

Pengaruh Diet Ketogenik terhadap C-Reactive Protein dan Glasgow Prognostic Score pada Pasien Kanker Payudara Metastatik (Uji Klinis Fase 2)

Anang Mufti Sumarsono¹, Prawesty Diah Utami^{2*}, Heru Purwanto², Justinus Dwi Pratjojo Wisnubroto³

¹Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah-RSPAL Dr Ramelan Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

²Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

³Departemen Bedah Onkologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RS Dr. Soetomo Surabaya, Jawa Timur, Indonesia

⁴Departemen Bedah Onkologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RS Dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Korespondensi: prawesty.diah@hangtuah.ac.id

Naskah Masuk 04 Januari 2022, Revisi 24 Januari 2022 Layak Terbit 28 Januari 2022

Abstrak

Bahan pembentuk energi utama bagi sel kanker berupa glukosa dengan residual laktat yang tinggi akibat efek Warburg. Diet ketogenik akan merubah sumber energi dari glukosa menjadi badan keton, sehingga sel kanker akan mengalami reaksi inflamasi dan kelaparan. Pada pasien kanker payudara metastatik yang belum mendapatkan terapi onkologi spesifik, inflamasi sistemik yang terjadi dapat diukur dengan serum C-Reactive Protein (CRP) dan skor inflamasi sistemik menggunakan Glasgow Prognostic Score (GPS)modified. GPS merupakan salah satu faktor. prediktor independen kelangsungan hidup. Pelaksanaan penelitian ini diawali pada Februari sampai Juli 2018 di Unit Rawat Jalan Bedah Onkologi RSUP Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia. Pada subyek penelitian terjadi penurunan kadar CRP serum yang menunjukkan nilai signifikan sebesar 0,020 (< 0,050) dengan penurunan nilai persentase sebesar 21,1% (>20%). Terjadi pula penurunan skor GPS/mGPS yang menunjukkan nilai signifikan sebesar 0,011 (< 0,050).

Kata kunci : diet ketogenik, inflamasi sistemik, kanker payudara metastase

Abstract

The main energy-forming material for cancer cells is glucose with high residual lactate due to the Warburg effect. By converting the energy source from glucose to ketone bodies through a ketogenic diet, cancer cells will experience inflammatory reactions and starvation. For patients with metastatic breast cancer who haven't already obtained specific oncology therapy, the systemic inflammation that occurs can be measured by serum C-Reactive Protein (CRP) and systemic inflammatory scores using the Glasgow Prognostic Score (GPS)/modified GPS, which is a one-factor independent predictor of survival. The implementation of this research started from February to July 2018 at the Outpatient Unit of Surgical Oncology of Dr. Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia. In the study subjects, there was a decrease in serum CRP levels which showed a significant value of 0.020 (< 0.050) with a reduction in the percentage value of 21.1% (> 20%). There was also a decrease in the GPS/mGPS score, which showed a significant value of 0.011 (< 0.050).

Keyword: *ketogenic diet, systemic inflammation, metastatic breast cancer*

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan jenis kanker memiliki angka morbiditas dan mortalitas tertinggi dibandingkan jenis kanker lainnya. Berdasarkan data Global Cancer Statistic tahun 2020 angka morbiditas kanker payudara mencapai sekitar 2.2 juta/ tahun dan angka kematian mencapai 684 ribu kematian per tahun(1). Badan Pencatatan Kanker Jakarta Indonesia, melaporkan bahwa kanker payudara menduduki peringkat teratas dalam angka insidennya yaitu sebesar 26 per 100.000 penduduk per tahun (2) dan sebagian besar penderita mulai melakukan pengobatan setelah mencapai stadium lanjut (stadium III /IV) sebesar 60-70%(2).

Tujuan pengobatan pasien kanker payudara metastasis jauh meliputi pengendalian penyakit, pengobatan gejala paliatif, dan pemeliharaan kualitas hidup tertinggi(3). Salah satu intervensi perawatan suportif yang dapat memberikan bantuan dan dukungan tersebut adalah terapi nutrisi, sebagai bagian dari terapi kanker payudara multidisiplin (4).

Nutrisi adalah bagian penting dari manajemen kanker. Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi status gizi pasien kanker meliputi respon terhadap pengobatan, prediksi kesembuhan/ prognosisnya serta kualitas hidup penderita kanker.

Sekitar 30-87% pasien kanker mengalami malnutrisi sebelum menjalani terapi. Angka kejadian malnutrisi pada kanker payudara adalah 35%(5). Malnutrisi sering terjadi karena asupan komponen nutrisi yang tidak seimbang. Dukungan nutrisi sangat dibutuhkan terutama untuk pasien kanker, seperti rekomendasi dari European Parenteral Enteral Nutrition (ESPEN) dan ahli gizi lainnya(6,7). Salah satu yang paling banyak dipelajari adalah diet ketogenik pada kasus kanker(8,9).

Diet ketogenik adalah suatu bentuk diet dengan komposisi tinggi lemak, rendah atau cukup protein, dan sangat rendah karbohidrat. Diet ketogenik merupakan bentuk diet yang mendorong terjadinya pergeseran sumber energi utama dari glukosa menjadi badan keton(8,9). Sel kanker menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah reseptor glukosa karena kebutuhan energi untuk metabolisme sel kanker bersumber dari glukosa. Pergeseran sumber energi dari glukosa ke badan keton dapat ditoleransi oleh sel tubuh yang sehat tetapi tidak oleh sel kanker(8,9). Secara molekuler, penurunan konsumsi glukosa juga dapat menurunkan respon inflamasi sistemik(10). Oleh karena itu secara teoritis membatasi asupan glukosa dan mengganti sumber

kalori dengan makronutrien lain seperti lemak atau protein dapat membatasi pertumbuhan sel kanker(11).

Terdapat studi *in vitro* maupun *in vivo* untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi adjuvant berupa diet ketogenik pada pasien kanker (12). Tulipan & Kofler(2021) melaporkan pasien kanker yang menerapkan diet ketogenik mengalami peningkatan kualitas kehidupan (lebih 2/3 responden), berat badan yang stabil, serta responden merasa nyaman untuk menerapkan pola diet tersebut dalam jangka panjang(13). Sistemik review dan metanalisis pada hewan coba kanker membuktikan bahwa penerapan diet ketogenik secara signifikan meningkatkan life span, kualitas hidup, penurunan massa tumor pada hewan coba (14).

Kanker berkaitan erat dengan proses inflamasi, terutama inflamasi kronis. Interaksi kanker dan inflamasi bersifat kompleks, dimana pada fase awal mutasi genetik penyebab kanker dapat disebabkan oleh inflamasi kronis(15). Indikator inflamasi yang lebih spesifik, *C-Reactive Protein* (CRP), banyak digunakan dalam mengevaluasi proses infeksi dan respon inflamasi. CRP juga berhubungan dengan kemungkinan menderita kanker dan kelangsungan hidup pasien kanker payudara(16,17).

Salah satu skor prognostik inflamasi, yaitu *Glasgow Prognostic Score* (GPS),

yang berfungsi untuk memprediksi kelangsungan hidup berbagai kasus keganasan, salah satunya adalah kanker payudara metastatik jauh (18). Prognosis buruk berdasarkan pedoman GPS, dialami oleh pasien dengan kenaikan CRP di atas kadar 10 mg/L serta penurunan albumin lebih kecil dari 3,5 mg/dL (19). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh diet ketogenik terhadap prognosis pasien kanker payudara metastatik jauh yang belum mendapat terapi onkologi spesifik melalui perubahan inflamasi sistemik yang dapat diukur melalui kadar CRP serum dan skor GPS/mGPS.

METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah uji pra klinis fase II dengan subyek penelitian berupa pasien kanker payudara dengan metastasis jauh yang menjalani diet ketogenik selama 4 minggu. Komite etik penelitian Kesehatan RS Syaiful Anwar telah mengeluarkan rekomendasi pelaksanaan penelitian ini dengan nomor registrasi 400/95/K.3/302/2018.

Populasi adalah seluruh pasien kanker payudara metastatik yang menjalani perawatan di Klinik Onkologi Terpadu RS Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia. Pelaksanaan penelitian berjalan enam bulan yang dimulai dari bulan Februari 2018 hingga Juli 2018. Subyek dipilih secara *consecutive sampling*. Pemilihan subyek

penelitian dilakukan pada populasi pasien kanker payudara metastatik jauh yang tidak lagi mendapatkan terapi onkologi spesifik (operasi, kemoterapi dan radioterapi), dengan kriteria inklusi sebagai berikut:

1. Pasien kanker payudara dengan metastase jauh yang telah selesai menjalani terapi onkologi spesifik dengan jeda minimal 1 bulan.
2. Penilaian yang dilakukan oleh ahli gizi terhadap status gizi pasien tersebut adalah normal.
3. Skala penampilan Karnofsky > 60%.
4. Berusia 35 tahun, mampu memberikan informasi, dan bersedia menandatangani dokumen *informed consent*.

Kriteria eksklusi meliputi:

1. Penderita diabetes melitus yang dibuktikan dengan hasil laboratorium gula darah.
2. Hasil laboratorium pasien menunjukkan adanya leukositosis dan/atau terdapat manifestasi utama radang akut yang meliputi munculnya panas atau *calor*, warna kemerahan atau *rubor*, terjadi pembengkakan atau tumor, rasa nyeri atau *dolor*, dan terjadi gangguan pada fungsinya.
3. Pasien menggunakan/menjalani terapi alternatif yang ditujukan untuk mengobati tumor yang diketahui melalui anamnesis.

Kriteria drop out/ DO dalam

penelitian, adalah sebagai berikut:

1. Pasien mengundurkan diri atas permintaan sendiri dan dengan menandatangani surat pengunduran diri.
 2. Pasien yang meninggal saat pelaksanaan penelitian.
- Kriteria kegagalan menjalani diet ketogenik, adalah jika subyek penelitian belum mampu mencapai kadar keton urin +1 selama 2 bulan berturut-turut sejak penandatanganan dokumen *informed consent*.

Perhitungan jumlah subyek penelitian menggunakan tabel Fleming(20), nilai alpha sebesar 0.05. Peneliti juga mengantisipasi kejadian *drop out* sehingga dilakukan penambahan subyek penelitian sebesar 20% (21). Total keseluruhan sampel adalah 24 subyek. Uji T berpasangan digunakan untuk membandingkan data sebelum dan sesudah pemberian perlakuan pada data berskala rasio, serta berdistribusi normal. Sedangkan untuk data berskala ordinal atau data yang tidak berdistribusi normal, maka perbandingan data sebelum dan sesudah penerapan diet ketogenik menggunakan uji Wilcoxon.

Penghitungan GPS/mGPS menggunakan skoring kriteria seperti tabel dibawah ini(21):

Tabel1. Skoring GPS & mGPS

GPS	mGPS	Skor
CRP sebesar 10 mg/L; kadar albumin sebesar 3,5 g/dL	CRP sebesar 10mg/L; kadar albumin sebesar 3,5 g/dL	0
CRP lebih dari 10 mg/L	CRP lebih dari 10 mg/L	1
Albumin kurang dari 3,5 g/dL	-	1
CRP lebih dari 10 mg/L; kadar Albumin kurang dari 3,5 g/dL	CRP lebih dari 10 mg/L; kadar albumin kurang dari 3,5 g/dL	2

HASIL

Jumlah subyek penelitian yang digunakan dalam studi ini adalah 24orang. Tetapi di tengah pelaksanaan penelitian, terdapat dua orangsubyek penelitian,yang mengalami drop out/DO (DO = 8,3%). Subyek peneltian yang mengalami DO adalah: (1)

subyek nomor 14 (perempuan, 55 tahun, kanker payudara metastasis paru); subyek meninggal 2 minggu setelah penelitian berlangsung, sehingga belum mencapai ketosis pada 1 kali pengecekan urin dan; (2)Subyek nomor 17 (perempuan, 50 tahun, kanker payudara metastatik kontralateral), mengundurkan diri setelah 3 minggu menjalani diet ketogenik; alasan pengunduran atas kemauan dan permintaan sendiri,serta subyek belum mencapai ketosis pada 3 kali tes urin.

Data deskriptif mengenai subyek penelitian berdasarkan usia, metastase yang dialami serta subtype kanker yang diderita terangkum dalam tabel 2 sebagai berikut:

Keterangan	F rek.	%
Usia Subyek		
Kurang/sama dengan 40 tahun	5	22,7
Usia 41-50 tahun	1	5,0
Usia 51-60 tahun	4	18,2
Lebih /sama dengan 60 tahun	2	9,1
Total	2	10
Paru-paru	9	40,9
Liver	3	13,7
○ Tulang	1	4,5
○ Kontralateral	3	13,7
○ Paru-paru, liver	3	13,7
○ Tulang,kontralateral	1	4,5
○ Liver, kontralateral	1	4,5
Liver,tulang,kontralateral	1	4,5
Total	2	10
Subtipe :		
Luminal A	1	5,0
Luminal B	6	27,3
Her-2	4	18,2
Triple negatif	1	4,5
Total	2	10

Tabel 2. Karakteristik Responden

Berdasarkan data diatas tampak bahwa usia subyek penelitian 50 % berusia antara 41-50 tahun. Metastase jauh paling tinggi pada organ paru – paru (40.9%); sub tipe terbanyak adalah luminal A sebesar 50 %.

Pada subyek penelitian dilakukan pemeriksaan laboratorium meliputi level hemoglobin/Hb, kadar leukosit, kadar gula darah acak/GDA, SGOT/ SGPT serta fungsi ginjal (BUN serta serum kreatinin). Pemeriksaan tersebut dilakukan sebelum dan sesudah subyek menjalankan diet ketogenik, dan hasil evaluasi pengukuran parameter laboratorium yang meliputi Hb/hemoglobin; leukosit; gula darah acak; SGOT; SGPT; BUN dan kreatinin dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Parameter Laboratorium Sebelum dan Sesudah Diet Ketogenik

Parameter	n	Min	Maks	Rerata
Hemoglobin (Hb)				
Pre tes	22	9	13.5	11.38
Post tes	22	8.8	14.4	11.25
Leukosit				
Pre tes	22	452	956	6.52
Post tes	22	4,5	8.7	6.46
Gula Darah Acak (GDA)				
Pre tes	22	75	130	101.1
Post tes	22	75	112	91,05
SGOT				
Pre tes	22	16	42	25.05
Post tes	22	15	40	27.23
SGPT				
Pre tes	22	10	38	21.59
Post tes	22	12	38	21.41
BUN				
Pre tes	22	6	42	16.55
Post tes	22	0.9	45	17.50
Kreatinin				
Pre tes	22	0.4	1.2	0,84
Post tes	22	0,3	1.1	0,78

Berdasarkan tabel diatas menunjukkan bahwa data laboratorium sebelum dan sesudah penerapan diet ketogenik pada subyek penelitian menunjukkan nilai laboratorium dalam batasan normal.

Untuk mengevaluasi adanya inflamasi, peneliti melakukan analisis statistic pada data pengukuran CRP sebelum dan sesudah pemberian diet ketogenik, menggunakan uji T berpasangan.

Tabel 4. Hasil Analisis Statistik Kadar CRP

CRP	Mean ± SD	Nilai p
Sebelum	6.09 ± 6.13	0.02*
Sesudah	4.83± 4.36	

*: signifikan beda

Berdasarkan analisis deskriptif dan statistik membuktikan bahwa terdapat penurunan kadar CRP setelah pelaksanaan diet ketogenik pada subyek penelitian secara signifikan.

Hasil analisis statistik uji T berpasangan pada data kadar albumin sebelum dan sesudah diet ketogenik dapat dilihat dalam tabel sebagai berikut:

Tabel 5. Hasil Analisis Statistik Kadar Albumin

Albumin	Mean ± SD	Nilai p
Sebelum	3.90 ± 0.40	0.350*
Sesudah	3.94± 0.43	

*: tidak ada beda signifikan

Dari hasil diatas tampak bahwa secara deskriptif ada perbedaan kadar albumin dimana kadar albumin setelah diet lebih tinggi dibandingkan data pengukuran sebelum diet. Namun berdasarkan analisis statistik pada tabel diastidak menunjukkan perbedaan yang bermakna pada data pengukuran albumin sebelum dan sesudah penerapan diet ketogenik.

Hasil analisis statistik uji Wilcoxon pada data pengukuran GPS/mGPS sebelum dan sesudah pelaksanaan diet ketogenik tercantum dalam tabel sebagai berikut:

Tabel 6. Hasil Analisis Statistik Skoring GPS/mGPS

GPS/mGPS	Skor	Σ	%	Nilai P
Sebelum	1	13	59.1	0.011*
	2	7	31.8	
	3	2	9.1	
Sesudah	1	19	86.4	
	2	3	13.6	
	3	0	0	

*: signifikan beda

Berdasarkan analisis deskriptif dan statistik menunjukkan ada penurunan signifikan pada skor GPS/mGPS sesudah penerapan diet ketogenik pada subyek penelitian

PEMBAHASAN

Subyek Penelitian

Pada penelitian jumlah subyek penelitian adalah 22 karena terdapat 2 orang yang DO. Terdapat 7 orang dari total 22 subyek penelitian yang mengalami kegagalan diet ketogenik, karena belum mampu mencapai ketosis dalam 2 kali pemeriksaan keton urin berturut-turut hingga 2 bulan masa penelitian. Jumlah subyek yang mengalami kegagalan diet dan DO adalah 9 orang (37,5%) dari total 24 subyek penelitian yang terpilih, Sebagian besar subyek penelitian merasa sulit untuk mematuhi aturan diet ketogenik yang menuntut perubahan besar dalam gaya hidup. Perubahan pola makan dari karbohidrat tinggi menjadi sangat rendah karbohidrat. Masalah yang sering dikeluhkan adalah pola makan dalam konteks kehidupan keluarga, sehingga selain faktor pada pasien antara lain: motivasi, emosi, aktivitas, tingkat pendidikan, tingkat keganasan dan stadium kanker, faktor lain yang sangat penting adalah kebutuhan akan dukungan keluarga. Penelitian yang dilakukan oleh Schmidt et al. (2011), pasien kanker yang menjalani diet ketogenik mengalami drop out sebanyak 11 orang dari 16 subyek penelitian (68,75%)(22).

Karakteristik Subyek Penelitian

Dari analisis deskriptif dapat diketahui bahwa rerata usia subyek penelitian ini adalah 49,69 tahun dan angka prosentase tertinggi pada dekade keempat yaitu 50%. Secara umum penderita kanker payudara yang berusia kurang dari 50 tahun

adalah 33%, sedangkan di Asia-Pasifik 42%, Asia Tenggara 47%, dan Australia 21%. Sebuah studi retrospektif menggunakan 263 pasien dengan kanker payudara metastatik jauh membuktikan bahwa usia rata-rata penderitanya adalah 50 tahun, dengan rentang usia subyek penelitian mulai dari 27 tahun sampai 86 tahun(23). Usia menjadi salah satu faktor penentu pada kelangsungan hidup penderita kanker. Kelangsungan hidup penderita kanker payudara dengan metastasis jauh yang memiliki usia muda lebih baik dibandingkan penderita yang berusia tua(24).

Berdasarkan usia, subyek dalam penelitian ini dibatasi pada pasien kanker payudara dengan metastasis jauh yang berusia di atas 35 tahun. Hasil studi sebelumnya menunjukkan bahwa dengan resiko mengalami kanker payudara akan meningkat seiring pertambahan usia. Pertambahan usia akan berpengaruh terhadap perubahan metabolisme tubuh, imunitas tubuh, gaya hidup serta paparan lingkungan yang lebih panjang. Pada penderita kanker yang berusia di bawah 35 tahun memiliki karakteristik yang lebih agresif dan faktor risiko tinggi untuk mengalami mutasi BRCA 1 atau BRCA 2, dengan kemungkinan

kejadiannya sebesar 10 %(25).

Organ Metastase

Pasien penelitian datang pada stadium IV sebanyak 59%, sedangkan pasien yang datang pada stadium III (31%) dan stadium II (10%) mengalami metastasis dalam perkembangannya. Hal ini berbeda dengan keadaan di Amerika Serikat, sekitar 6% pasien baru yang terdiagnosis kanker payudara metastatik jauh (26) dan lebih dari 20-30% pasien yang didiagnosis kanker payudara stadium awal akan mengalami kekambuhan/atau metastasis di kemudian hari (27). Kanker payudara metastatik jauh de novo memiliki kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan kanker payudara metastasis jauh dengan riwayat kekambuhan atau metastasis di masa depan (24). Pada penelitian ini, kasus metastasis terbanyak adalah paru (40,9%), hati (13,6%), payudara kontralateral (13,6%) dan tulang (4,5%). Kasus metastasis ke satu organ sebesar 72,7% dan terdapat lebih dari satu organ sebesar 27,3%. Berbeda dengan literatur, kasus metastasis jauh yang paling banyak adalah tulang. Perbedaan ini disebabkan karena selama masa penelitian, sebagian besar pasien kanker payudara metastatik tulang masih menjalani pengobatan kemoterapi, sehingga tidak diikutsertakan dalam penelitian.

Sebagai perbandingan, sebuah penelitian terhadap 398 pasien kanker payudara metastasis jauh

mencapai 55.28 % dengan rincian sebagai berikut metastasis tulang (25.12%) dan metastasis di liver mencapai 8.79 %, metastase di paru – paru sebesar 21.35 %, dan metastasis organ multiple mencapai 44.72% (28).

Prognosis atau kelangsungan hidup 5 tahun pada pasien dengan kanker payudara dengan metastase jauh lebih rendah dibandingkan dengan kanker payudara stadium dini, bahkan adanya metastase jauh menjadi penyebab utama kematian pasien kanker payudara (29).

Subtipe

Dari pemeriksaan imunohistokimia didapatkan subtipe Luminal A: 11 orang subyek (50,0%) paling banyak, Luminal B: 6 orang subyek (27,2%), Her2 sebanyak 4 orang subyek (18,1%) dan Triple negatif 1 orang (4,5%). Subtipe kanker payudara secara umum adalah Luminal A (70 %), diikuti oleh *basal-like* (22%), Her2 (10 - 15%), dan Luminal B (5%)(30). Terdapat kaitan antara subtipe kanker payudara dengan organ yang mengalami metastasis. Secara umum metastasis tulang dikaitkan dengan subtipe

luminal, sedangkan *basal-like* dan Her2 secara signifikan terkait dengan metastasis ke otak, paru-paru dan hati. Dalam semua analisis, tumor Luminal B lebih beresiko mengalami metastasis dibandingkan dengan tumor Luminal A (31). Pada pasien dengan kanker payudara metastasis jauh, subtipe tumor dikaitkan dengan kelangsungan hidup dan pola metastasis. Hubungan ini sangat membantu manajemen setiap pasien (23). Pada penelitian ini pasien subtipe Luminal yang masih mengkonsumsi obat hormonal dimasukkan sebagai subyek penelitian karena keterbatasan jumlah sampel.

CRP dan Kadar Albumin

Tingkat CRP serum yang tinggi memberi kita gambaran tentang kemungkinan risiko dan prognosis pasien ini. Hal ini berkaitan dengan adanya metastasis jauh, stadium dan grading tumor, derajat inflamasi baik pada lingkungan mikro tumor maupun inflamasi sistemik (32). Serum CRP dapat menjadi penanda peningkatan risiko kanker payudara. CRP dapat digunakan karena tes skriningnya yang sederhana, hemat biaya, dan mudah tersedia untuk menilai risiko kanker payudara di masa depan. Peningkatan kadar CRP secara signifikan meningkatkan risiko kanker payudara pada wanita pascamenopause tetapi tidak pada kanker payudara

pramenopause(33). Jun Wang dkk. (2016), menunjukkan bahwa pada pasien kanker payudara, tingkat CRP yang tinggi dikaitkan dengan kanker yang lebih agresif dan penurunan kelangsungan hidup (34). Nilai p pada kadar CRP adalah 0,020, karena nilai p lebih rendah dari nilai α , maka dapat disimpulkan bahwa terdapat penurunan yang signifikan antara CRP setelah melakukan diet ketogenik dengan sebelum dilakukannya diet ketogenik.

Selisih rerata kadar CRP sebelum dan sesudah menunjukkan perbedaan rerata yang lebih rendah, artinya terjadi penurunan nilai CRP sebesar 1,26. Nilai penurunan setelah diet ketogenik pada pasien kanker payudara metastasis jauh selama 4 minggu adalah 21,1%. Penurunan ini merupakan hasil dari selisih persentase sebelum diet ketogenik dan setelah diet ketogenik. Penurunan ini melebihi target riset sebesar 20%. Pada 5 subyek penelitian lainnya (22,7%) mengalami kenaikan kadar CRP dan 4 subyek penelitian (18,2%) menunjukkan nilai CRP yang tetap.

Kadar albumin

menunjukkan protein dalam sintesis hati, dimana jika terjadi inflamasi sistemik, albumin akan menurun karena hati menghentikan sintesis albumin dan menghasilkan protein fase akut(18). Kadar CRP dan albumin menjadi prediktor kelangsungan hidup berbagai jenis keganasan, salah satunya kanker payudara metastatik jauh(35).

GPS/mGPS

Hasil penelitian menunjukkan bahwa GPS/mGPS setelah penerapan diet ketogenik menunjukkan penurunan skor yang signifikan dibandingkan sebelum pelaksanaan diet.

GPS/mGPS merupakan skor yang dirancang untuk mengukur respon inflamasi sistemik dengan menggunakan dua kriteria yaitu kadar CRP dan kadar albumin dalam darah. Kadar CRP menggambarkan fase aktif inflamasi, yang bila jumlahnya tinggi menunjukkan reaksi inflamasi yang lebih intens(21).

Kesimpulan

Berdasarkan perhitungan analisis uji T dan uji Wilcoxon dapat diketahui :

- 1) Hasil analisis statistik pada variabel CRP menunjukkan adanya penurunan CRP yang signifikan setelah subyek melakukan diet ketogenik.
- 2) Hasil uji wilcoxon pada variabel GPS/mGPS menunjukkan adanya penurunan GPS/mGPS

yang signifikan sesudah penerapan diet ketogenik.

Berdasarkan hasil analisis diatas dapat disimpulkan bahwa diet ketogenik dapat direkomendasikan pada pasien kanker payudara metastatik yang belum mendapatkan terapi onkologi spesifik dengan status gizi normal sebagai upaya mengurangi inflamasi sistemik dengan pengawasan ahli onkologi dan ahli gizi. Berdasarkan hasil penelitian ini, maka uji klinis fase III dengan jumlah yang lebih besar dari sampel untuk memperoleh manfaat klinis dari diet ketogenik pada pasien karsinoma payudara dengan juga mengevaluasi kadar asam laktat dan TNF.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis artikel ini menghaturkan rasa terimakasih yang besar atas bantuan berbagai pihak yang membantu penyusunan artikel ini yaitu kepada pimpinan dan jajaran RSPALDr Ramelan Surabaya, RS. Syaiful Anwarserta FK Universitas Hang Tuah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Marfianti E. Peningkatan Pengetahuan Kanker Payudara dan Ketrampilan Periksa Payudara Sendiri (SADARI) untuk Deteksi Dini Kanker Payudara di Semutan Jatimulyo Dlingo. *J Abdimas Madani dan Lestari.* 2021;3(1):25–31.
3. American Cancer Society. Cancer Treatment and Survivorship Facts and Figures 2019-2021 [Internet]. American Cancer Society. 2019. 1–48 p. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/survivor-facts-figures.html>
4. Leclerc AF, Jerusalem G, Devos M, Crielaard JM, Maquet D. Multidisciplinary management of breast cancer. *Arch Public Heal* [Internet]. 2016;74(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13690-016-0163-7>
5. Marischa D. Malnutrisi Pada Pasien Kanker. *J Medula.* 2017;7(4):107–11.
6. Sönmez Ö. The importance of nutrition therapy as a contributor to the success of cancer treatment. *Turk Onkol Derg.* 2020;35(4):497–502.

7. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* [Internet]. 2021;40(5):2898–913. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinu.2021.02.005>
8. Talib WH, Mahmud AI, Kamal A, Rashid HM, Alashqar AMD, Khater S, et al. Ketogenic diet in cancer prevention and therapy: Molecular targets and therapeutic opportunities. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;43(2):558–89.
9. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? *Mol Metab*. 2020;33(July 2019):102–21.
10. Paoli A, Moro T, Bosco G, Bianco A, Grimaldi KA, Camporesi E, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3) supplementation on some cardiovascular risk factors with a ketogenic mediterranean diet. *Mar Drugs*. 2015;13(2):996–1009.
11. Seyfried TN. Cancer as a mitochondrial metabolic disease. *Front Cell Dev Biol*. 2015;3(JUL):1–12.
12. Seyfried TN, Mukherjee P, Iyikesici MS, Slocum A, Kalamian M, Spinosa JP, et al. Consideration of Ketogenic Metabolic Therapy as a Complementary or Alternative Approach for Managing Breast Cancer. *Front Nutr*. 2020;7(March):1–13.
13. Tulipan J, Kofler B. Implementation of a Low-Carbohydrate Diet Improves the Quality of Life of Cancer Patients – An Online Survey. *Front Nutr*. 2021;8(August):1–10.
14. Li J, Zhang H, Dai Z. Cancer Treatment With the Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Animal Studies. *Front Nutr*. 2021;8(June):1–13.
15. Danforth DN. The role of chronic inflammation in the development of breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15):1–21.
16. Guo L, Liu S, Zhang S, Chen Q, Zhang M, Quan P, et al. C-reactive protein and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep10508>
17. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, Bocchetti M,

- Ferraro GA, Nicoletti GF, et al. Anti-inflammatory drugs as anticancer agents. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):1–29.
18. Nieder C, Mannsåker B, Dalhaug A, Pawinski A, Haukland E. The Glasgow prognostic score: Useful information when prescribing palliative radiotherapy. *Mol Clin Oncol.* 2017;6(6):811–6.
19. Bugada D, Allegri M, Lavand’Homme P, De Kock M, Fanelli G. Inflammation-based scores: A new method for patient-targeted strategies and improved perioperative outcome in cancer patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1–12.
20. A’Hern RP. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. *Stat Med.* 2001;20(6):859–66.
21. Sastroasmoro S. Perkiraan Besar Sampel dalam Penelitian Klinis. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian.* 2012. 1–527 p.
22. Schmidt M, Pfetzer N, Schwab M, Strauss I, Kämmerer U. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial. *Nutr Metab.* 2011;8:1–13.
23. Savci-Heijink CD, Halfwerk H, Hooijer GKJ, Hurlings HM, Wesseling J, van de Vijver MJ. Retrospective analysis of metastatic behaviour of breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(3):547–57.
24. Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. Estimation of the number of women living with metastatic breast cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(6):809–15.
25. Seidler SJ, Huber D. Overview of Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. *EC Gynaecol.* 2020;2(March):18–25.
26. Malmgren JA, Mayer M, Atwood MK, Kaplan HG. Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990–2010. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(2):579–90.
27. Lobbezoo DJA, Van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, Van Den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: Are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer? *Br J Cancer* [Internet]. 2015;112(9):1445–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.127>
28. Cheun JH, Jung J, Lee ES, Rhu J, Lee HB, Lee KH, et al.

- Intensity of metastasis screening and survival outcomes in patients with breast cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82485-w>
29. Chen MT, Sun HF, Zhao Y, Fu WY, Yang LP, Gao SP, et al. Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: A SEER population-based analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-10166-8>
 30. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers* (Basel). 2021;13(4287):1–30.
 31. Anwar SL, Avanti WS, Nugroho AC, Choridah L, Dwianingsih EK, Harahap WA, et al. Risk factors of distant metastasis after surgery among different breast cancer subtypes: A hospital-based study in Indonesia. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):1–16.
 32. Gupta A, Oyekunle T, Salako O, Daramola A, Alatise O, Ogun G, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein and odds of breast cancer by molecular subtype: analysis of the MEND study. *Oncotarget.* 2021;12(13):1230–42.
 33. Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, Potempa LA. C-Reactive Protein and Cancer—Diagnostic and Therapeutic Insights. *Front Immunol.* 2020;11(November):1–17.
 34. Wang J, Lee IM, Tworoger SS, Buring JE, Ridker PM, Rosner B, et al. Plasma C-reactive protein and risk of breast cancer in two prospective studies and a metaanalysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(8):1199–206.
 35. Ishardyanto LDSDH. Relationship of Albumin-CRP Ratio on Neoadjuvan Clinical Response of Caf Regimen Chemotherapy in Women with Locally Advance Breast Cancer in RSUD Dr. Soetomo. *Sci J Heal Sci.* 2020;2(7):1–9.

