

Diet Ketogenik: Terapi Nonfarmakologis yang Menjanjikan untuk Epilepsi

Gusti Ngurah P Pradnya Wisnu¹, Khairun Nisa Berawi², Riyan Wahyudo³

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

^{2,3}Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Epilepsi merupakan kelainan neurologis yang ditandai dengan predisposisi kronik untuk mengalami kejang epileptik. Terdapat hingga 50 juta penderita epilepsi di seluruh dunia dan 2,4 juta penderita baru setiap tahunnya. Diagnosis epilepsi ditegakkan melalui pengamatan riwayat klinis serta didukung dengan pemeriksaan penunjang berupa elektroensefalografi, pemeriksaan radiologis dan laboratorium. Kejang pada epilepsi timbul sebagai bangkitan parsial maupun umum. Terapi utama epilepsi berupa pemberian obat antiepilepsi. Terapi lain berupa tindakan operasi maupun diet ketogenik. Diet ketogenik merupakan diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat yang akan menciptakan keadaan ketosis dimana benda keton menjadi sumber energi utama bagi otak menggantikan glukosa. Kadar benda keton yang tinggi menurunkan frekuensi bangkitan kejang dengan memberikan efek antikonvulsif, menurunkan eksitabilitas neuron dan menimbulkan efek pada jalur *mamalian target of rapamycin*. Diet ketogenik memiliki efektivitas yang sangat baik dalam menurunkan frekuensi bangkitan kejang, didukung oleh berbagai penelitian yang menunjukkan kejadian bebas kejang hingga 58% partisipan dan penurunan frekuensi bangkitan kejang melebihi 50% pada 85% partisipan setelah 3 bulan. Kelemahan diet ini adalah rendahnya tolerabilitas dan tingginya *dropout*. Mengingat efektivitas yang baik dari diet ini dan banyaknya efek samping dari obat antiepilepsi, pengembangan jenis diet ketogenik yang lebih mudah digunakan dapat menjadi tujuan penelitian di masa depan.

Kata kunci: epilepsi, kejang, diet ketogenik

Ketogenic Diet: a Promising Nonpharmacologic Treatment for Epilepsy

Abstract

Epilepsy is a neurologic disorder characterized by chronic predisposition of epileptic seizures. There are 50 million people with epilepsy worldwide and 2.4 million new patients each year. Diagnosis of epilepsy can be established through observation of clinical history and supported by electroencephalograph, imaging and laboratory examination. Epileptic seizure may arise as partial or generalized seizure. The main therapy for epilepsy is antiepileptic drugs. Other therapies include surgery and ketogenic diet. Ketogenic diet is a high-fat, low-carbohydrate diet that creates a ketotic state where ketone bodies become the main source of energy for the brain instead of glucose. High level of ketone bodies will decrease seizure frequency by providing anticonvulsive effects, decreasing neuron excitability and effecting the the *mamalian target of rapamycin* pathway. This diet has an excellent efficacy, supported by several researches which show up to 58% participants achieved seizure freedom and up to 85% participants achieved more than 50% reduction in seizure frequency after 3 months. The main drawbacks of ketogenic diet are low tolerability and high dropout rates. Given the efficacy of this diet and the common side effects of antiepileptic drugs, the development of an easier-to-follow ketogenic diet can be a future research goal.

Keywords: epilepsy, seizure, ketogenic diet

Korespondensi: Gusti Ngurah P Pradnya Wisnu, alamat Jln. Abdul Muis 8 No. 46 Kel. Gedong Meneng Kec. Rajabasa Bandar Lampung 35145, HP 085764175705, e-mail gustingurahppw@gmail.com

Pendahuluan

Epilepsi merupakan kelainan otak yang ditandai dengan predisposisi kronik untuk mengalami kejang epileptik dengan berbagai konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial yang menyertainya.¹ Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologis yang paling umum terjadi. Angka kesakitan di seluruh dunia hingga saat ini mencapai 50 juta jiwa. Menurut laporan WHO pada tahun 2017, diperkirakan terdapat 2,4 juta jiwa yang didiagnosis sebagai epilepsi setiap tahunnya di seluruh dunia. Pada negara dengan pendapatan

tinggi, kasus baru epilepsi tiap tahunnya sebanyak 30-50 kasus per 100.000 jiwa. Sementara di negara dengan pendapatan menengah dan rendah, angka ini dapat meningkat hingga dua kali lipat.²

Sejarah mencatat epilepsi sebagai salah satu penyakit tertua yang dikenal manusia. Terdapat catatan tertulis mengenai penyakit ini yang ditulis pada tahun 4000 SM. Rasa takut, diskriminasi hingga stigma sosial telah melekat dengan erat pada pasien epilepsi hingga berabad-abad. Stigma ini terus berlanjut

menghantui pasien epilepsi hingga sekarang dan dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien epilepsi maupun keluarganya. Diskriminasi dan stigma sosial yang dialami pasien epilepsi lebih sulit ditangani daripada kejangnya sendiri. Stigma yang terjadi dapat membuat pasien epilepsi ragu untuk mencari pengobatan agar tidak diidentifikasi mengalami kelainan ini.²

Epilepsi dapat ditangani dengan pemberian obat harian. Penelitian yang dilakukan di beberapa negara berpenghasilan rendah hingga menengah menunjukkan bahwa kejang pada 70% anak-anak dan dewasa dengan epilepsi dapat ditangani dengan pemberian obat antiepilepsi. Selain itu, setelah 2 sampai 5 tahun pemberian obat yang berhasil dan bebas kejang, obat yang diberikan dapat dihentikan pada 70% anak dan 60% dewasa tanpa diikuti terulangnya kejang.²

Operasi merupakan pilihan terapi untuk pasien dengan epilepsi fokal yang tidak membaik dengan terapi lain. Sementara itu, diet ketogenik dapat diberikan kepada pasien epilepsi yang tidak terkontrol dengan pemberian obat atau operasi tidak dapat dilakukan.³

Isi

Epilepsi merupakan sekelompok kelainan dimana terdapat kelainan neurologis dasar yang menyebabkan kecenderungan kronik untuk mengalami kejang berulang tanpa provokasi. Berdasarkan kriteria ini, diagnosis epilepsi dapat ditegakkan apabila (1) dua atau lebih kejang tanpa provokasi terjadi, atau (2) satu kali kejang yang terjadi pada seseorang yang memiliki risiko berulang setidaknya 60%, atau (3) satu atau dua kali kejang yang terjadi pada konteks sindroma epilepsi.⁴

Tipe epilepsi paling sering, yang diderita oleh 6 dari 10 pasien epilepsi, disebut epilepsi idiopatik dan tidak memiliki sebab yang dapat diidentifikasi. Epilepsi dengan sebab yang diketahui disebut epilepsi skunder, atau epilepsi simptomatik.⁴ Epilepsi simptomatik dapat terjadi akibat sebab genetik maupun didapat, ataupun akibat interaksi keduanya. Genetik merupakan penyebab epilepsi pada kebanyakan kasus dimana terjadi defek pada gen yang mempengaruhi kanal ion baik secara langsung maupun tidak langsung. Gen-gen yang mengalami defek dapat berupa gen kanal ion itu sendiri, serta gen-gen enzim, GABA maupun reseptor yang tergandeng protein G. Selain itu,

epilepsi juga bisa terjadi akibat sebab-sebab didapat misalnya akibat tumor, stroke, trauma kepala, riwayat infeksi sistem saraf pusat (SSP) dan akibat kerusakan otak saat persalinan. 30% kasus tumor otak mengalami epilepsi sementara penderita stroke hanya sekitar 3-4% yang mengalami epilepsi.⁵

Epilepsi dikarakteristikan oleh risiko jangka panjang bangkitan kejang. Bangkitan yang terjadi dapat berupa bangkitan parsial maupun bangkitan umum.⁶ Bangkitan parsial terjadi akibat kelainan neurologis yang hanya mempengaruhi satu hemisfer otak. Bangkitan parsial sering didahului oleh perasaan tertentu yang disebut *aura*. Aktivitas kejang dapat bermula pada kelompok otot tertentu dan menyebar ke kelompok otot disekelilingnya, fenomena ini disebut dengan *Jacksonian march*. Selain itu juga bisa terjadi automatisasi yaitu aktivitas yang dilakukan diluar kesadaran berupa gerakan sederhana yang berulang misalnya mengecap-ngecap bibir atau mencoba mengambil suatu barang.⁶

Jenis bangkitan lain, yaitu bangkitan umum, dimulai dari kedua hemisfer sisi otak. Bangkitan umum dibagi menjadi 6 tipe yaitu tonik, klonik, tonik-klonik, mioklonik, absans, dan atonik. Bangkitan umum biasanya diikuti oleh hilangnya kesadaran dan terjadi tanpa adanya tanda-tanda peringatan.⁷

Kejang terjadi akibat adanya gangguan pada keseimbangan antara sinyal inhibisi dan eksitasi di SSP. Pada suatu bangkitan kejang, sekelompok neuron di otak akan mulai teraktivasi secara abnormal, berlebihan dan tersinkronisasi. Hal ini akan menyebabkan gelombang depolarisasi yang disebut sebagai *paroxysmal depolarizing shift*. Normalnya, setelah neuron eksitatorik teraktivasi, neuron ini akan resisten untuk teraktivasi untuk beberapa saat. Hal ini bisa terjadi akibat efek neuron inhibitorik, perubahan kelistrikan didalam neuron eksitatorik, serta efek negatif dari adenosine.⁸

Diagnosis epilepsi dapat ditegakkan melalui riwayat klinis yang mendalam. Selain itu, pemeriksaan elektroensefalografi (EEG), radiologis, serta pemeriksaan laboratorium dapat digunakan untuk menentukan jenis epilepsi, sindroma epilepsi, asal dari bangkitan parsial, serta kejadian kejang non-epilepsi.⁴

Pemberian obat antiepilepsi merupakan terapi utama untuk kebanyakan pasien dengan

epilepsi. Tujuan akhir terapi adalah mencegah bangkitan kejang secara total tanpa menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan. Pembuatan rencana terapi tergantung pada jenis kejang, karena beberapa obat antiepilepsi memiliki aktivitas berbeda tergantung jenis kejang yang terjadi.⁹

Obat-obat antiepilepsi bekerja terutama dengan memblokir inisiasi maupun penyebaran kejang. Hal ini bisa terjadi melalui berbagai mekanisme mulai dari inhibisi potensial aksi yang bergantung pada Na^+ (*phenytoin*, *carbamazepine*, *lamotrigine*, *topiramate*, *zonisamide*, *lacosamide*, *rufinamide*), inhibisi kanal Ca^{2+} yang bergantung voltase (*phenytoin*, *gabapentin*, *prehabalin*), memfasilitasi pembukaan dari kanal kalium (*ezogabine*), pelemahan aktivitas glutamat (*lamotrigine*, *topiramate*, *felbamate*), meningkatkan fungsi potensial reseptor GABA (*valproic acid*, *gabapentin*, *tiagabine*), hingga modulasi pelepasan vesikel sinaps (*levetiracetam*).⁹

Pemberian obat antiepilepsi harus dimulai pada pasien dengan kejang berulang yang etiologinya tidak diketahui atau etiologinya tidak bisa disembuhkan. *Carbamazepine*, *lamotrigine*, *phenytoin*, dan *levetiracetam* merupakan obat pilihan utama untuk terapi awal epilepsi bangkitan parsial. Sementara untuk bangkitan umum, terutama tipe tonik-klonik, obat pilihan utama untuk terapi awal adalah *lamotrigine* dan *valproic acid*. Pemberian obat antiepilepsi dapat dihentikan secara perlahan apabila pasien bebas kejang dalam 2 tahun atau lebih.^{4,9}

Sekitar 20-30% pasien dengan epilepsi tetap mengalami kejang meskipun dengan pemberian berbagai kombinasi obat antiepilepsi. Pada beberapa kasus, operasi sangatlah efektif untuk mengurangi frekuensi kejang bahkan memberikan kontrol kejang secara total.⁹

Salah satu terapi nonfarmakologi yang dapat diberikan untuk pasien yang tidak responsif terhadap pemberian obat antiepilepsi adalah diet ketogenik. Diet ini merupakan diet spesial tinggi lemak dan rendah karbohidrat yang dapat membantu mengontrol kejang pada beberapa penderita epilepsi.¹⁰ Sejak 1920, jenis diet telah dikenal sebagai terapi efektif untuk epilepsi berat pada anak. Namun, menyusul pengenalan obat antikonvulsan, ketertarikan terhadap terapi nonfarmakologi ini menurun. Ketertarikan pada jenis diet ini naik lagi pada

tahun 1990-an dimana berbagai penelitian menunjukkan kegunaannya.¹¹

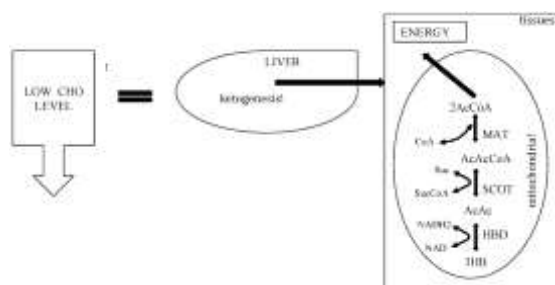
Saat ini, beberapa tipe diet ketogenik digunakan pada terapi epilepsi. Tipe yang paling sering digunakan adalah diet ketogenik yang dikenalkan oleh Wilder pada tahun 1921, dengan pemberian lemak jenuh rantai panjang serta protein dan karbohidrat dalam persentase yang rendah. Protokol ini, seperti yang diterapkan pada *Johns Hopkins Hospital*, terdiri dari lemak dalam rasio 4:1 dengan gabungan protein dan karbohidrat. Pada jenis protokol ini, pasien masuk rumah sakit dan dipuasakan selama 24 jam sebelum memulai diet. Selain itu juga terdapat tipe diet yang menggunakan trigliserida rantai sedang serta tipe diet yang menggunakan gabungan antara diet lemak jenuh rantai panjang dan diet trigliserida rantai sedang.¹¹

Diet ketogenik trigliserida rantai panjang memberikan nutrisi berupa 3-4 gram lemak untuk setiap 1 gram karbohidrat dan protein. Total kalori yang diberikan pada diet ketogenik disesuaikan dengan kebutuhan kalori pasien. Sumber lemak yang digunakan pada diet ini berupa mentega, krim kocok kental, *mayonnaise*, maupun berbagai jenis minyak-minyakan. Karena jumlah karbohidrat dan lemak pada diet ini sangat dibatasi, maka penyiapan makanan harus dilakukan dengan sangat hati-hati. Biasanya seorang ahli gizi akan memonitor pemberian diet ini.¹⁰

Diet ketogenik diperkirakan menstimulasi efek metabolik dari kelaparan dengan memaksa tubuh kita menggunakan lemak sebagai sumber energi utama. Sistem saraf pusat tidak dapat menggunakan lemak sebagai sumber energi, oleh karenanya secara normal glukosa merupakan sumber energi utama. Setelah 3-4 hari tanpa konsumsi karbohidrat, SSP "dipaksa" untuk menemukan sumber energi alternatif yang didapatkan dari produksi berlebih *acetyl coenzyme A* (CoA). Kondisi ini menyebabkan produksi badan keton dalam jumlah di atas normal oleh hati. Dalam kondisi produksi berlebihan, asam asetoasetat akan berakumulasi dalam jumlah di atas normal dan sebagian akan dikonversi menjadi beta-hidroksibutirat dan aseton yang menyebabkan ketonemia dan ketonuria.¹²

Dalam kondisi normal, konsentrasi badan keton (>0.3 mmol/l) sangatlah rendah dibanding konsentrasi glukosa (~ 4 mmol). Dan karena

glukosa dan badan keton memiliki kM yang mirip untuk transpor glukosa ke otak, benda keton mulai digunakan sebagai sumber energi utama saat konsentrasinya sekitar 4 mmol/l. Selanjutnya benda keton digunakan oleh jaringan sebagai sumber energi melalui jalur yang membentuk dua molekul asetil KoA dari beta-hidroksibutirat. Asetil KoA yang dihasilkan akan digunakan dalam siklus krebs. Energi yang dihasilkan dari benda keton lebih besar dibanding glukosa.¹²



Gambar 1. Jalur metabolisme dari ketosis dan ketolisis oleh jaringan¹³

Ketosis yang terjadi pada kondisi ini merupakan mekanisme fisiologis dimana ketonemia mencapai kadar maksimum 7-8 mmol/l dan tanpa penurunan pH. Sedangkan pada ketoasidosis diabetikum, ketonemia mencapai kadar lebih dari 20 mmol/l dengan penurunan pH darah.¹⁴

Tabel 1. Perbedaan level glukosa, insulin, badan keton dan pH antara ketosis fisiologis pada diet ketogenik dan ketoasidosis diabetikum¹⁴

Level pada darah	Diet normal	Diet ketogenik	KAD
Glukosa (mg/dl)	80-120	65-80	>300
Insulin (μU/l)	6-23	6.6-9.4	≅0
BK (mm/l)	0.1	7/8	>25
pH	7.4	7.4	<7.3

Singkatan: BK, benda keton; KAD, ketoasidosis diabetikum.

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk memahami bagaimana ketosis dapat mempengaruhi epilepsi namun sampai saat ini masih belum jelas. Beberapa hipotesis yang mungkin bisa menjelaskan mekanisme kerja dari diet ketogenik antara lain: (1) efek antikonvulsan langsung dari badan keton; (2) penurunan eksitabilitas neuronal yang diinduksi oleh badan keton¹¹; dan (3) efek pada jalur *mamalian target of rapamycin* (mTOR).¹⁵

Beberapa penelitian menunjukkan efektivitas dari diet ketogenik. Raju 2011

melaporkan 26% (5/19) partisipan bebas kejang dan 58% (11/19) partisipan mengalami penurunan frekuensi bangkitan kejang lebih dari 50% setelah pemberian diet ketogenik jenis 4:1 selama 3 bulan.¹⁶ Sementara itu, Seo 2007 melaporkan sebanyak 55% (22/40) dari partisipan mengalami bebas kejang dan sebanyak 85% (34/40) partisipan mengalami penurunan kejang melebihi 50% pada pemberian jenis diet ketogenik dan durasi pemberian yang sama.¹⁷

Kelemahan utama diet ini adalah rendahnya tolerabilitas dan tingginya angka *dropout*. *Dropout* terjadi terutama akibat timbulnya berbagai efek samping gastrointestinal dan kesulitan konsumsi diet dikarenakan citarasa yang kurang menggugah selera.¹⁰ Efek samping gastrointestinal yang paling sering muncul berupa mual, muntah, konstipasi dan diare.^{16,17}

Ringkasan

Epilepsi merupakan kelainan otak yang ditandai dengan predisposisi kronik untuk mengalami kejang epileptik dengan berbagai konsekuensi neurobiologis, kognitif, psikologis, dan sosial yang menyertainya. Angka kesakitan akibat epilepsi di dunia mencapai 50 juta jiwa, angka ini membuat epilepsi menjadi salah satu penyakit neurologis yang paling umum.

Penegakkan diagnosis epilepsi dilakukan berdasarkan pengamatan riwayat klinis pasien secara mendalam. Selain itu juga dapat dilakukan pemeriksaan penunjang berupa EEG, pemeriksaan radiologis dan pemeriksaan laboratorium. Bangkitan kejang pada epilepsi dapat berupa bangkitan parsial dimana sumber kelainan berasal dari satu hemisfer otak maupun bangkitan umum dimana sumber kelainan berasal dari kedua hemisfer otak.

Terapi utama untuk epilepsi adalah pemberian obat antiepilepsi dengan tujuan utama untuk menurunkan frekuensi terjadinya kejang tanpa efek samping yang signifikan. Pilihan obat yang digunakan bergantung pada tipe bangkitan kejang serta faktor biaya, keamanan dan kemudahan penggunaan dari obat itu sendiri. Selain dengan pemberian obat antiepilepsi, terapi juga dapat dilakukan dengan tindakan operasi.

Terapi nonfarmakologis yang dapat diberikan pada epilepsi yang tidak berespon terhadap pemberian obat adalah diet ketogenik

yang merupakan diet spesial tinggi lemak dan rendah karbohidrat. Diet ini akan menciptakan keadaan ketosis yang dapat menurunkan frekuensi bangkitan epilepsi melalui beberapa cara yaitu: (1) efek antikonvulsif badan keton; (2) penurunan eksitabilitas neuron oleh badan keton; dan (3) melalui efek pada jalur mTOR.

Efektivitas diet ketogenik didukung kuat oleh berbagai penelitian yang menunjukkan penurunan kejadian kejang. Sementara itu, kelemahan dari diet ini adalah rendahnya tolerabilitas dan tingginya angka *dropout*.

Daftar Pustaka

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Dkk. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4):475–82.
2. WHO. Epilepsy [internet]. 2017 [disitasi 13 Juni 2017]. Tersedia dari: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
3. Ko DY. Epilepsy and Seizures [internet]. 2017 [disitasi 13 Juni 2017]. Tersedia dari: <http://emedicine.medscape.com/article/1184846>
4. Wiebe S. The epilepsies. Dalam: Goldman L, Schafer AI, editor. *Goldman-Cecil Medicine*. Edisi ke-25. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. hlm. 2399–409.
5. Bhalla D, Godet B, Druet-cabanac M. Etiologies of epilepsy: a comprehensive Review. *Expert Rev Neurother*. 2011; 11(6):861-76.
6. Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. *Bradley's neurology in clinical practice*. Edisi ke-6. Philadelphia: Saunders; 2012.
7. Rianawati SB, Munir B. *Buku ajar neurologi*. Malang: Sagung Seto; 2016.
8. Hammer GD, McPhee SJ. *Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine*. Edisi ke-7. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
9. Lowenstein DH. Seizures and epilepsy. Dalam: Kasper D, Fauci A, Longo D, Hauser S, Jameson JL, Loscalzo J, editor. *Harrison's principles of internal medicine*. Edisi ke-19. New York: McGraw-Hill Education; 2015. hlm. 2542–59.
10. Schachter SC, Kossoff E, Sirven J. Ketogenic Diet [internet]. 2013 [disitasi 15 Juni 2017]. Tersedia dari: <http://www.epilepsy.com/learn/treating-seizures-and-epilepsy/dietarytherapies/ketogenic-diet>
11. McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, Yamada KA, Wong M. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR). *Epilepsia*. 2012; 52(3):1–7.
12. Hartman AL, Gasior M, Vining EPG, Rogawski MA. The Neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2007; 36(5):281–92.
13. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond Weight Loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67(8):1–8.
14. Paoli A. Ketogenic diet for obesity: friend or foe?. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11(2):2092–2107.
15. Paoli A, Grimaldi K, Canato M, Bianco A, Fratter A. Nutrition and acne: therapeutic potential of ketogenic diets. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012; 25(3):111–7.
16. Raju KNV, Gulati S, Kabra M, Agarwala A, Sharma S, Mohan R, Dkk. Efficacy of 4:1 (classic) versus 2.5:1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: a randomized open labeled study. *Epilepsy Res*. 2011; 96(2):96–100.
17. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios — comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia*. 2007; 48(4):801–5.

Simpulan

Efektivitas diet ketogenik didukung dengan kuat oleh berbagai penelitian. Namun, kelemahan dari diet ini adalah rendahnya tolerabilitas dan tingginya angka *dropout*. Mengingat hasil diet ketogenik yang sangat baik dan berbagai efek samping yang dapat ditimbulkan oleh berbagai obat antiepilepsi, pengembangan diet ketogenik yang lebih mudah digunakan dapat menjadi penelitian selanjutnya.