



DIET Ketogenik

Pada Anak Penderita Epilepsi
Dan Sindroma Epilepsi

Roedi Irawan



DIET Ketogenik

Pada Anak Penderita Epilepsi
Dan Sindroma Epilepsi



Pengobatan kejang pada anak yang menderita epilepsi dan sindrom epilepsi tanpa melihat pengaturan diet merupakan kekurangan yang sangat berarti, karena penggunaan diet ketogenik telah terbukti dapat mengobati kejang pada anak. Diet ketogenik dapat menjadi alternatif terapi untuk penderita epilepsi intraktable dan gangguan penyakit metabolik otak dengan keluhan utama kejang pada anak, karena mampu mengontrol kejang hingga mencapai sekitar 50%, dan sebaiknya diet dilanjutkan minimal selama satu tahun.

Diet ketogenik merupakan diet dengan komposisi tinggi lemak, cukup protein, dan rendah karbohidrat, sehingga tubuh akan membakar energi dengan cara yang berbeda. Efek antikonvulsan dari diet ketogenik memanfaatkan lemak untuk energi, tubuh menggunakan lemak untuk menghasilkan badan keton sebagai energi utama pengganti karbohidrat.

Efikasi dan keamanan diet ketogenik telah dibuktikan dalam beberapa penelitian selama dekade terakhir, yang dinyatakan cukup aman kecuali pada anak dengan gangguan malabsorpsi lemak/intoleransi lemak harus dengan pengawasan khusus, dan dari segi biaya diet ketogenik cukup terjangkau dan ditoleransi dengan baik.

Setiap dokter yang memberikan diet ketogenik pada pasiennya harus bekerja sama dengan dokter anak konsultan nutrisi dan penyakit metabolik juga nutrisisionis yang mempunyai pengetahuan dan pengalaman mengenai penggunaan diet ketogenik.



Airlangga University Press

Kampus C Universitas Airlangga
Mulyorejo, Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247
Fax. (031) 5992248
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

ISBN 978-602-473-000-0



DIET Ketogenik

Pada Anak Penderita Epilepsi
Dan Sindroma Epilepsi

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

DIET Ketogenik

Pada Anak Penderita Epilepsi
Dan Sindroma Epilepsi

Dr. Roedi Irawan, dr., Sp.A(K), M.Kes.



Airlangga University Press
Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR

**DIET KETOGENIK PADA ANAK PENDERITA EPILEPSI
DAN SINDROMA EPILEPSI**

Roedi Irawan

Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)

Irawan, R.

Diet Ketogenik pada Anak Penderita Epilepsi dan
Sindroma Epilepsi/Roedi Irawan. -- Surabaya:

Airlangga University Press, 2018.

xvi, 107 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-000-0

1. Terapi diet.

I. Judul.

615.854

Penerbit

AIRLANGGA UNIVERSITY PRESS

No. IKAPI: 001/JTI/95

No. APPTI: 001/KTA/APPTI/X/2012

AUP 739.5/03.18 (0.222)

Cover: Erië; Layout: Tohir

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247

Fax. (031) 5992248

E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Dicetak oleh:

Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP)

(RK 112/03.18/AUP-222E)

Cetakan pertama — 2018

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari
Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala limpahan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan buku “DIET KETOGENIK PADA ANAK PENDERITA EPILEPSI DAN SINDROMA EPILEPSI”. Buku ini menjelaskan mengenai sejarah diet ketogenik, untuk melaksanakan diet ketogenik harus dimulai dengan puasa lebih dulu. Buku ini menjelaskan mengenai metabolisme tubuh saat puasa yang meliputi metabolisme lemak, proses biokimia, ketogenesis, modulasi glikolisis, dan sintesis ATP dengan *keton bodies*.

Komposisi nutrisi dan sumber dari diet ketogenik dengan jelas ditampilkan, termasuk perbedaan metabolisme tubuh saat diet normal dan diet ketogenik. Beberapa jenis diet ketogenik seperti diet ketogenik klasik, diet ketogenik MCT (*medium chain triglyceride*), dan diet modifikasi Atkins ditunjukkan agar pasien dapat menyesuaikan kondisinya dengan diet yang disarankan. Dalam pelaksanaan diet ketogenik dijelaskan pula mengenai rekomendasi energi yang dibutuhkan, kebutuhan protein, inisiasi diet, cara menentukan perhitungan kalornya, dan perhitungan indeks glikemik. Pada bab berikutnya dijelaskan peran keton dan asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) dalam terapi kejang, diet ketogenik tersebut sebagai antikejang, antikonvulsif, dan neuro-protektif dalam terapi kejang tersebut. Penjelasan mengenai persiapan dalam pemberian diet ketogenik harus melihat indikasi-kontraindikasi, evaluasi secara biokimiawi, inisiasi diet, waktu yang tepat dalam pemberian, edukasi pada orang tua, dosis rumatan, dan pengamatan.

Diet ketogenik dapat menimbulkan efek samping yaitu efek samping jangka pendek (hipoglikemia, ketosis meningkat/menurun, mual-muntah,

mengantuk-sedasi, kejang, dan tidak responsif) dan efek jangka panjang (dislipidemia, gangguan pada pembuluh darah, gangguan pertumbuhan tinggi dan berat badan, kepadatan tulang menurun, batu ginjal, pemanjangan interval PR dan QT, defisiensi biotin, dan konstipasi.

Semoga buku ini dapat dipergunakan sebagai salah satu acuan, petunjuk, maupun pedoman bagi pembaca dalam terapi alternatif selain medikamentosa pada anak kejang. Harapan Penulis, semoga buku ini membantu menambah pengetahuan dan pengalaman bagi para pembaca.

Penulis

Dr. Roedi Irawan, dr., Sp.A(K), M.Kes.

DAFTAR ISI

Prakata	v
Daftar Gambar	xi
Daftar Tabel	xiii
Daftar Singkatan	xv
1. PENDAHULUAN	1
Sejarah Diet Ketogenik	2
Teori Puasa.....	4
Teori Puasa Kuno	4
Teori Puasa Modern.....	5
Metabolisme Tubuh Saat Puasa	6
Metabolisme Lemak Saat Puasa dan Diet Ketogenik	10
Proses Biokimia dan Metabolisme Lemak Saat Puasa dan Diet Ketogenik	12
Ketogenesis.....	13
Modulasi Glikolisis.....	15
Sintesis ATP Dengan Substrat <i>Keton Bodies</i>	15
2. DIET KETOGENIK	19
Komposisi Nutrien	19
Sumber Diet.....	20
Perbedaan Metabolisme Diet Normal dan Diet Ketogenik	22
Jenis Diet Ketogenik.....	25
Diet Ketogenik Klasik atau <i>Classic Ketogenic Diet</i> (CKD)	27
Rekomendasi Energi.....	30

Rekomendasi Diet	30
Kebutuhan Protein	30
Inisiasi Diet Ketogenik Klasik.....	31
Diet Ketogenik MCT atau MCT Ketogenic Diet (MKD)	31
Perhitungan Diet Ketogenik MCT.....	36
Inisiasi Diet Ketogenik MCT	36
Diet Modifikasi Atkins atau <i>Modified Atkins Diet/MAD</i>	37
Komposisi Makronutrien pada Diet Modifikasi Atkins	39
Inisiasi Diet Modifikasi Atkins	41
Diet Indeks Glikemik Rendah atau <i>Low Glycemic Index Diet Treatment (LGIT)</i>	42
Inisiasi Diet Glikemik Indeks	42
Penentuan Penggunaan Jenis Diet Berdasarkan Kondisi Klinis Pelaku Diet.....	43
Peran Keton dalam Terapi Kejang.....	44
Asam Lemak Tak Jenuh Ganda (PUFA).....	46
Diet Ketogenik sebagai Anti-Kejang, anti-konvulsan dan Neuro- protektif dalam terapi kejang.....	47
Sebagai Antikejang	51
Sebagai Antikonvulsan.....	52
Sebagai Neuro-Protektif	52
Suplementasi Mikronutrien	53
Rute Enteral Ketogenik	54
Formula Ketogenik (Ketocal®)	54
Formula modular	56
Rute Ketogenik Intravena	57
3. PERSIAPAN DIET KETOGENIK.....	59
Indikasi Penggunaan	59
Kontraindikasi Penggunaan Diet Ketogenik	60
Evaluasi Pre-diet dan Konseling	62
Pemeriksaan Biokimia.....	62
Inisiasi Diet.....	64
Inisiasi dengan Formula Diet Ketogenik	67
Puasa Awal.....	68

Waktu Memperkenalkan Diet Ketogenik.....	68
Edukasi Orang tua/Pengasuh	69
Perhitungan Kalori Diet Ketogenik Berdasarkan Protokol John Hopkins Hospital	69
Rasio Diet Ketogenik	69
Contoh Perhitungan Kebutuhan Kalori Diet Ketogenik.....	70
Interaksi antara Diet Ketogenik dan Obat-obat Lain	71
Maintenance Diet Ketogenik	72
Pengamatan	73
Terminasi Diet Ketogenik	74
Penurunan Bertahap Diet Ketogenik Setelah Sukses Terapi	75
Tetap Melanjutkan Diet Ketogenik.....	75
Waktu untuk Menghentikan Diet Ketogenik	75
Tips untuk Orang Tua	76
4. EFEK SAMPING DAN MASALAH DIET KETOGENIK	77
Efek Samping Jangka Pendek	77
Hipoglikemia.....	78
Ketosis Meningkat	79
Ketosis Menurun.....	79
Mual/Muntah.....	79
Mengantuk/Sedasi.....	79
Gejala Neurologis (Kejang Meningkat, Tidak Respons).....	80
Efek Jangka Panjang Diet Ketogenik.....	80
Dislipidemia.....	80
Gangguan pada Pembuluh Darah.....	81
Gangguan Pertumbuhan Tinggi dan Berat Badan	81
Kepadatan Tulang.....	82
Batu Ginjal.....	83
Pemanjangan Interval PR dan QT	83
Defisiensi Biotin.....	84
Konstipasi.....	84
Interaksi antara Obat Antiepilepsi (OAE) dan Diet Ketogenik	85
Perbandingan Puasa dan Tidak Puasa pada Fase Inisiasi.....	85
Monitor Terhadap Efek Samping pada Fase Inisiasi	85
Keamanan Diet Ketogenik.....	86

Peralatan	86
Masalah dalam Penggunaan Diet Ketogenik	86
5. EFIKASI DIET KETOGENIK	89
Efikasi Jangka Pendek untuk Mengontrol Kejang.....	89
Efikasi Jangka Panjang Sebagai Neuroproteksi dan Antiepileptogenesis	91
6. PENGGUNAAN JANGKA PANJANG DIET KETOGENIK PADA MANUSIA.....	93
Penggunaan Diet Ketogenik 3 Sampai 6 Tahun	93
Penggunaan Diet Ketogenik 6 Sampai 12 Tahun	93
Penggunaan Lebih dari 20 Tahun	93
Daftar Pustaka	95
Lampiran	103

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Perubahan biokimia tubuh yang terjadi saat puasa ..	7
Gambar 2.	Metabolisme tubuh selama puasa.....	8
Gambar 3.	Glukogenesis dalam starvasi di hati dan ginjal	9
Gambar 4.	Metabolisme tubuh saat puasa vs. diet ketogenik.....	11
Gambar 5.	Metabolisme tubuh saat menggunakan diet ketogenik	12
Gambar 6.	Struktur kimia asetoasetat, aseton dan <i>D-β-hydroxybutyrate</i>	14
Gambar 7.	Distribusi makronutrien pada (a) diet normal dan (b) diet ketogenik	19
Gambar 8.	Sumber makanan yang digunakan dalam diet ketogenik klasik.....	20
Gambar 9.	Perbedaan metabolisme diet normal dan diet ketogenik	23
Gambar 10.	Jalur metabolisme diet ketogenik	24
Gambar 11.	Alur penentuan jenis diet ketogenik pada bayi, anak dan remaja	24
Gambar 12.	(a) Perbandingan persentase diet normal, diet ketogenik klasik dan diet ketogenik MCT (b) distribusi nutrisi pada diet atkins, dan modifikasi diet atkins/diet ketogenik termodifikasi	25
Gambar 13.	Interaksi persisten antara MRC (<i>mitochondria respiratory complex</i>) dan metabolit terkait diet ketogenik	45

Gambar 14.	Proses oksidasi badan keton di otak.....	48
Gambar 15.	Metabolisme badan keton di dalam otak.....	49
Gambar 16.	Peran badan keton pada sintesis GABA-glutamat.....	50
Gambar 17.	Sintesis GABA	50
Gambar 18.	Alur menentukan diet ketogenik pada pasien anak...	61
Gambar 19.	Pemeriksaan biokimia sebelum dan selama pengguna menjalani diet ketogenik.....	64
Gambar 20.	Arah glukosa, 3-OHB, dan kelebihan basa (BE, <i>Base Excess</i>) dalam darah dan keton urine selama periode inisiasi puasa	87

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Bahan makanan untuk diet ketogenik klasik.....	21
Tabel 2.	Perbandingan komposisi Jenis diet ketogenik	26
Tabel 3.	Sayuran yang diperbolehkan untuk diet ketogenik MCT dan klasik	28
Tabel 4.	Proporsi lemak diet ketogenik klasik pada berbagai rasio	29
Tabel 5.	Contoh perhitungan kalori diet klasik dengan rasio lemak: karbohidrat + protein 4:1.....	29
Tabel 6.	Rekomendasi diet menurut protokol <i>John Hopkins Hospital</i>	30
Tabel 7.	Pemilihan lemak dalam diet ketogenik MCT	32
Tabel 8.	Pilihan karbohidrat untuk diet MCT, masing-masing menyediakan \pm 1,5 g protein.....	32
Tabel 9.	Contoh pengganti makan untuk diet ketogenik MCT; menyediakan kalori 575 kkal.....	33
Tabel 10.	Pemilihan sumber protein pada diet ketogenik MCT.....	34
Tabel 11.	Contoh perhitungan diet ketogenik MCT.....	35
Tabel 12.	Contoh perencanaan makan pada diet ketogenik MCT..	36
Tabel 13.	Contoh menu untuk diet ketogenik MCT	37
Tabel 14.	Inisiasi Modifikasi diet Atkins	38
Tabel 15.	Pilihan karbohidrat dan lemak untuk Modifikasi Diet Atkins	39
Tabel 16.	Contoh perhitungan diet modifikasi Atkins	40
Tabel 17.	Contoh distribusi menu modifikasi diet Atkins	40
Tabel 18.	Contoh perhitungan diet ketogenik indeks glikemik.....	43

Tabel 19.	Pilihan jenis diet ketogenik sesuai dengan klinis pasien...	43
Tabel 20.	Keuntungan dan kerugian masing-masing tipe diet ketogenik	44
Tabel 21.	Beberapa formula instan diet ketogenik di Eropa.....	54
Tabel 22.	Contoh perhitungan kalori pada diet ketogenik dengan rute enteral	55
Tabel 23.	Contoh perhitungan formula modular dengan rasio 3:1 ..	56
Tabel 24.	Perhitungan kebutuhan nutrisi diet ketogenik parenteral per hari.....	57
Tabel 25.	Sindrom epilepsi dan kondisi dimana diet ketogenik dilaporkan berhasil.....	59
Tabel 26.	Kontraindikasi pemakaian diet ketogenik	60
Tabel 27.	Evaluasi <i>pre-diet</i> oleh tim dietisien atau dokter spesialis anak ahli nutrisi anak	63
Tabel 28.	Pemeriksaan klinis sebelum menggunakan diet ketogenik	64
Tabel 29.	<i>Timeline</i> inisiasi diet ketogenik menurut protokol Johns Hopkins Hospital	66
Tabel 30.	Perhitungan kebutuhan nutrisi pada diet ketogenik 4:1 ...	70
Tabel 31.	Contoh perhitungan kebutuhan nutrisi pada diet ketogenik 4:1	70
Tabel 32.	Contoh menu diet ketogenik dengan rasio 4:1 menggunakan Ketocal dengan kebutuhan kalori 1100.....	71
Tabel 33.	Contoh lain menu diet ketogenik	72
Tabel 34.	Protokol monitoring nutrisi	74
Tabel 35.	Efek samping diet ketogenik	78
Tabel 36.	Meta-analisis beberapa penelitian efikasi diet ketogenik pada epilepsi intraktabel	90

DAFTAR SINGKATAN

ACA	<i>Acetoacetate</i>
apoB	<i>Apolipoprotein B</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
BBB	<i>Blood-brain barrier</i>
BCAA	<i>Branched chain amino acids</i>
BE	<i>Base Excess</i>
BHB	<i>β-hydroxybutyrate</i>
BMD	<i>Bone mass density</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
CAT	<i>Carnitine-acylcarnitine translocase</i>
CKD	<i>Classical ketogenic diet</i>
CPT-1	<i>Carnitine palmitoyl transferase</i>
DK	<i>Diet ketogenic</i>
EKM	<i>Electronic ketogenic manager</i>
FAO	<i>Fatty acids oxidation</i>
FFA	<i>Free fatty acid</i>
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i>
GABA-A	<i>GABA-A receptor</i>
GABA-T	<i>GABA transaminase</i>
GAD	<i>Glutamat decarboxylase</i>
GAT	<i>GABA transporter</i>
glu	<i>glutamat</i>
gln	<i>glutamine</i>
GLNase	<i>glutaminase</i>
GLUT-1	<i>Glucose transporter-1</i>
GS	<i>glutamine synthetase</i>

GSH	<i>glutathione</i>
3-HB	<i>3-hydroxybutyrate</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
OAE	Obat antiepilepsi
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
LCTs	<i>Long chain fatty acid saturated</i>
MAD	<i>Modified Atkins diet</i>
MCT-1	<i>Monocarboxylic acid transporters-1</i>
MCT	<i>Medium chain trygliceride</i>
MRC	<i>Mitochondria Respiratory Complex</i>
NICUS	The Nutrition Information Centre of the University of Stellenbosch
UCP	<i>Uncoupling protein</i>
3-HBD	<i>3-hydroxybutyrate dehydrogenase</i>
MAKT	<i>Mitochondria acetoacetyl-KoA tiolase</i>
MCTKD	<i>Medium chain triglyceride ketogenic diet</i>
RDA	<i>Recommended dietary allowance</i>
REE	<i>Resting energy expenditure</i>
ROS	<i>Reactive oxygen reaktif</i>
SM	Sebelum masehi
TC	<i>Tricyclic antidepressant</i>
TCA	<i>Trichloroacetic acid</i>
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
VGLUT	<i>Vesicular glutamate transporter</i>
VIAAT	<i>Vesicular inhibitory amino acid transporter.</i>
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>
WHO	<i>World health organization</i>

PENDAHULUAN

Ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kedokteran yang semakin berkembang ternyata belum dapat menurunkan jumlah kejadian kejang yang dialami penderita epilepsi dan sindrom epilepsi pada anak, bahkan terjadi peningkatan jumlah penderita di Indonesia.

Gejala kejang merupakan kelainan pada interaksi antar sel saraf otak. Sel saraf saling berinteraksi dengan menggunakan impuls listrik. Gangguan pada impuls listrik inilah yang mengakibatkan kejang. Pada keadaan kejang biasanya penderita diberi obat antikejang, namun faktanya tidak semua penderita mampu menerima obat tersebut, dan hal ini dapat terbantu dengan adanya penemuan studi pengobatan efektif dengan diet ketogenik (Keene, 2006).

Obat antikejang atau obat antiepilepsi (OAE) merupakan pilihan terapi pertama dan berhasil baik pada sebagian besar penderita anak, tetapi lebih dari 25% di antaranya menderita epilepsi intraktabel atau kejang tidak terkontrol akan mengalami kegagalan terapi. Di Indonesia, belum ada data tercatat terkait angka kejadian epilepsi intraktabel, diperkirakan tidak berbeda jauh dengan penelitian di luar negeri. Pengobatan kejang pada anak yang menderita epilepsi dan sindrom epilepsi tanpa melihat pengaturan diet merupakan kekurangan yang sangat berarti, karena penggunaan diet lemak telah terbukti dapat mengobati kejang pada anak (Keene, 2006).

Penelitian (Chang *et al.*, 2016), menyimpulkan bahwa diet ketogenik dapat mengatasi keadaan pasien yang tidak dapat menerima obat antikejang, studi tersebut menjelaskan bahwa asam lemak dapat memberikan efek antikonvulsan pada penyakit gangguan metabolik otak. Diet ketogenik dapat menjadi alternatif terapi untuk penderita epilepsi intraktabel dan

gangguan penyakit metabolik otak dengan keluhan utama kejang pada anak, karena mampu mengontrol kejang hingga mencapai sekitar 50%, dan sebaiknya diet dilanjutkan minimal selama satu tahun (Klepper, Leiendoecker, dan Kossoff, 2006).

Diet ketogenik merupakan diet dengan komposisi tinggi lemak, cukup protein, dan rendah karbohidrat, sehingga tubuh akan membakar energi dengan cara yang berbeda (NICUS, 2017). Anak-anak yang memulai diet ini mengalami penurunan kejang 50% dalam periode tersebut dan penggunaan antikonvulsan dapat dikurangi secara perlahan. Penggunaan anti konvulsan dalam jangka panjang dapat mengakibatkan penurunan ketajaman konsentrasi dan kognitif (Klepper *et al.*, 2006).

Cara kerja antikonvulsan pada diet ketogenik ini masih belum dapat dijelaskan, namun beberapa tahun terakhir ilmu pengetahuan telah mengalami peningkatan dalam memahami mekanisme diet ketogenik sebagai antikejang, diduga efek antikonvulsan disebabkan perbedaan metabolisme tubuh yang secara normal memanfaatkan karbohidrat untuk energi, sedangkan pada diet ketogenik, tubuh menggunakan lemak sebagai energi utama sehingga terbentuk keton, yaitu molekul yang diproduksi oleh organ hati dan larut dalam air (*keto=ketone, genic=producing*) (Keene, 2006).

Efikasi dan keamanan diet ketogenik telah dibuktikan dalam beberapa penelitian selama dekade terakhir, yang dinyatakan cukup aman kecuali pada anak dengan gangguan malabsorpsi lemak/intoleransi lemak harus dengan pengawasan khusus dan dari segi biaya diet ketogenik cukup terjangkau dan ditoleransi dengan baik (Jung, Kang, dan Kim, 2008; Kang *et al.*, 2004; Keene, 2006; Kossoff *et al.*, 2009).

Terapi diet ketogenik memerlukan perhatian dan pengawasan khusus. Setiap dokter yang memberikan diet ketogenik pada pasiennya harus bekerja sama dengan ahli gizi yang mempunyai pengetahuan dan pengalaman mengenai penggunaan diet ketogenik (Jung *et al.*, 2008; Kang *et al.*, 2004; Keene, 2006; Kossoff *et al.*, 2009).

SEJARAH DIET KETOGENIK

Pendekatan diet untuk pengobatan epilepsi dapat ditelusuri kembali pada abad ke-5 SM, ketika Hippocrates memberitahukan seorang pria

yang mengalami kejang, dan disembuhkan dengan berpantang dari semua makanan dan minuman (Neal, 2012).

Diet ketogenik telah dikenal sejak tahun 1921 oleh Wilder (DeVivo, 1975). Penelitian mengenai diet ketogenik dimulai sejak tahun 1920–1930. Metode diet ini mampu mengurangi kemungkinan timbulnya kejang pada pasien epilepsi (Klepper *et al.*, 2006), namun metode ini mulai ditinggalkan seiring dengan ditemukannya obat antiepilepsi yakni sejak ditemukan phenytoin pada tahun 1938 (Kossoff *et al.*, 2016).

Penelitian yang dilakukan Rollin Woodyatt pada tahun 1921 tentang diet ketogenik, melaporkan bahwa terdapat 3 komponen yang larut dalam air pada pasien, yaitu: (1) β -hydroxybutyrate, (2) acetoacetate, dan (3) acetone yang dikenal sebagai badan keton. Badan keton dihasilkan ketika puasa atau mengonsumsi diet rendah karbohidrat dan tinggi lemak. Russel Wilder melakukan penelitian di Mayo Clinic menggunakan diet ketogenik untuk menggambarkan diet yang rendah karbohidrat dan tinggi lemak (DeVivo *et al.*, 1975), menghasilkan badan keton dengan level yang tinggi dalam darah. Wilder menggunakan diet ketogenik untuk mengobati pasien epilepsi, dan pertama kali digunakan pada tahun 1921 kemudian disimpulkan bahwa diet rendah karbohidrat tinggi lemak dapat mengurangi kejang pada epilepsi (Kossoff *et al.*, 2013).

Beberapa tahun terakhir diet ketogenik kembali digunakan karena sejumlah besar anak-anak dengan epilepsi intraktabel masih belum mampu direspons oleh obat anti-konvulsan dan muncul indikasi keluhan baru pada kognitif penderita (Klepper *et al.*, 2006).

Diet ketogenik digunakan pada tahun 1993 untuk mengobati Charlie Abrahams (1 tahun) dengan diagnosis mengidap sindrom Lennox-Gastault, yaitu jenis epilepsi yang langka dan sulit dikendalikan karena memiliki keluhan dengan kejang tidak terkontrol. Charlie dapat mengalami hingga ratusan serangan kejang per hari, namun obat anti-kejang tidak membantu. Orang tuanya, Jim dan Nancy, membawa Charlie ke banyak dokter saraf anak, dan semuanya menganjurkan minum obat lebih banyak atau operasi bedah otak hingga Jim menemukan literatur tentang terapi untuk epilepsi, yakni diet ketogenik. Diet ini belum pernah sekali pun disebutkan oleh para dokter yang mengevaluasi kondisi Charlie. Dalam 72 jam pertama setelah memulai diet ketogenik, serangan kejang Charlie berhenti (Kossoff *et al.*, 2016).

Tahun 1994, keluarga Abrahams mendirikan *Charlie Foundation* untuk membantu pengobatan anak-anak penderita epilepsi. Tahun 1997, Jim adalah seorang sutradara film Hollywood, menulis dan menyutradarai film *First Do No Harm* yang dibintangi oleh Meryl Streep, yang terinspirasi dari pengalaman mereka dengan diet ketogenik (Kossof *et al.*, 2016).

TEORI PUASA

Teori Puasa Kuno

Puasa sebagai terapi kejang telah didokumentasikan di zaman Alkitab. Pada tahun 1920, belum ada yang tahu mengapa mekanisme ini, yang disebut diet ketogenik dapat mengobati kejang. Para tabib sejak zaman Yunani kuno telah mengobati epilepsi dengan mengubah pola diet pasien. Dalam karya tulis pertama yang berjudul *Hippocratic Corpus, on the Sacred Disease* pada tahun 400 SM telah membahas tentang epilepsi (Wheless, 2004). Penulis karya ilmiah tersebut menentang pendapat masyarakat bahwa epilepsi adalah penyakit supranatural dan hanya dapat disembuhkan dengan cara supranatural. Penulis memiliki pendapat bahwa penyakit epilepsi dapat disembuhkan dengan terapi yang rasional yakni melalui pengaturan diet. Pada karya ilmiah lain yang berjudul *Epidemics* mengungkapkan bahwa seorang pria yang sembuh dari epilepsi setelah menjalani puasa makan dan minum (Magiorkinis *et al.*, 2014). Guelpa dan Marie (1911) memberikan penjelasan dengan menulis jurnal ilmiah pertama tentang manfaat puasa dalam epilepsi. Pada tahun 1921, Geyelin juga melaporkan keberhasilan penggunaan puasa, dengan 20 dari 26 pasien yang menunjukkan penurunan kejang (Neal, 2012).

Dr. Galen (1920) menyampaikan temuannya pada konvensi American Medical Association, bahwa telah terbukti secara signifikan penggunaan puasa dalam mengobati epilepsi (Magiorkinis *et al.*, 2014). Puasa merupakan salah satu cara untuk menghasilkan keton (ketosis). Ketika tubuh dalam keadaan ketosis, tubuh akan memanfaatkan lemak sebagai pengganti karbohidrat untuk bahan bakar. Situasi ini dapat menjadi alternatif sumber kalori untuk daya aktivitas otak. Penelitian (DeVivo *et al.*, 1975) menyimpulkan bahwa badan keton dapat menggantikan glukosa sebagai substrat yang dapat dioksidasi untuk metabolisme serebral dalam kondisi tertentu (Wheless, 2004).

Teori Puasa Modern

Penelitian tentang teori puasa untuk pengobatan epilepsi secara modern diawali pada tahun 1911 di Perancis, di mana dilakukan penelitian pada 20 pasien epilepsi dari berbagai kelompok usia. Pasien kemudian menjalani detoksifikasi dengan mengonsumsi diet vegetarian rendah kalori yang dikombinasikan dengan periode puasa dan didapatkan bahwa diet dengan komposisi rendah kalori dapat meningkatkan status mental pasien, namun sebagian besar pasien gagal untuk patuh melanjutkan mengonsumsi diet tersebut (Wheless, 2004).

Pada tahun 1911 muncul teori baru yang dikemukakan oleh Bernarr Macfadden bahwa puasa sebagai cara untuk mengawali pengobatan epilepsi. Alasannya adalah karena banyak energi tubuh masuk untuk mencerna makanan, jika tidak ada makanan untuk dicerna, lebih banyak energi yang dapat diaplikasikan untuk memulihkan kesehatan. Macfadden mengatakan dalam penelitiannya dengan melaksanakan puasa lebih dahulu, sebelum mulai memberikan diet ketogenik selama 3 sampai 6 minggu dapat meringankan dan menyembuhkan penyakit epilepsi (Wheless, 2004).

Dr. Conklin dari Michigan berpendapat bahwa kejang karena epilepsi disebabkan karena tumpukan toksin dalam darah yang dikeluarkan oleh *peyer's patches* di usus halus. Conklin kemudian merekomendasikan puasa selama 18-24 jam untuk mengeluarkan toksin tersebut dengan water diet. Terapi ini berhasil mencegah kekambuhan 90% anak dengan epilepsi. Teori tentang terapi puasa yang dikemukakan oleh Conklin kemudian diadopsi oleh dokter spesialis saraf pada tahun tersebut untuk mengobati pasien epilepsi (Wheless, 2004).

Pada tahun 1916, McMurray melalui tulisannya di *New York Medical Journal* mengungkapkan bahwa telah berhasil mengobati pasien epilepsi sejak tahun 1912 dengan puasa yang kemudian dilanjutkan dengan diet bebas gula. Pada tahun 1921, H Rawle Geyelin seorang ahli endokrinologi melaporkan bahwa telah sukses mengobati 36 pasien epilepsi dengan cara yang sama dilakukan oleh Conklin, namun waktu puasa yang diterapkan oleh Geyelin lebih pendek. Penelitian pada tahun 1920 mengungkapkan bahwa kejang kembali terjadi setelah pasien tidak puasa (Freeman *et al.*, 2007).

METABOLISME TUBUH SAAT PUASA

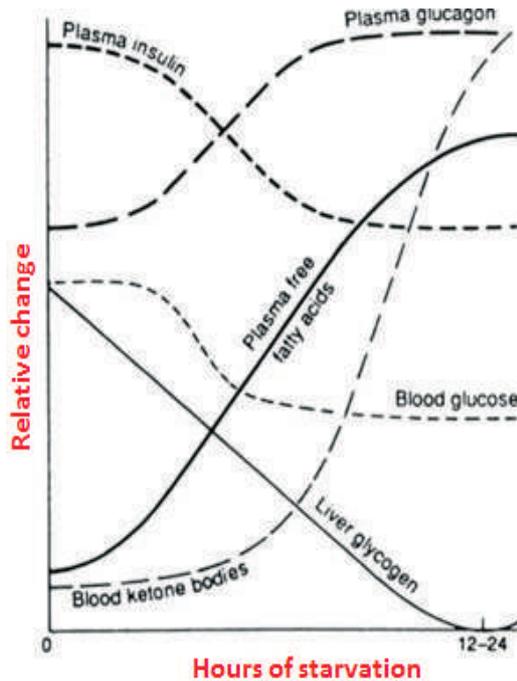
Selama puasa, tubuh melewati berbagai fase adaptasi hormonal dan metabolik untuk meminimalkan pemecahan protein dengan memanfaatkan cadangan energi lemak tubuh (Halevy *et al.*, 2012). Kadar insulin menurun dan kadar glukagon akan meningkat akibat penurunan glukosa darah. Respons metabolik mendasar terhadap starvasi (kelaparan) adalah konservasi energi lemak dari jaringan-jaringan tubuh (Masino, 2017).

Otot dan jaringan lainnya secara progresif mengubah sumber energi dari glukosa menjadi asam lemak bebas. Kondisi ini memicu terjadinya lipolisis pada jaringan lemak, yang akhirnya menimbulkan kenaikan konsentrasi asam lemak plasma dan gugus keton serta kenaikan derajat oksidasi lemak (Masino, 2017).

Asam lemak diangkut ke dalam sel parenkim hati, dan terjadi proses oksidasi asam lemak menghasilkan asetil-KoA. Asetil-KoA hasil oksidasi mengalami ketogenesis yang kemudian diubah menjadi badan keton (acetoasetat dan β -hidroksibutirat) di mitokondria hati (Masino, 2017). Ketogenesis terjadi ketika oksaloasetat dalam tubuh menurun. Badan keton berbeda dengan asam lemak, mampu melewati sawar darah otak dengan cara difusi, dan seiring tingkat kenaikan keton dalam darah, maka tubuh semakin terbiasa memanfaatkan keton untuk menghasilkan energi, energi tersebut terutama untuk otak, jantung, dan otot (Halevy *et al.*, 2012).

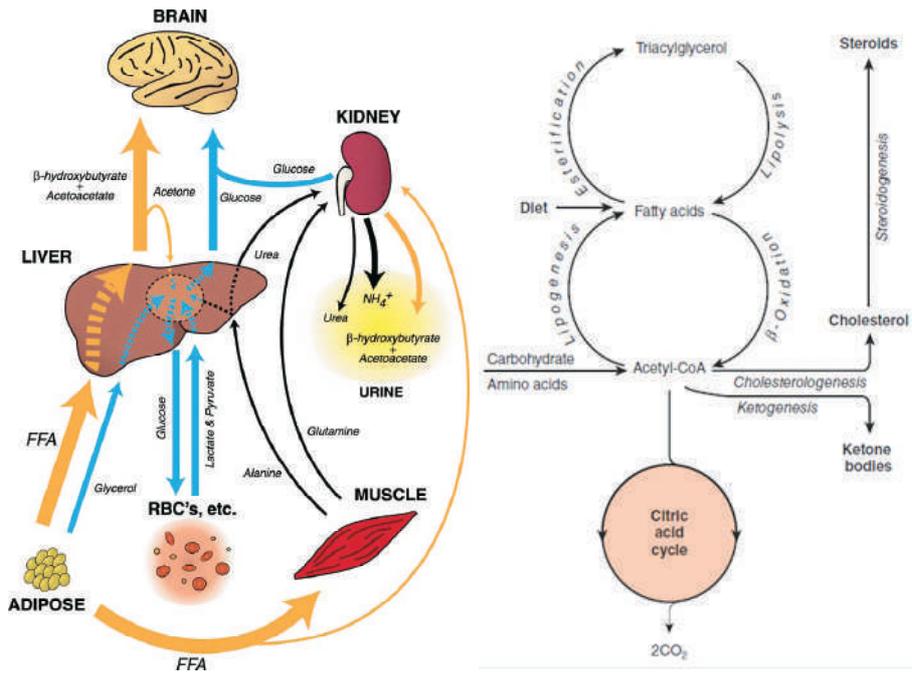
Tingginya kadar keton di dalam darah disebut ketosis atau ketonemia, setelah periode puasa selama 24 jam, cadangan glikogen hati dipecah melalui proses glukoneogenesis untuk memberikan energi dari glukosa ke otak. Glukoneogenesis menjadi proses yang penting terutama karena jenis jaringan dan sel tertentu yang mencakup sistem saraf pusat serta eritrosit, tergantung kepada pasokan glukosa yang berkesinambungan (Halevy *et al.*, 2012).

Hubungan antara kelaparan dan perubahan biokimia tubuh mengalami perubahan relatif, menunjukkan bahwa keton dalam darah meningkat sangat tinggi pada 12 jam pertama puasa, diikuti dengan kenaikan plasma bebas dan plasma glukagon, sedangkan liver glikogen dan plasma glukagon menurun, demikian pula dengan glukosa darah menurun sedikit (Wheless, 2004).



Gambar 1.
Perubahan biokimia tubuh yang terjadi saat puasa
(Sumber: Wheless, 2004)

Studi pada manusia menunjukkan sejumlah metabolit pada berbagai organ tubuh selama periode puasa. Kadar β -hydroxybutyrate (BHB) dan acetoacetate (ACA) meningkat secara signifikan di dalam otak dan liver. BHB dan ACA merupakan hasil dari ketogenesis dan berperan sebagai pengganti glukosa dalam menghasilkan energi. Sekitar 40% metabolisme asam lemak terjadi di seluruh tubuh melalui proses ketogenesis, metabolisme lemak di dalam hati (100–150 g/hari), dan metabolisme glukosa dalam otak secara signifikan masih tetap terjadi. Kontribusi glikogen hepatik terhadap gula darah selama 2 sampai 3 hari puasa adalah nol. Total produksi glukosa splanchnic dalam beberapa minggu kondisi starvasi sekitar 8 g/hari, berasal dari sintesis badan keton (*keton bodies*) 10–11 g/hari, berasal dari daur ulang laktat dan piruvat 35–40 g/hari, dari lipolisis lemak (berupa gliserol) 20 g/hari, dan dari protein (berupa asam amino), khususnya alanin 15–20 g/hari (Cahill, 2006).



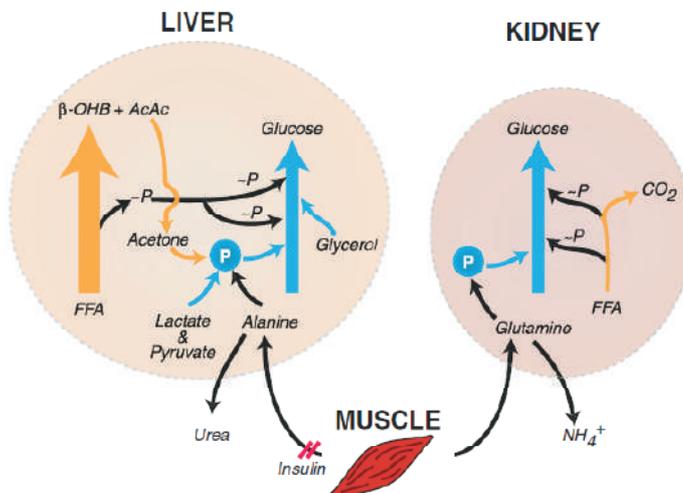
Keterangan: Diet utama manusia adalah karbohidrat, lemak dan protein, lemak dimetabolisme dalam tubuh mengalami β -oksidasi dengan bantuan Asetil-KoA terjadi 2 proses, proses pertama melalui proses *cholesterologenesis*, lemak berubah menjadi kolesterol, selanjutnya melalui *steroidogenesis* kolesterol berubah menjadi steroid, kondisi ini membahayakan tubuh. Proses kedua melalui proses *ketogenesis* terjadi badan keton. Substrat yang terdapat dalam jaringan otot berasal dari sel adipose yang banyak kandungan FFA (*free fatty acid*) dikontrol oleh nitrogen pool yang terdapat di dalam otot.

Gambar 2.
Metabolisme tubuh selama puasa
(Sumber: Cahill 2006; Rodwell *et al.*, 2017)

Asam amino glutamin dan alanin yang tersimpan dalam otot, pada saat puasa glutamin akan dikeluarkan dan di metabolisme di hati yang selanjutnya di ekskresi di ginjal, BCAA (*branched chain amino acids*) terdiri dari valin, leusin, dan isoleusin dimetabolisme secara *in-situ* di dalam otot dan nitrogen dilepaskan ke dalam aliran darah dalam bentuk glutamin dan alanin. Glutamin dimetabolisme oleh ginjal menghasilkan ion ammonium dan karbon yang selanjutnya diproses dalam gluconeogenesis untuk membentuk glukosa sebagai energi otak yang berasal dari ginjal. Ginjal dalam kondisi *starvasi* menghasilkan 40% glukosa baru, sebanyak 60%

sisanya dihasilkan oleh liver berasal dari asam amino alanin di dalam otot, hasil daur ulang laktat dan piruvat melalui siklus Krebs, dari proses lipolisis menghasilkan gliserol, BHB (β -hydroxybutyrate) dan ACA (acetoacetate) berasal dari perubahan aseton menjadi propandiol, kemudian berubah menjadi piruvat, dan berubah menjadi glukosa sebagai energi otak (Cahill, 2006).

Secara kuantitatif badan keton akan bergabung dengan glukosa menghasilkan ATP di dalam liver. ATP tersebut dihasilkan melalui proses oksidasi parsial asam lemak menjadi BHB dan ACA yang menyediakan energi utama untuk metabolisme di liver. Meningkatnya kadar BHB dalam



Keterangan: Piruvat dan laktat merupakan prekursor di hati, melalui proses piruvat karboksilasi di mitokondria dengan bantuan aseton, dan dari daur ulang laktat dan piruvat, dan piruvat hasil deaminasi alanin dari otot menghasilkan glukosa di dalam hati untuk energi otak. Gliserin dari jaringan adiposa memasuki jalur *glucogenic* pada *triose phosphate*. Prekursor di ginjal berasal dari deaminasi glutamin dengan residu α -ketoglutarat menghasilkan glukosa di dalam mitokondria melalui proses klasik dan *intermediet glucogenic*. Energi (P) di ginjal berasal dari asam lemak bebas (FFA) dengan melepas CO_2 dan H_2O . Proses ketogenesis yang terjadi di dalam hati yang mengasilkan nitrogen bebas. Nitrogen akan masuk kembali ke eritrosit (sel darah merah) melalui sintesis urea di hati dan di ekskresi dari ginjal dalam bentuk NH_4^+ yang merupakan hasil sintesis. Hasil metabolisme di ginjal juga menghasilkan acetoacetate dan β -hydroxybutyrate yang di ekskresi melalui urin.

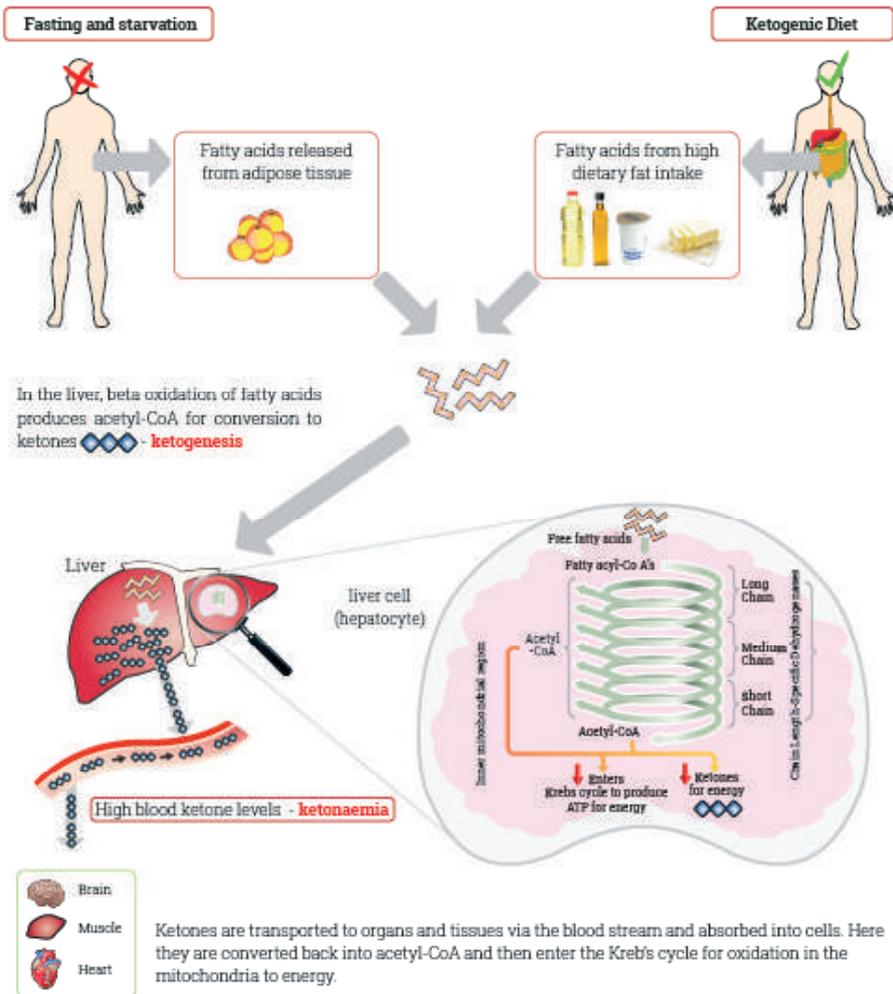
Gambar 3.
Glukogenesis dalam starvasi di hati dan ginjal
(Sumber: Cahill, 2006)

darah menghambat jaringan lemak dalam memproduksi asam lemak bebas, sehingga memengaruhi kerja insulin, hal ini merupakan mekanisme yang sangat penting dalam metabolisme tubuh (Cahill, 2006). Hati manusia mampu menghasilkan keton 100-150g/hari, jumlah ini mampu mencukupi kebutuhan metabolisme energi di otak, meskipun dalam kondisi starvasi dalam waktu yang lama (Masino, 2017).

METABOLISME LEMAK SAAT PUASA DAN DIET KETOGENIK

Metode puasa telah digunakan dalam pengobatan epilepsi sejak zaman munculnya Alkitab. Diet ketogenik untuk meniru metabolisme puasa yang diperkenalkan sebagai pengobatan untuk epilepsi (Wilder, 1921). Wilder menduga bahwa efek antiepilepsi dari diet tersebut terkait dengan produksi keton dan bukan karena starvasi sehingga dia membentuk pola diet tinggi lemak dan mengurangi karbohidrat untuk mengurangi frekuensi kejang. Diet ini diharapkan dapat meniru kondisi metabolisme tubuh saat puasa atau starvasi. Pembatasan diet karbohidrat akan membatasi suplai glukosa, dan lemak sebagai pengganti karbohidrat akan dimetabolisme menjadi zat keton. Keton ini akan digunakan sebagai bahan bakar alternatif untuk menghasilkan ATP (Jung dan Kim, 2011).

Pada saat kondisi tubuh dalam keadaan puasa dan kelaparan, asam lemak akan dikeluarkan dari jaringan adipose. Penderita yang mendapat diet ketogenik mendapat asam lemak dalam jumlah banyak dari asupan makanan. Asupan lemak yang berlebihan ini akan dimetabolisme di hati dan mengalami β -oksidasi, dengan Asetil-KoA dikonversi menjadi keton melalui proses ketogenesis. Keton akan di transpor ke organ dan jaringan melalui aliran darah dan masuk ke dalam sel. Di sini, keton dikonversikan kembali oleh Asetil-KoA dan masuk dalam siklus Krebs untuk dioksidasi dalam mitokondria dan menghasilkan energi (Jung dan Kim, 2011).



Gambar 4.

Metabolisme tubuh saat puasa vs. diet ketogenik

(Sumber: Guidelines for Practical Implementation of the Ketogenic Diet for Dietary Management of Epilepsy and Neurometabolic Disease PART 1)

Fasted-State Metabolism

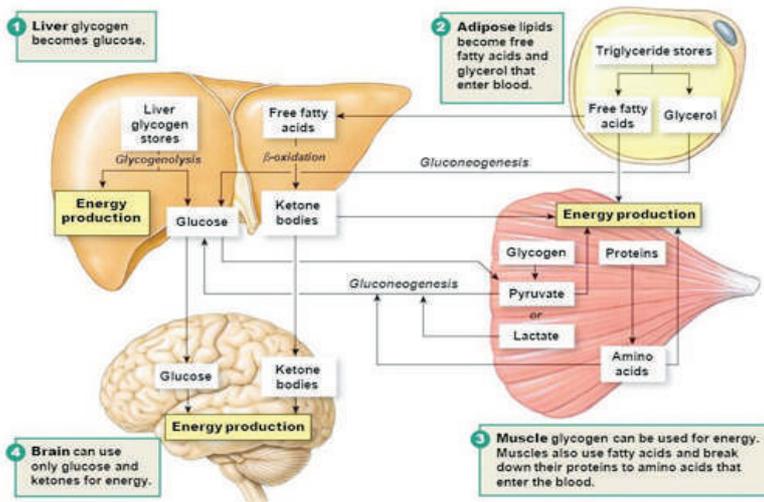


Figure 22-7

Keterangan:

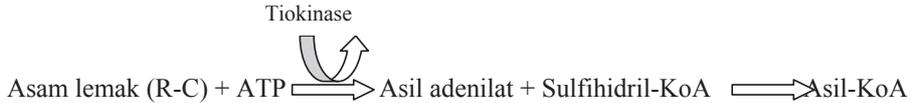
1. Glikogen disimpan di dalam hati melalui proses glikogenolisis akan menghasilkan glukosa sebagai energi di otak
2. Lipid adipose yang berupa trigliserida disimpan dalam sel akan dipecah menjadi FFA (*free fatty acid*) dan gliserol, FFA di metabolisme dan mengalami β -oksidasi menjadi keton sebagai energi di otak, sedangkan gliserol mengalami proses glukoneogenesis menjadi glukosa sebagai energi di otak. Di dalam jaringan otot, piruvat, laktat dan beberapa asam amino melalui proses glukoneogenesis dirubah dalam bentuk glukosa sebagai energi otak (Rodwell *et al.*, 2017).

Gambar 5.

Metabolisme tubuh saat menggunakan diet ketogenik
(Sumber: <https://hvmn.com/biohacker-guide/metabolism>, 2017)

PROSES BOKIMIA DAN METABOLISME LEMAK SAAT PUASA DAN DIET KETOGENIK

Kecepatan lipolisis jaringan lemak adalah proses yang mengontrol ketogenesis, proses ini menghasilkan asam lemak dan gliserol. Asam lemak sebelum masuk ke dalam hati akan mengalami aktivasi menjadi Asil-KoA dengan perantara enzim tiokinase (atau disebut juga Asil-KoA sintetase), ATP, dan Mg^{2+} di membran luar mitokondria hati. Proses aktivasi ini melalui dua reaksi kimia (Rodwell *et al.*, 2017).



Asil-KoA rantai panjang tidak dapat melewati membran mitokondria, karenanya asil-KoA berkonjugasi dengan karnitin dengan bantuan karnitin asil-transferase sehingga asil-KoA menjadi asilkarnitin yang akan masuk menembus membran mitokondria sampai ke matriks dibantu oleh *protein carrier*. Di dalam mitokondria, matriks asil-karnitin akan diubah menjadi asil-KoA kembali dengan bantuan karnitin asil-KoA transferase II, sementara karnitin kembali dilepaskan (Rodwell *et al.*, 2017).

Asil-KoA jenuh dipecah dalam 4 tahap oksidasi, masing-masing tahapan pemecahan meliputi:

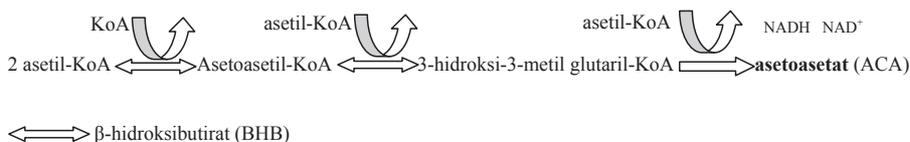
1. Oksidasi asil-KoA oleh flavin adenin dinukleotida (FAD)
Asil KoA + E \rightarrow trans- Δ^2 -enoil KoA + E – FADH₂
2. Hidrasi oleh NAD
trans- Δ^2 -enoil KoA + H₂O \leftrightarrow 3-hidroksiasil KoA
3. Tiolasi oleh KoA
L-3-hidroksiasil KoA \leftrightarrow 3-ketoasil KoA + Asil KoA
4. Pemecahan Ketoasil KoA oleh gugus tiol dari molekul KoA yang lain
3-ketoasil KoA + HS – KoA \rightarrow Asetil KoA + Asil KoA

Asil-KoA yang memendek selanjutnya mengalami oksidasi kembali yang diawali dengan reaksi katalisis oleh Asil-KoA dehidrogenase. Asetil-KoA hasil oksidasi dapat masuk ke siklus asam sitrat atau siklus Krebs jika kadar oksaloasetat naik (glukoneogenesis), namun jika oksaloasetat menurun karena karbohidrat menurun, maka asetil-KoA beralih ke jalur metabolisme lain, yaitu jalur ketogenesis yang menghasilkan asetoasetat dan D-3-hidroksibutirat (Rodwell *et al.*, 2017).

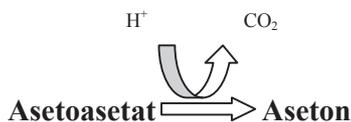
KETOGENESIS

Pada kondisi puasa atau saat tidak ada asupan glukosa, oksaloasetat digunakan untuk membentuk glukosa pada jalur glukoneogenesis, sehingga oksaloasetat tidak tersedia untuk kondensasi dengan asetil-KoA (Rodwell *et al.*, 2017).

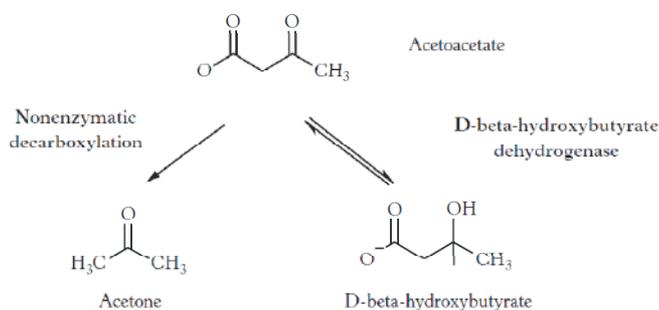
Asetoasetat dibentuk dari asetil-KoA melalui tiga tahap, yaitu:



- Tahap 1 === 2 Asetil-KoA berkondensasi → Asetoasetil-KoA → prekursor enzim tiolase
- Tahap 2 === Asetoasetil-KoA + asetil-KoA + H₂O → 3-hidroksi-3-metil glutaril-KoA + KoA
- Tahap 3 === 3-hidroksi-3-metil glutaril-KoA dipecah → asetoasetat (ACA) + asetil-KoA
- Tahap 4 === reduksi asetoasetat (ACA) → β-hidroksibutirat (BHB), === Jika asetoasetat mengalami dekarboksilasi maka terbentuk **aseton**



Asetoasetil-KoA merupakan prekursor untuk sintesis asetoasetat (ACA) dan β-hidroksibutirat (BHB). Aseton, komponen lain keton bodies, diproduksi terutama dari dekarboksilasi spontan ACA, dan dapat dieliminasi sebagai substrate volatile melalui paru-paru dan ginjal (Kim dan Rho, 2008). ACA dan BHB dapat masuk ke dalam darah dari hati dengan jalan difusi, selanjutnya diangkut ke jaringan perifer (Rodwell *et al.*, 2017).



Gambar 6.
Struktur kimia asetoasetat, aseton dan D-β-hydroxybutyrate
(Sumber: Masino, 2017)

Di dalam darah, ACA ditranspor dari lumen vaskuler ke dalam ruang intersisial otak dan ke glia serta neuron oleh *monocarboxylic acid transporters* (MCTs). MCT-1 merupakan pembawa utama yang terletak di dalam endotelium vaskuler. Di dalam neuron, baik ACA dan BHB ditranspor secara langsung ke dalam mitokondria, kemudian diubah menjadi Asetil-KoA melalui serangkaian tahapan enzimatik. BHB diubah menjadi ACA melalui *D-b-hydroxybutyrate dehydrogenase*, dan ACA mengalami serangkaian perubahan menjadi acetoacetyl-KoA dengan bantuan enzim *succinyl-CoA transferase*. Pada akhirnya, *acetoacetyl-CoA-thiolase* mengubah asetoasetil-KoA menjadi dua bagian Asetil-KoA yang kemudian masuk ke siklus TCA. Selama penggunaan diet ketogenik, metabolisme otak beradaptasi secara khusus terhadap penggunaan badan keton sebagai pengganti glukosa (Kim dan Rho, 2008), melalui sinyal hipoglikemia oleh badan keton sehingga menurunkan kadar gonadotropin yang ditandai pula oleh defisit kalori tanpa peningkatan kadar keton (Cahill, 2006).

MODULASI GLIKOLISIS

Produksi badan keton hanya dapat terjadi dengan *epiphenomenon*: konsekuensi pembatasan glukosa yang diyakini merupakan efek utama ketogenik diet. Pembatasan kalori pada hewan coba untuk mengurangi kejadian kejang, dan menurunkan kadar glukosa darah yang berkorelasi dengan penghambatan epileptogenesis. Data ini menunjukkan bahwa rendahnya glukosa yang tersedia dapat membatasi kemampuan otak untuk menghasilkan dan meningkatkan aktivitas kejang. Peneliti lain mempostulatkan efek restriksi glukosa melalui modulasi *ATP-sensitive potassium channel* (K_{ATP} channels) dengan mengurangi *flux glycolytic* (Kim dan Rho, 2008).

SINTESIS ATP DENGAN SUBSTRAT KETON BODIES

ATP merupakan substrat energi seluler utama. Sintesis ATP tergantung pada integritas fosforilasi oksidatif, yang dimediasi melalui lima kompleks pernapasan mitokondria (MRC/*Mitochondria Respiratory Complex*). Kerusakan pada produksi ATP, disfungsi aktivitas MRC (terjadi mutasi pada DNA dan RNA mitokondria di dalam sistem respiratori), dan generasi *reactive oxygen species* (ROS) berhubungan dalam patogenesis berbagai gangguan neurologis, termasuk epilepsi farmakoresisten (Kim dan Rho

2008). ATP dihasilkan melalui serangkaian reaksi oksidatif fosforilasi yang melibatkan serangkaian kompleks multienzim (I-V).

Badan keton melewati *brain blood-barrier* atau sawar darah otak dibawa oleh *monocarboxylic acid transporter* untuk masuk ke dalam ruang intersisiel otak, sel glia, dan neuron. Dalam jaringan ini, badan keton berperan sebagai pengganti glukosa dalam siklus krebs dan *respiratory chain* untuk menghasilkan energi otak (Lima *et al.*, 2014).

Penggunaan badan keton sebagai pengganti glukosa menimbulkan banyak reaksi kimia yang bermanfaat sebagai antikejang, antikonvulsif, dan neuro-protektif otak.

Penggunaan badan keton menyebabkan:

1. Perubahan pH yang memengaruhi perilaku *ion channels* dan reseptor *neuro-transmitter*
2. Menghambat/*inhibitor* kerja *glutamate decarboxylase* dalam siklus Krebs (via *glutamate*) sehingga meningkatkan GABAergik, dan meningkatkan sintesis GABA pada astrosit dan neuroglia.

Tingginya konsentrasi GABA berakibat:

- a. menstimulasi reseptor *channel chloride* sehingga meningkatkan *influx* pertukaran ion negatif dan meningkatkan induksi neuronal, sehingga menghambat aktivasi sodium dan *calcium channels* yang terlibat dalam eksitasi neuronal.
 - b. memodulasi fungsi fisiologis glutamat melalui jalur VGLUT yang bertanggung jawab untuk pengisian vesikel pre-sinaps dengan glutamat melalui *Cl-dependent manner*. Cl⁻ adalah aktivator alosterik VGLUT.
3. Meningkatkan tingkat adenosine yang berikatan dengan monoamine sehingga menurunkan kadar serotonin dan dopamine di hipokampus.
 4. Badan keton mengaktifkan regulasi 39 dari 42 jenis proses transkripsi protein mitokondria sehingga mengoptimalkan kerja mitokondria dalam menghasilkan ATP dan menstabilkan potensial membran neuronal, dengan cara:
 - a. menurunkan ROS. 15% O₂ yang digunakan di dalam transpor elektron di *respiratory chain* tidak digunakan karena deregulasi mitokondria (disfungsi homeostasis kalsium dan ketidakseimbangan *neuronal potential membrane*), hal ini

menstimulasi ROS atau *reactive oxygen species* yang bersifat oksidan.

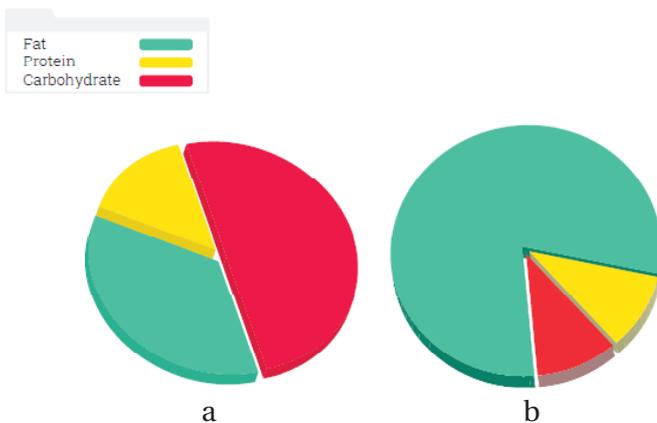
- b. meningkatkan kadar *uncoupling protein* (UCPs) karena peningkatan ATP dan homeostasis kalsium terjaga.
- c. meningkatkan *gluthatione* (GSH) melalui peningkatan *mitochondrial reduced* GSH dan peningkatan rasio GSH untuk oksidasi GSH. GSH berperan dalam menghambat peningkatan kapasitas detoksifikasi peroksida dalam sel (Lima *et al.*, 2014).

DIET KETOGENIK

KOMPOSISI NUTRIEN

Diet ketogenik (DK) merupakan diet yang sengaja dibuat dan diformulasikan mirip dengan metabolisme tubuh saat puasa atau starvasi, karena itu kondisi ketosis umum akan terjadi baik saat puasa ataupun saat mengonsumsi diet tinggi lemak (DeVivo *et al.*, 1975).

Diet ketogenik didesain dengan komposisi tinggi lemak, cukup protein, dan rendah karbohidrat, lemak berperan sebagai sumber energi dan badan keton yang terakumulasi di dalam otak sehingga terjadi ketosis. Komposisi diet ketogenik, 2-4 gram lemak untuk setiap kombinasi 1 gram karbohidrat dan protein (Klepper *et al.*, 2006).

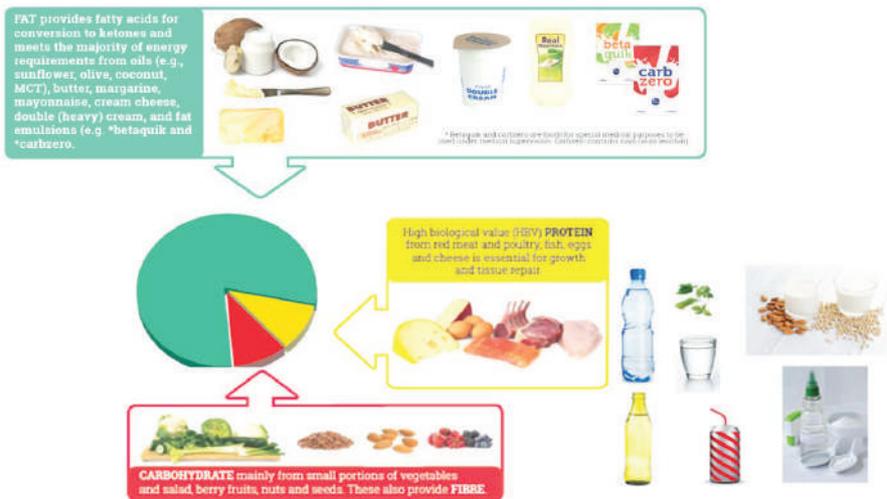


Gambar 7.

Distribusi makronutrien pada (a) diet normal dan (b) diet ketogenik
(Sumber: Neal, 2012)

Sumber kalori pada diet ini hingga 90% diberikan dalam bentuk lemak, dengan asupan protein tidak lebih dari 1g/kg berat badan dan minimal karbohidrat. Rasio standar dari kalori lemak berbanding karbohidrat dan protein adalah 4:1 (Klepper *et al.*, 2006). Pada anak-anak yang usianya lebih muda dan remaja, rasio dapat diturunkan menjadi 3:1. Karena dalam usia pertumbuhan diperlukan asupan protein sesuai kebutuhan anak (Neal, 2012). Cairan yang masuk dibatasi hingga 80% dari asupan biasa, vitamin dan mineral harus diberikan dalam bentuk suplemen, karena disesuaikan dengan kebutuhan setiap anak secara individu, maka tidak ada menu standar untuk anak. Semua resep dihitung berdasarkan kebutuhan anak. Penderita harus menyediakan timbangan di rumah, karena setiap makanan yang masuk harus sesuai sampai ke hitungan gram, tidak boleh kurang dan tidak boleh lebih. Diet ini bukan diet dengan nutrisi yang seimbang, jadi masih diperlukan suplemen vitamin dan mineral, seperti kalsium dan beberapa jenis vitamin B sesuai dosis kebutuhan anak. Semua yang masuk ke tubuh, termasuk pasta gigi, obat, dan vitamin, harus bebas gula, jadi tidak boleh minum obat dalam bentuk sirup karena mengandung gula (Neal, 2012).

SUMBER DIET



Gambar 8.
 Sumber makanan yang digunakan dalam diet ketogenik klasik
 (Sumber: Anon, 2017)

Makanan yang digunakan dalam diet ini memanfaatkan produk trigliserida dengan kandungan tinggi (mentega, krim, mayones, dan kacang). Kandungan karbohidrat yang terdapat dalam makanan dan minuman dikurangi untuk menambah efek akumulasi keton (Neal, 2012).

Diet ketogenik klasik dalam makanan sehari-hari didapatkan dari ikan salmon, selai kacang, salad, bayam, dan brokoli, selain itu dapat ditambahkan minyak biji rami dan kenari. Diet lemak jenuh contohnya daging merah dan produk susu. Diet lemak tak jenuh (minyak sayur dan sayuran), dan lemak tak jenuh tunggal contohnya ikan dan zaitun. Tabel 1 menyajikan jenis makanan yang diperbolehkan dalam diet ketogenik klasik.

Tabel 1. Bahan makanan untuk diet ketogenik klasik

Sumber lemak = menyediakan 15 g dan 0,3 g karbohidrat per jenis, kecuali <i>double cream</i> dan mayones (0,3 g)	Jumlah
Mentega	20
Margarin yang mengandung 75% lemak	20 g
Minyak	15 g
Mayones	20
Kalogen	30 ml
<i>Double cream</i>	30 g
Sumber Protein = menyediakan 3 g per jenis	Jumlah
Daging merah mentah	15 g
Daging merah yang dimasak	10 g
<i>Bacon</i> mentah	20 g
Ikan air tawar mentah (gurame, mujair, lele)	15 g
Ikan air tawar yang dimasak	15 g
Kalkun mentah	10 g
Daging ayam mentah	15 g
Telur mentah	½ butir
Keju <i>cheddar</i>	12 g
Ikan tuna atau Ikan salmon yang dicelup minyak	12 g
Buah-buahan = menyediakan 2 g karbohidrat	Jumlah
Apel	20 g
Pisang	8 g
<i>Blackberries</i>	40 g
<i>Blackcurrants</i>	30 g
Anggur	13 g
Jeruk bali merah atau <i>Grapefruit</i>	30 g
<i>Gooseberry</i> rebus tanpa gula	30 g
Buah kiwi	18 g

Sumber lemak = menyediakan 15 g dan 0,3 g karbohidrat per jenis, kecuali <i>double cream</i> dan mayones (0,3 g)	Jumlah
Mangga	14 g
Melon	36 g
Jeruk	24 g
Jus jeruk	18 g
<i>Peach</i>	26 g
Pir	20 g
<i>Raspberries</i>	44 g
<i>strawberries</i>	34 g
Sayuran = menyediakan 2 g karbohidrat	Jumlah
Bit dimasak	36 g
Kubis dimasak	90 g
Wortel mentah	34 g
Wortel dimasak	46 g
Kembang kol dimaak	96 g
Bawang prei direbus	76 g
Kacang polong beku, direbus	20 g
Tomat mentah	64 g
Lobak dimasak	100 g

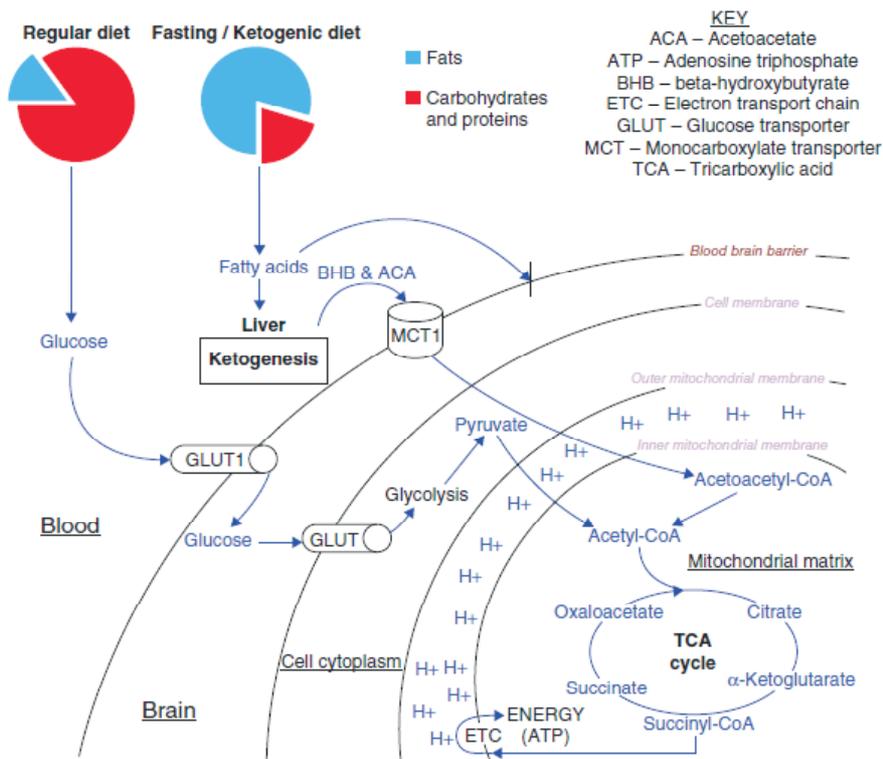
Sumber: Neal, 2012

Minuman yang boleh dikonsumsi selama menjalani terapi diet ketogenik antara lain:

- Air bebas gula, misal: minuman berkarbonasi, *cordial*, *squashes*, teh herbal, kopi.
- Susu kedelai tanpa gula, kelapa, dan susu almond
- Garam, merica, perasa bebas karbohidrat, stok, dan esens.
- Pemanis berupa cairan, bubuk atau tablet, misal: *sucralose*, sakarin, stevia, selalu periksa label karena beberapa merek mengandung karbohidrat.
- Bumbu dan rempah segar dan rempah kering.

PERBEDAAN METABOLISME DIET NORMAL DAN DIET KETOGENIK

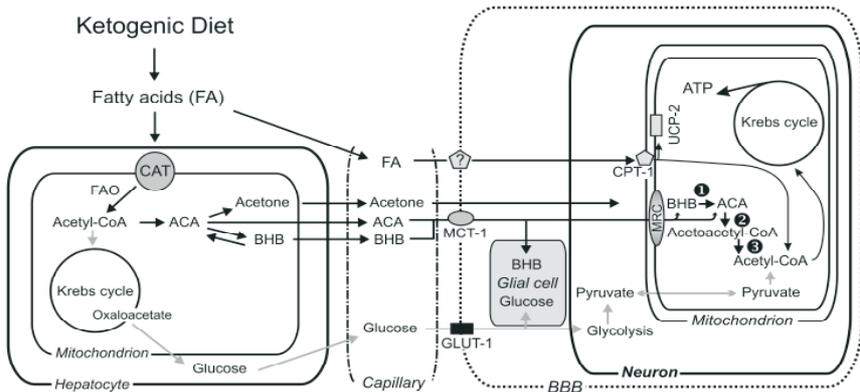
Pada dasarnya, diet ketogenik memodifikasi metabolisme lemak sebagai ganti karbohidrat untuk menghasilkan energi (ATP). Pada diet normal, karbohidrat diubah menjadi glukosa untuk menghasilkan energi, namun pada diet ketogenik, asam lemak hasil lipolisis yang diubah menjadi energi (Gambar 9) sebagai respons tubuh terhadap rendahnya asupan karbohidrat.



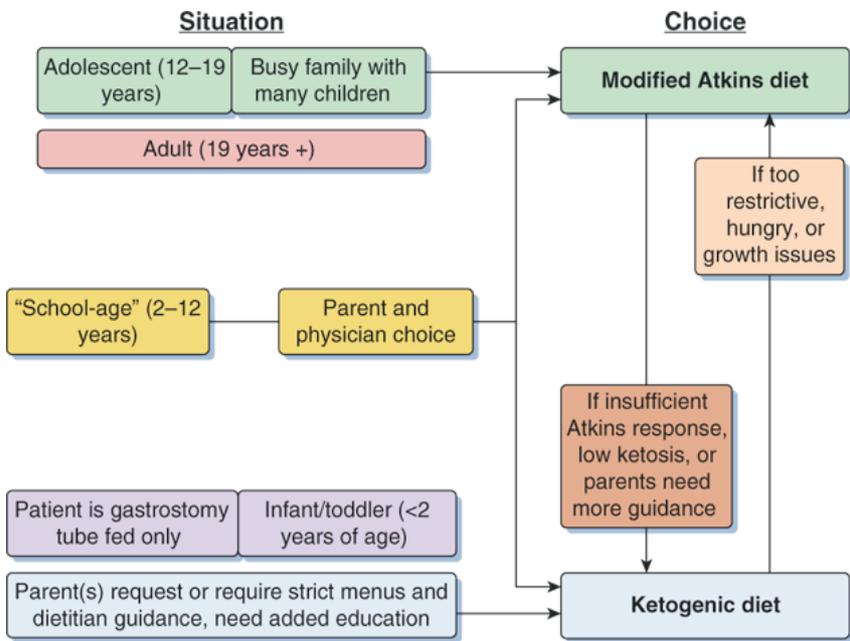
Gambar 9.
 Perbedaan metabolisme diet normal dan diet ketogenik
 (Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015)

Pada diet reguler (normal) dengan karbohidrat lebih banyak daripada lemak, akan menghasilkan glukosa. Glukosa masuk ke dalam sirkulasi darah dengan bantuan GLUT-1 (*glucose transporter-1*), dan masuk ke sel sitoplasma melalui proses glikolisis, dengan bantuan piruvat dan Asetil-KoA masuk siklus TCA untuk menghasilkan ATP.

Perubahan pola pada diet ketogenik mekanismenya berbeda, asam lemak dalam diet dimetabolisme di hati, diet ini secara langsung menyebabkan kadar glikogen darah menurun, hal ini merangsang hati untuk mengoksidasi asam lemak dan memproduksi keton di dalam tubuh melalui ketogenesis di mitokondria, dengan proses ketogenesis yang dibantu BHB dan ACA masuk kedalam darah juga dibantu oleh MCT-1 (*monocarboxylat transporter-1*) masuk ke matriks mitokondria dengan



Gambar 10.
 Jalur metabolisme diet ketogenik
 (Sumber: Kim dan Rho, 2008)



Source: Michael Duchowny, J. Helen Cross, Alexis Arzimanoglou
 Pediatric Epilepsy
 www.neurology.mhmedical.com
 Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

Gambar 11.
 Alur penentuan jenis diet ketogenik pada bayi, anak dan remaja
 (Sumber: Duchowny *et al.*, 2012)

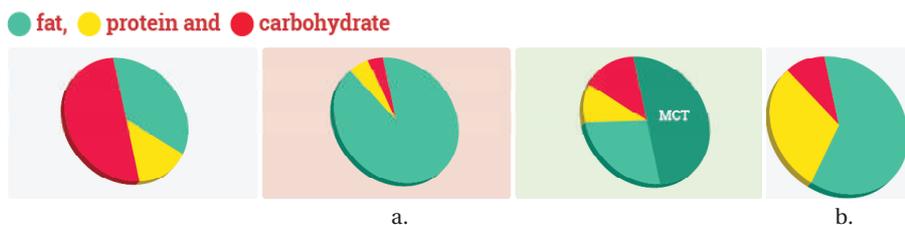
bantuan *Acetoacetyl*-CoA masuk siklus TCA untuk menghasilkan ATP, selanjutnya keton masuk ke dalam sawar darah otak dan diubah menjadi energi melalui serangkaian reaksi (Gambar 10).

Dalam mencapai kondisi ketosis, rasio lemak : protein + karbohidrat yang digunakan adalah 4:1 atau 3:1, atau 2:1. Rasio 4:1 berarti makanan terdiri atas 4 gram lemak dibanding 1 gram protein+karbohidrat. Pada rasio 4:1, lemak memberikan distribusi kalori sebesar 90% kalori dari total seluruh kalori (Klepper *et al.*, 2006).

JENIS DIET KETOGENIK

Ada empat jenis diet ketogenik yang sering dipakai, yaitu: (1) diet ketogenik klasik (*classical ketogenic diet/CKD*), (2) diet ketogenik trigliserida rantai sederhana (*medium chain triglyceride ketogenic diet/MCTKD*), (3) diet modifikasi Atkins (*modified Atkins diet/MAD*), dan (4) diet indeks glikemik rendah (*low glycaemic index treatment/LGIT*). Diet modifikasi Atkins juga disebut diet ketogenik termodifikasi (*modified ketogenic diet/MKD*) (Fitzsimmons dan Sewell, 2015). Perbandingan komposisi makronutrien masing-masing tipe diet disajikan pada Tabel 2.

Meskipun terdapat sedikit perbedaan pada porsi makronutrien, pola perhitungan diet, dan aplikasi diet, semua jenis diet ketogenik memiliki kandungan lemak dominan tinggi, namun tetap memperhatikan asupan protein dan karbohidrat yang adekuat. Perbedaan sebaran makronutrien pada masing-masing jenis diet disajikan dalam Gambar 11.



Gambar 12.

(a) Perbandingan persentase diet normal, diet ketogenik klasik dan diet ketogenik MCT (b) distribusi nutrien pada diet atkins, dan modifikasi diet atkins/ diet ketogenik termodifikasi

(Sumber: Neal, 2012)

Pada anak dan remaja umur 12-19 tahun dan dewasa > 19 tahun dianjurkan diet modifikasi Atkins. Sedangkan penderita gastronomi, bayi, dan anak usia < 2 tahun dianjurkan diet ketogenik (Duchwony *et al.*, 2012).

Pemilihan dan aplikasi jenis diet bervariasi pada setiap negara, tim diet ketogenik, spesialis diet, dokter dan penerapannya didasarkan riwayat nutrisi, pengalaman, dan kebiasaan (Gambar 10). Penggunaan dan aplikasi diet ketogenik berkembang untuk menggabungkan pendekatan yang berbeda, bentuk dan kelengkapan masing-masing tipe bertujuan untuk mengoptimalkan pemenuhan kebutuhan nutrisi masing-masing individu dan gaya hidup (Neal, 2008).

Tabel 2. Perbandingan komposisi jenis diet ketogenik

	Makronutrien (% kalori)			Keterangan	Ukuran makanan	Inisiasi
	Lemak	Protein	Karbohidrat			
Diet ketogenik klasik 1921	LCT: 85-90	6-8	2-4	i. Rasio 4:1 atau 3:1 (lemak: non lemak) ii. Kepatuhan rendah (rasa tidak enak) iii. Efek gastrointestinal: konstipasi	Skala gram	Rawat inap
Diet MCT 1971	MCT: 71	10	19	i. Rasio 3:1 (lemak: non lemak) ii. 50-60% lemak MCT iii. Penyajian lebih mudah iv. Lebih fleksibel (protein dan KH lebih tinggi) v. Efek gastrointestinal: mual, muntah, diare (50%)	Skala gram	Rawat inap
Diet modifikasi Atkins 2002	60-70	20-30	5	i. Rasio 1:1 (lemak: non lemak) ii. Tidak puasa iii. Tidak ada restriksi kalori iv. Dukungan dietisien rendah	Pengukuran skala rumah tangga	Rawat jalan
Low Glycemic Index 2005	60-70	20-30	10	Rasio 1:1 (lemak: non lemak). Diperbolehkan hanya karbohidrat dengan indeks glikemik rendah	Pengukuran skala rumah tangga	Rawat jalan s

Sumber: Miranda *et al.*, 2012

Diet Ketogenik Klasik atau *Classic Ketogenic Diet* (CKD)

Variasi diet ketogenik klasik telah dikembangkan sehingga dapat memberikan pilihan yang berbeda untuk pasien dan dapat mengambil manfaat dari pengelolaan diet epilepsi. Sejak diet ketogenik klasik ini ditemukan pada tahun 1921, sebagian besar diet lemak yang digunakan adalah *saturated long chain fatty acid* (LCTs) yang dikenal sebagai diet ketogenik klasik. Diet ketogenik yang diterapkan oleh pusat epilepsi pediatrik Johns Hopkins umumnya dianggap sebagai bentuk klasik atau standar dari diet ini.

Dasar dari diet klasik adalah lemak dan protein sebagai nutrisi prioritas untuk pengobatan anak-anak dengan epilepsi. Tujuan pemberian diet ketogenik klasik adalah (1) membatasi asupan karbohidrat dan (2) meningkatkan asupan lemak. Protokol umum untuk anak-anak berusia antara 3 hingga 12 tahun diberikan rasio 4:1 (lemak: protein+karbohidrat) secara bersamaan. Bayi, balita, dan remaja biasanya memulai diet dengan rasio 3:1. Kontrol ke dokter dianjurkan satu kali dalam tiga bulan untuk anak, dan bayi dapat berkunjung satu kali dalam sebulan (Klepper *et al.*, 2006).

Diet ketogenik klasik terdiri dari lemak yang dikombinasikan dengan protein dan karbohidrat dengan perbandingan 4:1 (90 kalori berasal dari lemak) pada anak-anak. Perbandingan 3:1 (86% terdiri dari lemak) atau 2:1 (83% lemak) pada remaja dan anak dengan kebutuhan protein tinggi (Klepper *et al.*, 2006).

Diet ketogenik klasik terdiri dari lemak yang dikombinasikan dengan protein dan karbohidrat dengan perbandingan 4:1 (90 kalori berasal dari lemak) pada anak-anak. Perbandingan 3:1 (86% terdiri dari lemak) atau 2:1 (83% lemak) pada remaja dan anak dengan kebutuhan protein tinggi (Klepper *et al.*, 2006).

Asupan protein dalam diet diperlukan dalam jumlah yang cukup untuk pertumbuhan, regenerasi, dan perkembangan. Diet ini harus dimonitor, sehingga energi yang dibutuhkan sesuai dengan usia anak dan tidak terjadi penurunan berat badan (Neal, 2012).

Selama menjalani diet, anak-anak harus mengonsumsi multivitamin dan suplemen mineral (terutama kalsium). Konsumsi obat antikonvulsan biasanya masih diteruskan dalam bulan pertama dimulainya diet, namun dosis yang diberikan lebih rendah jika pasien merespons dietnya dengan baik, maka dapat dihentikan sepenuhnya.

Tabel 3. Sayuran yang diperbolehkan untuk diet ketogenik MCT dan klasik

Kelompok 1 Sayuran – termasuk dalam kelompok ini sayuran dengan jumlah karbohidrat dan protein yang “moderate” (rata-rata mengandung karbohidrat 7 g, 2 g protein)		Gunakan sejumlah grup 1 pada setiap menu	
Gula bit	Bahan mentah		
Kecambah	Bahan mentah atau dimasak	Wortel	Bahan mentah atau dimasak
Bawang merah	Bahan mentah	Buncis	Bahan mentah atau dimasak
Lobak	Bahan mentah	Swede	Bahan mentah
Kacang koro	Bahan mentah atau dimasak	Paprika merah atau kuning	Bahan mentah atau dimasak
Kecambah kacang hijau	Bahan mentah	Kubis	Bahan mentah
Okra	Bahan mentah atau dimasak	Labu kuning	Bahan mentah atau dimasak
Bunga kol	Bahan mentah	Brokoli	Bahan mentah
Kelompok 2 sayuran – termasuk jenis yang mengandung karbohidrat dan protein yang rendah (rata-rata mengandung 3.5 g karbohidrat dan 1 g protein)		Gunakan dua kali sejumlah grup 1 pada setiap menu	
Kacang panjang	Bahan mentah atau dimasak		
Kubis	Bahan mentah	Brokoli	Bahan mentah
<i>Courgette</i>	Bahan mentah atau dimasak	Kembang kol	Bahan mentah
Bawang prei	Bahan mentah atau dimasak	Paprika hijau	Bahan mentah atau dimasak
<i>Marrow</i> atau labu air	Bahan mentah	Lobak	Bahan mentah
<i>Radish</i> atau lobak merah	Bahan mentah	Labu (<i>pumpkin</i>)	Bahan mentah atau dimasak
Bawang daun	Bahan mentah	Bayam	Bahan mentah
Tomat	Bahan mentah atau kaleng	<i>Swede</i>	Bahan mentah atau kaleng
<i>Celeriac</i>	Bahan mentah atau dimasak	Kale keriting	Bahan mentah atau dimasak
Kelompok 3 – jenis sayuran yang sangat rendah karbohidrat (sekitar 1,8 g karbohidrat dan 0,5 g protein)		Gunakan empat kali sejumlah grup 1 pada setiap menu	
Seledri	Bahan mentah atau dimasak		
Mentimun	Bahan mentah	<i>Marrow</i> atau labu air	Bahan mentah atau dimasak
selada	Bahan mentah	Jamur mushroom	Bahan mentah
Adas	Dimasak	Mustar dan cress	Bahan mentah

Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015

Tabel 4. Proporsi lemak diet ketogenik klasik pada berbagai rasio

Rasio	Proporsi makronutrien			
	Lemak	Protein dan karbohidrat	% lemak	% karbohidrat
4:1	4	1	90	10
3,5:1	3,5	1	89	11
3:1	3	1	87	13
2,5:1	2,5	1	85	15
2:1	2	1	82	18
1,5:1	1,5	1	77	23
1:1	1	1	69	31

Sumber: Modifikasi Fitzsimmons dan Sewell, 2015; Neal, 2012

Tabel 5. Contoh perhitungan kalori diet klasik dengan rasio lemak: karbohidrat + protein 4:1

Seorang anak laki-laki berusia 22 bulan dengan infantile spasm
 Berat 12,45 kg (persentil 75) Tinggi 86,3 cm (persentil 50)
Recall diet : 1100 kkal/ hari
 Berat centil > sentil tinggi maka rencananya = 1000 kkal/hari
 Perhitungan

Rasio 4:1 = 90% kkal dari lemak → $90/100 \times 1000 = 900$ kkal
 $900 \text{ kkal} / 9 \text{ kkal per gram lemak} = 100 \text{ g lemak}$

Sisa protein dan karbohidrat → $1000 \text{ kkal} - 900 \text{ kkal} = 100$ kkal untuk protein dan karbohidrat
 $(100 \text{ kkal} / 4 \text{ kkal per g protein dan karbohidrat}) = 25 \text{ g protein dan karbohidrat}$

Kadar aman protein = 0,97 g/kg
 Tujuan: 1.2 g/kg = 15 g protein (60 kkal)
 Karbohidrat = 25 g–15 g = 10 g (40 kkal)

Resep harian
 1000 kkal / hari
 100 g lemak
 15 g protein
 10 g karbohidrat

Gunakan *recall diet* makanan keluarga untuk memprediksi distribusi kalori dalam menyusun menu makan dan makanan ringan
 Hitung gram nutrisi per makanan/snack
 Tentukan kkal yang dibutuhkan untuk makan/kkal total per hari
 misalnya untuk makan 300 kkal: $300/1000 \times 15 \text{ g protein per hari} = 4,5 \text{ g protein/makan}$
 $300/1000 \times 10 \text{ g karbohidrat per hari} = 3 \text{ g karbohidrat/makan}$
 $300/1000 \times 100 \text{ g lemak per hari} = 30 \text{ g lemak/makan}$

Sumber: (Fitzsimmons dan Sewell, 2015)

Rekomendasi Energi

Energi yang direkomendasikan harus mampu mencukupi kebutuhan angka kecukupan gizi (AKG) anak untuk pertumbuhan dan perkembangan normalnya, meskipun sedang menjalankan program diet. Pada saat bersamaan tetap menjaga kondisi ketosis yang diperlukan dalam mengontrol kejang. Kelebihan energi dalam diet dan kenaikan berat badan akan menyebabkan ketosis menurun sehingga kejang kembali terjadi.

Rekomendasi asupan energi yang dibutuhkan antara lain (Fitzsimmons dan Sewell, 2015):

1. *recall diet* pelaku diet ketogenik;
2. pengukuran antropometri untuk mengetahui tren pertumbuhan anak;
3. usia pelaku diet;
4. *energy expenditure* berdasarkan aktivitas pelaku diet; dan
5. pengobatan yang dilakukan.

Rekomendasi diet

Dalam perhitungan kebutuhan energi dalam diet ketogenik, metode yang paling mudah digunakan yakni menggunakan unit diet. Metode ini diperkenalkan oleh Kossof dari John Hopkins Hospital. Unit diet dihitung dari kandungan kalori dari masing-masing makronutrien, yaitu karbohidrat, lemak, dan protein di dalam rasio diet yang telah dipilih. Dasar penggunaannya adalah lemak menyediakan 9 kkal per gram, sedangkan protein dan karbohidrat menyediakan 4 kkal/gram (Neal, 2012).

Tabel 6. Rekomendasi diet menurut protokol *John Hopkins Hospital*

Rasio 4:1 Masing-masing unit diet = 4 g lemak dan 1 g protein dan karbohidrat Kandungan energi masing-masing unit = $(4 \times 9 \text{ kkal}) + (1 \times 4 \text{ kkal}) = 40 \text{ kkal}$
Rasio 3:1 Masing-masing unit diet = 3 g lemak dan 1 g protein dan karbohidrat Kandungan energi masing-masing unit = $(3 \times 9 \text{ kkal}) + (1 \times 4 \text{ kkal}) = 31 \text{ kkal}$
Rasio 2:1 Masing-masing unit diet = 2 g lemak dan 1 g protein dan karbohidrat Kandungan energi masing-masing unit = $(2 \times 9 \text{ kkal}) + (1 \times 4 \text{ kkal}) = 22 \text{ kkal}$

Sumber: Neal, 2012

Kebutuhan Protein

Ketogenik klasik menyediakan 1 g protein per kilo berat badan. Pemberian 1–1,5 g/kg berat badan menurut usia masih memenuhi standar RDA yang ditetapkan oleh WHO, baik pada anak laki-laki maupun anak perempuan (Neal, 2012).

Inisiasi Diet Ketogenik Klasik

Diet dimulai dengan rasio 4:1, hal ini harus dilakukan di rumah sakit dengan penyebab dipakai sebagai dasar pemberian. Di Inggris, direkomendasikan pemberian 2:1 bila permulaan diet dilakukan di rumah, kemudian ditingkatkan menjadi 3:1 atau 4:1 jika sudah melalui beberapa hari/minggu, tergantung pada toleransi anak dan tingkat kejang pada masing-masing tahap pemberian. Rasio diet dapat ditingkatkan lebih lambat jika pengguna memiliki intoleransi terhadap jumlah lemak, misal 2:1 menjadi 2,5:1 atau 3:1 dan lain-lain, jika anak memiliki kontrol kejang yang bagus saat pemberian diet dengan rasio rendah, maka diet tidak perlu diteruskan (Fitzsimmons dan Sewell, 2015).

Medium Chain
Triglyceride
MCTKD

Diet ketogenik MCT atau MCT *ketogenic diet* (MKD)

Diet ketogenik klasik mengalami beberapa perubahan sejak saat ditemukan pada tahun 1971. Diet ketogenik klasik sudah mulai ditinggalkan karena kepatuhan pasien rendah sehingga para peneliti mencari alternatif formula lain. Formula alternatif pertama yang digunakan adalah MCT *oil* (*Medium chain triglyceride*) pada sekitar tahun 1960. MCT dibuat dari asam lemak dengan rantai karbon lebih pendek dan sifatnya lebih ketogenik dari LCT. MCT memiliki rantai karbon asam lemak 6–12, sementara LCT memiliki rantai karbon asam lemak 14–22 (Masino, 2017). MCT lebih cepat diserap oleh pembuluh darah di usus dan ditranspor ke hati melalui sistem portal hepatic lebih cepat daripada sistem limfatik (Liu, 2008). MCT juga mengalami β -oksidasi, namun tidak perlu berkonjugasi dengan karnitin untuk masuk ke dalam matriks mitokondria sehingga proses oksidasi dan ketogenesis menjadi lebih cepat. Lemak MCT diketahui bersifat ketogenik, seperti halnya LCPUFA (Masino, 2017).

Peter Huttenlocher pada tahun 1971 membuat formula diet ketogenik yang 60% kalornya berasal dari MCT *oil* di mana formula ini lebih banyak

komposisi protein dengan kandungan karbohidrat 3 kali lebih tinggi dibandingkan diet ketogenik klasik. *MCT oil* yang digunakan dalam diet ini dalam bentuk trigliserida yang mengandung 81% asam oktanoat (*Octanoid acid/OA*) atau asam *caprylic* dan 16% asam dekanat (DA) atau *capric acid*,

Tabel 7. Pemilihan lemak dalam diet ketogenik MCT

1 porsi = 1 x pilihan lemak
6 g mentega
5 g minyak
6 g mayones
6 g <i>double cream</i>

Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015

Tabel 8. Pilihan karbohidrat untuk diet MCT, masing-masing menyediakan \pm 1,5 g protein

Beras dan pasta
12 g beras (berat kering)
13 g pasta atau mie (berat kering)
Roti dan biskuit
24 g roti <i>wholemeal</i>
22 g roti putih/roti kupas
19 19 g <i>scone</i> atau kue pendamping minum teh
15 g biskuit dengan krim
Sereal untuk sarapan
14 g <i>Branflakes</i>
11 g <i>Cornflakes</i>
11 g <i>Rice crispies</i>
13 g <i>Weetabix</i>
17 g bubur oat (berat kering)
Sayuran
158 g kentang tanpa kulit (berat kukus atau mentah)
39 g kentang panggang
38 g jagung manis, kaleng atau kering
Buah-buahan
150 g raspberries, <i>strawberries</i> atau <i>blackberries</i>
100 g apel, jeruk, pir, <i>peach</i> atau plum (tanpa biji)
65 g anggur
43 g pisang (tanpa kulit)
Lain-lain
13 g <i>flour</i> /tepung (putih, <i>wholemeal</i> , tawar)
100 g susu semi skim = $\frac{1}{2}$ pilihan karbohidrat + $\frac{1}{2}$ pilihan protein

Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015

sehingga diet ini dapat meningkatkan kadar OA dan DA dalam darah. Derivat lemak rantai bercabang OA yang terdapat di dalam diet, diduga memiliki potensi dalam memperbaiki epilepsi yang resisten terhadap obat, namun demikian struktur kimia senyawa ini masih belum dapat digambarkan secara jelas. DA sama efektifnya dengan asam valproat dalam menurunkan kejang (Chang *et al.*, 2014).

DA secara aktif dapat menghambat aktivitas kejang, hal ini berperan sangat penting dalam pengaturan diet untuk mengurangi bangkitan kejang. Berlawanan dengan DA, OA tidak memiliki pengaruh langsung terhadap kejang, namun demikian derivat OA spesifik diperkirakan memiliki potensi mengontrol kejang (Chang *et al.*, 2014).

Penyajian diet MCT lebih mudah dibandingkan dengan LCTs yakni dengan mencampurkan formula MCT *oil* pada susu, dapat didinginkan, diminum sedikit-sedikit di antara jadwal makan, atau dicampurkan bersama dengan makanan. MCT akan menginduksi ketosis lebih tinggi daripada penggunaan LCT, sehingga penggunaan karbohidrat dan protein dapat ditingkatkan untuk memperbaiki rasa dan penerimaan pengguna diet (Fitzsimmons dan Sewell, 2015).

MCT *oil* baik untuk mengatasi kejang pada epilepsi, sama efektifnya dengan diet ketogenik klasik. Efek samping MCT *oil* dapat menimbulkan gangguan saluran pencernaan yaitu nyeri perut, diare, mual, dan muntah sehingga beberapa pasien di beberapa pusat penelitian tidak menggunakan diet MCT *oil* lagi walaupun anak-anak lebih menyukai jenis diet ini dan

Tabel 9. Contoh pengganti makan untuk diet ketogenik MCT; menyediakan kalori 575 kkal

Komposisi (tambahan air diperbolehkan untuk mengencerkan)	Pilihan Karbohidrat 2	Pilihan Protein 2½	Pilihan Lemak 1
300 mL susu semi-skim	1½	1½	
10 g <i>double cream</i>			1
6 g Protifar		1	
5 g gula	½		
72 mL Liquigen Atau gunakan Ketocal 388 mL (100 cc = 148 kkal)			

Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015

Tabel 10. Pemilihan sumber protein pada diet ketogenik MCT

6 g pilihan sumber protein untuk diet MCT, lemak rerata – masing-masing mengandung \pm 3 g lemak
Ikan
<ul style="list-style-type: none">• 22 g tuna disiram dengan minyak• 30 g <i>white fish</i> dengan penambahan 3 g minyak atau 4 g mentega, margarin, mayones• 30 g ikan mackerel asap• 25 g ikan sarden yang disiram minyak
Daging
<ul style="list-style-type: none">• 26 g daging sapi mentah• 20 g daging sapi panggang• 30 g daging domba mentah• 21 g daging domba panggang• 28 g daging babi mentah dengan penambahan 2 g minyak atau 3 g mentega, margarin, atau mayones• 19 g daging babi panggang dengan penambahan 2 g minyak atau 3 g mentega, margarin, atau mayonaise• 30 g daging cacah mentah (sapi, kambing, babi)• 27 g daging ayam mentah dengan penambahan 2 g minyak atau 3 g mentega, margarin, atau mayones• 20 g daging dada ayam dipanggang dengan penambahan 2 g minyak atau 3 g mentega, margarin, atau mayones• 33 g daging ham dengan penambahan 2 g minyak atau 3 g mentega, margarin, atau mayones
Keju
<ul style="list-style-type: none">• 24 g keju <i>cheddar</i> (dihitung sebagai 1 pilihan lemak)
Lain-lain
1 buah telur kecil (kira-kira 50g) 43 g <i>quorn</i> 100 g susu semi skim – $\frac{1}{2}$ pilihan protein + $\frac{1}{2}$ pilihan karbohidrat

Sumber: (Fitzsimmons dan Sewell, 2015)

cara penyajian lebih mudah dibandingkan diet ketogenik klasik (Kossof dan McGrogan, 2005).

MCT *oil* dapat juga dikombinasikan dengan diet ketogenik klasik untuk meringankan efek samping konstipasi dan dislipidemia. MCT *oil* memiliki harga cukup mahal dan sulit didapatkan. Pada sekitar tahun 1980, MCT *oil* dibuat dari minyak jagung yang harganya lebih terjangkau dan mudah didapatkan, selain itu MCT *oil* juga dapat dibuat dari minyak buah kelapa (Kossoff dan McGrogan, 2005).

Tabel 11. Contoh perhitungan diet ketogenik MCT

Seorang gadis berusia 8 1/2 tahun di sekolah 'mainstream' dengan dukungan sekolah	
Berat 31,3 kg (Persentil 75) Tinggi 130,6 cm (Persentil 50)	
Rencana <i>recall diet</i>	
Kebutuhan = 1900 kkal.	
Diet campuran, tiga kali sehari, setelah camilan sekolah, makan siang dikemas ke sekolah dan makan	
Makanan dengan tekstur normal. Menyukai pasta, kentang, dan roti	
<u>Perhitungan</u>	
50% total kalori dari lemak MCT	
Berat centil > sentil tinggi, oleh karena itu rencanakan = 1800 kkal / hari	
50% kkal dari MCT	= 50/100 × 1800 kkal = 900 kkal 900 kkal / 8.3 kkal / g MCT = 108 g MCT (atau 216 mL / 216 g Liguigen per hari)
10% kkal dari protein	= 10/100 × 1800 kkal = 180 kkal 80 kkal/4 kkal/g protein = 45 g protein 45 g protein ÷ 6 g protein/pilihan = 7.5 pilihan protein * (382 kkal)
Berikan 3 g lemak per pilihan protein	7.5 pilihan protein x 3 g lemak per pilihan protein = 22,5 g lemak (202 kkal) (202 kkal + 180 kkal = 382 kkal) Hasil ini akan dikurangkan dari lemak LCT yang digunakan terakhir nanti
15% kkal karbohidrat	= 15/100 × 1800 kkal = 270 kkal 270 kkal/4 kkal/g karbohidrat = 67,5 g karbohidrat 67,5 g karbohidrat ÷ 10 g karbohidrat/pilihan = 6.5 pilihan karbohidrat * (260 kkal)
Berikan protein 1,5 g per pilihan karbohidrat	6.5 pilihan karbohidrat × 1,5 g = 9,75 g protein (39 kkal) 39 kkal + 260 kkal = 299 kkal
Berikan sayuran 40 g kelompok 1 dua kali sehari (berikan 0,9 g karbohidrat + protein/10 g kelompok sayuran 1) = 28 kkal	
Subtotal kkal	
	MCT 109 g (216 g Liguigen) 896
	7.5 pilihan protein (pilihan 51 kkal / protein) 383
	6.5 pilihan CHO (pilihan 46 kkal / CHO) 299
	40 g kelompok 1 sayuran × 2 28
	1606 kkal
Sisa kkal berasal dari lemak LCT	1800 kkal-1606 kkal = 195 kkal = 21,6 g lemak LCT 1 pilihan lemak = 5 g Lemak LCT = 21 g lemak ÷ 5 g = 4 pilihan lemak * (180 kkal)
	Jumlah kkal 180 kkal + 1606 kkal = 1786 kkal
<i>Note:</i> pemilihan jenis sayuran lihat Tabel 3	

Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015)

Perhitungan Diet Ketogenik MCT

Menurut Neal (2012), perhitungan diet berdasarkan:

- Persentase kebutuhan kalori;
- 45-55% kalori berasal dari lemak MCT. 10% kalori dari protein, 15-17% karbohidrat, sisa kalori berasal dari lemak LCT;
- Semua makanan yang digunakan ditimbang, gunakan daftar pilihan bahan makanan (lihat Tabel 11, pilihan lemak, karbohidrat, dan protein); dan
- Pembagian distribusi nutrisi ini mampu menyediakan rasio ketogenik 2:1 hingga 6:1.

Efektivitas MCT dalam mengendalikan kejang diduga bahwa DA meningkatkan jumlah mitokondria, mediasi melalui aktivasi reseptor PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated*), dan target reseptor ini adalah gen yang terlibat dalam biogenesis mitokondria (Masino, 2017).

Inisiasi Diet Ketogenik MCT

Diet ketogenik MCT dapat menyebabkan gejala gastrointestinal seperti kram perut, diare, mual, dan muntah, tetapi jika diperkenalkan dengan pelan-pelan selama 7-10 hari, masalah tersebut dapat dihindari. Asupan kalori akan dikurangi selama tahap meningkatkan jumlah lemak MCT ke dalam diet, sehingga diperlukan rancangan diet individual dengan menambahkan pilihan protein ekstra, karbohidrat, atau makanan ringan ekstra untuk pemberian pertama kali selama beberapa hari. Lemak MCT

Tabel 12. Contoh perencanaan makan pada diet ketogenik MCT

Total 1793 kkal	Dibagi menjadi MCT =109 g (905 kkal)	6 ½ pilihan karbohidrat* (299 kkal) 7 ½ pilihan protein* (382 kkal) 4 pilihan lemak* (180 kkal)	+ sayuran yang diizinkan
Sarapan = 470 kkal	Makan siang = 109 kkal	Makan malam (600 kkal)	Makanan ringan (145 kkal)
56 g Liquigen 1 pilihan lemak 2 pilihan karbohidrat 2 pilihan protein	72 g <i>Liquigen</i> 1 pilihan lemak 2 pilihan karbohidrat 2 ½ pilihan protein 40 g sayuran kelompok 1*	72 g <i>Liquigen</i> 1 ½ pilihan lemak 2 pilihan karbohidrat 2 ½ pilihan protein 40 g sayuran kelompok 1*	18 g <i>Liquigen</i> ½ pilihan lemak ½ pilihan karbohidrat ½ pilihan protein

Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015

Tabel 13. Contoh menu untuk diet ketogenik MCT

Saat makan	MCT/Liquigen	Pilihan	Makanan	Berat
Sarapan	56 g <i>Liquigen</i> atau 28 g minyak MCT	2 protein	<i>Scrambled egg</i>	100 g
		2 karbohidrat	Roti digoreng dengan minyak MCT	48 g
		1 lemak	<i>Double cream</i> untuk dicampurkan di telur	10 g
Makan siang	72 g <i>Liquigen</i> atau 36 minyak MCT Gunakan 72 g <i>Liquigen</i> dicampurkan ke dalam diet untuk membuat minuman <i>Lemonade</i>	2½ protein	Ham (2 ½ protein)	49 g
		2 karbohidrat 1 lemak 40 g sayuran grup 1	Keju <i>Cheddar</i> (1 protein)	24 g
			Roti tawar	48 g
			Mayones	3 g
			Mentega	3 g
Mentimun, seledri	40 g untuk masing ²			
Tomat segar	40 g			
Makanan ringan	18 g <i>Liquigen</i> atau 9 g minyak MCT	½ protein	Keju <i>Cheddar</i>	24 g
		½ karbohidrat	Pisang	21 g
		½ lemak	<i>Double cream</i>	15 g
Makan malam	72 g <i>Liquigen</i> atau 36 minyak MCT	2 ½ protein	Ayam mentah (gunakan 8 g minyak zaitun untuk masak)	24 g
		2 Karbohidrat	Beras (berat belum dimasak)	15 g
			<i>Double cream</i>	15 g
		Sajikan jeli bebas gula yang dibuat dengan sisa kalori MCT yang diizinkan	40 g sayuran kelompok 1	Jamur mushroom Wortel gunakan 2 g minyak MCT untuk memasak

Sumber: Fitzsimmons and Sewell, 2015)

yang diberikan dapat dalam bentuk minyak MCT atau *Liquigen*. MCT harus dimasukkan ke dalam setiap makanan dan *snack*. *Snack* yang mengandung MCT yang diberikan sebelum tidur dapat membantu mempertahankan kondisi ketosis di malam hari (Fitzsimmons dan Sewell, 2015).

Modified
Atkins
MAD

Diet modifikasi Atkins atau *Modified Atkins diet/MAD*

Diet modifikasi Atkins digunakan pertama kali untuk penurunan berat badan, memiliki kandungan lemak rantai sedang (*medium chain*

triglyceride), indeks glikemik rendah, dan restriksi karbohidrat, namun asupan protein pada diet ini mampu menyediakan rasio 1:1. Karbohidrat adalah satu-satunya makronutrien yang direstriksi. Penggunaan diet ini untuk terapi epilepsi intraktabel pertama kali dilaporkan pada tahun

Tabel 14. Inisiasi Modifikasi diet Atkins

<p>I - Saat pendaftaran Konsultasi dokter: pertimbangan tentang perawatan diet, pro dan kontra, jenis diet Konsultasi perawat - informasi lebih lanjut Sampel darah: hematologi, lipid, tuas, elektrolit, Ca, Mg, P, selenium, skrining metabolik, profil karnitin</p> <p>II - Saat memulai diet Sebelum memulai: Konsultasi dua jam dengan perawat dan ahli gizi: pendidikan orang tua terhadap diet Rekomendasi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karbohidrat dibatasi sampai 10 g/hari selama 3 bulan pertama (keduanya anak-anak dan orang dewasa), kemudian 15–20 g/hari jika kontrol kejangnya bagus. • Asupan lemak bebas, tapi asupan tinggi perlu dan dianjurkan: • Lemak nabati disarankan daripada lemak hewani, bila memungkinkan • Asupan protein bebas, asupan moderat disarankan <p>Tabel konversi karbohidrat disediakan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $100 \text{ g bahan} / x \text{ g karbohidrat} = y \text{ gram bahan}$ (sama dengan 1 g asupan karbohidrat) • Daftar karbohidrat disediakan; hanya digunakan jika tidak ada deskripsi komposisi dalam makanan • Waktu makan tidak terbatas • Tidak ada pembatasan kalori • Tidak ada pembatasan cairan (penggunaan minuman ringan ringan) • Suplemen multivitamin karbohidrat rendah dan kalsium setiap hari • Buku dari beberapa resep yang dihitung disediakan • Daftar saran untuk resep yang tidak dihitung yang diberikan • Lembar laporan mingguan disediakan <p>III - Setelah memulai diet: selama 3 bulan pertama dan setelah 3, 6, 9 dan 12 bulan Kontrol:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keton keton dua kali seminggu • Darah keton dan glukosa darah 3 kali sehari selama 2 hari untuk yang pertama, 4 minggu kemudian jika diperlukan. • 3-hari-<i>recall diet</i> setelah 2 dan 8 minggu, untuk dievaluasi oleh ahli gizi untuk mengoptimalkan diet • Konsultasi telepon dengan perawat setelah 5 dan 10 minggu untuk dukungan • Konsultasi klinik rawat jalan dengan dokter setelah 3, 6, 9, dan 12 bulan • Sampel darah setelah 3, 6, 9, dan 12 bulan

Sumber: Miranda *et al.*, 2011

2003. Tim peneliti diet ketogenik di Johns Hopkins Hospital memodifikasi diet ketogenik dengan memperpanjang fase induksi, tidak melakukan penurunan berat badan, diet tidak diawali puasa, dan dengan komposisi diet yang sedikit ketat (Fitzsimmons dan Sewell, 2015).

Rumah Sakit Johns Hopkins merancang protokol diet Atkins yang dimodifikasi untuk 20 anak-anak seperti dalam Tabel 14 (Miranda *et al.*, 2011).

Komposisi Makronutrien pada Diet Modifikasi Atkins

Pada diet Atkins modifikasi jumlah kalori atau protein tidak dibatasi dan rasio lemak dengan karbohidrat dan protein lebih rendah yakni 1:1. Komposisi tersebut tidak perlu dipertahankan secara konstan dalam menu makanan per hari. Diet Atkins tidak diawali dengan puasa, tidak membutuhkan rawat inap, dan tidak perlu dukungan ahli nutrisi, kalau diet ketogenik klasik diawali dengan puasa, memerlukan rawat inap, dan dukungan ahli nutrisi (Miranda *et al.*, 2011).

Tabel 15. Pilihan karbohidrat dan lemak untuk Modifikasi Diet Atkins

Pilihan Karbohidrat	Kuantitas
Buah	
Apel	½ apel
Kiwi	½ kiwi
Jeruk	½ jeruk
Pir	½ pir ukuran kecil
<i>Strawberries</i>	5 buah
Makanan berbahan tepung	
Roti	½ <i>slice</i> tipis
Kentang tumbuk	½ sendok makan
Sayuran	
Kubis (dikukus atau mentah)	2 sendok makan
Kecambah kacang hijau mentah	4 sendok
<i>Courgette</i> (dimasak atau mentah)	2 ukuran medium
Buncis (dimasak)	4 sendok makan
Tomat	1 ukuran medium
Pilihan lemak	
Mentega	2 sendok makan
Margarin/minyak	3 sendok teh
<i>Double cream</i>	3 sendok teh
Kalogen	20 mL

Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015

Tabel 16. Contoh perhitungan diet modifikasi Atkins

Seorang anak laki-laki berusia 14 tahun yang dirujuk untuk diet ketogenik ingin mandiri sejauh mungkin dengan persiapan makanannya dan sangat tertarik untuk tidak terlalu berbeda dengan rekan-rekannya	
Berat = 47,2 kg (25 sentil); tinggi = 164 cm (25 sentil)	
<i>Recall diet</i> 2000 kkal	
Karena tinggi dan berat pada 25 sentil diberikan kira-kira 2000 kkal per hari	
Rencanakan: 75% total kkal dari lemak (rasio 1.5:1 kira-kira)	
	$75/100 \times 2000 = 1500$ kkal
	1500 kkal / 9 kkal / g lemak
	= 166 g lemak (pilihan lemak Tabel 7)
	= 17×10 g pilihan lemak (1530 kkal)
Berikan 15 g karbohidrat (+ 5 g karbohidrat dari sayuran) = 20 g karbohidrat per hari	
	20 g karbohidrat \times 4 kkal / g karbohidrat
	= 80 kkal
	= 4x5 g pilihan CHO
Total kkal dari lemak dan karbohidrat = 1610 kkal	
Sisa kkal disediakan protein: 3 porsi rata-rata makanan kaya protein per hari	
Rencana diet: 17 pilihan lemak dan 3 pilihan karbohidrat per hari	
Bagikan porsi sayuran dari hari ke hari dengan makanan dan / atau makanan ringan	

Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015

Tabel 17. Contoh distribusi menu modifikasi diet Atkins

Rencana diet 17 pilihan lemak*		
Tambahan – mangkok kecil yang digunakan mangkok sereal		
	Menu makanan	Jumlah pilihan
Sarapan 4 pilihan lemak	<i>Scrambled egg</i> dengan <i>bacon</i> atau keju	3 pilihan lemak (dicampurkan ke dalam telur)
1 pilihan karbohidrat	6 sendok teh mentega 3 sendok teh minyak atau 3 sendok teh <i>double cream</i> $\frac{1}{2}$ slice roti tawar atau 5 <i>strawberries</i>	1 pilihan lemak untuk memasak <i>bacon</i> atau ditambahkan ke dalam telur jika tidak memiliki <i>bacon</i> 1 pilihan karbohidrat
Makan siang 5 pilihan lemak	Salmon asap 1 mangkok kecil salad sayur 9 sendok teh mayones 40 mL kalogen sebagai minuman	3 pilihan lemak 2 pilihan lemak
1 pilihan karbohidrat	$\frac{1}{2}$ slice roti tawar atau $\frac{1}{2}$ buah kiwi	1 pilihan karbohidrat
Cemilan/ <i>snack</i> /makanan ringan 3 pilihan lemak	Ham atau ayam dengan keju 9 sendok teh mayones	3 pilihan lemak
1 pilihan karbohidrat	$\frac{1}{2}$ buah apel	1 pilhan karbohidrat

Rencana diet 17 pilihan lemak*		
Tambahan – mangkok kecil yang digunakan mangkok sereal		
	Menu makanan	Jumlah pilihan
Makan malam 1 pilihan karbohidrat 5 pilihan lemak	Ayam untuk tumis Ayam 1 mangkok kecil salad sayur Kecambah kacang hijau Kubis, potong-potong 9 sendok teh minyak zaitun 6 sendok teh <i>double cream</i>	2 sendok makan ½ pilihan karbohidrat 1 sendok makan ½ pilihan karbohidrat 3 pilihan lemak untuk masak ayam 2 pilihan lemak – bekukan krim + pemanis untuk es krim makanan penutup
* Lihat Tabel 7 Sendok teh = 5 mL; sendok makan = 15 mL		

Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015

Asupan karbohidrat dimulai dengan 10 gram per hari pada anak-anak dan 20 gram per hari pada orang dewasa kemudian ditingkatkan menjadi 20-30 gram per hari setelah pemakaian 1 bulan dengan membatasi jumlah konsumsi karbohidrat (10-20 gram per hari) tanpa diawali puasa dan tanpa pembatasan jumlah protein, cairan, serta kalori diet Atkins dapat menyebabkan ketosis. Penggunaan diet Atkins membutuhkan tambahan suplemen vitamin dan mineral. Pada tahun 2007 diet Atkins sudah dipakai di 45 negara, digunakan untuk epilepsi intraktabel pada anak yang lebih besar dan orang dewasa (Kossoff *et al.*, 2013).

Inisiasi Diet Modifikasi Atkins

Menurut Neal (2012), inisiasi diet modifikasi Atkins adalah sebagai berikut:

- Tentukan kebutuhan kalori;
- Batasi konsumsi karbohidrat menjadi 20 g/hari;
- Lemak ditingkatkan hingga 75% kebutuhan kalori;
- Panduan pemilihan jenis lemak dan karbohidrat saat ini sudah banyak, dan berdasarkan ukuran rumah tangga, yaitu: 10 g lemak dan 5 g karbohidrat;
- Asupan karbohidrat dikurangi secara bertahap dan asupan lemak ditingkatkan selama 1-2 minggu hingga diet berhasil.

Diet indeks glikemik rendah atau *low glycaemic index diet treatment* (LGIT)

Diet indeks glikemik rendah adalah variasi diet ketogenik yang komposisinya diatur agar dapat mencapai kadar glukosa darah yang stabil. Indeks glikemik adalah ukuran berdasarkan respons glukosa darah terhadap makanan yang mengandung karbohidrat. Sebuah hipotesis menyatakan bahwa kadar glukosa darah yang stabil merupakan salah satu mekanisme kerja diet ketogenik, yang terjadi karena penyerapan karbohidrat yang terbatas diperlambat oleh kadar lemak yang tinggi. Diet indeks glikemik rendah mengandung kadar lemak yang tinggi (60% dari total kalori) dan memiliki jumlah karbohidrat lebih tinggi dibandingkan jenis diet ketogenik yang lain tetapi dalam jumlah kalori yang tetap dibatasi, yakni 40–60 gram per hari sehingga indeks glikemik pasien tetap dipertahankan di bawah 50 (Kim, Petrou, dan Reid, 2014).

Diet indeks glikemik rendah dapat dilakukan pada pasien rawat jalan tanpa membutuhkan pengukuran jumlah makanan secara ketat serta tanpa pengawasan intensif oleh ahli nutrisi. Diet indeks glikemik rendah lebih sering digunakan untuk terapi diet pasien sindrom epilepsi. Pada beberapa penelitian dilaporkan bahwa diet indeks glikemik rendah memiliki lebih sedikit efek samping, dapat diterima oleh pasien, dan rasanya lebih enak. Mekanisme diet ini dalam mengontrol bangkitan kejang pada penderita epilepsi masih belum diketahui (Neal, 2012).

Inisiasi Diet Glikemik Indeks

Menurut (Neal) 2012, inisiasi diet indeks glikemik sebagai berikut:

- Evaluasi *recall diet* sebelumnya
- Evaluasi asupan kalori sebelumnya
- Rekomendasi makronutrien dalam diet ini:
 - 10% karbohidrat (40-60 g)
 - 60% lemak
 - 30% protein
- Sebaran makronutrien ini mampu memenuhi rasio 3:1 atau 4:1
- Sebaran nutrien pada diet ini hampir mirip dengan sebaran diet pada orang dewasa.

Tabel 18. Contoh perhitungan diet ketogenik indeks glikemik rendah

1. kalikan kalori 0,6 untuk mendapatkan 60% kalori dari lemak, kemudian bagi 9 untuk menentukan gram lemak per hari $\text{kalori} \times 0,6 = \text{kalori lemak}/9 = \text{gram lemak}$ $1200 \times 0,6 = 720 \text{ kalori sari lemak}/9 = 80 \text{ g lemak/hari}$
2. karbohidrat pada kisaran 40-60 g/hari → 160-240
3. kurangi total kebutuhan kalori dengan hasil perhitungan dari lemak dan karbohidrat $1200 - 720 = 480 - 160 = 320 \text{ kalori dari protein}/4 = 80 \text{ g protein/hari}$ $1200 - 720 = 480 - 240 = 240 \text{ kalori dari protein}/4 = 60 \text{ g protein/hari}$

Sumber: (Neal, 2012)

PENENTUAN PENGGUNAAN JENIS DIET BERDASARKAN KONDISI KLINIS PELAKU DIET

Pada Tabel 19, ditunjukkan penggunaan diet ketogenik yang disesuaikan juga dengan keadaan klinis pasien.

Tabel 19. Pilihan jenis diet ketogenik sesuai dengan klinis pasien

Diet/treatment	Kandidat pengguna diet
Formula ketogenik (LCFA)	Bayi (dengan <i>formula feeding</i>) G/J tube
Makanan ketogenik	<ul style="list-style-type: none"> Anak-anak di mana diet diatur oleh orang tua Pasien dengan kelainan yang memerlukan intervensi diet (misal GLUT-1 defisiensi dengan tingkat keparahan menengah hingga <i>severe</i>) Pasien dengan respons yang jelek terhadap modifikasi diet Atkins
Ketogenik (MCT)	Pasien dengan keluhan konstipasi pada penggunaan diet LCFA Dapat digunakan dengan kombinasi diet LCFA
Modifikasi diet Atkins	Remaja/Dewasa Tidak mampu mematuhi diet restriktif Pasien yang lebih suka makanan yang mirip dengan sebayanya Negara di mana kandungan karbohidrat dalam diet lebih banyak
Low glyvemic index	Pasien yang merasa diet tinggi lemak tidak enak Tidak mampu mematuhi diet restriktif Pasien yang lebih suka makanan yang mirip dengan sebayanya

Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015

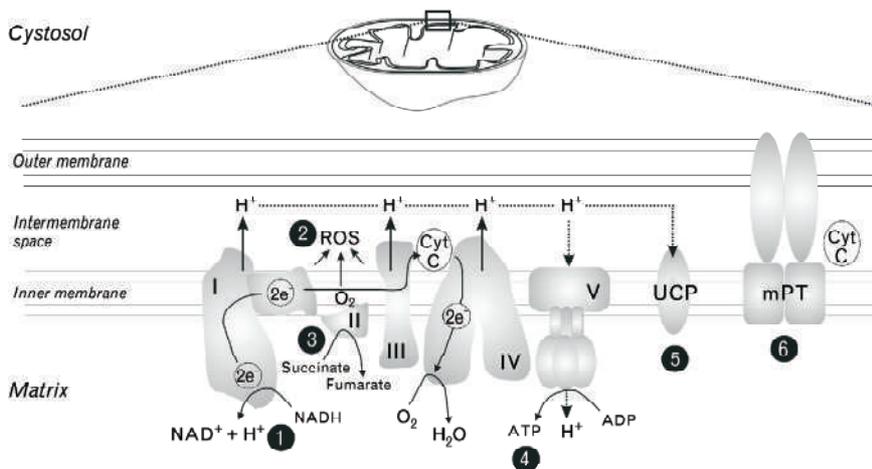
Tabel 20. Keuntungan dan kerugian masing-masing tipe diet ketogenik

Tipe diet ketogenik	Keuntungan	Kekurangan
Klasik	<ul style="list-style-type: none"> - Menggunakan makanan "normal" - Lebih banyak digunakan - Bisa menggunakan EKM* untuk menghitung rencana menu diet - Cocok untuk jalur pemberian secara "tube feeding" 	<ul style="list-style-type: none"> - Porsi makan cenderung kecil karena kandungan lemak yang tinggi Sangat ketat pengaturan karbohidrat dan protein
MCT	Lemak total lebih sedikit, lebih banyak kandungan protein dan karbohidrat, sehingga makanan lebih "normal" Cocok digunakan untuk pengguna dengan pilihan makanan yang terbatas, intake tinggi karbohidrat atau kesulitan makan yang <i>selective eater</i>	Kemungkinan efek samping gastrointestinal atau efek pencahar MCT diperlukan pada setiap makanan/ <i>snack</i>
Modifikasi Atkins	Bebas protein, kalori Makanan tidak perlu ditimbang, penimbangan dengan standar rumah tangga Lebih cocok untuk pengguna diet usia remaja	Asupan lemak tetap dibutuhkan (75% kalori) Karbohidrat sangat terbatas (10-20 g / hari) Manajemen diet lebih sulit karena tidak ada kontrol kalori Memerlukan masukan dari orang tua / wali dalam merancang menu makanan
Diet indeks glikemik rendah	Makanan tidak perlu ditimbang, penimbangan dengan standar rumah tangga	Karbohidrat sangat terbatas (10% total kalori) Asupan lemak tetap dibutuhkan (60% total kalori)

Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015

PERAN KETON DALAM TERAPI KEJANG

The International Ketogenic Diet Study Group mengeluarkan sebuah hasil konsensus tentang penggunaan diet ketogenik pada anak epilepsi yang telah gagal dengan menggunakan 2 atau 3 obat antikejang, terutama pada anak dengan epilepsi umum simptomatik. Diet ketogenik diduga berperan sebagai antikejang, antiepileptogenik, dan mempunyai efek neuro-protektif, sehingga diharapkan pemberiannya dapat mengurangi atau mengontrol kejang (Kossoff *et al.*, 2009). Hal ini terjadi karena perubahan metabolisme seperti ketosis, pengurangan kadar glukosa, peningkatan kadar asam lemak, dan meningkatkan cadangan bioenergetik (Masino dan Rho, 2012).



Keterangan: (1) *Acetoacetate* (ACA) atau β -*hydroxybutyrate* (BHB) dapat mengoksidasi pasangan NADH. (2) Ketone bodies (KBs) dapat menurunkan mitokondria reaktif spesies oksigen (ROS). (3) KB dapat melindungi neuron terhadap inhibitor MRC I & II. Selain itu, diet ketogenik meningkatkan ambang kejang pada pasien epilepsi dengan gangguan fungsi yang kompleks dari respiratori mitokondria (MRC). (4) diet ketogenik dapat meningkatkan produksi ATP. (5) Asam lemak dapat mengaktifkan uncoupling protein mitokondria (UCP). (6) diet ketogenik dapat meningkatkan ambang batas untuk pengaktifan transisi permeabilitas mitokondria (mPT).

Gambar 13.

Interaksi persisten antara MRC (*mitochondria respiratory complex*) dan metabolit terkait diet ketogenik (Sumber: Kim dan Rho, 2008)

Keton diketahui mampu mengontrol kejang pada penderita epilepsi. Studi oleh Chang *et al.* (2016) menyebutkan bahwa asam dekanuat pada diet ketogenik MCT (*medium chain triglyceride*) dapat memberikan efek antikejang yang lebih baik dan efek samping lebih rendah dari pada obat antikejang. Badan keton (β -*hydroxybutyrate*, *acetoacetate*, dan *acetone*) merupakan produk oksidasi asam lemak di dalam liver yang mampu menurunkan kadar gula dalam darah. Badan keton menyediakan substrat alternatif di samping glukosa untuk menghasilkan energi tubuh dan untuk otak, sebagai pengganti bahan dasar biosintesis membran sel dan lipid (Magiorkinis *et al.*, 2014).

Kadar β -*hydroxybutyrate* (BHB) dalam darah berkorelasi secara langsung dengan kontrol kejang pada anak yang menggunakan diet

ketogenik meskipun korelasi ini tidak konsisten. Kadar BHB dalam darah untuk mengontrol kejang adalah 4 mmol/L selama 3 atau 6 bulan terapi diet ketogenik (Masino dan Rho 2012). Pada kondisi puasa, otak menggunakan BHB dengan mengganti glukosa sebagai bahan bakar utama (Cahill, 2006).

BHB menurunkan konsumsi oksigen ketika ditambahkan di dalam medium glukosa, hal ini menunjukkan bahwa peningkatan efisiensi adalah hasil dari membesarnya rasio substrat mitokondria dari NADH dan NAD⁺ antara kompleks 1 dan kompleks 2. Pengaruhnya adalah potensi produksi ATP menjadi lebih besar (Cahill, 2006).

Penelitian menggunakan BHB sebagai pengganti glukosa pada tikus mampu meningkatkan kerja denyut jantung dengan sempurna, dan konsumsi oksigen menurun. Penelitian lain terhadap motilitas sperma banteng yang diinduksi dengan BHB secara *in vitro* menunjukkan peningkatan jika dibandingkan dengan substrat lain. Penelitian dengan tikus menunjukkan kelelahan otot selama latihan di lingkaran putar menjadi berkurang setelah diet ditambah dengan BHB, dan menunjukkan perbaikan tes psikologis, jika diberikan dalam sediaan, dibutuhkan 125–150 g/hari untuk dewasa dan 75 g/hari untuk anak-anak (Cahill, 2006).

Acetoacetate (ACA) mampu melindungi dan melawan kejang yang diinduksi *thujone* pada kelinci. Penelitian lebih lanjut membuktikan bahwa acetone dapat menghalangi kejang di beberapa penelitian menggunakan hewan coba. Ketika *acetone* disuntikkan secara intraperitoneal maka dihasilkan plasma dan cairan cerebrospinal, di mana konsentrasi cairan tersebut sama dengan dosis yang digunakan untuk menekan kejang (Kim dan Rho, 2008; Masino dan Rho, 2012).

Pengamatan klinis menunjukkan *acetone* terdeteksi di dalam otak pasien epilepsi yang menjalankan terapi diet ketogenik menggunakan proton *magnetic resonance spectroscopy* (Kim dan Rho, 2008). Diperkirakan kadar *acetone* dalam darah sekitar 0.7 mm (Kim dan Rho 2008; Masino dan Rho, 2012).

ASAM LEMAK TAK JENUH GANDA (PUFA)

Asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) seperti *docosahexaenoic acid* (DHA; C22: 6v-3), *aracidonat acid* (C20: 4v-3), atau *eicosapentaenoic acid* (EPA; C20: 5v-3) memiliki pengaruh terhadap kesehatan dan kardiovaskular. Pada

jantung, PUFA dapat menekan dengan cepat *sodium channel* dan *L-type calcium channel*. Pengamatan ini juga terjadi pada neuron hipokampal di otak. Diet ketogenik menginduksi peningkatan AA dan DHA dalam serum dan otak, baik pada manusia maupun pada hewan, hal ini menunjukkan kedua substrat tersebut berpengaruh sebagai anti-konvulsan dengan menghambat *sodium channel* dan *L-type calcium channel*, seperti obat antikonvulsan (Kim dan Rho, 2008).

Penelitian dengan menggunakan DHA dan EPA (asam lemak omega-3) terbukti dapat mencegah induksi kejang melalui stimulasi kortikal atau melalui reseptor GABA_A. Asam linoleat dan asam linolenat (Ω -6 dan Ω -3) tidak memiliki pengaruh dalam melawan kejang yang diinduksi oleh *pentylene tetrazole*, namun demikian, rasio Ω -6 : Ω -3 yang digunakan di dalam diet adalah 4:1 yang efektif dalam mengontrol kejang pada hewan coba (Kim dan Rho, 2008).

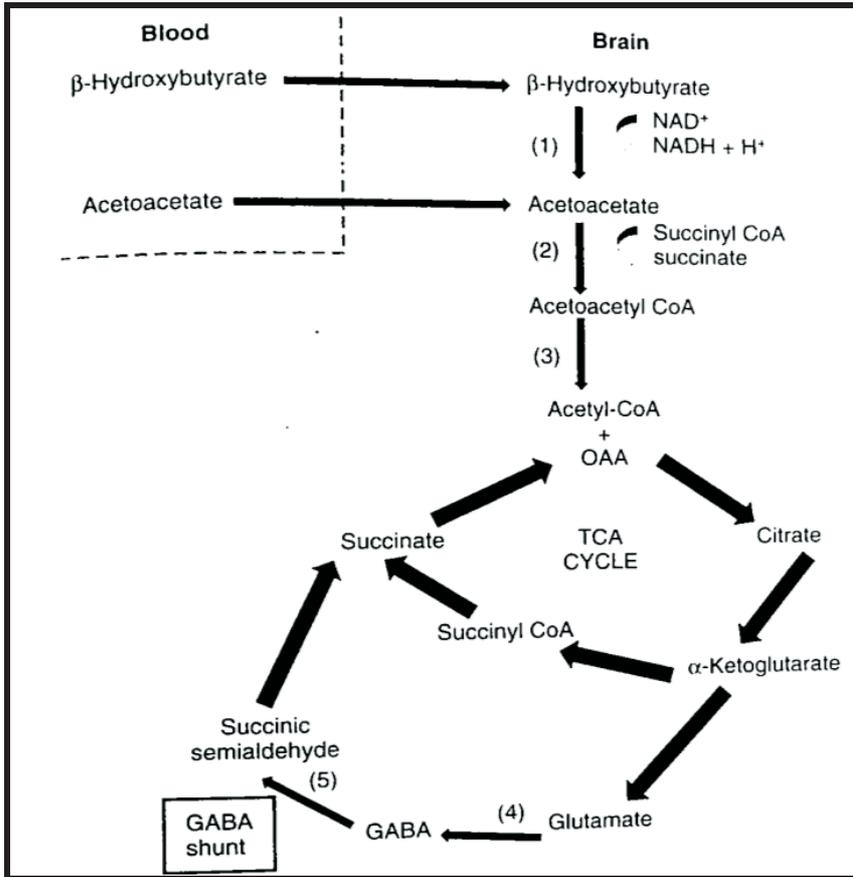
DHA sebagai komponen penting fosfolipid memainkan peranan penting di dalam proses neurogenesis dan plastisitas sinapsis baik pada otak maupun retina, suplementasi DHA dapat menekan sekresi amyloid ($A\beta$) dari sel, mempertahankan ekspresi sinapsis protein, dan memperbaiki fungsi kognitif. Neuroprotectin 1, derivat dari DHA memfasilitasi induksi ekspresi gen *antiapoptotic* dan neuroproteksi, dan melindungi otak dari stres oksidasi (Kim dan Rho, 2008).

DIET KETOGENIK SEBAGAI ANTIKEJANG, ANTIKONVULSAN DAN NEURO-PROTEKTIF DALAM TERAPI KEJANG

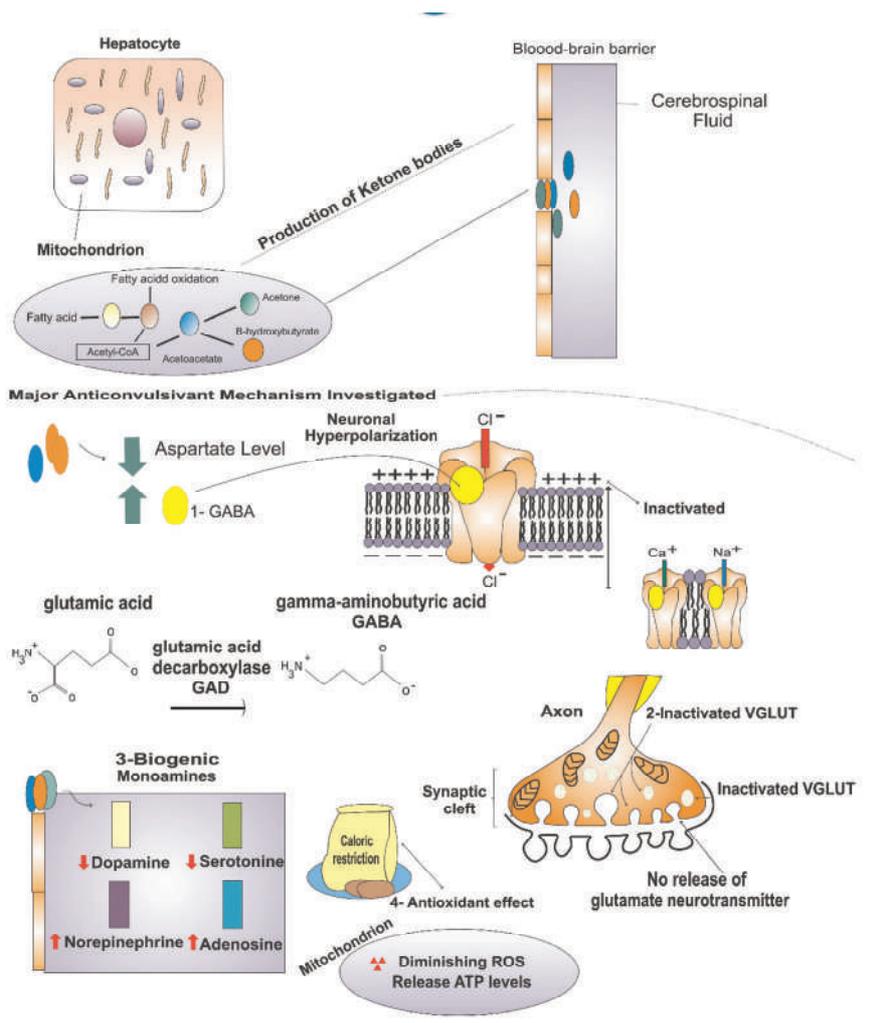
Diet ketogenik berperan sebagai antikonvulsan, antiepileptogenik, dan mempunyai efek neuro-protektif, sehingga diharapkan pemberiannya dapat mengurangi atau mengeliminasi kejang (Arts *et al.*, 2004). Efek tersebut dihasilkan dalam keadaan ketosis (kadar keton darah tinggi) yang dapat digunakan sebagai terapi epilepsi dengan mengurangi frekuensi dan derajat kejang.

BHB dan ACA dalam darah dapat menembus sawar darah otak, dan melalui siklus TCA dapat menghasilkan badan keton untuk energi otak. Badan keton dapat masuk ke dalam ruang interstisial otak, glia (termasuk neuroglia dan astrosit), dan neuron tergantung pada sistem transpor monokarboksilik dengan bantuan *monocarboxylic acid transporters*. Dalam jaringan ini, badan keton berperan sebagai substrat pengganti glukosa

pada siklus Krebs dan *respiratory chain* untuk menghasilkan energi, diduga bahwa efek antikejut pada diet ini disebabkan oleh perubahan pH yang secara langsung memengaruhi aktivitas *ion channels* dan reseptor *neurotransmitter*. Gambar 14 menunjukkan proses oksidasi badan keton di otak.



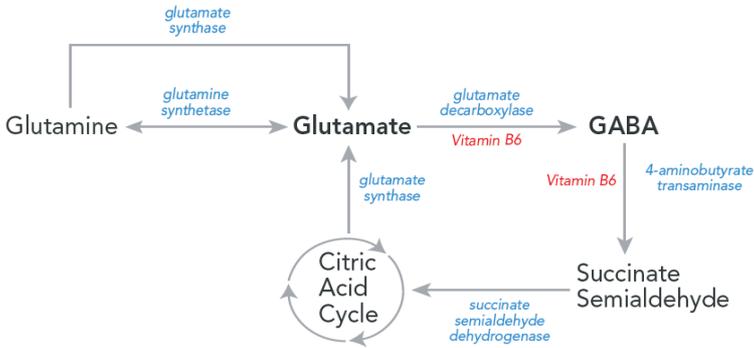
Gambar 14.
 Proses oksidasi badan keton di otak
 (Sumber: Swaiman *et al.*, 2006)



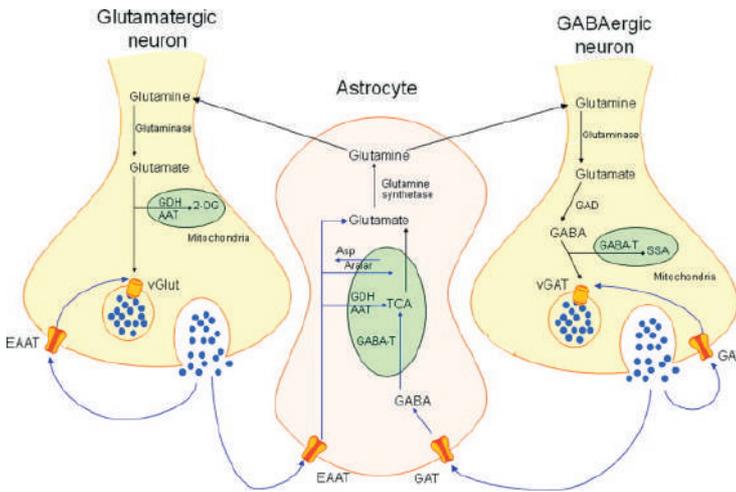
Gambar 15.
 Metabolisme badan keton di dalam otak
 (Sumber: Lima *et al.*, 2014)

Jalur utama di otak untuk mengubah asetoasetat menjadi Asetoasetil-KoA melibatkan *succinyl*-KoA. Asetoasetil-KoA dipecah menjadi Asetil-KoA dan dioksidasi di dalam *tricarboxylic acid cycle*. Badan keton juga berperan untuk sintesis *neurotransmitter* glutamat dan GABA. Perubahan kadar glutamat dan GABA yang merupakan eksitasi dan inhibisi neurotransmitter, karenanya masing-masing reseptornya diduga menjadi faktor antikejang

pada penerapan diet ketogenik. GABA adalah hasil intermediat α -ketoglutarat yang disintesis dalam siklus Krebs via jalur glutamat



Gambar 16.
Peran badan keton pada sintesis GABA-glutamat
(Sumber: Likhodii et al., 2003)



Keterangan: GABA adalah neurotransmitter yang berasal dari asam amino dalam proses terbentuknya keton, inhibisi ekspresi GABA transaminase mRNA di astrofit tergantung pada BHB yang diikuti peningkatan kadar GABA di dalam otak, hal ini menyebabkan glutamat lebih banyak tersedia untuk sintesis GABA yang mendukung hipotesis BHB memicu inhibisi pembakaran neuronal yang mengikuti aktivitas berulang neuronal

Gambar 17.
Sintesis GABA
Sumber: Rowley et al., 2012

dengan bantuan glutamat dekarboksilase. Badan keton menghambat kerja glutamat dekarboksilase dan penurunan ini menstimulasi sintesis GABA yang berkontribusi terhadap penurunan kejang dengan cara meningkatkan energi di otak disertai penurunan glutamatergik dan meningkatkan GABAergik (Lima *et al.*, 2014). Gambar 16 menunjukkan sintesis GABA-glutamat dalam proses terjadinya *keton bodies*. Oksidasi badan keton meningkatkan konsentrasi ATP di otak (Likhodii *et al.*, 2003). Pada Gambar 14 terjadi perubahan glutamat menjadi aspartat yang memiliki efek eksitasi di otak berkurang (Swaiman dan Aswal, 2006).

Glutamat dengan bantuan glutamin sintetase menjadi glutamin, dan glutamin dapat menjadi glutamat dengan bantuan glutamat sintetase. Glutamat dengan bantuan glutamat dekarboksilase dan vitamin B₆ berubah menjadi GABA, sintesis GABA menjadi suksinat semialdehid dengan bantuan 4-aminobutyrate transaminase dan vitamin B₆. Selanjutnya dengan bantuan suksinat semialdehid masuk ke dalam siklus TCA yang menghasilkan keton sebagai energi otak (Swaiman *et al.*, 2006).

Sebagai Antikejang

Ketosis kronis dapat diantisipasi dengan memodifikasi siklus asam trikarboksilat untuk meningkatkan sintesis GABA di otak yang membatasi spesies oksigen reaktif (ROS) generasi dan meningkatkan produksi energi dalam jaringan otak. Beberapa aktivitas neurologi yang dapat menghambat secara langsung, asam lemak tak jenuh ganda yang meningkat setelah menggunakan diet ketogenik, menginduksi ekspresi *uncoupling neuronal protein* (UCPs), meregulasi secara kolektif untuk metabolisme energi, dan terjadi biogenesis mitokondria. Efek ini lebih membatasi ROS dan meningkatkan produksi energi, sebagai hasil dari glukosa yang terbatas dan meningkatnya proses fosforilasi oksidatif, yakni mengurangi proses glikolitik untuk mengaktifkan metabolisme yang menghasilkan (ATP) dengan perbaikan saluran neuron *hyperpolarize* dan glia. Mekanismenya tidak tunggal, namun telah dijelaskan semua manfaat klinis dari diet ini. Perubahan yang terkoordinasi ini untuk menstabilkan fungsi sinaptik dan meningkatkan ketahanan terhadap kejang di seluruh otak (Rowley *et al.*, 2012).

Sebagai Antikonvulsan

Hipotesis awal terkait peranan diet ketogenik sebagai anti-kejang terpusat pada konsep asidosis, dehidrasi dan meningkatnya kadar keton dalam darah. Faktor lain yang berpengaruh seperti GABA dan glutamat, potensial membran, *ion channels*, biogenik monoamin, dan aktivitas neuroprotektif (Lima *et al.*, 2014).

Induksi diet ketogenik dapat meningkatkan sintesis GABA dan neurotransmisi di otak. Badan keton dipasok ke neuron melalui dua jalur metabolik tanpa mempertimbangkan jalur mana yang dilalui, yaitu:

1. Keton darah tersebut berasal dari hati; dan
2. Pembentukan badan keton astrositik dari asam lemak darah (Lima *et al.*, 2014).

Oksidasi neuronal keton menjadi Asetil-KoA di mitokondria untuk memobilisasi oksaloasetat dalam siklus Krebs dan dikatalisis oleh *cytrat sintase* (CS). Mekanisme induksi ini menyebabkan pergeseran keseimbangan reaksi katalisis oleh *aspartat glutamat transaminase* (AGT) untuk mendukung pembentukan glutamat. Stimulasi selanjutnya adalah glutamat dekarboksilasi untuk GABA dikatalisis oleh GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*) dan mengarah ke sintesis GABA. Sintesis GABA meningkatkan neurotransmisi sebagai mekanisme antikonvulsan otak (Lima *et al.*, 2014).

Peningkatan kadar GABA menstimulasi reseptor *chloride channel* yang dapat meningkatkan influx pertukaran ion negatif sehingga menginduksi hiperpolarisasi neuronal, keadaan ini berakibat terhadap inhibisi aktivasi natrium dan kalsium *channels*, yang mana aktivitas ini diperlukan untuk eksitasi neuronal. Badan keton berkontribusi terhadap aktivitas K_{ATP} *channels* (Lima *et al.*, 2014).

Sebagai Neuro-Protektif

Badan keton dan PUFA adalah substrat metabolik yang meningkat pada pasien epilepsi yang diobati dengan diet ketogenik, telah dibuktikan bahwa diet ketogenik dapat mengerahkan aktivitas saraf dalam kondisi neurodegeneratif terkait dengan gangguan fungsi tubuh. Badan keton di mitokondria muncul tidak hanya untuk meningkatkan kadar ATP di dalam area yang rawan kejang seperti di hipokampus, tetapi juga

mengurangi produksi ROS (*reactive oxygen species*) melalui peningkatan oksidasi NADH dan penghambatan dari permeabilitas mitokondria (Swaiman *et al.*, 2017).

PUFA melalui induksi PPAR α (*Peroksisom proliferasi-aktivasi reseptor* γ) dan ko-aktivator PGC-1 (*Peroksisom proliferasi-aktivasi reseptor γ koaktivator-1*) melepaskan ekspresi protein di mitokondria yang homodimer meliputi membran mitokondria dan memungkinkan kebocoran proton dari ruang antarmembran ke matriks mitokondria. Efek utama dari tindakan ini adalah untuk mengurangi sintesis ATP, efek lainnya yaitu mengurangi masuknya kalsium ke dalam matriks mitokondria, menurunkan panas, dan mengurangi produksi ROS (Lima *et al.*, 2014).

Konsekuensi pelindung dari aktivasi UCP telah dilaporkan secara terperinci. Studi dengan hewan coba menunjukkan bahwa peningkatan diet ketogenik dalam ekspresi dan fungsi UCP pada tikus dewasa yang dilindungi kainate yang diinduksi eksitotoksitas, dengan mengurangi ROS. Pada diet ketogenik dengan tinggi lemak menunjukkan peningkatan ekspresi dan aktivitas dari ketiga UCPs mitokondria hipokampus, yaitu UCP2, UCP4, dan UCP5 dan penurunan yang signifikan dalam pembentukan ROS dalam mitokondria di otak yang tampak bahwa mekanisme saraf yang menonjol dari pemberian diet ketogenik melibatkan pengurangan produksi radikal bebas di mitokondria, yang akan menurunkan stress oksidatif, dan berpotensi menurunkan cedera neuronal (Lima *et al.*, 2014; Swaiman *et al.*, 2017).

SUPLEMENTASI MIKRONUTRIEN

Pemberian diet ketogenik akan menyebabkan kekurangan beberapa vitamin, termasuk vitamin B dan D, serta mineral (magnesium, kalium, dan kalsium). Anak dengan terapi diet ketogenik harus menerima suplemen vitamin dan mineral tersebut, dengan syarat suplemen yang diberikan sesuai dengan usia dan rendah karbohidrat. Beberapa pekerja kesehatan juga merekomendasikan suplementasi vitamin D. Kadar karnitin harus dimonitor, karena karnitin berperan penting dalam transpor asam lemak. Pasien yang cenderung mengalami defisiensi karnitin harus menerima suplementasi karnitin (Lima *et al.*, 2014).

Catatan bagi pengguna diet ketogenik:

1. Selalu cek kalsium dan kandungan vitamin pada diet ketogenik dengan dietisian.
2. Harus dapat memenuhi kebutuhan nutrisi tubuh, beberapa suplemen di bawah ini perlu ditambahkan:
 - Kalsium:
250–500 mg/hari, tergantung pada usia dan nutrisi.
 - Multivitamin dan *trace element*:
1/2–1 tablet/hari, tergantung pada usia dan nutrisi.
3. Nutrisi yang disiapkan harus bebas gula atau pengganti gula

RUTE ENTERAL KETOGENIK**Formula Ketogenik (Ketocal®)**

Ketocal® adalah formula khusus yang didesain lengkap secara nutrisi, tersedia dalam kemasan bubuk dengan rasio 3:1 atau 4:1 yang dapat digunakan untuk pemberian secara enteral. Ketocal dapat diresepkan oleh dokter keluarga (dokter umum) (Fitzsimmons dan Sewell,

Tabel 21. Beberapa formula instan diet ketogenik di Eropa

Produk	Lemak Pro 100 g	Protein Pro 100 g	Karbohidrat Pro 100 g	Supplement
Formula Instan > Ketocal® (SHS)	73.0 g	15.25 g	3.0 g	+
Formula Bebas Karbohidrat > Basic-ch® (Milupa)	58.0 g	28.3 g	< 0.1 g	+
> konlenhydrate® (SHS)	60.6 g	28.9 g	< 0.1 g	+
Bubuk Polycose > Maltodextrin6® (SHS)	-	-	97.0 g	-
> Maltodextrin19® (SHS)	-	-	96.0 g	-
> Malto-plus® (Milupa)	-	-	96.0 g	Vitamin B ₁
> Calo-plus® (Milupa)	25.0 g	-	72.0 g	Vitamin B ₁ , E, C
	Pro 100 g	Pro 100 g	Pro 100 g	
Asam lemak teremulsi > Solagen® (SHS)	50.0 g	-	-	-
> Calogen® (SHS)	50.0 g	-	-	-

Sumber: Klepper *et al.*, 2006

2015). Rasio dapat ditingkatkan dengan penambahan karbohidrat atau protein modular, dengan menambahkan perhitungan kuantitas kalori pada kalori anak yang menggunakan formula biasa (pre-ketogenik), hal tersebut dapat pula dihitung dengan cara perhitungan oral menggunakan diet ketogenik klasik. Pemberian *tube feeding* dapat disamakan dengan prosedur anak gangguan asupan nutrisi pada umumnya (Fitzsimmons dan Sewell, 2015).

Pemberian nutrisi diperkenalkan secara perlahan, dimulai dengan rasio 1:1 atau 2:1 diet ketogenik klasik, dan secara bertahap ditingkatkan menjadi 3:1 seperti pemberian oral pada diet ketogenik klasik, jika pengenalan awal dibutuhkan dengan bertahap, maka dapat digunakan

Tabel 22. Contoh perhitungan kalori pada diet ketogenik dengan rute enteral

Anak perempuan 14 bulan berat badan 9,3 kg dengan status epileptikus, mendapatkan terapi obat lebih dari 2 jenis untuk mengontrol kejang. Kejang mengganggu kemampuan menelan. Diperlukan pemberian nutrisi menggunakan nasogastrik				
Pemberian makan sebelumnya: 800 ml follow-on formula standar, 160 ml pemberian melalui bolus diberikan 5 kali sehari = 540 kkal (68 kkal/100 ml) + air 150 ml				
Total cairan 950 ml/hari				
Berat 9,3 kg (pada persentil 25) → penambahan berat badan sesuai umur				
Perhitungan				
Ketocal rasio 4:1 menyediakan 146 kkal/100 ml pada konsentrasi 20%; 160 g dibuat dengan menambahkan 800 ml air mendidih yang sudah didinginkan = 1186 kkal.				
75 g Ketocal (pengenceran 9,4%)	= 548 kkal	11,44 g protein	2,25 g karbohidrat	54,8 g lemak
Per 100 ml	= 68 kkal	1,43 g protein	0,3 g karbohidrat	5,32 g lemak
	=	1,24 g protein/kg		
Dimulai dengan rasio 2:1 dan secara bertahap dinaikkan menjadi 3:1 dan 4:1 jika dapat ditoleransi dengan baik dan tergantung pada ketosis dan control kejang.				
Untuk menurunkan rasio, tambahkan susu formula yang digunakan pasien (dalam hal ini <i>follow-on formula</i>) ke dalam ketocal				
Rasio 2:1 dibuat dengan menambahkan 800 ml air mendidih yang sudah didinginkan = 546 kkal				
61 g Ketocal (7,6% pengenceran)	= 445 kkal	9,3 g protein	1,83 g karbohidrat	44,5 g lemak
19 g follow-on formula	= 101 kkal	2,28 g protein	10,8 g karbohidrat	5,32 g lemak
Per 100 ml	= 68 kkal	1,45 g protein	1,6 g karbohidrat	6,2 g lemak
	=	1,26 g protein/kg		
Rasio 2:1 dibuat dengan menambahkan 800 ml air mendidih yang sudah didinginkan = 548 kkal				
70 g Ketocal(8,8% pengenceran)	= 511 kkal	10,68 g protein	2,10 g karbohidrat	51,1 g lemak
6 g follow-on formula	= 32 kkal	0,72 g protein	3,42 g karbohidrat	1,68 g lemak
Per 100 ml	= 68 kkal	1,42 g protein	0,7 g karbohidrat	6,6 g lemak
	=	1,24 g protein/kg		

Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015

kenaikan rasio separuhnya (misal 1,5:1; 2:1; 2,5:1). Kandungan kalori harus dijaga saat periode pengenalan diet atau selama peningkatan rasio diet (Fitzsimmons dan Sewell, 2015). Kadar makronutrien dan mikronutrien harus diberikan, suplementasi vitamin dan mineral harus diberikan sesuai kebutuhan.

Penggunaan formula ketogenik pada neonatus dan bayi tidak disarankan, karena diet ketogenik mengandung tinggi lemak dapat menimbulkan efek samping, sedangkan pada bayi aktivitas enzim lipasnya masih rendah. Enzim lipase sangat diperlukan untuk metabolisme lemak. Diet ketogenik cair lebih mudah penyajiannya dibandingkan makanan padat terutama untuk bayi dan anak yang mengalami kecacatan (Lee *et al.*, 2010).

Pemberian formula ketogenik meningkatkan kepatuhan pasien, efektivitas waktu penyajian, dan dipertimbangkan pada pasien yang tidak dapat mengonsumsi makanan padat misalnya pada pasien dengan *gastrostomy tube* atau gangguan *oral feeding* (Lee *et al.*, 2010).

Formula Modular

Ketocal adalah formula berbahan dasar susu sapi, sehingga tidak cocok untuk anak dengan alergi susu sapi (Fitzsimmons dan Sewell, 2015), karena

Tabel 23. Contoh perhitungan formula modular dengan rasio 3:1

Anak laki-laki usia 7 tahun, berat 16,4 kg. biasanya menerima asupan 600 ml Neocate Advance, menyediakan 618 kkal dan 0,98 g rotein/kg. Pemberian 600 ml						
Produk	Energi kkal	Protein g	Karbohidrat g	Lemak g	Na mmol	K mmol
140 g Calogen	630	0	0	70	0,42	0
23 g Complete Amino Acid Mix (kode 0124)	75	18,86	0	0	0	0
4 g Phyexy-vits	0,12	0,01	0,02	0	0,22	0,02
16 g KCl oral solution (2 mmol/ml)	0	0	0	0	0	0,02
35 g NaCl oral solution (1 mmol/ml)	0	0	0	0	35	0
4 g Maxijul	15,2	0	3,8	0	0,03	0
+ air hingga 700 ml						
Per 100 ml	103	2,7	0,5	10,0	5,10	4,57

Sumber: Fitzsimmons dan Sewell, 2015

itu untuk anak dengan alergi atau intoleransi susu sapi diperlukan alternatif susu formula lain yang dapat digunakan sebagai minuman ketogenik atau nutrisi enteral selama periode sakit. Susu formula yang digunakan pasien saat ini dapat menjadi alternatif dengan menambahkan lemak, karbohidrat dan protein modular seperti yang diperlukan, jika digunakan sebagai formula enteral, penambahan vitamin, mineral, elektrolit, dan *trace* elemen diperlukan agar nutrisi yang masuk adekuat (Neal, 2012).

RUTE KETOGENIK INTRAVENA

Diet ketogenik intravena digunakan pada pasien yang tidak dapat atau kontraindikasi menggunakan *oral feeding* dan dibutuhkan untuk mengistirahatkan lambung sementara waktu. Diet ketogenik intravena dapat diberikan dengan mengandung lemak, protein, dan cairan glukosa (Jung *et al.*, 2012).

Efek samping yang dilaporkan adalah gangguan saluran cerna seperti mual, muntah, diare, konstipasi, serta dapat terjadi perdarahan saluran cerna pada pasien yang mendapat terapi OAE dan steroid dalam waktu lama. Nutrisi parenteral dengan emulsi lemak ini dapat menyebabkan peningkatan enzim-enzim di hati yang akan kembali ke nilai normal

Tabel 24. Perhitungan kebutuhan nutrisi diet ketogenik parenteral per hari

Aturan pemberian nutrisi parenteral ketogenik						
Nutrisi parenteral ketogenik klasik 4:1						
1 Unit = 4 g lemak; 1 g protein dan karbohidrat						
Perhitungan berdasarkan kalori 50% estimasi kebutuhan energi diet ketogenik						
Misal: pasien yang telah mendapatkan 1000 kkal diet ketogenik secara enteral (4:1) 500 kkal mendapatkan nutrisi ketogenik parenteral (4:1) →						
Lemak: 50 g, protein: 7,5 g, glukosa: 5g						
Cairan nutrisi	Cairan, ml	Kalori, kkal	Lemak, g	Protein, g	Glukosa, g	Rasio
20% lipison	250	450	50	–	–	
6% TrophAmine	125	30	–	7.5	–	
5% Dekstrosa	100	17	–	–	5	
Total	475	497	50	7.5	5	4:1
Cairan parenteral ketogenik (20% Lipion, 250 ml + 6% Troph Amine, 125 ml + 5% dextrose water, 100 mL) diberikan melalui infus selama 16 jam, dihentikan kemudian dilanjutkan selama 8 jam dengan cairan bebas gula seperti setengah saline						

Sumber: Jung *et al.*, 2012

setelah diet parenteral dihentikan. Penggunaan diet ketogenik ini dalam waktu lama dapat menyebabkan efek samping pada sistem hepatobilier yaitu kolestasis dan steatosis (Jung *et al.*, 2012).

Keberhasilan diet ketogenik intravena dilaporkan melalui laporan kasus dengan menggunakan MCT *oil* yang diberikan melalui parenteral pada anak 5 tahun dengan epilepsi intraktabel. Diet ketogenik parenteral terdiri dari emulsi lemak konvensional intravena (®Lipision 20%, JW life science, Seoul, Korea) ditambah dekstrosa dan asam amino (®Troph Amine 6% , Choongwae Med, Inc., Seoul, Korea) kemudian dibuat dengan perbandingan menjadi 4:1 atau 3:1. Perhitungan kebutuhan nutrisi diet ketogenik intravena dapat dilihat pada Tabel 21 (Jung *et al.*, 2012).

PERSIAPAN DIET KETOGENIK

INDIKASI PENGGUNAAN

Para ahli dan peneliti diet ketogenik merekomendasikan terapi diet ketogenik untuk anak dengan epilepsi maupun sindrom epilepsi yang gagal terapi dengan 2 atau 3 obat anti-kejang (Kossoff *et al.*, 2009). Diet ketogenik telah digunakan sebagai terapi utama beberapa sindrom epilepsi spesifik, dan juga telah digunakan untuk semua tipe kejang yang menjadi intraktabel. Diet ketogenik khususnya digunakan pada tipe kejang umum atau yang tidak dapat dioperasi seperti *absence*, *atonic*, dan *myoclonic* (Kossoff dan McGrogan, 2005).

Tabel 25. Sindrom epilepsi dan kondisi di mana diet ketogenik dilaporkan berhasil

Indikasi
<p>Kemungkinan bermanfaat (minimal 2 publikasi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sindrom Defisiensi GLUT1 • Sindrom PDH • <i>Myoclonic-astatic epilepsy (Doose syndrome)</i> • <i>Tuberous sclerosis complex</i> • Rett Syndrom • Epilepsi bayi myoclonic berat (<i>Dravet syndrome</i>) • Infantile spasms • Anak menerima formula saja (bayi atau pasien yang menerima nutrisi secara enteral) <p>Disarankan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penyakit mitokondria tertentu • Glycogenesis tipe V • Sindrom Landau-Kleffner • Penyakit Lafora <i>body disease</i> • <i>Subacute sclerosis pancreatitis</i>

Sumber: Kossoff *et al.*, 2009

Epilepsi simtomatik sifatnya lebih sulit diterapi dibandingkan epilepsi asimtomatik. Penelitian menunjukkan bahwa diet ketogenik berhasil digunakan pada epilepsi simtomatik dan memiliki efikasi yang sama dengan penggunaan diet ketogenik pada epilepsi yang asimtomatik, diet ketogenik telah digunakan pada kasus anak-anak dan dewasa, juga digunakan pada kasus *inborn errors of metabolism* seperti defisiensi *glucose transporter protein type-1* (GLUT1) dan defisiensi *pyruvate dehydrogenase*. Penelitian terbaru juga menunjukkan beberapa keadaan klinis yang menggunakan diet ketogenik sebagai pilihan terapi (Kossoff *et al.*, 2009).

Diet ketogenik juga telah digunakan pada beberapa kelainan neurologis dan gangguan metabolisme lain seperti *infantile spasm* (Pires *et al.*, 2013), *epileptic spasm* (Kayyali *et al.*, 2014), *vatastrophic epileptic encephalopathies* (CEE) (Coppola *et al.*, 2010), *super-refractory status epilepticus* (Strzelczyk *et al.*, 2013), *fever induced refractory epileptic encephalopathy* (Nabbout *et al.*, 2010), defisiensi *argininosuccinate lyase* (ASL) (Verstegen *et al.*, 2012), *early myoclonic encephalopathy* (EME) (Cusmai *et al.*, 2012), *seizures associated with hypothalamic hamartomas* (Chapman *et al.*, 2011), *Lennox Gastaut syndrome* (LGS) (Lemmon *et al.*, 2012), kelainan pada β -oksidasi (Kossoff dan McGrogan, 2005), dan diabetes tipe 1 pada anak yang disertai kejang (Aguirre, Mack, dan Lteif, 2012).

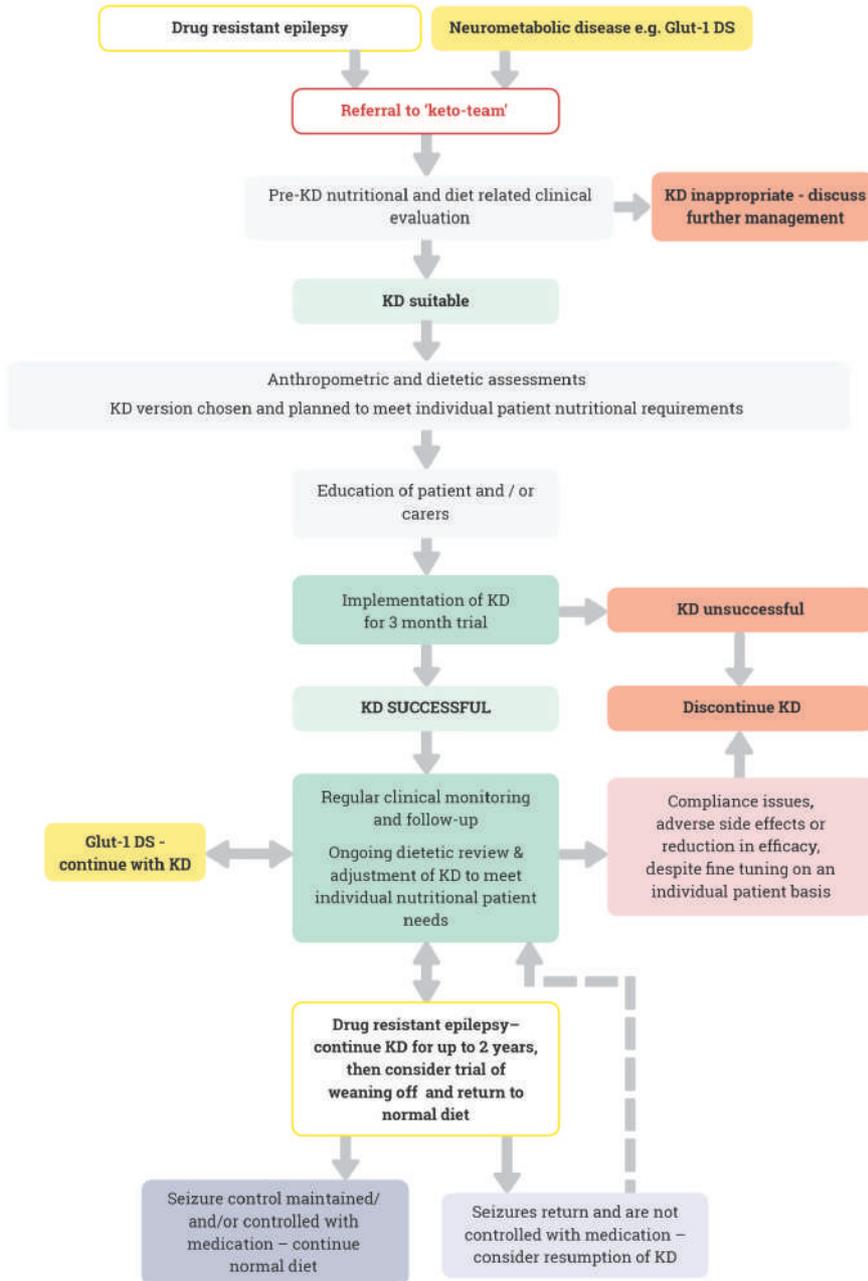
KONTRAIKASIKASI PENGGUNAAN DIET KETOGENIK

Diet ketogenik tidak dapat diberikan pada penderita defisiensi piruvat karboksilase, *porphyrias*, gangguan metabolisme lemak, dan penderita dengan gangguan oksidasi asam lemak yang tidak dapat memetabolisme asam lemak, sehingga tubuh menggunakan karbohidrat pada diet sebagai

Tabel 26. Kontraindikasi pemakaian diet ketogenik

Kontraindikasi
<i>Fatty oxidation Defects</i>
<i>Ketogenesis/ketolysis defects</i>
<i>Mitochondrial disease</i>
[kecuali <i>complex</i>] <i>deficiency</i>
Penyakit liver parah
Ketidak patuhan pasien/pengasuh
Defisiensi <i>Pyruvate carboxylase</i>

Sumber: Kossoff *et al.*, 2009



Gambar 18.
Alur menentukan diet ketogenik pada pasien anak
(Sumber: Kossoff et al., 2009)

sumber energi utama. Jika pada fase ini diberikan diet ketogenik, maka tubuh akan menggunakan protein sebagai sumber energi karena kandungan karbohidrat dalam diet rendah sehingga akan menyebabkan ketoasidosis. Pada keadaan ketoasidosis yang berat, pasien dapat mengalami koma bahkan sampai kematian. Skrining secara mendetail pada awal fase inisiasi harus dilakukan dengan tepat agar kelainan metabolik seperti ini dapat dideteksi (Freeman *et al.*, 2007).

Porphyrias merupakan kelainan genetik yang mengganggu biosintesis *heme*. Pemberian karbohidrat dosis tinggi (300–500 g/hari) secara parenteral dapat mengurangi sintesis porfirin sehingga pemberian diet ketogenik yang rendah karbohidrat dapat memperburuk kondisi ini, sebaiknya diet ketogenik tidak diberikan pada penderita ini (Kossoff dan McGrogan, 2005).

EVALUASI PRE-DIET DAN KONSELING

Anak yang telah diputuskan untuk mendapat terapi diet ketogenik akan menjalani skrining evaluasi oleh tim yang bertanggung jawab terhadap pelaksanaan diet ketogenik. Skrining ini dilakukan oleh ahli nutrisi untuk mengevaluasi kondisi klinis anak sebelum memulai diet seperti yang ditunjukkan oleh Tabel 24. Pada anak yang dirawat di rumah sakit dilakukan pemeriksaan EEG saat sadar dan saat tidur, pemeriksaan darah lengkap, kimia darah, dan kadar obat anti epilepsi dalam darah (Kossoff *et al.*, 2009).

Evaluasi *pre-diet* bertujuan memberikan informasi kepada keluarga tentang bagaimana pelaksanaan diet ini dapat sukses, hal ini membutuhkan dukungan keluarga, selain itu juga diinformasikan rencana jenis menu dan makanan yang dapat dikonsumsi dan cara menyediakannya (Tabel 21,32). Pemeriksaan laboratorium dilakukan kembali setelah 3 bulan menggunakan diet ketogenik (Kossoff *et al.*, 2009).

PEMERIKSAAN BLOKIMIA

Pemeriksaan yang perlu dilakukan pada pasien dengan diet ketogenik sebelum, saat, dan selama menjalani diet ketogenik disajikan dalam Gambar 19.

Pemeriksaan awal hanya glukosa darah, pemeriksaan utama meliputi keton urin, keton darah, analisis gas darah dan glukosa, setelah

Tabel 27. Evaluasi *pre-diet* oleh tim dietisien, dokter spesialis anak, atau konsultan nutrisi

<p>3-4 hari pencatatan riwayat diet sebelumnya untuk menentukan asupan diet, pola makan dan status nutrisi</p> <p>Preferensi dan restriksi makanan</p> <p>Perilaku makan kandidat pelaku diet</p> <p>Alergi makanan dan intoleransi</p> <p>Kesulitan menelan</p> <p>Perkembangan <i>feeding skill</i>, tekstur, kekentalan</p> <p><i>Intake</i> cairan dan tipe</p> <p>Pengukuran antropometri dan tren pertumbuhan meliputi</p> <ul style="list-style-type: none">• Berat badan• Tinggi badan• Lingkar kepala (< 2 years old)• Plot ke <i>growth chart</i> <p>Tingkat mobilitas dan aktivitas; anak yang tidak banyak bergerak memerlukan kalori yang lebih rendah jika dibandingkan dengan anak yang aktif</p> <p>Suplementasi vitamin dan mineral</p> <p>Perilaku usus (<i>bowel habits</i>)</p> <ul style="list-style-type: none">• Frekuensi• Makanan. Obat-obatan atau produk nutrisi lain yang digunakan untuk mengatasi konstipasi <p>Lain-lain yang berhubungan dengan perawatan anak</p> <ul style="list-style-type: none">• Anggota keluarga, karir orang tua, penjaga anak, sekolah• Tenaga kesehatan profesional: Tim lokal, perawat di sekolah, <i>therapist</i> bicara dan bahasa <p>Kejang yang mungkin dipengaruhi oleh kebutuhan energi</p> <ul style="list-style-type: none">• Tipe• Frekuensi <p>Pengobatan</p> <ul style="list-style-type: none">• Formulasi dan kandungan karbohidrat• Efek samping <p>Pemeriksaan darah tepi dan urinalisis lengkap</p>
--

Sumber: Kossoff *et al.*, 2009

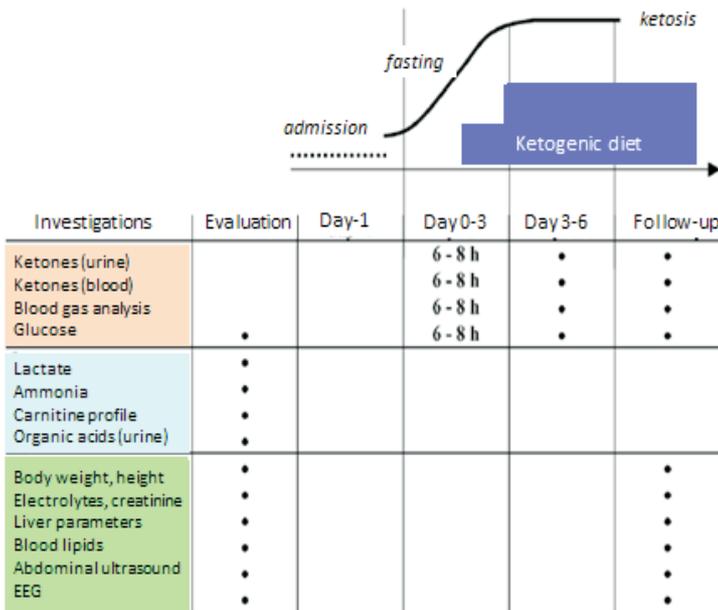
melaksanakan diet ketogenik selama 3 hari, dilakukan pemeriksaan pada hari ke 3-6 dan pemeriksaan lagi untuk *follow up*. Laktat, amonia, profil karnitin, asam organik urin diperiksa untuk evaluasi, sedangkan berat badan, tinggi badan, serum elektrolit, kreatinin, profil lemak, USG dan EEG diperiksa untuk evaluasi dan pemeriksaan ulang untuk *follow up* (Klepper *et al.*, 2006).

Tabel 28. Pemeriksaan klinis sebelum menggunakan diet ketogenik

Rekam Medis dan Pemeriksaan	Pemeriksaan Laboratorium	Penunjang
Kejang (jenis, frekuensi) Penyakit Penyerta Obat-obatan, khususnya OAE Perilaku makan Intoleransi puasa Pemeriksaan pediatrik umum Pengukuran anthropometrik Pemeriksaan neurologis	Darah lengkap (D) Elektrolit, kreatinin (D) SGOT/SGPT (D) Laktat, amonia (D) Kadar karnitin (D) Profil lemak(D) Kadar OAE (D) Asam organik (U) Kalsium (U)	EEG USG abdominal

(D) = darah (U) = urine

Sumber: Klepper *et al.*, 2006



Gambar 19.

Pemeriksaan biokimia sebelum dan selama pengguna menjalani diet ketogenik
(Sumber: Klepper *et al.*, 2006)

INISIASI DIET

Anak akan dijadwalkan secara terencana mengenai waktu masuk rumah sakit untuk fase inisiasi diet ketogenik. Beberapa pusat terapi diet

ketogenik dan orang tua menginginkan untuk fase inisiasi dilakukan di rumah sakit karena edukasi kepada keluarga dan pasien lebih intensif, dengan perawatan di rumah sakit, respons awal anak terhadap diet ketogenik dan efek sampingnya dapat dimonitor ketat dan segera diketahui lebih awal. Puasa pada fase inisiasi akan mengakibatkan eksaserbasi gangguan metabolik jika anak sebelumnya memiliki penyakit metabolik, sehingga evaluasi terhadap status metabolisme pasien harus dilakukan saat mengawali terapi diet ketogenik (Wheless, 2004).

Tips saat anak di rumah sakit

- Biarkan pasien makan setidaknya 12 jam sebelum diet ketogenik diberikan
- Berikan pengobatan antikonvulsi
- Awasi pasien keesokan harinya selama 5-8 hari
- Pemeriksaan laboratorium seperti di atas.

Dua hari sebelum masuk rumah sakit, orang tua diminta untuk mengurangi pemberian makanan yang mengandung karbohidrat pada pasien. Pasien hanya boleh makan makanan yang mengandung lemak dan protein, sebelum esok hari akan masuk rumah sakit maka pasien akan memulai puasa setelah makan malam, dan hanya boleh minum minuman yang tidak berkalori dan tidak mengandung kafein. Pada anak biasanya dianjurkan puasa selama 24 jam (Kossoff *et al.*, 2009).

Pada hari pertama di rumah sakit, kebutuhan cairan akan dibatasi 60-70 ml/ kg BB. Pasien yang menjalani puasa dilakukan pemeriksaan analisis gas darah, kadar gula darah di periksa dengan *glucose stick*, dan kadar keton darah dan urin diperiksa tiap 6 jam. Jika kadar gula darah < 40 mg/dl, maka pemeriksaan dilakukan tiap 2 jam, sedangkan jika anak menunjukkan tanda hipoglikemi atau gula darah < 25 mg/dl, maka anak diberikan segelas jus jeruk dan kadar gula darah diperiksa 1 jam kemudian. Ketosis mulai terjadi ketika puasa berlangsung sehingga biasanya puasa tidak lebih dari 48 jam, jika belum terjadi ketosis saat puasa akan berakhir, maka ketosis akan terjadi saat diet ketogenik dimulai. Ketika terjadi mual dan muntah maka dapat diberikan cairan rehidrasi intravena yang tidak mengandung dekstrosa. Pada tahap ini ahli nutrisi mencari informasi tentang perencanaan menu pasien, makanan kesukaan anak, dan kebiasaan makan (Kossoff dan McGrogan, 2005).

Tabel 29. *Timeline* inisiasi diet ketogenik menurut protokol Johns Hopkins Hospital

Hari diputuskan untuk rawat inap (misal: minggu) <ul style="list-style-type: none">• Kurangi karbohidrat dalam 24 jam• Puasa dimulai pada sore hari sebelum rawat inap dengan cairan tanpa karbohidrat
Hari ke-1 (senin) <ul style="list-style-type: none">• lakukan rawat inap pada jam 12 siang• lanjutkan puasa• restriksi cairan hingga 60-75 cm³/kg• monitor gula darah setiap 6 jam• lakukan pemeriksaan biokimia metabolik dasar (profil metabolik, kalsium urin, kreatinin urin, profil lipid puasa, kadar antikonvulsan)• rubah pengobatan bebas karbohidrat• mulai lakukan edukasi pada orang tua
Hari ke-2 (selasa) <ul style="list-style-type: none">• Makan malam dimulai dengan "eggnog", yang menyediakan 1/3 jumlah kalori yang dihitung untuk makan malam.• pemeriksaan gula darah dihentikan setelah makan malam• orang tua mulai memeriksa keton urin secara periodik• edukasi tetap dilakukan (menghitung dan menimbang makanan)
Hari ke-3 (rabu) <ul style="list-style-type: none">• sarapan dan makan siang diberikan dalam bentuk "eggnog" yang menyediakan 1/3 jumlah kalori yang dihitung untuk sarapan.• makan malam dalam bentuk "eggnog", dinaikkan 2/3 kebutuhan kalori makan malam• edukasi tetap dilakukan (<i>maintenance</i> dan mengecek ketosis)
Hari ke-4 (kamis) <ul style="list-style-type: none">• sarapan dan makan siang diberikan 2/3 dari makanan yang dihitung untuk <i>maintenance</i>• makan malam pertama diet ketogenik penuh (bukan "eggnog")• edukasi orang tua selesai (penanganan sakit)
Hari ke-5 (Jumat) <ul style="list-style-type: none">• sarapan <i>full</i> ketogenik• peresepan ulang dan <i>follow-up</i> mulai disusun• anak boleh dipulangkan

Sumber: Kossoff *et al.*, 2009

Pada hari kedua, puasa dilanjutkan dan berakhir sampai jadwal makan malam. Pada saat ini ketosis sudah mulai terjadi (80 mg/dl pada urin, > 2.0 mmol/l 3-OHB pada darah) sehingga pada jadwal makan malam anak mulai mendapat diet ketogenik yakni 1/3 dari perhitungan menu. Pada saat ini sudah mulai terjadi ketosis dan dapat menyebabkan mual muntah yang diatasi dengan pemberian 30 ml jus jeruk. Pada saat anak makan, perlu dilakukan monitoring gula darah. Permen dan kue kering dapat merusak dan mencegah terjadinya ketosis (Kossoff dan McGrogan 2005).

Pada hari ketiga, jumlah kalori pada makan pagi dan makan siang tetap mendapat 1/3 kebutuhan kalori dari perhitungan menu, tetapi pada makan malam kalori ditingkatkan menjadi 2/3 dari kebutuhan. Pada hari keempat, jumlah kalori saat makan pagi dan makan siang tetap mendapat 2/3 dari kebutuhan dan pada makan malam anak mendapatkan jumlah penuh kalori dari diet ketogenik untuk pertama kalinya.

Pada hari kelima, saat makan pagi anak mendapat kalori penuh dari diet ketogenik dan direncanakan untuk pulang. Tabel 11 menunjukkan tahap inisiasi diet ketogenik menurut protokol Johns Hopkins Hospital (Kossoff *et al.*, 2009).

Pada hari kelima sebelum pulang, orang tua mendapat pelatihan dari dokter nutrisi, ahli gizi, dan perawat mengenai hal sebagai berikut:

1. Menghitung kebutuhan kalori menurut diet ketogenik,
2. Membaca komposisi nutrisi pada label makanan,
3. Pemeriksaan darah atau urine yang dapat dilakukan di rumah, dan
4. Cara mengatasi ketika anak sakit atau mengalami efek samping diet ketogenik.

Orang tua juga dilatih untuk menyediakan menu ketogenik di bawah pengawasan ahli gizi. Saat pulang, orang tua diberi *urine ketone stick*, multivitamin dan mineral yang tanpa gula dan larut lemak, serta suplemen kalsium untuk diminum di rumah, setelah keluar dari rumah sakit, orang tua diminta untuk memeriksa kadar keton urine setiap hari. Kadar glukosa dan elektrolit tidak diperiksa rutin setiap hari. Berat badan juga diukur dan segera dilaporkan jika ada perubahan yang signifikan (Kossoff *et al.*, 2009).

Inisiasi dengan Formula Diet Ketogenik

Penggunaan diet ketogenik pada anak dengan *feeding tubes* atau bayi dengan botol susu dapat dilakukan secara bertahap dengan mengganti susu formula biasa ke formula diet ketogenik dengan mencampur kedua formula sesuai komposisi yang telah ditentukan oleh ahli gizi. Pada hari pertama, fase inisiasi dapat diawali dengan mencampur 2/3 susu formula biasa dengan 1/3 formula diet ketogenik kemudian dinaikkan secara bertahap yaitu 1/3 ditambahkan pada formula diet ketogenik dan dikurangkan pada formula biasa sampai hari ketiga di mana formula ketogenik sudah

diberikan penuh. Metode transisi ini harus dilakukan secara tepat agar dapat mencapai ketosis pada keadaan tidak puasa (Wheless, 2004).

Puasa Awal

Diet dimulai dengan suatu periode puasa yang berlangsung hingga tubuh menghasilkan sejumlah besar keton. Periode pengenalan ini dimulai di rumah sakit, sehingga penderita dapat dimonitor untuk melihat potensi efek samping yang terjadi seperti muntah, gula darah yang rendah, dehidrasi, dan serangan kejang. Pengobatan kejang harus disesuaikan selama periode tersebut dengan tujuan untuk mencegah terjadi sedasi (efek samping dari pengobatan) dan beberapa efek samping lainnya (Kossoff *et al.*, 2009).

Periode percobaan disarankan selama dua bulan untuk melihat apakah diet tersebut efektif atau tidak, bila efektif maka biasanya dilanjutkan selama dua tahun. Individu dapat mempelajari jumlah pengobatan yang mereka perlukan untuk menghadapi serangan-serangan tersebut. Banyak anak-anak nampaknya lebih senang dan lebih nyaman dengan diet ini, yakni yang sudah dipelajari sebelum pengobatan. Penderita anak-anak dengan diet ketogenik hendaknya dimonitor oleh ahli diet, perawat, dan dokter spesialis anak khususnya Konsultan Nutrisi dan Penyakit Metabolik yang terbiasa dengan hal ini. Klinik epilepsi khusus biasanya tersedia untuk memonitor seseorang dengan diet ini (Kossoff *et al.*, 2009).

Pada saat puasa, lakukan beberapa hal berikut untuk memonitor ketosis dan efek samping pemberian diet

- Amati BGA, gula darah, keton darah/urin setiap 4–6 jam (Gambar 14)
- Berikan cairan tanpa kalori
- Puasa tidak boleh lebih dari 48 jam, karena pasien dapat mengalami ketosis, jika tidak, ketosis akan berkembang saat diet ketogenik mulai diberikan. Program John Hopkins Hospital puasa dilakukan tidak lebih dari 24 jam. Program diet ketogenik di Amerika, banyak yang tidak memuaskan anak.
- Hindari puasa pada pasien dengan defisiensi POH (Meningkatkan risiko hipoglikemia)

Waktu Memperkenalkan Diet Ketogenik (Klepper *et al.*, 2006)

- Pertama kali terjadi ketosis (80 mg/dl di dalam urine atau ≥ 2.0 mmol/l 3-OHB (3-*hydroxybutyrate*) di dalam darah), mulai berikan $\frac{1}{2}$ porsi sup, *shake*, atau formula ketogenik (lihat resep)

- Jika mampu ditolerir dengan baik, naikkan hingga jumlah penuh dalam 24 jam.

Edukasi orang tua/pengasuh

Melatih orang tua dan pengasuh pada anak dengan diet ketogenik harus meliputi hal-hal di bawah ini:

1. Mengetahui ilmu nutrisi dasar;
2. Memberitahukan makanan yang sesuai untuk diet ketogenik;
3. Mengajarkan cara menghitung diet ketogenik;
4. Mengajarkan cara menimbang makanan (dalam gram);
5. Memberi kemampuan dalam mempersiapkan diet ketogenik;
6. Memberitahukan kapan memulai diet ketogenik di rumah/TK/sekolah;
7. Menjelaskan fungsi gula, pemanis, minuman ringan, membaca label makanan, dan lain-lain;
8. Mengajarkan cara kontrol ketosis (mengecek keton dalam darah dan urine); dan
9. Memberitahu bahan makanan di luar rumah bila sedang bepergian, bila sedang menderita penyakit, dan saat menghubungi dokter.

PERHITUNGAN KALORI DIET KETOGENIK BERDASARKAN PROTOKOL JOHN HOPKINS HOSPITAL

Rasio Diet Ketogenik

Lemak pada diet ketogenik klasik menggunakan LCT (*Long Chain Trygliseride*) dengan rasio perbandingan 4:1 dan rasio 3:1. Rasio 3:1 sudah dapat menyebabkan ketosis dalam tubuh. Perhitungan kebutuhan kalori dan protein pada anak dengan diet ketogenik menggunakan tabel dari *recommended daily allowances* (RDA). Tabel 30 menunjukkan perhitungan kebutuhan nutrisi pada diet ketogenik 4:1 (Klepper *et al.*, 2006).

Menurut (Klepper *et al.*, 2006), perhitungan rasio 4:1 setara dengan 4 gram lemak : 1 gram (karbohidrat+protein), hitungan per unit nutrisi sebagai berikut:

- 1 gram lemak = 9 kalori (Kkal)
- 1 gram protein = 4 kalori (Kkal)
- 1 karbohidrat = 4 kalori (Kkal)

Tabel 30. Perhitungan kebutuhan nutrisi pada diet ketogenik 4:1

Perhitungan	Hasil	Kalori
Tahap 1	4g lemak x 9= 36 kalori + 1g (protein+karbohidrat) x 4 = 4 kalori	40 kalori
Tahap 2	kebutuhan kalori/hari : 40 kalori/unit	unit/hari
Tahap 3	unit/hari x 36 kalori lemak	kalori lemak/ hari
Tahap 4	kalori lemak/hari : 9 kalori/gram	gram lemak/hari
Tahap 5	Berat badan (Kg) x RDA protein	gram protein/ hari
Tahap 6	gram protein/ hari x 4 kalori/gram	kalori protein/ hari
Tahap 7	kebutuhan kalori/ hari - (kalori lemak/ hari + kalori protein/hari)	kalori karbohidrat
Tahap 8	kalori karbohidrat/hari : 4 kalori/gram	gram karbohidrat

Sumber: Klepper *et al.*, 2006

Contoh Perhitungan Kebutuhan Kalori Diet Ketogenik

Pasien anak laki-laki usia 4 tahun dengan berat badan (BB) 20 kg menggunakan diet ketogenik dengan rasio 4:1. Kebutuhan kalori per hari adalah: 20 kg BB × 100 kkal/kg/hari = 2000 kkal/hari. Kebutuhan protein per hari adalah 20 kg BB × 1 gram/kg BB = 20 gram/hari. Perhitungan dapat dilihat Tabel 31.

Jumlah dari tiap makanan harus diatur dengan ketat, bahkan jika perlu ditimbang, karena kesalahan kecil dalam mengukur jumlah makanan (atau jika anak mencuri makan biskuit atau kue yang mengandung gula,

Tabel 31. Contoh perhitungan kebutuhan nutrisi pada diet ketogenik 4:1

Perhitungan	Hasil	Kalori
Tahap 1	4 g lemak × 9 = 36 kalori + 40 kalori/ unit diet 1 g (protein+karbohidrat) × 4 = 4 kalori	50 unit diet ketogenik/hari
Tahap 2	2000 kkal/hari : 40 kalori/unit	50 unit diet ketogenik/hari
Lemak : Tahap 3	50 unit/hari x 36 kalori lemak	1800 kkal lemak/ hari
Tahap 4	1800kkal lemak/hari : 9 kalori/gram	200 gram lemak/hari
Protein : Tahap 5	20 kg × 1gram/kg	20 gram protein/ hari
Tahap 6	20 gram protein/hari × 4 kalori/gram	80 kalori protein/ hari
Karbohidrat: Tahap 7	2000 kkal/hari- (1800kkal lemak + 80 kkal protein/hari)	120 kkal karbohidrat/hari
Tahap 8	120 kkal karbohidrat/hari : 4 kkal/ gram	30 gram karbohidrat/hari

Sumber: Klepper *et al.*, 2006

atau bahkan obat atau pasta gigi) dapat merusak diet dan mungkin mengakibatkan serangan epilepsi (Klepper *et al.*, 2006).

INTERAKSI ANTARA DIET KETOGENIK DAN OBAT-OBAT LAIN

Tidak ada kontraindikasi mutlak pemberian obat tertentu pada anak yang sedang menjalani terapi diet ketogenik, namun perlu diperhatikan pada penggunaan obat atau suplemen yang mengandung gula atau karbohidrat karena akan memengaruhi kadar ketosis dalam tubuh. Steroid bersifat antiketogenik sehingga penggunaannya pada anak dengan diet ketogenik dapat menurunkan level ketosis dalam tubuh sehingga tidak disarankan penggunaannya selama terapi diet ketogenik (Wheless, 2004).

Penggunaan diuretik dapat memperberat keadaan dehidrasi dan asidosis pada terapi diet ketogenik. Penggunaan OAE seperti topiramid dan zonisamid memiliki efek samping asidosis sehingga dapat memperparah efek samping diet ketogenik. Interaksi antara obat antiepilepsi dan diet ketogenik belum banyak dikemukakan, belum ada literatur yang membahas tentang interaksi yang akan memengaruhi penyerapan obat di usus, malabsorpsi, dan dosis penyesuaian yang sebaiknya digunakan (Wheless, 2004).

Tabel 32. Contoh menu diet ketogenik dengan rasio 4:1 menggunakan Ketocal dengan kebutuhan kalori 1100

Ketocal®	(SHS)	Rasio 4:1			2000 kkal (1370 ml)
Gram	Bahan-bahan	P g	L g	KH g	Energi kkal
274	Ketocal® > vanilla< powder	42	200	8	2000
	Tambahkan air 1096 ml				
	Tepung biji Carob (opsional)				
Total		42	200	8	2000
		Abs.		Rel.	
Protein (P)		42 g		8%	
Lemak (L)		200 g		90%	
Karbohidrat (KH)		30 g		2%	

Sumber: Klepper *et al.*, 2006

Tabel 33. Contoh lain menu diet ketogenik

Shake		Ratio 4:1			2000 kkal
Gram	Bahan-bahan	P g	L g	KH g	Energi kkal
110	<i>Curd</i> 40% lemak	11	12	2	162
340	<i>Whipping cream</i> 30% lemak	7	105	10	1017
320	<i>Strawberry</i>	3	1	18	93
82	<i>Canola oil</i>	0	81	0	731
Pemanis (opsional)					
Total		20	200	30	2003
		Abs.		Rel.	
Protein (P)		20 g		4%	
Fat (F)		200 g		90%	
Karbohidrat (KH)		30 g		6%	

Sayuran	Sup (dihaluskan)	Rasio 4:1		2000 kkal	
Gram	Bahan-bahan	P g	L g	KH g	Energi kkal
85	Kentang	2	0	13	58
185	<i>Zucchini</i>	3	1	4	34
120	Keju terproses 50% lemak	12	36	10	410
110	<i>Whipping cream</i> 30% lemak	2	34	3	329
115	<i>Butter</i>	1	129	1	1169
Air					
Tepung biji Carob (opsional)					
Total		20	200	30	2000
		Abs.		Rel.	
Protein (P)		20 g		4%	
Lemak (L)		200 g		90%	
Karbohidrat (KH)		30 g		6%	

Sumber: Klepper *et al.*, 2006

MAINTAINANCE DIET KETOGENIK

Rumatan (*Maintenance*) diet ketogenik minimal selama 3 bulan untuk dapat menilai efektivitas mengontrol kejang. Konsensus menyarankan penggunaan diet ketogenik minimal selama 3,5 bulan (usia SD 2,2 bulan) sebelum menghentikannya. Data terbaru menunjukkan bahwa diet ketogenik bekerja pada 75% anak secara cepat dan efektif dalam 14 hari. Orang tua akan berkonsultasi untuk melanjutkan terapi diet ketogenik

walaupun efektivitasnya belum nampak dalam 3 bulan, jika tidak efektif maka diet ketogenik dapat dihentikan.

Pemberian dapat dihentikan jika:

- Terjadi kejang yang lebih buruk setelah beberapa hari pemberian diet ketogenik,
- Anak menolak untuk patuh pada jadwal menu yang ada,
- Pengasuh anak tidak mampu untuk menjalankan pengawasan terhadap anak, dan
- Efek samping yang tidak dapat diatasi (Kossoff *et al.*, 2009).

PENGAMATAN

Pemberian inisiasi lanjutan harus dilakukan dengan interval yang dekat sampai pasien dan perawat merasa nyaman dalam praktik pemberian dari diet ketogenik. Kontak hubungan telepon harus tersedia untuk pasien dan perawat. Pada keadaan terjadi ketosis, setelah ketosis kondisinya stabil, maka pasien dan perawat dapat melanjutkan diet ketogenik. Pertemuan dengan dokter harus dilakukan setidaknya setiap 3–6 bulan, namun dapat dilakukan lebih cepat bila anak memiliki risiko akibat nutrisi (Kossoff *et al.*, 2009).

Pengamatan dapat dilakukan melalui telepon setiap hari dan kunjungan ke klinik diet ketogenik. Pada saat pemberian diet ketogenik, ahli gizi akan meninjau kembali perhatian orang tua tentang pelaksanaan diet, dan membuat rencana menu selanjutnya untuk mempertahankan keadaan ketosis secara maksimal. Pada saat keluar dari rumah sakit setelah inisiasi diet ketogenik, orang tua diminta untuk mengamati efek terapi selama 6–8 minggu, biasanya diet ketogenik mulai efektif dalam waktu 1–2 minggu (Bergqvist *et al.*, 2008). Jika anak sudah mencapai keadaan ketosis maksimal (keton urine lebih dari 160 mg/dl) dan kejang tetap kambuh, maka ini disebabkan karena pemberian kalori yang mungkin berlebihan dengan manifestasi penambahan berat badan, hal itu dapat diatasi dengan mengurangi kalori total dan asupan karbohidrat dapat menurunkan jumlah kekambuhan kejang, namun jika anak tidak mencapai level maksimal ketosis, kemungkinan disebabkan karena minum obat yang mengandung gula sehingga komposisi diet lebih rendah dari 4:1 (Freeman *et al.*, 2007).

Orang tua dan anak pada bulan ke-3, ke-6, dan ke-12 setelah inisiasi diet ketogenik datang ke rumah sakit dengan membawa hasil pemeriksaan laboratorium meliputi kimia darah, darah lengkap, profil lemak saat puasa, urinalisis, rasio kalsium urin, kreatinin, data lengkap pertumbuhan tinggi badan, dan berat badan anak. Kadar serum albumin dan konsentrasi total protein diukur juga untuk mengetahui kecukupan protein. Data ini bermanfaat untuk memantau kemungkinan efek samping yang terjadi. Suplemen vitamin dan mineral juga diberikan untuk mencegah terjadinya defisiensi (Kossoff *et al.*, 2009).

Pada kunjungan ini, ahli nutrisi menilai kembali keberhasilan terapi dan kepatuhan orang tua dan anak. Berdasarkan data laboratorium, riwayat diet, serta jumlah frekuensi kekambuhan kejang, maka dapat di diskusikan kembali rancangan menu dan dosis OAE yang disesuaikan (Tabel 32) (Freeman *et al.*, 2007).

TERMINASI DIET KETOGENIK

Penghentian diet harus dilakukan secara bertahap dengan mengurangi rasio ketogenik setiap minggu. Pada minggu pertama dengan rasio 4:1, maka minggu kedua dengan rasio 3:1, dan pada minggu ketiga dengan

Tabel 34. Protokol monitoring nutrisi

Resiko nutrisi	Efek klinis	Metode monitoring
Defisit energi	Penurunan berat badan; gangguan pertumbuhan	Antropometri (berat, tinggi, ketebalan lemak kulit); pengukuran <i>resting metabolic rate</i>
Defisit protein	Pengurangan massa otot, gangguan metabolisme tulang	Lingkar lengan otot, protein plasma (albumin, pre-albumin, transferin)
Kelebihan lemak (lemak jenuh) Defisit kalsium	Artherosklerosis Osteopenia dan osteoporosis	Plasma lipid profile <i>Dual X-ray energy absorptiometry</i> , marker metabolisme tulang
Defisit selenium dan kalium	Komplikasi jantung	<i>Whole blood</i> atau <i>serum levels</i>
Defisit vitamin larut air	Dermatitis, anemia, gejala neurologis	Plasma dan <i>urine levels</i> , hitung darah

Sumber: Freeman *et al.*, 2007

rasio 2:1 sampai keadaan ketosis dalam tubuh menghilang. Saat tahap rasio ketogenik 1:1 dapat diberikan karbohidrat 2 kali lipat seperti sayuran dan buah-buahan, setelah 2–3 hari dapat diberikan menu yang mengandung cukup karbohidrat seperti nasi, kentang, pasta, puding, dan pada saat yang sama mulai mengurangi komposisi makanan yang mengandung lemak (Kossoff *et al.*, 2009).

Penurunan Bertahap Diet Ketogenik Setelah Sukses Terapi

Diet ketogenik yang menghasilkan perbaikan, maka dapat dihentikan setelah 2 tahun pada anak yang kejangnya berkurang > 50% dan setelah 6–12 tahun dapat mengontrol kejang > 90%. Pada anak, biasanya diet ketogenik tetap diberikan dengan rasio 4:1 selama 2 tahun karena dengan rasio ini efek ketosis dalam tubuh dapat dipertahankan. Diet ketogenik dihentikan secara bertahap dengan mengurangi rasio ketogenik setiap 3-6 bulan sampai ketosis dalam tubuh hilang. Kadar keton diukur setiap mengurangi rasio diet ketogenik. Pemberian karbohidrat dapat secara bertahap seperti roti, pasta, nasi, sereal, dan produk makanan lainnya sampai ketosis dalam tubuh hilang. Pemberian susu tidak disarankan karena setelah periode yang lama tidak ada stimulasi laktase pada usus. Penghentian diet ketogenik setelah 2 tahun menggunakan prinsip yang sama dengan penghentian OAE yaitu selama 2 tahun setelah anak bebas kejang, maka OAE dapat dikurangi dan kejang dapat dikontrol kemudian diet ketogenik dapat dilanjutkan. Penurunan dosis OAE (selama inisiasi diet atau setelah 1 bulan) aman dan dapat ditoleransi (Kossoff *et al.*, 2009).

Tetap Melanjutkan Diet Ketogenik

Beberapa orang tua memutuskan untuk melanjutkan pemberian diet ketogenik lebih dari 6 bulan walaupun efeknya belum tampak. Penghentian diet ketogenik tergantung keputusan orang tua dan anak (Kossoff *et al.*, 2009).

Waktu untuk Menghentikan Diet Ketogenik

Menurut *The International Consensus*, diet ketogenik sebaiknya dihentikan setelah pemberian selama 2–3 bulan. Namun penelitian Wordena (2011) menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada

kelompok dengan penghentian diet ketogenik < 1 minggu, antara 1-6 minggu, dan > 6 minggu, tidak ada perbedaan signifikan insiden bangkitan kejang antara kelompok dan tidak ada risiko peningkatan kejadian kejang pada penghentian diet ketogenik lebih cepat (Worden *et al.*, 2011).

TIPS UNTUK ORANG TUA

- Proses puasa awal jangan terlalu dikawatirkan, kebanyakan anak dapat menerima kondisi ini
- Menyiapkan makanan ketogenik sebagai kebiasaan rutin
- Melibatkan anak dalam proses pembuatan diet ketokenik, seperti menimbang makanannya dan penyajiannya
- Anak mungkin akan merasa lapar dan mungkin akan mencuri makan. Porsi makanan diatur untuk mengurangi kelaparan
- Atur penyajiannya, misalkan dengan menggunakan piring berukuran kecil agar makanan terlihat banyak
- Jika anak suka makanan penutup (misalkan puding dan es krim), simpan dalam kulkas.
- Puding dan es krim harus dihitung kalorinya yang sudah termasuk dalam kalori makanan
- Sayur rebus mempunyai nilai nutrisi yang baik
- Sajikan makanan dalam bentuk yang menarik
- Menanyakan pada anak, apakah makanan keto favoritnya dan jadikan itu makanan spesial
- Memuji anak anda karena kerja samanya
- Jumlah konsumsi cairan sangat dibatasi dan berkonsultasi dengan dokter, apa yang harus dilakukan jika cuaca panas dan anak lebih berkeringat daripada biasanya (Worden *et al.*, 2011).

EFEK SAMPING DAN MASALAH DIET KETOGENIK

Efek samping pemberian diet ketogenik jarang menyebabkan kecacatan dan kematian karena dapat diprediksi, dapat dicegah, dan dapat diobati, walaupun demikian diet ketogenik merupakan salah satu terapi medis yang memiliki komplikasi serius, sehingga pemberian penjelasan kepada keluarga pada awal memulai terapi ini harus dijelaskan bahwa diet ketogenik memiliki efek samping. Efek samping ini sifatnya sementara dan mudah diatasi tanpa harus menghentikan pemberian diet ketogenik (Kang *et al.*, 2004).

Terdapat 54 *Systematic review* yang dilakukan oleh Keene (2006) pada 14 penelitian menunjukkan efek samping yang dapat terjadi selama pemberian diet ketogenik dapat dilihat pada Tabel 35.

EFEK SAMPING JANGKA PENDEK

Efek samping yang segera terjadi pada awal inisiasi diet ketogenik yaitu asidosis, hipoglikemi, gangguan saluran pencernaan, konstipasi, dehidrasi, dan letargi. Efek samping ini sifatnya sementara dan mudah diatasi tanpa harus menghentikan pemberian diet ketogenik. Efek samping dapat dikurangi jika pasien tidak puasa pada awal pemberian diet (Kang *et al.*, 2004).

Berikut ini hal yang harus dilakukan jika terjadi efek samping ketika pemberian diet ketogenik:

Tabel 35. Efek samping diet ketogenik

	No. of patients (%)		
	Early onset	Late onset	Early and late onset
<i>Dehydration</i>	60 (46.5)		
<i>Gastrointestinal discomfort</i>	50 (38,7)	36 (27.9)	13 (10.1)
<i>Infectious disease</i>	12 (9.3)	27 (20.9)	5 (3.9)
<i>Lipoid Aspiration Pneumonia</i>	3 (2.3)	6 (4.7)	1 (0.8)
<i>Lipid profiles</i>			
• <i>Hypertriglyceridemia</i>	35 (27,1)	26 (20,2)	15 (11,6)
• <i>Hypercholesterolemia</i>	19 (14,7)	25 (19.4)	3 (2.3)
• <i>Hypo HDLd cholesterolemia</i>	5 (3.9)	1 (0.8)	-
<i>Hyperuricemia</i>	34 (26.4)	10 (7.8)	-
<i>Symptomatic hypoglycemia</i>	9 (7.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
<i>Hypoproteinemia</i>	7 (5.4)	5 (3.9)	-
<i>Hypomanganesemia</i>	6 (4.7)	14 (10.9)	1 (0.8)
<i>Repeated hyponatremia</i>	6 (4.7)	-	-
<i>Hepatitis</i>	3 (2.3)	7 (5.4)	-
<i>Acute pancreatitis</i>	1 (0.8)	-	-
<i>Persistent Metabolic Acidosis</i>	1 (0.8)	-	-
<i>Osteopenia</i>			19 (14.7)
<i>Renal stone</i>			4 (3.1)
<i>Hydronephrosis</i>			1 (0.8)
<i>Iron-deficiency anemia</i>			2 (1.6)
<i>Secondary hypocarnitinemia</i>			2 (1.6)
<i>Cardiomyopathy</i>			1 (0.8)

Sumber: (Keene, 2006)

Hipoglikemia

Risiko terjadi hipoglikemi cenderung tinggi selama fase inisiasi diet. Penerapan puasa dapat meningkatkan risiko hipoglikemi. Pemeriksaan keton harus dikerjakan untuk mencegah kejadian hipoglikemia dan bisa menjelaskan bahwa pasien anak tersebut normal secara neurologis, jika gula darah > 30 mg/dl atau hipoglikemi berat, atau terjadi hipoglikemi simptomatis (< 40 mg/dl) dengan letargi, mual, kejang, diaphoresis (berkeringat) dan gemeteran, berikan karbohidrat oral berupa jus 10-20 ml atau *dextrose* (infuse D5 hingga kadar gula dalam darah kembali normal (50–70 mg/dl), jika hipoglikemi menjadi masalah yang persisten, rasio diet dapat diturunkan (Masino, 2017).

Ketosis Meningkat

Periksa gas darah untuk mengetahui level ketosis, jika pH normal, teruskan diet ketogenik, jika pH turun bisa terjadi asidosis non-kompensasi, segera turunkan rasio diet ketogenik atau bisa diberikan tambahan karbohidrat oral, jika ketosis meningkat, pH turun, dan timbul gejala muntah, diare, maka segera hentikan puasa, dan bila gejala tadi tidak ada, boleh kembali diberikan diet ketogenik tanpa puasa (Masino, 2017).

Ketosis Menurun

Periksa kembali konsumsi sehari-hari, obat-obatan, makanan minuman dan lain-lain, disarankan untuk meningkatkan rasio diet ketogenik (Masino, 2017).

Mual/Muntah

Mual dan muntah terjadi karena banyaknya keton dalam darah, sementara tubuh dalam fase transisi karena perubahan pola diet, sehingga memengaruhi perubahan metabolisme, jika mual muntah sangat parah, pertimbangkan pemberian hidrasi melalui i.v. atau enteral (Masino, 2017).

Periksa gas darah, jika pH turun karena terjadi ketosis (asidosis non-kompensasi), jika kadar keton rendah, periksakan kadar glukosa darah, jika keton tinggi, kurangi rasio atau berikan karbohidrat oral. Dalam beberapa kasus dengan gejala muntah pemberian diet padat dapat ditoleransi lebih baik dan memungkinkan diet ketogenik tetap dilanjutkan, hal ini yang menjadi dasar dalam memberikan perubahan dari diet cair ke diet padat pada anak dengan muntah (Klepper *et al.*, 2006).

Keluarga dan kerabat harus memantau kejadian mual-muntah sehingga dapat diberikan penanganan yang tepat. Pada pasien yang tidak dapat menerima asupan adekuat karena mual-muntah atau letargi, pemberian cairan intravena diperlukan (Masino, 2017).

Mengantuk/Sedasi

Mengantuk biasanya bersifat transien, akan hilang dalam waktu 1-2 minggu. Periksa dan monitor kadar ketosis, kadar glukosa darah, dan obat-obatan (fenobarbital, benzodiazepin) (Klepper *et al.*, 2006).

Gejala Neurologis (Kejang Meningkat, Tidak Respons)

Periksa parameter darah untuk kadar ketosis, hipoglikemia, atau asidosis non-compensated, jika tidak ada respons, hentikan pemberian diet ketogenik dengan pemberian glukosa oral atau i.v. dan periksakan sampel darah/urine dan sampel *blood spot* kering secara berkala untuk analisis metabolik lebih lanjut, jika kejang berakhir lebih dari 3 menit, berikan diazepam 5-10 mg melalui dubur / i.v. (Klepper *et al.*, 2006).

EFEK JANGKA PANJANG DIET KETOGENIK

Melakukan diet ketogenik dalam jangka panjang dapat menimbulkan efek yang lebih buruk jika orang yang melakukan diet tersebut tidak mengalami perubahan yang signifikan, akan timbul masalah kekurangan zat nutrisi pada metabolisme tubuh dalam jangka waktu yang panjang, hal ini karena pada epilepsi sebenarnya melakukan diet ketogenik dapat membutuhkan waktu lebih lama dan diet ketogenik adalah salah satu metode penanganan epilepsi yang paling lama, ketika tubuh berada dalam kondisi kekurangan gizi dalam jangka waktu yang panjang maka tubuh akan menghasilkan keton, suatu produk yang tercipta karena proses pembakaran lemak (Kwiterovich *et al.*, 2003).

Dislipidemia

Diet ini menggunakan lemak sebagai sumber energinya maka secara tidak langsung meningkatkan kadar lemak dalam darah, sehingga kolesterol juga meningkat, meski demikian belum diketahui efek jangka panjangnya apakah akan berpengaruh pada kesehatan jantung atau tidak.

Penelitian oleh Kwiterovich *et al.* (2003) menunjukkan bahwa terjadi peningkatan secara signifikan *very low density lipoprotein* (VLDL) dan *low density lipoprotein* (LDL), dan penurunan *high density lipoprotein* (HDL) pada 141 anak yang telah menggunakan diet ketogenik selama 2 tahun. Perubahan profil lipid ini belum jelas dapat menyebabkan aterosklerosis kronik atau tidak. Penelitian ini menunjukkan bahwa kolesterol meningkat sebesar 30% tetapi kemudian stabil setelah 2 tahun.

Penelitian oleh Groesbeck *et al.* (2006) menunjukkan bahwa penggunaan diet ketogenik lebih dari 6 tahun justru mengembalikan profil

lipid ke nilai normal. Efek samping diet ketogenik pada profil lemak jarang diketahui karena sebagian besar pasien menggunakan diet ketogenik selama 2 tahun dan setelah itu kembali mengonsumsi diet normal.

Penanganan:

- menurunkan rasio diet
- meningkatkan persentase PUFA
- penjelasan kepada orang tua jika hasil laboratorium cenderung naik dan cenderung menimbulkan efek samping dipertimbangkan untuk dihentikan.

Gangguan pada Pembuluh Darah

Penelitian yang dilakukan oleh Coppola (2014) pada 23 anak yang diberi diet ketogenik dan 20 anak yang tidak diberi diet ketogenik menunjukkan bahwa kelompok yang diberi diet ketogenik mengalami kekakuan/ elastisitas arteri lebih tinggi, kadar kolesterol lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0.001$).

Penelitian lain oleh kapetanakis *et al.* (2014) pada 26 anak setelah 1 tahun menerima diet ketogenik dan 13 anak setelah 2 tahun diet ketogenik menunjukkan penurunan bertahap pada elastisitas arteri carotis dan peningkatan LDL, apoB, rasio TC : LDL, rasio LDL : HDL pada anak yang telah menerima diet ketogenik selama 3 bulan dan 12 bulan, kondisi ini tidak terjadi secara signifikan pada anak yang menerima diet ketogenik selama 24 bulan. Perubahan profil lemak, apoB, fungsi arteri terjadi pada tahun pertama diet ketogenik, bersifat *reversible*, dan tidak *reversible* setelah menerima diet ketogenik lebih dari 24 bulan.

Gangguan Pertumbuhan Tinggi dan Berat Badan

Anak dengan diet ketogenik harus dimonitor ketat pemberian protein dan parameter pertumbuhannya, karena magnesium, kalsium, dan asam amino ditekan sedemikian rupa dalam diet ketogenik, hal ini menyebabkan tulang dan pertumbuhan seseorang akan terganggu, selain mengganggu pertumbuhan, juga dapat meningkatkan risiko terjadi patah tulang, sehingga para ahli merekomendasikan para penggunaannya untuk mengonsumsi suplemen kalsium, magnesium, dan asam amino. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa efek diet ketogenik

klasik dan MCT tidak berpengaruh pada pertumbuhan linier tetapi berat badan menurun pada kedua jenis diet tersebut. Groesbeck *et al.* (2006) menunjukkan bahwa gangguan pertumbuhan terjadi pada anak yang menggunakan diet ketogenik lebih dari 6 tahun, di mana semua anak memiliki tinggi dan berat badan di bawah persentil 10.

Penelitian retrospektif oleh Kim *et al.* (2013) pada 20 anak laki dan 20 anak perempuan menunjukkan bahwa terjadi pengurangan signifikan pada tinggi dan berat badan setelah 2 tahun penggunaan diet ketogenik. Namun setelah 1 tahun dihentikan terjadi tumbuh kejar yang signifikan.

Olmez *et al.* (2013) melaporkan bahwa 3 pasien mengalami kenaikan berat badan setelah menjalani fase inisiasi diet ketogenik. Penambahan berat badan merupakan hal yang jarang terjadi pada penggunaan diet ketogenik. Diet ketogenik dapat menurunkan laju metabolisme tubuh dan menambah berat badan tetapi mekanismenya belum jelas.

Efek pada status nutrisi dan *resting energy expenditure* (REE) yang ditunjukkan oleh penelitian oleh Tagliabue *et al.* (2012) pada 18 pasien yang mendapat diet ketogenik selama 6 bulan menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan pada tinggi badan dan berat badan, BMI z-scores, dan REE sebelum dan setelah 6 bulan pemberian diet ketogenik, tetapi *respiratory quotient* menurun secara signifikan ($p < 0.001$), dan oksidasi lemak meningkat signifikan ($p < 0.001$). Penanganan: perlu dihitung ulang angka kecukupan gizi dan pemberian suplemen untuk asam amino dan kalsium yang adekuat.

Kepadatan Tulang

Penelitian Bergqvist *et al.* (2008) menunjukkan bahwa pemberian diet ketogenik klasik pada 25 anak selama 15 bulan menurunkan kepadatan tulang, tinggi badan, dan *body mass index* dibandingkan dengan 847 anak pada kelompok kontrol. Kondisi ini dapat menyebabkan demineralisasi tulang dan mudah fraktur, monitoring kalsium dan tingkat PTH dalam darah, dan asupan kalsium yang adekuat.

Penanganan: cek BMD (*bone mass density*), berikan suplementasi kalsium serta vitamin D dan C.

Batu Ginjal

Data tercatat 3-7% anak yang menjalankan diet ketogenik bermasalah dengan batu ginjal. Pembentukan batu ginjal dapat disebabkan oleh kadar asam urat yang tinggi (Kossoff *et al.*, 2009).

Asam urat memicu terbentuknya kristal asam urat dalam air seni penderita dan berubah menjadi batu ginjal, oleh sebab itu para ahli menyarankan agar para pengguna metode ini selalu memperhatikan asupan cairan harian mereka. Pembentukan batu ginjal merupakan komplikasi dari keadaan asidosis kronik, asidifikasi urin, hiperkalsiuria, dan hipositraturia.

Risiko batu ginjal akan meningkat jika diet ketogenik diberikan bersamaan dengan obat anti-kejang yang menghambat karbonik anhidrase (Topiramate dan Zonisamid), tetapi penelitian oleh Kossoff *et al.* (2003) menunjukkan bahwa penggunaan diet ketogenik bersamaan dengan obat antikejang penghambat karbonik anhidrase tidak meningkatkan risiko terjadinya batu ginjal.

Penanganan:

- hindari restriksi cairan
- alkalinasi urin (kalium sitrat): 2 mg/kg/ hari dibagi menjadi dua kali per hari, secara retrospektif terbukti menunjukkan penurunan risiko terjadinya batu ginjal 3-fold, dan di John Hopkins Hospital sudah mulai diterapkan pada setiap anak yang mulai menggunakan terapi diet ketogenik
- *lithotripsy* (jarang diperlukan)
- segera menghentikan *carbonic anhydrase inhibitor* (misal: topiramate, sultiam, cetazolamide) jika ada batu ginjal.

Pemanjangan Interval PR dan QT

Penelitian Bergqvist *et al.* (2003) menunjukkan bahwa pemberian diet ketogenik menimbulkan efek samping pada jantung yakni pemanjangan interval QT, namun berbeda dalam penelitian oleh Shama dan Gulati (2014) pada 27 anak usia 6 bulan sampai 5 tahun yang diberi diet ketogenik klasik tanpa didahului puasa dan diberi suplemen kalsium dan selenium oral menunjukkan bahwa pemeriksaan EKG pada 1, 3, 6, 12 bulan membuktikan tidak ada perubahan signifikan pada interval QT serta tidak ada perubahan

segmen ST dan disritmia, tidak ada pasien yang mengalami pemanjangan interval QT selama penelitian berlangsung (Sharma dan Gulati, 2012).

Defisiensi Biotin

Biotin adalah vitamin yang larut dalam air, bekerja sebagai ko-faktor beberapa proses karboksilase. Formula diet ketogenik di Jepang dikenal dengan nama ketone formula yang tidak mengandung cukup biotin sehingga defisiensi biotin dapat terjadi. Penelitian Yuasa *et al.* (2013) menunjukkan terjadi tanda defisiensi biotin yaitu rambut rontok dan dermatitis jika diet ketogenik tidak disuplementasi dengan biotin. Penelitian ini membuktikan bahwa diet ketogenik meningkatkan bioavailabilitas dan konsumsi biotin sehingga meningkatkan produksi energi melalui proses glukoneogenesis dan metabolisme asam amino yang menyebabkan penurunan biotin. Penanganan: pemberian suplemen biotin pada anak yang mengonsumsi diet ketogenik sangat penting.

Konstipasi

Konstipasi umum terjadi dan dialami oleh lebih dari 65% pelaku diet ketogenik, karena metode diet ini rendah akan serat maka kemungkinan besar penggunaannya akan mengalami kesulitan dalam buang air besar, oleh sebab itu dokter pada umumnya memberikan pencahar untuk pasiennya agar pasien tidak lagi mengalami kesulitan saat buang air besar (Masino, 2017).

Konstipasi adalah kondisi kesulitan buang air besar secara teratur, tidak benar-benar tuntas, atau tidak sama sekali. Seseorang dianggap mengalami konstipasi bila buang air besar kurang dari 3 kali dalam seminggu (Masino, 2017).

Penanganan:

- memperbanyak kandungan serat pada diet ketogenik
- menambahkan lemak MCT ke dalam diet atau minyak mineral
- menaikkan intake cairan/hidrasi
- pencahar seperti polietilen glikol atau gliserin suppositoria (Masino, 2017).

INTERAKSI ANTARA OBAT ANTIEPILEPSI (OAE) DAN DIET KETOGENIK

Penelitian oleh Lyczkowski (2005), menunjukkan bahwa asam valproat sebagai OAE dapat menurunkan level ketosis. Asam valproat secara klinis tidak merusak kemampuan diet ketogenik mencapai level ketosis maupun merubah efikasi dan efek samping diet ketogenik. OAE tetap dilanjutkan selama periode puasa dengan dosis yang sesuai dengan sebelumnya kecuali fenobarbital karena kadarnya dalam darah pada keadaan ketosis dapat meningkat sehingga dosis fenobarbital biasa dikurangi 30% (Lyczkowski *et al.*, 2005).

PERBANDINGAN PUASA DAN TIDAK PUASA PADA FASE INISIASI

Fase inisiasi dapat dilakukan tanpa puasa, namun diet ketogenik yang diawali puasa akan mempercepat fase inisiasi dan mencapai ketosis dalam tubuh. Efektivitas diet ketogenik dapat lebih cepat (rata-rata 14 hari, $p < 0.01$) pada anak yang puasa terlebih dahulu, tetapi tidak ada pengaruh puasa terhadap efektivitas penurunan kejang dalam jangka panjang (Henderson *et al.*, 2006).

MONITOR TERHADAP EFEK SAMPING PADA FASE INISIASI

Selama fase inisiasi, anak dipantau ketat kemungkinan timbulnya efek samping yang terjadi. Kadar gula darah diukur setiap 2 jam untuk bayi dan setiap 4-6 jam untuk anak yang lebih besar. Gejala hipoglikemi seperti pusing, lemah, dan mual juga dipantau, di mana lebih rentan terjadi pada anak yang aktif, usia lebih muda, dan kurus, jika kadar glukosa di bawah 50 mg/dL, anak diberikan 15-30 mL jus apel selama 30-60 menit, namun jika anak menolak untuk minum melalui mulut, maka dapat diberikan glukosa bolus intravena 0,25 mg/kgBB, sedangkan jika keadaan hipoglikemi sudah diterapi tetapi tidak teratasi, kemungkinan terjadi ketosis yang berlebihan (Kang *et al.*, 2004).

Ketosis diukur dengan menggunakan stik urine, di mana ketosis tampak pada urine jika kadar glukosa darah di bawah 70 mg/dL. Ketosis yang berlebihan dapat memberikan gejala anak tampak lemah, mual, muntah, dan pernapasan kussmaul, maka keadaan ini dapat menyebabkan anak koma bahkan kematian jika ketosis berlebihan tidak diatasi (Freeman *et al.*, 2007).

Perlu dilakukan pemantauan terhadap status hidrasi selama inisiasi diet ketogenik, dapat diberikan cairan terapi yang bebas kalori. Pemeriksaan fisik terhadap anak dilakukan tiap 8 jam sampai kondisi stabil dan sudah dapat menerima diet dengan baik. Berat badan anak juga diukur tiap hari dan ketika di rumah. Anak-anak biasanya mengalami penurunan berat badan pada awal diet (Wheless, 2004).

KEAMANAN DIET KETOGENIK

Bagi sebagian orang, mungkin sudah tidak asing lagi mendengar tentang diet ketogenik. Diet tinggi lemak dan sangat rendah karbohidrat ini biasanya diberikan kepada penderita epilepsi dan penyakit tertentu. Metode diet ketogenik juga diadopsi untuk program pemangkasan lemak tubuh dan penurunan berat badan di industri kebugaran, bahkan popularitas metode diet ini semakin tinggi karena ikut diterapkan oleh artis-artis internasional ternama (Klepper *et al.*, 2006)

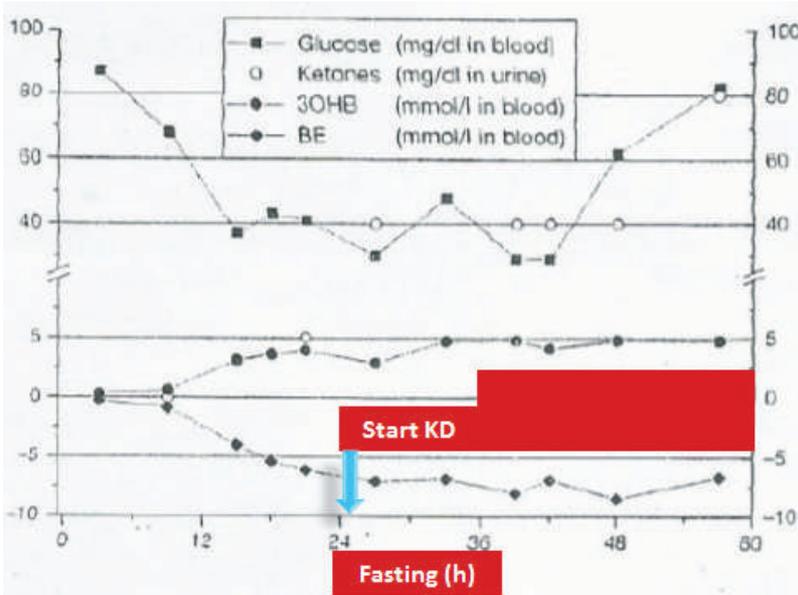
PERALATAN

Peralatan untuk menentukan keton saat bedside harus tersedia. Paling sering digunakan adalah stik untuk keton urine dan perangkat lain saat *bedsite* untuk glukosa darah dan 3-OH direncanakan untuk penderita diabetes (misalnya Presisi Xceed oleh Abbott) (Klepper *et al.*, 2006).

MASALAH DALAM PENGGUNAAN DIET KETOGENIK

Periode kritis saat pertama memberikan diet ketogenik adalah perpanjangan puasa sebelum ketosis terjadi (12-48 setelah pasien menjalani rawat inap, lihat Gambar 20).

Masalah penting dari diet ketogenik adalah penurunan energi pada saat melaksanakan diet tersebut. Walaupun keton mengambil peran glukosa sebagai energi, namun tidak mudah mengganti sumber energi yang biasanya dihasilkan dari glukosa. Tubuh membutuhkan waktu untuk menyesuaikan diri dengan energi baru sebagai pengganti dalam operasional fungsi otak dengan menggunakan energi dari keton, pada awalnya individu akan mengalami kelelahan, kebingungan, dan sakit kepala (Masino, 2017).



Gambar 20.

Arah glukosa, 3-OHB, dan kelebihan basa (BE, *Base Excess*) dalam darah dan keton urine selama periode inisiasi puasa
(Sumber: Klepper *et al.*, 2006)

Catatan:

Cek gula darah, keton darah, dan gas darah setiap saat *bedside*

Keton tidak dapat bekerja sama dengan vitamin dan mineral dalam mengatasi kurangnya energi yang dibutuhkan dalam menjalankan metabolisme tubuh dan otak, dan mekanisme kerja sama keton dengan vitamin dan mineral untuk menjalankan fungsional otak masih belum jelas. Anak dengan epilepsi dan kejang yang tidak membaik karena adanya lesi fokal di otak disarankan untuk menjalani operasi daripada terapi dengan diet ketogenik.

Penggunaan diet ketogenik mengalami beberapa hambatan di beberapa negara. Pada beberapa negara juga sulit ditemukan obat-obatan atau suplemen makanan yang bebas gula sebagai suplemen vitamin pada pasien dengan diet ketogenik. Di beberapa negara yang sedang berkembang, harga diet ketogenik cukup mahal karena bahan makanan

yang mengandung susu dan daging lebih mahal dibandingkan harga beras, buah, dan sayuran. Adanya modified Atkins diet dapat memberikan solusi karena komposisi dietnya lebih murah, mudah dalam penyajiannya, dan tidak membutuhkan pengawasan ketat ahli nutrisi (Kossoff *et al.*, 2009).

Pada beberapa penelitian, komposisi normal diet orang India dan Asia adalah rendah lemak, tinggi karbohidrat sehingga memiliki rasio diet ketogenik yang rendah yakni 1:1. Pada orang Amerika dan Eropa memiliki rasio diet 4:1 atau 3:1 untuk komposisi lemak dibandingkan dengan protein dan karbohidrat. Meskipun pada orang Asia dan India memiliki rasio diet 1:1, komposisi ini tetap dapat berfungsi sebagai diet ketogenik (Kossoff *et al.*, 2009).

EFIKASI DIET KETOGENIK

Penggunaan diet ketogenik untuk epilepsi intraktabel sudah sejak lama dan didukung dengan publikasi ilmiah tentang efektivitas diet ketogenik. Banyak data penelitian yang dilakukan pada hewan coba dan manusia yang menunjukkan bahwa dengan mengatur metabolisme dapat mengontrol kejang dalam jangka pendek dan jangka panjang. Pada beberapa penelitian juga disebutkan bahwa diet ketogenik dapat mengendalikan progresifitas penyakit dan dapat berfungsi sebagai neuroprotektif (Henderson *et al.*, 2006).

EFIKASI JANGKA PENDEK UNTUK MENGONTROL KEJANG

Diet ketogenik telah diteliti keefektifannya untuk mengontrol kejang pertama kali pada hewan coba. *Keton body* telah diteliti dan memiliki keefektifan dalam mengontrol kejang. Penelitian Likhodii *et al.* (2003) menunjukkan *acetone* dan ACA dapat menghambat aktivitas kejang yang disebabkan oleh *electroshock* dan *pentylenetetrazole* pada tikus. Thio *et al.* (2006) menyatakan ACA tidak memiliki efek pada transmisi sinaps secara *in-vivo* dan pemberian BHB, walaupun dengan dosis yang besar tidak akan memengaruhi transmisi sinap pada hipokampus tikus, tidak memengaruhi reseptor GABA, reseptor ionotropik glutamat, dan *sodium ion channel*.

Penelitian ini menunjukkan efek jangka pendek ACA dan *acetone* secara *in-vivo*, tidak ada penelitian yang menjelaskan tentang efek BHB sebagai antikejang. Pada penelitian yang dilakukan secara *in-vitro* mendukung pernyataan tersebut bahwa BHB (*β -Hydroxybutyrate*) tidak memiliki efek antikejang, walaupun diet ketogenik 4:1 dan 6:1 memiliki efikasi pada hewan coba, tetapi hasil penelitian ini memiliki faktor perancu

karena tidak ada kontrol terhadap jumlah konsumsi vitamin, mineral, dan antioksidan (Thio *et al.*, 2006).

Penelitian oleh Kossoff menunjukkan bahwa diet ketogenik memiliki onset kerja cepat sebagai anti-kejang, di mana intensitas kejang berkurang setelah pemberian diet ketogenik selama 5 hari. Anak yang dipuaskan memiliki onset lebih cepat yakni rata-rata 9 hari lebih cepat, hal yang sama juga ditunjukkan oleh penelitian yang dilakukan oleh Freeman (2007), yakni kejang akan berkurang setelah pemberian diet ketogenik dengan 2 periode puasa (Kossoff *et al.*, 2009).

Modified Atkins diet juga memiliki efek anti-kejang yang bekerja dengan sangat cepat, kejang akan terkontrol dalam 14 hari setelah pemberian diet pada anak dan orang dewasa. Penelitian pada *low glycemic index diet* juga menunjukkan efek kerja yang cepat (Neal, 2012).

Penelitian prospektif yang dilakukan oleh Freeman (2007) pada 106 anak dengan terapi diet ketogenik selama 6 bulan di Johns Hopkins Hospital menunjukkan bahwa > 50% kejang berkurang pada 51% anak, dan > 90% kejang berkurang pada 32% anak. Efektivitas diet ketogenik berkurang pada anak berusia lebih dari 8 tahun (Freeman *et al.*, 2007).

Pada tahun 2006, Henderson *et al.* melakukan studi meta analisis terhadap beberapa penelitian retrospektif dan prospektif tentang efikasi jangka pendek diet ketogenik. Henderson menjelaskan bahwa 50% kejang berkurang pada 50% anak dan > 90% kejang berkurang pada 20% anak setelah pemberian diet ketogenik selama 6 bulan.

Tabel 36. Meta-analisis beberapa penelitian efikasi diet ketogenik pada epilepsi intraktabel

Study	Year	N*	Number (%) Achieving Success on Diet		QR (95% CI)	No, Seizure Free, n/N (%)	> 90% Reduction n/N (%)
			Adherers, n/N (%) ¹	Dropouts, n/N (%) ²			
Hopkins and Lynch ⁷	1970	34	8/19 (42)	2/15 (13)	3.16 (0.58–17.13)	3/19 (16)	NR
Vining <i>et al</i> ¹⁰	1998	51	20/24 (83)	5/23 (22)	3.83 (1.23–11.92)	5/24 (21)	11/24 (46)
Freeman <i>et al</i> ¹¹	1998	150	75/83 (90)	19/65 (29)	3.09 (1.70–5.63)	11/83 (13)	NR
Kankirawatana <i>et al</i> ¹³	2001	35	10/12 (83)	2/10 (20)	4.17 (0.74–23.61)	3/12 (25)	8/12 (67)
Vining <i>et al</i> ¹⁵	2002	237	115/135 (85)	57/99 (58)	1.48 (0.98–2.23)	34/135 (25)	71/135 (53)
Coppola <i>et al</i> ¹⁶	2002	56	4/5 (80)	4/51 (8)	10.20 (1.93–2.23)	0/5 (0)	NR
Trauner ¹⁷	1985	17	7/9 (78)	3/8 (38)	2.07 (0.40–10.84)	5/9 (56)	NR
Maydell <i>et al</i> ²⁰	2001	143	54/64 (84)	22/64 (34)	2.45 (1.34–4.49)	23/64 (36)	38/64 (59)
Hassan <i>et al</i> ¹⁸	1999	52	7/7 (100)	28/44 (64)	1.57 (0.50–4.96)	NR	NR
Kossoff <i>et al</i> ²⁴	2002	23	13/13 (100)	8/10 (80)	1.25 (0.37–4.18)	3/13 (23)	6/13 (46)
Mady <i>et al</i> ²⁵	2003	45	13/20 (65)	6/25 (24)	2.71 (0.87–8.40)	NR	6/20 (30)

Sumber: Henderson *et al.*, 2006

Semua penelitian ini tidak menggunakan kelompok kontrol, tetapi hasil penelitian menunjukkan adanya efikasi diet ketogenik jangka pendek. Hasil penelitian dapat dilihat pada Tabel 36 (Thio *et al.*, 2006).

Setelah tahun 2006, baru dilakukan beberapa penelitian tentang efikasi jangka pendek diet ketogenik dengan memakai kelompok kontrol. Pada penelitian yang dilakukan oleh Neal (2008) menunjukkan bahwa kejang berkurang > 50% pada 38% anak dibandingkan pada kelompok kontrol di mana kejang hanya berkurang 6% (Neal, 2012).

Modified Atkins diet dan low glycemc index baru beberapa tahun digunakan secara klinis dan bukti penelitian tentang efektivitas diet ini belum ada. Penelitian yang berkaitan dengan diet ini terbatas sampai waktu 6 bulan dan membahas hanya efikasi jangka pendek, hasil penelitian menunjukkan bahwa diet ini memiliki efikasi yang sama dengan diet ketogenik klasik. Kossoff (2006) melakukan penelitian pertama dengan Modified Atkins diet. Penelitian ini dilakukan pada anak usia 3 sampai 16 tahun, dengan sampel 20 anak, didapatkan 13 (65%) anak tersebut mengalami pengurangan kejang sebesar > 50%, 7 anak mengalami pengurangan > 90% kejang, 20% anak bebas kejang, dan 9 dari 20 anak berhasil mengurangi penggunaan obat anti-kejang. Pada penelitian lain oleh Kossoff menunjukkan bahwa setelah 7 tahun penggunaan MAD pada 100 anak dan orang dewasa dengan epilepsi intraktabel menunjukkan bahwa 45 dari 100 anak mengalami pengurangan kejang sebesar 50% dan 28 anak mengalami pengurangan kejang sebesar > 90% (Kossoff *et al.*, 2013).

EFIKASI JANGKA PANJANG SEBAGAI NEUROPROTEKSI DAN ANTIEPILEPTOGENESIS

Penelitian oleh Hori *et al.* (1997) merupakan penelitian pertama yang menunjukkan efikasi diet ketogenik jangka panjang sebagai neuroproteksi dengan pemberian diet ketogenik 4:1 selama 3 minggu pada tikus jantan yang mengalami *electrical kindling* selama 10 hari, dan menunjukkan terjadi peningkatan proses belajar dan memori tikus jantan serta peningkatan ambang kejang sehingga kejang lebih terkontrol tetapi efek ini hanya sementara.

Penelitian oleh Zhao *et al.* (2004) menunjukkan hasil yang berbeda, penelitian ini menunjukkan pemberian diet ketogenik pada hewan coba

yang telah diberikan *lithium pilocarpine induced*, berada dalam status epileptikus yang merusak kemampuan visuospatial dan memori bila dibandingkan dengan hewan coba yang diberikan diet biasa.

Penelitian yang dilakukan oleh Cunnanne (2004) menunjukkan bahwa jika diet ini diberikan terus akan mengakibatkan gangguan pertumbuhan otak pada hewan coba, kemungkinan penyebab kerusakan otak adalah penggunaan rasio diet ketogenik yang terlalu tinggi (6-8:1) dari standar yang sebenarnya. Namun mekanisme terjadinya belum dapat dijelaskan.

Penelitian yang dilakukan oleh Bough *et al.* (2002) menunjukkan pemberian diet ketogenik pada tikus yang diberi *kainic acid induced seizures* menyebabkan terjadinya kejang lebih parah dan meningkatkan angka kematian dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Perbedaan hasil pada dua penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan waktu inisiasi diet ketogenik. Pada penelitian Schwarze, diet ketogenik diberikan setelah terjadi kejang spontan, sedangkan pada penelitian Bough *et al.* (2002), diet ketogenik diberikan sebelum pemberian *kainic acid induced seizure* (Bough, 2002).

PENGGUNAAN JANGKA PANJANG DIET KETOGENIK PADA MANUSIA

PENGGUNAAN DIET KETOGENIK 3 SAMPAI 6 TAHUN

Penelitian yang dilakukan oleh Hemingway *et al.* (2001) pada anak yang mendapatkan terapi diet ketogenik setelah 3 tahun menunjukkan bahwa kejang berkurang > 50% pada 43% anak dan setelah 4 tahun kejang berkurang > 50% pada 87% pada anak.

PENGGUNAAN DIET KETOGENIK 6 SAMPAI 12 TAHUN

Diet ketogenik tetap memiliki efikasi walaupun telah digunakan lebih dari 6 tahun. Penelitian oleh Groesbeck (2006) pada 600 anak yang menggunakan diet ketogenik sejak tahun 1994 di John Hopkins Hospital menunjukkan bahwa terdapat 28 anak yang sudah menggunakan diet ketogenik lebih dari 6 tahun. Sebanyak 86% anak mengalami pengurangan kejang > 90% (Kossoff *et al.*, 2009).

PENGGUNAAN LEBIH DARI 20 TAHUN

Penggunaan diet ketogenik lebih dari 20 tahun dilaporkan oleh Kossoff (2007) melalui laporan kasus seorang pria umur 29 tahun dengan tuberous sclerosis yang telah menggunakan diet ketogenik sejak usia 6 tahun tanpa pengawasan dari ahli saraf dan nutrisi. Pria ini mengalami pengurangan kejang sampai > 90% dengan rata-rata mengalami 1–2 kejang per tahun (Kossoff *et al.*, 2007).

Penelitian retrospektif oleh Caraballo (2011) di beberapa pusat penelitian di Argentina pada 216 anak yang mendapat diet ketogenik sejak

tahun 1990-2010 menunjukkan bahwa terdapat 140 anak menggunakan diet ketogenik sampai akhir penelitian, menunjukkan bahwa 29 anak (20,5%) bebas kejang dan 50 anak (36%) mengalami penurunan kejang 75–99%, sehingga terdapat 56,5% dengan kontrol kejang > 75%. Hasil terbaik didapatkan pada pasien dengan *myoclonic-astatic seizures*, *Lennox–Gastaut syndrome*, dan *West syndrome*. Hasil cukup baik didapatkan pada *Dravet syndrome*, *symptomatic focal epilepsy secondary to malformations of cortical development*, dan *tuberous sclerosis*. Pada penderita *fever-induced refractory epileptic encephalopathy*, kejang secara signifikan berkurang pada 4 pasien dan pada 2 anak dengan *epileptic encephalopathy*, kejangnya berkurang. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 20 pasien yang bebas kejang yang menghentikan diet ketogenik dan 5 di antaranya mengalami kekambuhan. Pada 40 anak yang mengalami pengurangan kejang > 50%, 10 mengalami kekambuhan setelah menghentikan diet ketogenik (Caraballo *et al.*, 2011).

Levi (2012) melakukan *review* dan menjelaskan bahwa 40% anak dan dewasa muda yang menggunakan diet ketogenik mengalami pengurangan kejang sebesar 50% dibandingkan kelompok tanpa diet ketogenik, dan hanya 10% anak yang tetap menggunakan diet ketogenik selama beberapa tahun. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa penggunaan diet ketogenik dalam jangka pendek dan menengah dapat mengontrol kejang yang efeknya sama dengan OAE, walaupun ada satu penelitian yang menunjukkan berkurangnya efek diet ketogenik seiring dengan bertambahnya waktu. Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan diet ketogenik sulit diberikan untuk anak. *Drop out* terjadi karena efek samping pada saluran cerna dan rasa yang tidak enak. Diet ketogenik dapat digunakan pada pasien yang tidak dapat dilakukan operasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Aguirre Castaneda, RL., KJ. Mack., dan A. Lteif. 2012. Successful Treatment of Type 1 Diabetes and Seizures With Combined Ketogenic Diet and Insulin. *Pediatrics*, vol. 129, no. 2, pp. e511–14.
- Anon. n.d. *Guidelines for Practical Implementation of the Ketogenic Diet for Dietary Management of Epilepsy and Neurometabolic Disease PART 1*. Diakses dari <https://www.nestlehealthscience.com/vitaflo/via/documents/ketogenic%20diet%20guidelines%20-%20part%201.pdf> pada tanggal 15 agustus 2017.
- Arts Willem FM., Geerts Ada., Stroink Hans., Peeters Els., Brouwer Oebele., dan Boudewijn Peters. 2004. Course and Prognosis of Childhood Epilepsy: 5-Year Follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Brain*, vol. 127, no. 8, pp. 1774–84.
- Bergqvist a G.Christina., Claire M. Chee., Lisa Lutchka., Jack Rychik., dan Virginia a Stallings. 2003. Selenium Deficiency Associated with Cardiomyopathy: A Complication of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, vol. 44, no. 4, pp. 618–20.
- Bergqvist, a G.Christina., Joan I. Schall., Virginia a Stallings., dan Babette S. Zemel. 2008. Progressive Bone Mineral Content Loss in Children with Intractable Epilepsy Treated with the Ketogenic Diet 1–4. *American Journal of Clinical Nutrition*, pp. 1678–84.
- Bough KJ., Kirana Gudi., Frederick T. Han., Alyssa H. Rathod., dan Douglas A. Eagles. 2002. An Anticonvulsant Profile of the Ketogenic Diet in the Rat. *Epilepsy Research*, vol. 50, no. 3, pp. 313–25.
- Cahill, GF 2006. Fuel Metabolism in Starvation. *Annual Review of Nutrition*, vol. 26, no. 1, pp. 1–22.

- Caraballo Roberto., Vaccarezza Maria., Cersósimo Ricardo., Rios Viviana., Soraru Alejandra., dan Arroyo Hugo. 2011. Long-Term Follow-up of the Ketogenic Diet for Refractory Epilepsy: Multicenter Argentinean Experience in 216 Pediatric Patients. *Seizure*, vol. 20, no. 8, pp. 640–45.
- Chang P., Zuckermann AM., Williams S., Close AJ., Cano-Jaimez M., dan McEvoy JP. 2014. Seizure Control by Derivatives of Medium Chain Fatty Acids Associated with the Ketogenic Diet Show Novel Branching-Point Structure for Enhanced Potency. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 352, no. 1, pp. 43–52.
- Chang P., Zuckermann AM., Williams S., Close AJ., Cano-Jaimez M., dan McEvoy JP. 2016. Seizure Control by Decanoic Acid through Direct AMPA Receptor Inhibition. *Brain*, vol. 139, no. 2, pp. 431–43.
- Chapman Kevin E., Do Young Kim., Jong M. Rho., Yu Tze Ng., dan John F. Kerrigan. 2011. Ketogenic Diet in the Treatment of Seizures Associated with Hypothalamic Hamartomas. *Epilepsy Research*, vol. 94, no. 3, pp. 218–21.
- Coppola G., Verrotti A., Ammendola E., Operto FF, Corte RD., Signoriello G., dan Pascotto A. 2010. Ketogenic Diet for the Treatment of Catastrophic Epileptic Encephalopathies in Childhood. *European Journal of Paediatric Neurology*, vol. 14, no. 3, pp. 229–34.
- Coppola G., Verrotti A., Ammendola E., Operto FF, Corte RD., Signoriello G., dan Pascotto A. 2014. The Impact of the Ketogenic Diet on Arterial Morphology and Endothelial Function in Children and Young Adults with Epilepsy: A Case-Control Study. *Seizure*, vol. 23, no. 4, pp. 260–65.
- Cunnane Stephen C. 2004. Metabolism of Polyunsaturated Fatty Acids and Ketogenesis: An Emerging Connection. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, vol. 70, no. 3, pp. 237–41.
- Cusmai R., Martinelli Diego., Moavero Romina., Dionisi Vici Carlo., Vigevano Frederico., Castana Cinzia., dan Elia Mirella. 2012. Ketogenic Diet in Early Myoclonic Encephalopathy due to Non Ketotic Hyperglycinemia. *European Journal of Paediatric Neurology*, vol. 16, no. 5, pp. 509–13.
- DeVivo Darryl C., Kenneth L. Malas., dan Mary P. Leckie. 1975. Starvation and Seizures Observations: Observations on the Electroconvulsive Threshold and Cerebral Metabolism of the Starved Adult Rat. *Arc Neurol*, vol. 32, pp. 755–60.
- Duchowny M., Cross JH., dan Arzimanoglou A. 2012. *Pediatric Epilepsy*. New York: McGraw-Hills

- Fitzsimmons Georgiana., dan Marian Sewell. 2015. *Ketogenic Diet*. Dalam V. Shaw (ed.), *Clinical Paediatric Dietetics*, pp. 354–80. Cennai: Wiley Blackwell and BDA.
- Freeman JM., EH. Kossoff., dan AL. Hartman. 2007. The Ketogenic Diet: One Decade Later. *Pediatrics*, vol. 119, no. 3, pp. 535–43.
- Groesbeck Darcy K., Renee M. Bluml., dan Eric H. Kossoff. 2006. Long-Term Use of the Ketogenic Diet in the Treatment of Epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, vol. 48, no. 12, pp. 978–81.
- Halevy Ayelet., Lilach Peleg-Weiss., Roni Cohen., dan Avinoam Shuper. 2012. An Update on the Ketogenic Diet, 2012. *Rambam Maimonides Medical Journal*, vol. 3, no. 1, pp. 1–9.
- Hemingway C., JM. Freeman., DJ. Pillas., dan PL. Pyzik. 2001. The Ketogenic Diet: A 3- to 6-Year Follow-up of 150 Children Enrolled Prospectively. *Pediatrics*, vol. 108, no. 4, pp. 898–905.
- Henderson C.Beth., Francis M. Filloux., Stephen C. Alder., Joseph L. Lyon., dan Deirdre A. Caplin. 2006. Efficacy of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: Meta-Analysis. *Journal of Child Neurology*, vol. 21, no. 3, pp. 193–98. Diakses dari <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16901419>.
- Hori Ariyuki., Pushpa Tandon., Gregory L. Holmes., dan Carl E. Stafstrom. 1997. Ketogenic Diet: Effects on Expression of Kindled Seizures and Behavior in Adult Rats. *Epilepsia*, vol. 38, no. 7, pp. 750–58.
- Jung Da Eun., Hoon Chul Kang., dan Heung Dong Kim. 2008. Long-Term Outcome of the Ketogenic Diet for. *Pediatrics*, vol. 122, no. 2, August, pp. e331–33.
- Jung Da Eun., Hoon Chul Kang., Joon Soo Lee., Eun Joo Lee., dan Heung Dong Kim. 2012. Safety and Role of Ketogenic Parenteral Nutrition for Intractable Childhood Epilepsy. *Brain and Development*, vol. 34, no. 8, pp. 620–24.
- Jung Da Eun., dan Heung Dong Kim. 2011. *Epilepsy in Children - Clinical and Social Aspects*. Dalam *Practical Use of the Ketogenic Diet in Childhood Epilepsy*. Intech.
- Kang Hoon Chul., Da Eun Chung., Dong Wook Kim., dan Heung Dong Kim. 2004. Early- and Late-Onset Complications of the Ketogenic Diet for Intractable Epilepsy. *Epilepsia*, vol. 45, no. 9, pp. 1116–23.

- Kapetanakis M., P. Liuba., M. Odermarsky., J. Lundgren., dan T. Hallböök. 2014. Effects of Ketogenic Diet on Vascular Function. *European Journal of Paediatric Neurology*, vol. 18, no. 4, pp. 489–94.
- Kayyali Husam R., Sharma Suvasini., Sankhyan Naveen., Gulati Sheffali., Agarwala Anuja., Saradakutty Geetha., dan Mohan Devi. 2014. Ketogenic Diet Efficacy in the Treatment of Intractable Epileptic Spasms. *Pediatric Neurology*, vol. 50, no. 3, pp. 224–27.
- Keene Daniel L. 2006. A Systematic Review of the Use of the Ketogenic Diet in Childhood Epilepsy. *Pediatric Neurology*, vol. 35, no. 1, pp. 1–5.
- Kim Do Young., dan Jong M. Rho. 2008. The Ketogenic Diet and Epilepsy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, vol. 11, no. 1, pp. 113–20.
- Kim Jeong Tae., Hoon-ChulKang., Ji-EunSong., Min JungLee., Yun Jin Lee., Eun Joo Lee., Joon Soo Lee., dan Heung Dong Kim. 2013. Catch-up Growth after Long-Term Implementation and Weaning from Ketogenic Diet in Pediatric Epileptic Patients. *Clinical Nutrition*, vol. 32, no. 1, pp. 98–103.
- Kim Tae Hwan., Steven Petrou., dan Christopher A. Reid. 2014. Low Glycaemic Index Diet Reduces Seizure Susceptibility in a Syndrome-Specific Mouse Model of Generalized Epilepsy. *Epilepsy Research*, vol. 108, no. 1, pp. 139–43.
- Klepper J., B. Leiendecker., dan EH. Kossoff. 2006. *Pocket Guide to the Ketogenic Diet*. Aschaffenburg, Germany: sps publications.
- Kossoff EH, Zahava Tutner, Sarah Doerrer, Cervenka C. MacKenzie, and Bobbie J. Henry. 2016. *The Ketogenic and Modified Atkins Diets Treatments for Epilepsy and Other Disorders*. 6th edition. Newyork: Demos Medical Publishing.
- Kossoff EH., Sarah Doerrer., Cervenka C. MacKenzie., dan Bobbie J. Henry. 2003. Kidney Stones, Carbonic Anhydrase Inhibitors, and the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, vol. 44, no. 5, p. 735; author reply 736.
- Kossoff EH., Sarah Doerrer., Cervenka C. MacKenzie., dan Bobbie J. Henry. 2009. Optimal Clinical Management of Children Receiving the Ketogenic Diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, vol. 50, no. 2, pp. 304–17.
- Kossoff EH., Mackenzie C. Cervenka., Bobbie J. Henry., Courtney A. Haney., dan Zahava Turner. 2013. A Decade of the Modified Atkins Diet (2003–2013): Results, Insights, and Future Directions. *Epilepsy and Behavior*, vol. 29, no. 3), pp. 437–42.

- Kossoff EH., dan Jane R. McGrogan. 2005. Worldwide Use of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, vol. 46, no. 2, pp. 280–89.
- Kossoff EH., Zahava Turner., Renee M. Bluml., Paula L. Pyzik., dan Eileen PG. Vining. 2007. A Randomized, Crossover Comparison of Daily Carbohydrate Limits Using the Modified Atkins Diet. *Epilepsy and Behavior*, vol. 10, no. 3, pp. 432–36.
- Kossoff EH., Beth a Zupec-Kania., dan Jong M. Rho. 2009. Ketogenic Diets: An Update for Child Neurologists. *Journal of Child Neurology*, vol. 24, no. 8, pp. 979–88.
- Kwiterovich Peter O., Eileen PG. Vining., Paula Pyzik., Richard Skolasky., dan John M. Freeman. 2003. Effect of a High-Fat Ketogenic Diet on Plasma Levels of Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins in Children. *Jama*, vol. 290, no. 7, pp. 912–20.
- Lee Yun Jin., Hoon-Chul Kang., Dong Wook Kim., *et al.* 2010. Usefulness of Liquid Ketogenic Milk for Intractable Childhood Epilepsy. *E-SPEN*, vol. 5, no. 5, pp. e203–7.
- Lemmon Monica E., Naomi N Terao., Yu Tse Ng., Wayne Reizig., Rubenstein James., dan Kossoff Eric H. 2012. Efficacy of the Ketogenic Diet in Lennox-Gastaut Syndrome: A Retrospective Review of One Institution's Experience and Summary of the Literature. *Developmental Medicine and Child Neurology*, vol. 54, no. 5, pp. 464–68.
- Levy RG., Cooper PN., dan Giri P. 2012. Ketogenic Diet and Other Dietary Treatments for Epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 3: CD001903.
- Likhodii Sergei S., Serbanescu I., Cortez MA., Murphy P., Snead OC., dan Burnham WM. 2003. Anticonvulsant Properties of Acetone, a Brain Ketone Elevated by the Ketogenic Diet. *Annals of Neurology*, vol. 54, no. 2, pp. 219–26.
- Lima PA., LP Sampaio., dan NR Damasceno. 2014. Neurobiochemical Mechanisms of a Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy. *Clinics*, vol. 69, no. 10, pp. 699–705.
- Liu Yeou Mei Christiana. 2008. Medium-Chain Triglyceride (MCT) Ketogenic Therapy. *Epilepsia*, vol. 49, no. 8, pp. 33–36.
- Lyczkowski David A., Heidi H. Pfeifer., Soumit Ghosh., dan Elizabeth A. Thiele. 2005. Safety and Tolerability of the Ketogenic Diet in Pediatric Epilepsy: Effects of Valproate Combination Therapy. *Epilepsia*, vol. 46, no. 9, pp. 1533–38.

- Magiorkinis Emmanouil., Aristidis Diamantis., Kalliopi Sidiropoulou., dan Christos Panteliadis. 2014. Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years. *Epilepsy Res Treat* 2014, 582039.
- Masino Susan A (ed.). 2017. *Ketogenic Diet and Metabolic Therapies: Expanded Roles in Health and Disease*. 1st ed. New York: Oxford University Press.
- Masino Susan A., dan Jong M. Rho. 2012. Mechanism of Ketogenic Diet Action. *Jasper âTM S Basic Mechanisms of the Epilepsies* (Md), pp. 1–28.
- Miranda Maria J., Mette Mortensen., Jane H. Povlsen., Helle Nielsen., dan Sándor Beniczky. 2011. Danish Study of a Modified Atkins Diet for Medically Intractable Epilepsy in Children: Can We Achieve the Same Results as with the Classical Ketogenic Diet? *Seizure*, vol. 20, no. 2, pp. 151–55.
- Miranda Maria J., Zahava Turner., dan Gwyneth Magrath. 2012. Alternative Diets to the Classical Ketogenic Diet-Can We Be More Liberal? *Epilepsy Research*, vol. 100, no. 3, pp. 278–85.
- Nabbout Rima., Mazzuca Michel., Hubert Philippe., Peudener Sylviane., Allaire Catherine., dan Flurin Vincent. 2010. Efficacy of Ketogenic Diet in Severe Refractory Status Epilepticus Initiating Fever Induced Refractory Epileptic Encephalopathy in School Age Children (FIRES). *Epilepsia*, vol. 51, no. 10, pp. 2033–37.
- Neal E. 2012. *Dietary Treatment of Epilepsy. Practical Implementation of Ketogenic Therapy*. New Jersey: Wiley-Blackwell.
- NICUS. 2017. *The Ketogenic Diet Nutritional Management of Epilepsy*. Missouri, USA.
- Olmez I., M. Montgomery., KC. James., dan JE. Pina-Garza. 2013. The Ketogenic Diet-Induced Weight Gain With Decreased Energy Consumption. *ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition*, vol. 5, no. 1, pp. 29–31.
- Pires Maria Elisa., Adina Ilea., Emilie Bourel., Vanina Bellavoine., Dana Merdariu., Patrick Berquin., dan Stéphane Auvin. 2013. Ketogenic Diet for Infantile Spasms Refractory to First-Line Treatments: An Open Prospective Study. *Epilepsy Research*, vol. 105, no. 1–2, pp. 189–94.
- Rodwell Victor W., David A. Bender., Kathleen M. Botham., Peter J. Kennelly., dan P. Anthony Weil. 2017. *Harper's Illustrated Biochemistry*. New York: McGraw-Hill.
- Rowley Nicole M., Karsten K. Madsen., Arne Schousboe., dan H. Steve White. 2012. Glutamate and GABA Synthesis, Release, Transport and

- Metabolism as Targets for Seizure Control. *Neurochemistry International*, vol. 61, no. 4, pp. 546–58.
- Sharma Suvasini., dan Sheffali Gulati. 2012. The Ketogenic Diet and the QT Interval. *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 19, no. 1, pp. 181–82.
- Strzelczyk Adam., Felix Rosenow., Adam Strzelczyk., Susanne Knake Lyczkowski., David A., dan Heidi H, Pfeifer. 2013. Intravenous Initiation and Maintenance of Ketogenic Diet: Proof of Concept in Super-Refractory Status Epilepticus. *Seizure*, vol. 22, no. 7, pp. 581–83.
- Swaiman Kenth F. 2017. *Swaiman's Pediatric Neurology Principles and Practice*. 6th edition. Amsterdam: Elsevier.
- Tagliabue Anna., Simona Bertoli., Claudia Trentani., Paola Borrelli., dan Pierangelo Veggiotti. 2012. Effects of the Ketogenic Diet on Nutritional Status, Resting Energy Expenditure, and Substrate Oxidation in Patients with Medically Refractory Epilepsy: A 6-Month Prospective Observational Study. *Clinical Nutrition*, vol. 31, no. 2, pp. 246–49.
- Thio Liu Lin., Ebru Erbayat-Altay., Nicholas Rensing., dan Kelvin A. Yamada. 2006. Leptin Contributes to Slower Weight Gain in Juvenile Rodents on a Ketogenic Diet. *Pediatric Research*, vol. 60, no. 4, pp. 413–17.
- Verstegen Ruud HJ., Miranda Theodore., Hans van de Klerk., dan Eva Morava. 2012. Lymphatic Edema in Congenital Disorders of Glycosylation. *JIMD Reports*, vol. 4, pp. 113–16.
- Wheless James W. 2004. History and Origin of the Ketogenic Diet. *Epilepsy and the Ketogenic Diet*, vol. 31, no. 9, pp. 31–50.
- Worden Lila T., Zahava Turner., Paula L. Pyzik., James E. Rubenstein., dan Eric H. Kossoff. 2011. Is There an Ideal Way to Discontinue the Ketogenic Diet? *Epilepsy Research*, vol. 95, no. 3, pp. 232–36.
- Yuasa Masahiro, Matsui T., Ando S., Ishhi Y., Sawamura H., Ebara S., Watanabe T. 2013. Consumption of a Low-Carbohydrate and High-Fat Diet (the Ketogenic Diet) Exaggerates Biotin Deficiency in Mice. *Nutrition*, vol. 29, no. 10, pp. 1266–70.
- Zhao Qian., Carl E. Stafstrom., Dong Dong Fu., Yingchu Hu., dan Gregory L. Holmes. 2004. Detrimental Effects of the Ketogenic Diet on Cognitive Function in Rats. *Pediatric Research*, vol. 55, no. 3, pp. 498–506.

LAMPIRAN

Contoh Menu Diet Ketogenik Klasik

Scrambled egg dan tomat

Minyak zaitun	11 g
Mentega	12 g
<i>Double cream</i>	20 g
Telur mentah	12 g
Tomat mentah, cacah	40 g
<i>Strawberry</i>	32 g

1. Goreng tomat dengan minyak zaitun. Lelehkan mentega di atas penggorengan. Tambahkan *double cream*, pecah telur, kocok, goreng sambil diaduk
2. Sajikan *strawberry* dalam wadah berbeda

Perhitungan kalori menggunakan *electronic ketogenic manager*: energi 332 kkal → lemak 33.4 g, protein 4 g, karbohidrat 3.8 g

Steak

Daging steak mentah	12 g
Mentega	19 g
Tomat mentah	45 g
<i>Double cream</i>	33 g
<i>Raspberry</i>	40 g

1. Masak steak dalam mentega, sajikan dengan tomat. Sajikan *raspberry* dan krim untuk pencuci mulut

Perhitungan kalori menggunakan *electronic ketogenic manager* : energi 329 kkal → lemak 33 g, protein 4 g, karbohidrat 4,2 g

Frankfurter dan tumbuk

Swede, didihkan	45 g
Wortel	35 g
Mentega	18 g
<i>Double cream</i>	25 g
Saus frankfurter	25 g

1. Tumbuk *swede* dan wortel dengan mentega dan sebagian *double cream*, sajikan dengan saus frankfurter
2. Sisa *double cream* dapat disajikan dengan jeli bebas gula

Perhitungan kalori menggunakan *electronic ketogenic manager* : energi 332 kkal lemak 33 g, protein 4.3 g, karbohidrat 3,8 g.

Ratatouille

Minyak zaitun	19 g
Bawang merah mentah	5 g
Paprika hijau	20 g
Tomat kaleng	30 g
<i>Courgette</i> mentah	30 g
<i>Aubergine</i> mentah	51 g
Keju parmesan segar	6 g
<i>Double cream</i>	25 g

1. Panaskan minyak dalam wajan, tambahkan sayuran, masak hingga lunak
2. Tempatkan sayuran ke dalam piring kecil, tambahkan keju parmesan, masak dalam oven medium 20 menit
3. Sajikan *double cream* dengan jeli bebas gula

Perhitungan kalori menggunakan *electronic ketogenic manager*: energi 329 kkal → lemak 33.2 g, protein 4.1 g, karbohidrat 4 g.

Kembang kol brokoli keju

<i>Double cream</i>	18 g
Keju <i>cheddar</i> , parut	8 g
Brokoli, masak dalam air mendidih	25 g
Kembang kol masak dalam air mendidih	25 g
Minyak zaitun	21 g
	45 g

Strawberry

1. Campur *double cream* dan minyak zaitun dengan keju parut, panaskan sebentar di atas wajan kecil hingga keju meleleh
2. Tuangkan di atas brokoli dan kembang kol yang sudah dimasak.
3. Sajikan *strawberry* dalam wadah berbeda

Perhitungan kalori menggunakan *electronic ketogenic manager*: energi 329 kkal → lemak 32.9 g, protein 4.2 g, karbohidrat 4 g

Ikan kod dan jamur saus krim

Ikan kod, mentah	10 g
Minyak zaitun	18 g
Brokoli, masak dalam air mendidih	25 g
Jamur mentah	30 g
<i>Double cream</i>	30 g
<i>Raspberry</i>	56 g

1. Goreng ikan kod dalam minyak zaitun beberapa menit. Tambahkan jamur, masak hingga matang. Tambahkan *double cream*. panaskan kembali
2. Dapat ditambahkan brokoli atau disajikan terpisah
3. Sajikan jeli bebas gula dan *double cream*

Perhitungan kalori menggunakan *electronic ketogenic manager*: energi 329 kkal → lemak 33 g, protein 4.3 g, karbohidrat 3.8 g

Contoh Menu Harian Diet Ketogenik Indeks Glikemik

Misal kebutuhan harian 1200–1400 kkal

40–60 g karbohidrat

80–90 g lemak

60–80 g protein

Sarapan

Scrambled egg dengan 2 butir telur, 1 ons keju, 1 sendok teh mentega

Buah *peach*

Heavy cream 1 ons

(*heavy cream* tersedia di Indonesia, mengandung 36% lemak)

Makan siang

Sandwich daging panggang terdiri dari:

- *pitta pocket* rendah karbohidrat, ½
- daging panggang, 3 ons
- keju *cheddar* 1 ons
- mayones Horseradish, ½ sendok makan
- paprika merah dipanggang ½ gelas
- *Heavy cream* 1 ons

Makanan ringan

Cheese chips 1 ons

Apel ½

Makan malam

Grilled chicken salad, terdiri dari:

- dada ayam, 4 ons
- Campuran salad: tomat, mentimun dan selada
- *heavy cream* 2 ons
- *Blue cheese dressing* 1 sendok makan

Jika menggunakan pengukuran berat, **1 ons = 28 g**

Contoh bahan makanan pengganti lemak untuk diet ketogenik MCT

Masing-masing bahan pengganti mengandung 5 g lemak

- 6 g mentega; semua jenis
- 5 g minyak: minyak sayur seperti minyak zaitun, atau minyak bunga matahari sangat disarankan
- 6 g mayones: merek Hellmans atau alternatif lain yang kaya lemak
- 8 g margarin: bukan yang rendah lemak
- 10 g *double cream/heavy cream*/krim kental: bukan krim UHT atau krim imitasi seperti Elmlea yang rendah lemak
- Bahan makanan berikut dapat dijadikan alternatif lemak tapi akan memengaruhi karbohidrat atau protein dalam diet, jadi masukkan jumlah karbohidrat dan protein ke dalam hitungan diet, masing-masing bahan pengganti mengandung 5 g lemak
- 25 g buah alpukat
- 7 g kacang walnut, kelapa, kacang pecan, kacang brazil
- 8 g hazelnut
- 9 g almond
- 11 g kacang tanah tawar
- 8 g kacang tanah panggang dan bergaram
- 8 g biji *sesame*
- 6 g kacang macadamia