



DIET KETOGENIK

PURWO SRI REJEKI
RIZKA EKA PRASETYA



DIET KETOGENIK

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

PURWO SRI REJEKI
RIZKA EKA PRASETYA



DIET KETOGENIK

Purwo Sri Rejeki; Rizka Eka Prasetya

ISBN 978-602-473-704-7

© 2021 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Djaiful)
Desain Sampul (Erie Febrianto)
AUP (1061/04.21 – RK005/01.21)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Prakata

Puji syukur kehadiran Allah Swt. atas segala rahmat dan hidayah-Nya, sehingga buku ini dapat terselesaikan. Buku yang berjudul “Diet Ketogenik” ini disusun untuk memberikan pemahaman tentang potensi diet ketogenik dalam dunia kesehatan. Penyusunan buku ini juga bertujuan sebagai bahan informasi tambahan untuk mahasiswa kedokteran, mahasiswa bidang kesehatan lainnya, atau peneliti di bidang kesehatan yang berminat pada topik diet ketogenik. Selain itu, buku ini juga dapat digunakan oleh dokter maupun tenaga medis lainnya sebagai referensi tambahan tata laksana kasus obesitas, kanker, dan epilepsi.

Kepada semua pihak yang telah membantu menyusun dan menulis buku ini, penulis mengucapkan banyak terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas kerja kerasnya sehingga buku ini berhasil diterbitkan.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam buku ini. Kami sangat berharap masukan yang membangun, baik kritik maupun saran untuk meningkatkan kualitas penulisan buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi banyak pihak terutama bagi mahasiswa kedokteran dan tenaga medis lainnya.

Surabaya, September 2020

Penulis

Daftar Isi

Prakata	v
---------------	---

Bagian 1

HOMEOSTASIS ENERGI

1	Hormon dan Homeostasis Energi	3
2	Metabolisme Lemak dan Karbohidrat dalam Homeostasis Energi	10
3	Pengaturan Perilaku Makan dalam Homeostasis Energi	13

Bagian 2

MACAM-MACAM DIET DI DUNIA

4	Diet Vegetarian.....	19
5	Diet Vegan.....	24
6	Raw Diet.....	32
7	Diet Paleolitik	34
8	Diet Mediterania	38
9	Diet Golongan Darah.....	42
10	Diet Ketogenik.....	45

Bagian 3

DIET KETOGENIK

11	Definisi Diet Ketogenik	49
12	Macam Diet Ketogenik	51
13	Penggunaan Diet Ketogenik di Dunia.....	54

Bagian 4

DIET KETOGENIK DAN OBESITAS

14	Obesitas	63
15	Diet Ketogenik pada Obesitas.....	72
16	Mekanisme Diet Ketogenik pada Obesitas.....	75

Bagian 5

DIET KETOGENIK DAN KANKER

17	Kanker.....	85
18	Diet Ketogenik pada Kanker	95
19	Mekanisme Diet Ketogenik pada Kanker	99

Bagian 6

DIET KETOGENIK DAN EPILEPSI

20	Epilepsi	107
21	Diet Ketogenik pada Epilepsi.....	111
22	Mekanisme Diet Ketogenik pada Epilepsi.....	116

Bagian 7

EFEK SAMPING DIET KETOGENIK

23	Efek Samping Jangka Pendek.....	121
24	Efek Samping Jangka Panjang.....	123

Daftar Pustaka	127
Glosarium.....	143
Indeks	155

Bagian 1

Homeostasis Energi





Hormon dan Homeostasis Energi

1

Homeostasis merupakan kecenderungan dalam mempertahankan keadaan internal yang stabil. Homeostasis energi menggambarkan mekanisme pemenuhan kebutuhan energi serta pengurangan masukan (*intake*) ketika keluaran energi (*expenditure*) menurun, dan sebaliknya (Chapelot & Charlot, 2019).

POLA MASUKAN ENERGI PADA HOMEOSTASIS ENERGI

Pertukaran energi bukanlah proses yang terus-menerus, melainkan proses yang berurutan. Energi didapatkan dari makronutrien pada makanan. Total keluaran energi relatif konstan setiap hari, dan seringkali dikarenakan oleh aktivitas fisik (Chapelot & Charlot, 2019). Gaya hidup yang tidak sehat (tidak aktif bergerak, pola makan tidak sehat, kurang tidur, dan

gangguan psikologis) memberi dampak negatif pada homeostasis energi yang mengarah pada obesitas. Begitu obesitas terbentuk, mekanisme keseimbangan energi menjadi tidak terkontrol dan otak menetapkan peningkatan berat badan sebagai patokan, sehingga menyebabkan koreksi obesitas menjadi sulit (jalur biologi menolak penurunan berat badan) (Ghanemi, *et al.*, 2018).

Beberapa substrat, hormon, neurotransmitter, dan saraf pusat memiliki peran dalam masukan energi dan/atau keluaran energi sehingga memengaruhi homeostasis energi (Gavrieli & Mantzoros, 2016).

1. Berkas hormon aferen dan saraf penghubung sistem saraf tepi ke sistem saraf pusat. Beberapa hormon tersebut adalah adipokin leptin (Triantafyllou, *et al.*, 2016) dan adiponektin (Lee & Shao, 2014), insulin, amilin (Roth, 2013), dan polipeptida pankreas, kolesistokinin (CCK), *Glucagon Like Peptide 1* (GLP-1), oksintomodulin, *Peptide Tyrosine Tyrosine* (PYY), dan ghrelin (Yanagi, *et al.*, 2018). Adipokin memodulasi berbagai fungsi metabolisme glukosa, metabolisme lipid, pengeluaran energi, sensitivitas insulin dan rasa kenyang (Bluher & Mantzoros, 2018). Leptin diproduksi oleh jaringan adiposa dan berfungsi mengontrol pengeluaran energi dan asupan makanan (Li & Li, 2016).

2. Hipotalamus

Hipotalamus merupakan bagian otak yang menerima sinyal perifer sehingga mempengaruhi respons homeostasis dan merubah masukan serta keluaran energi (Sohn, 2015). Hal ini bermula dari neuron NPY/AgRP ke reseptor NPY (NPY1, NPY2, dan NPY5) pada oreksin dan *Melanin Concentrating Hormone* (MCH), tepatnya pada hipotalamus lateral. Sinyal ini menyebabkan peningkatan masukan energi. Selain itu, sinyal juga dikirim dari saraf POMC/CART ke reseptor melanokortin (MC3R/MC4R) yang terlokalisir pada nukleus paraventrikular (PVN), yang menyebabkan penurunan masukan energi. Tidak hanya itu, AgRP juga bertindak sebagai antagonis MC3R dan MC4R, yang kemudian menghambat fungsi oreksigenik α MSH. Target lain dari POMC/CART yaitu saraf *Ventromedial Hypothalamic Nucleus* (VMH) yang dapat

- mengaktifkan saraf pembentuk senyawa anoreksigenik *Brain-Derived Neurotropic Faktor* (BDNF) (Chapelot & Charlot, 2019).
3. Batang otak dan nukleus traktus solitarius (NTS)
Kedua bagian ini berkontribusi mengurangi asupan energi melalui leptin dan hormon pencernaan (GLP-1) dengan perantara adenosin monofosfat protein kinase (AMPK) (Chapelot & Charlot, 2019).
 4. Sistem Reward
 - Sistem dopamin mesolimbik, area tegmental ventral (VTA), dan *Nucleus Accumbens* (NAcc) di mana penghargaan dan hedonisme diatur berdasarkan pengalaman sebelumnya (Liu & Borgland, 2015).
 - Sistem opioid pada ventral pallidum (VP) dan NAcc secara khusus terlibat pada saat konsumsi makanan enak dan mendukung perasaan suka serta rasa ingin (Castro, *et al.*, 2015).
 - Amydala terkait dengan LH dan memiliki peran sangat penting dalam menghubungkan makanan dengan berbagai pensinyalan (Chapelot & Charlot, 2019).
 5. Sistem korteks dan kognitif bagian frontal
Sistem ini, terutama korteks prefrontal (PFC) dan anterior cingulata (ACC), terlibat dalam pengambilan keputusan dan pengendalian diri (Richard, 2015).

HORMON LEPTIN DAN HOMEOSTASIS ENERGI

Leptin disekresikan secara pulsatil oleh adiposit dengan kadar tertinggi pada darah selama beberapa jam. Leptin juga diskresikan oleh sel utama pada lambung. Total konsentrasi leptin berbanding lurus dengan total masa lemak tubuh. Aktivitas dari hormon ini ditentukan oleh ikatannya pada reseptor leptin yang merupakan protein transmembran tunggal (Triantafyllou, *et al.*, 2016). Ikatan antara leptin dan reseptor leptin mengaktifkan jalur transduksi sinyal JAK-STAT3 yang sangat penting dalam pengaturan homeostasis energi (Moon, *et al.*, 2015). Selanjutnya, beberapa jalur berikut juga ikut teraktivasi:

1. *Phosphatidylinositol-3-kinase* (regulasi asupan makanan dan homeostasis glukosa);
2. *Mitogen-activated protein kinases/ extracellular signal-regulated kinases* (regulasi sintesis asam lemak);
3. *50-adenosine monophosphate-activated protein kinase* (ko-regulator jalur sekresi insulin dan fungsi sel β pankreas);
4. *Mammalian Target of Rapamycin* (memicu proliferasi sel usus) (Triantafyllou, *et al.*, 2016).

Setelah disekresi oleh adiposit, leptin berada di sirkulasi darah dan menggambarkan total energi tubuh yang disimpan dalam lemak serta berperan sebagai penanda perubahan asupan energi akut (Hamnvik, *et al.*, 2011). Selanjutnya, leptin ditranspor melewati sawar darah otak ke hipotalamus. Hormon ini bekerja secara spesifik pada nukleus supraoptik, nukleus paraventrikular, nukleus periventrikular, nukleus arkuata, dan hipotalamus lateralis. Di hipotalamus, leptin berinteraksi dengan kompleks sirkuit dan mengaktifkan neuron yang mensintesis peptida anoreksigenik yaitu *Proopiomelanocortin* (POMC) dan *Cocaine-And-Amphetamine-Regulated Transcript* (CART). Di saat yang sama, aktivitas neuron oreksigenik (*Agouti-Related Peptide* AgRP dan neuropeptida Y) ditekan (Triantafyllou, *et al.*, 2016). Pada penelitian pemberian metreleptin jangka pendek, didapatkan hasil peningkatan penghargaan makanan, sedangkan pemberian jangka panjang dapat menurunkan perhatian pada makanan dan respons hedonis setelah makan (Farr, *et al.*, 2014).

Selain memiliki peran dalam sistem saraf pusat, leptin juga bekerja pada organ perifer, seperti jaringan adiposa, otot, dan hati. Sensitivitas insulin meningkat, lipolisis berkurang, dan mungkin terjadi proses pencoklatan jaringan adiposa. Peningkatan sensitivitas insulin ini dimediasi oleh ekspresi *insulinlike-growth factor binding protein* yang diinduksi oleh leptin (Yu, *et al.*, 2014). Pada otot lurik, leptin dapat meningkatkan ambilan glukosa dan oksidasi, sintesis glikogen, dan pembentukan laktat. Selain itu, leptin bekerja pada hati untuk mengurangi glukoneogenesis hati (Perry, *et al.*, 2014). Pada lumen usus, leptin bekerja pada reseptor apikal spesifik dari

enterosit sehingga memodulasi absorpsi nutrisi, terutama menurunkan absorpsi glukosa, galaktosa, dan asam amino, sedangkan absorpsi fruktosa dan butirat meningkat (Sainz, *et al.*, 2015).

HORMON ADIPONEKTIN DAN HOMEOSTASIS ENERGI

Adiponektin merupakan salah satu hormon adiposit yang berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin di hati dan otot lurik. Selain itu, adiponektin juga memainkan peran penting dalam mempertahankan homeostasis energi (Lee & Shao, 2014).

White Adipose Tissue (WAT) merupakan tempat penyimpanan energi yang paling efisien. Pada kondisi fisiologis, masa WAT bervariasi sesuai dengan status metabolik energi sistemik. Jika tubuh mengalami ketidakseimbangan energi positif jangka panjang, maka kelebihan energi akan disimpan pada WAT sehingga masa jaringan adiposa meningkat. Akan tetapi, ketika asupan makanan tidak memenuhi kebutuhan energi, WAT melepaskan asam lemak sebagai pasokan energi melalui lipolisis. Hal inilah yang kemudian dapat mengurangi masa WAT. Keseimbangan energi menentukan masa WAT yang terkait dengan sekresi dan ekspresi hormon yang diturunkan dari adiposit. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa terdapat korelasi yang berkebalian antara ekspresi gen adiponektin dan masa lemak tubuh (Lee & Shao, 2014).

Pada obesitas, ketidakseimbangan energi positif merupakan penyebab utama yang dapat dimodifikasi. Penurunan asupan kalori harian sebesar 20–40% dari kebutuhan dasar dapat meningkatkan sensitivitas insulin, serta mengurangi perkembangan aterosklerosis, respons inflamasi, dan produksi radikal bebas. Restriksi kalori dapat meningkatkan lipolisis sehingga mengurangi ukuran adiposit (Fontana & Klein, 2007). Sekitar 10–20% penurunan berat badan karena restriksi kalori pada individu obesitas dapat meningkatkan ekspresi gen adiponektin pada WAT dan darah secara signifikan. Restriksi kalori meningkatkan kadar protein SIRT1 dalam WAT. SIRT1 dikenal memiliki kemampuan meningkatkan transkripsi adiponektin

dalam adiposit dengan mengaktifkan Foxo1 dan meningkatkan interaksi Foxo1 dan C/EBP α . SIRT1 juga dilaporkan dapat merangsang sekresi protein adiponektin (Bordone, *et al.*, 2007).

Hormon adiponektin berperan dalam menjaga homeostasis energi dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin. Adiponektin juga dapat berpartisipasi secara langsung dalam mengendalikan metabolisme energi serta meningkatkan metabolisme oksidatif otot rangka melalui reseptornya sendiri dan *downstream signal* (Lee & Shao, 2014).

HORMON INSULIN DAN HOMEOSTASIS ENERGI

Insulin merupakan hormon yang disekresi oleh pankreas, tepatnya oleh sel β . Pensinyalan insulin memainkan peran penting dalam koordinasi perilaku makan, pengeluaran energi, adipositas, sensitivitas insulin perifer, dan homeostasis glukosa. Insulin yang tersebar ke beberapa area hipotalamus mengakibatkan peningkatan suhu tubuh dan pengeluaran energi seluruh tubuh (Clegg, *et al.*, 2011). Pemberian insulin dapat meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatis (Morgan & Rahmouni, 2010) dan meningkatkan pengeluaran energi pasca makan (Benedict, *et al.*, 2011). Penelitian Lin, *et al.*, melaporkan bahwa sinyal insulin dapat meningkatkan pengeluaran energi dan aktivitas lokomotor, namun termogenesis *brown adipose tissue* (BAT) tidak dapat ditentukan. Selain itu, insulin bersama dengan leptin bekerja pada neuron ARC POMC untuk memicu proses pencoklatan WAT dan meningkatkan aktivitas BAT (Lin, *et al.*, 2010). Oleh karena itu, efek insulin pada termogenesis kemungkinan dimediasi oleh POMC yang mengontrol pencoklatan WAT dan aktivitas BAT.

Insulin juga diketahui memiliki peran penting pada pensinyalan sistem saraf pusat dalam mengendalikan metabolisme glukosa. Penelitian terbaru menyebutkan bahwa *brain-liver coupling* dimediasi oleh reseptor *hepatic 7- nicotinic acetylcholine* (Kimura, *et al.*, 2016). Persarafan sistem saraf pusat ke hati memodulasi produk glukosa hepar dengan cara mengaktifkan sel kupffer untuk melepaskan interleukin 6. Interleukin tersebut selanjutnya

bekerja pada hepatosit melalui STAT-3 untuk menekan ekspresi enzim glukoneogenik, seperti *glucose-6-phosphatase* dan *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (Inoue, 2016).



Metabolisme Lemak dan Karbohidrat dalam Homeostasis Energi

2

DEPOSIT LEMAK

Tubuh manusia memiliki senyawa kimia lipid yang terdiri atas lemak netral atau sering dikenal dengan trigliserida, fosfolipid, serta kolesterol dan beberapa lipid lainnya. Sebagian besar trigliserida dipecah menjadi asam lemak dan monogliserida pada saat proses pencernaan, namun kedua senyawa ini akan disintesis kembali menjadi trigliserida ketika melewati epitel usus. Trigliserida baru tersebut kemudian memasuki aliran limfe dalam bentuk butiran kecil yang dinamakan kilomikron. Kilomikron selanjutnya dikirim ke vena yakni pertemuan vena jugularis dan subklavia. Lemak dalam tubuh manusia disimpan dalam dua jaringan utama, yaitu jaringan adiposa dan hati. Fungsi utama jaringan adiposa adalah menyimpan trigliserida sampai diperlukan untuk pembentukan energi. Selain itu, jaringan adiposa juga memberikan perlindungan tubuh dengan

produksi panas. Sel lemak (adiposit) dari jaringan adiposa merupakan modifikasi fibroblas yang menyimpan trigliserida yang hampir murni (80–95% dari keseluruhan volume sel). Trigliserida umumnya berbentuk cair sehingga dapat dengan mudah dihirolisis dan ditranspor dari sel.

Pada stadium awal lapar dan pada pasien diabetes, trigliserida didapatkan dari asam lemak bebas yang bersirkulasi di pembuluh darah dan kemudian diubah kembali menjadi trigliserida di hati. Jadi, dalam keadaan fisiologis, jumlah total trigliserida di hati ditentukan oleh kecepatan penggunaan lipid sebagai sumber energi secara keseluruhan. Sel hati memiliki keistimewaan yaitu lebih mampu mendesaturasi asam lemak dibandingkan dengan sel lain, sehingga trigliserida di hati lebih tidak jenuh dibandingkan trigliserida di jaringan adiposa. Desaturasi ini dilakukan oleh enzim dehidrogenase di hati.

Kelebihan karbohidrat yang masuk ke tubuh segera disimpan sebagai energi atau disimpan dalam bentuk glikogen, diubah dengan cepat menjadi trigliserida dan selanjutnya disimpan dalam jaringan adiposa dalam bentuk trigliserida. Pada manusia, sebagian besar trigliserida dibentuk di hati, tetapi sejumlah kecil juga dibentuk di jaringan adiposa itu sendiri. Trigliserida dihidrolisis menjadi asam lemak dan gliserol. Sebelum asam lemak dapat dipakai untuk membentuk energi, asam lemak harus melalui beberapa proses. Asam lemak di transpor ke mitokondria untuk proses degradasi dan oksidasi asam lemak. Molekul asam lemak di degradasi dengan melepas segmen berkarbon dua secara progresif dalam bentuk asetil koenzim A. Proses ini dikenal dengan oksidasi beta untuk degradasi asam lemak. Asetil koenzim A yang terbentuk kemudian bergabung dengan asam oksaloasetat dalam siklus asam sitrat, yang selanjutnya di degradasi menjadi karbon dioksida dan atom hidrogen. Hidrogen ekstra juga dioksidasi dengan cara yang sama melalui sistem oksidasi kemiosmotik mitokondria yang digunakan untuk mengoksidasi karbohidrat dan membebaskan sejumlah adenosine trifosfat (ATP).

Jumlah karbohidrat dalam bentuk glikogen yang dapat disimpan dalam tubuh tergolong sedikit, baik yang disimpan di hati, otot rangka maupun jaringan tubuh lainnya. Sedangkan jumlah lemak yang disimpan

dalam jaringan adiposa tergolong banyak dan bisa mencapai beberapa kilogram. Bahkan, manusia rata-rata dapat menyimpan energi dalam bentuk lemak hampir 150 kali lebih besar daripada energi yang disimpan dalam bentuk karbohidrat (Guyton & Hall, 2011).

FISIOLOGI PENGATURAN PELEPASAN ENERGI DAN TRIGLISERIDA

Jika terdapat kelebihan konsumsi karbohidrat, maka karbohidrat lebih dipilih sebagai sumber energi dibandingkan trigliserida. Kedua jenis lemak dalam jaringan adiposa (trigliserida dan asam lemak bebas) berada dalam keseimbangan konstan. Apabila terdapat kelebihan α gliserofosfat (yang terjadi bila jumlah karbohidrat berlebih), α gliserofosfat akan mengikat asam lemak bebas dalam bentuk trigliserida. Dengan demikian, keseimbangan antara asam lemak dan trigliserida bergeser ke arah trigliserida, sehingga hanya sedikit asam lemak yang tersedia untuk digunakan sebagai energi (Guyton & Hall, 2011).



Pengaturan Perilaku Makan dalam Homeostasis Energi

3

FISIOLOGI PENGATURAN ASUPAN MAKANAN DAN PENYIMPANAN ENERGI

Kelebihan energi dari asupan makan (karbohidrat, protein, lemak) yang berlebihan serta masukan energi yang lebih besar dari pengeluaran energi akan diubah menjadi lemak yang selanjutnya terlihat pada kenaikan berat badan. Sebaliknya, bila tubuh kekurangan energi, maka masa tubuh akan berkurang. Setelah dioksidasi, setiap gram karbohidrat melepaskan sekitar 4,1 kalori, sedangkan setiap gram lemak melepaskan energi sekitar 9,3 kalori. Energi yang dibebaskan oleh protein yaitu 4,35 kalori. Jika tubuh mengkonsumsi karbohidrat dan lemak saja, maka semua energi berasal dari kedua zat ini. Namun bila terjadi kelaparan, ketika simpanan karbohidrat dan lemak menipis, tubuh akan menggunakan cadangan protein sebagai sumber energi (Guyton & Hall, 2011).

PUSAT SARAF YANG MENGATUR ASUPAN MAKANAN

Sensasi lapar dan kenyang dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti lingkungan budaya dan faktor fisiologis tubuh terkait dengan sistem saraf pusat yaitu hipotalamus. Hipotalamus dikenal sebagai pusat makan dan pusat kenyang. Nukleus lateral hipotalamus dikenal sebagai pusat makan, jika bagian ini rusak maka nafsu makan akan hilang dan tubuh secara progresif akan melemah. Nukleus ventromedial hipotalamus dapat menghambat pusat makan karena memberikan sensasi puas, sehingga menimbulkan rasa kenyang dan penuh. Bagian hipotalamus yang lain yaitu nukleus arkuata, tempat berkumpulnya hormon yang dilepaskan oleh saluran cerna dan jaringan adiposa, yang kemudian berperan penting dalam mengatur asupan makanan dan pengeluaran energi. Terdapat beberapa sinyal yang diterima oleh hipotalamus, di antaranya sinyal saraf dari pencernaan mengenai isi lambung, sinyal kimia, dan nutrisi dalam darah (glukosa, asam amino, dan asam lemak) sebagai pertanda kenyang, sinyal hormon gastrointestinal, serta sinyal korteks serebri (penglihatan, penghidu, dan pencecapan).

Zat yang dapat merangsang rasa lapar disebut oreksigenik, sedangkan zat yang dapat menghambat rasa lapar dikenal dengan anoreksigenik. Neurotransmitter dan hormon yang tergolong dalam zat oreksigenik yaitu *Neuropeptida Y* (NPY), *Agouti-Related Protein* (AGRP), endorfin, asam amino (asam glutamat dan gama aminobutirat), kortisol, serta ghrelin. Neurotransmitter dan hormon yang tergolong dalam zat anoreksigenik adalah *Melanocyte-Stimulating Hormone* (α -MSH), leptin, serotonin, norepinefrin, insulin, kolesistokinin (CCK).

Pada neuron arkuatus, terdapat neuron proopiomelanocortin (POMC). Neuron POMC melepaskan α -MSH yang selanjutnya berikatan dengan reseptor melanokortin pada neuron nukleus paraventrikular. Aktivasi reseptor tersebut akan mengurangi asupan makanan dan meningkatkan pengeluaran energi. Defek jalur pensinyalan sistem melanokortin dapat dijumpai pada obesitas ekstrim. AGRP yang disekresi oleh hipotalamus berperan menghambat MSH- α untuk menstimulasi reseptor melanokortin, sehingga perilaku makan meningkat. Selain α -MSH, NPY juga disekresikan

oleh nukleus arkuatus hipotalamus. NPY teraktivasi saat cadangan energi tubuh rendah, dan memiliki peran merangsang nafsu makan.

Pusat saraf di batang otak merupakan pengatur proses mekanik perilaku makan yang sesungguhnya. Amygdala dan korteks prefrontal juga memainkan peran penting dalam pengaturan nafsu makan. Lesi pada amygdala menunjukkan sebagian area amygdala dapat meningkatkan perilaku makan, sedangkan bagian lainnya menghambat perilaku makan.

Hormon CCK bekerja pada kontraksi kandung empedu, pengosongan lambung, motilitas usus, dan sekresi asam lambung. Namun di sisi lain, CCK juga mengaktifkan reseptor pada duodenum, yang kemudian mengantarkan sinyal kepada saraf pusat melalui nervus vagus, sehingga menimbulkan rasa kenyang dan berhenti makan. Oreksigenik lainnya yaitu hormon ghrelin yang dilepaskan oleh sel oksintik lambung dan usus. Hormon ini berperan dalam peningkatan perilaku makan (Guyton & Hall, 2011).

Bagian 2

Macam-Macam Diet di Dunia





Diet Vegetarian

4

Diet yang diterapkan di berbagai negara di dunia sangatlah beragam. Enam macam diet yang paling populer adalah diet vegetarian, *raw diet* (diet makanan mentah), diet paleolitik, diet mediteranian, diet golongan darah, dan diet ketogenik (Raba, *et al.*, 2019).

Diet paleolitik merupakan diet alami dengan mengeksklusi gula secara total, dan tidak mengonsumsi makanan yang diproses, biji-bijian, serta produk susu. Diet golongan darah hanya mengonsumsi makanan yang cocok dengan golongan darah masing-masing individu. Diet vegan merupakan salah satu macam diet vegetarian yang tidak mengonsumsi produk hewani. Diet mediterania mengonsumsi berbagai macam sayuran, dan ikan dalam jumlah banyak tetapi membatasi konsumsi daging. *Raw diet* hanya mengonsumsi makanan mentah dan tidak diolah (Raba, *et al.*,

2019). Diet ketogenik didasarkan pada konsumsi rendah karbohidrat, tinggi lemak, dan tinggi protein (Ma & Suzuki, 2018).

Diet vegetarian adalah jenis diet dengan asupan daging atau produknya rendah atau tidak ada sama sekali; termasuk daging sapi, unggas, dan ikan dan/atau hewan lainnya. Selain itu, diet vegetarian juga menerapkan asupan kolesterol, lemak jenuh dan protein hewani yang lebih rendah, serta asupan serat, vitamin C dan E, karotenoid, magnesium, asam folat, dan fitokimia lainnya yang lebih tinggi (Mehta, 2018). Makanan pokok pada diet vegetarian yaitu makanan nabati seperti sayur, buah, kacang-kacangan, biji-bijian, kedelai. Diet ini membatasi asupan lemak dari sumber makanan manapun (Tuso, *et al.*, 2013). Pola makan vegetarian semakin populer dari waktu ke waktu. Salah satu komunitas vegetarian terbesar di dunia yaitu di India (35,71%). Selain India, sebagian besar penduduk negara lain juga menerapkan diet vegetarian, seperti di AS (3,78%), Inggris (8,57%), Jerman (9,02%), dan Italia (9,67%) (Leitzmann, 2014).

Pola makan vegetarian dilakukan dengan meningkatkan konsumsi serat, asam folat, magnesium, vitamin C dan E, lemak tak jenuh, dan kandungan fitokimia. Diet ini memiliki risiko rendah terjadinya diabetes. Meta-analisis yang dilakukan oleh Lee dan Park (2017) memaparkan bahwa diet vegetarian berbanding terbalik dengan risiko diabetes. Meta-analisis lain yang dilakukan oleh Wang, *et al.*, menyimpulkan bahwa diet vegetarian secara efektif dapat menurunkan kadar kolesterol total, *low Density Lipoprotein-C* (LDL-C), *High Density Lipoprotein-C* (HDL-C), dan *non-High Density Lipoprotein-C* (Wang, *et al.*, 2015). Diet vegetarian berhubungan dengan gangguan *mood* (peningkatan *mood*) karena rendahnya kadar asam arakidonat (Beezhold, 2012). Risiko katarak dan batu ginjal berkurang dengan penerapan diet vegetarian. pH urin yang dihasilkan lebih tinggi, dengan demikian kemungkinan berkembang ke arah batu ginjal sangat rendah (Heilberg & Goldfarb 2014). Makanan yang dikonsumsi selama menerapkan diet vegetarian kurang mengandung vitamin B12, *zinc*, protein, dan kalsium, sehingga harus ditambahkan suplemen (Mehta, 2018).

Menurut Clarys, *et al.*, (2014), terdapat beberapa sub tipe diet vegetarian, seperti:

1. *Fleksitarian* (terkadang masih mengonsumsi daging dan ikan, telur, atau susu)
2. *Pesco vegetarian* (tidak mengonsumsi daging hewan)
3. *Lacto ovo vegetarian* (tidak mengonsumsi semua daging dan hanya mengonsumsi telur dan susu)
4. *Lacto vegetarian* (tidak mengonsumsi semua jenis daging, hanya mengonsumsi susu)
5. *Ovo vegetarian* (tidak mengonsumsi semua jenis daging, hanya mengonsumsi telur)
6. *Vegan* (tidak mengonsumsi semua produk olahan hewan), tipe diet vegan termasuk diet yang banyak diterapkan di dunia. (Dijelaskan pada poin tersendiri).
7. *Fruitarian* (mengonsumsi buah, kacang, biji bijian dan beberapa sayur)

Mehta (2018) membagi diet vegetarian menjadi 4 kategori:

1. Pure Vegetarian

Makanan yang dikonsumsi berupa makanan yang berasal dari sayuran (makanan nabati). Sedangkan yang tidak dikonsumsi yaitu semua olahan hewani seperti telur dan madu.

2. Eggetarian/Ovo Vegetarian

Makanan yang dikonsumsi yaitu makanan yang berasal dari sayuran (makanan nabati), telur, susu, dan olahan makanan tersebut. Makanan yang tidak dikonsumsi yaitu daging, ikan (termasuk hewan air lainnya), dan turunannya.

3. Lacto Vegetarian

Lacto vegetarian hanya memperbolehkan konsumsi makanan yang berasal dari sayuran (makanan nabati), susu, dan olahan makanan tersebut. Makanan yang tidak boleh dikonsumsi yaitu daging, ikan (termasuk hewan air lainnya), dan telur.

4. Jain Diet

Makanan yang dapat dikonsumsi pada diet ini adalah makanan yang berasal dari sayuran (makanan nabati), susu, dan olahan makanan tersebut. Sedangkan yang tidak diperbolehkan dikonsumsi yaitu daging dan berbagai jenis olahannya, telur dan semua yang tumbuh di tanah seperti kentang, bawang merah, bawang putih, dan umbi-umbian.

Tabel 1. Perbandingan Tipe Diet.

Tipe Diet	Rekomendasi	Kelemahan
Diet omnivora	Karbohidrat 3–10 gram/kgBB Lemak 0,5–1,5 gram/kgBB Protein 1,4–2 gram/kgBB	Diet omnivora yang tidak benar dapat menyebabkan defisiensi nutrisi seperti vitamin D (jika paparan UV tidak terpenuhi)
Diet Pesco Vegetarian	Karbohidrat 3–10 gram/kgBB Lemak 0,5–1,5 gram/kgBB Protein 1,4–2 gram/kgBB Zat besi dari berbagai sumber makanan	Defisiensi zat besi dengan atau tanpa anemia
Diet Lacto Ovo Vegetarian	Karbohidrat 3–10 gram/kgBB Lemak 0,5–1,5 gram/kgBB Protein 1,4–2 gram/kgBB Zat besi 33 mg/hari (perempuan), 14 mg/hari (laki-laki) Suplemen EPA/DHA 1–2 gram/hari Zinc 12 mg/hari	
Diet Vegan	Karbohidrat 3–10 gram/kgBB Lemak 0,5–1,5 gram/kgBB Protein 1,7–2 gram/kgBB Zat besi 33 mg/hari (perempuan), 14 mg/hari (laki-laki) Suplemen EPA/DHA 1–2 gram/hari (mikroalga) Suplemen vitamin D dan B12 Kalsium 1000 mg/hari (kacang, sayur, makanan fortifikasi) Zinc 12 mg/hari	

Sumber: Rogerson, 2017.

PROTEIN

Umumnya, individu yang menerapkan diet vegetarian tidak berisiko defisiensi protein. Asam amino esensial tidak dapat disintesis oleh tubuh dan harus diperoleh dari makanan, baik dari sumber makanan hewani seperti daging, susu, telur, juga pada sumber makanan nabati seperti kacang-kacangan, gandum, beras merah. Oleh karena itu, diet vegetarian sudah mengandung asam amino esensial yang cukup serta dapat mencegah defisiensi protein dan menurunkan lipoprotein dalam darah (Tuso, *et al.*, 2013).

ZAT BESI

Kacang merah, kedelai, bayam, kismis, kacang mede, oatmeal, kubis, dan tomat merupakan sumber makanan nabati yang kaya akan zat besi (Tuso, *et al.*, 2013).

VITAMIN B12

Vitamin B12 dibutuhkan dalam pembentukan darah dan pembelahan sel. Defisiensi vitamin B12 dapat menyebabkan anemia makrositik dan merusak saraf ireversibel. Individu yang mengikuti diet vegetarian rentan mengalami defisiensi B12 karena sumber vitamin B12 berasal dari makanan hewani. Oleh karena itu, diperlukan suplemen vitamin B12 selama menjalani diet vegetarian (Tuso, *et al.*, 2013).



Diet Vegan

5

Veganisme merupakan subtype dari vegetarian yang melarang konsumsi produk olahan hewan (Appleby & Key, 2016). Diet vegan mengurangi risiko penyakit jantung, menurunkan *low Density Lipoprotein* (LDL) dan tekanan darah serta menurunkan risiko diabetes tipe 2 dan kanker (Marsh, *et al.*, 2012).

Diet vegan tidak dapat diterapkan sembarangan, karena pola makan vegan yang buruk dapat menyebabkan individu menjadi kekurangan makronutrien (protein) dan mikronutrien (vitamin B12, vitamin D, zat besi, *zinc*, kalsium, dan yodium). Diet vegan diterapkan dengan konsumsi protein lebih rendah, lemak, vitamin B12, riboflavin, vitamin D, kalsium, zat besi, dan *zinc* jika dibandingkan dengan omnivora (Rogerson, 2017).

Pola makan vegetarian dan vegan juga menerapkan konsumsi serat dan makanan nabati yang sangat tinggi sehingga cenderung memiliki kepadatan energi yang rendah dan meningkatkan rasa kenyang dini (Rogerson, 2017).

PROTEIN

Diet vegan yang sering diterapkan pada atlet untuk mencapai keseimbangan energi selama latihan adalah direkomendasikan konsumsi protein 1,6–1,7 g/kg/hari untuk menunjang tenaga dan kekuatan serta 1,2–1,4/kg/hari untuk meningkatkan ketahanan. Sedangkan untuk individu dewasa non aktif konsumsi protein yang disarankan lebih dari 0,8 g/kg/hari (Philips, 2011).

Tabel 2. Makanan Tinggi Protein.

Makanan	Protein per 100 gram*
Biji Labu (kering, mentah)	30,2
Kacang-kacangan (merah, mentah)	24,6
Kacang hitam (mentah)	21,6
Almonds (mentah)	21,2
Tahu	20,3
Tempe	17,3
Gandum	16,9
Biji gandum (mentah)	14,1

*Database komposisi makanan *United States Departement of Agriculture (USDA)*
Sumber: Rogerson, 2017.

KARBOHIDRAT

Diet vegan cenderung mengonsumsi karbohidrat, serat, buah, sayur dan antioksidan tinggi dibandingkan dengan omnivora (McEvoy, *et al.*, 2012). Para atlet membutuhkan 4–12 g/kg karbohidrat untuk menunjang latihan, tergantung jenis olahraga, jenis kelamin dan tujuan diet atlet (Potgieter, 2013).

Untuk mencapai asupan protein yang cukup, maka pasien harus mengonsumsi makanan utuh seperti kacang-kacangan dan biji-bijian setiap hari, yang juga mengandung karbohidrat. Namun, perlu diingat bahwa bahan makanan ini kaya akan serat. Karbohidrat berserat sulit dicerna serta memberikan volume dan jumlah besar, sehingga memicu kekenyangan lebih awal dan sinyal rasa kenyang yang lebih lama (Rogerson, 2017).

LEMAK

Diet vegan menerapkan konsumsi lemak total dan lemak jenuh yang lebih rendah daripada diet omnivora dan vegetarian, sehingga dikaitkan dengan penurunan risiko penyakit jantung, hipertensi, diabetes tipe II, kolesterol dan kanker (Clarys, *et al.*, 2014). Rekomendasi asupan lemak yaitu 0,5–1,5 g/kg/hari (atau 30% dari asupan kalori harian) yang didapatkan dari minyak, alpukat, kacang-kacangan, dan biji-bijian (Fuhrman & Ferreri, 2010).

MIKRONUTRIEN-VITAMIN B12

Saat merancang diet vegan, setiap individu harus memperhatikan kecukupan asupan vitamin B12, *zinc*, zat besi, kalsium, dan vitamin D. Rancangan diet yang tidak baik dapat menyebabkan individu mengalami defisiensi yang bisa merugikan kesehatan dan kinerja (Rogerson, 2017).

Oleh karena tidak adanya asupan produk hewani dan produk susu, maka diet vegan berisiko tinggi mengalami defisiensi vitamin B12 (kobalamin). Kobalamin disintesis oleh mikroorganisme anaerob, dalam rumen sapi dan domba. Manusia biasanya mengonsumsi kobalamin yang sudah terbentuk dari produk hewani, yang merupakan sumber utama B12 dalam makanan. Sumber kobalamin dari tumbuh-tumbuhan jarang didapatkan. Kobalamin merupakan mikronutrien yang sangat penting untuk fungsi sistem saraf, metabolisme homosistein, dan sintesis DNA. Asupan kobalamin yang tidak mencukupi dapat menyebabkan perubahan morfologis pada sel darah dan perkembangan hematologis seperti anemia megaloblastik serta menimbulkan gejala neurologis seperti neuropati.

Defisiensi kobalamin jangka panjang dapat menyebabkan kerusakan neurologis yang ireversibel (Pawlak, 2016).

Sumber vitamin B12 yang cocok untuk diet vegan yaitu sereal yang diperkaya B12 dan ragi, serta suplemen makanan. Produk tambahan vitamin B12 biasanya mengandung sianokobalamin, walaupun bentuk lain seperti metilkobalamin dan hidrosikobalamin juga tersedia tetapi hanya dengan resep dokter (Rogerson, 2017).

Setiap individu yang menerapkan diet vegan disarankan untuk mengonsumsi suplemen harian untuk memastikan asupan vitamin yang memadai. *The Dietary Reference Intake* (DRI) untuk vitamin B12 adalah 2,4 µg/hari untuk orang dewasa baik laki-laki maupun perempuan. Selain itu, juga direkomendasikan konsumsi suplemen tambahan B12 hingga 6 µg/hari (Fuhrman & Ferreri, 2010).

MIKRONUTRIEN-ZAT BESI

Sumber utama zat besi kurang tersedia pada produk nabati dibandingkan dalam produk hewani. Diet vegan umumnya juga diikuti dengan pengurangan konsumsi polifenol tannin (ditemukan dalam kopi, teh, dan kakao) dan fitat (ditemukan dalam biji-bijian dan kacang-kacangan), yang dapat mengurangi jumlah zat besi yang diserap dari makanan. Dengan asupan zat besi yang cukup, individu dengan diet vegan dapat terhindar dari defisiensi besi yang menyebabkan anemia (Rogerson, 2017).

Anemia defisiensi besi disebabkan oleh insufisiensi asupan zat besi atau penyerapan zat besi yang tidak memadai. Penyakit ini ditandai dengan penurunan jumlah dan ukuran eritrosit atau hemoglobin dengan gejala kelelahan, kelemahan, napas pendek, dan toleransi olahraga yang berkurang. Suplementasi zat besi dapat memperbaiki masalah tersebut dan membantu kecukupan zat besi yang tidak bisa dicapai melalui diet (Longo, 2015).

Kadar zat besi yang rendah dalam darah dapat menyebabkan usus beradaptasi dengan meningkatkan penyerapan dan mengurangi sekresi untuk menjaga keseimbangan. Rekomendasi asupan zat besi ditingkatkan

hingga 80%, sehingga mencapai asupan zat besi yang disarankan yaitu 14 mg/hari pada pria dewasa dan 33 mg/hari pada wanita dewasa. Individu yang menerapkan diet vegan disarankan untuk memenuhi kecukupan zat besi dengan memilih sumber zat besi dari makanan utuh, dan mengurangi konsumsi bahan makanan yang mengandung inhibitor seperti teh, kopi dan kakao (saat makan makanan kaya zat besi). Selain itu juga disarankan mengonsumsi makanan yang mengandung vitamin C secara bersamaan untuk meningkatkan penyerapan. Pada kasus di mana seseorang rentan terhadap kekurangan zat besi, seperti pada perempuan yang kehilangan darah menstruasi berlebihan, diperlukan monitoring status zat besi dan pemberian suplementasi jika diperlukan (Fuhrman & Ferreri, 2010).

Tabel 3. Sumber Makanan Diet Vegan.

Nutrien	Sumber makanan vegan
Protein	Kacang-kacangan, biji-bijian, polong-polongan, tahu, biji gandum, sayuran
ALA	Kenari, biji Chia
DHA	Mikroalga, rumput laut
Vitamin B12	Suplemen, makanan fortifikasi, kedelai fermentasi, jamur
Zat Besi	Kacang-kacangan, biji-bijian, makanan fortifikasi, sayuran hijau
Zinc	Kacang, biji-bijian, gandum, ragi
Kalsium	Tahu, kale, brokoli, kecambah
Yodium	Rumput laut, carnberi, kentang, plum, garam iodisasi
Vitamin D	Suplemen

Sumber: Rogerson, 2017.

MIKRONUTRIEN ZINC

Zinc banyak tersedia dalam makanan nabati, tetapi juga tidak mudah diserap oleh usus. Sumber *zinc* untuk diet vegan dapat berasal dari kacang-kacangan dan biji-bijian, serta makanan yang mengandung fitat. Rekomendasi asupan *zinc* untuk diet vegan yaitu 16,5 mg/hari (vs *Recommended Dietary Allowance* (RDA) 11 mg/hari) pada pria dan 12 mg/hari (vs RDA 8 mg/hari) pada wanita (Fuhrman & Ferreri, 2010). Untuk mencapai rekomendasi tersebut, setiap individu yang menerapkan diet vegan harus berupaya mengonsumsi

makanan kaya *zinc* seperti biji rami dan labu, serta biji-bijian, dan kacang-kacangan lainnya. Jika hal ini tidak dapat dicapai, dapat dipertimbangkan pemberian suplemen *zinc* (Rogerson, 2017).

MIKRONUTRIEN-KALSIUM

Konsumsi kalsium pada diet vegan lebih sedikit daripada diet omnivora dan diet vegetarian lainnya (Rogerson, 2017). *Intake* kalsium yang cukup diperlukan untuk pembekuan darah, transmisi saraf, stimulasi otot, metabolisme vitamin D dan mempertahankan struktur tulang. Pada diet vegan diperlukan konsumsi sumber kalsium nabati seperti kacang-kacangan dan sayuran hijau dalam jumlah yang cukup untuk mencapai rekomendasi 1000 mg/hari (Ross, *et al.*, 2011). Brokoli, bok choy, dan kale mengandung kalsium yang sangat tinggi. Akan tetapi, beberapa jenis sayuran hijau seperti bayam dan arugula diketahui mengandung oksalat yang menghambat penyerapan kalsium. Oleh karena itu, dalam rancangan diet vegan harus benar memilih sumber tanaman yang mengandung kadar oksalat rendah. Makanan yang diperkaya kalsium juga tersedia secara luas, seperti kedelai yang diperkaya kalsium, susu, kacang, dan jus buah yang menyediakan bentuk nutrisi yang mudah diserap. Jika diet vegan tidak dapat mencapai kadar kalsium yang cukup, maka suplemen kalsium mungkin diperlukan (Rogerson, 2017).

MIKRONUTRIEN-YODIUM

Sumber yodium dapat diperoleh dari ikan dan produk susu. *The Dietary Reference Intake* (DRI) untuk yodium adalah 150 µg/hari untuk orang dewasa. Kandungan yodium dalam makanan bervariasi sesuai dengan kandungan tanah-yodium (saat menanam), metode pertanian yang digunakan selama produksi, musim di mana ia tumbuh, dan spesies ikan (jika bukan vegan). Goitrogen ditemukan dalam sayuran seperti kol, kembang kol dan rutabaga dapat memengaruhi fungsi tiroid yang merugikan jika dikonsumsi dalam jumlah besar. Namun, memasak makanan tersebut

dapat menghancurkan banyak senyawa goitrogenik yang ada. Sehingga individu dengan diet vegan disarankan membatasi konsumsi makanan mentah yang bersifat goitrogenik jika memungkinkan. Rumput laut dan sayuran laut adalah sumber yodium yang baik untuk diet vegan. Selain itu, garam meja beryodium dapat digunakan untuk vegan yang ingin mencapai asupan yodium yang cukup. Yodium juga dapat ditemukan dalam makanan seperti kentang, roti (di beberapa negara), dan *cranberry* (Leung & Braverman, 2014).

MIKRONUTRIEN-VITAMIN D

Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak yang diproduksi di kulit dan sangat penting untuk penyerapan kalsium dan kesehatan tulang, serta memainkan peran penting dalam banyak proses fisiologis. Manusia mensintesis vitamin D dengan bantuan paparan sinar matahari. Vitamin D juga dapat ditemukan pada produk hewan dan makanan fortifikasi. Asupan vitamin D tergolong rendah pada individu yang tidak memperoleh paparan sinar matahari yang cukup. *Cholecalciferol* (D3), suatu vitamin D turunan hewani kini banyak tersedia dalam bentuk suplemen. Rekomendasi vitamin D sesuai *Recommended Dietary Allowance* (RDA) yaitu 600 IU/hari (Ross, *et al.*, 2011).

Tabel 4. Sampel 2500 kalori diet vegan untuk atlet.

Makanan	Komposisi
Sarapan: Gandum-Pisang-Kacang	<ul style="list-style-type: none"> • Gandun mentah ½ cangkir • Susu almon fortifikasi tanpa pemanis 1 cangkir • Pisang ukuran kecil 60 gram • Kacang brazil 1 biji • Biji rami giling 1 sendok makan • Biji labu 1 sendok makan • Vitamin D3 1000 IU • Vitamin B12 24 µg • Suplemen minyak mikroalga 2 gram

Makanan	Komposisi
Makan siang/sebelum latihan (Asian-style Kale Salad)	<ul style="list-style-type: none"> • Kubis cincang 1 cangkir • Wortel ukuran sedang 1 buah (diparut) • Timun parut ½ cangkir • Rumput laut wakame 1 gram • Mie 57 gram • Edamame ½ cangkir • Tahu ½ cangkir • Cabai, bawang putih, jahe untuk bumbu • Minyak wijen 1 sendok makan
Pasca latihan (Mixed Berry Protein Smoothie)	<ul style="list-style-type: none"> • Protein kacang 40 gram • Raspberi ½ cangkir • Stroberi ½ cangkir • Blueberi ½ cangkir • Hemp milk (susu rami) fortifikasi 1 cangkir
Total enegi	2512 kalori
Protein	154 gram
Karbohidrat	312 gram
Total lemak	75 gram
n-3	4,4 gram
ALA	1597 mg
EPA	300 mg
DHA	529 mg
Serat	58 mg
Vitamin B12	3,4 µg
Zat besi	31,4 mg
Zinc	15,4 mg
Kalsium	2226 mg
Yodium	173 µg
Vitamin D	34,5 µg

*Berdasarkan kebutuhan atlet laki-laki 77 kg
Sumber: Rogerson, 2017



Raw Diet

6

Makanan mentah dapat berupa sayuran mentah, buah-buahan, dan makanan hewani. Makanan utama *raw diet* yaitu buah-buahan, kacang-kacangan, biji-bijian. Makanan lain yang termasuk dalam diet ini adalah daging dan ikan asap, acar, sayuran fermentasi, pengecualian makanan yang dimasak pada suhu lebih dari 118°F (Raba, *et al.*, 2019). Makanan mentah mengandung vitamin yang larut air (B, C), mineral (kalium, zat besi, dan magnesium), antioksidan seperti karotenoid (likopen dan beta karoten), asam fitat, dan lektin dalam kalori yang rendah (Palermo, *et al.*, 2014).

Pendekatan *raw diet* berbeda-beda di setiap negara. Di Jerman misalnya, sereal dan produk susu tidak dikonsumsi dalam diet ini. Makanan tidak dikombinasikan dengan bahan lainnya. *Raw diet* memiliki banyak varian dan dapat diklasifikasikan mirip dengan diet ovo-lacto-

vegetarian, diet vegan, atau omnivora (termasuk daging dan ikan mentah) (Raba, *et al.*, 2019).

Persentase makanan mentah yang dikonsumsi dalam makanan berkisar 50–100%, sehingga beberapa orang terkadang masih mengonsumsi daging mentah seperti *carpaccio* atau sushi dan produk susu mentah. *Raw diet* tidak disarankan untuk bayi karena kandungan gizi yang tidak memadai untuk pertumbuhan anak (Jennings & Cheng, 2011).

Para pengikut *raw diet* umumnya mempercayai bahwa makanan mentah sangat baik bagi kesehatan daripada makanan yang dimasak, karena makanan yang sudah diproses dapat mengandung racun. Selain itu mereka juga percaya bahwa pola makanan mentah dapat memperpanjang umur karena enzim pencernaan pada makanan mentah mencegah tubuh menggunakan enzimnya sendiri. Memasak sayuran terutama merebus dapat mengurangi vitamin dan fitonutrien yang larut dalam air. Sayuran yang dikukus merupakan metode yang baik dalam menjaga kandungan nutrisi sayuran. Panas juga berkaitan dengan reaksi *maillard* (reaksi kimia antara asam amino dan gula) yang menyebabkan *cross link* protein dengan mengurangi glukosa dan fruktosa serta membuatnya sulit untuk dicerna (Zeng, 2013).

Raw diet berkaitan dengan penurunan berat badan, kulit sehat, dan pencernaan yang lebih lancar (Tapsell, *et al.*, 2014). Selain itu, diet vegan mentah dapat menurunkan kejadian kanker dan penyakit kardiovaskular serta memberikan dampak positif pada penyakit kronis (Raba, *et al.*, 2019).



Diet Paleolitik

7

Diet paleolitik dicirikan dengan asupan sayuran, buah-buahan, dan minyak zaitun yang tinggi; asupan ikan dan alkohol yang moderat, terutama anggur; serta asupan rendah produk susu, daging, dan manisan. Diet ini awalnya dirancang untuk mengendalikan hipertensi, tetapi akhir-akhir ini juga dianjurkan sebagai pola makan sehat yang membantu menjaga berat badan, mencegah penyakit jantung dan beberapa kanker (Manheimer, 2015).

Nenek moyang paleolitik hidup sekitar 2,6 juta hingga 10.000 tahun lalu. Pada periode ini mulai muncul pertanian industri yang berbeda dari masyarakat modern saat ini. Pilihan makanan bervariasi, karena laki-laki adalah pemburu-pengumpul dan sering bergerak mencari ketersediaan makanan, yang pada gilirannya mendapatkan makanan bervariasi sesuai dengan lokasi geografis dan iklim. Namun, karena kurangnya ketersediaan

beberapa jenis makanan pada periode paleolitik, diet ini tidak mengonsumsi makanan produk susu, garam, alkohol, dan gula (deMenezes, *et al.*, 2019).

Beberapa makanan yang dianjurkan pada diet paleolitik yaitu daging sapi, daging unggas, ikan, sayur, buah, kacang-kacangan, biji-bijian, dan beberapa bahan makanan yang mengandung lemak. Sedangkan makanan yang dilarang atau dibatasi secara ketat dalam rancangan diet ini yaitu kentang, susu, kacang-kacangan, dan gula tambahan (Beals, 2016).

DAGING, UNGGAS, DAN IKAN

Makanan ini adalah sumber utama protein dan lemak pada diet Paleolitik. Rancangan diet ini menganjurkan hanya mengonsumsi daging sapi, unggas, omnivora (ayam, kalkun, bebek), ikan, dan kerang. Serangga, reptil, dan amfibi juga merupakan bahan makanan bagi individu yang suka berpetualang (Beals, 2016).

SAYUR DAN BUAH

Diet paleolitik mengharuskan individu memilih sayur dan buah organik yang ditanam secara lokal serta menghindari sayuran dan buah-buahan olahan (beku, kalengan, kering). Bahan makanan yang perlu dihindari yaitu sayuran bertepung, terutama kentang (Beals, 2016).

KACANG-KACANGAN

Meskipun kemungkinan dikonsumsi dalam jumlah yang wajar, makanan ini tetap agak kontroversial dalam rancangan diet paleolitik. Kacang-kacangan adalah sumber makanan yang kaya mikronutrien penting termasuk kalium, magnesium, folat, besi, dan *zinc*. Selain itu, kacang-kacangan juga mengandung asam amino lisin dan serat yang tinggi dan polifenol antioksidan kuat. Diet tinggi kacang-kacangan dapat mengurangi risiko sindroma metabolik, penyakit jantung iskemik dan diabetes (Boers, *et al.*, 2014). Di lain sisi, meski kacang-kacangan kaya protein dan lemak sehat

alami, kandungan kalori serta kandungan fitatnya tergolong tinggi, yang mana zat fitat dapat mengganggu pencernaan dan penyerapan berbagai zat gizi mikro. Selain itu jenis makanan ini juga berpotensi menyebabkan alergi. Jadi, sangat direkomendasikan untuk mengonsumsi rendah kacang-kacangan dan biji-bijian terutama jika tujuan diet untuk menurunkan berat badan (Cunningham, 2012).

LEMAK

Jenis lemak baik *monosaturated* maupun *polysaturated* kurang memiliki peran penting dalam diet paleolitik. Lemak yang dikonsumsi merupakan bagian dari daging, ikan, unggas, sayuran, kacang-kacangan, dan biji-bijian. Minyak yang berasal dari biji-bijian dan kacang-kacangan tidak diperbolehkan pada rancangan diet paleolitik. Minyak olahan seperti minyak nabati, minyak kanola, minyak wijen juga dilarang pada diet ini (Beals, 2016).

BIJI-BIJIAN

Biji-bijian baik yang sudah diproses maupun bentuk utuh dilarang keras pada diet paleolitik. Biji-bijian mengandung beberapa antinutrien (terutama gluten) yang secara teoritis merupakan agen penyebab penyakit autoimun (Karl & Saltzman, 2012).

KENTANG

Meskipun semua sayuran mengandung tepung harus dibatasi karena kandungan energi tinggi dan kepadatan nutrisi yang lebih rendah, konsumsi kentang sangat dibatasi secara ketat karena memiliki indeks glikemik tinggi (GI) dan kandungan antinutrien terutama glikoalkaloid (McGill, *et al.*, 2013).

POLONG-POLONGAN

Konsumsi polong-polongan dibatasi pada diet Paleo modern karena konten antinutrien berbahaya (saponin, lektin, dan inhibitor protease) yang melebihi konten nutrisi penting dan bermanfaat (protein, potasium, magnesium, zat besi) (Bouchenak & Lamri, 2013)

SUSU

Pada rancangan diet paleolitik, konsumsi susu dibatasi. Nutrisi yang disediakan oleh susu (protein, kalsium, dan vitamin D) dapat dengan mudah diperoleh dari makanan lain yang diperbolehkan dalam diet ini (Pasiakos, 2015).



Diet Mediterania

8

Istilah “diet mediterania” digunakan untuk menggambarkan kebiasaan diet tradisional dari negara-negara tetangga Laut Mediterania, sebagian besar Yunani dan Italia Selatan. Makanan diet mediterania berasal dari tradisi masyarakat kuno wilayah geografis timur yang terletak di antara ujung timur Laut Mediterania dan Teluk Persia, yang meliputi Mesopotamia, Kanaan dan Mesir Utara (Lacatusu, *et al.*, 2019). Secara historis, sebagian besar negara yang berbatasan dengan Laut Mediterania, menyediakan beragam sayuran non-pati, sereal biji-bijian yang diolah ringan, polong-polongan, kacang-kacangan, dan biji-bijian yang diproses menjadi makanan pokok (Tosti, *et al.*, 2018).

Karakteristik diet mediterania yaitu olahan ringan kacang-kacangan dan polong-polongan sebagai makanan pokok. Individu mediteranian setiap hari mengonsumsi sayuran segar bervariasi. Buah-buahan segar

yang digunakan sebagai makanan penutup setiap hari, kacang manis, minyak olive, dan madu hanya dikonsumsi pada saat perayaan atau kegiatan tertentu. Sumber lemak yang mereka konsumsi berasal dari minyak zaitun, kacang-kacangan, dan biji-bijian (Tosti, *et al.*, 2018). Keju dikonsumsi secara terbatas dan biasanya disajikan dengan salad. Diet mediterania hanya mengonsumsi ikan dalam jumlah sedang. Sementara itu susu hanya dikonsumsi dalam jumlah sedikit dan tidak menggunakan krim atau *butter* dalam makanan harian. Konsumsi daging merah dan daging olahan sangat dibatasi, yaitu satu atau dua minggu sekali. Konsumsi anggur juga dibatasi. Tidak ada konsumsi olahan daging dan gula pada diet ini (Tosti, *et al.*, 2018).

Tabel 5. Asal Geografis Tumbuhan pada Diet Mediterania.

Makanan nabati yang berasal dari daerah mediterania	Zaitun, tumbuhan lupin, asparagus, selada air, bunga thistle, anggur, bit, kacang, sawi, jinten, ketumbar, adas, oregano, rosmeri, tanaman sage, lemon, daun salam, kunyit, jamur.
Makanan nabati yang berasal dari Asia	Beras, gandum hitam (soba), gandum, buncis, kacang-kacangan, bawang merah, bawang putih, daun bawang, kubis, brokoli, lobak, bayam, timun, pisang, kelapa, apel, buah ara, buah quince, pir, mangga, plum, ceri, raspberi, lemon, kiwi, almond, kemiri, tumbuhan marjoram, tumbuhan tarragon, gandum, lada, kunyit, cengkeh, jahe.
Makanan nabati yang berasal dari Afrika	Melon, semangka, tumbuhan sorghum, bunga artichokes, okra.
Makanan nabati yang berasal dari Amerika	Jagung, kacang-kacangan, buncis, tomat, lada, terong, labu, timun jepang, kentang, jambu mete, biji bunga matahari, alpukat, kopi, coklat, cabai rawit.

Sumber: Lacatusu, *et al.*, 2019.

Anggur dan produk turunannya juga dikonsumsi pada diet ini, tetapi salah satu poin utama dari diet mediterania adalah asupan alkohol yang terbatas. Anggur merah hanya dikonsumsi dengan makanan dalam porsi kecil, dengan frekuensi terbatas dalam satu minggu. Konsumsi minuman beralkohol lain seperti minuman keras atau bir bukan bagian dari gaya hidup tradisional mediterania (Korre, *et al.*, 2016).

Pola makan mediterania membawa dampak positif bagi kesehatan tubuh. Dampak penting tersebut menurut Torsi, *et al.*, (2018) adalah:

1. Menurunkan profil lipid;
2. Memberikan proteksi terhadap stres oksidatif, inflamasi, dan agregasi platelet;
3. Memodifikasi hormon dan *growth factor* yang berpengaruh pada patogenesis kanker;
4. Menginhibisi nutrisi dengan restriksi asam amino spesifik;
5. Memproduksi metabolit yang dimediasi oleh mikrobiota yang memengaruhi kesehatan metabolisme.

Manfaat intervensi diet mediterania tidak hanya untuk pencegahan primer dan sekunder penyakit kardiovaskular, tetapi juga untuk tata laksana obesitas, diabetes mellitus tipe 2, sindrom metabolik, kanker, dan penyakit neurodegeneratif (Gotsis, *et al.*, 2015). Tipe diet mediterania menurunkan insiden penyakit kardiovaskular sekitar 30%, insiden diabetes mellitus tipe 2 sekitar 40% dan insiden sindroma metabolik sekitar 10% (Estruch, *et al.*, 2013). Diet mediterania dapat mengurangi ekspresi gen pro-aterogenik, risiko kardiovaskular (*waist-to-hip ratio*, fraksi lipid, lipoprotein, stres oksidatif) dan marker inflamasi (Widmer, *et al.*, 2015).

Pola makanan yang unik ini merupakan hasil dari interaksi kompleks antara sumber makanan alami yang tersedia di lingkungan masyarakat mediteranian dan elemen-elemen yang menghuni cekungan mediteranian (Lacatusu, *et al.*, 2019). Menurut tinjauan sistematis dan meta-analisis, diet mediterania yang diterapkan secara rutin memiliki hubungan terbalik dengan kematian kanker secara keseluruhan dan risiko kanker kolorektal, payudara, lambung, hati, kandung empedu dan saluran empedu (Schwingshackl, *et al.*, 2017).

Kandungan tinggi polifenol dan fitokimia minyak zaitun berfungsi sebagai antioksidan dan mengurangi oksidasi asam lemak tak jenuh dalam komposisinya. Selain itu, potensi antioksidan dari diet mediterania juga dilengkapi oleh fitokimia yang ditemukan pada biji-bijian dan vitamin antioksidan yang ditemukan dalam sayuran dan buah-buahan. Tingginya

serat nabati yang berasal dari biji-bijian, kacang-kacangan, dan buah-buahan dapat menurunkan resistensi insulin dan menghambat absorpsi kolesterol di usus, serta menghambat sintesis kolesterol di liver, sehingga berpotensi melindungi kesehatan kardiovaskular. Fitosterol yang terdapat pada kacang-kacangan, biji-bijian utuh, sayuran, dan buah-buahan juga berkontribusi mengatur absorpsi kolesterol di usus (Tosti, *et al.*, 2018).

Variasi makanan di setiap negara berbeda beda. Total konsumsi lemak sangat bervariasi di Yunani 40%, yang lebih tinggi dari total capaian asupan kalori harian Italia (30%). Rasio lemak *monosaturated* dan *saturated* pada daerah cekungan mediterania melebihi rasio di Eropa Utara atau Amerika Utara. Di Italia, konsumsi pasta lebih tinggi, sedangkan di Spanyol diet mediterania diterapkan dengan konsumsi ikan dan makanan laut yang tinggi (Lacatusu, *et al.*, 2019).



Diet Golongan Darah

9

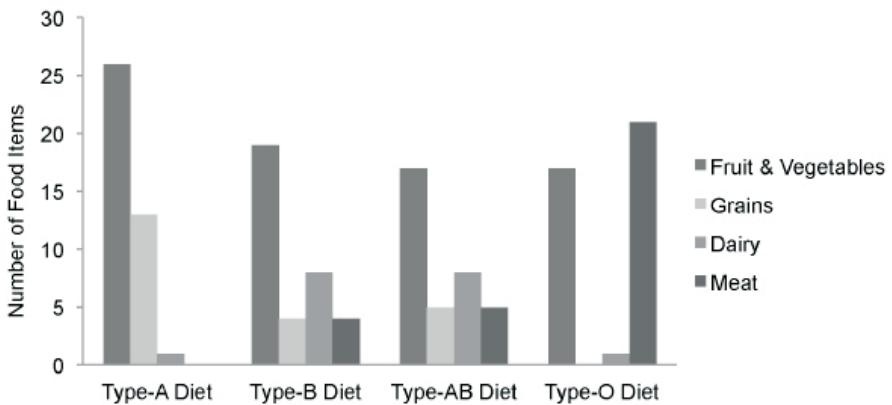
Beberapa penelitian telah mendukung hubungan antara golongan darah ABO dan penyakit tertentu, termasuk kanker pankreas, tromboemboli vena, dan infark miokard akibat aterosklerosis koroner (Yamamoto, *et al.*, 2012). Sehingga dapat dikatakan bahwa sistem golongan darah ABO berperan dalam menentukan kerentanan seseorang terhadap penyakit tertentu (Cusack, *et al.*, 2013). Diet golongan darah menganjurkan individu untuk memakan makanan sesuai dengan golongan darah mereka untuk meningkatkan kesehatan dan menurunkan risiko penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular (Wang, *et al.*, 2014).

Golongan darah O dianggap golongan darah leluhur manusia sehingga diet harus menyerupai diet protein hewani tinggi khas zaman berburu-pengumpul. Sebaliknya, individu yang memiliki golongan darah A harus menerapkan diet vegetarian karena golongan darah ini diyakini

telah berevolusi ketika manusia menetap di masyarakat agraris. Golongan darah B dianggap mendapat manfaat dari konsumsi produk susu karena golongan darah ini diyakini berasal dari suku nomaden. Golongan darah AB diyakini mendapat manfaat dari diet yang bersifat menengah hingga diet yang diterapkan pada golongan darah A dan golongan darah B. Lektin yang merupakan protein pengikat gula dapat menyebabkan aglutinasi jika tidak kompatibel dengan golongan darah ABO individu (Wang, *et al.*, 2014).

Diet golongan darah O serupa dengan diet rendah karbohidrat, sehingga diet ini berkaitan dengan rendahnya trigliserida (TG) dalam serum, yang juga dievaluasi pada diet rendah karbohidrat. Penurunan TG dapat diakibatkan oleh berkurangnya produksi TG di liver dan/atau meningkatnya ambilan TG pada sel sebagai respons dari asupan rendah karbohidrat (Hu, *et al.*, 2012).

A



Gambar 1. Jumlah yang direkomendasikan pada 4 macam makanan utama di setiap golongan darah (Wang, *et al.*, 2014).

Individu dengan golongan darah O memiliki *Von Willebrand Factor* (VWF) yang rendah dan menurunkan tromboemboli vena dibandingkan dengan golongan darah lainnya. Golongan darah B memiliki kadar *E-selectin* rendah serta memiliki risiko rendah diabetes mellitus tipe 2 dibandingkan dengan golongan darah O (Qi, *et al.*, 2010). Penemuan

tersebut menggambarkan pentingnya golongan darah ABO pada risiko penyakit. Hingga saat ini, literatur tentang diet golongan darah ABO dan pengaruhnya terhadap kesehatan masih sangat terbatas (Wang, *et al.*, 2014).



Diet Ketogenik

10

Diet ketogenik menjadi model diet yang populer di kalangan atlet. Diet ini merupakan contoh khusus dari diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat. Diet ketogenik dirancang dengan rasio lipid:non-lipid 4:1 setara dengan 75–80% dari asupan energi harian yang didapatkan dari lemak, 15% dari protein, dan kurang dari 5% dan/atau 20–50 gram karbohidrat per hari (Evans, *et al.*, 2017). Setelah beberapa hari mengurangi asupan karbohidrat secara drastis dengan tetap mempertahankan energi seperti biasa, cadangan glukosa menjadi berkurang dan tidak lagi mencukupi untuk oksidasi lemak normal (melalui oksaloasetat dalam siklus Krebs) atau untuk memasok energi ke sistem saraf pusat (Durkalec, *et al.*, 2019).

Mekanisme utama diet ketogenik pada tubuh yaitu melalui reorganisasi metabolisme. Oleh karena kurangnya ketersediaan karbohidrat yang optimal, maka oksidasi asam lemak bebas (dari asupan atau

jaringan adiposa) dan degradasi asam amino ketogenik menghasilkan pembentukan badan keton (*β -hydroxybutyrate*, *acetoacetate*, dan *aceton*) dalam matriks mitokondria sel-sel hepar. Setelah badan keton ditranspor ke sel ekstrahepatik, maka dapat digunakan sebagai substrat energi (asetil-KoA) dalam memproduksi ATP melalui jalur fosforilasi oksidatif dalam siklus asam sitrat (TCA) (Vidali, *et al.*, 2015).

Pengaruh signifikan diet ketogenik berkaitan dengan dampak adaptasi tubuh terhadap regulasi mekanisme molekuler melalui pensinyalan seluler. Aktivasi sinyal tersebut menyebabkan peningkatan kapasitas fisik dan kapasitas olahraga secara signifikan dengan menstimulasi biogenesis mitokondria, kapilarisasi, dan proses regenerasi (Grabacka, *et al.*, 2013). Hubungan antara diet ketogenik dan inflamasi/stres oksidatif juga signifikan, yang mana telah diobservasi selama terapi penyakit neurodegeneratif dan penyakit lainnya terkait dengan inflamasi berat (seperti diabetes, obesitas, *polycystic ovary syndrome*, autisme, *acne*, asma, multiple sclerosis, alzheimer, dan *parkinson disease*). Selain itu, diet ini juga memperkuat fungsi otak dan performa kognitif (Murray, *et al.*, 2016).

Bagian 3

Diet Ketogenik





Definisi Diet Ketogenik

11

Diet ketogenik didefinisikan sebagai diet dengan asupan rendah karbohidrat (biasanya kurang dari 50 gram/hari), tinggi lemak dan protein dalam jumlah sedang untuk mencapai kondisi ketosis. Pasien yang menerapkan diet ini juga harus mengonsumsi vitamin dan mineral yang cukup dan tetap dipantau secara medis (Paoli, 2014). Adaptasi metabolik terhadap ketosis membutuhkan waktu 2 minggu untuk mencapai kadar keton yang stabil (Ludwig & Ebbeling, 2018).

Diet ketogenik dengan karbohidrat yang sangat rendah memiliki peran terapeutik pada beberapa penyakit seperti diabetes, *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS), *acne*, penyakit neurologis, kanker, serta penurunan risiko penyakit paru dan kardiovaskular (Paoli, *et al.*, 2013). Tidak hanya itu, *Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet* (VLCKD) telah digunakan untuk pengobatan epilepsi refrakter sejak 1920 (Kossoff, *et al.*, 2018).

Diet ketogenik didasarkan pada teori ketosis. Insulin mengaktifasi enzim pada beberapa jalur yang menyimpan energi dari karbohidrat. Ketika konsumsi karbohidrat rendah, kadar insulin berkurang sehingga lipogenesis serta akumulasi lemak juga ikut berkurang. Diet rendah karbohidrat atau tinggi lemak mengarah pada produksi *Keton Bodies* (KBs) yang melebihi nilai normal. Proses ini disebut ketogenesis, yaitu metabolisme yang menghasilkan KBs seperti *acetoacetate*, *β -hydroxybutyric acid* dan *acetone*. Proses tersebut terjadi pada matriks mitokondria di liver (Paoli, *et al.*, 2013).

KBs kemudian dijadikan sumber energi oleh berbagai jaringan dan pada akhirnya sumber energi tersebut digunakan pada siklus krebs. Pada ketosis fisiologis (muncul selama diet ketogenik dengan asupan karbohidrat sangat rendah), ketonemia mencapai level maksimum 7/8 mmol/l tanpa adanya perubahan pH, berbeda dengan diabetes ketoasidosis yang mencapai 20 mmol/l dengan disertai penurunan pH (Paoli, *et al.*, 2013).

Penggunaan diet ketogenik membutuhkan evaluasi berkala serta dipantau oleh tenaga kesehatan yang profesional seperti ahli gizi, endokrinolog, dan ahli fisiologi olahraga (Kalra, *et al.*, 2018). Hal ini dikarenakan diet ketogenik mengakibatkan kondisi ketosis, yang tidak cocok untuk beberapa pasien dengan diabetes mellitus tipe 2, termasuk ibu hamil dan ibu menyusui, serta pasien dengan penyakit ginjal (Bolla, *et al.*, 2019). Selain itu, karena peningkatan risiko ketoasidosis diabetik, pasien yang menggunakan obat inhibitor SGLT-2 harus menghindari diet ketogenik (karbohidrat yang sangat rendah) (Handelsman, *et al.*, 2016).



Macam Diet Ketogenik

12

Terdapat dua pendekatan diet yang bertujuan meningkatkan kadar keton dalam sirkulasi, (Gibson *et al.*, 2014), yaitu:

- *Ketogenic Low Carbohydrate diets* (KLCDs)
Pendekatan diet ketogenik jenis ini sangat membatasi konsumsi karbohidrat, biasanya sekitar < 50 gram/hari.
- *Very Low Energy Diets* (VLEDs)
Jenis diet ini membatasi asupan energi hingga kurang dari 800 kcal per hari, dengan konsumsi karbohidrat sekitar 50–70 gram/hari.

Klasifikasi tersebut berbeda dengan klasifikasi Kirkpatrick, *et al.*, (2019), di mana hanya diet sangat rendah karbohidrat yang dapat menyebabkan ketosis, sedangkan asupan karbohidrat rendah, sedang, dan tinggi tidak memiliki efek ketogenik.

Tabel 6. Klasifikasi Diet Berdasarkan Jumlah Karbohidrat (Kirkpatrick, *et al.*, 2019).

Diet	Ketogenik	Kalori/ Hari	% Karbohidrat dari <i>Total Daily Energy</i>	% Protein dari TDE	% Lemak dari TDE
VLCHF/KD	Ya	> 1000	< 10% (< 20–50 gram/hari)	10% (1,2–1,5 gram/kg)	70–80%
Low CHO	Tidak	> 1000	10–25% (38–97 gram/hari)	10–30%	25–45%
Mod CHO	Tidak	> 1000	26–44% (98–168 gram/hari)	10	25–35%
High CHO	Tidak	> 1000	45–65% (169–244 gram/hari)	10	25–35%
Very high CHO	Tidak	> 1000	> 65%	10	25–35%
VLCaID	Bervariasi	< 800	Bervariasi	Bervariasi	Bervariasi
Classic KD	Ya	Bervariasi	3%	7%	90

VLCHF/KD *Very Low Carbohydrate High Fat/Ketogenic Diet*

Low CHO *Low Carbohydrate*

Mod CHO *Moderate Carbohydrate*

High CHO *High Carbohydrate*

Very high CHO *Very high Carbohydrate*

VLCaID *Very Low Calorie Diet*

Classic KD *Classic Ketogenic Diet*

Pada literatur *review* oleh Bistrrian (2019), tipe diet yang menyebabkan kondisi ketosis terdiri atas:

1. *Total Starvation ketogenic diet*

Merupakan diet tanpa asupan karbohidrat untuk menghasilkan ketosis. Konsumsi kalori pada tipe ini sekitar < 800 kkal/hari.

2. *Semi Starvation ketogenic diet*

Menggunakan daging tanpa lemak, ikan, dan unggas sebagai satu-satunya asupan kalori atau sedikit bubuk protein dengan komposisi < 50 gram karbohidrat. Kalori yang didapatkan dari tipe diet ini < 800 kkal/hari. Tipe diet ketogenik ini digunakan sebagai tata laksana obesitas ringan hingga berat untuk menurunkan berat badan dengan cepat dan aman yang menyisakan jaringan tanpa lemak.

3. *Mildly Hypocaloric* atau *Eucaloric Ketogenic Diet*

Tipe diet ini tidak membatasi asupan kalori. Kalori yang dikonsumsi berasal dari makanan biasa dan terdiri atas protein dalam jumlah sedang, 70–80% lemak, dan < 50 gram karbohidrat.

Ketiga tipe diet menyebabkan kondisi adaptasi keton setelah beberapa minggu penerapan. Kadar keton paling tinggi yaitu pada *Total Starvation ketogenic diet* (3–7 mM), sedangkan kadar terendah pada *Eucaloric Ketogenic Diet* (0,5–1 mM) (Birstian, 2019).

Tabel 7. Karakteristik Diet Ketogenik (KD).

Tipe Diet	Lemak	Protein	Karbohidrat
Classic KD	90% energi	10% energi dari kombinasi protein dan karbohidrat. Protein didapatkan dari produk hewani (daging, telur, ikan, keju). Karbohidrat didapatkan dari sayur atau buah	
<i>Medium Chain Triglycerides</i>	70–75%	10%	15–18%
<i>Modified Atkins diet</i>	69–65%	30% (tanpa restriksi)	5–10% (restriksi ketat)
<i>Low Glycemic Index Treatment</i>	60%	30%	10% (40–60 gram/hari)

Sumber: Neal, 2014.



Penggunaan Diet Ketogenik di Dunia

13

Diet ketogenik sudah dikenal di berbagai Negara, namun tidak semua memperoleh kesuksesan dalam penerapannya dikarenakan beberapa kendala. Hingga saat ini, 80 pusat diet di Amerika Serikat menerapkan diet ketogenik. Meskipun sudah dianggap sebagai terapi dan terbukti bermanfaat untuk epilepsi masa kanak, ketersediaan makanan di daerah tertentu masih sangat terbatas dan jumlah ahli diet yang sudah terlatih masih dirasa kurang. Di Meksiko dan Amerika Tengah, diet ketogenik umumnya tidak digunakan, begitu juga di Costa Rica. Semua pusat diet di Amerika Selatan, baik di Argentina, Brazil, Colombia, Uruguay, dan pusat diet lainnya memulai program diet ketogenik sejak tahun 2000. Namun, di Negara Brazil, diet ketogenik dihindari baik oleh komunitas medis maupun orang biasa. Banyak keluarga yang kesulitan menemukan bahan makanan spesifik dan alat elektronik untuk menimbang makanan tersebut. Akan

tetapi, di Uruguay diet ketogenik cukup diminati dan dapat diterima secara nasional (Kossoff & McGroan, 2005).

Eropa merupakan tempat yang baik dalam hal penyediaan makanan, termasuk Austria, Belgia, Inggris, Finlandia, Prancis, Jerman, Yunani, Islandia, Irlandia, Italia, Belanda, Polandia, Portugal, Rusia, Skotlandia, Serbia, Spanyol, Swedia, Swiss, dan Turki. Kesulitan yang dijumpai di banyak negara tersebut yaitu kurangnya ahli gizi, waktu, dan sumber daya. Di Inggris dan Polandia, diet ketogenik tergolong sukses, bahkan ahli gizi juga bekerja sama dengan gastroenterologis. Menghindari makanan spesifik tampaknya tidak menjadi masalah bagi warga Eropa, seperti di Italia, bahkan beberapa keluarga rela mengurangi konsumsi pasta dan roti. Begitu juga di Prancis, penduduk rela menghindari konsumsi kue *pastry* yang sudah menjadi makanan sebagian besar penduduk Prancis.

Di Timur Tengah, negara yang menerapkan diet ketogenik adalah Iran, Israel, dan Saudi Arabia. Diet ini sulit dilakukan di Israel karena ketidakmampuan mencampur daging dan susu untuk tujuan keagamaan. Makanan biasanya dibuat dari ikan tuna dan telur, dapat juga ditambahkan krim kocok. Roti yang dihidangkan pada acara keagamaan (Matzoh dan Challah) tidak disarankan (Kossoff & McGroan, 2005).

Aplikasi diet ketogenik yaitu dengan konsumsi rendah karbohidrat (biasanya kurang dari 50 g/hari), disertai dengan konsumsi tinggi lemak dan protein dalam jumlah sedang (Paoli, *et al.*, 2013). Di era modern hingga saat ini, diet ketogenik diterapkan dengan asupan karbohidrat inisial 20 gram per hari (Gibson, *et al.*, 2014).

Tabel 8. Komposisi Diet Tinggi Karbohidrat dan Diet Rendah Karbohidrat (Diet Ketogenik) untuk Dewasa (7 hari, 2400 kcal).

	Diet Tinggi Karbohidrat	Diet Ketogenik
Energi	2398 kcal	2394 kcal
Protein	91 gram	91 gram
Karbohidrat	300 gram	31 gram
Lemak	93 gram	212 gram
Sodium	3060 mg	5060 mg
Lemak trans	1,2 gram	2,3 gram

	Diet Tinggi Karbohidrat	Diet Ketogenik
Lemak tak jenuh tunggal (<i>monounsaturated fat</i>)	31,8 gram	100,2 gram
Lemak tak jenuh ganda (<i>polyunsaturated fat</i>)	19,9 gram	32,5 gram
Lemak jenuh	33 gram	65,6 gram
Serat	26 gram	12 gram
Glukosa	147 gram	10 gram
%Protein	15%	15%
%Karbohidrat	50%	5%
%Lemak	35%	80%

Sumber: Hall, *et al.*, 2016.

DIET KETOGENIK UNTUK TERAPI EPILEPSI

Beberapa penelitian diet ketogenik telah menunjukkan hasil yang bermakna untuk terapi epilepsi. Dari total 82 anak dengan intervensi diet ketogenik, didapatkan hasil kejang yang berkurang > 50% pada 43 anak (Auvin, 2012). Kejang terjadi karena peningkatan eksitabilitas saraf yang melibatkan potensial aksi akibat depolarisasi membran sel pada sinaps. Polaritas pada sinaps diregulasi oleh neurotransmitter inhibitor atau eksitator yang mengendalikan pompa ion dan kanal ion untuk memfasilitasi influks dan efluks ion Na^{2+} , K^+ , Cl^- , dan Ca^{2+} . Dengan demikian, mekanisme antikejang diet ketogenik terkait dengan perubahan neurotransmitter dan perubahan yang memengaruhi polaritas membran saraf (Youngson, *et al.*, 2017).

Neurotransmitter eksitatori utama (glutamat) disintesis dari *TCA cycle* intermediate α -ketoglutarat. Glutamat kemudian dikonversi menjadi neurotransmitter inhibitor utama, yaitu GABA atau ditransaminasi menjadi aspartat dalam reaksi yang membutuhkan oksaloasetat. Diet ketogenik dapat menyebabkan peningkatan GABA dan penurunan glutamat pada otak sehingga pompa dan kanal ion terhambat dan eksitabilitas saraf dapat berkurang (Meira, *et al.*, 2019). Potensi lain diperoleh dari neurotransmitter inhibitor *neuropeptide Y* (NPY) sebagai antiepileptik yang meningkat selama terjadi ketogenesis atau dalam kondisi lapar (Youngson, *et al.*, 2017).

Tabel 9. Regimen Makanan Diet Ketogenik di Beberapa Negara untuk Terapi Epilepsi pada Anak. (Kossoff & McGrogan, 2005)

Negara	Total Kalori Per Hari	Regimen Makanan
Argentina	400 kkal	56 gram krim kocok 28 gram daging sapi sirloin 8 gram wortel 10 gram seledri 9 gram mayones 9 gram minyak canola
Belgia	312 kkal	50 gram selada 15 gram alpukat 25 gram pecan 20 gram nanas 12 gram minyak zaitun
Prancis	882 kkal	100 gram jamur atau brokoli 70 gram keju triple krim 47 gram mentega 50 gram aprikot
Jerman	1109 kkal	90 gram sosis 80 gram auerkraut 50 gram kentang yang dimasak 30 gram krim kocok (30%) 73 gram minyak biji anggur
India	394 kkal	34 gram ayam 40 gram bawang 93 gram tomat 1 gram jahe 1 gram bawang putih 34 gram cengkeh, daun salam, cabai hijau, bubuk cabai merah
Israel	224 kkal	35 gram saus tahina (biji wijen, jus lemon, garam, yogurt) 2 gram minyak zaitun 50 gram mentimun 26 gram krim kental
Singapura	364 kkal	8 gram bihun 17 gram babi rebus 20 gram kubis rebus 33 gram minyak wijen
Afrika selatan	442 kkal	160 gram labu yang dimasak 8 gram ikan biltong kering 2 gram mentega 160 gram orley whip

Negara	Total Kalori Per Hari	Regimen Makanan
Swedia	460 kcal	29 gram gurita 9 gram minyak canola 11 gram krim fraiche 34% 3 gram saus tomat 3 gram daun bawang 34 gram calogen (emulsi minyak kacang tanah) 1 gram omega 3 14 gram labu 10 gram tomat

Sumber: Kossoff & McGrogan, 2005.

DIET KETOGENIK UNTUK TERAPI KANKER

Diet ketogenik diharapkan efektif untuk terapi kanker. Penerapan diet ketogenik untuk kanker sudah diteliti pada model mencit dengan berbagai tipe kanker (Weber, *et al.*, 2019). Selain itu, diet ketogenik berhasil digunakan dalam perawatan dua anak dengan astrositoma stadium lanjut. Diet ini memberikan hasil penurunan serapan glukosa pada tumor dan salah satu pasien menunjukkan perbaikan klinis cepat selama 12 bulan menjalani diet ketogenik. Lima dari 16 pasien dewasa dengan kanker metastasis organ yang berbeda juga dilaporkan memberikan hasil yang cukup baik pada hasil pemeriksaan darah, fungsi emosi, dan kualitas tidur setelah melakukan diet ketogenik selama 3 bulan (Schmidt, *et al.*, 2011).

Efek diet ketogenik berbeda-beda, tergantung pada jenis kanker. Hasil percobaan klinis diet ketogenik pada pasien kanker hingga saat ini masih diperdebatkan (Noorlag, *et al.*, 2019). Hal ini dikarenakan pembatasan diet yang ketat. Jika pembatasan karbohidrat tidak adekuat, misalnya restriksi glukosa sampai 50–70 gram/hari, badan keton tidak sepenuhnya terinduksi, dan efek antitumor menjadi tidak jelas. Selain itu, jangka waktu yang dibutuhkan diet ketogenik untuk menunjukkan efek antitumor juga masih belum jelas (Hagihara, *et al.*, 2020).

DIET KETOGENIK UNTUK TERAPI DIABETES MELLITUS

Diet ketogenik memiliki keuntungan terkait dengan kontrol nafsu makan, pengurangan trigliserida, dan penggunaan obat dalam tata laksana diabetes mellitus tipe 2. Tinjauan sistematis dan meta-analisis *Randomized Control Trial* (RCT) yang membandingkan diet ketogenik dengan diet tinggi karbohidrat menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada kadar glukosa dan insulin keduanya. Dalam penelitian jangka pendek (≤ 6 bulan), HbA1c pada diet rendah karbohidrat lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan diet tinggi karbohidrat. Setelah setahun melakukan diet, HbA1c kedua kelompok diet tidak berbeda bermakna. Akan tetapi, pada diet rendah karbohidrat didapatkan penurunan signifikan HbA1c sebelum dan setelah setahun diet (Kirkpatrick, *et al.*, 2019).

Penggunaan obat diabetes, baik insulin, obat antidiabetes oral, atau obat diabetes kombinasi dilaporkan berkurang pada diet rendah karbohidrat (Huntriss, *et al.*, 2018). Meskipun berkurangnya masa lemak sering terjadi ketika individu membatasi asupan karbohidrat, perbaikan pada kontrol glikemi, HbA1c, dan profil lipid dapat terjadi sebelum penurunan signifikan berat badan (Paoli, *et al.*, 2013).

Lipogenesis *de novo* menghasilkan 20% trigliserida baru. Peningkatan konversi karbohidrat menjadi lemak pada diet tinggi karbohidrat menyebabkan semakin banyak senyawa yang masuk ke sirkulasi sebagai lemak jenuh, sehingga terjadi kelainan metabolisme yang secara signifikan meningkatkan risiko diabetes dan penyakit jantung. Resistansi insulin yang terjadi pada diabetes mellitus tipe 2 secara fungsional dapat dikatakan sebagai intoleransi karbohidrat. Ketika asupan karbohidrat dikurangi hingga di bawah kebutuhan harian, lemak hasil konversi karbohidrat juga ikut berkurang, sehingga tanda-tanda dan gejala resistansi insulin membaik dan seringkali tidak didapatkan lagi (Paoli, *et al.*, 2013).

Hingga saat ini, tidak didapatkan bukti bahwa diet ketogenik dapat menunda atau mencegah terjadinya diabetes mellitus tipe 1. Diet ini berpotensi memperbaiki kontrol metabolisme, tetapi diperlukan perhatian khusus dalam penerapannya, karena efek pada pertumbuhan jika diterapkan pada anak-anak dan risiko diabetes ketoasidosis yang

belum diketahui dengan jelas. Penggunaan diet ketogenik pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 1 masih kontroversial dan belum terbukti keamanannya pada penerapan jangka panjang (Bolla, *et al.*, 2019).

DIET KETOGENIK UNTUK OBESITAS

Secara historis, strategi diet yang membatasi asupan karbohidrat telah digunakan untuk menurunkan berat badan (Paoli, 2014). Diet dengan asupan kalori yang sangat rendah (800 kkal/hari) sudah diterapkan selama lebih dari 40 tahun untuk terapi obesitas. Asupan kalori sangat rendah tersebut menyebabkan penurunan berat badan dan dapat mempertahankan masa tubuh tanpa lemak (Jensen, *et al.*, 2014). Dalam penelitian *Randomized Control Trial* (RCT), subjek penelitian berhasil mengurangi berat badan 12% dengan diet ketogenik. Kemudian dilanjutkan pada fase mempertahankan berat badan dengan berbagai macam diet, yaitu diet karbohidrat rendah (20%), moderat (40%), atau tinggi (60%). Pengeluaran energi pada diet karbohidrat rendah sebesar 209 kkal/hari, pada diet karbohidrat moderat 91 kkal/hari, dan pada kelompok diet karbohidrat tinggi sebesar 52 kkal/hari (Ebbeling, *et al.*, 2018). Penurunan berat badan pada diet ketogenik dapat disebabkan oleh efek penekanan nafsu makan, penurunan lipogenesis, peningkatan lipolisis, dan peningkatan konsumsi energi pada metabolisme glukoneogenesis, serta efek termal protein (Kirkpatrick, *et al.*, 2019).

Bagian 4

Diet Ketogenik dan Obesitas





Obesitas

14

DEFINISI

Obesitas didefinisikan sebagai kelebihan lemak tubuh. Dalam praktik klinis, obesitas dinilai dengan *Body Mass Index* (BMI) yang dihitung dari berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam meter kuadrat. Parameter tersebut digunakan untuk menggolongkan berat badan kurang (*underweight*), berat badan normal, kelebihan berat badan (*overweight*), dan berbagai kelas obesitas (Tchernof & Despres, 2013).

Tabel 10 tersebut dapat digunakan untuk setiap individu berusia 18 tahun ke atas, tetapi tidak dapat digunakan untuk klasifikasi BMI pada ibu hamil dan ibu menyusui. Pada populasi asia, batas BMI overweight lebih rendah yaitu $23,0 \text{ kg/m}^2$ hingga $27,4 \text{ kg/m}^2$, sedangkan BMI obesitas yaitu $27,5 \text{ kg/m}^2$ ke atas (Tchernof & Despres, 2013).

Tabel 10. Klasifikasi BMI dan Risiko Masalah Kesehatan (Tchernof & Despres, 2013)

Klasifikasi	BMI (kg/m ²)	Risiko Berkembang Menjadi Masalah Kesehatan
<i>Underweight</i>	< 18,5	Meningkat
Normal	18,5–24,9	Paling rendah
<i>Overweight</i>	25,0–29,9	Meningkat
Obesitas kelas I	30,0–34,9	Tinggi
Obesitas kelas II	35,0–39,0	Sangat tinggi
Obesitas kelas III	≥ 40,0	Sangat tinggi

EPIDEMIOLOGI

Data terbaru dari 195 negara menunjukkan bahwa prevalensi obesitas meningkat dua kali lipat pada 70 negara sejak 1980. Lebih dari 600 juta orang dewasa mengalami obesitas pada tahun 2015 dan menyebabkan 4 juta kematian secara global (Afshin, *et al.*, 2017). Jurnal *The Lancet* mempublikasikan bahwa 1,225 miliar orang dewasa di dunia telah mengalami kelebihan berat badan (*overweight*) dan obesitas pada tahun 1980. Jumlah tersebut meningkat menjadi 1,6 miliar orang dewasa mengalami kelebihan berat badan dan 400 juta mengalami obesitas di tahun 2011. Kemudian pada tahun 2013 angka tersebut meningkat lagi menjadi 2,3 miliar orang dewasa dengan kelebihan berat badan dan 700 juta orang tergolong obesitas (Di Cesare, M., *et al.*, 2016). Menurut data hasil penelitian global tahun 2013, Indonesia menduduki peringkat ke-10 dengan populasi obesitas terbanyak di dunia (15,1 juta jiwa). Negara lain yang masuk ke dalam 10 besar populasi obesitas terbanyak yaitu Amerika Serikat (86,9 juta jiwa), China (62 juta jiwa), India (40,4 juta jiwa), Rusia (29,2 juta jiwa), Brazil (26,2 juta jiwa), Meksiko (24,9 juta jiwa), Mesir (21,8 juta jiwa), Jerman (17,1 juta jiwa), dan Pakistan (16,7 juta jiwa) (Ng, *et al.*, 2014).

Di Indonesia, prevalensi obesitas meningkat dari tahun ke tahun, hingga pada tahun 2013 mencapai 15,4%. Prevalensi obesitas pada perempuan Indonesia diatas 18 tahun sebesar 13,9% (2007). Angka ini meningkat pada tahun 2013 yaitu sebesar 32,9% (Kementerian Kesehatan RI, 2013). Empat provinsi yang memiliki prevalensi obesitas cukup tinggi

yaitu Sulawesi Utara, Gorontalo, Kalimantan Timur, dan DKI Jakarta. Di Jawa Timur, Surabaya merupakan kota dengan prevalensi penduduk yang mengalami obesitas dan obesitas sentral (penumpukan lemak intraabdominal atau lemak visceral) terbanyak, yakni sebesar 27,3% dan 39,2% (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

ETIOLOGI

1. Faktor Lingkungan

Keseimbangan energi positif dan penambahan berat badan menjadi dasar terjadinya obesitas. Hal tersebut disebabkan oleh kebiasaan konsumsi makanan dalam porsi besar terutama makanan berkalori tinggi (Popkin & Hawkes, 2016), yang tidak diimbangi dengan aktivitas fisik. Pada waktu senggang, waktu dihabiskan dengan kegiatan sedenter seperti menonton televisi atau bermain gadget (Church, *et al.*, 2011), sehingga pengeluaran energi cenderung lebih sedikit dibandingkan dengan masukan energi yang dikonsumsi dari makanan.

2. Faktor Genetik

Tidak semua orang yang terpapar lingkungan pedesaan dan perkotaan menjadi obesitas, karena terdapat mekanisme genetik yang mendasarinya. Mekanisme yang dimaksud yaitu defisiensi reseptor leptin dan melanokortin-4 yang diekspresikan terutama di hipotalamus dan terlibat dalam pengaturan energi. Selain itu, mutasi heterozigot dari gen reseptor melanocortin-4 saat ini merupakan penyebab paling umum obesitas monogenik, dan dapat dijumpai pada 2–5% anak-anak dengan obesitas berat (Pigeure, *et al.*, 2016). Meskipun kemungkinannya bervariasi, penelitian pada orang kembar, keluarga dan adopsi menunjukkan bahwa tingkat heritabilitas BMI tergolong tinggi, sekitar 40–70% (Bray, *et al.*, 2016).

3. Disregulasi Energi

Neuron di nukleus arkuata hipotalamus yang dihambat atau dieksitasi oleh hormon neuropeptida dapat mengendalikan keseimbangan energi dengan cara mengatur asupan makanan dan pengeluaran energi.

Keseimbangan energi jangka panjang dan jangka pendek dikendalikan melalui jaringan yang terkoordinasi dari mekanisme sentral maupun sinyal perifer yang muncul dari mikrobioma dan sel-sel dalam jaringan adiposa, lambung, pankreas, dan organ lainnya. Neuron otak yang berada di luar hipotalamus bekerja melalui input sinyal sensorik, proses kognitif, memori, atensi, dan efek hedonik dari konsumsi makanan untuk meregulasi keseimbangan energi (Van der Klaauw & Farooqi, 2015).

PATOFISIOLOGI

Akumulasi lemak yang berlebihan didistribusikan ke berbagai kompartemen tubuh. Jaringan adiposa subkutan menampung sebagian besar lemak yang disimpan oleh tubuh. Jaringan ini didominasi oleh adiposit berwarna putih karena menyimpan trigliserida dalam jumlah banyak dan adiposit termogenik berwarna coklat dalam jumlah sedikit (Tchkonja, *et al.*, 2013). Berbeda dengan adiposa subkutan, jaringan adiposa viseral hanya menampung lebih sedikit lemak, namun memiliki korelasi dengan kelainan metabolisme lebih tinggi dibandingkan dengan lemak subkutan (Tchernof & Despres, 2013).

1. Dislipidemi

Obesitas bersama dengan dislipidemia, hipertensi, dan diabetes menjadi komponen sindrom metabolik (Giovanna, *et al.*, 2017). Dislipidemia seringkali terjadi pada pasien dengan obesitas viseral, yang terdiri dari kadar trigliserida yang tinggi, kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL) yang rendah, kadar *Low-Density Lipoprotein* (LDL) dalam rentang normal, total kolesterol normal, tetapi partikel LDL lebih kecil dan lebih padat daripada partikel LDL normal (Tchernof & Despres, 2013).

2. Kardiovaskular

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular (Wormser, *et al.*, 2011) akibat adanya profil lipoprotein yang bersifat aterogenik. Lipoprotein pada individu dengan obesitas viseral terdiri atas peningkatan *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL)

berukuran besar dan LDL berukuran kecil serta penurunan kadar HDL berukuran besar. Setiap komponen tersebut (dengan faktor lainnya) berkembang ke arah aterosklerosis. Kombinasi trigliserida tinggi, HDL kolesterol rendah serta partikel LDL kecil dan padat disebut sebagai trias lipid aterogenik yang merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular (Tchernof & Despres, 2013).

Perubahan formasi apolipoprotein B pada permukaan LDL membuatnya cenderung berinteraksi dengan permukaan endotel arteri. Retensi apolipoprotein dan kecilnya ukuran partikel LDL menyebabkan partikel masuk ke dinding vaskuler dengan mudah. Reseptor makrofag kemudian mengenali dan mengambil partikel LDL yang sudah dimodifikasi tersebut sehingga terbentuklah *foam cell*. *Foam cell* lambat laun akan berkembang menjadi plak aterosklerosis. Di lain sisi, HDL memiliki kemampuan antiaterogenik dengan cara meningkatkan pengeluaran kolesterol dari dinding arteri dan mengirimnya ke hati. HDL juga mencegah modifikasi LDL sehingga mengurangi jumlah partikel yang diserap makrofag dan mengurangi jumlah sel yang menumpuk pada dinding arteri. HDL terbukti memiliki sifat antiinflamasi, antritrombotik dan antioksidan yang dapat mengurangi oksidasi dan inflamasi dinding arteri pada pembentukan bekuan darah (Tchernof & Despres, 2013).

3. Diabetes

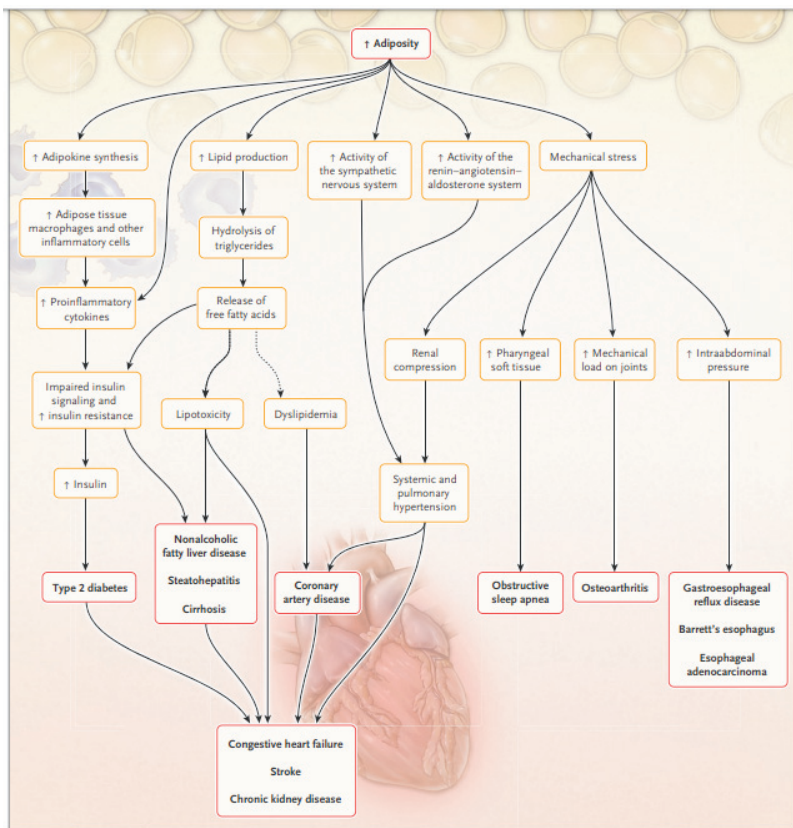
Obesitas seringkali diikuti dengan bertambahnya makrofag dan sel imun pada jaringan adiposa. Hal ini dikarenakan respons *remodeling* terhadap apoptosis adiposit. Sel pertahanan tubuh tersebut mengeluarkan sitokin pro-inflamatori yang berperan pada resistansi insulin (Grant & Dixit, 2015).

4. Penyakit hati

Lemak juga ditemukan dalam liposom, yaitu organela sitoplasmik yang terletak berdekatan dengan mitokondria. Dengan adanya kelebihan adiposit, liposom dalam hepatosit menjadi lebih besar (steatosis) dan membentuk vakuola besar yang disertai dengan serangkaian keadaan patologis, termasuk penyakit perlemakan hati non-alkoholik (NAFLD), steatohepatitis, dan sirosis hepatis (Heymsfield & Wadden, 2017).

5. Morbiditas lainnya

Obesitas sering disertai dengan meningkatnya *soft tissue* pada faring, sehingga dapat menyumbat jalan napas selama tidur dan terjadi *Obstructive Sleep Apnea*. Adiposit yang berlebihan juga dapat memaksakan beban mekanik pada sendi sehingga menjadi faktor risiko osteoarthritis. Selain itu, peningkatan tekanan intra-abdomen pada obesitas dapat meningkatkan risiko terjadinya *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD), baret esophagus, dan adenokarsinoma esophagus (Heymsfield & Wadden, 2017).



Gambar 2. Patofisiologi Obesitas (Heymsfield & Wadden, 2017)

INTERVENSI OBESITAS

Beberapa strategi dilakukan untuk mengurangi intake energi (diet, obat, dan bedah bariatrik) dan untuk meningkatkan output energi (aktivitas fisik olahraga dan non-olahraga) (Paoli, *et al.*, 2012).

1. Diet dan Pola hidup

Diet bertujuan untuk mengurangi asupan kalori (energi) untuk menciptakan keseimbangan energi negatif (energi yang dikonsumsi lebih sedikit daripada energi yang dikeluarkan) (Zhang, *et al.*, 2014). Diet merupakan salah satu intervensi obesitas yang efektivitasnya masih menjadi perdebatan (Paoli, 2014). Program diet dapat menghasilkan penurunan berat badan dalam jangka pendek, tetapi untuk mempertahankannya seringkali sulit sehingga dibutuhkan olahraga sebagai intervensi pendukung (Munro, *et al.*, 2011). Terdapat banyak tipe diet yang direkomendasikan untuk menurunkan berat badan, tetapi hanya sedikit literatur yang mengkaji tipe diet mana yang lebih dianjurkan. Faktanya, hingga saat ini masih tidak didapatkan data protokol diet manakah yang paling efektif pada penerapan jangka pendek dan jangka panjang atau bahkan pendekatan nutrisi apa yang benar secara umum. Namun dalam beberapa tahun terakhir, terjadi peningkatan minat perhatian pada diet ketogenik dengan asupan rendah karbohidrat atau diet ketogenik sederhana (Paoli, 2014).

Aktivitas fisik merupakan bagian dari program pengaturan berat badan, terutama untuk mempertahankan berat badan. Dengan aktivitas fisik, sel otot mengonsumsi energi yang berasal dari lemak dan glikogen. Olahraga yang paling efektif untuk mengurangi lemak tubuh yaitu jalan, lari, dan bersepeda. *American Heart Association* (AHA) merekomendasikan aktivitas fisik minimal 30 menit intensitas moderat 5 hari dalam seminggu untuk menjaga kesehatan (Zhang, *et al.*, 2014). Olahraga intensitas moderat selama 4 minggu dengan frekuensi 3 kali sehari dapat meningkatkan ekspresi *Uncouple Protein-1* (UCP-1) pada lemak viseral sehingga terjadi perubahan *White Adipose Tissue* (WAT) menyerupai *brown adipose tissue* (BAT) dan menghasilkan jaringan adiposa beige. Jaringan adiposa beige inilah yang berperan mencegah

penumpukan lemak dengan meningkatkan pengeluaran energi (Albab, *et al.*, 2019). Dengan demikian, aktivitas fisik intensitas moderat selama 4 minggu memiliki potensi dalam menurunkan berat badan secara signifikan (Prasetya, *et al.*, 2018). Selain itu, pengeluaran energi pada olahraga juga dikaitkan dengan peningkatan kadar irisin, yang merupakan salah satu tipe *myokine*. Irisin dieksekresikan ke sirkulasi saat berolahraga dan menyebabkan perubahan pada jaringan subkutan. Dalam sel adiposa, irisin menstimulasi proses pencokelatan pada *White Adipose Tissue* (WAT) untuk meningkatkan termogenesis dan lipolisis (Amaliyah & Rejeki, 2018).

2. Obat Penurun Berat Badan

Terdapat 4 jenis obat penurun berat badan yang disetujui oleh US *Food and Drug Association* (FDA), yaitu *Xenical*, *Contrave*, *Qsymia*, dan *Lorcaserin*. *Xenical* merupakan penghambat absorpsi lemak yang bekerja sebagai inhibitor lipase sehingga dapat mengurangi absorpsi lemak hingga 30% (Siebenhofer, *et al.*, 2013). Tiga obat lainnya bekerja pada sistem saraf pusat sebagai penekan nafsu makan. *Lorcaserin* adalah agonis selektif terhadap reseptor 5HT_{2C} yang memiliki sifat anoreksigenik (O'Neil, *et al.*, 2012). *Contrave* merupakan kombinasi dari dua obat (Bupropion dan Naltrekson). Penggunaan salah satu obat dapat menurunkan berat badan, tetapi kombinasi keduanya dapat memberikan efek sinergis. *Qsymia* juga terdiri atas dua macam obat, yaitu Phentermine dan Topiramate. *Qsymia* menekan nafsu makan dengan cara membuat individu merasa kenyang (Siebenhofer, *et al.*, 2013).

3. Bedah Bariatrik

Operasi bedah bariatrik memiliki efektivitas jangka panjang yang tinggi dalam terapi obesitas. Intervensi ini dapat mengubah profil hormon usus dan aktivitas saraf. Tiga macam bedah bariatrik yang disarankan, yaitu *Adjustable Gastric Banding* (AGB), *Roux-en Y Gastric Bypass* (RYGB), dan *Laparoscopic Sleeve Gastrectomy* (LSG). Dari ketiga macam bedah tersebut, RYGB adalah prosedur yang sering dilakukan dan menghasilkan penurunan berat badan yang signifikan

dan berkelanjutan (Paluskiewicz, *et al.*, 2012). Meskipun demikian, mekanisme aksi RYGB dalam menghasilkan penurunan berat badan belum diketahui dengan jelas. Penurunan hormon ghrelin pasca-operasi dan peningkatan PYY dan GLP-1 pasca prandial dapat mengurangi rasa lapar dan meningkatkan rasa kenyang (Bose, *et al.*, 2010).



Diet Ketogenik pada Obesitas

15

Efektivitas diet ketogenik tidak diragukan lagi. Terbukti pada penerapan jangka pendek hingga medium, diet ketogenik dapat digunakan sebagai intervensi dalam menghadapi masalah obesitas, hiperlipidemia, dan faktor risiko penyakit kardiovaskular (Bueno, *et al.*, 2013).

Pengurangan asupan karbohidrat dapat memberikan manfaat signifikan pada penurunan kolesterol total, peningkatan HDL, dan penurunan trigliserida dalam darah. Tidak hanya itu, diet ketogenik juga dilaporkan dapat memperbesar ukuran dan volume partikel LDL-C yang mengarah pada penurunan risiko penyakit kardiovaskular, karena semakin kecil partikel LDL-C, maka semakin tinggi aterogenitasnya (Bueno, *et al.*, 2013). Enzim utama pada biosintesis kolesterol adalah HMGCoA reduktase (target obat statin) yang diaktivasi oleh insulin. Dengan demikian, peningkatan glukosa darah yang kemudian meningkatkan kadar insulin,

menyebabkan peningkatan sintesis kolesterol endogen. Pada diet ketogenik, rendahnya asupan karbohidrat disertai asupan kolesterol yang tidak berlebihan dapat menghambat biosintesis kolesterol (Paoli, 2014).

Obesitas merupakan faktor risiko terjadinya resistansi insulin. Resistansi insulin ditandai dengan ketidakmampuan sel otot mengambil glukosa dari darah serta terganggunya kemampuan dalam menekan produksi glukosa hepar. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pada individu dengan resistansi insulin memiliki masalah utama dalam metabolisme karbohidrat, sehingga asupan karbohidrat yang berlebih akan dikonversi oleh hepar menjadi lemak (*de novo* lipogenesis). Dengan demikian, manfaat dari diet rendah karbohidrat pada individu obesitas tidak hanya menurunkan berat badan, tetapi juga memperbaiki kontrol glikemia, hemoglobin A1c, dan marker lipid (Paoli, 2014).

Penelitian Martin, *et al.*, (2011) menunjukkan bahwa penerapan diet ketogenik yang terdiri atas asupan karbohidrat < 20 gram/hari dan asupan protein serta lemak sesuai keinginan, selama 12 minggu dapat menurunkan berat badan sampai dengan 9,5 kg. Sedangkan penelitian Sumithran, *et al.*, (2013) memberikan hasil penurunan berat badan 12,5 kg hanya dalam waktu 8 minggu dengan diet ketogenik yang terdiri atas karbohidrat 45 gram/hari, protein 52 gram/hari dan lemak 6,9 gram/hari (Gibson, *et al.*, 2014).

Diet ketogenik jangka pendek (≤ 6 bulan) menghasilkan penurunan berat badan yang lebih besar dibandingkan dengan diet tinggi karbohidrat-rendah lemak. Pada penelitian jangka panjang (> 6 bulan), penggunaan diet ketogenik menyebabkan penurunan berat badan yang setara dengan diet tinggi karbohidrat-rendah lemak. Akan tetapi, kemampuan mempertahankan berat badan pada diet ketogenik tidak lebih baik dibandingkan dengan diet tinggi karbohidrat-rendah lemak (Naude, *et al.*, 2014).

Pada orang dewasa dengan berat badan berlebih (*overweight*), asupan karbohidrat yang berkurang (35–45% dari *intake* kalori) menunjukkan penurunan berat badan yang sama dengan diet rendah lemak (20 kalori) setelah 2 tahun melakukan diet (De Souza, *et al.*, 2012). Hasil tersebut berbeda dengan penelitian meta-analisis yang mencakup 1600 pasien,

yang melaporkan bahwa diet ketogenik dengan karbohidrat sangat rendah menyebabkan penurunan berat badan, penurunan tekanan darah diastolik, penurunan trigliserida serum dan peningkatan kadar HDL yang lebih besar dibandingkan dengan diet rendah lemak setelah penerapan diet selama 1 dan 2 tahun (Bueno, *et al.*, 2013).

Tabel 11. Efek diet ketogenik (rendah karbohidrat-tinggi lemak) vs diet tinggi karbohidrat-rendah lemak pada faktor risiko penyakit kardiometabolik (penelitian meta-analisis).

Faktor Risiko Penyakit Kardimetabolik	Subjek <i>Overweight</i> Atau Obesitas	Subjek <i>Overweight</i> Atau Obesitas dan Diabetes Mellitus Tipe 2
Berat badan	↓**	↑↓*
LDL-C	↑**	↑*
HDL-C	↑***	↑**
TG	↓**	↓**
HbA1c	↓*	↑↔↓**
Tekanan darah sistolik	↓*	↑↓**
Tekanan darah Diastolik	↓**	↑↓**

LDL-C *Low-density lipoprotein cholesterol*

HDL-C *High-density lipoprotein cholesterol*

TG *Triglycerides*

HbA1c Hemoglobis

* Tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok diet

** Beberapa penelitian menunjukkan perbedaan signifikan, beberapa lainnya menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok

*** Perbedaan signifikan antara kelompok diet

Sumber: Kirkpatrick, *et al.*, 2019.



Mekanisme Diet Ketogenik pada Obesitas

16

Setelah beberapa hari mengurangi asupan karbohidrat secara signifikan, cadangan glukosa tubuh tidak cukup untuk produksi oksaloasetat (komponen oksidasi lemak dalam siklus krebs normal). Selain itu, pasokan glukosa ke sistem saraf pusat juga semakin menipis (Paoli, 2014). Sistem saraf pusat tidak dapat menggunakan asam lemak sebagai sumber energi karena tidak dapat melewati sawar darah otak. Oleh karena itu, glukosa menjadi satu-satunya sumber energi bagi otak manusia. Setelah 3–4 hari puasa atau diet sangat rendah karbohidrat, sistem saraf pusat membutuhkan sumber energi alternatif, yang didapatkan dari kelebihan produksi asetilkoenzim A. Proses ini mengarah pada produksi *Keton Bodies* (KB) yang terdiri atas *Acetoacetate* (AcAc), *B-Hydroxybutyric Acid* (BHB), dan *acetone*. Proses ini disebut ketogenesis, dan terjadi terutama di matriks mitokondria hepar. *Acetone* dihasilkan dari proses dekarboksilasi spontan AcAc. Senyawa

inilah yang memberikan bau napas buah manis pada kondisi ketoasidosis. β -hydroxybutyric acid dihasilkan melalui proses reduksi AcAc. Produksi KB pada hepar tidak dapat digunakan untuk hepar, karena tidak adanya enzim 3-Ketoacyl CoA transferase yang dapat mengubah *acetoacetate* menjadi *Acetoacetyl-CoA* (Paoli, 2014).

Dalam kondisi normal, AcAc beredar dalam sirkulasi dan dengan mudah dimetabolisme oleh berbagai jaringan tubuh, terutama otot lurik dan jantung. Pada kondisi produksi yang berlebihan, AcAc terakumulasi melebihi kadar normal dan sebagian dikonversi menjadi dua badan keton lainnya. Badan keton yang berada di sirkulasi darah menyebabkan ketonemia, dan eliminasi badan keton melalui urine menyebabkan ketonuria. *Acetone* merupakan senyawa yang sangat mudah menguap dan dieliminasi melalui respirasi paru. Tanda khas keberadaan senyawa ini yaitu bau napas "*fruity breath*" yang menunjukkan kondisi ketosis. Hal tersebut bisa merupakan suatu proses fisiologis (puasa, diet rendah karbohidrat, atau pasca-olahraga), tidak semata-mata indeks kondisi patologis (Laeger, *et al.*, 2010).

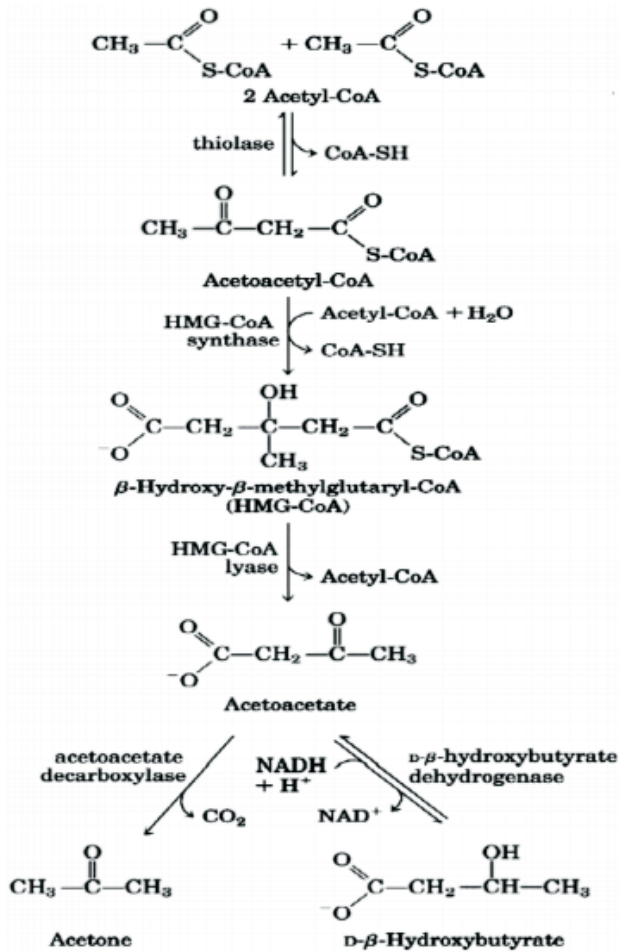
Badan keton kemudian digunakan oleh jaringan sebagai sumber energi melalui jalur siklus krebs. BHB dikonversi kembali menjadi AcAc, yang kemudian diubah menjadi *acetoacetyl-CoA*. Dua molekul *acetyl-CoA* yang dihasilkan dari *acetoacetyl-CoA* kemudian digunakan dalam siklus krebs (Laeger, *et al.*, 2010).

Penurunan berat badan pada diet ketogenik berkaitan dengan pengurangan nafsu makan karena efek kenyang yang lebih tinggi atau karena pengaruh hormon. Hal ini mungkin juga dikarenakan efek penekanan nafsu makan secara langsung oleh badan keton (Sumithran, *et al.*, 2013). Terutama BHB yang bertindak sebagai sinyal energi atau rasa kenyang (Laeger, *et al.*, 2010).

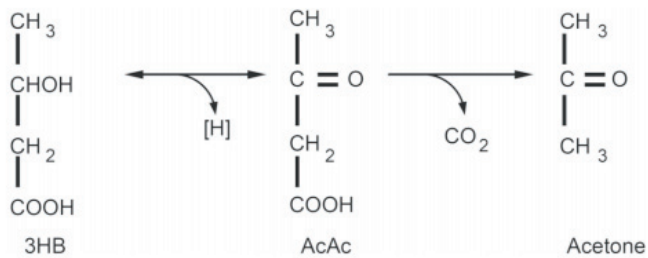
Beberapa hipotesis mekanisme badan keton dalam menurunkan berat badan, yaitu:

1. Pengurangan nafsu makan

Dua strategi diet yang dapat menekan nafsu makan yaitu *Very Low Energy Diet 800 Kcal Per Day* (VLED) dan *Ketogenic Low Carbohydrate*



Gambar 3. Pembentukan badan keton dari asetil koenzim A (Paoli, 2014).



Gambar 4. Konversi Badan Keton (Paoli, 2014).

Diet (KLCD) yang sangat membatasi asupan karbohidrat tetapi memungkinkan konsumsi protein dan lemak yang cukup (Gibson, *et al.*, 2014). Turunnya nafsu makan dapat diakibatkan oleh meningkatnya rasa kenyang sebagai efek dari hormon yang mengatur nafsu makan, serta kemampuan menekan nafsu makan secara langsung oleh badan keton (Sumithran, *et al.*, 2013).

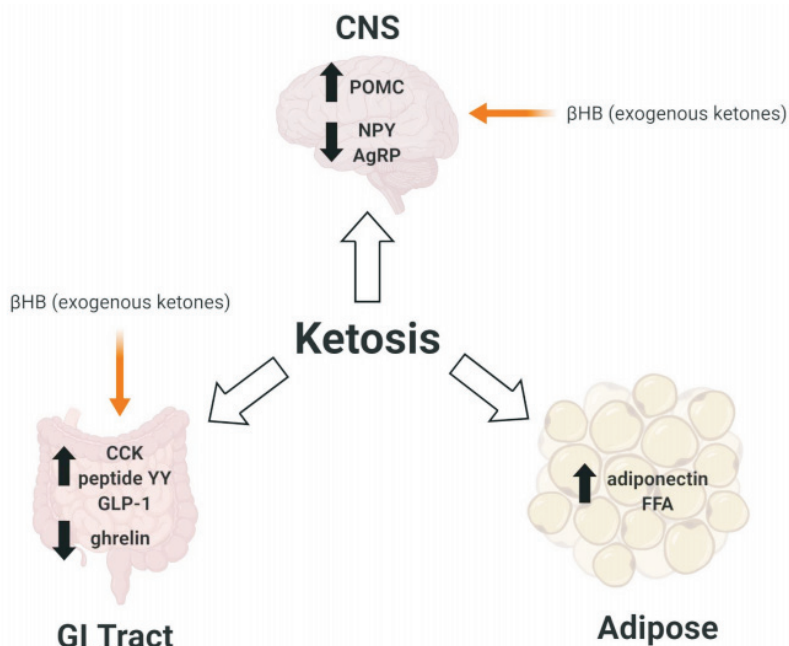
Ketosis yang diduga menjadi penyebab supresi nafsu makan ditandai dengan produksi badan keton (baik dalam bentuk BHB, asetoasetat, maupun aseton) yang diproduksi di hati melalui peningkatan oksidasi asam lemak, sehingga menyebabkan konsentrasi badan keton di sirkulasi meningkat. Kadar keton yang bersirkulasi di darah ditentukan terutama oleh asupan karbohidrat dan peran insulin (Gibson, *et al.*, 2014). Namun, hingga saat ini ketosis dan jumlah asupan karbohidrat minimal yang dapat mencapai efek ini belum diketahui secara pasti.

Stubbs, *et al.*, (2018) meneliti 15 orang subjek penelitian yang terdiri atas kelompok dengan keton ester eksogen (1,9 kcal/kg) dan kelompok dengan konsumsi dekstrose isokalori. Konsumsi keton ester eksogen meningkatkan kadar BHB darah dari 0,2 mM menjadi 3,3 mM setelah 60 menit. Kadar ghrelin (hormon pembangkit nafsu makan) setelah 2–4 jam konsumsi keton ester eksogen lebih rendah dibandingkan pada kelompok dekstrose isokalori. Selain itu, rasa lapar dan keinginan makan yang dinilai dari *Visual Analog Scale* (VAS) juga menurun 1,5 jam setelah konsumsi keton ester eksogen (Stubbs, *et al.*, 2018).

Makanan berdensitas rendah energi dapat menghasilkan pola peningkatan kadar glukosa darah yang stabil, sehingga dapat menekan sensasi lapar. Makanan densitas rendah energi tersebut mengandung < 1,6 kalori/gram yang terdiri atas 22,18 gram protein, 16,42 gram lemak, 56,38 karbohidrat, dan 6,4 gram serat dengan total energi 455,47 kalori. Sensasi lapar dievaluasi dengan *Visual Analog Scale* (VAS1). Semakin rendah kadar glukosa, maka semakin tinggi VAS1 (Sariningrat, *et al.*, 2020).

Pada VLED, kadar ghrelin cenderung tetap dan tidak terjadi peningkatan rasa lapar selama ketosis. Penelitian dengan subjek pria dan wanita

yang mengalami obesitas, menunjukkan bahwa ketosis (kadar β HB $\geq 0,3$ mM) tidak memodulasi sekresi peptida yang merangsang rasa kenyang setelah makan pada penurunan berat badan 17% dari berat badan awal. Hal tersebut dikarenakan tidak ada perubahan rillis *Cholecystikinin* (CCK) dan *Active Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1) dan *Total Peptide YY* (PYY) pasca prandial, baik saat terjadi ketosis maupun tidak (Nymo, *et al.*, 2017). Sedangkan pada KLCD, didapatkan penurunan rasa lapar yang signifikan (Gibson, *et al.*, 2014).



Gambar 5. Mekanisme Penekanan Nafsu Makan Akibat Ketosis (Deemer, *et al.*, 2020).

Mekanisme yang mendasari kondisi ini cukup rumit, karena β HB dapat memberikan sinyal baik oreksigenik maupun anoreksigenik. β HB meningkatkan konsentrasi adiponektin, *Gamma Aminobutyric Acid* (GABA) otak, dan fosforilasi *AMP-Activated Protein Kinase* (AMPK) serta mengurangi *Reactive Oxygen Species* (ROS) otak sebagai respons oreksigenik. Di lain hal, β HB juga meningkatkan sekresi asam lemak

bebas pasca prandial, menurunkan *Neuropeptide Y* (NPY) dan ekspresi *Agouti-related Protein* (Agrp) pada hipotalamus yang berkaitan dengan makan, meningkatkan sekresi *Cholecystikinin* (CCK), menurunkan sekresi hormon ghrelin, dan menurunkan ekspresi AMP K sebagai respons anoreksigenik. Selain itu, efek penekanan nafsu makan juga dimungkinkan karena perubahan mikrobiota usus. Namun mekanisme ini sebagian besar masih spekulatif. Ada anggapan bahwa ketogenik diet dengan konsumsi karbohidrat dan serat yang rendah mengarah pada penurunan konsentrasi *butyrate-producing bacteria* dan kemampuan butirat (Paoli, *et al.*, 2015).

2. Penurunan lipogenesis dan peningkatan lipolisis

Ketika asupan karbohidrat memadai, insulin meningkatkan lipogenesis dan menekan produksi keton, sehingga keton yang berada di sirkulasi sangatlah rendah (0,3 mmol/L). Selama pembatasan karbohidrat, kadar insulin berkurang dan kadar glukagon meningkat. Hal ini menyebabkan perubahan metabolisme di hepar yaitu menurunnya lipogenesis dan meningkatnya oksidasi asam lemak mitokondria. Peningkatan oksidasi asam lemak tersebut menghasilkan asetil-KoA yang berlebihan serta badan keton pada mitokondria hepar (Kirkpatrick, *et al.*, 2019).

Penelitian Sihui Ma, *et al.*, (2018) menunjukkan bahwa diet ketogenik yang diterapkan selama 8 minggu dapat meningkatkan performa olahraga dengan meningkatkan ketolisis, lipolisis, dan kemampuan oksidasi asam lemak, serta mencegah kerusakan otot dengan sekresi Interleukin 6 pada mencit. Penerapan diet ketogenik pada penelitian tersebut terdiri atas lemak 76,1%, protein 8,9%, dan karbohidrat 3,5%. Diet ketogenik 8 minggu pada mencit berhasil meningkatkan kadar β -Hydroxybutyrate (suatu badan keton) hingga 10 kali lipat. Pada mencit dengan diet ketogenik terjadi peningkatan ekspresi gen *Adipose Triglyceride Lipase* (ATGL) yang berperan meningkatkan mobilisasi dan penggunaan lemak. Enzim ATGL bersama dengan *Hormone Sensitive Lipase* (HSL) merupakan enzim utama dalam proses degradasi triasilgliserol intrasel (Ma, *et al.*, 2018).

Pada penelitian Holland, *et al.*, (2016), tikus dengan diet ketogenik menunjukkan masa tubuh yang lebih rendah dibandingkan tikus dengan makanan standar dalam kondisi sedenter (tanpa intervensi olahraga). Selain itu, tikus kelompok diet ketogenik juga memberikan hasil masa lemak visceral dan diameter lemak visceral lebih rendah daripada kelompok tikus dengan makanan standar. Diet ketogenik dalam penelitian Holland, *et al.*, (2016) 5,2 kkal/gram diterapkan dengan komposisi protein 20,2%, karbohidrat 10,3%, dan lemak 69,5% (Holland, *et al.*, 2016).

3. Peningkatan konsumsi energi pada metabolisme glukoneogenesis dan efek termal protein

Diet rendah karbohidrat menghasilkan penurunan berat badan pada 3–6 bulan pertama, dibandingkan dengan diet seimbang. Rata-rata tubuh manusia membutuhkan 60–65 gram glukosa per hari, dan selama fase awal diet ketogenik, glukosa didapatkan dari gliserol melalui glukoneogenesis dari protein (Paoli, *et al.*, 2013).

Diet ketogenik mampu meningkatkan pengeluaran energi pasca prandial sekitar 42 kkal/hari (Ebbeling, *et al.*, 2018), yang kemudian meningkat lagi mencapai 278 kkal/hari ketika asupan karbohidrat dikurangi dari 60% menjadi 20% dari total asupan energi (Scazzina, *et al.*, 2011). Terdapat 3 jalur mekanisme makronutrien yang mendasari pengeluaran energi secara substansial, yaitu:

Sintesis protein

Proses ini membutuhkan 1 kkal energi untuk setiap gram protein yang disintesis. Perlu diingat bahwa keseimbangan nitrogen ditentukan oleh asupan energi dan protein yang mirip dengan komposisi *Eucaloric Ketogenic Diet* (Veldhorst, *et al.*, 2012).

Lipogenesis De novo

Metabolisme lipogenesis de novo menggunakan 20% dari kalori yang terkandung dalam karbohidrat untuk sintesis lemak. Proses ini menghasilkan 500 mg lipid/hari dan menyebabkan pengeluaran energi sekitar 1–2 kkal/hari. Lipogenesis de novo pada dasarnya tidak

didapatkan pada *Eucaloric Ketogenic Diet* karena asupan lemak dari makanan yang tergolong cukup (Bistrrian, 2019).

Glukoneogenesis

Proses ini membutuhkan energi 1,3 kkal untuk setiap gram glukosa yang disintesis. Terdapat dua kondisi diet yang berdampak pada glukoneogenesis, yaitu kondisi pasca absorpsi dan kondisi pasca prandial. Untuk individu 70 kg dengan konsumsi diet makanan seimbang menghasilkan glukosa sekitar 200 gram/hari setelah puasa semalam. Sebesar 50% dari glukosa tersebut dihasilkan melalui glukoneogenesis dengan menghabiskan energi 130 kkal/hari. Pada *Eucaloric Ketogenic Diet*, laju glukoneogenesis sedikit lebih tinggi daripada diet makanan seimbang. Peningkatan glukoneogenesis pasca prandial dengan *Eucaloric Ketogenic Diet* biasanya disertai dengan *Dietary-Induced Thermogenesis* yang dideteksi dengan mengukur pengeluaran energi setelah makan, indeks glikemi, dan beban glikemik menjadi 42 kkal/hari (Bistrrian, 2019).

Tabel 12. Mekanisme Penurunan Berat Badan pada Diet Ketogenik.

Mekanisme	Keterangan
Peningkatan pengeluaran energi	Peningkatan thermogenesis pasca prandial
Penurunan nafsu makan	<ul style="list-style-type: none"> • Supresi protein spesifik yang berkaitan dengan nafsu makan • Supresi protein nonspesifik, seperti penurunan Ghrelin, peningkatan <i>Glucagon Like Peptide</i> (GLP-1), dan peningkatan peptide YY • Efek langsung dari β hidroksil butirat • Akibat konsumsi air yang berlebihan, yang dimediasi oleh <i>Fibroblast Growth Factor</i> (FGF21)
Perubahan metabolisme lipid	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan lipogenesis • Peningkatan lipolisis • Efisiensi metabolik meningkat saat konsumsi lemak
Distres islet	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan beban pada kedua sel alfa dan beta pankreas • Penurunan sekresi insulin dan glukagon

Sumber: Kalra, et al., 2018.

Bagian 5

Diet Ketogenik dan Kanker





Kanker

17

DEFINISI

Kanker diartikan sebagai penyakit dengan pertumbuhan sel yang tidak normal dan tidak terkendali. Sel normal tumbuh dan membelah konstan atas perintah dari sinyal yang menentukan apakah sel harus membelah, berdiferensiasi, atau mati. Sel kanker mengabaikan sinyal ini, sehingga pertumbuhan dan proliferasi sel tidak terkendali (Hejmadi, 2013).

Istilah tumor mengacu pada “pembengkakan” yang dapat menghasilkan suatu masa. Tumor merupakan istilah umum yang merujuk pada proses inflamasi aktif, proses infeksi, dan masa jaringan baik yang bersifat jinak atau ganas (Ok, *et al.*, 2018).

Kata neoplasma digunakan pada jaringan yang mengalami pertumbuhan abnormal, baik jinak (non invasif) atau ganas (invasif/kanker). Neoplasma jinak adalah masa luas terlokalisasi yang terdiri dari sel-sel dengan pertumbuhan yang tidak teratur, namun tidak menginvasi jaringan dan tidak metastasis. Neoplasma jinak sering kali dibungkus oleh kapsul dan biasanya mudah untuk direseksi melalui prosedur pembedahan. Hal ini berbeda dengan neoplasma ganas. Neoplasma yang bersifat ganas mampu menginvasi dan bermetastasis ke jaringan lainnya. Karena batas antara masa neoplasma ganas dan jaringan normal tidak jelas dan tidak teratur, neoplasma jenis ini sulit untuk dilakukan reseksi (Ok, *et al.*, 2018).

Kanker diberi nama sesuai dengan asal jaringannya dan menggambarkan ciri-ciri keganasan. Nama kanker terdiri dari prefix dan sufiks, misalnya awalan (adeno-) diartikan kelenjar dan akhiran (-oma) berarti tumor, sehingga kata adenoma berarti pertumbuhan kelenjar yang jinak. Sebaliknya, adenokarsinoma (adeno berarti kelenjar dan oma berarti tumor) adalah pertumbuhan kelenjar yang bersifat kanker. Tumor (-oma) umumnya menunjukkan proses pertumbuhan jinak, tetapi tidak untuk beberapa istilah tumor khusus seperti “melanoma” yang artinya neoplasma ganas melanosit, dan “limfoma” yang merupakan neoplasma ganas dari limfosit (Ok, *et al.*, 2018).

Kata “sarcoma” diartikan sebagai tumor ganas yang berasal dari mesodermal (jaringan ikat), sedangkan “karsinoma” timbul dari epitel, baik ektoderm maupun endoderm. Sarkoma berasal dari jaringan mesenkim yang termasuk jaringan ikat. Beberapa contohnya yaitu osteosarkoma pada tulang, kondrosarkoma pada tulang rawan, fibrosarkoma pada jaringan ikat, leiomyosarkoma pada otot polos, rhabdomyosarkoma pada otot lurik, dan angiosarkoma pada pembuluh darah. Kanker hematopoietik juga berasal dari jaringan mesenkim, seperti limfoma (masa hematopoietik di jaringan lunak, organ atau kelenjar getah bening) dan leukemia (keganasan hematopoietik darah) (Ok, *et al.*, 2018).

KARAKTERISTIK KANKER

Sel kanker dibedakan dari sel normal dengan dua sifat dasar:

1. Kelainan regulasi pembelahan sel

Sebagian besar sel dalam tubuh manusia tidak membelah secara aktif pada saat tertentu. Namun, sel kanker mengalami perubahan pada satu atau lebih protein yang mengatur aktivitas mitosis sehingga terjadi pembelahan sel yang abnormal.

2. Kemampuan bermetastasis

Kanker memiliki kemampuan metastasis yang mengacu pada pelepasan diri dari sel-sel sekitar, melintasi batas jaringan sehingga masuk dan beredar melalui limfatik dan pembuluh darah, kemudian tumbuh di jaringan lainnya (Ok, *et al.*, 2018).

Tabel 13. Karakteristik Kanker

1. Immortal	Sel normal memiliki rentang hidup yang terbatas, sedangkan sel kanker memiliki kemampuan memanipulasi sel untuk mempertahankan pembelahan tanpa batas dengan cara memproduksi protein.
2. Produksi sinyal 'Go'	Sebagian besar sel menunggu sinyal 'Go' sebelum melakukan pembelahan. Akan tetapi, sel kanker tidak menunggu sinyal tersebut. Mereka menghasilkan pesan 'Go' sendiri dan membelah terus menerus.
3. Mengabaikan sinyal 'Stop'	Meskipun sel-sel sekitarnya memunculkan sinyal 'Stop', sel kanker mengabaikan sinyal tersebut dan terus aktif membelah.
4. Melawan kematian sel	Sel normal terkadang bereaksi terhadap <i>stressor</i> , sehingga terjadi kerusakan sel dan mati dengan sendirinya, tetapi sel kanker melompati sinyal ini dan tetap lanjut membelah tanpa batas.
5. Angiogenesis	Sel kanker berusaha mempertahankan pertumbuhannya dengan merangsang tumbuhnya pembuluh darah baru untuk menjamin suplai nutrisi selalu tercukupi.
6. Metastasis	Stadium akhir tumor adalah migrasi dan penyebaran kanker ke tempat yang berbeda dari tempat asalnya.

Sumber: Hejmadi, M., 2013.

Hampir semua kanker memiliki 6 ciri tersebut, tergantung pada jenis tumor. Hal tersebut dikarenakan mutasi terjadi pada satu gen utama (misalnya gen kontrol p53).

EPIDEMIOLOGI

Jika sel kanker dibiarkan terus-menerus berproliferasi dan menyebar, maka dapat berakibat fatal. Hampir 90% kematian terkait kanker disebabkan oleh metastasis (penyebaran sel kanker ke organ lain yang sehat). Insiden kanker lambung pada orang jepang 6–8 kali lebih tinggi dibandingkan dengan orang amerika. Namun, anak-anak migran jepang yang menetap di Amerika menunjukkan *incidence rate* kanker lambung yang sebanding dengan populasi amerika. Oleh karena itu, risiko berkembangnya kanker sebagian besar didukung oleh lingkungan (Hejmadi, 2013).

Riskesdas 2018 melaporkan bahwa prevalensi kanker (semua jenis kanker) pada penduduk Indonesia di semua umur sebesar 1,79% (1.017.290 orang). Provinsi dengan jumlah penderita kanker terbanyak yaitu Jawa barat sebanyak 186.809 pasien. Kanker paling banyak diderita oleh pasien dengan rentang usia 55–64 tahun dan paling sedikit pada usia di bawah satu tahun. Prevalensi kanker pada perempuan (2,85%) lebih besar dibanding laki-laki (0,74%) (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

ETIOLOGI

Karsinogen yang dapat menjadi penyebab terjadinya suatu kanker dibedakan menjadi 3 jenis, yaitu:

1. Karsinogen kimiawi, seperti benzipirena, asbestos, dan bahan kimia lainnya;
2. Karsinogen fisik, yaitu radiasi pengion, dan radiasi ultraviolet;
3. Karsinogen biologis, seperti virus, bakteri, dan jamur (Bukhtoyarov & Samarin, 2015).

Hejmadi (2013) membagi penyebab kanker menjadi 3 faktor, yaitu:

1. Lingkungan

Bukti epidemiologi menunjukkan bahwa perokok berat meningkatkan risiko terkena kanker paru 20 kali lipat dibandingkan bukan perokok. Lebih dari setengah juta kematian setiap tahun diperkirakan disebabkan oleh gaya hidup yang tidak baik seperti obesitas, aktivitas fisik yang rendah, serta diet. Diet tinggi garam atau nitrat berkaitan dengan kanker lambung dan esofagus, sedangkan diet tinggi lemak dan rendah serat berhubungan dengan kanker usus, pankreas, payudara, dan prostat. Di Australia, melanoma muncul akibat paparan radiasi ultraviolet tingkat tinggi.

Kejadian kanker nasofaring tergolong tinggi di daerah Cina Selatan, yang merupakan daerah dengan konsumsi ikan asin yang tinggi. Proses pengolahan ikan asin ditemukan terkontaminasi oleh bakteri dan nitrosamin selama proses penggaraman. Selain kanker nasofaring, ikan asin juga dilaporkan memiliki hubungan dengan kanker di daerah hidung dan paranasal.

2. Virus

Risiko kanker hati meningkat dengan adanya virus hepatitis B dan C. Kanker serviks disebabkan oleh *Human Papilloma Virus* (HPV), sedangkan *Epstein Barr Virus* dihubungkan dengan penyakit limfoma burit dan kanker nasofaring. Tidak hanya virus, bakteri *Helicobacter Pylori* juga dapat mengakibatkan kanker, yakni kanker gaster. Risiko berkembangnya kanker tertentu dapat dikurangi dengan gaya hidup yang sehat dan vaksin, seperti vaksin untuk kanker serviks.

3. Usia

Meskipun kanker dapat terjadi pada segala usia, secara umum kejadian kanker banyak ditemukan pada orang usia tua. Sekitar 60% kasus kanker dan dua per tiga kematian akibat kanker terjadi pada usia di atas 65 tahun. Insiden kanker (kanker payudara, kolorektal, prostat, paru) meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Hal ini disebabkan oleh perubahan terkait usia dalam sistem kekebalan, akumulasi mutasi genetik atau paparan karsinogen seumur hidup (terutama kanker kolorektal dan paru), serta perubahan hormonal.

PATOGENESIS

Tumor berkembang dengan tahapan mutasi onkogen yang memicu kelangsungan hidup sel dan proliferasi sel, atau adanya mutasi yang menyebabkan disfungsi gen supresor tumor. Penyimpangan genetik seperti kesalahan replikasi, delesi, kerusakan DNA dan metilasi, serta modifikasi histon dan amplifikasi dapat terjadi secara acak, diturunkan, atau dipicu oleh faktor eksternal seperti radiasi, stres oksidatif, atau infeksi virus (Stratton, 2011). Mutasi yang menghasilkan subklonal sel akan terakumulasi dan menyebabkan evolusi tumor. Penyimpangan genetik berulang di beberapa jenis tumor yang berbeda menunjukkan bahwa abnormalitas gen menjadi pemicu utama tumorigenesis (Korkola & Gray, 2010).

Sinyal proliferasi telah dikenal sebagai salah satu langkah paling awal dan terpenting dalam tumorigenesis. Hal tersebut dimediasi oleh faktor pertumbuhan yang berikatan dengan reseptor permukaan sel (tirosin kinase), yang kemudian memberikan sinyal proliferasi, seperti progresi siklus sel, pertumbuhan sel, kelangsungan hidup, dan metabolisme energi. Dengan mengubah sistem pensinyalan proliferasi, sel neoplastik menjadi independen terhadap lingkungannya sehingga terjadi proliferasi terus-menerus (Hanahan & Weinberg, 2011).

Gen yang mengendalikan perkembangan siklus sel serta menghambat sinyal sel disebut dengan gen penekan tumor (*Tumor Suppressor Gene*). Tiga gen penekan tumor tersebut yaitu BRCA1, BRCA2, dan RB1 (Stalhammar, *et al.*, 2019). Sekitar 70% wanita yang mewarisi mutasi BRCA1 berkembang menjadi kanker payudara pada usia 80 tahun. Pada individu dengan mutasi RB1 terjadi peningkatan risiko > 90% untuk berkembang menjadi retinoblastoma (Hanahan & Weinberg, 2011).

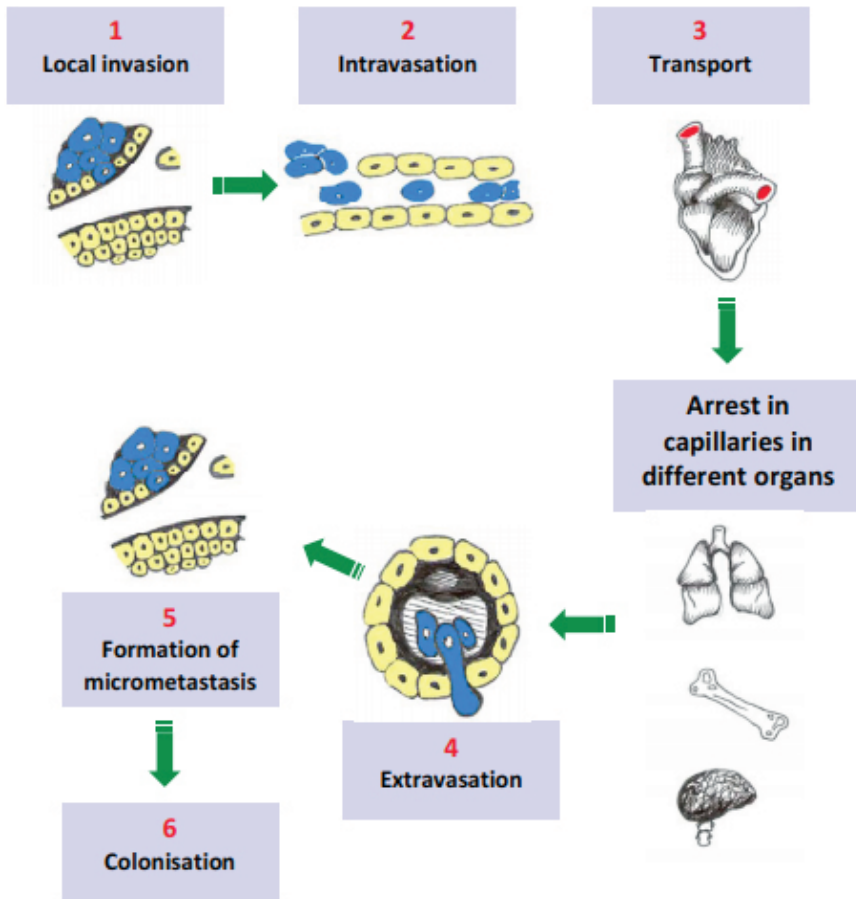
Tumor tidak hanya sebuah masa padat yang terdiri dari sel yang homogen. Tumor terdiri dari subpopulasi tumor, stroma, jaringan normal, pembuluh darah, dan sel imun yang menyusup di dalamnya (Straussman, *et al.*, 2012). Stroma yang mengelilingi tumor dapat meningkatkan agresivitas tumor dengan melepas faktor perangsang pertumbuhan. Sel-sel nekrotik melepaskan sinyal pro-inflamatori ke sekeliling lingkungan mikro tumor,

sehingga merekrut sel inflamasi. Sel tersebut dapat memicu angiogenesis, proliferasi sel kanker, dan invasifitas (Grivennikov, *et al.*, 2010).

Invasi jaringan tumor menyerang jaringan sekitar melalui infiltrasi secara langsung atau dengan penyebaran melalui darah atau pembuluh limfatik. Pada karsinoma, kerusakan membran basal dan invasi stroma menandakan perkembangan karsinoma in situ menjadi karsinoma invasif. Namun, hal ini tidak terjadi pada tumor non-epitelial, seperti melanoma uvea, retinoblastoma, dan sarkoma. Beberapa tumor ganas menunjukkan afinitas tertentu untuk menyebar di sepanjang saraf perifer yang jauh dari tempat utama tumor, sehingga beberapa tumor dapat memunculkan gejala nyeri, kesemutan atau hipestesia akibat invasi, atau kompresi serabut saraf sensorik (Stalhammar, *et al.*, 2019).

METASTASIS

Tumor padat dapat menyerang jaringan yang berdekatan atau keluar melalui sistem sirkulasi untuk mencapai tempat yang jauh dari tumor asal. Tumor sekunder atau metastasis ini menyebabkan hampir 90% kematian terkait kanker. Metastasis memungkinkan tumor untuk bertahan hidup dan tumbuh di lingkungan baru di mana tidak ada batasan ruang maupun nutrisi. Seperti pada tumor lainnya, tumor metastasis juga menunjukkan gangguan pensinyalan 'Go and Stop' sehingga akan terus berproliferasi tanpa henti (Hejmadi, 2013).



Gambar 6. Tahap Metastasis pada Kanker (Hejmadi, 2013).

1. Invasi lokal

Dalam proses ini, tumor *in situ* menerobos penghalang membran basal.

2. Intravasasi

Sel tumor bergerak melalui dinding kapiler atau limfatik ke dalam sistem peredaran darah. Proses ini melibatkan perubahan morfologi yang kompleks, di mana sel kanker menjadi bersifat invasif dan motil. Dengan demikian, sel kanker akan mudah masuk melalui dinding kapiler dan beredar di sirkulasi.

3. **Transpor**

Sel kanker mengikuti sirkulasi darah atau limfe hingga akhirnya menempel pada jaringan lain yang kokoh. Pada tahap ini, sel kanker bisa hilang atau hancur karena kondisi yang tidak bersahabat. Namun, sel kanker yang masih bertahan hidup akan tersangkut pada kapiler sehingga menghalangi lumen kapiler dan membentuk mikrotrombi.

4. **Ekstravasasi**

Langkah terakhir dari migrasi ini pada dasarnya serupa dengan intravasasi, di mana sel kanker akhirnya pindah ke jaringan tempat mereka bersarang, seperti paru, otak, atau hati. Perbedaan utamanya adalah arah pergerakan yang terbalik. Sel kanker pada mikrotrombi keluar dari kapiler dan masuk ke lingkungan mikro jaringan.

5. **Pembentukan mikrometastasis**

Setelah ekstravasasi, sel kanker sekarang dapat mengaktifkan kembali jalur proliferasi sel dan membentuk massa tumor.

6. **Kolonisasi**

Pembentukan kolonisasi tergantung pada faktor yang mendukung proliferasi dalam proses pertumbuhan kanker. Beberapa kanker biasanya mati setelah berada dalam tahap mikrometastasis yang lama, namun beberapa lainnya masih dapat bertahan hidup (Hejmadi, 2013).

INTERVENSI KANKER

Dasar patogenesis kanker adalah hal-hal yang berkaitan dengan penyimpangan genetik seperti mutasi gen, gangguan ekspresi gen, aktivasi gen promotor tumor, atau inaktivasi gen penekan tumor (Collisson, *et al.*, 2012). Metode terapi gen kanker didasarkan pada patogenesis tersebut dan dilakukan untuk menghilangkan kerusakan genetik dan mengendalikan sel kanker. Terapi tersebut dapat berupa pendekatan RNAi, transfer gen sel progenitor hematopoietik, stem sel kanker, rekombinasi homolog, teknologi antisense, supresor tumor, terapi anti gen, siRNA & ribozim; apoptosis, sintesis, dan perbaikan DNA. Namun, metode terapi gen kanker masih

dalam tahap pengembangan dan penggunaannya pada praktik klinis masih diperdebatkan (Das, *et al.*, 2015).

Kanker menyebabkan suatu proses inflamasi (produksi sel sitokin pro-inflamasi dan faktor pertumbuhan) yang tergantung pada sistem imun (sel NK, limfosit sitotoksik, makrofag, sel T-regulator, ketidakseimbangan Th1/Th2). Selain itu, kanker juga menyebabkan metastasis (Bacelli & Trumpp, 2012), angiogenesis (produksi faktor pertumbuhan oleh sel pembuluh darah dan proliferasi sel endotel), dan stres nitrosatif oksidatif (produksi oksigen spesies dan nitrogen reaktif) (Reuter, *et al.*, 2010). Setiap proses patologis tersebut menjadi target perkembangan metode terapeutik antikanker, seperti terapi antioksidan (Crawford, 2014), terapi sitokin (Ng & Galipeau, 2015), terapi sel, terapi target (Ascierto, *et al.*, 2014), terapi vaksin (Westwood & Kershaw, 2010), dan metode blok neoangiogenesis (Huang, *et al.*, 2013). Sayangnya, meskipun pembuktian ilmiah dan efisiensi terapi sudah diuji coba pada penelitian preklinis, keberhasilan pada praktik klinis belum dapat tercapai, begitu juga dengan penggunaan vaksin antikanker (Jacobs, *et al.*, 2014).

Semua pengobatan kanker bertujuan untuk menekan aktivitas sel kanker, sehingga pengobatan ini bersifat simptomatik. Pengobatan kanker yang sudah ada (pembedahan, kemoterapi, dan radiasi) juga bersifat simptomatik, karena hanya menghilangkan sel tumor ganas dari tubuh, bukan mengatasi mekanisme kemunculan kanker (kerusakan DNA) (Bukhtoyarov & Samarina, 2015).



Diet Ketogenik pada Kanker

18

RESPONSIVITAS DENGAN KEMOTERAPI

Diet rendah kalori memicu keadaan ketosis dan telah terbukti meningkatkan responsivitas sel kanker terhadap kemoterapi dalam model terapi kanker pre-klinik. Selain itu, diet rendah kalori juga dapat memperbaiki beberapa efek samping yang ditimbulkan oleh kemoterapi pada jaringan normal (Lee, *et al.*, 2012). Seorang wanita dengan kanker payudara yang mendapat terapi kombinasi diet ketogenik dan kemoterapi, hipertermia, dan oksigen hiperbarik menunjukkan respons total baik dari segi klinis, radiologis, dan patologis (Lyikesici, *et al.*, 2017).

Studi pada model kanker tikus yang berbeda, termasuk kanker pankreas, vesica urinaria, endometrium, payudara, dan leukemia myeloid akut menyimpulkan bahwa diet ketogenik meningkatkan efikasi terapi

target, khususnya inhibitor fosfatidilinositol-3 kinase (PI3K). Dengan demikian, diet ketogenik dapat menjadi bagian dari regimen terapi multimodal untuk meningkatkan efikasi terapi kanker klasik (Hopkins, *et al.*, 2018).

HAMBATAN PERTUMBUHAN TUMOR

Pada penelitian model tikus dengan xenograf neuroblastoma, diet ketogenik dan/atau restriksi kalori secara signifikan dapat menurunkan pertumbuhan tumor. Penurunan pertumbuhan neuroblastoma terkait dengan penurunan konsentrasi glukosa darah dan penurunan ekspresi marker proliferasi Ki-67 dan fosfo-histon H3. Selain itu, intervensi diet pada neuroblastoma juga menyebabkan sel neoplasma kehilangan kemampuan beradaptasi terhadap fosforilasi oksidatif pada mitokondria (Morscher, *et al.*, 2015).

Di Universitas Wurzburg, Jerman, pasien yang gagal dalam terapi kanker tradisional dan tidak ada terapi pilihan lain yang dapat dilakukan, telah menerapkan diet ketogenik. Penelitian tersebut menunjukkan hasil bahwa pasien yang melakukan diet ketogenik selama lebih dari 3 bulan menunjukkan perbaikan kondisi fisik yang stabil, penyusutan tumor, atau perlambatan pertumbuhan tumor (Schmidt, *et al.*, 2011).

Seorang pasien dengan glioblastoma multiforme yang telah menjalani operasi reseksi subtotal, diterapi dengan diet ketogenik, metformin, suplemen nutrisi, dan terapi oksigen hiperbarik (5 sesi per minggu) saat sedang dalam terapi kemo dan radiasi. Pasien kemudian menunjukkan regresi tumor yang signifikan dan bertahan selama 24 bulan dengan terapi tersebut (Elsakka, *et al.*, 2018).

Diet ketogenik memberikan dampak yang berbeda pada jenis kanker yang berbeda. Penelitian pada hewan coba telah menunjukkan hasil retardasi pertumbuhan tumor melalui diet ketogenik monoterapi, terutama pada glioblastoma dan karsinoma kolon. Namun, terdapat beberapa jenis tumor yang tidak berespon dengan diet ketogenik, seperti kanker ginjal. Variasi tersebut kemungkinan diakibatkan oleh kemampuan yang berbeda

pada sel tumor dalam menggunakan badan keton sebagai bahan bakar (Klement, 2019).

MEMPERPANJANG KELANGSUNGAN HIDUP

Penelitian diet ketogenik pada tumor otak (glioma) hewan model menunjukkan bahwa kombinasi diet ketogenik dengan pengobatan lain memperpanjang *survival rate* dibandingkan monoterapi diet ketogenik atau restriksi kalori (Klement, *et al.*, 2018). Kelangsungan hidup yang lebih lama juga tampak pada penelitian model tikus xenograf neuroblastoma yang diberikan intervensi diet ketogenik dan/atau restriksi kalori (Morscher, *et al.*, 2015).

Pada penelitian kanker glioblastoma, kelangsungan hidup pasien dengan diet ketogenik adalah 32 minggu, dihitung sejak memulai diet (kisaran 6–86 minggu), tetapi jika dibandingkan dengan terapi standar tidak didapatkan perbedaan. Meskipun demikian, penelitian tersebut telah menunjukkan hasil perkembangan tumor yang lebih lama (nonprogresif) pada pasien dengan ketosis yang stabil (Rieger, *et al.*, 2014). Studi Tan Shalaby, *et al.*, menyebutkan dari 4 pasien kanker stadium lanjut yang melakukan intervensi diet, menunjukkan kelangsungan hidup berkisar 40 hingga 131 bulan, dihitung sejak memulai diet (Tan-Shalaby, *et al.*, 2016). Penelitian Klement dan Weeney melaporkan bahwa 5 pasien dengan kanker stadium awal masih hidup selama 4 bulan *follow-up* dan satu pasien dengan kanker metastasis meninggal dalam 11 bulan sejak terdiagnosis (Klement & Sweeney, 2016).

PERBAIKAN KUALITAS HIDUP

Schmidt, *et al.*, (2011) melaporkan bahwa fungsi emosional dan insomnia mengalami perbaikan pada pasien kanker dengan diet ketogenik selama 90 hari intervensi, sedangkan parameter kualitas hidup lainnya (kondisi umum, skor gejala, fungsi pencernaan, fatigue, dan nyeri) tidak ada perubahan yang bermakna.

LAMA INTERVENSI DIET KETOGENIK PADA KANKER

Untuk menilai progres signifikan atau perbaikan yang dihasilkan oleh diet ketogenik, dibutuhkan waktu sekitar 3 hingga 4 minggu diet (Chung & Park, 2017). Intervensi diet ketogenik dilakukan minimal 3 minggu, sehingga kondisi ketoadaptasi dapat tercapai (berkurangnya simpanan glikogen, peningkatan kadar keton, peningkatan glukoneogenesis yang kemudian diikuti dengan penurunan glukoneogenesis, dan penurunan kadar trigliserida) dan perbedaan ukuran tumor dapat dideteksi (Oliveira, *et al.*, 2017). Respons tumor tampak sangat baik pada pasien dengan kanker stadium awal atau pada tumor derajat rendah jika diet ketogenik diterapkan sebagai terapi tunggal (Klement, 2019).

KONTRAINDIKASI

Efikasi diet ketogenik pada kanker dapat dipengaruhi oleh jenis kanker atau bahkan sub tipe, latar belakang genetik, atau sindrom terkait tumor. Misalnya, efek anti-neuroblastoma diet ketogenik lebih lemah pada xenograf neuroblastoma SK-N-BE yang membawa amplifikasi MYCN, mutase TP (pC135F) dan hilangnya heterozigositas kromosom 1p, dibandingkan dengan xenograf SH-SY5Y yang tidak mengamplifikasi MYCN. Hewan coba tikus dengan *Renal Cell Carcinoma* (RCC) menunjukkan penurunan berat badan yang dramatis dan disfungsi hati sebagai respons terhadap diet ketogenik, kemungkinan karena sindrom stauffer. Oleh karena itu, diet ketogenik dikontraindikasikan pada pasien tertentu dengan RCC (Vidali, *et al.*, 2017).



Mekanisme Diet Ketogenik pada Kanker

19

Diet ketogenik dengan asupan tinggi lemak rendah karbohidrat terbukti dapat meningkatkan metabolisme oksidatif mitokondria sekaligus membatasi konsumsi glukosa. Diet ini menjadi pendekatan yang aman, murah, dan mudah untuk meningkatkan stres metabolik secara selektif pada sel kanker dibandingkan dengan sel normal (Allen, *et al.*, 2013).

JALUR IGF-1

Karsinogenesis merupakan proses kompleks yang melibatkan banyak mutasi dan terjadi secara acak pada DNA sel normal selama bertahun-tahun, bahkan puluhan tahun, sampai akhirnya terjadi mutasi gen spesifik dan pertumbuhan sel menjadi di luar kendali sehingga menghasilkan fenotip

neoplastik dan sering metastasis. Beberapa kondisi seperti hiperinsulinemia, hiperglikemia, dan inflamasi kronis dapat memengaruhi proses neoplastik melalui berbagai jalur, termasuk jalur insulin/IGF-1, yang reseptornya diekspresikan oleh sebagian besar sel kanker (Giovannucci, *et al.*, 2010). Insulin memiliki kemampuan merangsang mitogenesis (bahkan pada sel dengan reseptor IGF-1 yang sedikit) dan berpotensi merangsang berbagai mekanisme kanker (proliferasi, proteksi dari rangsangan apoptosis, invasi dan metastasis). Jalur IGF1/insulin juga berkontribusi dalam meningkatkan perkembangan sel kanker melalui angiogenesis (Rose & Vona-Davis, 2012). Dengan demikian, diet karbohidrat dapat membantu mengurangi perkembangan beberapa jenis kanker. Diet ketogenik terbukti dapat mengurangi perkembangan tumor pada manusia, terutama kanker lambung dan kanker otak melalui defisiensi glukosa sel tumor dan penurunan efek insulin pada pertumbuhan sel tumor (Ho, *et al.*, 2011).

DIET KETOGENIK DAN METABOLISME GLUKOSA PADA SEL KANKER

Pada sel kanker, terjadi peningkatan laju metabolisme glikolitik baik dengan atau tanpa ketersediaan oksigen, sehingga ambilan glukosa oleh sel tumor ikut meningkat. Proses tersebut bertujuan untuk meningkatkan proliferasi sel kanker dan pemenuhan kebutuhan energi. Peningkatan metabolisme glikolitik pada sel tumor menggambarkan respon adaptif terhadap stres oksidatif yang disebabkan oleh perubahan metabolisme oksigen mitokondria. Hal ini mendukung hipotesis bahwa sel kanker bergantung pada konsumsi glukosa untuk mempertahankan homeostasis redoks, karena peningkatan satu reduksi elektron O_2 menjadi bentuk O_2 dan H_2O_2 pada mitokondria (Allen, *et al.*, 2014).

Glikolisis memediasi pemecahan glukosa menjadi piruvat, kemudian dengan adanya oksigen diubah menjadi *acetyl-CoA* dan memasuki siklus asam sitrat mitokondria. Tanpa oksigen, piruvat akan diubah menjadi laktat. Pada sel normal, piruvat digunakan pada respirasi mitokondria untuk menghasilkan ATP secara efisien melalui fosforilasi oksidatif. Proses ini

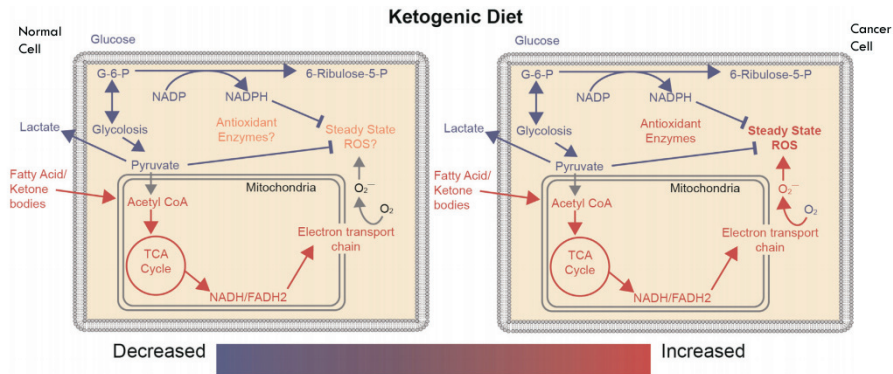
hanya membutuhkan glukosa yang rendah, serta memproduksi sedikit laktat. Berbeda dengan sel normal, sel kanker mengonsumsi lebih banyak glukosa, baik dengan atau tanpa adanya oksigen. Hal ini dikarenakan respirasi terjadi pada mitokondria yang rusak dan membutuhkan peningkatan glikolisis sebagai respons kompensasi. Dengan demikian, metabolisme oksigen mitokondria menjadi target yang menarik dalam terapi kanker (Allen, *et al.*, 2014).

DIET KETOGENIK DAN METABOLISME MITOKONDRIA PADA SEL KANKER

Sel kanker juga meningkatkan jalur pentosa fosfat. Jalur ini mengoksidasi glukosa sehingga menghasilkan dua molekul *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) dan *Ribose-5-Phosphate*. NADPH berperan sebagai kofaktor glutation/glutation peroksidase serta tioredoksin/sistem tioredoksin. Sistem tersebut bertanggung jawab dalam proses detoksifikasi H_2O_2 dan peroksida organik sehingga menjaga keseimbangan redoks dengan mencegah dan memperbaiki kerusakan oksidatif. Metabolisme glukosa memainkan peran utama dalam detoksifikasi peroksida, baik melalui pembentukan piruvat maupun regenerasi redoks NADPH (Buettner, 2011).

Diet ketogenik dapat digunakan sebagai terapi adjuvant dengan dua metabolisme yang berbeda, tetapi dengan tujuan sama yaitu meningkatkan stres oksidatif sel kanker. Pada diet ketogenik, metabolisme lipid membatasi ketersediaan glukosa untuk glikolisis sehingga terjadi penurunan pembentukan piruvat dan glukosa-6-fosfat yang diperlukan dalam jalur pentosa fosfat. Dengan demikian, NADPH yang terbentuk untuk mengurangi hidroperoksida juga akan berkurang. Selain itu, metabolisme lipid memaksa sel untuk mendapatkan energi dari metabolisme mitokondria. Namun karena sel kanker memiliki mitokondria disfungsi, maka peningkatan satu reduksi elektron O_2 menyebabkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Oleh karena itu, dengan berkurangnya glukosa, maka

secara selektif akan menyebabkan stres oksidatif dan toksisitas pada sel kanker manusia relatif terhadap sel normal (Allen, *et al.*, 2014).



Gambar 7. Diet ketogenik meningkatkan stres oksidatif sel kanker

Sel kanker diduga telah mengalami mutasi DNA mitokondria serta perubahan ekspresi protein mitokondria, sehingga menghasilkan ROS melalui proses respirasi. Peningkatan ROS sel kanker meningkatkan ketergantungan sel tumor pada metabolisme glukosa, produksi NADPH dan piruvat melalui jalur pentosa fosfat serta produksi piruvat dari glikolisis. NADPH dan piruvat tersebut bertugas mengurangi hidroperoksida. Diet ketogenik (tinggi lemak rendah karbohidrat) menurunkan kemampuan sel tumor untuk menghasilkan NADPH, karena pada sebagian besar jaringan, metabolisme lipid tidak dapat melakukan glukoneogenesis untuk membentuk *Glucose-6-Phosphate* (G-6-P) yang diperlukan untuk jalur pentosa fosfat. Dengan demikian, diet ketogenik berpotensi meningkatkan stres oksidatif sel kanker relatif terhadap sel normal melalui pembatasan regenerasi NADPH (Allen, *et al.*, 2014).

DIET KETOGENIK DAN METABOLISME ASAM AMINO PADA SEL KANKER

Diet ketogenik mengubah metabolisme asam amino dan metabolit siklus urea, sehingga menyebabkan *down regulation* proses katabolik pada menci

untuk mempertahankan kadar asam amino. Penurunan asam amino esensial dan metabolit siklus urea di dalam plasma dan tumor diinduksi oleh rendahnya protein pada diet ketogenik, sedangkan kadar serin, glisin, dan glutamin plasma meningkat. Peningkatan kadar glutamin dan/atau glutamat dilaporkan meningkat pada beberapa pasien dengan tumor otak setelah pemberian diet ketogenik (Artzi, *et al.*, 2017). Pengaruh diet ketogenik pada *down regulation* asam amino esensial kemungkinan besar berperan dalam hambatan pertumbuhan tumor, tetapi hal ini masih membutuhkan investigasi lebih lanjut (Weber, *et al.*, 2020).

DIET KETOGENIK DAN VASKULARISASI SEL TUMOR

Sel tumor mampu menciptakan lingkungan mikro yang sesuai untuk perkembangan dan invasi tumor dengan cara meningkatkan vaskularisasi, menekan respons imun dan memicu inflamasi. Tingkat angiogenesis yang cukup tinggi menjadi faktor risiko utama untuk perkembangan kanker. Oleh karena itu, strategi anti-neovaskularisasi dianggap sebagai salah satu pilihan intervensi untuk mengatasi kanker (Woolf, *et al.*, 2015).

Pada hewan coba tikus dengan berbagai macam kanker yang berbeda (kanker otak, neuroblastoma, kanker lambung, kanker hati), restriksi kalori atau diet ketogenik dengan atau tanpa kemoterapi dapat mengurangi tingkat vaskularisasi tumor dan mengurangi perdarahan intra-tumor (Aminzadeh-Gohari, *et al.*, 2017). Meskipun demikian, mekanisme dibalik pengurangan vaskularisasi akibat diet ketogenik belum diketahui dengan jelas. Selama perkembangan tumor, banyak aktivator angiogenik yang mendukung proses angiogenesis, seperti *Vascular Endothelial Growth Factors* (VEGF), *Interleukin 8* (IL-8), *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α) dan *Hipoxia Inducible Factors* (HIFs). Pada model tikus glioma, diet ketogenik atau restriksi kalori memicu berkurangnya mikrovasularisasi, yang diikuti dengan penurunan signifikan kadar reseptor HIF-1a dan VEGF (Woolf, *et al.*, 2015).

Tabel 14. Mekanisme Efek Antitumor Diet Ketogenik (Klement, 2019)

Perubahan Fisiologis	Mekanisme Efek Anti Tumor
Gula darah ↓	Sel tumor tidak fleksibel secara metabolik dan bergantung pada suplai glukosa yang stabil. Restriksi glukosa membuat sel tumor peka terhadap radioterapi dan kemoterapi.
Insulin ↓	Rendahnya kadar insulin menyebabkan <i>downregulation</i> jalur onkogenik reseptor insulin: PI3K-Akt-mTOR ↓, RAS-RAF-MAPK ↓
Asam lemak ↑ Badan keton ↑	Hambatan glikolisis melalui asam lemak dan badan keton menjadi akar masalah untuk sel tumor yang mengandalkan glikolisis untuk produksi energi dan antioksidan
β-hydroxybutyrate ↑	β-hydroxybutyrate menghambat deasetilase histon endogen, sehingga mengubah ekspresi protein tumor menjadi fenotif yang kurang agresif.

Bagian 6

Diet Ketogenik dan Epilepsi





Epilepsi

20

DEFINISI

Epilepsi merupakan penyakit otak kronis yang ditandai dengan kejang berulang, dengan episode kejang yang singkat dan involunter. Kejang dapat mengenai sebagian atau seluruh bagian tubuh dan seringkali diikuti dengan penurunan kesadaran. Epilepsi didefinisikan sebagai 2 atau lebih kejadian kejang tanpa provokasi (GBD, 2019). Epilepsi dapat dikontrol dengan baik pada sebagian besar pasien dengan satu atau lebih obat antiepilepsi. Akan tetapi, 30% pasien dengan epilepsi mengalami epilepsi refrakter, di mana terjadi kegagalan pengobatan kombinasi dua obat antiepilepsi. Beberapa pasien tersebut bukan merupakan kandidat terapi pembedahan, sehingga dibutuhkan terapi alternatif untuk epilepsi, seperti pembedahan paliatif, neuromodulasi, dan diet (Meira, *et al.*, 2019).

Durasi kejang bervariasi, dapat terjadi selama beberapa detik atau menit dan biasanya berhenti setelah kurang dari 5 menit. Semua tipe kejang (kejang general dan parsial) dapat berlanjut menjadi status epileptikus. Status epileptikus dianggap sebagai serangkaian kejang berulang tanpa perbaikan kesadaran diantara dua kejang atau kejang yang terjadi terus menerus selama 30 menit atau lebih. Hal ini merupakan kondisi yang mengancam jiwa sehingga membutuhkan penanganan segera karena aktivitas kejang yang berlangsung lebih dari 30 menit dapat menyebabkan kerusakan atau kematian otak jika tidak segera ditangani (Lawal, *et al.*, 2018).

ETIOLOGI

Epilepsi idiopatik adalah tipe epilepsi yang sering terjadi, yang dialami oleh 6 dari 10 orang. Dengan kata lain, pada lebih dari 50% kasus global, penyebab epilepsi tidak teridentifikasi. Jika penyebab epilepsi dapat diketahui, maka disebut sebagai epilepsi simtomatik atau epilepsi sekunder. Penyebab epilepsi sekunder bermacam-macam, seperti tumor otak, stroke, infeksi otak, cedera otak berat, abnormalitas kongenital yang berkaitan dengan defek pada struktur otak, cedera prenatal atau perinatal yang menyebabkan kerusakan otak, dan sindrom genetik tertentu (Singh & Trevick, 2016).

EPIDEMIOLOGI

Sekitar 50–70 juta orang di dunia menderita epilepsi (Singh & Trevick, 2016). Diperkirakan 2,4–4,6 juta orang di dunia terdiagnosa epilepsi setiap tahunnya. Masalah global ini diprediksi meluas baik pada negara berpendapatan rendah maupun menengah, dimana perkiraan kumulatif epilepsi tahunan lebih tinggi (139 per 100.000 penduduk) daripada negara berpendapatan tinggi (49 orang per 100.000 penduduk) (Thurman, *et al.*, 2018).

PATOFISIOLOGI

Otak merupakan organ sensitif yang dilindungi oleh tulang kepala. Otak dibagi menjadi empat struktur penting yaitu serebrum, diensefalon, batang otak, dan serebelum. Setiap hemisfer serebrum memiliki 5 lobus, yaitu lobus frontal, lobus parietal, lobus oksipital, lobus temporal, dan insula. Otak mengatur fungsi tubuh dengan mengendalikan aktivitas saraf, khususnya sel saraf (neuron) yang menyalurkan impuls listrik melalui sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi. Untuk mencapai fungsi kendali aktivitas kognitif, persepsi sensoris dan kontraksi otot lurik, neuron-neuron harus bekerja sama secara harmoni (Lawal, *et al.*, 2018).

Kejang disebabkan oleh depolarisasi neuron yang tiba-tiba dan tidak terkendali sehingga menghasilkan aktivitas motorik atau sensorik abnormal dengan atau tanpa hilangnya kesadaran. Mekanisme spesifik yang mendasari aktivitas kejang yaitu perubahan permeabilitas membran neuron, penurunan kontrol hambatan neuron, dan ketidakseimbangan neurotransmitter (VanMeter & Hubert, 2014). Menurut Spray (2015), kejang merupakan hasil dari ketidakseimbangan eksitasi dan inhibisi neuron yang berawal dari hipereksitasi dan hipersinkronisasi jaringan saraf. Perubahan ion dan neurotransmitter menyebabkan hipereksitasi dan hilangnya neuron inhibisi, dengan demikian merangsang kejang *general* atau parsial, tergantung dari penyebaran aktivitas kejang (Spray, 2015).

Neuron fokus epileptogenik memiliki ambang rangsang kejang yang rendah sehingga mudah terjadi kejang. Neuron tersebut dengan mudah diaktivasi oleh perubahan fisiologis, seperti fatigue, kurang tidur, stres, demam, dan konstipasi. Fokus neuron dapat merangsang neuron lain yang ada di dekatnya sehingga menyebabkan penyebaran kejang (VanMeter & Hubert, 2014).

TERAPI

Penelitian pada negara-negara berpendapatan rendah, menengah, dan tinggi menunjukkan bahwa 70% pasien epilepsi baik dewasa maupun anak-anak berhasil diterapi dengan obat antiepilepsi. Setelah 2–5 tahun keberhasilan

terapi dan tidak mengalami kejang lagi, obat dapat dihentikan pada 70% anak dan 60% dewasa tanpa rekurensi. Namun, terapi farmakologis yang tersedia tersebut memiliki efektivitas yang terbatas. Terapi lainnya yaitu intervensi pembedahan, yang mana dapat mengendalikan kejang. Meskipun demikian, jumlah pasien pasca pembedahan yang mengalami kejang tidak terkendali masih signifikan tinggi (Ulamek-Koziol, *et al.*, 2019).

Terapi epilepsi klasik terdiri atas terapi farmakologis dan terapi bedah atau stimulasi nervus vagus. Terlepas dari jenis terapi, sekitar 30% pasien epilepsi tidak mengalami kejang yang cukup terkendali, dan menjadi resisten terhadap obat (Pluta, 2011). Hal ini didefinisikan sebagai kontrol kejang yang tidak memadai, meskipun sudah mendapat terapi optimal menggunakan dua atau lebih obat anti-epilepsi yang dipilih secara tepat. Pada kondisi ini, obat anti-epilepsi tambahan seringkali tidak mengurangi kejang secara signifikan (Ulamek-Koziol, *et al.*, 2019).



Diet Ketogenik pada Epilepsi

21

Diet ketogenik perlu dipertimbangkan pada pasien epilepsi yang tidak memberikan respons adekuat terhadap terapi dua obat antiepilepsi dosis tepat. Diet ketogenik menjadi pengobatan lini terakhir untuk anak-anak, dewasa dan orang tua yang menderita epilepsi resisten obat, karena obat antiepilepsi tidak sepenuhnya efektif pada sepertiga penderita epilepsi. Terapi diet ketogenik merupakan pengobatan nonfarmakologis yang digunakan di seluruh dunia, terutama untuk anak-anak dengan epilepsi yang sulit dikendalikan. Diet ketogenik telah digunakan pada pasien epilepsi sejak 1921 dengan sedikit perubahan dalam beberapa tahun terakhir (Pluta, 2011)

Diet ketogenik merupakan model biokimia puasa yang mengharuskan tubuh memanfaatkan badan keton sebagai sumber energi menggantikan glukosa untuk otak. Diet ketogenik memungkinkan tubuh

mendapat 90% dari total kalori berasal dari lemak, 6% berasal dari protein, dan 4% dari karbohidrat. Pada pasien epilepsi refrakter, terapi diet dapat menyebabkan perbaikan kualitas hidup dengan penurunan frekuensi kejang yang bermakna. Kesuksesan penerapan diet ketogenik tergantung dari dukungan aktif tim kesehatan, sosial, dan sistem edukasi serta peran keluarga (Ulamek-Koziol, *et al.*, 2016).

Diet ketogenik juga dapat menjadi alternatif untuk pasien dewasa dengan epilepsi yang sulit diterapi. Publikasi meta-analisis oleh Ye, *et al.*, (2015) mengevaluasi 270 pasien, yang mana 168 di antaranya diberikan intervensi diet ketogenik. Hasil penelitian didapatkan efektivitas diet ketogenik pada pasien epilepsi yang sulit diterapi berkisar 13–70% (Ye, *et al.*, 2015). Pada epilepsi mioklonik, termasuk epilepsi mioklonik bayi (Dravet's Syndrome) dan epilepsi mioklonik-atonik, diet ketogenik dilaporkan efektif menyebabkan bebas kejang dan mungkin perlu dipertimbangkan untuk diterapkan pada tahap awal pengobatan epilepsi (Laux & Blackford, 2013).

Tujuh puluh anak dengan epilepsi resisten obat menjadi subjek penelitian retrospektif jangka panjang tentang efektivitas dan tolerabilitas diet ketogenik. Dalam satu tahun, 55% anak masih menerapkan diet ketogenik. Sebanyak 70% di antaranya memiliki kontrol kejang > 75%, 25% memiliki kontrol kejang 50–75%, dan 2,5% memiliki kontrol kejang < 50%. Efektivitas diet ketogenik pada epilepsi general lebih tinggi dibandingkan pada epilepsi parsial. Sekitar 10% subjek penelitian tidak melanjutkan diet karena rasa tidak suka dan 3,7% mengalami mual dan muntah (Sampaio, 2016).

Lambrechts, *et al.*, (2017) melakukan penelitian pada 48 anak usia 1–18 tahun yang menderita epilepsi refrakter. Dua puluh enam anak menerapkan diet ketogenik dan 22 anak makan seperti biasa selama 4 bulan. Setelah diteliti, didapatkan rata-rata frekuensi kejang sejak hari pertama diet sampai 4 bulan diet pada kelompok diet ketogenik (56%) lebih rendah dibandingkan kelompok tanpa diet ketogenik (99%).

Pada penelitian klinis acak dengan subjek 778 pasien epilepsi (712 anak dan dewasa serta 66 orang tua), dilaporkan bahwa tingkat bebas kejang berkisar 0 hingga 55% setelah 3 bulan melakukan diet ketogenik.

Selain itu, kejang juga dilaporkan berkurang hingga 85% (Martin-McGill, *et al.*, 2018). Penelitian lain yang dilakukan oleh Liu, *et al.*, (2018) menyebutkan bahwa diet ketogenik pada pasien dewasa dengan epilepsi resisten obat memberikan efikasi diet yang baik. Indeks efikasi untuk bebas kejang adalah 13%. Kejang berkurang lebih dari 50% pada 53% pasien. Kejang berkurang di bawah 50% pada 27% pasien (Liu, *et al.*, 2018). Penelitian Raju (2011) melaporkan 9 dari 19 subjek penelitian mengikuti diet ketogenik dan didapatkan periode bebas kejang selama 3 bulan. Terdapat 58% subjek penelitian mengalami penurunan frekuensi kejang >50% setelah 3 bulan (Raju, *et al.*, 2011).

Saat ini, diet ketogenik telah digunakan oleh 45 negara di dunia. Varian diet ketogenik yang sering digunakan yaitu *modified atkins diet* (MAD), *the low glycemic index diet*, dan *medium chain triglycerides oil diet* (Sampaio, 2016).

Tabel 15. Perbandingan Diet Ketogenik pada Terapi Epilepsi.

Pertanyaan	Diet Ketogenik	Medium-Chain Triglycerides Oil Diet	Low Glycemic Index Treatment	Modified Atkins Diet
Apakah membutuhkan pemantauan medis?	ya	ya	ya	ya
Apakah diet tinggi lemak?	ya	ya	ya	ya
Apakah diet rendah karbohidrat?	ya	ya	ya	ya
Rasio lemak: karbohidrat & protein	4:1 3:1 2:1 1:1	1:1	1:1	1:1
Berapa banyak karbohidrat yang diperbolehkan dalam 1000 kalori	8 g karbohidrat pada 4:1 16 g karbohidrat pada 3:1 30 g karbohidrat pada 2:1 40–60 g karbohidrat pada 1:1	40–60 g	40–60 g	10 g dalam 1 bulan 20 g setelahnya

Pertanyaan	Diet Ketogenik	Medium-Chain Triglycerides Oil Diet	Low Glycemic Index Treatment	Modified Atkins Diet
Apakah butuh perencanaan makanan?	ya	ya	ya	opsional
Dimana dapat memulai diet?	Rumah sakit/ rumah	Rumah sakit/ rumah	Rumah	Rumah
Apakah kalori terkontrol?	ya	ya	ya	tidak
Apakah membutuhkan suplemen vitamin dan mineral?	ya	ya	ya	ya
Apakah konsumsi cairan dibatasi?	tidak	tidak	tidak	tidak
Apakah membutuhkan evaluasi laboratorium sebelum diet?	ya	ya	ya	ya
Apakah ada efek samping?	ya	ya	ya	ya
Perbedaan desain diet	Rasio diet harus diatur untuk mencapai kejang yang terkendali.	Bersifat <i>highly ketogenik</i> . Karbohidrat dan protein lebih banyak daripada diet ketogenik klasik.	Glikemia yang rendah yang dikombinasi dengan lemak menghasilkan kadar glukosa yang stabil. Diet ini tidak mengharapkan tercapainya ketosis.	Fokus pada pembatasan karbohidrat, dan harus dikonsumsi bersama lemak. Konsumsi protein tidak dibatasi.

Sumber: Sampaio, 2016.

Diet ketogenik dikontraindikasikan pada beberapa penyakit, sehingga sebelum memulai diet ketogenik, pasien harus melakukan skrining terlebih dahulu. Jika terdapat gambaran klinis seperti keterlambatan perkembangan, kardiomiopati, hipotoni, intoleransi olahraga, dan miolobinuria, maka anak harus diskruining untuk menyingkirkan kemungkinan kelainan metabolisme sebelum inisiasi diet ketogenik. Diet ketogenik dapat dimulai di rumah sakit atau rawat jalan, dengan atau tanpa puasa. Puasa dapat mempercepat proses inisiasi diet dan perkembangan ketosis. Durasi puasa yang singkat digunakan di beberapa rumah sakit sebagai cara meningkatkan keton dengan cepat serta meningkatkan kontrol kejang. Selama perawatan di

rumah sakit, orang tua dapat menerima bimbingan dan arahan tentang diet ketogenik. Selain itu, pasien juga dapat dimonitor secara ketat mengenai efek samping yang mungkin dapat terjadi (Sampaio, 2016).



Mekanisme Diet Ketogenik pada Epilepsi

22

Badan keton dan asam lemak *polyunsaturated* memiliki peran penting dalam efek antikonvulsan diet ketogenik. Selama melakukan diet ketogenik, energi tubuh umumnya didapatkan dari oksidasi asam lemak di mitokondria yang menghasilkan asetil-KoA dalam jumlah banyak. Akumulasi asetil-KoA menyebabkan sintesis dua jenis badan keton pada hati, yaitu asetoasetat dan β hidroksibutirat yang kemudian memasuki sirkulasi darah. Badan keton digunakan oleh otak sebagai sumber energi alternatif menggantikan glukosa. Setelah memasuki otak, badan keton diubah menjadi asetil-KoA dan memasuki siklus asam trikarboksilat di mitokondria sel otak sehingga menghasilkan *Adenosine Triphosphate* (ATP). Berdasarkan beberapa penelitian, mekanisme antikonvulsan diet ketogenik berkaitan erat dengan neurotransmitter, metabolisme energi pada otak, dan kanal ion (Meira, *et al.*, 2019).

NEUROTRANSMITER

Berkurangnya eksitabilitas saraf tidak lepas dari peran *Gamma Aminobutyric Acid* (GABA) pada otak. Oleh karena itu, GABA memainkan peran penting pada inisiasi dan penyebaran aktivitas kejang di otak. Diet ketogenik dapat mengaktivasi asam glutamat dan dekarboksilase yang menginduksi sintesis GABA. Diet ketogenik juga mengubah aktivitas GABA transaminase, sehingga degradasi GABA dapat dihambat (Calderon, *et al.*, 2017).

Tidak hanya GABA, Agmatin merupakan neurotransmitter yang ditemukan di sinaps, yang juga memiliki efek antikonvulsan dan bersifat neuroprotektor. Agmatin bekerja dengan menghambat berbagai reseptor di otak, seperti reseptor N-methyl-D-aspartate, histamin, dan adrenalin. Hal ini dibuktikan dengan penelitian model hewan coba, yang menunjukkan bahwa diet ketogenik berhasil meningkatkan agmatin di hipokampus (Calderon, *et al.*, 2017).

METABOLISME ENERGI PADA OTAK

Diet ketogenik jangka panjang dapat meningkatkan ekspresi gen yang mengatur metabolisme energi, memperbaiki densitas dan biogenesis mitokondria, serta meningkatkan cadangan energi dalam bentuk fosfokreatin. Hal ini meningkatkan fungsi saraf dan peluang sel saraf untuk bertahan hidup dalam kondisi stres. Pada keadaan normal, substrat yang digunakan pada metabolisme sel saraf yaitu glukosa. Metabolisme glukosa menghasilkan energi dengan cepat yang diperlukan untuk aktivitas kejang. Oleh karena itu, pada pasien dengan diet ketogenik, energi yang dihasilkan dari metabolisme glukosa tergolong rendah, dan otak mulai menggunakan badan keton untuk menghasilkan energi. Metabolisme anaerobik ini memperlambat produksi energi sehingga mengurangi aktivitas kejang (Barzegar, *et al.*, 2019).

KANAL ION

Kanal kalium dapat diaktifkan oleh badan keton dan asam lemak. Karena diet ketogenik memicu peningkatan badan keton dan asam lemak dalam darah, maka kanal kalium dapat teraktivasi. Dengan demikian eksitabilitas membran sel saraf dapat diatur dengan diet ketogenik (Barzegar, *et al.*, 2019).

MIKROBIOTA USUS

Olson, *et al.*, (2018) meneliti dampak mikrobiota usus pada efek antikonvulsan diet ketogenik. Penelitian tersebut melaporkan bahwa diet ketogenik mengubah mikrobiota usus dengan menurunkan keragaman dan meningkatkan bakteri yang menguntungkan (*Akkermansia muciniphila* dan *Parabacteroides* spp.). Transformasi mikrobiota ini menyebabkan perubahan pada metabolom lumen kolon, dengan penurunan asam amino gamma-glutamil. Hal ini meningkatkan GABA/glutamat di otak dengan cara menurunkan asam amino gamma-glutamil di darah (Olson, *et al.*, 2018). Pada penelitian model kejut listrik akut, diet ketogenik berpotensi melindungi sel saraf dari rangsangan kejang. Selain itu, diet ketogenik juga menurunkan frekuensi kejang spontan pada tikus *Kcna1* (Kim, *et al.*, 2015).

Dapat disimpulkan bahwa semua mekanisme yang telah dijelaskan menyebabkan modifikasi sistemik dan homeostasis metabolik di mana interaksi antara badan keton, kadar glukosa, fungsi mitokondria, neurotransmitter sinaps, dan modifikasi kanal ion dapat mengubah ambang kejang dan hipereksitabilitas. Perubahan ini berkontribusi pada mekanisme anti-kejang diet ketogenik (Meira, *et al.*, 2019).

Bagian 7

Efek Samping Diet Ketogenik





Efek Samping Jangka Pendek

23

Efek samping akut diet ketogenik yaitu dehidrasi, hipoglikemi, asidosis metabolik, dan gejala gastrointestinal seperti konstipasi, diare, mual, dan nyeri perut. Dari semua efek samping akut yang dapat terjadi, efek yang paling berdampak negatif yaitu “keto-flu”, yaitu kondisi dengan gejala sakit kepala, pusing, dan sembelit yang membuat pasien sangat tidak nyaman (Hamdy, *et al.*, 2018). Tubuh mengubah kalori pada lemak dan melepaskan glukosa sehingga dapat digunakan sebagai sumber energi. Ketika tubuh kekurangan gula, maka gula akan diubah menjadi lemak dalam bentuk keton. Hal ini disebut dengan ketosis. Kondisi ketosis dapat tercapai dalam 4–5 hari setelah menerapkan diet ketogenik. Dalam masa transisi tersebut, biasanya akan dijumpai gejala seperti lelah (fatigue), penurunan konsentrasi, mual, pernafasan yang terganggu, gangguan tidur, nyeri perut, depresi, dan gangguan pencernaan. Semua gejala tersebut dikenal dengan istilah keto

flu, yang dapat berlangsung selama satu minggu (Alharbi & Al-Sowayan, 2020).

Kalra, *et al.*, (2018) menyebutkan bahwa efek samping jangka pendek yang ditimbulkan oleh diet ketogenik juga dapat berupa konstipasi, dislipidemia, dan hipoglikemi. Konstipasi dapat dicegah dengan asupan cairan yang adekuat, sementara dislipidemia dapat diantisipasi dengan diet yang kurang bersifat ketogenik, dengan rasio lemak: karbohidrat/protein yang lebih rendah. Hipoglikemia dapat dihindari dengan titrasi obat penurun gula darah. Hal ini juga diterapkan pada pasien yang mengonsumsi obat antihipertensi. Dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit juga dilaporkan sebagai efek samping jangka pendek diet ketogenik yang harus dicegah dan segera diatasi, supaya tidak berlanjut menjadi aritmia atau kram otot (Kalra, *et al.*, 2018).

Diet ketogenik diketahui efektif dalam mengendalikan kejang pada anak dan penurunan berat badan. Akan tetapi, diet ketogenik pada anak-anak memiliki efek samping lesu, mual, dan muntah karena intoleransi. Selain itu, anak dapat menjadi rentan hipoglikemia karena asupan glukosa yang rendah. Sebaliknya, gejala gastrointestinal merupakan efek samping yang umum dijumpai pada orang dewasa karena kandungan lemak yang tinggi pada diet (Allen, *et al.*, 2014).

Penelitian Hayashi, *et al.* (2013) melaporkan bahwa penerapan diet ketogenik menyebabkan defisiensi mineral seperti selenium, tembaga, dan *zinc* pada serum, sehingga diperlukan suplementasi mineral yang tepat saat sedang menjalani diet ketogenik.



Efek Samping Jangka Panjang

24

Selain memberikan manfaat, diet ketogenik juga memberikan beberapa dampak yang membutuhkan perhatian. Beberapa penelitian telah mempelajari efek diet ketogenik pada steatosis hepatik, homeostasis glukosa, dan dislipidemia, namun masih menjadi kontroversi hingga saat ini.

EFEK SAMPING PADA TULANG

Penelitian terbaru menyebutkan bahwa diet ketogenik memberikan dampak yang mengkhawatirkan terhadap kesehatan tulang pada hewan percobaan, karena dapat menyebabkan penurunan kandungan mineral tulang dan penurunan densitas tulang (Ding, *et al.*, 2019) (Xu, *et al.*, 2019). Pada hewan coba tikus, diet ketogenik menyebabkan percepatan proses neurodegenerasi dan memicu disfungsi mitokondria (Lauritzen, *et al.*, 2015).

EFEK SAMPING PADA GINJAL

Pada penelitian diet ketogenik pasien dewasa, tidak didapatkan efek samping yang signifikan, sedangkan pada anak-anak diet ketogenik jangka panjang dapat memicu batu ginjal dan kerusakan ginjal. Terdapat kejadian batu ginjal 6% pada anak dengan epilepsi yang menerapkan diet ketogenik. Selain itu, diet ketogenik juga menyebabkan penurunan hormon ghrelin yang berperan pada tingkat pertumbuhan anak dengan epilepsi (Marchio, *et al.*, 2019). Pada penelitian lain, 1 tahun penerapan diet ketogenik menyebabkan batu ginjal pada satu dari 72 pasien (Yancy, *et al.*, 2010). Meskipun demikian, penerapan diet ketogenik jangka pendek tampaknya tidak memberikan efek samping negatif pada ginjal, karena pada penelitian Colica, *et al.* (2017), didapatkan bahwa serum kreatinin meningkat setelah melakukan diet ketogenik selama 3 minggu, tetapi BUN tidak ikut mengalami peningkatan.

EFEK SAMPING PADA PROFIL LIPID

Efek samping yang paling banyak dijumpai adalah penurunan berat badan, peningkatan *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan peningkatan kolesterol total (Liu, *et al.*, 2018). Pada penelitian diet ketogenik selama 6 bulan, didapatkan efek samping berupa peningkatan kadar kolesterol LDL dan peningkatan kegelisahan pasien (Yancy, *et al.*, 2010). Diet ketogenik rendah karbohidrat pada orang dewasa obese yang sehat selama 6 bulan juga menunjukkan efek samping peningkatan *low-density lipoprotein cholesterol* dan ketidaknyamanan (Chung & Park, 2017).

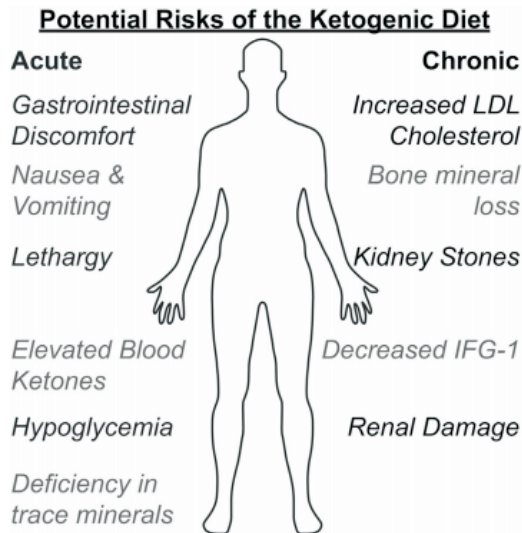
Kondisi lain yang dapat disebabkan oleh diet ketogenik adalah peningkatan keton darah yang menimbulkan kekhawatiran pada pasien diabetes mellitus yang berisiko menjadi ketoasidosis diabetik. Meskipun demikian, kadar keton darah yang dihasilkan diet ketogenik pada pasien dewasa tidak bermakna dan tidak disertai dengan glukosa darah tinggi, sehingga berisiko rendah terjadi ketoasidosis (Yancy, *et al.*, 2010).

EFEK SAMPING PADA TERAPI KANKER

Rieger (2014) melaporkan efek samping diet ketogenik pada terapi kanker yaitu fatigue, konstipasi, diare, muntah dan hiperurisemia. Dari 50 pasien, 16 orang mengalami fatigue, 12 orang dilaporkan konstipasi, 8 orang mengalami diare, 8 orang hiperurisemia, dan 4 orang muntah-muntah. Hiperkalemia dan hipokalemia dilaporkan terjadi pada 2 pasien. Selain itu, 2 pasien lain juga mengalami leukositopenia. Efek samping lainnya yang terjadi yaitu, esofagitis, anemia, hipomagnesemia, halitosis, hipoglikemi, hiperlipidemia, dan *deep vein thrombosis*.

EFEK SAMPING PADA TERAPI EPILEPSI

Pada pasien epilepsi, diet ketogenik dapat menyebabkan efek samping akut berupa dehidrasi, hipoglikemia, letargi, asidosis metabolik, dan gejala gastrointestinal (konstipasi, diare, muntah, nyeri abdomen). Efek samping yang sering muncul yaitu penurunan berat badan, peningkatan *low-density lipoprotein* (LDL), dan peningkatan kolesterol total (Liu, *et al.*, 2018). Oleh



Gambar 8. Efek Samping Akut dan Kronis Diet Ketogenik (Allen, *et al.*, 2014).

karena itu, keluarga pasien harus diberi informasi tentang gejala-gejala hipoglikemia dan disarankan untuk memberikan sedikit jus atau gula untuk penanganan awalnya. Selain itu, nefrolitiasis juga dapat berkembang setelah penerapan diet ketogenik jangka panjang (Kossoff, *et al.*, 2018).



Daftar Pustaka

Afshin, A., Forouzanfar, M.H., Reitsma, M.B., *et al.* 2017. Health effect of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med*, 377:13-27.

Albab, C.F., Rejeki, P.S., Miftahussurur, M., Soelistijo, S.A. 2019. Moderate intensity exercise is most influential in the expression of UCP-1 in mice male. *Health Nations*, 3(12)490-492.

Alharbi, A., Al-Sowayan, N. 2020. The effect of ketogenic-diet on health. *Food and Nutrition Sciences*, 11:301-313.

Allen, B.G., Bhatia, S.K., Buatti, J.M., *et al.* 2013. Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts. *Clin Cancer Res*, 19(14):3905-3913.

Allen, B.G., Bhatia, S.K., Anderson, C.M., *et al.* 2014. Ketogenic diets as an adjuvan cancer therapy: history and potential mechanism. *Redox Biol*, 2:963-970.

Amaliyah, M.N. & Rejeki, P.S. 2018. The effect of exercise on fat browning through plasma irisin level modulation to overcome obesity. *Fol Med Indones*, 54(4): 301-305.

- Aminzadeh-Gohari, S., Feichtinger, R.G., Vidali, S., Locker, F., Rutherford, T., O'Donnel, M., *et al.* 2017. A ketogenic diet supplemented with medium chain triglycerides enhances the anti-tumor and anti-angiogenic efficacy of chemotherapy on neuroblastoma xenografts in a CD1-nu mouse model. *Oncotarget*, 8:64728-64744.
- Appleby, P.N., Key, T.J. 2016. The long-term health of vegetarians and vegans. *Proc Nutr Soc*, 75:287-93.
- Artzi, M., Liberman, G., Vaisman, N., Bokstein, F., Vitinshtein, F., Aizenstein, O., *et al.* 2017. Changes in cerebral metabolism during ketogenic diet in patients with primary brain tumors: 1H-MRS study. *Journal of Neuro Oncology*, 132:267-275.
- Ascierto, P.A., Addeo, R., Carteni, G., Daniele, B., De Laurentis, M., Ianniello, G., *et al.* 2014. The role of immunotherapy in solid tumors: report from the campania Society of Oncology Immunotherapy (SCITO) Meeting, Naples. *Journal of Translational Medicine*, 12:291.
- Auvin, S. 2012. Should we routinely use modified atkins diet of regular ketogenic diet to treat children with epilepsy? *Seizure*, 21(4):237-240.
- Baccelli, I. & Trumpp, A. 2012. The evolving concept of cancer and metastasis stem cells. *Journal of Cell Biology*, 198:281-293.
- Barzegar, M., Afghan, M., Tarmahi, V., Behtari, M., Khamaneh, S.R., Raeisi, S. 2019. Ketogenic dite: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutritional Neuroscience*, 1-10.10.1080/1028415X.2019.1627769.
- Beals, K.A. 2016. Pondering Paleo: is a paleolithic diet the key to achieving optimal health and athletic performance?. *ACSM's Health & Fitness Journal*, 20(6):1825.
- Beezhold, B.L. & Johnston, C.S. 2012. Restriction of meat, fish, and poultry in omnivores improves mood: a pilot randomized controlled trial. *Nutr J*, 11:9.
- Benedict, C., *et al.* 2011. Intranasal insulin enhances postprandial thermogenesis and lowers postprandial serum insulin levels in healthy men. *Diabetes*, 60:114-118.
- Bistrrian, B.R. 2019. Some musing about differential energy metabolism with ketogenic diets. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 43(5):578-582.
- Blüher, M., Mantzoros, C.S. 2015. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*, 64:131-145.
- Boers, I., Muskiet, F.A., Berkelaar, E., *et al.* 2014. Favorable effects of consuming a Paleolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot study. *Lipids Health Dis*, 13:160.
- Bolla, Caretto, A., Laurenzi, Scavini, Piemoni. 2019. Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. *Nutrients*, 11:962.
- Bordone, L., Cohen, D., Robinson, A., *et al.* 2007. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. *Aging Cell*, 6(6):759-67.

- Bose, M., Teixeira, J., Olivan, B., Bawa, B., Arias, S., Machineni, S., Pi Sunyer, F.X., Scherer, P.E., Laferrere, B. 2010. Weight loss and incretin responsiveness improve glucose control independently after gastric bypass surgery. *J. Diabetes*, 2:47-55.
- Bouchenak, M., Lamri-Senhadj, M. 2013. Nutritional quality of legumes, and their role in cardiometabolic risk prevention: a review. *J Med Food*, 16(3):185–98.
- Bray, M.S., Loos, R.J., McCaffery, J.M., et al. 2016. NIH working group report-using genomic information to guide weight management: from universal to precision treatment. *Obesity (Silver Spring)*, 24:14-22.
- Bueno, N.B., deMelo, I.S., deOliveira, S.L., Ataide, T.D. 2013. Very-low carbohydrate ketogenic diet V. Low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Nutr*, 110:1178-1187.
- Buettner, G.R. 2011. Superoxide dismutase in redox biology: the roles of superoxide and hydrogen peroxide. *Anti-Cancer Agents Medicinal Chemistry*, 11(4):341-346.
- Bukhtoyarov, O. & Samarina, D. 2015. Pathogenesis of cancer: cancer reparative trap. *Journal of Cancer Therapy*, 6:399-412.
- Calderon, N., Betancourt, L., Hernandez, L., Rada, P. 2017. A ketogenic Diet Modifies Glutamate, Gammaaminobutyric Acid and Agmatine Levels in the Hippocampus of Rats: A Microdialysis Study. *Neurosci.Lett.*, 642:158-162.
- Castro, D.C., Cole, S.L., Berridge, K.C. 2015. Lateral hypothalamus, nucleus accumbens, and ventral pallidum roles in eating and hunger: interactions between homeostatic and reward circuitry. *Front Syst Neurosci*, 9:90. doi:10.3389/fnsys.2015.00090.
- Chapelot, D., Charlot, K. 2019. Physiology of energy homeostasis: Models, actors, challenges and the glucoadipostatic loop. *Metabolism.*, 92:11-25. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.012.
- Chung, H.Y., Park, Y. 2017. Rationale, Feasibility and Acceptability of Ketogenic Diet for Cancer Treatment. *Journal of Cancer Prevention*, 22:127-134.
- Church, T.S., Thomas, D.M., Tudor-Locke, C., et al. 2011. Trends Over 5 Decades in U.S. Occupation-related Physical Activity and Their Associations with Obesity. *PLoS One.*, 6(5):e19657.
- Clarys, P., Deliens, T., Huybrechts, I., Deriemaeker, P., Vanaelst, B., De Keyser, W., et al. 2014. Comparison of nutritional quality of the vegan, vegetarian, semi-vegetarian, pesco-vegetarian and omnivorous diet. *Nutrients*, 6(3):1318–32.
- Clegg, D.J., et al. 2011. Consumption of a high-fat diet induces central insulin resistance independent of adiposity. *Physiol Behav.*, 103:10-16.
- Colica, C., Merra, G., Gasbarrini, A., De Lorenzo, A., Ciocoloni, G., Gualtieri, P., Perrone, M.A., Bernardini, S., Bernardi, V., Renzo, L., Marchietti, M. 2017. Efficacy and Safety of Very-Low-Calorie Ketogenic Diet: A Double Blind

- Randomized Crossover Study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21:2274-2289.
- Collisson, E.A., Cho, R.J., Gray, J.W. 2012. What Are We Learning from the Cancer Genome? *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9:621-630.
- Crawford, S. 2014. Anti-Inflammatory/Antioxidant Use in Long-Term Maintenance Cancer Therapy: A New Therapeutic Approach to Disease Progression and Recurrence. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 6:52-68.
- Cunningham, E. 2012. Are Diets from Paleolithic Times Relevant Today? *J Acad Nutr Diet*, 112(8):1296.
- Cusack, L., De Buck, E., Compennolle, V., Vandekerckhove, P. 2013. Blood type diets lack supporting evidence: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 98(1):99-104.
- Das, S.K., Menezes, M.E., Bhatia, S., Wang, X.Y., Emdad, L., Sarkar, D., Fisher, P.B. 2015. Gene Therapies for Cancer: Strategies, Challenges and Successes. *Journal of Cellular Physiology*, 230:259-271.
- De Menezes, E.V.A., Sampaio, Had.C., Carioca, A.A.F., et al. 2019. Influence of Paleolithic diet on anthropometric markers in chronic diseases: systematic review and meta-analysis. *Nutr J*,18:41.
- Deemer, S.E., Plaisance, E.P., Martins, C. 2020. Impact of Ketosis on Appetite Regulation-a Review. *Nutr Res*,77:1-11.
- De Souza, R.J., Bray, G.A., Carey, V.J., Hall, K.D., LeBoff, M.S., Loria, C.M., Iaranjo, N.M., Sacks, F.M., Smith, S.R. 2012. Effects of 4 Weight-Loss Diets Differing in Fat, Protein, and Carbohydrate on Fat Mass, Lean Mass, Visceral Adipose Tissue, and Hepatic Fat: Result from the Pounds Lost Trial. *Am. J. Clin. Nutr*, 95:614-625.
- Ding, J., Xu, X., Wu, X., Huang, Z., Kong, G., Liu, J., Huang, Z., Liu, Q., Li, R., Yang, Z., et al. 2019. Bone Loss and Biomechanical Reduction of Appendicular and Axial Bones under Ketogenic Diet in Rats. *Exp. Ther. Med*,17:2503–2510.
- Di Cesare, M., Bentham, J., Stevens, G., Zhou, B., Danaei, G., Lu, Y., Bixby, H., Cowan, M., Riley, L., Hajifathalian, K., Fortunato, L., Taddei, C., Bennett, J., Ikeda, N., Khang, Y., Kyobutungi, C., Laxmaiah, A., Li, Y., Lin, H., Cisneros, J. 2016. Trends in Adult Body-Mass Index in 200 Countries from 1975 to 2014: A Pooled Analysis of 1698 Population-Based Measurement Studies with 19,2 Million Participant. *The Lancet*, 387:1377-1396.
- Durkalec-Michalski, K., Nowaczyk, P.M., Siedzik, K. 2019. Effect of a four-week ketogenic diet on exercise metabolism in CrossFit-trained athletes. *J Int Soc Sports Nutr*,16:16.
- Ebbeling, C.B., Feldman, H.A., Klein, G.L., et al. 2018. Effects of a Low Carbohydrate Diet on Energy Expenditure during Weight Loss Maintenance: Randomized Trial. *BMJ*, 363:k4583.

- Elsakka, A.M.A., Bary, M.A., Abdelzaher, E., *et al.* 2018. Management of Glioblastoma Multiforme in a Patient Treated with Ketogenic Metabolic Therapy and Modified Standard of Care: a 24-month follow-up. *Front Nutr.*, 5:20.
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.I., Corella, D., Arós, F., *et al.* 2013. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.*, 368:1279–90.
- Evans, M., Cogan, K.E., Egan, B. 2017. Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. *J Physiol.*, 595:2857–71.
- Farr, O.M., Fiorenza, C., Papageorgiou, P., *et al.* 2014. Leptin therapy alters appetite and neural responses to food stimuli in brain areas of leptin-sensitive subjects without altering brain structure. *J Clin Endocrinol Metab.*, 99(12):E2529–38.
- Fontana, L., Klein, S. 2007. Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA*, 297(9): 986–94.
- Fuhrman, J., Ferreri, D.M. 2010. Fueling the vegetarian (vegan) athlete. *Curr Sports Med Rep.*, 9(4):233–41.
- GBD Epilepsy Collaborators. 2019. Global, Regional, and National Burden of Epilepsy, 1990-2016:A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 18:357-375.
- Ghanemi, A., Yoshioka, M., St-Amand, J. 2018. Broken Energy Homeostasis and Obesity Pathogenesis: The Surrounding Concepts. *Journal of Clinical Medicine*, 7:453. 10.3390/jcm7110453.
- Gibson, A.A., Seimon, R.V., Lee, C.M.Y., Ayre, J., Franklin, J., Markovic, T.P., Caterson, I.D., Sainsbury, A. 2014. Do Ketogenic Diets Really Suppress Appetite? A Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Rev.*, 16:64-76.
- Giovanna, R., Isabel, P., Daniele, T., Ascanio, S., Iolanda, G. 2017. Metabolic Syndrome, hypertension, and nervous system injury: Epidemiological correlates, Clinical and Experimental Hypertention, 39(1):8-16.
- Giovannucci, E., Harlan, D.M., Archer, M.C., Bergenstal, R.M., Gapstur, S.M., Halbel, L.A., *et al.* 2010. Diabetes and Cancer: a Consensus Report. *CA Cancer J Clin.*, 60:207-221.
- Gotsis, E., Anagnostis, P., Mariolis, A., Vlachou, A., Katsiki, N., Karagiannis, A. 2015. Health benefits of the Mediterranean Diet: An update of research over the last 5 years. *Angiology*, 66:304–318.
- Grabacka, M., Pierzchalska, M., Reiss, K. 2013. Peroxisome proliferator activated receptor a ligands as anticancer drugs targeting mitochondrial metabolism. *Curr Pharm Biotechnol*, 14:342–56.
- Grant, R.W., Dixit, V.D. 2015. Adipose Tissue as an Immunological Organ. *Obesity (Silver Spring)*, 23:512-8.

- Gavrieli, A., Mantzoros, C.S. 2016. Novel Molecules Regulating Energy Homeostasis: Physiology and Regulation by Macronutrient Intake and Weight Loss. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 31:361–72. doi:10.3803/EnM.2016.31.3.361.
- Grivennikov, S.I., Greten, F.R., Karin, M. 2010. Immunity, Inflammation and Cancer. *Cell*, 140:883-99.
- Guyton, A.C., Hall, J.E., 2011. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, ed 12, Philadelphia, PA: Saunders Elsevier., pp. 887-915.
- Hagihara, K., Kajimoto, K., Osaga, S., Nagai, N., Shimosegawa, E., Nakata, H., Saito, H., Nakano, M., Takeuchi, M., Kanki, H., Shimono, K.K., Kijima, T. 2020. Promising Effect of a New Ketogenic Diet Regimen in Patients with Advanced Cancer. *Nutrients*,12(5):1473.
- Hall, K.D., Chen, K.Y., Guo, J., Lam, Y.Y., Leibel, R., Mayer, L.E., Reitman, M.L., Rosenbaum, M., Smith, S.R., Walsh, B.T., Ravussin, E. 2016. Energy Expenditure and Body Composition Changes After an Isocaloric Ketogenic Diet in Overweight and Obese Men. *Am J Clin Nutr*,104(2):324-333.
- Hamdy, O., Tasabehji, M.W., Elseady, T., Tomah, S., Ashrafzadeh, S., Mottalib, A. 2018. Fat Versus Carbohydrate-Based Energy-Restricted Diet for Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes, *Curr. Diab. Rep.*,18:128.
- Hamnvik, O.P., Liu, X., Petrou, M., et al. 2011. Soluble leptin receptor and leptin are associated with baseline adiposity and metabolic risk factors, and predict adiposity, metabolic syndrome, and glucose levels at 2-year follow-up: the Cyprus Metabolism Prospective Cohort Study. *Metabolism*, 60(7):987–93.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A. 2011. Hallmarks of Cancer: the Next generation. *Cell*, 144:646-74.
- Handelsman, Y., Henry, R.R., Bloomgarden, Z.T., Dagogo, J.S., DeFronzo, R.A., Einhorn, D., Ferrannini, E., Fonseca, V.A., Garber, A.J., Grunberger, D., et al. 2016. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of SGLT-2 inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr. Pract.*, 22:753-762.
- Hayashi, A., Kumada, T., Nozaki, F., Hiejima, I., Miyajima, T., Fujii, T. 2013. Changes in Serum Levels of Selenium, Zinc and Copper in Patients on a Ketogenic Diet Using Ketone Formula, No to Hattatsu. *Brain and Development.*, 45(4):288-293.
- Heilberg, I.P., Goldfarb, D.S. 2013. Optimum nutrition for kidney stone disease. *Adv Chronic Kidney Dis.*, 20(2):165-74.
- Hejmadi, M. 2013. Introduction to Cancer Biology. Ventus Publishing. Denmark., 2 ed:48 p.
- Heymsfield, S.B., Wadden, T.A. 2017. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.*, 376:254-266.

- Ho, V.W., Leung, K., Hsu, A., Luk, B., Lai, J., Shen, S.Y., *et al.* 2011. A Low Carbohydrate, High Protein Diet Slows Tumor Growth and Prevents Cancer Initiation. *Cancer Res.*,71:4484-4493.
- Holland, A.M., Kephart, W.C., Mumford, P.W., *et al.* 2016. Effects of a Ketogenic Diet on Adipose Tissue, Liver, and Serum Biomarkers in Sedentary rats and rats that exercised via resisted voluntary wheel running. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 311(2):R337-R351.
- Hopkins, B.D., Pauli, C., Du, X., Wang, D.G., Li, X., Wu, D., *et al.* 2018. Suppression of Insulin Feedback Enhances the Efficacy of PI3K Inhibitors. *Nature*, 560:499e503.
- Hu, T., Mills, K.T., Yao, L., Demanelis, K., Eloustaz, M., *et al.* 2012. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*, 176 (Suppl.7):S44–54.
- Huang, Y., Goel, S., Duda, D.G., Fukumura, D., Jain, R.K. 2013. Vascular Normalization as an Emerging Strategy to Enhance Cancer Immunotherapy. *Cancer Research.*,73:2943-2948.
- Huntriss, R., Campbell, M., Bedwell, C. 2018. The interpretation and Effect of a Low Carbohydrate Diet in the Management of Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur J Clin Nutr.*, 72(3):311-325.
- Inoue, H. 2016. Central insulin-mediated regulation of hepatic glucose production. *Endocr J.*, 63:1-7.
- Jacobs, J.J., Snackey, C., Geldof, A.A., Characiejus, D., Van Moorselaar, R.J., Den Otter, W. 2014. Inefficacy of Therapeutic Cancer Vaccines and Proposed Improvements. Casus of Prostate Cancer. *Anticancer Research*,34:2689-2700.
- Jennings, J., Cheng, M. 2011. Does eating a raw food diet cause spleen qi deficiency?. *Journal of Chinese Medicine*,(97):50-54.
- Jensen, M.D., Ryan, D.H., Apovian, C.M., *et al.* 2014. AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. *Circulation*,12(25 Suppl2): S102-S138.
- Karl, J.P., Saltzman, E. 2012. The role of whole grains in body weight regulation. *Adv Nutr.*, 3(5):697–707.
- Kalra, S., Singla, R., Rosha, R., Dhawan, M., Khandelwal, D., Kalra, B. 2018. The Ketogenic Diet. *US Endocrinology*,14(2):62-64.
- Kementrian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI; 2013.
- Kementrian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2013. Dalam Angka Provinsi Jawa Timur. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI; 2013.

- Kementrian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI; 2018.
- Kim, D.Y., Simeone, K.A., Simeone, T.A., Pandya, J.D., Wilke, J.C., Ahn, Y., *et al.* 2015. Ketone Bodies Mediate Antiseizure Effects through Mitochondrial Permeability Transition. *Ann Neurol*,78:77-87.
- Kimura, K., *et al.* 2016. Central insulin action activates kupffer cells by suppressing hepatic vagal activation via the nicotinic alpha 7 acetylcholine receptor. *Cell Rep.*,14:2362-2374.
- Kirkpatrick, C., Bolick, J., Kris-Etherton, P., Sikand, G., Aspry, K., Soffer, D., Willard, K., Maki, K. 2019. Review of Current Evidence and Clinical Recommendations on the Effects of Low-Carbohydrate and Very Low Carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body Weight and Other Cardiometabolic Risk Factors: A Scientific Statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *Journal of Clinical Lipidology*,13:689-711.
- Klement, R.J., Bandyopadhyay, P.S., Champ, C.E., Walach, H. 2018. Application of Bayesian Evidence Synthesis to Modelling the Effect of Ketogenic Therapy on Survival of High Grade Glioma Patients. *Theor Biol Med Model*, 15:12.
- Klement, R. 2019. The Emerging Role of Ketogenic Diets in Cancer Treatment. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 22:129-134.
- Klement, R.J., Sweeney, R.A. 2016. Impact of a Ketogenic Diet Intervention During Radiotherapy on Body Composition: Initial Clinical Experience with Six Prospectively Studied Patients. *BMC Res Notes.*, 9:143.
- Korkola, J., Gray, J.W. 2010. Breast Cancer Genomes- from and function. *Curr Opin Genet Dev.*, 20:4-14.
- Korre, M., Kalogerakou, T., Sotos-Prieto, M., Kales, S.N. 2016. What is the Mediterranean diet and how can it be used to promote workplace health? *J. Occup. Environ. Med.*, 58:e111–e113.
- Kossoff, E.H., Mc Grogan, J.R. 2005. Worldwide Use of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, 46(2):280-289.
- Kossoff, E.H., Zupec-Kania, B.A., Auvin, S., *et al.* 2018. Optimal Clinical Management of Children Receiving Dietary Therapies for Epilepsy: Updated Recommendation Diet Study Group. *Epilepsia Open.*, 3(2):175-192.
- Lacatusu, C.M., Grigorescu, E.D., Floria, M., Onofriescu, A., Mihai, B.M. 2019. The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription. *Int J Environ Res Public Health*,16(6):942.
- Laeger, T., Metges, C.C., Kuhla, B. 2010. Role of beta-hydroxybutyric acid in the central regulation of energy balance. *Appetite*, 54:450-455.

- Lambrechts, D.A., de Kinderen, R.J., Vles, J.S., de Louw, A.J., Aldenkamp, A.P., Majoie, H.J. 2017. A Randomized Controlled Trial of the Ketogenic Diet in Refractory Childhood Epilepsy. *Acta Neurol Scand*,135:231-239.
- Lauritzen, K.H., Hasan-Olive, M.M., Regnell, C.E., Kleppa, L., Scheibye-Knudsen, M., Gjedde, A., Klungland, A., Bohr, V.A., Storm-Mathisen, J., Bergersen, L.H. 2016. A Ketogenic Diet Accelerates Neurodegeneration in Mice with Induced Mitochondrial DNA Toxicity in the Forebrain. *Neurobiol. Aging*, 48:34–47.
- Laux, L., Blackford, R. 2013. The Ketogenic Diet in Dravet Syndrome. *J Child Neurol*, 28:1041-1044.
- Lawal, M., Omobayo, H., Lawal, K. 2018. Epilepsy: Pathophysiology, Clinical Manifestations and Treatment Options. *British Journal of Neuroscience Nursing*,14:58-72.
- Lee, C., Raffaghello, L., Brandhorst, S., Safdie, F.M., Bianchi, G., Martin-Montavlo, A. et al. 2012. Fasting Cycle Retard Growth of Tumors and Sensitize a Range of Cancer Cell Types to Chemotherapy. *Sci Transl Med*,4:124ra27.
- Lee, B., Shao, J. 2014. Adiponectin and energy homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord*, 15:149–56. doi:10.1007/s11154-013-9283-3.
- Lee, Y., Park, K. 2017. Adherence to a Vegetarian Diet and Diabetes Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 9(6):603.
- Leitzmann, C. 2014. Vegetarian nutrition past, present, future. *The American Journal of Clinical Nutrition*,100(Supplement 100):496S-502S.
- Leung, A.M., Braverman, L.E.. 2014. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol*,10(3):136–42.
- Li, S., Li, X. 2016. Leptin in normal physiology and leptin resistance. *Sci. Bull*, 61:1480–1488.
- Liu, H., Yang, Y., Wang, Y., Tang, H., Zhang, F., Zhang, Y., Zhao, Y. 2018. Ketogenic Diet for Treatment of Intractable Epilepsy in Adults: A meta-analysis of Observational Studies. *Epilepsia Open*, 3:9-17.
- Lin, H.V., et al. 2010. Divergent regulation of energy expenditure and hepatic glucose production by insulin receptor in agouti-related protein and POMC and POMC neurons. *Diabetes*, 59:337-346.
- Liu, S., Borgland, S.L. 2015. Regulation of the mesolimbic dopamine circuit by feeding peptides. *Neuroscience*, 289:19–42. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.12.046.
- Longo, D.L., Camaschella, C. 2015. Iron- deficiency anemia. *N Engl J Med*, 372(19):1832–43.
- Leung, A.M., Braverman, L.E. 2014. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol*, 10(3):136–42.
- Ludwig, D.S., Ebbeling, C.B. 2018. The Carbohydrate Insulin Model of Obesity: beyond “Calories in, Calories out”. *JAMA Intern Med*, 178(8):1098.

- Lyikesici, M.S., Slocum, A.K., Slocum, A., Berkarda, F.B., Kalamian, M., Seyfried, T.N. 2017. Efficacy of Metabolically Supported Chemotherapy Combined with Ketogenic Diet, Hyperthermia, and Hyperbaric Oxygen Therapy for Stage IV Triple-Negative Breast Cancer. *Cureus*, 9:e1445.
- Ma, S., Suzuki, K. 2018. Potensial Application of Ketogenic Diet to Metabolic status and Exercise Performance: A Review. *EC Nutrition*,13,7: 496-499.
- Ma, S., Huang, Q., Tominaga, T., Liu, C., Suzuki, K. 2018. An 8-week Ketogenic Diet Alternated interleukin-6, Ketolytic and lipolytic Gene expression, and Enhanced Exercise Capacity in Mice. *Nutrients*, 10(11):1696.
- Manheimer, E.W., Zuuren, E.J.V., Fedororowicz, Z. 2015. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 102:922–32.
- Marchio, M., Roli, L., Lucchi, C., Costa, A.M., Borghi, M., Iughetti, L., Trenti, T., Guerra, A., Biagini, G. 2019. Ghrelin Plasma Levels after 1 Year of Ketogenic Diet in Children with Refractory Epilepsy. *Front Nutr*, 6:112.
- Marsh, K., Zeuschner, C., Saunders, A. 2012. Health implications of a vegetarian diet:a review. *Am J Life Med.*, 6:250–67.
- Martin-McGill, K.J., Jackson, C.F., Bresnahan, R., Levy, R.G., Cooper, P.N. 2018. Ketogenic Diets for Drug-Resistant Epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.*, 11:CD001903.
- McEvoy, C.T., Temple, N., Woodside, J.V. 2012. Vegetarian diets, low- meat diets and health: a review. 15(12):2287–94.
- McGill, C.R., Kurilich, A.C., Davignon, J. 2013. The role of potatoes and potato components in cardiometabolic health: a review. *Ann Med.*, 45(7):467–73.
- Mehta, V. 2018Vegetarian Diet: A Boon or Bane for Health?. *J Med Res Innov*, 2(1):e000084.
- Meira, I.D., Romao, T.T., Pires do prado, H., Kruger, L., Pires, M., Conceicao, P. 2019. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Frontiers in Neuroscience*,13.10.3389/fnins.2019.00005.
- Moon, H.S., Huh, J.Y., Dincer, F., et al. 2015. Identification and saturable nature of signaling pathways induced by metreleptin in humans: comparative evaluation of in vivo, ex vivo, and in vitro administration. *Diabetes.*, 64(3):828–39.
- Morgan, D.A., Rahmouni, K. 2010. Differential effects of insulin on sympathetic nerve activity in agouti obese mice. *J Hypertens*, 28:1913-1919.
- Morscher, R.J., Aminzadeh-Gohari, S., Feichtinger, R.G., et al. 2015. Inhibition of Neuroblastoma Tumor Growth by Ketogenic Diet and/or Calorie Restriction in a CD1-Nu Mouse Model. *Plos One.*,10(6):e0129802.
- Munro, L.A., Bore, M.R., Munro, D., Garg, M.L. 2011. Using Personality as Predictor of Diet Induced Weight Loss and Weight Management. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.*, 8:129.

- Murray, A.J., Knight, K.S., Cole, M.A., Cochlin, L.E., Carter, E., Tchabanenko, K., *et al.* 2016. Novel ketone diet enhances physical and cognitive performance. *FASEB J.*, 30:4021–32.
- Naude, C.E., Schoonees, Senekal, M., Young, T., Garner, P., Volmink, J. 2014. Low Carbohydrate Versus Isoenergetic Balance Diets for Reducing Weight and Cardiovascular Risk: a Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One*, 9(7):s100652.
- Neal, E. 2014. Ketogenic Dietary Therapy for Epilepsy and Other Disorders: Current Perspectives. *Nutrition and Dietary Supplements*, 6:25-33.
- Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., *et al.* 2014. Global, Regional, and National Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adults during 1980-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 384(9945):766-781.
- Ng, S., Galipeau, J. 2015. Concise Review: Engineering the Fusion of Cytokines for the Modulation of Immune Cellular Responses in Cancer and Autoimmune Disorders. *Stem Cells Translational Medicine*, 4:66-73.
- Noorlag, L., De Vos, F.Y., Kok, A., Broekkman, M.L.D., Seute, T., Robe, P.A., Snijders, T.J. 2019. Treatment of Malignant Gliomas with Ketogenic or Caloric Restricted Diets: A Systematic Review of Preclinical and Early Clinical Studies. *Clin. Nutr*, 38:1986-1994.
- Ok, C., Woda, B., Kurian, E. 2018. *The Pathology of Cancer*. Cancer Concepts: A Guidebook for the Non-Oncologist. 10.7181/cancer_concepts.1023.
- Oliveira, C., Mattingly, S., Schirrmacher, R., Sawyer, M., Fine, E., Prado, C. 2017. A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 118(4):668-687.
- Olson, C.A., Vuong, H.E., Tano, J.M., Liang, Q.Y. 2018. Nubaum DJ, Hsiao EY. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effect of the Ketogenic Diet. *Cell*, 173:1728-1741.e13.
- O'Neil, P.M., Smith, S.R., Weissman, N.J., Fidler, M.C., Sanchez, M., Zhang, J., Raether, B., Anderson, C.M., Shanahan, W.R. 2012. Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of Lorcaserin for Weight Loss in Type 2 Diabetes Mellitus: The BLOOM DM Study. *Obesity (Silver Spring)*, 20:1426-1436.
- Palermo, M., Pellegrini, N., Fogliano, V. 2014. The effect of cooking on the phytochemical content of vegetables. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94(6):1057-1070.
- Paluszkiwicz, R., Kalinowski, P., Wroblewski, T., Bartoszewicz, Z., Bialobrzaska-Paluszkiwicz, J., Ziarkiewicz-Wroblewska, B., Remiszewski, P., Grodzicki, M., Krawczyk, M. 2012. Prospective Randomized Clinical Trial of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy versus Open Roux-en Y Gastric Bypass for Management of Patients with Morbid Obesity. *Wideochir. Inne Tech. Malo Inwazyjne*, 7: 225-232.

- Paoli, A., Moro, T., Marcolin, G., Neri, M., Bianco, A., Palma, A., Grimaldi, K. 2012. High intensity interval resistance training (HIRT) influences resting energy expenditure and respiratory ratio in non-dieting individuals. *J. Transl. Med.*,10:237.
- Paoli, A., Rubini, A., Volek, J., Grimaldi K. 2013. Beyond Weight Loss: A Review of the Therapeutic Uses of Very Low Carbohydrate (Ketogenic) Diets. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67:789-796.
- Paoli, A. 2014. Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe?. *Int.J. Environ. Res. Public Health*,1(2):2092-2107.
- Paoli, A., Bosco, G., Camporesi, E.M., Mangar, D. 2015. Ketosis, Ketogenic Diet and Food Intake Control: a Complex relationship. *Front Psychol*, 6:27.
- Pasiakos, S.M. 2015. Metabolic advantages of higher protein diets and benefits of dairy foods on weight management. *J Food Sci.*, 80 suppl 1:A2–7.
- Pawlak, R., Babatunde, SELT. 2016. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *Eur J Clin Nutr.*,70(7):866.
- Perry, R.J., Zhang, X.M., Zhang, D., *et al.* 2014. Leptin reverses diabetes by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Nat Med.*, 20(7): 759–63.
- Phillips, S., Van Loon, L.C. 2011. Dietary protein for athletes: from requirements to optimum adaptation. *J Sports Sci.*, 29:29–38.
- Pigeyre, M., Yazdi, F.T., Kaur, Y., Meyre, D. 2016. Recent Progress in Genetics, Epigenetics and Metagenomics Unveils the Pathophysiology of Human Obesity. *Clin Sci (Lond)*,130:943-986.
- Pluta, R. 2011. The Ketogenic Diet for Epilepsy Therapy in Children: Quo Vadis? *Nutrition*, 27:615-616.
- Popkin, B.M., Hawkes, C. 2016. Sweetening of Global Diet, Particularly Beverages: Patterns, Trends, and Policy Responses. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 4:174-186.
- Potgieter, S. 2013. Sport nutrition. A review of the latest guidelines for exercise and sport nutrition from the American College of Sport Nutrition, the International Olympic Committee and the International Society for Sports Nutrition. *S Afr J Clin Nutr*, 26(1):6–16.
- Prasetya, R.E., Umijati, S., Rejeki, P.S. 2018. Effect of Moderate Intensity Exercise on Body Weight and Blood Estrogen Level Ovariectomized Mice. *MKB*, 50(3): 147-151.
- Qi, L., Cornelis, M.C., Kraft, P., Jensen, M., van Dam, R.M., *et al.* 2010. Genetic variants in ABO blood group region, plasma soluble E-selectin levels and risk of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet.*,19:1856–1862.
- Raba, D.N., Lancu, T., Bordean, D.M., Adamov, T., Popa, V.M., Pirvulescu, L.C. 2019. Pros and Cons of Raw Vegan Diet. *Advance Research in Life Sciences*, 3(1):45-51.

- Raju, K.N.V., Gulati, S., Kabra, M., Agarwala, A., Sharma, S., Pandey, R.M., *et al.* 2011. Efficacy of 4:1 (classic) versus 2,4:1 Ketogenic Ratio Diets in Refractory Epilepsy in Young Children: A Randomized Open Labeled Study. *Epilepsy Researach*,96(1-2):96-100.
- Reuter, S., Gupta, S.C., Chaturvedi, M.M., Aggarwal, B.B. 2010. Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer: How Are They Linked?. *Free Radical Biology and Medicine*., 49:1603-1616.
- Richard, D. 2015. Cognitive and autonomic determinants of energy homeostasis in obesity. *Nat Rev Endocrinol*.,11:489–501. doi:10.1038/nrendo.2015.103.
- Rieger, J., Bahr, O., Maurer, G.D., *et al.* 2014. ERGO: a Pilot Study of Ketogenic Diet in Recurrent Glioblastoma. *Int J Oncol*, 44:1843-1852.
- Rogerson, D. 2017. Vegan diets: practical advice for athletes and exercisers. *J Int Soc Sports Nutr*.,14:36.
- Rose, D.P, Vona-Davis, L. 2012. The Cellular and Molecular Mechanisms by Which Insulin Influences Breast Cancer Risk and Progression. *Endocr Relat Cancer*,19:R225-R241.
- Ross, A.C., Taylor, C.L., Yaktine, A.L., Del Valle, H.B. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- Roth, J.D. 2013. Amylin and the regulation of appetite and adiposity: recent advances in receptor signaling, neurobiology and pharmacology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 20:8–13.doi:10.1097/MED.0b013e32835b896f.
- Sa’inz, N., Barrenetxe, J., Moreno-Aliaga, M.J., *et al.* 2015. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*, 64(1):35–46.
- Sampaio, L. 2016. Ketogenic Diet for Epilepsy Treatment. *Arquivos de Neuro-Psiquatria*.,74:842-848.
- Sariningrat, N.L., Rejeki, P.S., Irwadi, I. 2020. Effect of Dietary Energy Density on Increasing Blood Glucose Pattern and Hunger-Satiety Sensation. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*,12(2):2374-2378.
- Scazzina, F., Del Rio, D., Benini L, *et al.* 2011. The Effect of Breakfast Varying in Glicemic Index and Glicemic Load on Dietary Induced Thermogenesis and Respiratory Quotient. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*., 21(2):121-125.
- Schmidt, M., Pfetzer, N., Schwab, M., Strauss, I., Kammerer, U. 2011. Effects of a Ketogenic Diet on the Quality of Life in 16 Patients with Advanced Cancer: A Pilot Trial. *Nutr Metab (Lond)*., 8(1):54.
- Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Galbete, C., Hoffmann, G. 2017. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: An updated systematic review and metaanalysis. *Nutrients*, 9:1063.

- Siebenhofer, A., Jeitler, K., Hovath, K., Berghold, A., Siering, U., Semlitsch, T. 2013. Long-term Effects of Weight-Reducing Drugs in Hypertensive Patients. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3.
- Singh, A., Trevick, S. 2016. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin*, 34: 837-847.
- Spray, J. 2015. Seizures: Awareness and Observation in the Ward Environment. *Br J Nurs.*, 24(19):946-955.
- Stratton, M.R. 2011. Exploring the Genomes of Cancer Cells: Progress and Promise. *Science*, 331:1553-8.
- Stalhammar, G., Bartuma, K., All-Eriksson, C., Seregard, S. 2019. Cancer Pathology. In: Singh A., Damato B (eds) *Clinical Ophthalmic Oncology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-04489-3_3.
- Sohn, J.W. 2015. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep.*, 48:229–33.
- Straussman, R., Morikawa, T., Shee, K., et al. 2012. Tumor Micro-environment Elicits Innate Resistance to RAF Inhibitors Through HGF Secretion. *Nature*, 487:500-4.
- Stubbs, B.J., Cox, P.J., Evans, R.D., Cyranka, M., Clarke, K., Wet, H. 2018. A Ketone Ester Drink Lowers Human Ghrelin and Appetite. *Obesity (Silver Spring)*, 26(2):269-273.
- Sumithran, P, Prendergast, L.A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A., Proietto, J. 2013. Ketosis and appetite mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 67:759-764.
- Tan-Shalaby, J.L, Carrick, J., Edinger, K., et al. 2016. Modified Atkins Diet in Advanced Malignancies-Final Results of a Safety and Feasibility Trial Within the Veterans Affairs Pittsburgh Healthcare System. *Nutr Metab.*, 13:52.
- Tapsell, L.C., Batterham, M.J., Thorne, R.L., O’Shea, J.E., Grafenauer, S.J., Probst, Y.C. 2014. Weight loss effects from vegetable intake: a 12-month randomised controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition.*, 68:778–785.
- Tchernof, A., Despres, J.P. 2013. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *American Physiological Society Journal.*, 93(1):359-404.
- Tchkonina, T., Thomou, T., Zhu, Y., et al. 2013. Mechanisms and Metabolic Implications of Regional Differences Among Fat Depots. *Cell Metab.*, 17:644-56.
- Thurman, D.J., Begley, C.E., Carpio, A., Helmers, S., Hesdorffer, D.C., Mu, J., Toure, K., Parko, K.L., Newton, C.R. 2018. The Primary Prevention of Epilepsy: A Report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.*, 59:905-914.
- Tosti, V., Bertozzi, B., Fontana, L. 2018. Health benefits of the Mediterranean diet: Metabolic and molecular mechanisms. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 73: 318–326.

- Triantafyllou, G.A., Paschou, S.A., Mantzoros, C.S. 2016. Leptin and Hormones: Energy Homeostasis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 45:633–45.doi:10.1016/j.ecl.2016.04.012.
- Tuso, P.J., Ismail, M.H., Ha, B.P., Bartolo, C. 2013. Nutritional Update for Physicians: Plant-Based Diets. *The Permanente Journal Spring*,17(2):61-66.
- Ulamiek-Kozioł, M., Pluta, R., Boguck-Kocka, A., Czuczwar, S.J. 2016. To Treat or not to Treat Drug-Refractory Epilepsy by the Ketogenic Diet? That is the Question. *Ann Agric Environ Med.*, 23:646-649.
- Ulamiek-Kozioł, M., Czuczwar, S., Januszewski, S., Pluta, R. 2019. Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients*,11:2510.103390/nu11102510.
- Van der Klaauw, A.A., Farooqi, I.S. 2015. The Hunger Gener: Pathways to Obesity. *Cell*,161:119-32.
- VanMeter, K.C., Hubert, R.J. 2014. Gould’s Pathophysiology for the Health Professions. 5th edn. Missouri, US: Elsevier.
- Veldhorst, M.A., Westerterp, K.R., Westerterp-Plantenga, M.S. 2012. Gluconeogenesis and Protein-Induced Satiety. *Br J Nutr.*,107(4):595-600.
- Vidali, S., Aminzadeh, S., Lambert, B., Rutherrford, T., Sperl, W., Kofler, B., et al. 2015. Mitochondria: the ketogenic diet--a metabolism-based therapy. *Int J Biochem Cell Biol*,63:55–9.
- Vidali, S., Aminzadeh-Gohari, S., Feichtinger, R.G., Vatrinet, R., Koller, A., Locker, F., et al. 2017. The Ketogenic Diet is not Feasible as a Therapy in a CD-1 nu/nu Mouse model of Renal Cell Carcinoma with Features of Stauffer’s Syndrome. *Oncotarget*,8:57201e57215.
- Wang, F., Zheng, J., Yang, B., Jiang, J., Fu, Y., Li, D. 2015. Effects of Vegetarian Diets on Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*,4(10):e002408.
- Wang, J., García-Bailo, B., Nielsen, D.E., El-Sohehy, A. 2014. ABO Genotype, ‘Blood-Type’ Diet and Cardiometabolic Risk Factors. *PLoS ONE*,9(1): e84749.
- Weber, D.D., Aminzadeh, G.S., Tulipan, J., Catalano, L., Feichtinger, R.G., Kofler, B. 2019. Ketogenic Diet in the Treatment of Cancer- Where do We Stand? *Mol. Metab.*,33:102-121.
- Weber, D.D., Aminzadeh-Gohari, S., Tulipan, J., Catalano, L., Feichtinger, R.G., Kofler, B. 2020. Ketogenic Diet in the Treatment of Cancer: Where do We Stand?. *Mol Metab.*,33:102-121.
- Westwood, J.A., Kershaw, M.H. 2010. Genetic Redirection of T Cells for Cancer Therapy. *Journal of Leukocyte Biology*,87:791-803.
- Widmer, R.J., Flammer, A.J., Lerman, L.O., Lerman, A. 2015. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am. J. Med.*,128:229–238.

- Woolf, E.C., Curley, K.L., Liu, Q., Turner, G.H., Chariton, J.A., Preul, M.C., *et al.* 2015. The Ketogenic Diet Alters the Hypoxic Response and Affects Expression of Proteins Associated with Angiogenesis, Invasive Potential and Vascular Permeability in a Mouse Glioma Model. *PLoS One*,10:e0130357.
- Wormser, D., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Wood, A.M., Pennells, L., Thompson, A., Sarwar, N., Kizer, J.R., Lawlor, D.A., Nordestgaard, B.G., Ridker, P., Salomaa, V., Stevens, J., Woodward, M., Sattar, N., Collins, R., Thompson, S.G., Whitlock, G., Danesh, J. 2011. Separate and Combined Associations of Body-mass index and Abdominal Adiposity with cardiovascular disease: Collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*,377:1085-1095.
- Xu, X., Ding, J., Wu, X., Huang, Z., Kong, G., Liu, Q., Yang, Z., Huang, Z., Zhu, Q. 2019. Bone Microstructure and Metabolism Changes under the Combined Intervention of Ketogenic Diet with Intermittent Fasting: An in Vivo Study of Rats. *Exp. Anim*,68:371–380.
- Yamamoto, F., Cid, E., Yamamoto, M., Blancher, A. 2012. ABO research in the modern era of genomics. *Transfus Med Rev*,26:103–18.
- Yanagi, S., Sato, T., Kangawa, K., Nakazato, M. 2018. The Homeostatic Force of Ghrelin. *Cell Metab*, 27:786–804. doi:10.1016/j.cmet.2018.02.008.
- Yancy, W.S., Westman, E.C., McDuffie, J.R., Grambow, S.C., Jeffreys, A.S., Bolton, J., Chalecki, A., Oddone, E.Z. 2010. A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate diet vs Orlistat Plus a Low-Fat Diet for Weight Loss, *Archives of Internal Medicine*,170(2):136-145.
- Yau, S.W., Henry, B.A., Russo, V.C., *et al.* 2014. Leptin enhances insulin sensitivity by direct and sympathetic nervous system regulation of muscle IGFBP-2 expression: evidence from nonrodent models. *Endocrinology*,155(6):2133–43.
- Ye, F., Li, X.J., Jiang, W.L., Sun, H.B., Liu, J. 2015. Efficacy of and Patient Compliance with a Ketogenic Diet in Adults with Intractable Epilepsy: A meta-analysis. *J. Clin. Neurol*, 11:26-31.
- Youngson, N., Morris, M., Ballard, Bill. 2017. The Mechanisms Mediating the Epileptic Effects of the Ketogenic Diet, and Potential Opportunities for Improvement with Metabolism-Altering Drugs. *Seizure*, 52:15-19.
- Zeng, C. 2013. Effects of different cooking methods on the vitamin C content of selected vegetables. *Nutrition & Food Science*, 43(5):438-443.
- Zhang, Y., Liu, J., Yao, J., Ji, G., Qian, L., Wang, J., Zhang, G., Tian, J., Nie, Y., Zhang, Y.E., Gold, M.S., Liu, Y. 2014. Obesity: Pathophysiology and Intervention. *Nutrients*, 6(11):5153-5183.



Glosarium

- Absorpsi : penyerapan suatu zat oleh zat lain
- Adekuat : memenuhi syarat, memadai
- Adiponektin : sitokin anti-inflamasi (antiradang) yang dihasilkan oleh jaringan lemak
- Adiposa : jaringan lemak
- Adiposit : sel lemak
- Afinitas : kecenderungan suatu unsur atau senyawa untuk membentuk ikatan kimia dengan unsur atau senyawa lain
- ALA : *alpha-linolenic acid* adalah lemak esensial yang membantu mendukung kinerja DHA
- Anemia : jumlah sel darah merah rendah

Anemia makrositik	: kurangnya sel darah merah disertai dengan bertambah besarnya ukuran sel darah merah
Anemia megaloblastik	: kurangnya sel darah merah dalam tubuh akibat sumsum tulang menghasilkan sel darah merah yang belum matang dengan struktur abnormal dan berukuran terlalu besar
Angiogenesis	: proses fisiologis di mana pembuluh darah baru terbentuk dari pembuluh darah yang telah ada
Anoreksigenik	: sifat menekan rasa lapar
Antiaterogenik	: tidak menyebabkan pembentukan aterosklerosis atau plak pada pembuluh darah.
Antikonvulsan	: antikejang
Antioksidan	: molekul yang mampu memperlambat atau mencegah proses oksidasi molekul lain. Oksidasi adalah reaksi kimia yang dapat menghasilkan radikal bebas.
Apolipoprotein B	: protein utama yang membentuk LDL
Apoptosis	: kematian sel yang terencana atau terorganisir
Aritmia	: gangguan irama jantung
Asam fitat	: asam kuat yang membentuk garam tidak larut dengan beberapa mineral dan protein
Asam amino	: senyawa organik yang bergabung menjadi protein
Asam arakidonat	: asam lemak omega-6 cair yang dalam jumlah kecil penting bagi tubuh manusia
Asam sitrat	: asam organik lemah yang ditemukan pada daun dan buah tumbuhan genus <i>Citrus</i> (jeruk-jerukan)

Asetil Ko-A	: molekul perantara untuk berbagai jalur metabolisme dari lipid dan protein
Asidosis metabolik	: kondisi tingginya tingkat keasaman darah yang terjadi akibat ketidakseimbangan kimia asam dan basa. Ditandai dengan penurunan pH, napas cepat dan dalam
Aterogenik	: bersifat menyebabkan pembentukan aterom atau plak pada pembuluh darah.
Aterosklerosis	: penyempitan dan pengerasan pembuluh darah arteri akibat penumpukan plak pada dinding pembuluh darah. Kondisi ini merupakan penyebab umum penyakit jantung koroner (<i>atherosclerosis heart disease</i>)
Aterogenisitas	: kemampuan menyebabkan pembentukan aterom atau plak pada pembuluh darah
Badan keton	: tiga molekul yang larut dalam air (asetoasetat, beta-hidroksibutirat, dan produk pemecahan spontan, aseton) yang mengandung gugus keton yang diproduksi oleh hati dari asam lemak selama periode asupan makanan rendah (puasa), diet terbatas karbohidrat, kelaparan, olahraga berat yang berkepanjangan, alkoholisme atau diabetes mellitus tipe 1 yang tidak diobati (atau tidak diobati)
Baret esophagus	: perubahan pada lapisan jaringan di esofagus (kerongkongan). Sel pada kerongkongan menjadi rusak dan berubah menyerupai jaringan pada usus.
Betakaroten	: zat pigmen berwarna dominan merah-jingga yang ditemukan secara alami pada tumbuhan dan buah-buahan.

Biogenesis mitokondria	: proses replikasi mitokondria di dalam sebuah sel dengan maksud untuk meningkatkan produksi ATP
Body Mass Index	: angka yang menjadi penilaian standar untuk menentukan apakah berat badan seseorang tergolong normal, kurang, berlebih, atau obesitas
Deep vein trombosis	: Bekuan darah di pembuluh darah vena dalam, biasanya di kaki.
Defek	: cacat atau kerusakan
Defisiensi	: kekurangan
Delesi	: perubahan struktural yang berakibat hilangnya suatu segmen materi genetik dari suatu kromosom
Depolarisasi	: perubahan di dalam sel, di mana sel mengalami pergeseran dalam distribusi muatan listrik, menghasilkan muatan negatif yang lebih sedikit di dalam sel
De novo lipogenesis	: rute utama di mana karbohidrat makanan diubah menjadi lemak di hati
Detoksifikasi	: lintasan metabolisme yang mengurangi kadar racun di dalam tubuh
Diabetes mellitus	: penyakit kronis yang ditandai dengan ciri-ciri berupa tingginya kadar gula (glukosa) darah
Disfungsi	: tidak berfungsi secara normal
Dislipidemia	: kondisi di mana kadar lemak dalam darah meningkat
DHA	: <i>docosahexaenoic acid</i> , asam lemak yang termasuk dalam kelompok Omega-3
Eksitasi	: perangsangan
Eksitabilitas	: sel untuk menerima dan merespons stimulus

Ekstravasasi	: migrasi sel dari sirkulasi darah menuju ke jaringan
Endotel	: sel yang melapisi permukaan dalam pembuluh darah dan pembuluh limfa
Enzim	: biomolekul berupa protein yang berfungsi sebagai katalis (senyawa yang mempercepat proses reaksi tanpa habis bereaksi) dalam suatu reaksi kimia organik
EPA	: salah satu asam lemak omega-3 esensial
Epilepsi refrakter	: epilepsi dengan bangkitan berulang, meski telah tercapai kadar terapi obat anti-epilepsi dalam satu tahun terakhir
Epilepsi idiopatik	: epilepsi yang penyebabnya tidak diketahui
Esofagitis	: radang pada esofagus
Fatigue	: rasa lelah yang berat (seperti tidak bertenaga), bertahan lebih lama, dan tidak hilang dengan istirahat
Fortifikasi	: proses penambahan mikronutrien (vitamin dan unsur renik esensial) pada makanan
<i>Gamma Aminobutyric Acid</i>	: neurotransmitter dan hormon otak yang menghambat reaksi-reaksi dan tanggapan neurologis yang tidak menguntungkan
Ghrelin	: hormon pembangkit nafsu makan
Glukoneogenesis	: pembentukan glukosa dari senyawa non-karbohidrat
Glikogen	: bentuk penyimpanan glukosa (gula) dalam tubuh yang dibuat dan disimpan di sel hati dan sel otot
Glikolisis	: pemecahan glukosa menjadi dua molekul asam piruvat

Glukagon	: hormon yang diproduksi pankreas dan berfungsi untuk memberi tanda pada hati dan otot untuk memecah glikogen menjadi glukosa dan mengeluarkannya kembali ke dalam aliran darah
Glutamin	: salah satu asam amino yang penting untuk tubuh
Gluten	: salah satu jenis protein yang terdapat di dalam gandum dan jelai
Goitrogenik	: makanan yang berpotensi menimbulkan penyakit goiter atau gondok
Hidroksikobalamin	: nama lain vitamin 12a, salah satu jenis vitamin
Heritabilitas	: daya waris
Hidroperoksida	: senyawa asam lemah dan merupakan oksidator kuat
Hipereksitasi	: mudah terstimulasi, mudah terangsang
Hiperinsulinemia	: kadar insulin dalam sirkulasi darah tinggi
Hiperglikemia	: kadar glukosa yang tinggi dalam darah
Hiperkalemia	: kadar kalium yang tinggi dalam darah
Hiperlipidemia	: peningkatan profil lipid dalam darah
Hipertermia	: kondisi ketika suhu tubuh terlalu tinggi
Hiperurisemia	: kondisi tingginya asam urat dalam darah
Hipoglikemi	: kondisi rendahnya glukosa dalam darah
Hipokalemia	: kondisi rendahnya kalium dalam darah
Hipokampus	: bagian dari otak yang terletak di bawah korteks, memainkan peran penting dalam memori dan navigasi
Hipotalamus	: bagian otak yang bertugas mengeluarkan hormon
Histamin	: zat yang diproduksi tubuh sebagai bagian dari respons imun lokal untuk menyebabkan peradangan

Hemoglobin	: protein pengangkut oksigen yang berada di dalam sel darah merah
Infiltrasi	: penyusupan, perembesan
Inflamasi	: peradangan
Influks	: pemasukan, pengaliran ke dalam
Inhibisi	: hambatan
Inhibitor	: zat yang menghambat
Inisiasi	: memulai
Insulin	: hormon yang dihasilkan pankreas yang bertugas memindahkan glukosa dari darah ke dalam sel
Interleukin	: sekelompok sitokin yang diekspresikan oleh sel darah putih
Intravasasi	: masuknya zat atau partikel ke dalam lumen pembuluh darah
Invasi	: memasuki suatu tempat
Involunter	: spontan yang tidak disadari
Kalori	: jumlah energi yang terkandung di dalam makanan
Kanker hematopoietik	: keganasan yang berasal dari sel darah
Karsinogen	: zat yang dapat menyebabkan pertumbuhan sel kanker
Karsinogenesis	: proses pembentukan kanker
Katabolik	: pemecahan senyawa dan molekul kompleks untuk melepas energi
Kemoterapi	: prosedur berupa pemberian obat-obatan untuk membunuh sel kanker
Ketoasidosis diabetik	: Suatu komplikasi diabetes serius saat tubuh memproduksi asam darah (keton) berlebihan.
Keton	: asam yang merupakan hasil akhir dari metabolisme lemak

Ketonemia	: terdapatnya zat keton dalam jumlah berlebihan dalam darah
Ketonuria	: keton dalam urine yang terjadi akibat ketosis
Ketogenesis	: jalur metabolisme yang memproduksi badan keton, sebagai sumber energi alternatif bagi tubuh
Ketosis	: proses metabolisme normal yang menghasilkan senyawa keton
Kobalamin	: vitamin B12
Kofaktor	: bahan kimia yang mampu meningkatkan kerja enzim
Kolekalsiferol	: vitamin D3
Kongenital	: kelainan yang sudah ada sejak lahir akibat abnormalitas perkembangan janin
Lemak viseral	: lemak yang berada di rongga perut di sekitar organ tubuh
Letargi	: penurunan kesadaran, apabila dibangunkan langsung tertidur kembali
Leukositopenia	: jumlah sel darah putih di bawah nilai normal
Lipase	: enzim pemecah lemak
Lipid	: lemak
Liposom	: suatu vesikel (gelembung kecil) berair yang dikelilingi oleh membran lipid
Lipogenesis	: proses pembentukan lipid
Lipolisis	: pemecahan lemak menjadi gliserol dan asam lemak
Lipoprotein	: berbagai jenis kompleks lipid-protein yang berfungsi sebagai transport lipid di dalam darah
Metabolit	: hasil dari metabolisme

Metabolisme	: keseluruhan reaksi kimia dalam sel yang melibatkan enzim di dalam tubuh makhluk hidup dengan tujuan untuk menghasilkan energi
Metastasis	: penyebaran
Makrofag	: salah satu jenis sel darah putih yang bertugas mencerna dan menghancurkan patogen atau zat asing dan sel apoptosis
Makronutrien	: zat gizi makro, yaitu nutrisi makanan yang menghasilkan energi dan dibutuhkan tubuh dalam jumlah banyak, seperti karbohidrat, protein dan lemak
Mikronutrien	: zat gizi mikro, yaitu nutrisi yang dibutuhkan tubuh dalam jumlah sedikit, seperti vitamin dan mineral
Mikrotrombi	: bekuan darah yang kecil
Mikrobiota	: kumpulan mikroorganisme yang hidup pada tubuh inang
Mikroorganisme anaerob	: bakteri yang tidak memerlukan oksigen untuk hidup
Mitokondria	: salah satu organel sel yang merupakan tempat berlangsungnya fungsi respirasi sel
Motil	: bergerak
Mutasi genetik	: perubahan permanen dalam urutan DNA suatu gen
Nefrolitiasis	: batu ginjal
Neurodegeneratif	: penurunan fungsi saraf akibat kerusakan struktur sel saraf secara progresif
Neuropati	: nyeri atau kerusakan pada saraf
Neuroprotektor	: bersifat melindungi sel saraf
Neurotransmitter inhibitor	: senyawa penghambat hantaran impuls di serabut saraf

Neurotransmitter eksitator	: senyawa yang meningkatkan hantaran impuls di serabut saraf
Neoangiogenesis	: pembentukan pembuluh darah baru
Neoplasma	: tumor, masa abnormal, pertumbuhan abnormal jaringan tubuh
Neovaskularisasi	: pembentukan pembuluh darah baru
Neuron	: sel saraf
Oksaloasetat	: komponen oksidasi lemak dalam siklus kreb
Oksigen hiperbarik	: metode pengobatan yang dilakukan dengan cara memberikan oksigen murni di dalam ruangan khusus bertekanan udara tinggi, untuk dihirup pasien
Onkogen	: gen yang berpotensi menyebabkan kanker
Oreksigenik	: sifat menimbulkan rasa lapar
Pasca prandial	: setelah makan
Fitokimia	: segala jenis zat kimia atau nutrien yang diturunkan dari sumber tumbuhan
Piruvat	: pemecahan glukosa jadi piruvat
<i>Polycystic Ovary Syndrome</i>	: gangguan hormon yang terjadi pada wanita di usia subur dengan ciri mengalami gangguan menstruasi dan memiliki kadar hormon maskulin (hormon androgen) yang berlebihan
Polifenol	: senyawa alami pada tumbuhan, yang bersifat antioksidan kuat
Potensial aksi	: perubahan yang cepat pada membran sel saraf akibat terbukanya saluran ion Natrium dan terjadi influks Natrium menuruni gradien konsentrasinya.
Prenatal	: masa yang terjadi selama dalam rahim seorang ibu, yaitu berkisar sekitar 9 bulan lebih 10 hari

Progenitor	: keturunan sel-sel punca yang dapat berdiferensiasi untuk membentuk satu atau lebih jenis sel
Proliferasi	: proses sel memperbanyak diri
Protease	: enzim yang mampu menghidrolisis protein menjadi senyawa-senyawa yang lebih sederhana seperti peptida kecil dan asam amino
<i>Reactive Oxygen Species</i>	: radikal bebas yang berupa oksigen dan turunannya yang sangat reaktif
Regenerasi	: proses pembentukan sel untuk menggantikan sel yang mati
Regresi	: penurunan, kemunduran
Rekurensi	: kambuh, muncul kembali
Replikasi	: penggandaan, memperbanyak diri
Reseksi	: tindakan bedah yang dilakukan untuk mengangkat sebagian atau seluruh bagian dari organ tubuh tertentu
Reseptor	: molekul protein yang secara normal diaktivasi oleh transmitor atau hormon
Resistensi insulin	: kondisi saat tubuh tak lagi peka terhadap insulin yang mengatur kadar gula darah
Resistan obat	: kebal terhadap obat tertentu
Restriksi	: pembatasan, pengurangan
Retensi	: penahanan terus-menerus zat dalam tubuh yang secara normal seharusnya dikeluarkan
Sedenter	: pola hidup menetap
Siklus kreb	: tahapan reaksi kimia yang menghasilkan energi
Sinap	: tempat hubungan satu neuron dengan neuron berikutnya

Sindrom stauffer	: kumpulan gejala dan tanda disfungsi liver akibat karsinoma sel renal
Sintesis	: pembentukan
Steatosis hepatic	: penumpukan lemak yang berlebih pada hati
Stres oksidatif	: keadaan ketika jumlah radikal bebas dan pertahanan tubuh (antioksidan) tidak seimbang dan cenderung lebih banyak radikal bebas
Subkutan	: di bawah lapisan kulit
Substrat	: zat yang diubah oleh enzim
Supresor	: penekan
Termogenesis	: pembentukan panas oleh tubuh
Terapi adjuvant	: terapi tambahan untuk mengoptimalkan terapi utama
Titiasi	: metode analisis kuantitatif dalam penentuan kadar suatu zat
Trigliserida	: salah satu jenis lemak yang disimpan di tubuh
Tromboemboli	: bekuan darah yang bersirkulasi di pembuluh darah
Tumorigenesis	: proses pembentukan tumor



Indeks

A

- Absorpsi, 7, 41, 70, 82
- Acne, 46, 49
- Adekuat, 58, 111, 122
- Adiponektin, 4, 7–8, 79
- Adiposa, 4, 6–7, 10–12, 14, 46, 66–67, 69–70
- Adiposit, 5–8, 11, 66–67
- Afinitas, 91
- Agresivitas, 90
- ALA, 28, 31
- Amplifikasi, 90, 98
- Anemia, 22–23, 26–27, 125, 135
- Anemia makrositik, 23
- Anemia megaloblastik, 26
- Angiogenesis, 87, 142, 144
- Anoreksigenik, 5–6, 14, 70, 79–80
- Antiaterogenik, 67
- Antikonvulsan, 116–118
- Antioksidan, 25, 32, 35, 40, 67, 94, 104, 152, 154
- Apolipoprotein, 67
- Apoptosis, 67, 93, 100, 151
- Aritmia, 122
- Asam amino, 7, 14, 23, 33, 35, 40, 46, 102–103, 118, 144, 148, 153
- Asam arakidonat, 20
- Asam fitat, 144
- Asam sitrat, 11, 46, 100
- Asetil Ko-A, 145
- Asidosis metabolik, 121, 125
- Aterogenik, 40, 66–67
- Aterosklerosis, 7, 42, 67

B

Badan keton, 76, 104, 116, 145
Baret esophagus, 145
Biogenesis mitokondria, 146
Body Mass Index, 63, 146

D

Deep Vein Thrombosis, 125
Defek, 14, 146
Defisiensi, 22–23, 27, 146
Degradasi, 11, 46, 80, 117
Delesi, 146
De novo lipogenesis, 146
Detoksifikasi, 146
DHA, 22, 28, 31, 143, 146
Diabetes mellitus, 40, 43, 50, 59–60,
124, 145
Disfungsi, 146
Dislipidemia, 66, 146

E

Efluks, 56
Eksitabilitas, 56, 117–118, 146
Eksitasi, 146
Ekstravasasi, 93, 147
Elektron, 100–101
Endotel, 147
Enzim, 9, 11, 33, 50, 76, 80, 150–151,
153–154
EPA, 22, 31
Epilepsi idiopatik, 108, 147
Epilepsi refrakter, 49, 107, 112, 147
Esofagitis, 125, 147

F

Fatigue, 97, 109, 121, 125, 147
Fitat, 27, 28, 32, 36, 144
Fitonutrien, 33
Fitosterol, 41
Fortifikasi, 22, 28, 30–31
Fosfokreatin, 117

Fosforilasi oksidatif, 46, 96, 100
Fruktosa, 7, 33

G

Gamma Aminobutyric Acid (GABA), 79
Gen pro-aterogenik, 40
Ghrelin, 4, 14–15, 71, 78, 80, 124
Glikemia, 73
Glikoalkaloid, 36
Glikogen, 6, 11, 69, 98, 148
Glikolisis, 100, 147
Gliserol, 11, 81, 150
Glisin, 103
Glukagon, 80, 82
Glukoneogenesis, 6, 60, 81–82, 98, 102
Glutamin, 103
Glutation, 101
Gluten, 36
Goitrogenik, 30
Growth factor, 6, 40

H

Hemoglobin, 27, 73
Hemosistein, 26
Heritabilitas, 65
Hidroksikobalamin, 27
Hidroperoksida, 101–102
High Density Lipoprotein-C (HDL-C), 20
Hipereksitasi, 109
Hiperglikemia, 100
Hiperinsulinemia, 100
Hiperkalemia, 125, 148
Hiperlipidemia, 72, 125
Hipertermia, 95
Hiperurisemia, 125
Hipoglikemi, 121–122, 125
Hipokalemia, 125
Hipokampus, 117
Hipotalamus, 4, 6, 8, 14–15, 65–66, 80
Histamin, 117
Homeostasis redoks, 100

I

Infiltrasi, 91
Inflamasi, 7, 40, 46–67, 85, 91, 94, 100,
103, 143
Influks, 56, 152
Inhibisi, 109
Inhibitor, 28, 37, 50, 56, 70, 96, 151
Inisial, 55
Insufisiensi, 27
Insulin, 4, 6–8, 14, 41, 50, 59, 67, 72–73, 78,
80, 82, 100, 104, 128–129, 133–136,
142, 148, 153
Interleukin, 8, 103, 136
Intravasasi, 92, 149
Invasi, 91, 100, 103
Invasif, 86, 91–92

K

Kalori, 7, 13, 26, 30–32, 36, 41, 52–53,
60, 69, 73, 78, 81, 95–97, 103,
112–114, 121
Kanker hematopoietik, 86, 149
Kapilarisasi, 46
Kapiler, 92–93
Karotenoid, 20, 32
Karsinogen, 88, 149, 157
Karsinogenesis, 99, 149, 157
Katabolik, 102
Kemoterapi, 94–95, 103–104
Ketoasidosis, 50, 59, 76, 124
Ketogenesis, 50, 56, 75
Ketolisis, 80
Keton, 46, 49, 51, 53, 58, 75–78, 80, 97–98,
104, 111, 114, 116–118, 121, 124, 145,
149, 150
Ketonemia, 50, 76
Ketonuria, 76
Ketosis, 49–52, 76, 78–79, 95, 97, 114,
121, 150
Kobalamin, 26, 27
Kofaktor, 101
Kognitif, 5, 46, 66, 109
Kolesterol, 10, 20, 26, 41, 66, 67, 72–73,
124–125

Kompatibel, 43
Kongenital, 108

L

Lektin, 32, 37
Lemak intraabdominal, 65
Lemak monosaturated, 41
Lemak viseral, 65, 69, 81
Leptin, 4–6, 8, 14, 65, 128, 131–132,
135, 139
Letargi, 125
Leukositopenia, 125
Limfatik, 87, 91, 92
Lipase, 70, 80
Lipid, 4, 10–11, 40, 45, 59, 67, 73, 81–82,
101–102, 124, 145, 148, 150
Lipogenesis, 50, 60, 73, 80–82, 146
Lipolisis, 6–7, 60, 70, 80, 82
Lipoprotein, 20, 24, 66, 124, 150
Liposom, 67
Lisin, 35
Low Density Lipoprotein-C (LDL-C), 20

M

Makrofag, 67, 94
Makronutrien, 3, 24, 81
Melanokortin, 4, 14, 65
Metabolisme, 4, 8, 26, 29, 40, 45, 50,
59–60, 66, 73, 80–82, 90, 99–102,
114, 116–117, 145–146, 149–150
Metabolit, 40, 102, 103
Metastasis, 58, 86–88, 91, 94, 97, 100, 128
Metilasi, 90
Metilkobalamin, 27
Mikrobiota, 40, 80, 118
Mikronutrien, 24, 26, 35, 147
Mikroorganisme anaerob, 26
Mikrotrombi, 93
Mitogenesis, 100
Mitokondria, 11, 46, 50, 67, 75, 80, 96,
99–102, 116–118, 123, 146
Monoterapi, 96, 97
Motil, 92

Mutasi genetik, 89
Myokine, 70

N

Neoangiogenesis, 94
Neoplasma, 86, 96
Neoplastik, 90, 100
Neovaskularisasi, 103
Neurodegeneratif, 40, 46
Neuron, 4, 6, 8, 14, 109, 153
Neuropati, 26
Neuroprotektor, 117
Neurotransmitter eksitator, 152
Neurotransmitter inhibitor, 56
Mon-High Density Lipoprotein-C, 20
Nukleus arkuata hipotalamus, 65

O

Oksigen hiperbarik, 95–96
Omnivora, 22, 24–26, 29, 33, 35
Onkogen, 90
Oreksigenik, 4, 6, 14, 79

P

Pasca prandial, 71, 79–82
Perinatal, 108
Piruvat, 100–102, 147, 152
Polaritas, 56
Polifenol, 27, 35, 40
Polycystic Ovary Syndrome, 46
Potensial aksi, 56
Prenatal, 108
Progenitor, 93
Proliferasi, 6, 85, 90–91, 93–94, 96, 100
Protease, 37

R

Reactive Oxygen Species (ROS), 79, 101
Recommended Dietary Allowance, 28, 30
Refrakter, 49, 107, 112, 147
Regenerasi, 46, 101–102
Regresi, 96
Rekurensi, 110
Replikasi, 90, 146
Reseptor, 4–6, 8, 14–15, 65, 70, 90, 100,
103–104, 117
Resisten obat, 111–113
Resistensi insulin, 41, 73
Restriksi, 7, 104, 153
Retensi, 67, 153
Rumen sapi, 26

S

Sedenter, 65, 81
Siklus krebs, 45
Sinaps, 56, 117, 118
Sindrom stauffer, 98
Sintesis, 6, 26, 41, 73, 81, 93, 116
Steatosis hepatic, 123
Stres oksidatif, 40, 46, 90, 100, 101, 102
Stroke, 108
Subkutan, 66, 70
Substrat, 4, 46, 117
Supresor, 90, 93

T

Terapi adjuvant, 101
Termogenesis, 8, 70
The Dietary Reference Intake, 27, 29
Titiasi, 122
Total daily energy, 52
Trigliserida, 10–12, 43, 59, 66–67, 72,
74, 98
Tromboemboli, 42–43
Tumorigenesis, 90