganisir, dan lebar scar yang lebih kecil, meskipun fase inflamasi awal (24-48 jam) tidak berbeda signifikan dari kontrol.²⁵ Wang *et al.* juga melaporkan bahwa compound protein (yang mengandung whey) dapat menurunkan kadar IL-6 dan IL-8 (sitokin proinflamasi) sambil meningkatkan IL-10 (sitokin antiinflamasi) pada fase proliferasi, menunjukkan transisi yang lebih baik dari fase inflamasi ke fase proliferasi.²⁸

Dalam model penyembuhan luka, fase inflamasi yang optimal berlangsung selama 2-3 hari, diikuti oleh transisi ke fase proliferasi (hari ke-3 hingga minggu ke-3) dan kemudian fase remodeling (minggu ke-3 hingga bulan/tahun).⁵⁹⁻⁶¹ TNF- α yang meningkat pada hari pertama adalah bagian normal dari fase inflamasi, sedangkan NLR yang stabil menunjukkan bahwa respons inflamasi tidak berlebihan dan tubuh siap untuk transisi ke fase proliferasi. Yamani dan Fakiha menunjukkan bahwa formulasi yang mengandung whey protein dapat mengurangi durasi fase inflamasi dan mempercepat kontraksi luka pada tikus, dengan temuan makroskopik menunjukkan wound contraction yang signifikan lebih cepat pada hari ke-7.²⁴

Korelasi TNF- α dan NLR juga perlu dipahami dalam konteks spesifik kanker payudara. Pada kanker payudara, lingkungan tumor sudah bersifat proinflamasi kronis sebelum operasi, dengan peningkatan infiltrasi tumor-associated macrophages (TAM), neutrofil, dan pelepasan sitokin seperti TNF- α , IL-6, dan VEGF.^{42,44,46} Beberapa studi menunjukkan bahwa pasien kanker payudara memiliki baseline NLR yang lebih tinggi dibandingkan individu sehat, dan NLR yang tinggi berkorelasi dengan stadium lanjut, keterlibatan limfonodi, dan prognosis yang buruk.^{45,72} Dalam penelitian ini, baseline TNF- α pada kedua kelompok (5,42-6,11 pg/mL) berada pada rentang yang sedikit lebih tinggi dari nilai normal (1-20 pg/mL), mencerminkan inflamasi terkait tumor yang sudah ada sebelum operasi.⁴² Baseline NLR (median 2,30-2,45) juga berada pada rentang borderline elevated, mengingat nilai normal NLR umumnya <2,0.^{20,45} Operasi kemudian memberikan "second hit" berupa trauma bedah yang memicu lonjakan tambahan pada kedua marker. Whey protein, dengan efek antioksidan dan imunomodulatornya, kemungkinan dapat menumpulkan respons terhadap "second hit" ini, terutama pada level sistemik yang tercermin pada NLR.

Implikasi klinis dari temuan ini adalah bahwa kombinasi pengukuran TNF- α dan NLR dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif tentang status inflamasi pascaoperasi dibandingkan pengukuran single marker. TNF- α dapat digunakan untuk memastikan bahwa respons inflamasi akut berlangsung normal (tidak terlalu rendah yang menandakan immunosupresi, atau terlalu tinggi yang menandakan excessive inflammation), sementara NLR dapat digunakan untuk monitoring respons inflamasi sistemik jangka pendek hingga menengah dan prediksi outcome seperti wound healing dan risiko komplikasi. Dalam protokol *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS), monitoring biomarker inflamasi dapat menjadi tool yang berguna untuk personalized perioperative care.

5.5. Mekanisme Whey Protein dalam Modulasi Biomarker Inflamasi

Whey protein merupakan produk susu yang mengandung serum milk proteins dengan berbagai komponen bioaktif yang memiliki efek pleiotropik terhadap sistem imun dan respons inflamasi. Mekanisme kerja whey protein dalam modulasi biomarker inflamasi, khususnya NLR sebagaimana ditunjukkan dalam penelitian ini, dapat dijelaskan melalui sejumlah jalur molekuler dan seluler yang saling berhubungan. Salah satu mekanisme utama yang paling banyak diteliti adalah peningkatan sintesis glutathione (GSH) intraseluler dan efek antioksidan yang ditimbulkannya. Glutathione merupakan antioksidan endogen utama tubuh, berupa tripeptida *γ-glutamyl-cysteinyl-glycine* yang berfungsi sebagai scavenger bagi *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). Whey protein kaya akan *cysteine* dan *methionine* (dua asam amino yang mengandung sulfur dan berperan sebagai prekursor sintesis GSH).

Meskipun struktur *peptide bond* dalam protein bersifat *α-peptide* sedangkan GSH menggunakan *γ-peptide bond*, sehingga dipeptida dalam whey protein tidak dapat langsung dikonversi menjadi GSH. Peningkatan ketersediaan *cysteine* melalui konsumsi whey protein berperan penting karena asam amino ini merupakan rate-limiting factor dalam sintesis GSH. Studi oleh Ögünç *et al.* menunjukkan bahwa suplementasi whey selama tiga minggu meningkatkan sintesis GSH dan pertahanan antioksidan seluler pada model tikus, sedangkan penelitian oleh Sagliyan *et al.* menemukan bahwa diet yang diperkaya whey protein menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan menstabilkan aktivitas *glutathione peroxidase* (GSH-Px), yang menunjukkan penurunan stres oksidatif.^{34, 35} Peningkatan GSH dapat menstabilkan NLR dengan mengurangi aktivasi neutrofil berlebihan melalui netralisasi ROS yang diproduksi oleh NADPH oxidase, serta melindungi limfosit dari apoptosis yang diinduksi oleh stres oksidatif.

Selain efek antioksidan, komponen bioaktif lain yang penting dalam whey protein adalah laktoferrin (LF). LF merupakan suatu glikoprotein dengan berat molekul 80 kDa yang memiliki kemampuan mengikat besi dan berbagai efek biologis, termasuk antimikroba, antiinflamasi, dan imunomodulator. Dalam saluran

pencernaan, *laktoferrin* dapat diubah menjadi *lactoferricin* (LfcinB) yang memiliki aktivitas biologis lebih kuat. Mekanisme antiinflamasi *laktoferrin* meliputi penghambatan produksi IL-8, penurunan ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1 dan VCAM-1 pada sel endotel sehingga menurunkan extravasation neutrofil, penetralan endotoksin dan penghambatan aktivasi jalur TLR4, serta modulasi aktivitas makrofag dari fenotip M1 yang proinflamasi menjadi M2 yang bersifat reparatif.

Laktoferrin juga diketahui meningkatkan proliferasi limfosit T melalui reseptor spesifik serta meningkatkan produksi IL-2 dan IFN- γ yang penting bagi fungsi sel Th1. Efek ganda berupa penekanan aktivitas neutrofil dan stimulasi limfosit ini dapat menjelaskan stabilisasi NLR yang ditemukan dalam penelitian. Selain itu, laktoferrin memiliki aktivitas antikanker melalui penghambatan proliferasi sel, induksi apoptosis, penghambatan angiogenesis, dan pencegahan metastasis. Walaupun penelitian ini tidak secara langsung menilai efek antikanker, aktivitas laktoferrin terhadap sel tumor residual atau inflamasi terkait tumor dapat berkontribusi terhadap modulasi inflamasi sistemik.

Komponen lain yang berperan penting adalah α -lactalbumin (ALA), yang pada konsentrasi tertentu dapat menghambat pertumbuhan sel kanker in vitro melalui induksi apoptosis. Kompleks Human A-Lactalbumin Made Lethal to Tumor cells (HAMLET) dan Bovine A-Lactalbumin Made Lethal to Tumor cells (BAMLET) terbentuk ketika ALA berikatan dengan asam oleat setelah mengalami perubahan konformasi. Kompleks ini mampu menginduksi apoptosis selektif pada berbagai lini sel kanker tanpa menimbulkan toksisitas pada sel normal. Mekanismenya mencakup penetrasi membran sel kanker, gangguan struktur kromatin, fragmentasi DNA, interaksi dengan mitokondria yang memicu pelepasan sitokrom C dan aktivasi kaspase, serta induksi autofagi. Selain efek antikanker, HAMLET/BAMLET juga menunjukkan efek imunomodulator dengan menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan IL-8 serta meningkatkan IL-10 yang bersifat antiinflamasi. Pembentukan kompleks ini secara

alami telah dikonfirmasi terjadi di lambung setelah konsumsi whey protein, menunjukkan relevansi biologisnya pada manusia.

Bovine serum albumin (BSA), salah satu komponen lain whey protein, juga memiliki efek biologis protektif. BSA dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara MCF-7, melindungi sel dari senyawa genotoksik, dan meningkatkan cellular uptake ketika dimodifikasi menjadi nanopartikel. Kandungan cysteine dan methionine yang tinggi dalam BSA turut menyediakan substrat untuk sintesis GSH de novo, yang memperkuat efek antioksidan whey protein secara keseluruhan.

Whey protein juga berperan penting dalam mencegah katabolisme protein dan menjaga fungsi imun.

Dalam kondisi stres bedah, tubuh mengalami resistensi insulin, hiperglikemia, peningkatan glukoneogenesis, serta proteolisis otot untuk menyediakan substrat bagi sintesis protein fase akut. Kekurangan asupan protein eksogen dapat menyebabkan mobilisasi protein dari otot dan jaringan limfoid, yang berdampak pada limfopenia. Whey protein dengan kandungan asam amino esensial yang lengkap dan bioavailabilitas tinggi mampu menyediakan substrat yang cukup, mencegah kehilangan massa otot, serta mendukung proliferasi sel imun. Kandungan BCAA, terutama leucine, berperan dalam aktivasi jalur mTOR yang penting bagi sintesis protein dan diferensiasi sel imun, sehingga membantu mempertahankan populasi limfosit dan mencegah peningkatan NLR.

Selain efek pada sistem imun dan metabolisme protein, whey protein juga memengaruhi keseimbangan sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa suplementasi whey protein dapat menurunkan TNF- α , IL-6, dan IL-8 sambil meningkatkan IL-10, yang merupakan sitokin antiinflamasi kuat. IL-10 berfungsi menekan produksi sitokin proinflamasi, menurunkan ekspresi molekul kostimulatorik pada makrofag, mempercepat apoptosis neutrofil, serta mendorong perbaikan jaringan melalui stimulasi fibroblas dan angiogenesis. Meskipun penelitian ini tidak menilai kadar IL-10, efek whey

protein terhadap stabilisasi NLR kemungkinan dimediasi sebagian oleh peningkatan IL-10 yang membantu resolusi inflamasi.

Faktor lain yang mungkin berperan adalah modulasi mikrobiota usus. Bukti terbaru menunjukkan bahwa whey protein dapat mengubah komposisi mikrobiota dengan meningkatkan proporsi bakteri menguntungkan seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium* serta menurunkan bakteri patogen. Perubahan ini dapat memperkuat integritas gut barrier, menurunkan endotoksemia, dan mengurangi inflamasi sistemik melalui mekanisme gut-immune axis. Waktu pemberian whey protein juga berpengaruh terhadap efektivitasnya. Pemberian selama periode praoperasi membantu membangun kapasitas antioksidan dan mengondisikan sistem imun agar lebih seimbang saat menghadapi trauma bedah, sedangkan suplementasi pascaoperasi mempertahankan efek protektif selama fase kritis penyembuhan. Kombinasi pre- dan post-operasi terbukti efektif dalam menstabilkan NLR, meskipun mungkin tidak secara langsung menurunkan mediator akut seperti TNF- α .

Secara integratif, mekanisme kerja whey protein dapat dipahami melalui serangkaian tahapan yang melibatkan peningkatan kapasitas antioksidan, modulasi aktivitas neutrofil dan limfosit, penyesuaian keseimbangan sitokin, serta dukungan nutrisi untuk perbaikan jaringan. Whey protein membantu mengurangi stres oksidatif, mencegah apoptosis limfosit, menekan inflamasi berlebihan, dan mempertahankan keseimbangan imun. Dengan demikian, whey protein tidak hanya bertindak sebagai sumber nutrisi, tetapi juga sebagai agen bioaktif yang memodulasi respons inflamasi sistemik pascaoperasi. Pemahaman mekanistik ini memberikan dasar ilmiah yang kuat untuk penggunaan whey protein sebagai bagian dari strategi nutrisi perioperatif, khususnya pada pasien kanker payudara yang memerlukan dukungan imun dan metabolik optimal.

5.6. Whey Protein dalam Konteks ERAS

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) merupakan pendekatan multimodal dalam manajemen perioperatif yang bertujuan mengoptimalkan

pemulihan pascaoperasi melalui serangkaian intervensi berbasis bukti yang diterapkan sejak fase praoperasi, intraoperasi, hingga pascaoperasi.^{4-9,12-16} Pendekatan ini pertama kali diperkenalkan oleh Henrik Kehlet pada tahun 1990-an untuk pembedahan kolorektal, dan sejak itu diadaptasi secara luas pada berbagai bidang pembedahan, termasuk vaskular, toraks, urologi, dan belakangan pada pembedahan kanker payudara.^{10,11,76} Prinsip utama ERAS berfokus pada modifikasi respons fisiologis dan psikologis terhadap trauma pembedahan, sehingga komplikasi dapat dikurangi, lama rawat inap menjadi lebih singkat, fungsi kardiopulmoner lebih cepat pulih, serta pasien dapat kembali beraktivitas normal dalam waktu yang lebih singkat.^{13,74} Komponen utama dalam protokol ERAS meliputi konseling dan edukasi praoperasi, optimalisasi nutrisi praoperasi, penghindaran puasa berkepanjangan, pemberian cairan karbohidrat hingga dua jam sebelum pembedahan, regimen anestesi dan analgesia yang terstandar, minimisasi penggunaan opioid, manajemen cairan yang restriktif namun adekuat, pencegahan hipotermia, pengeluaran drain dan kateter secara dini, mobilisasi awal, serta pemberian makanan oral sedini mungkin.^{12,16}

Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa suplementasi whey protein berpotensi menjadi bagian penting dalam strategi nutrisi perioperatif yang selaras dengan prinsip ERAS. Dalam fase praoperasi, konsep prehabilitation menekankan pentingnya optimalisasi status fungsional dan metabolik pasien sebelum operasi, serupa dengan persiapan atlet sebelum kompetisi.^{27,29} Strategi nutrisi praoperasi umumnya berfokus pada pemberian karbohidrat untuk mencegah resistensi insulin dan katabolisme, namun aspek asupan protein sering kali diabaikan. Penelitian ini menunjukkan bahwa suplementasi whey protein selama tujuh hari sebelum operasi mampu menstabilkan nilai NLR pascaoperasi, yang menandakan adanya conditioning imun yang efektif. Temuan ini sejalan dengan studi Gillis *et al.* yang menunjukkan bahwa prehabilitation dengan whey protein selama empat minggu meningkatkan kapasitas fungsional pasien dan mempercepat pemulihan setelah operasi kolorektal.²⁷ Strijker *et al.* juga melaporkan bahwa intervensi multimodal dengan suplementasi whey protein 30 gram per hari berkontribusi pada peningkatan hasil klinis pascaoperasi.²⁹

Dalam konteks kanker payudara, prevalensi malnutrisi dilaporkan mencapai 30–50%, bergantung pada stadium penyakit dan riwayat terapi sebelumnya, khususnya kemoterapi neoadjuvan.⁴³ Kondisi ini meningkatkan risiko komplikasi, keterlambatan penyembuhan luka, dan memperpanjang masa rawat inap. Implementasi skrining nutrisi praoperasi serta intervensi dengan whey protein pada pasien berisiko tinggi, seperti mereka dengan kadar albumin di bawah 3,5 g/dL, indeks massa tubuh di bawah 18,5 kg/m², atau penurunan berat badan lebih dari 5% dalam tiga bulan terakhir, dapat menjadi strategi yang efektif dan hemat biaya untuk menurunkan risiko komplikasi. Pada fase intraoperasi, status nutrisi yang optimal sebelum operasi berperan penting dalam menekan besarnya respons stres pembedahan. Pasien dengan kecukupan protein praoperasi memiliki kemampuan yang lebih baik dalam mempertahankan curah jantung dan perfusi jaringan, mengatur respons imun secara tepat tanpa menimbulkan inflamasi berlebihan, serta menjaga homeostasis glukosa selama stres pembedahan.¹⁷ Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar TNF- α meningkat secara serupa pada kedua kelompok, mengindikasikan bahwa whey protein tidak menghambat respons fase akut yang diperlukan. Namun, stabilisasi NLR menunjukkan bahwa disfungsi sistemik akibat neutrofilia berlebihan dan limfopenia dapat dicegah. Hal ini relevan mengingat inflamasi yang berlebihan selama operasi berkaitan dengan peningkatan perdarahan, ketidakstabilan hemodinamik, dan pemulihan anestesi yang tertunda.

Pada fase pascaoperasi awal (0–24 jam), prinsip penting dalam ERAS adalah pemberian asupan oral sedini mungkin. Pendekatan ini bertujuan untuk mencegah katabolisme dan kehilangan massa otot, menjaga integritas mukosa usus, mencegah translokasi bakteri, mendukung fungsi imun, serta mempercepat pemulihan fungsi gastrointestinal.^{12,16,17} Whey protein menjadi pilihan ideal pada fase ini karena bentuk cairnya mudah ditoleransi bahkan pada pasien dengan mual ringan, waktu pengosongan lambungnya cepat, daya cernanya tinggi (>95%), memiliki profil asam amino lengkap yang penting bagi penyembuhan luka, serta memiliki potensi alergi yang rendah dibandingkan sumber protein lain.⁷⁷ Dalam penelitian ini, kelompok perlakuan yang melanjutkan suplementasi whey protein

pascaoperasi menunjukkan stabilisasi NLR pada 24 jam, menandakan toleransi gastrointestinal yang baik sekaligus mendukung prinsip early feeding dalam ERAS.

Fase pascaoperasi lanjut (hari ke-2 hingga ke-7) merupakan periode krusial untuk penyembuhan luka, pencegahan infeksi luka operasi, dan pemulihan fungsi fisiologis. Arsalani-Zadeh *et al.* menekankan bahwa indikator keberhasilan utama pada fase ini meliputi komplikasi luka, lama rawat inap, kontrol nyeri, konsumsi opioid, pemulihan aktivitas normal, serta tingkat kepuasan pasien.⁷⁶ Wahab *et al.* melaporkan bahwa penerapan protokol ERAS yang dimodifikasi pada operasi kanker payudara berhubungan dengan penurunan lama rawat inap dari 5,6 menjadi 3,2 hari serta penurunan angka komplikasi dari 28% menjadi 12%.¹¹ Hasil serupa juga ditemukan oleh Batdorf *et al.* yang menunjukkan penurunan lama rawat inap dan konsumsi opioid tanpa peningkatan komplikasi pada rekonstruksi payudara mikrovaskular.¹⁰

Meskipun penelitian ini tidak mengukur luaran klinis secara langsung, stabilisasi NLR pada kelompok perlakuan dapat dipertimbangkan sebagai penanda tidak langsung terhadap potensi hasil klinis yang lebih baik. Studi Delgado-Miguel *et al.* menunjukkan bahwa NLR merupakan prediktor paling andal terhadap infeksi luka operasi, dengan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan reaktan fase akut lainnya.²² Penelitian lain oleh Zhao *et al.* dan Johan *et al.* juga memperkuat hubungan antara nilai NLR tinggi dengan keterlambatan penyembuhan luka.^{21,73} Integrasi whey protein ke dalam protokol ERAS sejalan dengan intervensi nutrisi spesifik yang direkomendasikan dalam pendekatan ini. Pemberian cairan karbohidrat praoperasi dengan maltodekstrin dapat dikombinasikan dengan whey protein untuk menyediakan dukungan makronutrien yang lengkap, karena leucine dalam whey protein bekerja sinergis dengan karbohidrat dalam merangsang sekresi insulin dan sintesis protein melalui aktivasi jalur mTOR.⁷⁷ Selain itu, whey protein dapat menjadi bagian dari formula immunonutrition karena kandungannya yang kaya akan glutamin dan sistein, dua asam amino penting dalam sintesis glutathione dan fungsi imun. Kombinasi whey protein dengan minyak ikan sebagai sumber asam lemak omega-3 juga dapat

memberikan efek sinergis dalam menekan inflamasi sistemik. Dalam konteks pencegahan malnutrisi energi-protein, whey protein membantu pemenuhan kebutuhan protein harian sebesar 1,2–1,5 g/kg berat badan tanpa menimbulkan beban pencernaan yang berlebihan, terutama pada pasien dengan nafsu makan menurun pascaoperasi.¹⁷

Meskipun manfaat ERAS telah dibuktikan secara luas, implementasinya di fasilitas pelayanan kesehatan masih menghadapi berbagai hambatan, termasuk kurangnya kesadaran tenaga medis, keterbatasan sumber daya, dan belum adanya standar protokol yang seragam.¹⁶ Integrasi whey protein memiliki sejumlah keunggulan yang memfasilitasi penerapan ERAS, seperti dasar ilmiah yang kuat, biaya yang relatif rendah, kemudahan penggunaan tanpa peralatan khusus, profil keamanan yang baik, dan tingkat penerimaan pasien yang tinggi. Namun, faktor-faktor seperti kurangnya pemahaman tenaga medis, variasi kepatuhan pasien, serta perlunya standarisasi dosis, waktu, dan durasi pemberian tetap menjadi tantangan yang perlu diantisipasi dalam implementasinya. Secara keseluruhan, suplementasi whey protein berpotensi menjadi komponen inti dalam strategi nutrisi perioperatif pada protokol ERAS untuk pasien kanker payudara. Pendekatan ini tidak hanya memberikan manfaat imunologis melalui stabilisasi NLR, tetapi juga memiliki implikasi klinis dan ekonomis yang menjanjikan, terutama dalam menurunkan komplikasi, mempercepat pemulihan, dan mengurangi lama rawat inap.

5.7. Implikasi Klinis Temuan Penelitian

Temuan penelitian ini memiliki sejumlah implikasi klinis yang penting bagi praktik perioperatif pada pasien kanker payudara, baik di tingkat perawatan individual maupun sistem kesehatan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa suplementasi whey protein dapat menjadi intervensi nutrisi yang efektif dan aman. Stabilisasi NLR yang diamati mengindikasikan adanya modulasi respons inflamasi sistemik yang mengarah pada luaran klinis yang lebih baik. Oleh karena itu, seluruh pasien yang dijadwalkan menjalani operasi elektif sebaiknya mendapatkan skrining nutrisi komprehensif yang mencakup pengukuran antropometri, pemeriksaan biomarker seperti albumin dan prealbumin, serta penilaian pola makan. Pasien

dengan risiko tinggi, seperti yang mengalami malnutrisi, memiliki NLR dasar di atas 3,0, kadar albumin rendah, stadium lanjut, rencana mastektomi radikal, atau riwayat kemoterapi neoadjuvan, sebaiknya diprioritaskan untuk mendapatkan dukungan nutrisi intensif termasuk suplementasi whey protein. Berdasarkan temuan ini, dosis whey protein sebesar 1,2–1,5 g/kg/hari selama minimal tujuh hari sebelum operasi dan dilanjutkan tujuh hari sesudahnya memberikan manfaat yang terukur, dengan kemungkinan perpanjangan durasi hingga dua hingga empat minggu pada pasien berisiko sangat tinggi sesuai pendekatan prehabilitasi. Jenis whey protein isolate dengan kadar protein tinggi dan pemrosesan minimal lebih direkomendasikan dibandingkan whey concentrate karena memiliki bioavailabilitas lebih baik dan kadar laktosa yang lebih rendah, sehingga cocok untuk pasien dengan intoleransi laktosa. Konsumsi dapat dilakukan dua hingga tiga kali sehari dalam bentuk shake yang dicampur dengan air atau susu rendah lemak, idealnya setelah makan untuk meningkatkan toleransi dan kenyamanan.

NLR sebagai biomarker yang sederhana, murah, dan mudah diakses dapat diintegrasikan dalam asesmen rutin pascaoperasi. Pemeriksaan NLR perlu dilakukan sebelum operasi bersamaan dengan tes darah lengkap, dan diulang 24 hingga 48 jam setelah operasi. Nilai NLR yang meningkat di atas 5,0 atau menunjukkan tren kenaikan harus menjadi perhatian untuk dilakukan pemantauan lebih intensif terhadap kemungkinan komplikasi. Nilai di bawah 3,0 menandakan risiko rendah, sedangkan nilai antara 3,0 hingga 5,0 menunjukkan risiko sedang, dan di atas 5,0 risiko tinggi yang memerlukan intervensi tambahan seperti konsultasi gizi, evaluasi luka, atau pemberian antibiotik profilaksis jika terdapat faktor risiko lain. Interpretasi NLR tidak boleh dilakukan secara terpisah, melainkan perlu dikombinasikan dengan tanda klinis seperti demam, kondisi luka, tingkat nyeri, serta biomarker lain seperti CRP dan jumlah leukosit agar penilaian risiko menjadi lebih komprehensif. Selain itu, peningkatan keterlibatan pasien dalam pengambilan keputusan medis menjadikan penyampaian informasi berbasis bukti mengenai intervensi nutrisi sangat penting dalam proses shared decision-making.

Pada konsultasi praoperatif, dokter bedah atau ahli gizi sebaiknya memberikan penjelasan mengenai pentingnya status nutrisi terhadap pemulihan pascaoperasi, bukti ilmiah yang mendukung suplementasi whey protein, manfaat yang realistis, cara konsumsi, efek samping yang mungkin muncul, serta pertimbangan biaya. Materi edukatif berupa leaflet atau video dengan bahasa sederhana dapat membantu pasien memahami manfaat dan cara penggunaan whey protein dalam konteks pemulihan berbasis ERAS. Pasien perlu memahami bahwa suplementasi protein bersifat suportif dan bukan pengganti perawatan bedah standar. Untuk pasien dengan keterbatasan finansial, dapat dipertimbangkan alternatif sumber protein seperti telur, ikan, atau daging ayam tanpa kulit. Meskipun penelitian ini tidak secara langsung menilai penyembuhan luka, stabilisasi NLR menunjukkan potensi manfaat terhadap strategi perawatan luka. Pasien yang tidak mendapatkan suplementasi whey protein atau memiliki NLR yang tetap tinggi mungkin memerlukan pemantauan luka yang lebih sering, misalnya pada hari ke-3, ke-5, dan ke-7 setelah operasi. Suplementasi protein dapat dikombinasikan dengan perawatan luka topikal, seperti penggunaan dressing yang sesuai atau terapi tekanan negatif bila diindikasikan.

Asupan protein yang adekuat juga penting untuk mendukung fungsi sistem limfatik dan mempercepat perbaikan jaringan, sehingga pasien dengan drainase yang berkepanjangan mungkin memperoleh manfaat dari perpanjangan durasi suplementasi. Karena NLR dapat memprediksi risiko infeksi luka operasi, pasien dengan nilai tinggi dapat dipertimbangkan untuk mendapatkan profilaksis antibiotik yang diperpanjang atau penerapan langkah pencegahan infeksi yang lebih ketat seperti mandi dengan klorheksidin dan penggunaan occlusive dressing. Sebagian besar proses pemulihan pascaoperasi berlangsung di luar rumah sakit, sehingga perencanaan pulang dan tindak lanjut rawat jalan menjadi sangat penting. Pasien sebaiknya menerima paket pulang yang berisi suplai whey protein untuk tujuh hari, panduan dosis dan cara konsumsi, buku catatan untuk memantau asupan dan gejala, kontak ahli gizi untuk konsultasi, serta daftar tanda bahaya yang memerlukan perhatian medis segera. Pemantauan jarak jauh melalui telehealth pada hari ke-3 hingga ke-5 pascaoperasi dapat membantu menilai kepatuhan konsumsi,

kontrol nyeri, kondisi luka, serta mendeteksi komplikasi lebih dini. Dukungan komunitas dan kelompok pendamping kanker dapat meningkatkan kepatuhan serta kepuasan pasien.

Untuk pasien yang akan menjalani kemoterapi atau radioterapi adjuvan, suplementasi protein dapat dilanjutkan selama masa terapi guna mencegah malnutrisi akibat efek samping pengobatan. Implementasi intervensi nutrisi berbasis bukti memerlukan pemahaman dan komitmen dari seluruh anggota tim perioperatif. Rumah sakit dapat menyelenggarakan pelatihan rutin mengenai nutrisi perioperatif, prinsip ERAS, dan bukti ilmiah tentang suplementasi protein yang melibatkan berbagai profesi seperti dokter bedah, ahli anestesi, perawat, ahli gizi, dan apoteker. Pengembangan jalur klinis standar dalam sistem rekam medis elektronik yang secara otomatis merekomendasikan suplementasi whey protein untuk pasien yang memenuhi kriteria dapat mengurangi variasi praktik dan meningkatkan kepatuhan. Penunjukan tenaga kesehatan sebagai champion di tiap disiplin juga penting untuk mendorong advokasi, berbagi pengalaman, dan memperkuat penerapan praktik berbasis bukti di lapangan. Dengan demikian, penerapan program suplementasi protein secara sistematis membutuhkan dukungan kebijakan dan alokasi sumber daya di tingkat sistem kesehatan.

Whey protein perlu dimasukkan dalam formularium rumah sakit dengan memastikan ketersediaannya melalui layanan farmasi atau gizi, serta dilakukan negosiasi harga dengan pemasok untuk efisiensi biaya. Perlu adanya advokasi agar suplementasi nutrisi masuk dalam cakupan pembiayaan asuransi atau sistem pembayaran berbasis kasus seperti INA-CBG di Indonesia, didukung bukti efektivitas biaya. Tingkat skrining nutrisi dan angka pemberian suplementasi protein dapat dijadikan indikator mutu rumah sakit yang dilaporkan secara terbuka. Penguatan infrastruktur penelitian perioperatif seperti registri pasien, biobank, dan basis data REDCap juga akan mendukung penelitian lanjutan serta inisiatif peningkatan mutu, termasuk partisipasi dalam uji klinis multicenter guna menghasilkan bukti ilmiah yang lebih kuat.

5.8. Keterbatasan Penelitian

Meskipun penelitian ini memberikan bukti awal yang bermakna mengenai efek suplementasi whey protein terhadap biomarker inflamasi pada pasien kanker payudara pascaoperasi, terdapat sejumlah keterbatasan yang perlu diperhatikan dalam menginterpretasikan hasil serta dalam merancang penelitian lanjutan di masa mendatang. Dari segi desain dan metodologi, penelitian ini merupakan studi berskala tunggal yang dilaksanakan di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Karakteristik populasi pasien, teknik pembedahan, protokol perioperatif, serta sistem pelayanan kesehatan di rumah sakit tersebut mungkin tidak sepenuhnya mencerminkan kondisi di fasilitas lain, sehingga hasilnya memiliki keterbatasan dalam hal generalisasi. Ukuran sampel yang relatif kecil, yaitu masing-masing 30 pasien per kelompok, meskipun sesuai dengan perhitungan kebutuhan minimal, masih memiliki keterbatasan untuk mendeteksi perbedaan pada subkelompok tertentu maupun kejadian komplikasi yang jarang. Analisis kekuatan pasca-hoc menunjukkan bahwa studi ini memiliki daya cukup untuk mendeteksi perbedaan pada parameter NLR, namun kemungkinan belum memadai untuk TNF- α yang memiliki ukuran efek lebih kecil. Selain itu, durasi suplementasi whey protein praoperatif selama tujuh hari relatif singkat dibandingkan studi lain yang menggunakan periode dua hingga empat minggu. Ketiadaan desain buta ganda (open-label) juga dapat menimbulkan potensi bias, terutama dalam variabel yang bersifat subjektif, meskipun pengaruhnya terhadap hasil utama kemungkinan terbatas.

Dari sisi pengukuran, penelitian ini hanya mengevaluasi TNF- α dan NLR pada satu titik waktu, yakni 24 jam pascaoperasi. Pendekatan ini belum sepenuhnya merepresentasikan dinamika temporal respons inflamasi yang kompleks, mengingat literatur menunjukkan bahwa TNF- α mencapai puncak antara 12–48 jam, sementara NLR dapat meningkat hingga hari kedua atau ketiga. Pengukuran serial pada beberapa titik waktu akan memberikan pemahaman yang lebih menyeluruh mengenai profil inflamasi pascaoperasi. Selain itu, penggunaan panel biomarker yang lebih luas, termasuk sitokin lain seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10,

TGF- β , serta CRP, dapat membantu menguraikan mekanisme kerja whey protein secara lebih komprehensif.

Keterbatasan lain terkait karakterisasi intervensi dan kontrol kepatuhan. Dosis whey protein diberikan dalam rentang 1,2–1,5 g/kg/hari, yang berpotensi menimbulkan variasi antarindividu. Tidak terdapat pengukuran objektif terhadap kepatuhan konsumsi, terutama pada fase praoperatif ketika pasien berada di rumah. Selain itu, bioavailabilitas aktual dari whey protein yang diberikan tidak diukur, dan karakteristik produk seperti jenis (isolate atau concentrate), kandungan komponen bioaktif, serta metode pemrosesan tidak dijabarkan secara detail. Variasi ini dapat memengaruhi hasil yang diperoleh. Dalam aspek kontrol variabel perancu, penelitian ini mencakup pasien dengan jenis pembedahan yang berbeda (mastektomi dan lumpektomi) tanpa analisis subkelompok berdasarkan tingkat trauma pembedahan. Variasi dalam teknik anestesi dan penggunaan analgesik, yang diketahui dapat memengaruhi respons inflamasi, juga tidak sepenuhnya distandardisasi. Faktor tambahan seperti asupan diet keseluruhan, konsumsi obat-obatan antiinflamasi, maupun terapi adjuvan juga belum dikontrol secara ketat, sehingga berpotensi menimbulkan efek perancu terhadap hasil penelitian.

Selain itu, adapun keterbatasan lainnya berkaitan dengan generalisasi hasil. Populasi subjek penelitian didominasi oleh perempuan berusia 40–55 tahun dengan indeks massa tubuh normal hingga overweight dan stadium penyakit II–III. Oleh karena itu, hasil studi ini mungkin tidak sepenuhnya berlaku untuk pasien dengan usia lebih muda atau lebih tua, status gizi ekstrem, atau stadium kanker yang berbeda. Seluruh peserta penelitian juga berasal dari etnis Jawa, yang mungkin memiliki karakteristik genetik tertentu dalam metabolisme protein dan respons inflamasi, sehingga generalisasi ke populasi dengan latar etnis lain perlu dilakukan dengan hati-hati.

Dari segi analisis data, pendekatan yang digunakan masih bersifat univariat tanpa penyesuaian terhadap variabel perancu potensial seperti usia, indeks massa tubuh, dan metode pembedahan. Analisis multivariat serta analisis subkelompok berdasarkan faktor risiko atau status gizi dasar belum dilakukan, padahal hal

tersebut berpotensi mengidentifikasi kelompok pasien yang paling diuntungkan dari intervensi whey protein. Korelasi antara perubahan biomarker dengan variabel klinis seperti lama pembedahan, kehilangan darah, atau durasi rawat inap juga belum dianalisis, sehingga mekanisme hubungan antarparameter masih bersifat asumptif. Selain itu, penelitian ini merupakan uji efikasi yang dilaksanakan dalam kondisi relatif terkontrol, sehingga efektivitas dunia nyata (real-world effectiveness) mungkin berbeda akibat variasi kepatuhan, ketersediaan sumber daya, atau karakteristik populasi. Aspek biaya juga belum dievaluasi secara komprehensif, termasuk potensi penghematan akibat penurunan komplikasi dan lama rawat. Parameter berbasis pasien seperti kualitas hidup, tingkat kepuasan, dan waktu kembali ke aktivitas normal belum diukur, sementara luaran jangka panjang seperti kekambuhan kanker dan kelangsungan hidup masih belum diketahui karena keterbatasan waktu tindak lanjut.

Keterbatasan-keterbatasan tersebut diatas menuntut kehati-hatian dalam menginterpretasikan hasil penelitian ini. Temuan stabilisasi NLR yang diperoleh bersifat menjanjikan, tetapi masih memerlukan konfirmasi melalui uji klinis multisenter berskala besar dengan desain *double-blind*, ukuran sampel yang memadai, durasi intervensi yang lebih panjang, dan pengukuran luaran klinis yang lebih komprehensif. Penelitian ini dapat dipandang sebagai studi awal yang bersifat hypothesis-generating dan menjadi dasar bagi penelitian lanjutan dalam bidang imunonutrisi perioperatif. Pendekatan penelitian di masa depan perlu menekankan pada standardisasi intervensi, pemantauan kepatuhan yang objektif, pengendalian variabel perancu, serta integrasi antara data biomarker dan luaran klinis untuk menghasilkan bukti yang lebih kuat dan aplikatif. Dengan demikian, meskipun memiliki sejumlah keterbatasan, penelitian ini telah memberikan kontribusi ilmiah yang penting dalam memahami potensi peran whey protein sebagai agen imunomodulator nutrisi pada pasien kanker payudara pascaoperasi. Hasil yang diperoleh dapat menjadi dasar bagi pengembangan strategi nutrisi perioperatif yang lebih personalisasi dan terintegrasi dalam kerangka Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) di masa mendatang.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6. 1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa karakteristik dasar subjek penelitian pada kedua kelompok (perlakuan dan kontrol) bersifat homogen, baik dari segi usia, indeks massa tubuh (IMT), maupun jenis tindakan operasi (optek). Homogenitas ini menunjukkan bahwa faktor-faktor tersebut tidak berperan sebagai variabel perancu terhadap hasil pengukuran biomarker inflamasi, sehingga perbedaan atau kesetaraan hasil yang diperoleh lebih dapat diatribusikan secara langsung pada efek intervensi whey protein.

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa suplementasi whey protein tidak memberikan perbedaan yang signifikan terhadap kadar TNF- α pascaoperasi pada pasien kanker payudara dibandingkan dengan kelompok kontrol. Peningkatan TNF- α yang terjadi pada 24 jam pascaoperasi merupakan respons inflamasi fisiologis akibat trauma pembedahan yang bersifat akut, dan tidak dapat ditekan oleh pemberian whey protein dalam dosis serta durasi intervensi yang digunakan pada penelitian ini. Hal ini menunjukkan bahwa efek antiinflamasi whey protein mungkin memerlukan durasi pemberian yang lebih panjang atau dosis yang lebih tinggi agar dapat memberikan pengaruh yang bermakna terhadap mediator inflamasi sistemik seperti TNF- α .

Namun demikian, suplementasi whey protein terbukti efektif dalam menstabilkan rasio Neutrophil-to-Lymphocyte (NLR) pascaoperasi. Kelompok perlakuan tidak mengalami peningkatan NLR yang signifikan, berbeda dengan kelompok kontrol yang menunjukkan peningkatan bermakna. Temuan ini menegaskan potensi whey protein sebagai imunonutrien dengan efek imunomodulator yang mampu menjaga keseimbangan antara sistem imun bawaan dan adaptif. Mekanisme yang mendasari efek tersebut kemungkinan terkait dengan peningkatan kapasitas antioksidan melalui sintesis glutathione, pengaruh

komponen bioaktif seperti laktoferrin dan α -lactalbumin terhadap aktivitas sel imun, serta pencegahan katabolisme protein yang menyebabkan limfopenia. Dengan demikian, suplementasi whey protein sejalan dengan prinsip *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)*, terutama dalam aspek optimalisasi nutrisi praoperasi dan dukungan pemulihan pascaoperasi, sehingga berpotensi mempercepat proses penyembuhan pasien kanker payudara pascaoperasi.

6. 2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian serta keterbatasan yang telah diidentifikasi, terdapat beberapa saran yang dapat diajukan. Bagi praktisi klinis dan pengambil kebijakan, suplementasi whey protein dengan dosis 1,2–1,5 g/kgBB/hari selama minimal tujuh hari sebelum operasi dan dilanjutkan pada fase pascaoperasi dapat dipertimbangkan sebagai bagian dari strategi nutrisi perioperatif pada pasien kanker payudara. Pendekatan ini berpotensi membantu memodulasi respons inflamasi sistemik melalui stabilisasi rasio Neutrophil-to-Lymphocyte (NLR). Selain itu, pemantauan nilai NLR dapat diintegrasikan dalam pemeriksaan rutin pascaoperasi sebagai indikator sederhana, murah, dan efektif untuk mendeteksi risiko komplikasi inflamasi sistemik pada pasien.

Bagi penelitian selanjutnya, disarankan untuk melakukan studi dengan desain *double-blind randomized controlled trial* (RCT) yang lebih ketat dan melibatkan ukuran sampel yang lebih besar untuk memperkuat validitas temuan ini. Pengukuran biomarker inflamasi seperti TNF- α , NLR, IL-6, IL-10, dan CRP sebaiknya dilakukan secara serial pada beberapa titik waktu (misalnya 6, 24, 48, 72 jam, dan hari ke-7 pascaoperasi) guna memperoleh gambaran dinamika inflamasi yang lebih komprehensif. Penelitian lanjutan juga perlu menilai luaran klinis langsung, seperti skor penyembuhan luka, insidensi *surgical site infection* (SSI), lama rawat inap, serta kualitas hidup pasien untuk menilai relevansi klinis dari stabilisasi NLR. Analisis subkelompok berdasarkan tingkat trauma bedah, status gizi dasar, dan stadium kanker penting dilakukan untuk mengidentifikasi kelompok pasien yang paling diuntungkan dari intervensi ini. Selain itu, variasi jenis, dosis,

dan durasi pemberian whey protein, serta potensi kombinasi dengan nutrisi imunomodulator lain seperti omega-3, perlu dieksplorasi lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Smolarz B, Zadrozna Nowak A, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):1–27.
2. Shang C, Xu D. Epidemiology of Breast Cancer. *Oncologie*. 2022;24(4):649–63.
3. Trayes KP, Cokenakes SEH. Breast cancer treatment. *Am Fam Physician*. 2021;104(2):145–53.
4. Arumainayagam N, McGrath J, Jefferson KP, *et al*. Introduction of an enhanced recovery protocol for radical cystectomy. *BJU Int*. 2008;101:698-701.
5. Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg*. 1999;86:227-30.
6. Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PH, *et al*. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg*. 2006;93:800-9.
7. Podore PC, Throop EB. Infrarenal aortic surgery with a 3-day hospital stay: A report on success with a clinical pathway. *J Vasc Surg*. 1999;29:787-92.
8. Tovar EA, Roethe RA, Weissig MD, *et al*. One-day admission for lung lobectomy: an incidental result of a clinical pathway. *Ann Thorac Surg*. 1998;65:803-6.
9. Koupparis A, Dunn J, Gillatt D, *et al*. Improvement of an enhanced recovery protocol for radical cystectomy. *Br J Med Surg Urol*. 2010;3:237-40.
10. Batdorf NJ, Lemaine V, Lovely JK, *et al*. Enhanced recovery after surgery in microvascular breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;68:395-402. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2014.11.014>
11. Wahab TA, Uwakwe H, Jumah M, Aransi R, Khan HK. A modified enhanced recovery after surgery (ERAS): use and surgical outcome in breast cancer patients. *J Biosci Med*. 2018;6(3):15-25.
12. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, *et al*. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr*. 2006;25:224-44
13. Eskicioglu C, Forbes SS, Aarts MA, *et al*. Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for patients having colorectal surgery: a meta-analysis of randomized trials. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:2321-9.
14. King PM, Blazeby JM, Ewings P, *et al*. Randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme. *Br J Surg*. 2006;93:300-8.

15. Gouvas N, Tan E, Windsor A, *et al.* Fast-track vs standard care in colorectal surgery: a meta-analysis update. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:1119-31.
16. Varadhan KK, Lobo DN, Ljungqvist O. Enhanced recovery after surgery: the future of improving surgical care. *Crit Care Clin.* 2010;26:527-47.
17. Nygren, J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* **2006**, 20, 429–438.[CrossRef] [PubMed]
18. Ritsu M, Kawakami K, Kanno E, Tanno H, Ishii K, Imai Y, *et al.* Critical role of tumor necrosis factor- α in the early process of wound healing in skin. *J Dermatol Dermatol Surg.* 2017;21(1):14-9.
19. Yusuf K. The Role of TNF- α in the Wound Healing Process: Molecular and Clinical Perspectives-A Systematic Literature Review. *J RSMH Palembang.* 2022;3(2):222-8.
20. Bakırcı Ş, Gözüyükarı H, Kurtay S, Saraçoğlu AG, Hacıpaşaoğlu BY. Effects of cesarean section duration on inflammation and postoperative parameters, a retrospective analysis. *ACH Med J.* 2024;3(3):102-106.
21. Zhao S, Guo F, Zang Y, Hu R, Yu X, Zhang H, *et al.* The association of the perioperative neutrophil-to-lymphocyte ratio with wound healing in patients with Wagner grade 3 and 4 diabetic foot ulcers after tibial cortex transverse transport surgery: a prospective observational cohort study. *Front Endocrinol.* 2024;15:1420232.
22. Delgado-Miguel C, Muñoz-Serrano AJ, Moratilla L, Miguel-Ferrero M, Delgado B, Camps J, Martínez L. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of surgical site infection in acute appendicitis. *Transl Pediatr.* 2023;12(4):552
23. Corbeau I, Jacot W, Guiu S. Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in breast cancer patients: a systematic review. *Cancers.* 2020;12(4):958.
24. Yamani HA, Fakiha K. Evaluation the effect of formulation made of Talh honey, whey protein and collagen on acute excisional skin wound healing in Wistar male rats. *J Contemp Med Sci.* 2023;9(2).
25. Wang J, Zhao M, Liang R, Zhang Z, Zhao H, Zhang J, *et al.* Whey peptides improve wound healing following caesarean section in rats. *Br J Nutr.* 2010;104(11):1621–7.
26. Hashemilar M, Khalili M, Rezaeimanesh N, Hokmabadi ES, Rasulzade S, Shamshirgaran SM, *et al.* Effect of whey protein supplementation on inflammatory and antioxidant markers, and clinical prognosis in acute ischemic stroke (TNS Trial): a randomized, double-blind, controlled, clinical trial. *Adv Pharm Bull.* 2020;10(1):135.
27. Gillis, C., Loisel, S. E., Fiore Jr, J. F., Awasthi, R., Wykes, L., Liberman, A. S., & Carli, F. (2016). Prehabilitation with whey protein supplementation

- on perioperative functional exercise capacity in patients undergoing colorectal resection for cancer: a pilot double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(5), 802-812.
28. Wang, X., Yu, Z., Zhou, S., Shen, S., & Chen, W. (2022). The Effect of a Compound Protein on Wound Healing and Nutritional Status. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022.
 29. Strijker, D., Meijerink, W. J., van Heusden-Schotalbers, L. A., van den Berg, M. G., van Asseldonk, M. J., Drager, L. D., & van den Heuvel, B. (2023). Multimodal Prehabilitation in Patients Undergoing Complex Colorectal Surgery, Liver Resection, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): A Pilot Study on Feasibility and Potential Efficacy. *Cancers*, 15(6).
 30. Yi, H. C., Ibrahim, Z., Abu Zaid, Z., Mat Daud, Z. A., Md. Yusop, N. B., Omar, J., & Jamhuri, N. (2020). Impact of enhanced recovery after surgery with preoperative whey protein-infused carbohydrate loading and postoperative early oral feeding among surgical gynecologic cancer patients: an open-labelled randomized controlled trial. *Nutrients*, 12(1), 264.
 31. Mazzuca F, Roberto M, Arrivi G, Sarfati E, Schipilliti FM, Crimini E, *et al.* Clinical impact of highly purified whey proteins in patients affected with colorectal cancer undergoing chemotherapy: Preliminary results of a placebo-controlled study. *Integr Cancer Ther.* 2019;18:1–11. doi:10.1177/1534735419866920.
 32. Cereda E, Turri A, Klersy C, Cappello S, Ferrari A, Filippi AR, *et al.* Whey protein isolate supplementation improves body composition, muscle strength, and treatment tolerance in malnourished advanced cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Med.* 2019;8(16):6923–6932. doi:10.1002/cam4.2517.
 33. Adler S, Olsen W, Rackerby B, Spencer R, Dallas DC. Effects of whey protein supplementation on inflammatory marker concentrations in older adults. *Nutrients.* 2023;15(15):4081. doi:10.3390/nu15184081(nutrients-15-04081).
 34. Öğünç AV, Manukyan M, Cingi A, Ekşioğlu-Demiralp E, Aktan AÖ, Yalçın AS. Dietary whey supplementation in experimental models of wound healing. *Int J Vitam Nutr Res.* 2008;78(2):70-73. doi:10.1024/0300-9831.78.2.70
 35. Sagliyan A, Ceribasi AO, Gunay C, Han MC, Benzer F, Kandemir MF. Effects of dietary supplementation with whey proteins on surgical wound healing in rats. *Revue Med Vet.* 2010;161(10):455-462.

36. Yeung SSY, Ng K, Lo RSK, Woo J. Effects of Eight-Week Whey Protein Supplementation in Palliative Care Patients with Advanced Cancer: A Double-Blind Randomized Controlled Pilot Trial. *Arch Palliat Care*. 2022;5(1):1018.
37. Gautama W. Breast Cancer in Indonesia in 2022: 30 Years of Marching in Place. *Indones J Cancer*. 2022;16(1):1.
38. World Cancer Research Fund International. Statistik Kanker Payudara [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/breast-cancer-statistics/>
39. Cieśla S, Wichtowski M, Poźniak-Balicka R, Murawa D. The surgical anatomy of the mammary gland (part 1.) General structure, embryogenesis, histology, the nipple-areolar complex, the fascia of the glandular tissue and the chest wall. *Nowotwory*. 2020;70(5):211–9.
40. Rehnke RD. Anatomy of the Breast. *Prepectoral Breast Reconstr Curr Trends Tech*. 2023;1(5):11–22.
41. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanislawek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies— An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13:4287.
42. Peng J, Madduri S, Clontz AD, Stewart DA. Clinical trial-identified inflammatory biomarkers in breast and pancreatic cancers. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14(April):1–26.
43. Indriastuti E, Fitriani FN. Biomarkers of Breast Cancer. :1–22.
44. Mercogliano MF, Bruni S, Elizalde P V., Schillaci R. Tumor Necrosis Factor α Blockade: An Opportunity to Tackle Breast Cancer. *Front Oncol*. 2020;10(April).
45. Jadoon SK, Soomro R, Ahsan MN, Khan RMI, Iqbal S, Yasmin F, *et al*. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with clinical, pathological, radiological, laboratory features and disease outcomes of invasive breast cancer patients A retrospective observational cohort study. *Med (United States)*. 2023;102(20):E33811.
46. Felcher CM, Bogni ES, Kordon EC. IL-6 Cytokine Family: A Putative Target for Breast Cancer Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).
47. Obeagu EI, Abdi YA, Bunu UO, Ugwu OP, Alum EU. Biomarkers of breast cancer : Overview. *Int J Curr Res Biol Med*. 2023;8(1):8–16.
48. Colomer R, González-Farré B, Ballesteros AI, Peg V, Bermejo B, Pérez-Mies B, *et al*. Biomarkers in breast cancer 2024: an updated consensus statement by the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish

- Society of Pathology. Clin Transl Oncol [Internet]. 2024;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03541-1>
49. Lina L. Signs and Symptoms of Breast cancer. Eur J Clin Oncol. 2021;3(2014):1.
 50. Bhushan A, Gonsalves A, Menon JU. Current state of breast cancer diagnosis, treatment, and theranostics. Pharmaceutics. 2021;13(5):1–24.
 51. Iacob R, Iacob ER, Stoicescu ER, Ghenciu DM, Cocolea DM, Constantinescu A, *et al.* Evaluating the Role of Breast Ultrasound in Early Detection of Breast Cancer in Low- and Middle-Income Countries: A Comprehensive Narrative Review. Bioengineering. 2024;11(3).
 52. Washington I, Palm RF, White J, Rosenberg SA, Ataya D. The Role of MRI in Breast Cancer and Breast Conservation Therapy. Cancers (Basel). 2024;16(11).
 53. Suparna K, Sari LMKKS. Kanker Payudara: Diagnostik, Faktor Risiko, Dan Stadium. Ganesha Med. 2022;2(1):42–8.
 54. Rakha EA, Tse GM, Quinn CM. An update on the pathological classification of breast cancer. Histopathology. 2023;82(1):5–16.
 55. Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi Indonesia. Panduan Penatalaksanaan Kanker PERABOI 2020. 2020.
 56. The American College of Surgeons (ACS). ACJJ Cancer Staging Manual. Eight. Chicago, Illinois; 2018.
 57. Olfatbakhsh A, Heidari L, Omid Z, Hashemi E o. S, Ansari M, Mozaffarian S, *et al.* Long-term Survival and Prognostic Factors of Breast Cancer. Arch Iran Med. 2022;25(9):609–16.
 58. Karihtala P, Jääskeläinen A, Roininen N, Jukkola A. Prognostic factors in metastatic breast cancer: a prospective single-centre cohort study in a Finnish University Hospital. BMJ Open. 2020;10(10):1–6.
 59. Williams NS, Bulstrode CJK, O'Connell PR, editors. Bailey & Love's Short Practice of Surgery. Chapter 3 : Wound, Healing, Tissue Repair. 27th ed. Boca Raton: CRC Press; 2018.
 60. Elsevier. *Robbins & Kumar Basic Pathology. 11th ed. International Edition.* Philadelphia: Elsevier; 2023. ISBN: 978-0-323-79018-5.
 61. Théoret C, Schumacher J, editors. Equine Wound Management. 3rd ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2017.
 62. Philip M, Rowley DA, Schreiber H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. Semin Cancer Biol. 2004;14:433-9.
 63. Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. Nat Rev Cancer. 2012;12:298-306.

64. Martínez-Reza I, Díaz L, García-Becerra R. Preclinical and clinical aspects of TNF- α and its receptors TNFR1 and TNFR2 in breast cancer. *J Biomed Sci.* 2017;24:1-8.
65. Geng Y, Chandrasekaran S, Hsu JW, Gidwani M, Hughes AD, King MR. Phenotypic switch in blood: effects of pro-inflammatory cytokines on breast cancer cell aggregation and adhesion. *PLoS One.* 2013;8:e54959.
66. Wolczyk D, Zaremba-Czogalla M, Hryniewicz-Jankowska A, Tabola R, Grabowski K, Sikorski AF, Augoff K. TNF- α promotes breast cancer cell migration and enhances the concentration of membrane-associated proteases in lipid rafts. *Cell Oncol (Dordr).* 2016;39:353-63.
67. Shen WH, Zhou JH, Broussard SR, Freund GG, Dantzer R, Kelley KW. Proinflammatory cytokines block growth of breast cancer cells by impairing signals from a growth factor receptor. *Cancer Res.* 2002;62:4746-56.
68. Burow ME, Weldon CB, Tang Y, Navar GL, Krajewski S, Reed JC, Hammond TG, Clejan S, Beckman BS. Differences in susceptibility to tumor necrosis factor α -induced apoptosis among MCF-7 breast cancer cell variants. *Cancer Res.* 1998;58:4940-6.
69. Sungkar A, Widyatmoko D, Yarso KY, Wasita B. The effect of duration of wound skin tissue on MDA, TNF- α , IL-6, Caspase 3, VEGF levels, and granulation tissue thickness in the white rat (*Rattus novvergicus*). *Bali Med J.* 2020;9(3):918-23.
70. Borstel U, Seyfarth M, Schmucker P. Perioperative serum levels of tumour-necrosis-factor α (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-10 and soluble IL-2 receptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for haemodilution. *Clin Exp Immunol.* 1999;118(2):242-6.
71. Al-Jebouri MM, Al-Mahmood BYR. Estimation of Cytokines Involved in Acute-Phase Wound Infection with Reference to Residence Time of Patients in Hospitals. *Mod Res Inflamm.* 2019;8(1):1-10.
72. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res.* 2017;19:1-13.
73. Johan MP, Putra LT, Yurianto H, Usman MA, Arifin J, Abidin MA, *et al.* The role of neutrophil to lymphocyte ratio with wound healing in open tibial fracture grade IIIA. *Int J Surg Open.* 2024;62(1):51-56.
74. Lassen K, Soop M, Nygren J, *et al.* Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg.* 2009;144:961-9.
75. Koupparis A, Dunn J, Gillatt D, *et al.* Improvement of an enhanced recovery protocol for radical cystectomy. *Br J Med Surg Urol.* 2010;3:237-40.

76. Arsalani-Zadeh R, ElFadl D, Yassin N, *et al.* Evidence-based review of enhancing postoperative recovery after breast surgery. *Br J Surg.* 2011;98:181-96. <https://doi.org/10.1002/bjs.7331>
77. Teixeira FJ, Santos HO, Howell SL, Pimentel GD. Whey protein in cancer therapy: a narrative review. *Pharmacol Res.* 2019;144:245– 56.
78. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
79. Witsch E, Sela M, Yarden Y. Roles for growth factors in cancer progression. *Physiology (Bethesda).* 2011;25(2):85–101. doi:10.1152/physiol.
80. Berx G, van Roy F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1(6):a003129. doi:10.1101/cshperspect.a003129.
81. Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nat Rev Genet.* 2005;6(8):611–22. doi:10.1038/nrg1656.
82. Rabie ASI, Alhomsy T, AbouKhatwa MM, Mosilhy EA, Elzahaf RA. Impact of whey protein supplementation as adjuvant therapy on malnourished cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Discover Food.* 2024;4(1):118.
83. Sternhagen LG, Allen JC. Growth rates of a human colon adenocarcinoma cell line are regulated by the milk protein α -lactalbumin. *Adv Exp Med Biol.* 2001;501:115–20.
84. Arnold M, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(Suppl 7):42S–58S.
85. Hakansson AP, Roche-Hakansson H, Mossberg AK, Svanborg C. Apoptosis-like death in bacteria induced by HAMLET, a human milk lipid-protein complex. *PLoS One.* 2011;6:e17717. doi:10.1371/journal.pone.0017717.
86. Gustafsson L, Leijonhufvud I, Aronsson A, Mossberg A, Svanborg C. Treatment of skin papillomas with topical α -lactalbumin-oleic acid. *N Engl J Med.* 2004;350:2663–72.
87. Permyakov SE, Knyazeva EL, Khasanova LM, Fadeev RS, Zhadan AP, Roche-Hakansson H, Håkansson AP, Akatov VS, Permyakov EA. Oleic acid is a key cytotoxic component of HAMLET-like complexes. *Biol Chem.* 2012;393:85–92. doi:10.1515/BC-2011-230.
88. Roy MK, Kuwabara Y, Hara K, Watanabe Y, Tamai Y. Peptides from the N-terminal end of bovine lactoferrin induce apoptosis in human leukemic (HL-60) cells. *J Dairy Sci.* 2002;85:2065–74. doi:10.3168/jds.S0022-0302(02)74284-7

LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Pemeriksaan Kadar TNF- α dan Rasio NLR

No.	Kode	Kadar TNF- α		Rasio NLR	
		Pre-op	Post-op	Pre-op	Post-op
1	A1	2,69	9,54	1,1	7,7
2	A2	8,01	11,48	4,7	7,6
3	A3	3,44	7,03	2,2	6,7
4	B2	7,03	9,96	3,8	10,4
5	B1	5,89	7,87	3,6	7,5
6	B3	10,79	11,2	3,4	9,9
7	B4	9,12	10,93	4,5	1,9
8	A4	6,04	7,59	2,4	5,6
9	A5	4,46	5,18	1,6	1,7
10	A6	7,17	8,96	2	1,3
11	A7	6,04	7,59	4,2	7,4
12	A8	7,31	10,51	6,6	4,9
13	B5	6,46	7,59	2,4	3,3
14	B6	10,23	11,2	1,7	0,8
15	B7	9,26	11,89	4,8	16
16	B8	7,87	8,56	1,5	3,5
17	B9	6,6	10,78	1,3	28
18	A9	8,29	7,58	2,1	2,1
19	A10	5,61	6,17	15,7	9,5
20	A11	8,84	9,12	2	2
21	A12	7,59	9,54	4,7	9,7
22	A13	10,79	10,64	2,5	2,5
23	B10	9,12	9,12	1,8	0,8
24	B11	7,17	8,15	1,7	1,7
25	B12	1,41	7,43	0,2	1,1
26	B13	0,02	3,97	1,6	1,5
27	B14	6,23	8,49	2,4	2,4
28	B15	3,37	5,78	2	7,2
29	B16	5,63	10,46	4,6	4,6
30	B17	3,07	5,93	3,3	9,9
31	B18	8,49	13,97	2,5	4,3
32	B19	5,93	9,25	3,3	4,6
33	B20	2,02	6,98	1,1	2,3
34	A14	2,17	6,83	5,3	5,3
35	A15	3,37	9,55	3,1	3,1
36	A16	2,17	8,79	0,8	2,9
37	A17	6,38	11,07	3,7	0,6
38	B21	4,43	8,94	2,6	7

No.	Kode	Kadar TNF- α		Rasio NLR	
		Pre-op	Post-op	Pre-op	Post-op
39	B22	8,49	11,07	1,2	6,8
40	A18	5,63	8,04	2,8	4,7
41	A19	3,52	8,94	4,4	4
42	A20	4,27	7,74	7,3	1,5
43	A21	3,82	12,14	4,9	3,2
44	A22	3,97	10,61	2,2	2,1
45	A23	6,68	11,22	1,4	1,5
46	A24	3,97	5,93	2,1	0,9
47	B23	9,4	12,14	2,7	1,5
48	B24	6,98	8,19	0,6	18,2
49	B25	4,88	9,09	2,6	2,6
50	B26	1,11	6,68	1,6	1,6
51	B27	5,03	11,98	2,2	2,4
52	B28	5,48	10,16	1,7	1,7
53	B29	6,08	12,29	3,1	3,1
54	B30	5,63	10,31	1,6	3,9
55	A25	8,19	13,82	1,5	5
56	A26	7,13	11,22	2	1,8
57	A27	3,97	9,85	0,8	4,5
58	A28	2,17	7,43	2	5,3
59	A29	5,48	11,52	4,7	2,4
60	A30	3,37	9,4	2,7	1,1

Lampiran 2. Hasil Pemeriksaan Kadar TNF- α dari Laboratorium GAKI

KEMENTERIAN PENDIDIKAN TINGGI, SAINS,
DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS DIPONEGORO
FAKULTAS KEDOKTERAN
LABORATORIUM GAKI

Jalan Prof. Moeliono S. Trastosenojo
(Laboratorium Sentral FK Lantai 2)
Tembalang, Semarang Kode Pos 50275

HASIL PEMERIKSAAN IL-6 dan TNF- α

“Pengaruh Suplementasi Whey Protein terhadap Penyembuhan Luka dan Status Gizi Pasien Kanker Payudara (Studi terhadap Biomarker Inflamasi : IL-6, TNF- α , NLR dan C-Reactive Protein “

Peneliti : Dr. dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K)

NO.	KODE SAMPEL	TNF- α (pg/ml)		IL-6 (pg/ml)	
		pre	post	pre	post
1.	A1	2,69	9,54	3,93	11,31
2.	A2	8,01	11,48	8,84	14,99
3.	A3	3,44	7,03	3,80	9,17
4.	B2	7,03	9,96	6,91	9,28
5.	B1	5,89	7,87	4,72	8,29
6.	B3	10,79	11,20	10,68	12,15
7.	B4	9,12	10,93	8,84	11,73
8.	A4	6,04	7,59	6,20	9,93
9.	A5	4,46	5,18	5,60	7,83
10.	A6	7,17	8,98	13,58	11,52
11.	A7	6,04	8,15	12,46	11,21
12.	A8	7,31	10,51	8,17	11,52
13.	B5	6,46	7,59	5,35	9,39
14.	B6	10,23	11,20	9,39	12,77
15.	B7	9,26	11,89	7,26	11,21
16.	B8	7,87	8,56	8,73	10,47
17.	B9	6,60	10,78	5,10	11,42
18.	A9	8,29	7,58	9,93	12,46
19.	A10	5,61	6,17	11,94	11,94
20.	A11	8,84	9,12	9,17	10,36
21.	A12	7,59	9,54	8,62	11,31
22.	A13	10,79	10,64	11,00	11,84
23.	B10	9,12	9,12	10,47	14,39
24.	B11	7,17	8,15	11,00	7,15
25.	B12	1,41	7,43	3,99	7,27
26.	B13	0,02	3,97	2,21	5,54
27.	B14	6,23	8,49	5,74	8,70
28.	B15	3,37	5,78	3,80	6,03
29.	B16	5,63	10,46	6,70	9,56
30.	B17	3,07	5,93	3,50	5,93
31.	B18	8,49	13,97	7,84	9,65
32.	B19	5,93	9,25	5,74	9,94
33.	B20	2,02	6,98	3,89	7,75
34.	A14	2,17	6,83	3,60	6,60
35.	A15	3,37	9,55	6,31	8,13
36.	A16	2,17	8,79	6,51	8,42
37.	A17	6,38	11,07	8,32	11,46
38.	B21	4,43	8,94	8,89	13,55
39.	B22	8,49	11,07	11,36	10,03
40.	A18	5,63	8,04	8,51	8,04
41.	A19	3,52	8,94	4,58	10,03
42.	A20	4,27	7,74	11,84	15,55
43.	A21	3,82	12,14	4,58	8,21
44.	A22	3,97	10,61	5,45	12,88

Lampiran 3. *Case Summaries* dan Uji normalitas

Summarize

Case Summaries

	Usia	IMT
N	60	60
Mean	47.57	25.0817
Std. Deviation	8.744	5.23494
Median	48.00	24.3000
Minimum	24	14.60
Maximum	59	39.10

Frequencies

Frequency Table

Kelompok

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Perlakuan	30	50.0	50.0	50.0
Kontrol	30	50.0	50.0	100.0
Total	60	100.0	100.0	

Optek

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid MRM	28	46.7	46.7	46.7
BCS	11	18.3	18.3	65.0
Wide eksisi	17	28.3	28.3	93.3
Insisi biopsi	4	6.7	6.7	100.0
Total	60	100.0	100.0	

Explore

Kelompok

Case Summaries

Usia

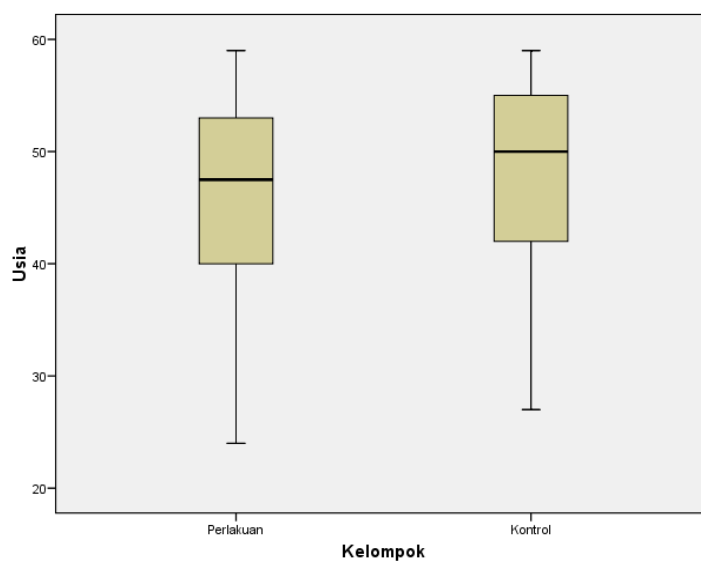
Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Perlakuan	30	46.33	9.419	47.50	24	59
Kontrol	30	48.80	7.980	50.00	27	59
Total	60	47.57	8.744	48.00	24	59

Tests of Normality

		Shapiro-Wilk		
Kelompok		Statistic	df	Sig.
Usia	Perlakuan	.952	30	.188
	Kontrol	.931	30	.053

a. Lilliefors Significance Correction

Usia



T-Test

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Usia	Perlakuan	30	46.33	9.419	1.720
	Kontrol	30	48.80	7.980	1.457

Independent Samples Test

		Usia	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	.584	
	Sig.	.448	
t-test for Equality of Means	t	-1.094	-1.094
	df	58	56.477
	Sig. (2-tailed)	.278	.278
	Mean Difference	-2.467	-2.467
	Std. Error Difference	2.254	2.254
	95% Confidence Interval of the Difference		
	Lower	-6.978	-6.981
	Upper	2.045	2.048

Explore

Kelompok

Case Summaries

IMT

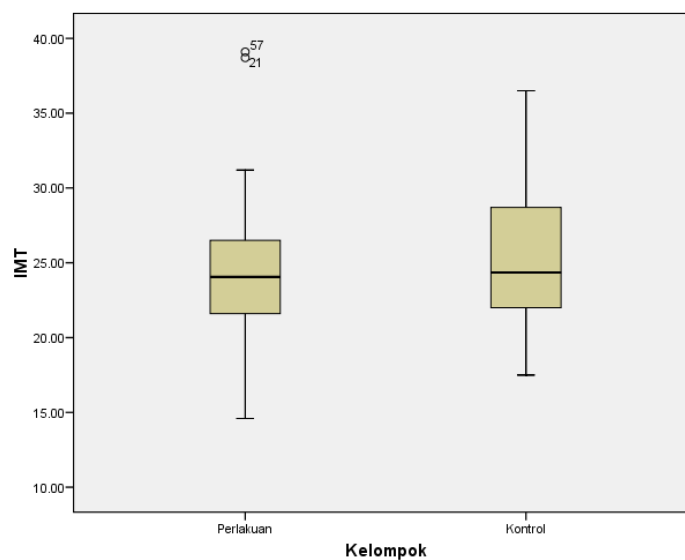
Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
Perlakuan	30	24.5700	5.37043	24.0500	14.60	39.10
Kontrol	30	25.5933	5.13527	24.3500	17.50	36.50
Total	60	25.0817	5.23494	24.3000	14.60	39.10

Tests of Normality

Kelompok	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
IMT Perlakuan	.914	30	.019
IMT Kontrol	.955	30	.237

a. Lilliefors Significance Correction

IMT



NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
IMT	Perlakuan	30	28.45	853.50
	Kontrol	30	32.55	976.50
	Total	60		

Test Statistics^a

	IMT
Mann-Whitney U	388.500
Wilcoxon W	853.500
Z	-.909
Asymp. Sig. (2-tailed)	.363

a. Grouping Variable: Kelompok

Crosstabs

Optek * Kelompok Crosstabulation

			Kelompok		Total
			Perlakuan	Kontrol	
Optek	MRM	Count	13	15	28
		% within Optek	46.4%	53.6%	100.0%
	BCS	Count	6	5	11
		% within Optek	54.5%	45.5%	100.0%
	Wide eksisi	Count	9	8	17
		% within Optek	52.9%	47.1%	100.0%
	Insisi biopsi	Count	2	2	4
		% within Optek	50.0%	50.0%	100.0%
Total	Count	30	30	60	
	% within Optek	50.0%	50.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	.293 ^a	3	.961
Likelihood Ratio	.293	3	.961
Linear-by-Linear Association	.145	1	.703
N of Valid Cases	60		

a. 2 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.00.

Case Summaries

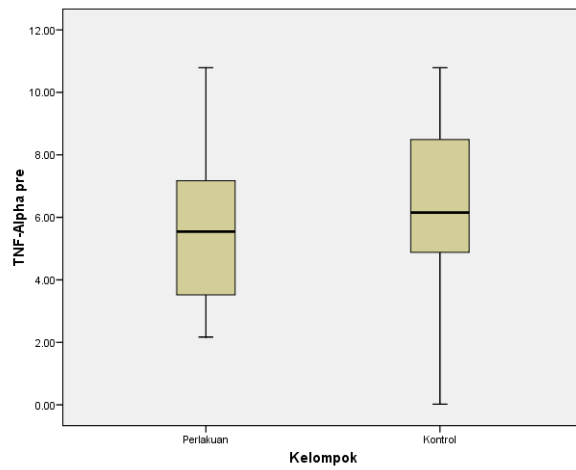
Kelompok		TNF-Alpha pre	TNF-Alpha post	Selisih TNF-Alpha
Perlakuan	N	30	30	30
	Mean	5.4180	9.1677	3.7497
	Std. Deviation	2.25119	2.03307	2.40523
	Median	5.5450	9.2600	3.8400
	Minimum	2.17	5.18	-.71
	Maximum	10.79	13.82	8.32
Kontrol	N	30	30	30
	Mean	6.1073	9.3453	3.2380
	Std. Deviation	2.75036	2.26076	1.90067
	Median	6.1550	9.1850	2.8950
	Minimum	.02	3.97	.00
	Maximum	10.79	13.97	6.95
Total	N	60	60	60
	Mean	5.7627	9.2565	3.4938
	Std. Deviation	2.51593	2.13352	2.16466
	Median	5.9100	9.1850	3.4700
	Minimum	.02	3.97	-.71
	Maximum	10.79	13.97	8.32

Tests of Normality

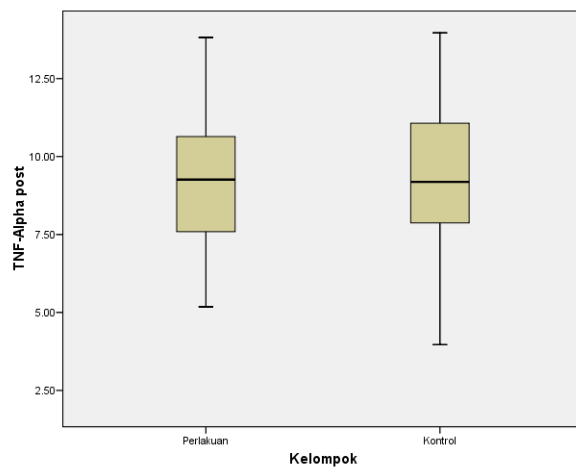
		Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
TNF-Alpha pre	Perlakuan	.955	30	.233
	Kontrol	.967	30	.451
TNF-Alpha post	Perlakuan	.984	30	.926
	Kontrol	.987	30	.970
Selisih TNF-Alpha	Perlakuan	.965	30	.406
	Kontrol	.969	30	.500

a. Lilliefors Significance Correction

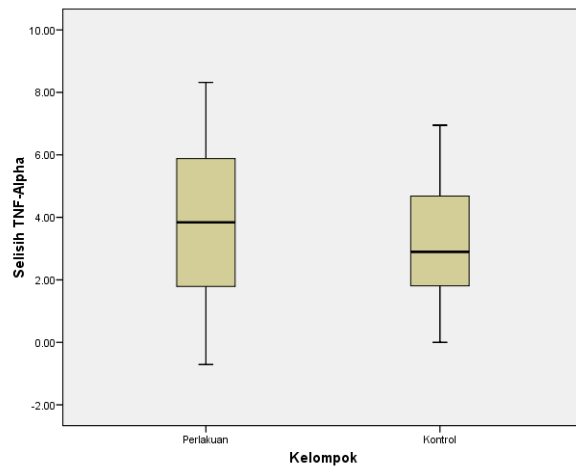
TNF- α pre



TNF- α post



Selisih TNF- α



T-Test

Kelompok = Perlakuan

Paired Samples Statistics^a

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	TNF-Alpha pre	5.4180	30	2.25119	.41101
	TNF-Alpha post	9.1677	30	2.03307	.37119

a. Kelompok = Perlakuan

Paired Samples Correlation^a

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	TNF-Alpha pre & TNF-Alpha post	30	.373	.042

a. Kelompok = Perlakuan

Paired Samples Test^a

			Pair 1
			TNF-Alpha pre - TNF-Alpha post
Paired Differences	Mean		-3.74967
	Std. Deviation		2.40523
	Std. Error Mean		.43913
	95% Confidence Interval of the Difference	Lower	-4.64779
		Upper	-2.85154
t			-8.539
df			29
Sig. (2-tailed)			.000

a. Kelompok = Perlakuan

Kelompok = Kontrol

Paired Samples Statistics^a

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	TNF-Alpha pre	6.1073	30	2.75036	.50215
	TNF-Alpha post	9.3453	30	2.26076	.41276

a. Kelompok = Kontrol

Paired Samples Correlation^a

	N	Correlation	Sig.
Pair 1 TNF-Alpha pre & TNF-Alpha post	30	.729	.000

a. Kelompok = Kontrol

Paired Samples Test^a

		Pair 1
		TNF-Alpha pre - TNF-Alpha post
Paired Differences	Mean	-3.23800
	Std. Deviation	1.90067
	Std. Error Mean	.34701
	95% Confidence Interval of the Difference	
		Lower Upper
		-3.94772 -2.52828
t		-9.331
df		29
Sig. (2-tailed)		.000

a. Kelompok = Kontrol

T-Test

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TNF-Alpha pre	Perlakuan	30	5.4180	2.25119	.41101
	Kontrol	30	6.1073	2.75036	.50215

Independent Samples Test

			TNF-Alpha pre	
			Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F		.305	
	Sig.		.583	
t-test for Equality of Means	t		-1.062	-1.062
	df		58	55.820
	Sig. (2-tailed)		.293	.293
	Mean Difference		-.68933	-.68933
	Std. Error Difference		.64891	.64891
95% Confidence Interval of the Difference	Lower		-1.98826	-1.98934
	Upper		.60959	.61067

T-Test

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TNF-Alpha post	Perlakuan	30	9.1677	2.03307	.37119
	Kontrol	30	9.3453	2.26076	.41276

Independent Samples Test

		TNF-Alpha post	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	.378	
	Sig.	.541	
t-test for Equality of Means	t	-.320	-.320
	df	58	57.358
	Sig. (2-tailed)	.750	.750
	Mean Difference	-.17767	-.17767
	Std. Error Difference	.55511	.55511
95% Confidence Interval of the Difference	Lower	-1.28884	-1.28910
	Upper	.93351	.93377

T-Test

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Selisih TNF-Alpha	Perlakuan	30	3.7497	2.40523	.43913
	Kontrol	30	3.2380	1.90067	.34701

Independent Samples Test

		Selisih TNF-Alpha	
		Equal variances assumed	Equal variances not assumed
Levene's Test for Equality of Variances	F	2.271	
	Sig.	.137	
t-test for Equality of Means	t	.914	.914
	df	58	55.057
	Sig. (2-tailed)	.364	.365
	Mean Difference	.51167	.51167
	Std. Error Difference	.55969	.55969
95% Confidence Interval of the Difference	Lower	-.60868	-.60996
	Upper	1.63201	1.63329

Explore

Kelompok

Case Summaries

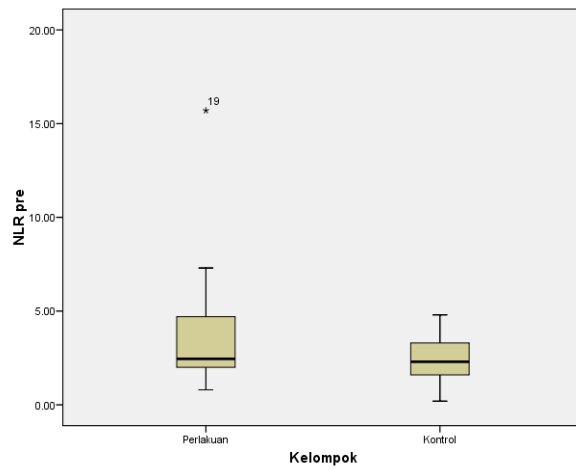
Kelompok		NLR pre	NLR post	Selisih NLR
Perlakuan	N	30	30	30
	Mean	3.4500	3.9533	.5033
	Std. Deviation	2.85171	2.59213	2.95033
	Median	2.4500	3.1500	.0000
	Minimum	.80	.60	-6.20
	Maximum	15.70	9.70	6.60
Kontrol	N	30	30	30
	Mean	2.3800	5.6833	3.3033
	Std. Deviation	1.15770	6.04872	6.07542
	Median	2.3000	3.4000	1.0500
	Minimum	.20	.80	-2.60
	Maximum	4.80	28.00	26.70
Total	N	60	60	60
	Mean	2.9150	4.8183	1.9033
	Std. Deviation	2.22420	4.69542	4.94108
	Median	2.4000	3.2500	.1000
	Minimum	.20	.60	-6.20
	Maximum	15.70	28.00	26.70

Tests of Normality

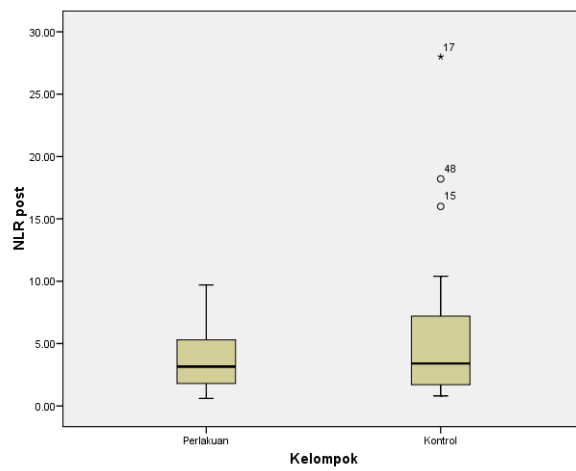
Kelompok		Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
NLR pre	Perlakuan	.705	30	.000
	Kontrol	.965	30	.411
NLR post	Perlakuan	.917	30	.023
	Kontrol	.737	30	.000
Selisih NLR	Perlakuan	.960	30	.306
	Kontrol	.704	30	.000

a. Lilliefors Significance Correction

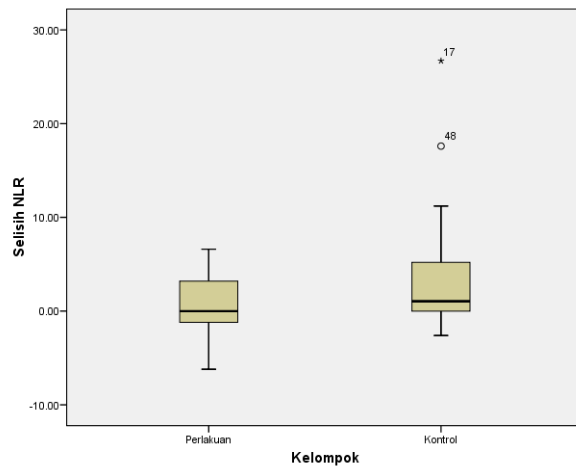
NLR pre



NLR post



Selisih NLR



T-Test

Kelompok = Perlakuan

Paired Samples Statistics^a

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	NLR pre	3.4500	30	2.85171	.52065
	NLR post	3.9533	30	2.59213	.47326

a. Kelompok = Perlakuan

Paired Samples Correlations^a

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	NLR pre & NLR post	30	.416	.022

a. Kelompok = Perlakuan

Paired Samples Test^a

			Pair 1
			NLR pre - NLR post
Paired Differences	Mean		-.50333
	Std. Deviation		2.95033
	Std. Error Mean		.53865
	95% Confidence Interval	Lower	-1.60501
	of the Difference	Upper	.59834
t			-.934
df			29
Sig. (2-tailed)			.358

a. Kelompok = Perlakuan

NPar Tests

Kelompok = Kontrol

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks^d

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
NLR post - NLR pre	Negative Ranks	5 ^a	6.30	31.50
	Positive Ranks	18 ^b	13.58	244.50
	Ties	7 ^c		
	Total	30		

a. NLR post < NLR pre

b. NLR post > NLR pre

c. NLR post = NLR pre

d. Kelompok = Kontrol

Test Statistics^{b,c}

	NLR post - NLR pre
Z	-3.240 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	.001

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

c. Kelompok = Kontrol

NPar Tests

Mann-Whitney Test

Ranks

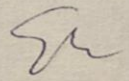
	Kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
NLR pre	Perlakuan	30	33.80	1014.00
	Kontrol	30	27.20	816.00
	Total	60		
NLR post	Perlakuan	30	29.33	880.00
	Kontrol	30	31.67	950.00
	Total	60		
Selisih NLR	Perlakuan	30	26.02	780.50
	Kontrol	30	34.98	1049.50
	Total	60		

Test Statistics^a

	NLR pre	NLR post	Selisih NLR
Mann-Whitney U	351.000	415.000	315.500
Wilcoxon W	816.000	880.000	780.500
Z	-1.465	-.518	-1.997
Asymp. Sig. (2-tailed)	.143	.605	.046

a. Grouping Variable: Kelompok

Lampiran 4. *Ethical Clearance* Penelitian

	KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN <i>HEALTH</i> RESEARCH <i>ETHICS</i> COMMITTEE RSUP DR. KARIADI SEMARANG KETERANGAN LAYAK ETIK <i>DESCRIPTION OF ETHICAL</i> <i>APPROVAL</i> "ETHICAL APPROVAL" No.16463/EC/KEPK-RSDK/2025	
Protokol penelitian yang diusulkan oleh : <i>The research protocol proposed by</i>		
<u>Peneliti utama</u> : Dr. dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K) <i>Principal Investigator</i>		
<u>Anggota</u> : 1. Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko, M.Kes, Sp.B (K) Onk. <i>Team</i> 2. dr. Aliva Nabila Farinisa 3. dr. Felix Setiawan 4. dr. Taufik Ismail		
<u>Nama Institusi</u> : RSUP Dr. Kariadi <i>Institution</i>		
"Pengaruh Suplementasi Whey Protein terhadap Penyembuhan Luka dan Status Gizi Pasien Kanker Payudara (Studi terhadap Biomarker Inflamasi :IL-6, TNF-alfa, Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), C-Reactive Protein (CRP))"		
Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.		
<i>Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.</i>		
Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 23 Juni 2025 sampai dengan tanggal 23 Juni 2026. <i>This declaration of ethics applies during the period, 23 June 2025 until 23 June, 2026.</i>		
23 June, 2025 Professor and Chairperson,  Dr. dr. Eko Adhi Pangarsa, Sp.PD-KHOM		

Lampiran 5. Surat Ijin Penelitian



Kementerian Kesehatan
Direktorat Jenderal Kesehatan Lanjutan
Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang
Jalan Dr. Sutomo Nomor 16
Semarang, Jawa Tengah 50244
Telp. (024) 8413476
https://www.rs-kariadi.co.id

SURAT IZIN MELAKSANAKAN PENELITIAN NOMOR : DP.04.01/D.X/6386/2025

Yang bertanda tangan di bawah ini :

nama : dr. Agus Akhmadi, M.Kes
NIP : 919640620202407101
jabatan : Direktur Utama

memberikan izin melakukan penelitian untuk :

nama peneliti : Dr. dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K)
anggota peneliti : Dr. dr. Yan Wisnu Prajoko M.Kes, Sp.B (K) Onk
dr. Aliva Nabila Farinisa
dr. Felix Setiawan
dr. Taufik Ismail

Institusi : RSUP Dr. Kariadi

judul penelitian : Pengaruh Suplementasi Whey Protein terhadap
Penyembuhan Luka dan Status Gizi Pasien Kanker Payudara
(Studi terhadap Biomarker Inflamasi :IL-6, TNF-alfa,
Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), C-Reactive Protein (CRP))
lokasi penelitian : Poli onkologi kasuari, Bangsal Rajawali, Merak, Kutilang Laboratorium
Sentral Laboratorium GAKI Diponegoro Medical Simulation Centre
(DMSC).

nomor HP : +6281563322839

pelaksanaan kegiatan penelitian dilakukan selama 2-3 bulan dengan target 60

sampel, terhitung mulai sejak diterbitkannya surat izin penelitian ini, dengan ketentuan :

1. Mentaati peraturan serta tata-tertib yang berlaku di RSUP Dr. Kariadi.
2. Sebelum melakukan kegiatan, peneliti agar bertemu Kepala Instalasi dan Kepala Ruang tempat penelitian dengan membawa Surat Izin Penelitian.
3. Biaya pemeriksaan penunjang untuk penelitian menjadi tanggungan peneliti.
4. Melaporkan monitoring evaluasi penelitian secara periodik ke Tim Kerja Penelitian.
5. Mengumpulkan laporan telah selesai pengambilan sampel ke Tim Kerja Penelitian.
6. Memberikan laporan hasil akhir penelitian kepada Tim Kerja Penelitian.
7. Mengurus izin publikasi dari RSUP Dr. Kariadi bila akan mempublikasikan hasil penelitiannya.

Demikian kami sampaikan agar dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

9 Juli 2025

Direktur Utama Rumah Sakit Umum Pusat
dr. Kariadi Semarang,



dr. AGUS AKHMADI, M.Kes.

Lampiran 6. Contoh Informed Consent

RSUP Dr. KARIADI Sedikit Privasi, Saling		REKAM MEDIS RAWAT JALAN/DARURAT/INAP		RMI.00256A	Hal. 1-2
				Desember 2018	
PERSETUJUAN / PENOLAKAN MENJADI SUBYEK PENELITIAN		Nama :			
		No RM :			
		Tgl Lahir/Umur :	53/4		
		Jenis Kelamin :	P	Ruang :	
		No Register :		Kelas :	
		Tgl Masuk :			
		Nama DPJP :			
		Nama PPJP :			
(Tempelkan stiker identitas pasien jika tersedia)					
JUDUL PENELITIAN: Pengaruh Suplementasi Whey Protein terhadap Penyembuhan Luka dan Status Gizi Pasien Kanker Payudara (Studi terhadap Biomarker Inflamasi :IL-6, TNF-alfa, Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), C-Reactive Protein (CRP))					
PEMBERIAN INFORMASI					
Nama Peneliti : Dr. dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K)					
Pemberi Informasi : dr. T. A. F. A. R. I. A. D. I.					
Penerima Informasi : [Redacted]					
Diberikan pada tanggal / jam : 29/11/2015 / 08.30					
No	JENIS INFORMASI	ISI INFORMASI	Tanda (+)/paraf Penerima Informasi		
1	Judul Penelitian	Pengaruh Suplementasi Whey Protein terhadap Penyembuhan Luka dan Status Gizi Pasien Kanker Payudara (Studi terhadap Biomarker Inflamasi :IL-6, TNF-alfa, Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), C-Reactive Protein (CRP))	✓		
2	Perkenalan Peneliti	Dr. dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K) adalah staff departemen Gizi Klinik RSUP dr. Kariadi	✓		
3	Tujuan Penelitian	Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek suplementasi whey protein terhadap tingkat inflamasi, penyembuhan luka operasi pada pasien kanker payudara melalui penilaian biomarker inflamasi (TNF-Alpha dan IL-6, NLR, dan CRP) dan status gizi pada pasien kanker payudara yang menjalani operasi	✓		
4	Manfaat Penelitian	Penelitian ini dapat memberikan manfaat di bidang medis sehubungan dengan kenaikan kualitas hidup pasien kanker payudara yang menjalani operasi, serta diharapkan dapat memberikan efisiensi dan efektivitas penggunaan terapi kedokteran modern.	✓		
5	Prosedur Penelitian	1. Wawancara dan pengisian kuisioner FFQ Semikuantitatif untuk mengetahui pola asupan saat 7 hari sebelum operasi dan 7 hari setelah operasi 2. Pengukuran berat badan, tinggi badan, lingkar pinggang serta komposisi tubuh saat awal radioterapi dan akhir radioterapi 4. Pemberian suplementasi protein whey dan susu selama 14 hari, diberikan 7 hari sebelum operasi dan 7 hari setelah operasi 5. Pengambilan darah sebanyak kira-kira dua sendok makan untuk pemeriksaan kadar TNF-Alpha, IL-6, Rasio NLR, dan Kadar CRP pada 7 hari sebelum operasi dan 24 jam pasca operasi	✓		
6	Lama Waktu Partisipasi Subyek	14 hari	✓		
7	Risiko Penelitian	Pengambilan darah pada lipatan lengan kiri / kanan, mungkin akan nyeri dan dapat menimbulkan bengkak, namun hal ini dapat dikurangi dengan pengambilan oleh tenaga yang sudah terlatih.	✓		
8	Alternatif Lain	Tidak ada	✓		
9	Tanggung Jawab Bila Terjadi Efek Samping	Peneliti dan RSUP Dr. Kariadi akan bertanggung jawab terhadap pasien yang berpartisipasi dalam penelitian dan apabila terjadi efek samping akibat aktivitas penelitian ini maka akan dilakukan tatalaksana sesuai ketentuan yang berlaku di RSUP Dr. Kariadi Semarang	✓		
10	Kerahasiaan Subyek Penelitian	Peneliti akan merahasiakan data subyek penelitian	✓		
11	Keputusan Menyetujui / Menolak	Bila pada saat pelaksanaan penelitian, subyek penelitian memutuskan untuk berhenti, maka tidak akan mempengaruhi sikap maupun pelayanan yang diberikan terhadap yang bersangkutan sebagai pasien di RSUP Dr.Kariadi Semarang	✓		
12	Informasi Tambahan	Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan etik dari komisi etik penelitian RSUP Dr Kariadi dan persetujuan pelaksanaan penelitian dari Bagian Diklit RSUP Dr.Kariadi. Jika ada hal yang masih ingin ditanyakan atau diperjelas, anda dapat langsung menanyakan kepada saya, Dr. dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K), no hp peneliti 081901000870 dan Tim Peneliti dr. Alva Nabila Farinisa (085799923548), dr. Felix Setiawan (088214333804), dr. Tandik Irmali (081563322839) atau Bagian Diklit RSUP Dr. Kariadi di nomor (024) 8413476 ext. 9033	✓		
Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerangkan hal-hal di atas secara benar dan jelas dan memberikan kesempatan untuk bertanya dan/atau berdiskusi			Tanda tangan Pemberi Informasi		
Dengan ini menyatakan bahwa saya telah menerima informasi sebagaimana di atas yang saya beri tanda/paraf di kolom kanannya, dan telah memahaminya			Tanda tangan Penerima Informasi		
Keterangan :					
1. Bila pasien tidak kompeten/tidak mau menerima informasi, maka penerima informasi adalah keluarga terdekat atau wali					
2. Isi informasi tidak boleh ditugaskan					

PERSETUJUAN MENJADI SUBYEK PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini saya,

Nama :

Umur : tahun, laki-laki / perempuan*

Alamat :

dengan ini menyatakan **SETUJU** untuk menjadi responden penelitian terhadap saya / Ayah / Ibu / Anak / Keluarga saya,*

Nama :

Umur : tahun, laki-laki / perempuan*

Alamat :

Saya memahami tujuan dan manfaat penelitian tersebut sebagaimana telah dijelaskan seperti di atas kepada saya, termasuk risiko dan komplikasi yang mungkin timbul.

Saya juga menyadari bahwa oleh karena ilmu kedokteran bukanlah ilmu pasti, maka keberhasilan tindakan kedokteran bukanlah keniscayaan, melainkan sangat bergantung kepada Tuhan Yang Maha Esa, oleh sebab itu saya membebaskan RSUP Dr. Kariadi / dokter/Petugas lainnya dari tanggung jawab hukum apabila risiko dan komplikasi yang tidak diharapkan benar-benar terjadi di kemudian hari.

Semarang, tanggal 29 Juli 2018 8:30

Yang menyatakan,

Saksi I,

Saksi II,

(.....) (.....) (.....)

PENOLAKAN MENJADI SUBYEK PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini saya,

Nama :

Umur : tahun, laki-laki / perempuan*

Alamat :

dengan ini menyatakan **TIDAK SETUJU** untuk menjadi responden penelitian terhadap saya / Ayah / Ibu / Anak / Keluarga saya,*

Nama :

Umur : tahun, laki-laki / perempuan*

Alamat :

Saya memahami tujuan dan manfaat penelitian tersebut sebagaimana telah dijelaskan seperti di atas kepada saya, termasuk risiko dan komplikasi yang mungkin timbul.

Saya juga menyadari bahwa oleh karena ilmu kedokteran bukanlah ilmu pasti, maka keberhasilan tindakan kedokteran bukanlah keniscayaan, melainkan sangat bergantung kepada Tuhan Yang Maha Esa, oleh sebab itu saya membebaskan RSUP Dr. Kariadi / dokter/Petugas lainnya dari tanggung jawab hukum apabila akibat tindakan yang tidak saya setuju terdapat risiko dan komplikasi yang tidak diharapkan benar-benar terjadi di kemudian hari.

Semarang, tanggal Jam.....

Yang menyatakan

Saksi I,

Saksi II,

(.....) (.....) (.....)

Keterangan : *) Pilih salah satu

Lampiran 7. Dokumentasi Penelitian



