



# Peran Diet Ketogenik dalam Tata Laksana Epilepsi

**Dedyanto Henky Saputra**

Medical Department PT Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

## ABSTRAK

Sejak diperkenalkan pertama kali pada awal abad 19, penggunaan diet ketogenik dalam terapi epilepsi terus berkembang, khususnya untuk kasus epilepsi yang refrakter terhadap terapi farmakologi. Berbagai mekanisme terkait peran diet ketogenik dalam memperbaiki kondisi epilepsi telah diajukan, mulai keterlibatannya dalam regulasi GABA dan glutamat, efek antioksidan, perbaikan metabolisme energi, hingga koreksi kondisi disbiosis. Diet ketogenik adalah terapi non-farmakologis epilepsi yang menjanjikan, saat ini telah masuk dalam *guideline* NICE di Inggris untuk kasus epilepsi anak yang resisten terhadap terapi obat anti-epilepsi.

**Kata kunci:** Benda keton, diet ketogenik, epilepsi, epilepsi refrakter, ketosis, restriksi karbohidrat.

## ABSTRACT

Since its introduction in the early 19<sup>th</sup> century, ketogenic diet for the treatment of epilepsy is still being developed, especially for refractory cases. Various mechanisms have been proposed, ranging from its involvement in GABA and glutamate regulation, antioxidant effects, improvement of energy metabolism, to correction of dysbiosis conditions. Ketogenic diet is a promising non-pharmacological therapy for epilepsy; it has been included in UK NICE guidelines for pharmacologically-resistant pediatric epilepsy cases. **Dedyanto Henky Saputra. The Role of Ketogenic Diet in the Management of Epilepsy.**

**Keywords:** Carbohydrate restriction, epilepsy, ketogenic diet, ketone bodies, ketosis, refractory epilepsy.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

## EPILEPSI

Epilepsi merupakan penyakit kronis dengan ciri khas bangkitan kambuhan, sering tanpa pencetus, akibat disfungsi otak atau gangguan sistem saraf pusat, terkadang disertai hilang kesadaran.<sup>1</sup> Menurut ILAE (International League Against Epilepsy), seseorang termasuk dalam kategori epilepsi apabila: memiliki minimal 2 bangkitan tanpa provokasi atau 2 bangkitan refleks dengan jarak antar bangkitan >24 jam; atau mengalami satu bangkitan kejang tanpa provokasi dengan kemungkinan kejang tersebut berulang (minimal 60%) setelah 2 bangkitan kejang tanpa provokasi yang terjadi dalam kurun waktu 10 tahun; atau mendapat diagnosis sindrom epilepsi.<sup>2</sup>

Berdasarkan data WHO tahun 2015, secara global diperkirakan terdapat 50 juta pengidap epilepsi, dan menjadi salah satu penyakit neurologis paling umum di dunia. Insiden epilepsi di negara berkembang tampak lebih tinggi dibandingkan di negara maju; di negara maju terdapat 40-70 kasus epilepsi per

100.000 orang/tahun, sedangkan di negara berkembang, insidennya mencapai 100-190 kasus per 100.000 orang/tahun. Insiden ini biasanya lebih tinggi usia anak dan lanjut usia (lansia), cenderung lebih banyak pada pria dibandingkan perempuan; untuk negara berkembang kasus epilepsi cenderung lebih tinggi pada anak dan dewasa muda.<sup>3</sup> Di Indonesia, estimasi pengidap epilepsi mencapai 1,5 juta atau setara dengan prevalensi 0,5%-0,6% penduduk Indonesia dengan penambahan 70.000 kasus baru/tahun; 40%-50% prevalensi pada anak.<sup>4</sup>

Epilepsi memiliki implikasi ekonomi yang signifikan dalam hal biaya terapi, kematian prematur, dan hilangnya produktivitas kerja. Dampak ekonomi epilepsi sangat bervariasi tergantung durasi dan derajat penyakit, respons terhadap pengobatan, dan perawatan. Biaya dan kerugian produktivitas karena epilepsi merupakan beban besar bagi keluarga.<sup>3</sup>

Penyandang epilepsi cenderung memiliki lebih banyak masalah fisik (seperti patah tulang dan memar akibat cedera yang berhubungan dengan kejang), serta masalah psikologis yang lebih tinggi, termasuk kecemasan dan depresi.<sup>3,5</sup> Deteksi yang terlambat dan tata laksana yang tidak tepat akan memperburuk prognosis dan dapat berakhir pada epilepsi intractabel. Keadaan ini tidak hanya berdampak pada segi medis, tetapi juga berdampak neurobiologis, kognitif, psikologis, dan kehidupan sosial.<sup>6</sup>

Menurut penyebabnya terdapat 2 jenis epilepsi, yaitu epilepsi idiopatik yang penyebabnya tidak diketahui dan epilepsi simtomatik yang disebabkan oleh berbagai kelainan. Sklerosis hipokampus, abnormalitas struktur otak, dan cedera iskemik menjadi bagian dari penyebab epilepsi simtomatik. Kerusakan otak seperti sindrom genetik tertentu, kelainan kongenital atau genetik dengan malformasi otak dapat menyebabkan sklerosis hipokampus. Malformasi vaskular,

**Alamat Korespondensi** email: [dedyanto.henky@kalbe.co.id](mailto:dedyanto.henky@kalbe.co.id)



tumor otak, cedera kepala berat, infeksi otak (seperti meningitis, ensefalitis, atau neurosistiserkosis) dan migrasi neuronal adalah berbagai kondisi yang menyebabkan abnormal struktural. Sedangkan, kondisi cedera iskemik karena asfiksia biasanya terjadi saat proses kelahiran.<sup>7,8</sup>

Berdasarkan gejalanya epilepsi dibedakan menjadi epilepsi parsial, epilepsi umum, dan epilepsi yang tidak tergolongkan. Pada epilepsi parsial, fokus epilepsi terbatas pada satu sisi hemisfer saja; terdiri dari bentuk parsial sederhana (tanpa hilangnya kesadaran), parsial kompleks (disertai hilangnya kesadaran), dan epilepsi umum (serangan/bangkitan umum diikuti hilangnya kesadaran). Epilepsi umum memiliki *focus epilepticus* di kedua sisi hemisfer dan gejalanya memengaruhi kesadaran, biasanya disebabkan area distribusi yang secara bilateral terganggu, yaitu kortikal dan subkortikal. Serangan epilepsi umum dapat berupa *absence*, mioklonik, tonik, klonik, tonik-klonik, atonik, dan yang tidak tergolongkan.<sup>10</sup>

Patogenesis epilepsi adalah adanya ketidakseimbangan antara pengaruh eksitatori yang mendorong aksi neuron dan pengaruh inhibisi yang menghambat aktivitas neuron. Aktivitas eksitasi dapat melalui berbagai neurotransmitter dan neuromodulator, yang paling banyak diketahui adalah glutamat, sedangkan neurotransmitter yang berperan inhibisi adalah *gamma amino butyric acid* (GABA), kegagalan fungsi GABA dapat memicu serangan.<sup>11</sup>

Diagnosis epilepsi melalui anamnesis lengkap, pemeriksaan elektroensefalografi (EEG), dan pemeriksaan penunjang, seperti CT (*computerized tomography scan*), MRI (*magnetic resonance imaging*) kepala, PET (*positron emission tomography*). EEG bertujuan untuk mengetahui adanya gangguan impuls di dalam otak yang menjadi penyebab bangkitan, juga untuk membantu menentukan prognosis dan terapi obat anti-epilepsi (OAE). CT scan atau MRI kepala biasanya dilakukan untuk meneliti kelainan struktur otak sebagai penyebab epilepsi, atau penyebab sekunder seperti tumor otak, *stroke*, infeksi otak, atau pasca-cedera kepala. PET membantu visualisasi aktivitas metabolik dan abnormalitas di otak.<sup>12</sup>

Tata laksana epilepsi bertujuan untuk

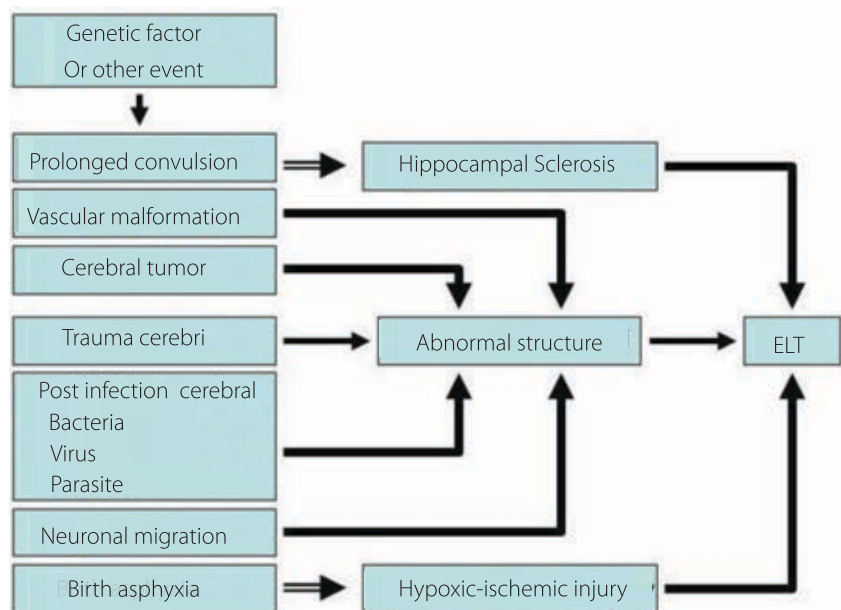
menghilangkan serangan; terdiri dari farmakoterapi dan non-farmakoterapi. Terapi farmakologi dengan obat anti-epilepsi dapat secara tunggal atau politerapi. Tata laksana non-farmakoterapi meliputi tindakan bedah dan non-bedah, salah satu tindakan non-bedah adalah modifikasi diet. Berbagai bukti klinis menunjukkan bahwa penerapan diet konsumsi makanan rendah karbohidrat dan tinggi lemak, atau yang dikenal sebagai diet ketogenik mampu memperbaiki kondisi epilepsi termasuk pasien yang refrakter dengan OAE.<sup>13</sup>

**PENGERTIAN DIET KETOGENIK**

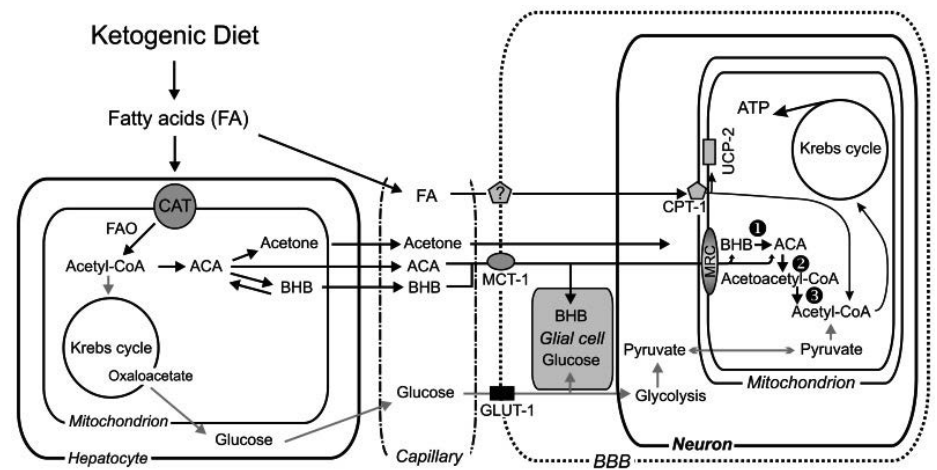
Diet ketogenik adalah diet dengan karakteristik tinggi lemak, protein dalam jumlah sedang,

dan sangat rendah karbohidrat; asupan kalori dari makronutrien terdiri dari 55%-60% lemak, 30%-35% protein, dan 5%-10% karbohidrat. Pada diet ketogenik, untuk asupan 2000 kkal per hari diberikan 20 hingga 50 gram karbohidrat.<sup>14</sup> Pada umumnya, karbohidrat merupakan sumber utama energi tubuh. Saat jumlah karbohidrat rendah karena asupannya sangat dikurangi, sekresi insulin juga berkurang signifikan, menyebabkan tubuh memasuki kondisi katabolik. Simpanan glikogen yang menipis memaksa tubuh untuk mengubah metabolisme energi melalui proses glukoneogenesis dan ketogenesis.<sup>14</sup>

Glukoneogenesis adalah produksi glukosa endogen di hati terutama dari asam laktat,



Gambar 1. Etiologi epilepsi.<sup>9</sup>



Gambar 2. Mekanisme penggunaan lemak sebagai sumber energi sel otak.<sup>17</sup>



gliserol, serta asam amino alanin dan glutamin. Jika ketersediaan glukosa turun drastis, produksi glukosa endogen tidak dapat memenuhi kebutuhan tubuh dan ketogenesis dimulai untuk menyediakan sumber energi alternatif dalam bentuk benda keton. Selama ketogenesis karena glukosa darah rendah, stimulus sekresi insulin juga rendah, yang secara signifikan mengurangi stimulus penyimpanan lemak dan glukosa. Perubahan hormonal dapat berkontribusi dalam lipolisis untuk menghasilkan asam lemak. Asam lemak dimetabolisme menjadi asetoasetat yang kemudian diubah menjadi beta-hidroksibutirat dan aseton, ketiganya dikenal sebagai benda keton. Selama asupan karbohidrat rendah, metabolisme energi tetap berada dalam kondisi ketosis.<sup>15</sup> *Nutritional ketosis* dinilai relatif aman, karena benda keton diproduksi dalam konsentrasi kecil tanpa perubahan signifikan pH darah. Keadaan ini sangat berbeda dari ketoasidosis yang merupakan kondisi mengancam jiwa karena benda keton diproduksi dalam konsentrasi sangat besar, mengubah pH darah menjadi asidosis.<sup>16</sup>

Benda keton yang disintesis tubuh dapat dengan mudah dimanfaatkan sebagai sumber energi jantung, jaringan otot, dan ginjal. Benda keton juga dapat melewati sawar darah otak untuk menyediakan sumber energi alternatif bagi otak (**Gambar 2**). Eritrosit dan sel hati tidak menggunakan keton karena kurangnya mitokondria (pada eritrosit) dan enzim diaforase (pada sel hati). Benda keton menghasilkan lebih banyak adenosin trifosfat dibandingkan dengan glukosa; 100 gram asetoasetat menghasilkan 9.400 gram ATP, dan 100 gram beta-hidroksibutirat menghasilkan 10.500 gram ATP; sedangkan 100 gram glukosa hanya menghasilkan 8.700 gram ATP. Penggunaan benda keton memungkinkan tubuh untuk mempertahankan produksi bahan bakar yang efisien bahkan selama defisit kalori.<sup>14</sup>

Diet ketogenik memiliki beberapa varian (**Tabel**), tipe "klasik" mengacu pada asupan sangat rendah karbohidrat yang memiliki rasio perbandingan lemak : karbohidrat-protein sebesar 4:1 atau 3:1. Varian lain memungkinkan lebih banyak asupan protein atau karbohidrat seperti modifikasi diet Atkins dan diet ketogenik yang menggunakan MCT sebagai bagian dari sumber lemak.<sup>18</sup>

**SEJARAH DIET KETOGENIK DALAM TERAPI EPILEPSI**

Peran puasa dan modifikasi diet untuk pengobatan berbagai penyakit telah dikenal umat manusia selama ribuan tahun dan dipelajari secara rinci oleh dokter Yunani dan India kuno. Sebuah risalah awal di Hippocrates Corpus, "On the Sacred Disease," menjelaskan peranan perubahan diet dalam manajemen epilepsi.<sup>19</sup> Studi ilmiah modern pertama tentang puasa sebagai obat epilepsi dilakukan di Perancis, pada tahun 1911, saat itu kalium bromida digunakan untuk mengobati epilepsi, tetapi zat ini dapat menghambat kemampuan mental pasien. Sebaliknya, sebagian pasien epilepsi yang menjalani diet vegetarian rendah kalori, yang dikombinasikan dengan puasa, beberapa menunjukkan perbaikan dan peningkatan kemampuan mental yang signifikan, dibandingkan dengan efek mengonsumsi kalium bromida.<sup>20</sup>

Pada awal abad ke-20, Bernarr Macfadden<sup>21</sup> memopulerkan gagasan puasa sebagai sarana pemulihan kesehatan, muridnya, Hugh Conklin, memperkenalkan puasa sebagai metode pengobatan untuk mengendalikan epilepsi. Conklin menyatakan bahwa serangan epilepsi disebabkan oleh toksin yang disekresikan di usus dan menyarankan bahwa puasa selama 18 sampai 25 hari dapat menyebabkan toksin menghilang.<sup>22</sup> Terapi puasa diadopsi sebagai bagian dari terapi utama epilepsi dan pada tahun 1916, McMurray melaporkan dalam New York Medical Journal bahwa pasien epilepsi yang

dipuaskan, diikuti dengan diet bebas pati dan gula sejak tahun 1912 mengalami perbaikan serangan.<sup>23</sup>

Pada tahun 1921 seorang ahli endokrin bernama Rollin Woodyatt mencatat bahwa tiga senyawa larut dalam air, yaitu aseton, β-hidroksibutirat, dan asetoasetat (semuanya disebut sebagai benda keton) diproduksi oleh hati sebagai akibat dari kondisi kelaparan atau saat mengonsumsi diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat. Dokter Russel Wilder dari Mayo Clinic pertama kali menggagas penyebutan diet ketogenik dan menggunakannya sebagai pengobatan epilepsi pada tahun 1921. Rekan Wilder, Dr. Mynie Peterman, seorang dokter anak, merumuskan diet ketogenik klasik, dan diet ini menjadi sangat sukses pada anak, 95% pasien mengalami perbaikan kontrol kejang, dengan 60% anak menjadi bebas kejang.<sup>24</sup> Pada tahun 1938 sejak ditemukannya *phenytoin* dan meningkatnya ketersediaan obat anti-kejang, diet ketogenik menjadi kurang populer karena dirasakan sulit diterapkan dan kepatuhannya yang buruk. Hal ini menyebabkan makin sedikit praktisi gizi yang terlatih melakukan terapi diet ketogenik, sehingga terjadi perubahan persepsi manfaatnya untuk kasus epilepsi.<sup>25</sup>

Peter Huttenlocher di tahun 1971 merancang diet ketogenik dengan menggunakan 60% kalori berasal dari minyak MCT (*medium chain triglyceride*), yang memungkinkan konsumsi lebih banyak protein dan karbohidrat dibandingkan dengan diet ketogenik konvensional.<sup>26</sup>

Di awal tahun 1990, diet ketogenik meningkat popularitasnya karena publikasi kisah nyata Charlie Abrahams tentang keberhasilan penerapan diet ketogenik dan kekecewaan terhadap hasil terapi OAE. Orang tua Charlie, Jim dan Nancy Abrahams, mendirikan Yayasan Charlie yang memperluas informasi terapi diet ketogenik bagi masyarakat dan tenaga medis.<sup>27</sup> Pada tahun 2012, NICE *guideline* merekomendasikan penerapan diet ketogenik bagi pasien anak epilepsi di Inggris yang refrakter terhadap OAE. Selanjutnya Van Der Louw membuat panduan diet ketogenik untuk bayi dan penerapannya pada jalur nutrisi parenteral.<sup>28</sup>

**Tabel.** Varian diet ketogenik.<sup>18</sup>

Diet	% Energy from Fat	% Energy from Carbohydrate	% Energi from Protein
"Classic" ketogenic (4:1)	90	2-4	6-8
"Classic" ketogenic (3:1)	85-90	2-5	8-12
Modified Atkins diet	60-65	5-10	25-35
Ketogenic, general (<50 g carbohydrate)	70-80	<10	~10
Low-carbohydrate (<130 g carbohydrate)	varies	10-25	varies



**MEKANISME DIET KETOGENIK DALAM TERAPI EPILEPSI**

Peningkatan stimulasi saraf yang melibatkan peningkatan potensial aksi yang diinduksi oleh depolarisasi membran sel pada sinaps dapat mencetuskan bangkitan. Polaritas sinaps diatur oleh neurotransmitter penghambat dan rangsang yang mengontrol pompa ion dan saluran yang memfasilitasi masuk dan keluarnya ion seperti Na<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, dan Ca<sup>2+</sup>. Dengan demikian, potensi mekanisme anti-kejang diet ketogenik terkait dengan perubahan jumlah neurotransmitter serta perubahan yang memengaruhi polaritas membran saraf. Neurotransmitter glutamat dapat disintesis dari siklus asam sitrat dengan perantara  $\alpha$ -ketoglutarat. Glutamat kemudian dapat diubah menjadi neurotransmitter penghambat utama GABA, atau ditransaminasi menjadi aspartat dalam reaksi yang membutuhkan senyawa siklus asam sitrat lain, yaitu oksaloasetat. Karena oksaloasetat diperlukan untuk menghasilkan energi, terjadi peningkatan relatif jumlah glutamat yang diubah menjadi GABA. Beberapa penelitian pada manusia dan hewan coba mendukung mekanisme anti-kejang ini karena diet ketogenik menyebabkan peningkatan GABA dan penurunan glutamat di otak. Selain itu, kondisi ketogenesis akan meningkatkan penghambat neurotransmitter neuropeptida Y (NPY) yang dikenal sebagai antiepilepsi.<sup>30,31</sup>

Peningkatan produksi ATP juga dapat menjelaskan efek anti-kejang dari diet ketogenik, salah satunya adalah ekspor ATP dari neuron yang kemudian diubah menjadi adenosin di sinaps yang mengaktifkan reseptor adenosin A1 (A1R) yang akan mengaktifkan saluran kalium, sehingga menyebabkan hiperpolarisasi membran sel dan penurunan rangsangan.<sup>32</sup>

Mekanisme neuroprotektif diet ketogenik juga terjadi dengan meningkatkan ambang kejang, dan mengurangi kerusakan otak akibat kejang. Diet ketogenik diketahui meningkatkan jumlah mitokondria di sel otak, diduga karena adanya kebutuhan mitokondria untuk pembentukan energi dari lemak serta penurunan proses glikolisis (yang tidak membutuhkan mitokondria). Pada awal diet ketogenik, beban kerja mitokondria tinggi sehingga mengurangi efisiensi produksi ATP yang mengarah pada produksi

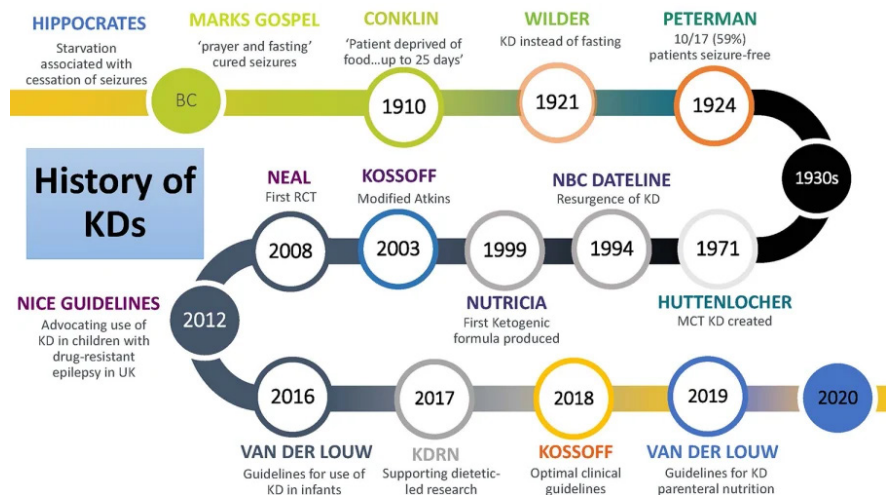
spesies oksigen reaktif (ROS/*reactive oxygen species*). Peningkatan kadar ROS pada kejang merupakan penyumbang kerusakan dan kematian sel, sehingga peningkatan ROS yang diinduksi diet ketogenik terkesan bertentangan dengan manfaatnya. Namun, peningkatan stres oksidatif ini bersifat sementara karena peningkatan ROS menginduksi biogenesis mitokondria untuk mengatasi peningkatan beban kerja, dan menginduksi produksi anti-ROS seperti *glutathione*. Diet ketogenik pada akhirnya akan membentuk neuron dan glia, yang memiliki infrastruktur seluler yang lebih baik untuk menghasilkan energi dan mengurangi stres oksidatif. Pada awalnya, diet ini akan meningkatkan cadangan energi dan homeostasis neuron sebelum terjadinya kejang, serta mengurangi dampak penggunaan energi yang besar selama kejang. Selanjutnya, terjadi peningkatan ketahanan sel-sel otak terhadap kadar ROS tinggi yang dihasilkan selama kejang.<sup>33</sup>

Diet ketogenik meningkatkan kadar asetil-KoA di otak (dari beta-hidroksibutirat) dan aspartat (dari siklus asam sitrat) yang keduanya berkontribusi pada sintesis mielin. Produk lain metabolisme lemak dengan beberapa efek anti-kejang adalah asam lemak tak jenuh ganda (PUFA/*poly-unsaturated fatty acid*) yang jumlahnya meningkat di otak saat diet ketogenik dan dianggap melindungi neuron melalui simulasi protein mitokondria *uncoupling* yang mengurangi produksi ROS, dan dapat secara langsung memodulasi berbagai jenis pompa dan kanal ion, sehingga mengurangi hipereksitabilitas neuron.<sup>34,35</sup>

pada diet ketogenik berkontribusi pada peningkatan kontrol kejang dan penurunan epileptogenesis. Pada model hewan, pengobatan *inhibitor* glikolisis dapat memiliki efek antikonvulsan yang cepat, efek ini mungkin terkait dengan penurunan laktat (yang dihasilkan oleh glikolisis) yang dapat mengubah polaritas membran saraf melalui saluran kalium yang bergantung pada ATP.<sup>36</sup>

Diet ketogenik mungkin juga memengaruhi komposisi mikrobiom usus dengan meningkatkan jumlah bakteri yang memproduksi asam lemak rantai pendek (SCFA/*short chain fatty acid*), yang menjadi salah satu faktor regulasi aktivitas kejang.<sup>37</sup> Awalnya keterbatasan kemampuan keton untuk melewati sawar darah otak pada usia dewasa membuat diet ketogenik tidak dapat diaplikasikan pada kelompok ini. Anggapan ini ternyata salah, pada kondisi stres karena penyakit, jumlah protein pengangkut keton (*monocarboxic acid transporters*) ke otak ternyata meningkat. Hal ini dibuktikan dengan makin banyaknya laporan efektivitas diet ketogenik dalam pengobatan epilepsi dewasa.<sup>38</sup> Kemungkinan, metabolit yang dihasilkan oleh bakteri tertentu membantu mensintesis neurotransmitter penghambat yang terlibat dalam kejang dengan memodifikasi ekspresi protein sinaptik, potensiasi jangka panjang, dan mielinisasi. Penurunan beberapa asam amino gamma-glutamil perifer karena diet ketogenik menginduksi peningkatan GABA yang berkorelasi dengan glutamat di hipokampus.<sup>35</sup>

Terdapat bukti bahwa penurunan glikolisis



Gambar 3. Sejarah perjalanan diet ketogenik dalam terapi epilepsi.<sup>29</sup>





## PENELITIAN DIET KETOGENIK PADA EPILEPSI

Sourbron, dkk.<sup>39</sup> melakukan ulasan dan meta-analisis menggunakan data Cochrane, EMBASE, dan MEDLINE terhadap lima penelitian acak tersamar terkontrol pada 472 anak dan remaja dengan epilepsi refrakter ( $\leq 18$  tahun). Penurunan 50% frekuensi bangkitan (*SFR/seizure frequency reduction*) dicapai pada 35%-56,1% dari subjek kelompok diet ketogenik dibandingkan 6%-18,2% pada kelompok kontrol. Meta-analisis ini menggarisbawahi manfaat signifikan diet ketogenik dibandingkan kelompok kontrol: RR = 5,1 (95% CI 3,18-8,21;  $p < 0,001$ ). Terdapat dua penelitian yang menyebutkan kemungkinan *biomarker* untuk mengevaluasi manfaat diet ketogenik secara objektif. Tiga penelitian yang mengevaluasi parameter sekunder seperti derajat kejang dan perbaikan kualitas hidup, belum dapat mengonfirmasi manfaatnya. Efek samping gastrointestinal adalah yang paling umum, tidak ada efek samping berat yang dilaporkan.

Meta-analisis yang mengkaji diet ketogenik pada kasus epilepsi intractabel usia dewasa dilakukan oleh Hongyan, dkk.<sup>40</sup> terhadap 402 artikel; 16 penelitian dengan total 338 subjek masuk kriteria untuk dievaluasi. Hasil analisis menunjukkan bahwa bebasnya kejang, penurunan kejang sebesar 50% atau lebih, dan penurunan kejang di bawah 50% masing-masing adalah sebesar 13%, 53%, dan 27%. Efek samping bersifat ringan; diet ketogenik menggunakan sumber karbohidrat rendah indeks glikemik rendah dan minyak ikan dosis rendah terlihat memiliki lebih sedikit efek samping.

Publikasi di Cochrane oleh Martin-McGill,

dkk.<sup>41</sup> mengulas 11 uji klinik acak dengan total 778 pasien epilepsi anak dan dewasa (712 anak-remaja dan 66 dewasa). Bebas serangan dilaporkan pada 0 hingga 55% pasien setelah tiga bulan menjalani diet ketogenik, dan penurunan serangan hingga 85%. Efek samping yang paling sering dilaporkan adalah masalah pencernaan, yang menjadi penyebab terbesar subjek tidak melanjutkan penelitian, selain tidak merasa efektif dan kurang cocoknya subjek dengan diet yang dijalani. Satu penelitian menilai dampak intervensi diet pada kualitas hidup, fungsi kognitif, dan perilaku, dengan hasil subjek diet ketogenik menjadi lebih aktif, produktif, dan ansietas lebih rendah setelah empat bulan menjalani diet ketogenik. Namun, tidak dijumpai perbedaan signifikan kualitas hidup setelah empat atau 16 bulan menjalani diet ketogenik.<sup>44</sup>

Publikasi tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Yue, dkk.<sup>42</sup> bersumber dari MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Review, dan Web of Science hingga 3 September 2020. Dua peneliti secara independen memilih, mengekstrak data, dan menilai kualitas penelitian dengan metode AMSTAR-2 dan PRISMA. Dua puluh empat penelitian ulasan sistematis-meta analisis terpilih dari total 255 penelitian. Secara umum, manfaat diet ketogenik untuk epilepsi terlihat pada penurunan frekuensi kejang, kognitif dan perilaku, sedangkan dampaknya pada kualitas hidup, pertumbuhan dan perkembangan masih kontroversial.

## FORMULA KOMERSIL DIET KETOGENIK

Untuk memudahkan penerapannya, penggunaan suplemen komersil dengan formula yang mengikuti kaidah diet ketogenik

dapat menjadi pilihan. Formula komersil selain memudahkan dalam menghitung kebutuhan nutrisi pasien epilepsi, juga dapat ditambah dengan beberapa nutrisi spesifik, seperti tiamin, piridoksin, biotin, asam folat, vitamin D, dan vitamin K, dengan potensi manfaat menurunkan frekuensi bangkitan dan meminimalkan efek samping obat anti-epilepsi.<sup>43</sup> Beberapa suplemen komersil juga menambahkan *L-carnitine* untuk mencegah hepatotoksitas akibat defisiensi *carnitine* selama terapi asam valproat.<sup>44</sup> Bentuk suplemen komersil dalam bentuk cair atau bubuk larut air juga mempermudah pemberian melalui jalur sonde. Sediaan komersil ada yang memiliki rasio lemak : protein-karbohidrat sebesar 4:1 dan 3:1, untuk rasio 3:1 bisa diberikan untuk epilepsi bayi.<sup>45</sup> Bagi pasien epilepsi yang membutuhkan formula komersil dengan kandungan makronutrien terpisah, dapat memilih jenis formula modular. Pada formula modular, hanya terkandung satu jenis makronutrien saja, misalnya formula modular lemak yang biasanya menggunakan sumber lemak MCT atau LCT (*long chain triglyceride*).<sup>46</sup>

## PENUTUP

Diet ketogenik saat ini menjadi salah satu terapi epilepsi yang menjanjikan, didukung dengan penjelasan mekanisme yang komprehensif ataupun berbagai penelitian sistematis dan meta-analisis dengan hasil konsisten menurunkan serangan. Penelitian-penelitian lanjutan sangatlah diharapkan, terutama untuk mengatasi kasus epilepsi yang refrakter terhadap terapi farmakologi. Selain itu, juga diharapkan berhasil dalam hal sisi penerimaan pasien, terutama terkait masalah pencernaan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: An overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(6):a022426.
2. The 2014 definition of epilepsy: A perspective for patients and caregivers // International League Against Epilepsy [Internet]. [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/the-2014-definition-of-epilepsy-a-perspective-for-patients-and-caregivers>
3. Epilepsy [Internet]. [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
4. Epilepsy surgery in Indonesia: Achieving a better result with limited resources | Bali Med J. [cited 2022 Jul 13]; Available from: <https://jurnal.harianregional.com/index.php/bmj/article/view/4545>
5. Kerr MP. The impact of epilepsy on patients' lives. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2012;194:1-9.
6. Beghi E. Does diagnostic delay impact on the outcome of epilepsy? *Epilepsia Open*. 2021;6(3):470-1.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
8. Epilepsy [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/epilepsy/>
9. Perbedaan dari masing2 dd (definisi) 2. Status epileptikus a. Definisi yang perlu diketahui? b. Penyebabnya apa? 3. Epilepsi a. Apa arti epilepsi? - PDF Free Download [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://docplayer.info/65132604-1-perbedaan-dari-masing2-dd-definisi-2-status-epileptikus-a-definisi-yang-perlu->



diketahui-b-penyebabnya-apa-3-epilepsi-a-apa-arti-epilepsi.html

10. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522–30.
11. Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI. Basic mechanisms underlying seizures and epilepsy. An introduction to epilepsy. American Epilepsy Society [Internet]. 2006 [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2510/>
12. Ponisio MR, Zempel JM, Day BK, Eisenman LN, Miller-Thomas MM, Smyth MD, et al. The role of SPECT and PET in epilepsy. *Am J Roentgenol.* 2021;216(3):759–68.
13. Mitchell JW, Seri S, Cavanna AE. Pharmacotherapeutic and non-pharmacological options for refractory and difficult-to-treat seizures: *J Cent Nerv Syst Dis* [Internet]. 2012 Jun 19 [cited 2022 Jul 15]; Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.4137/JCNSD.S8315>
14. Masood W, Annamaraju P, Uppaluri KR. Ketogenic diet. *StatPearls* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499830/>
15. Manninen AH. Metabolic effects of the very-low-carbohydrate diets: Misunderstood “villains” of human metabolism. *J Int Soc Sports Nutr.* 2004;1 (2):7–11.
16. Ketosis vs ketoacidosis: Differences, symptoms, and causes [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/324237>
17. Figure 1, Metabolic pathways involved in ketogenic diet (KD) treatment - Jasper's basic mechanisms of the epilepsies - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98219/figure/masino.f1/>
18. Crosby L, Davis B, Joshi S, Jardine M, Paul J, Neola M, et al. Ketogenic diets and chronic disease: Weighing the benefits against the risks. *Front Nutr.* 2021;8:702802.
19. The Internet Classics Archive | On the sacred disease by Hippocrates [Internet]. [cited 2022 Jul 13]. Available from: <http://classics.mit.edu/Hippocrates/sacred.html>
20. Höhn S, Dozières-Puyravel B, Auvin S. History of dietary treatment: Guelpa & Marie first report of intermittent fasting for epilepsy in 1911. *Epilepsy Behav.* 2019;94:277–80.
21. The man who cured everything | Only human [Internet]. WNYC Studios. [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://www.wnycstudios.org/podcasts/onlyhuman/episodes/man-who-cured-everything>
22. Rogovik AL, Goldman RD. Ketogenic diet for treatment of epilepsy. *Can Fam Physician* 2010;56(6):540–2.
23. History of the ketogenic diet. *News-Medical.net* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://www.news-medical.net/health/History-of-the-Ketogenic-Diet.aspx>
24. Zarnowska IM. Therapeutic use of the ketogenic diet in refractory epilepsy: What we know and what still needs to be learned. *Nutrients* 2020;12(9):2616.
25. Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16940764/>
26. Medium chain triglyceride (MCT) diet. Epilepsy Foundation [Internet]. [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://www.epilepsy.com/treatment/dietary-therapies/medium-chain-triglyceride-diet>
27. CFtest. About us. Charlie Foundation [Internet]. [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://charliefoundation.org/about-us/>
28. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2016;20(6):798–809.
29. Food for thought: The ketogenic diet as epilepsy treatment // International League Against Epilepsy [Internet]. [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://www.ilae.org/journals/epigraph/epigraph-vol-22-issue-5-fall-2020/food-for-thought-the-ketogenic-diet-as-epilepsy-treatment>
30. Youngson NA, Morris MJ, Ballard JWO. The mechanisms mediating the antiepileptic effects of the ketogenic diet, and potential opportunities for improvement with metabolism-altering drugs. *Seizure* 2017;52:15–9.
31. Frontiers | Metabolic therapy for temporal lobe epilepsy in a dish: Investigating mechanisms of ketogenic diet using electrophysiological recordings in Hippocampal slices [Internet]. [cited 2022 Jul 13]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2016.00112/full>
32. Masino SA, Li T, Theofilas P, Sandau US, Ruskin DN, Fredholm BB, et al. A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A1 receptors. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2679–83.
33. Greco T, Glenn TC, Hovda DA, Prins ML. Ketogenic diet decreases oxidative stress and improves mitochondrial respiratory complex activity. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(9):1603–13.
34. Nathan J, Bailor S, Datay K, Sharma S, Khedekar Kale D. A switch to polyunsaturated fatty acid based ketogenic diet improves seizure control in patients with drug-resistant epilepsy on the mixed fat ketogenic diet: A retrospective open label trial. *Cureus.* 11(12):e6399.
35. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet and caloric restriction - ScienceDirect [Internet]. [cited 2022 Jul 14]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920121120305507>
36. Yang H, Guo R, Wu J, Peng Y, Xie D, Zheng W, et al. The antiepileptic effect of the glycolytic inhibitor 2-deoxy-D-glucose is mediated by upregulation of K(ATP) channel subunits Kir6.1 and Kir6.2. *Neurochem Res.* 2013;38(4):677–85.
37. Frontiers | Microbiota–gut–brain axis and epilepsy: A review on mechanisms and potential therapeutics [Internet]. [cited 2022 Aug 4]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.742449/full>
38. Attaye I, van Oppenraaij S, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M. The role of the gut microbiota on the beneficial effects of ketogenic diets. *Nutrients* 2021;14(1):191.
39. Sourbron J, Klinkenberg S, van Kuijk SMJ, Lagae L, Lambrechts D, Braakman HMH, et al. Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Paediatr Neurosurg.* 2020;36(6):1099–109.
40. Liu H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y, et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open* 2018;3(1):9–17.
41. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy [Internet]. [cited 2022 Jul 14]. Available from: [https://www.cochrane.org/CD001903/EPILEPSY\\_ketogenic-diets-drug-resistant-epilepsy](https://www.cochrane.org/CD001903/EPILEPSY_ketogenic-diets-drug-resistant-epilepsy)
42. Ruan Y, Chen L, She D, Chung Y, Ge L, Han L. Ketogenic diet for epilepsy: An overview of systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2022;1–11.
43. Asif M. Role of various vitamins in the patients with epilepsy. *Int J Pharmacol Res.* 2013;3(1):1-5.
44. Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother.* 2000;34(5):630–8.
45. KetoCal family of ketogenic medical foods (ketogenic formulas) [Internet]. [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://www.myketocal.com/>
46. The ketogenic diet in a bottle? Epilepsy Foundation [Internet]. [cited 2022 Jul 15]. Available from: <https://www.epilepsy.com/stories/ketogenic-diet-bottle>