

Diet Ketogenik untuk Penyakit Epilepsi Resisten Obat

Bonar Kurnia,¹ Edward Nangoy,² Jimmy Posangi²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

²Bagian Farmakologi Klinik dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

Email: kurnia.bonar@gmail.com

Abstract: Epilepsy is estimated to affect 70 people worldwide. Anti-epileptic drugs (AED) as the main therapy for epilepsy can treat epilepsy in 70% of patients but 20-30% of patients experience Drug-Resistant Epilepsy (DRE). One therapy that can be given to patients who are not responsive to AED is ketogenic diet, a diet high in fat, low in carbohydrates and sufficient protein, which can help control seizures. The mechanism of action is still not known, but it may relate to AED. This study aims to determine the role or effect of ketogenic diet for DRE. This research is in the form of a literature review. In this study, the ketogenic diet was found to be effective in treating DRE especially in reducing seizure frequency. Ketogenic diet is particularly effective in treating focal seizures and West syndrome, and the correlation between ketogenic diet and AED can be found in a theory of the mechanism of action of the ketogenic diet with the mechanism of action of AED which is the actual therapy of this epilepsy. Ketogenic diet is effective as an alternative therapy for DRE in infants to adults. What needs to be considered is the type of ketogenic diet used must be suitable for the patient in order to achieve the best adherence, tolerability and effectiveness. Classification of the patient's epilepsy such as the type of seizure or the etiology of the epilepsy may also be a factor in starting a ketogenic diet therapy.

Keywords: Epilepsy, Refractory Epilepsy, Drug Resistant Epilepsy, Ketogenic Diet

Abstrak: Epilepsi diperkirakan diderita oleh 70 orang di seluruh dunia. Obat anti epilepsi (OAE) sebagai terapi utama untuk epilepsi dapat menangani epilepsi pada 70% penderita namun 20-30% pasien mengalami Epilepsi Resisten Obat. Terapi yang dapat diberikan untuk pasien yang tidak responsif terhadap pemberian OAE adalah diet ketogenik, diet tinggi lemak, rendah karbohidrat dan cukup protein yang dapat membantu mengontrol bangkitan. Mekanisme kerja diet ketogenik masih belum diketahui namun kemungkinan ada kaitannya dengan OAE. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran atau efek diet ketogenik untuk penyakit epilepsi resisten obat. Penelitian ini berbentuk *literature review*. Dalam penelitian ini, diet ketogenik ditemukan efektif untuk menangani epilepsi resisten obat khususnya dalam menurunkan frekuensi bangkitan. Diet ketogenik secara khusus efektif dalam menangani bangkitan fokal dan sindrom west, dan korelasi antara diet ketogenik dengan OAE dapat ditemukan dalam teori mekanisme kerja diet ketogenik dengan mekanisme kerja OAE yang merupakan terapi sebenarnya epilepsi ini. Diet ketogenik efektif sebagai terapi alternatif untuk epilepsi resisten obat baik untuk pasien bayi hingga dewasa. Adapun yang perlu diperhatikan adalah jenis diet ketogenik yang digunakan harus sesuai dengan pasien guna mencapai ketaatan, tolerabilitas dan efektivitas yang terbaik. Klasifikasi epilepsi pasien seperti tipe bangkitan atau etiologi penyebab epilepsi dapat juga menjadi faktor pertimbangan untuk memulai terapi diet ketogenik.

Kata Kunci: Epilepsi, Epilepsi Refrakter, Epilepsi Resisten Obat, Diet Ketogenik

PENDAHULUAN

Epilepsi telah diketahui keberadaannya sejak 4000 tahun SM, sehingga dikenal sebagai salah satu gangguan neurologi tertua. Epilepsi dapat diderita oleh semua umur dan dapat berdampak pada sosial, kesehatan, ekonomi, bahkan perilaku pasien dan keluarga pasien. Diperkirakan sekarang ini ada sekitar 70 juta orang di seluruh dunia yang menderita epilepsi dan 80% diantaranya tinggal di negara berpenghasilan menengah dan rendah.^{1,2} Meskipun belum diketahui dengan pasti, kira-kira terdapat 1-2 juta penderita epilepsi di Indonesia dengan prevalensi 5-10 kasus per 1.000 orang dan insiden 50 kasus per 100.000 orang per tahun.³

Suatu studi menunjukkan bahwa OAE dapat menangani kejang epilepsi pada 70% penderita namun 20-30% pasien mengalami Epilepsi Resisten Obat.⁴ Menegakkan epilepsi resisten obat sulit untuk dilakukan karena banyaknya jenis OAE dan lamanya kurun waktu yang harus dilewati untuk menetapkan hasil terapi. Untuk mengatasi kesulitan tersebut, *International League Against Epilepsy* (ILAE) membentuk suatu tim yang bertujuan untuk membuat suatu konsensus tentang definisi epilepsi resisten obat yang dapat digunakan sebagai panduan operasional dalam dunia kesehatan. Definisi epilepsi resisten obat yang dibentuk ILAE adalah kegagalan dari dua macam OAE yang diberikan secara adekuat, ditoleransi baik, dan obat pilihan yang diberikan sesuai dengan tipe epilepsi (baik sebagai monoterapi atau kombinasi) yang bertujuan agar pasien bebas bangkitan.⁵

Salah satu terapi yang dapat diberikan untuk pasien yang tidak responsif terhadap pemberian OAE adalah diet ketogenic. Diet ketogenic adalah diet tinggi lemak, rendah karbohidrat dan cukup protein yang dapat membantu mengontrol kejang pada beberapa penderita epilepsi.⁴ Diet ketogenic memiliki tanda khas yaitu produksi badan keton (β -hidroksibutirat, asetoasetat, dan aseton) oleh hati.⁶ Beberapa studi *in vivo* memberi kesan

bahwa badan keton memiliki efek anti konvulsan. Hingga sekarang ini, diketahui bahwa diet ketogenic memiliki suatu peran yang mekanismenya belum jelas dalam penyakit epilepsi, terutama pada epilepsi resistensi obat yang memerlukan terapi alternatif untuk meningkatkan kualitas hidup dan menghindari mortalitas. Mekanisme kerja diet ketogenic kemungkinan memiliki kaitan dengan mekanisme kerja OAE.⁷

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada bulan Agustus 2020 - Januari 2021. Jenis penelitian ini adalah *literature review*. Data penelitian yang digunakan adalah literatur – literatur dari tiga *database* yaitu *Science Direct*, *PubMed*, dan *Wiley Online Library*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur yaitu *drug resistant epilepsy OR intractable epilepsy OR refractory epilepsy OR pharmacoresistant epilepsy AND ketogenic diet*. Strategi yang digunakan untuk mencari literatur menggunakan *PICOS framework*, yang terdiri dari:

Population/problem yaitu populasi atau masalah yang akan di analisis sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *literature review*.

Intervention yaitu suatu tindakan penatalaksanaan terhadap kasus perorangan atau masyarakat serta pemaparan tentang penatalaksanaan studi sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *literature review*.

Comparison yaitu intervensi atau penatalaksanaan lain yang digunakan sebagai pembanding, jika tidak ada bisa menggunakan kelompok kontrol dalam studi yang terpilih.

Outcome yaitu hasil atau luaran yang diperoleh pada studi terdahulu yang sesuai dengan tema yang sudah ditentukan dalam *literature review*.

Study design yaitu desain penelitian yang digunakan dalam artikel yang akan *direview*.

Kriteria inklusi populasi: Penderita epilepsi resisten obat yang gagal mendapat

Tabel 1. Hasil ringkasan literatur sesuai kriteria pencarian.

Pemulis, Judul	Metode Penelitian	Populasi	Intervensi	Hasil	Kesimpulan
Magnhild Kverneland, <i>et al.</i> , (2018) "Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial" ⁸	Randomized controlled trial	Besar Sampel : 62 Kelompok Terapi: 28 (Mean usia : 3.6) Kelompok Kontrol : 34 (Mean usia : 3.7) Usia : 32 - 41 tahun	Modified Atkins Diet (MAD) Obat Anti Epilepsi (OAE)	Tidak ada perubahan frekuensi bangkitan yang signifikan ditemukan dari Diet kedua grup (terapi dan kontrol) setelah masa intervensi. Setelah 12 minggu masa intervensi, tidak ada partisipasi dari grup manapun yang menjadi bebas bangkitan. Dalam analisa, 3 pasien dalam grup diet mengalami penurunan bangkitan hingga >50% dibandingkan dengan 2 pasien dari grup control di akhir masa intervensi. Tidak ditemukan efek samping yang serius tapi 3 dari 28 pasien yang menerima diet selama setidaknya 1 minggu menghentikan diet karena meningkatnya frekuensi bangkitan.	Dalam studi ini tidak ditemukan adanya efek positif yang signifikan dari diet ketogenik MAD terhadap epilepsi, meskipun pada beberapa pasien terjadi perbaikan. Hasil ini mungkin dipengaruhi oleh pasien epilepsi yang onset awal bangkitannya sudah sangat lama atau durasi intervensi yang terlalu singkat. Efek samping yang dialami oleh pasien dengan terapi diet ketogenik MAD tidak begitu serius.
Tanya J.W. McDonald, <i>et al.</i> , (2018) "Improving compliance in adults with epilepsy on a modified Atkins diet: A randomized trial" ⁹	Randomized, open-label, non-blinded, prospective single-center study	Besar sampel : 80 (Dianalisis 56) Usia : ≥ 18 tahun	Modified Atkins Diet (MAD) Obat Anti Epilepsi (OAE)	Tidak ada perbedaan signifikan dalam hasil pengukuran kedua grup dalam Diet bulan ke-1, 2, atau 6 follow up, dan kedua grup mempunyai jumlah responder lebih dari 50% pada bulan ke-1, 52% grup kontrol dan 55% di grup terapi. Menggunakan <i>intention-to-treat analysis</i> , jumlah responder di bulan pertama pada grup terapi adalah 47,5% (19/40) dan pada grup kontrol 37% (15/40) tanpa perbedaan statistik yang bermakna antar keduanya. Ditemukan adanya penurunan yang signifikan dari nilai median frekuensi bangkitan pada pasien grup terapi yaitu penurunan nilai median frekuensi bangkitan pada follow up bulan ke-1 bila dibandingkan dengan baseline. Perubahan ini tidak ditemukan pada grup kontrol. Pasien kedua grup mencapai ketosis dalam median 4-4,5 hari tanpa perbedaan konsentrasi keton urin atau kadar serum BHB pada bulan ke-1 yang signifikan, tidak pula ditemukan perbedaan signifikan dari proporsi pasien yang mencapai ketosis dalam 1 atau 2 bulan dari kedua grup. Pasien yang diterapi dengan suplemen KetoCal dalam bulan ke-1, sangat lebih mungkin untuk melanjutkan diet ketogenik MAD melebihi 2 bulan waktu studi dibandingkan dengan pasien grup kontrol. Dengan <i>intention-to-treat analysis</i> ditemukan bahwa terdapat tren kelanjutan MAD lebih tinggi pada grup terapi (14/35, 40%) dibandingkan dengan grup kontrol (7/36, 19%).	Studi ini meneliti tentang meningkatkan kepatuhan pasien ERO yang diterapi diet ketogenik MAD dengan memberikan suplemen berupa KetoCal selain juga meneliti tentang perubahan frekuensi bangkitan sebelum dan sesudah penerapan terapi. Ditemukan bahwa diet ketogenik MAD efektif menurunkan frekuensi bangkitan pada orang dewasa dengan jumlah responder melebihi 50% dalam kedua grup. Efek samping ringan masih dialami dalam penerapan MAD namun tidak ada efek samping berat yang membutuhkan intervensi atau menyebabkan penghentian diet. Penggunaan suplemen KetoCal bersamaan dalam diet ketogenik MAD tidak menunjukkan adanya pengaruh dalam penurunan frekuensi bangkitan maupun kepataran mencapai ketosis, namun penggunaannya terbukti meningkatkan ketahanan pasien dalam menjalankan diet.
J.B. Le Pichon, <i>et al.</i> , (2019) "Initiating the ketogenic diet in infants with treatment"	Cohort Study	Besar Sampel : 9 Usia : 1 - 13 bulan (Mean : 6,7 bulan)	Classic Ketogenic Diet (cKD), Obat Anti	4 bayi menjadi bebas bangkitan dan tidak mengonsumsi OAE pada waktu penghentian ASI. 1 bayi mengalami penurunan frekuensi bangkitan >90%, 2 penurunan >50% dan 2 penurunan <50% pada follow up. Semua orang tua bayi melaporkan perbaikan <i>quality of life</i> kecuali satu. Konsumsi ASI umumnya ditoleransi baik oleh bayi kecuali pada 1 bayi	Studi ini meneliti tentang penerapan terapi diet ketogenik untuk bayi yang mengalami ERO sambil tetap mengonsumsi ASI. Ditemukan bahwa diet ketogenik efektif menurunkan frekuensi bangkitan pada sebagian

<i>refractory epilepsy while maintaining a breast milk diet.</i> ¹⁰	Epilepsi (OAE)	yang mengalami efek samping gastrointestinal sehingga perlu dirawat di rumah sakit karena dehidrasi dan asidosis metabolik.	besar pasien bahkan hingga bebas bangkitan dan berhenti menggunakan OAE. Selama perawatan dengan diet ketogenik, ASI tetap dikonsumsi dan didapatkan bahwa ASI tidak membahayakan pencapaian ketosis atau efek samping bangkitan dari diet.
Qiong Wu, et al., (2017) "Ketogenic diet effects on 52 children with pharmacoresistant epileptic encephalopathy: A clinical prospective study." ¹¹	Uji klinis prospektif	Besar Sampel : 52 (Dianalisa 52) (L: 30, P: 22) Usia : 3 bulan - 7 tahun	29 dari 52 pasien (55,8%) mengalami perbaikan dalam frekuensi bangkitan yang tergolong efektif (penurunan $\geq 50\%$) setelah 12 minggu perawatan Diet Ketogenik (cKD). 14 pasien menjadi bebas bangkitan, 9 pasien mengalami penurunan frekuensi $\geq 90\%$ dan 6 pasien mengalami penurunan $\geq 50\%$. Efek samping yang terjadi tidak begitu serius. Selama terapi, 23 kasus mengalami 1-3 efek samping yang setelah penanganan simptomatik mereda pada sebagian besar pasien dan tidak mempengaruhi jalannya terapi diet ketogenik.
Inés Romao Luz, et al., (2019) "Ketogenic Diet for Refractory Childhood Epilepsy: Beyond Seizure Control, the Experience of a Portuguese Pediatric Centre" ¹²	Observasional retrospektive study	Besar Sampel : 29 Usia : 9 bulan - 18 tahun (Mean : 7,9 tahun)	17 dari 29 pasien mengalami perbaikan yaitu penurunan frekuensi bangkitan yang signifikan ($\geq 50\%$) 18 pasien (62,1%) mengalami perbaikan sikap dan 19 pasien (65,5%) mengalami perbaikan kesadaran.
Kelly Roehl, et al., (2019) "Modified ketogenic diets in adults with refractory epilepsy: Efficacious improvements in seizure frequency, seizure severity, and quality of life" ¹³	Retrospektive study	Besar Sampel : 55 Usia : 17 - 70 tahun (Mean : 38 tahun)	33 pasien (60%) mengalami perbaikan berupa penurunan frekuensi bangkitan 50%. 42 pasien (76%) melaporkan perbaikan dari keparahan bangkitan. 48 pasien (87%) melaporkan perbaikan dari <i>quality of life</i> .
Se Hee Kim, et al., (2018) "The ketogenic diet in children 3 years of age Masa terapi 3"	Retrospektive study	Besar Sampel: 109 (L : 50, P : 59)	Setelah 3 bulan, 42 pasien (39%) merespon diet dengan penurunan frekuensi bangkitan $\geq 50\%$, diantaranya 20 pasien (18%) menjadi bebas bangkitan dan usia < 3 tahun dengan penurunan frekuensi bangkitan pada sebagian besar pasien secara signifikan. Pasien dengan mutasi genetik atau abnormalitas kromosom menunjukkan

<p><i>or younger: a 10-year single-center experience</i>¹⁴</p>	<p>respon perbaikan yang lebih baik. Dalam studi ini tidak didapatkan perbedaan efektivitas antar beberapa sindrom epilepsi.</p>	<p>Usia : < 3 tahun (Mean : 1,4 tahun)</p>	<p>Tidak ada perbedaan efektivitas diet ketogenik pada sindrom epilepsi yang berbeda namun respon perbaikan lebih baik dirumukan pada pasien dengan mutasi genetik atau abnormalitas kromosom. Efek samping cukup minimal dan tidak begitu buruk karena hanya karena dari total yang berhenti menjalankan diet, hanya 2 pasien yang berhenti karena efek samping.</p>
<p>Spoorthi Jagdish, et al., (2019) "The Ketogenic and Modified Atkins Diet Therapy for Children With Refractory Epilepsy of Genetic Etiology."</p>	<p>Tidak ditemukan perbedaan efikasi diantara grup usia, gender dan etiologi genetik yang berbeda 7 pasien (12%) menghentikan diet karena alasan efek samping Terapi diet ditemukan efektif dengan persentasi responder pada follow up bulan ke-1 (63%), ke-3 (61%), ke-6 (54%), ke-12 (53%), dan ke-24 (41%). Antara 30%-70% anak mencapai penurunan frekuensi bangkitan >50% setelah bulan ke-3 diet.</p>	<p>Besar Sampel : 59 cKD [53-90%], MAD [6-10%] Usia : 0 - 18 tahun (Median : 2,2)</p>	<p>Terapi diet ketogenik ditemukan efektif dalam menangani pasien anak ERO dengan etiologi genetik namun tidak ditemukan perbedaan efikasi diantara etiologi genetik yang berbeda. Sebagian besar pasien mengalami perbaikan dari penurunan frekuensi >50% hingga bebas bangkitan seluruhnya. Efek samping banyak terjadi namun umumnya dengan efek minimal dan hanya sebesar 1,2% pasien yang harus menghentikan diet akibat efek samping.</p>
<p>Jessica J. Falco-Walter, et al., (2019) "Do certain subpopulations of children with drug-resistant epilepsy respond better to modified ketogenic diet treatments? Evaluation based on prior resective surgery, type of epilepsy, imaging abnormalities, and vagal nerve stimulation."</p>	<p>Secara umum, 60% pasien melaporkan perbaikan ≥50% dalam frekuensi bangkitan setelah 3 bulan dalam terapi. 56% pasien yang melalui intervensi pembedahan sebelum terapi diet ketogenik melaporkan perbaikan ≥50% dalam frekuensi bangkitan setelah 3 bulan terapi. Tidak ditemukan perbedaan yang secara statistik signifikan diantara pasien yang telah melalui pembedahan sebelumnya dan yang tidak. 83% pasien dengan epilepsi onset umum mengalami perbaikan ≥50% dalam frekuensi bangkitan sementara 57% pasien dengan epilepsi onset fokal mengalami perbaikan ≥50% dalam frekuensi bangkitan. Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan diantara tipe bangkitan yang dialami pasien. 53% pasien dengan VNS mengalami perbaikan ≥50% dalam frekuensi bangkitan. Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan diantara pasien dengan atau tanpa pemasangan VNS sebelum terapi. Median dari jumlah OAE saat baseline dan saat follow up dari pasien dengan perbaikan ≥50% tidak berubah. Perbaikan frekuensi bangkitan terjadi pada 100% dari pasien dengan penambahan OAE, juga pada 60% dari pasien tanpa penambahan dan pada 40% dari pasien dengan penghentian OAE. Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan diantara pasien dengan perubahan OAE baik jumlah atau dosis. Tidak ditemukan perbedaan dalam respon terapi diantara pasien dengan imaging yang abnormal dan yang normal.</p>	<p>Besar sampel : 55 Usia : 17 - 70 tahun (Mean : 38 tahun)</p>	<p>Ditemukan dalam studi ini bahwa terapi diet ketogenik efektif untuk pasien ERO usia dewasa. Dilaporkan adanya perbaikan dalam frekuensi bangkitan, keparahan bangkitan dan <i>quality of life</i> pada sebagian besar pasien. Tidak ditemukan perbedaan signifikan dari hasil terapi pada pasien dalam subpopulasi yang berbeda (tipe bangkitan, riwayat OAE, riwayat bedah, riwayat VNS, hasil imaging) sehingga dianggap diet ketogenik sama efektifnya dalam semua subpopulasi yang diteliti</p>

Ben F.M. Wijnen, <i>et al.</i> , (2017) "Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy." ¹⁷	Randomized controlled trial	Besar sampel : 48 Usia : 1 - 18 tahun Kelompok diet : 26 (Mean usia : 7,8 tahun) Kelompok kontrol : 22 (Mean usia : 8,1 tahun)	Medium Chain Triglycerid (MCT), Obat anti epilepsi (OAE)	Berdasarkan <i>intention-to-treat analysis</i> , jumlah responder pada bulan ke-4 dan ke-16 adalah 50% dan 34,6% dari grup terapi. Pada bulan ke-4, ditemukan 3 pasien menjadi bebas bangkitan, 3 pasien mengalami penurunan frekuensi bangkitan $\geq 90\%$ dan 7 pasien mengalami penurunan frekuensi bangkitan $\geq 50\%$. Pada bulan ke-16, ditemukan 3 pasien menjadi bebas bangkitan, 2 pasien mengalami penurunan frekuensi bangkitan $\geq 90\%$; dan 4 pasien mengalami penurunan frekuensi bangkitan $\geq 50\%$. Pada bulan ke-4 ditemukan penurunan keparahan bangkitan pada 16 pasien (61,5%) dan pada bulan ke-16 pada 13 pasien (50%).	Dalam studi ini ditemukan bahwa diet tidak begitu efektif untuk pasien ERO usia anak-anak hingga remaja. Sebagian besar pasien mengalami perbaikan dari penurunan frekuensi $>50\%$ hingga bebas bangkitan seluruhnya namun tidak ditemukan perbedaan QOL antara grup terapi diet ketogenik dan grup tanpa terapi diet ketogenik. Efek samping banyak terjadi namun umumnya dengan efek minimal dan hanya sebagian pasien yang harus menghentikan diet akibat efek samping.
Se Hee Kim, <i>et al.</i> , (2017) "Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy." ¹⁸	Retrospective study	Besar sampel : 36 Usia : (Median : 12,6 tahun) (min : 1,5 - max 28)	Low Glycemic Index Treatment Obat Anti Epilepsi (OAE)	Setelah bulan ke-3 dan ke-6 terapi diet ketogenik LGIT, 56% (20/36) dan 58% (21/36) pasien mengalami penurunan frekuensi bangkitan $\geq 50\%$. Secara umum, setelah 1 tahun terapi, 53% (19/36) pasien mengalami penurunan frekuensi bangkitan sebesar 50% atau lebih. 2 pasien menjadi bebas bangkitan setelah bulan ke-3 dan tetap bebas bangkitan setelah 1 tahun. 2 pasien tersebut menderita <i>Drover syndrome</i> dan epilepsi onset umum. Setelah dilakukan perbandingan, tidak ditemukan perbedaan karakteristik dari pasien dengan respon baik atau respon buruk dalam hal usia saat onset bangkitan, usia saat mulai terapi diet ketogenik LGIT, riwayat bedah epilepsi, dan jumlah OAE sebelumnya. Diantara pasien dengan riwayat diet ketogenik sebelum memulai diet ketogenik LGIT, ditemukan bahwa pasien yang merespon diet ketogenik dengan baik akan lebih mungkin untuk merespon diet ketogenik LGIT dengan baik pula. Efek samping sedikit ditemukan pada pasien terapi diet ketogenik LGIT ini (6%, 2/36).	Ditemukan dalam studi ini bahwa terapi diet ketogenik LGIT efektif untuk pasien ERO anak-anak hingga remaja. Dibandingkan dengan diet ketogenik klasik, LGIT memiliki tolerabilitas yang lebih baik dan kejadian efek samping yang lebih sedikit namun efektivitasnya mungkin tidak sebaik diet ketogenik klasik.
Mel Michel Villaluz, <i>et al.</i> , (2018) "The ketogenic diet is effective for refractory epilepsy associated with acquired structural epileptogenic encephalopathy." ¹⁹	Retrospective study	Besar sampel : 9 Usia : 4-18 tahun (Mean : 13,9 tahun)	Classic Ketogenic Diet (cKD), Obat Anti Epilepsi (OAE)	3 bulan setelah memulai diet, 7 dari 9 pasien adalah responder dan semua pasien memujakan adanya perbaikan. 6 bulan setelah memulai diet, 6 dari 7 pasien yang masih menjalani terapi adalah responder. 3 pasien menjadi bebas bangkitan sementara 2 pasien mengalami penurunan frekuensi bangkitan lebih dari 94%. Setelah 1 tahun, 6 dari 6 pasien yang masih menjalani terapi adalah responder dengan 3 bebas bangkitan, 2 mengalami penurunan frekuensi bangkitan lebih dari 90%. Setelah 2 tahun, semua 5 pasien yang masih menjalani diet adalah responder dengan 3 bebas bangkitan dan 2 dengan penurunan frekuensi bangkitan 70% atau 95%. Keluarga pasien mengobservasi adanya peningkatan <i>alertness</i> , vokalisasi, perbaikan sikap, dan kemajuan perkembangan anak.	Ditemukan dalam studi ini bahwa terapi diet ketogenik efektif untuk pasien ERO anak-anak hingga remaja dengan etiologi epilepsi struktural yang didapat. Sebagian besar pasien mengalami perbaikan dalam frekuensi bangkitan bahkan hingga bebas bangkitan. Ditemukan juga adanya perbaikan sikap dan perkembangan pasien meskipun hanya secara subjektif melalui observasi keluarga pasien

Zhan Lin, et al., (2017) "Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients." ²⁰	Observational Study	Besar sampel : 104 (69 yang melaporkan hasil) Usia : 3 bulan - 33 tahun (Mean : 4,8 tahun)	Ketogenic Diet. Obat Anti Epilepsi (OAE)	Efek positif terhadap karakteristik bangkitan disebutkan dalam 88% (61 dari 69) dari kasus, jumlah ini mencapai lebih dari setengah total pasien (61 dari 104, 58,7%) yang mengikuti diet. Efek negatif atau perubahan aktivitas bangkitan dilaporkan oleh 12% (8 dari 69) kasus. Rata-rata usia pada awal terapi dari pasien dengan efek positif adalah 2,8 tahun sementara dari pasien dengan efek negatif adalah 1,7 tahun. Durasi penerapan diet ketogenik pada kelompok respon positif adalah lebih dari 2 kali lebih lama dibandingkan dengan kelompok respon negatif. Dari 61 pasien dengan respon positif, 80% (49) melaporkan perbaikan dalam frekuensi bangkitan, 51% (31) dalam durasi bangkitan, dan 61% (37) dalam intensitas bangkitan. Perubahan sikap dilaporkan pada 39 (37,5%) dari 104 pasien. Perbaikan dalam <i>adherence</i> adalah yang paling umum dilaporkan (19), laporan lain berupa meningkatnya kontrak mata pasien (4) dan mulai tersenyum (3)
Elles van der Louw, et al., (2019) "Outpatient initiation of the ketogenic diet in children with pharmacoresistant epilepsy: An effectiveness, safety and economic perspective." ²¹	Retrospective study	Besar sampel : 105 cKD : [26] MCT : [18] MKD : [61] Inpatient : 43 (Median usia : 3,8 tahun) Outpatient : 62 (Median usia : 6 tahun) Usia : 1-18 tahun	Classic Ketogenic Diet (cKD), Medium Chain Triglycerid, Modified Ketogenic Diet (MKD)	Efektivitas terapi pada kelompok rawat jalan (61%) sebanding dengan kelompok rawat inap (63%). <i>Dropout rate</i> sebelum 3 bulan adalah 12% pada pasien rawat inap dan 0% pada pasien rawat jalan. Diet ketogenik dapat dianggap aman pada 36% pasien rawat jalan dan 29% <i>inpatient</i> , 59% dari total pasien baik rawat inap atau rawat jalan mengalami penurunan frekuensi bangkitan $\geq 50\%$
Gabriela de Souza Neves, et al. (2020) "Cardiometabolic risk and effectiveness of the modified Atkins Ketogenic Diet for adult patients with pharmacoresistant epilepsies in a middle-income country." ²²	Uncontrolled non randomized study	Besar sampel : 8 Usia : 18-40 tahun (Rata-rata 30,6 tahun)	Modified Atkins (MAD), Obat Anti Epilepsi (OAE)	Ditemukan dalam studi ini bahwa terapi diet ketogenik menurunkan frekuensi bangkitan pada beberapa kasus pasien ERO usia dewasa namun tidak terbukti signifikan. Efek samping yang terjadi hanya berupa gejala ringan yang membaik setelah fase awal terapi kecuali pada satu pasien.

perbaikan dari paling tidak dua regimen OAE (tunggal atau kombinasi), *intervention*: Diet Ketogenik dengan atau tanpa OAE, *Comparison*: *Outcome*: Evaluasi perubahan frekuensi bangkitan, *Study design*: *case control, cohort study, parallel group, retrospective cohort study, randomized control and trial, retrospective study, systematic review, dan meta-analysis*. Kriteria eksklusi *population*: Penderita epilepsi dengan jenis bangkitan / epilepsi/sindrom/etiologi yang tidak diketahui, *intervention*: Terapi eksperimental, *Comparison*: *Outcome*: *Study design*: Tahun publikasi 2016 sampai 2020 serta berbahasa Inggris dan Indonesia.

Berdasarkan hasil pencarian didapatkan sebanyak 629 literatur yang sesuai dengan kata kunci tersebut. Hasil pencarian yang sudah didapatkan kemudian dilakukan skrining berdasarkan judul yang sesuai didapatkan 157 literatur. Sebanyak 157 literatur disaring berdasarkan abstrak sehingga tersisa 35 literatur, kemudian disaring kembali berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, akhirnya didapatkan 15 literatur.

HASIL PENELITIAN

Terdapat 15 literatur yang membahas tentang peran terapi diet ketogenik dalam penyakit epilepsi yang resisten obat (Tabel 1).⁸⁻²²

BAHASAN

Terdapat laporan yang meneliti pasien usia dewasa, menemukan bahwa diet ketogenik tidak efektif atau setidaknya tidak terbukti signifikan untuk epilepsi resisten obat pada orang dewasa.^{8,22} Peneliti lain menemukan bahwa diet ketogenik efektif untuk epilepsi resisten obat pada orang dewasa.^{9,13,16,20}

Penelitian yang mendapatkan hasil tidak efektif menggunakan diet ketogenik *Modified Atkins Diet* (MAD) selama tiga bulan dan enam bulan, dapat dianggap memiliki 'dosis' yang lebih rendah bila dibandingkan dengan cKD sehingga tidak dapat menunjukkan efek yang cepat dan dapat langsung diamati pada sebagian besar

pasien namun MAD lebih untuk ditaati. Karena hal ini, agar hasil yang efektif dapat diamati, terapi dengan MAD mungkin memerlukan durasi terapi yang lebih lama dari tiga atau enam bulan seperti yang dilakukan pada kedua literatur tadi. Durasi lamanya seorang pasien mengidap epilepsi dapat pula mempengaruhi efektivitas dan rata-rata durasi pasien mengidap epilepsi adalah 22 tahun pada kelompok terapi. Lama terapi dan lamanya pasien mengidap epilepsi, dua hal inilah yang mungkin menjadi penyebab hasil tidak efektif didapatkan pada kedua literatur ini.⁸

Adapun yang melaporkan hasil efektif, menggunakan MKD dengan lama terapi tiga bulan, menggunakan MAD bersama suplemen KetoCal dengan lama terapi hingga enam bulan, dan dengan diet ketogenik yang tidak dispesifikasi. *Modified Ketogenic Diet* tidak memiliki protokol yang sangat ketat seperti cKD namun masih dapat dikatakan lebih ketat dari MAD. Efektivitas dari MKD mungkin lebih cepat dapat diamati sehingga waktu terapi tiga bulan menunjukkan hasil yang lebih baik dari terapi MAD dalam waktu yang sama.^{8,9,13,15,16,21} Ada yang menggunakan terapi MAD tapi dengan suplemen KetoCal dan lama terapi hingga enam bulan, selain durasi terapi yang lebih lama dari yang menggunakan MAD sebelumnya. Penggunaan suplementasi dengan KetoCal terbukti meningkatkan *compliance* dari pasien yang diterapi MAD. Rata-rata durasi pasien mengidap epilepsi pada literatur ini adalah 19,3 tahun dan 18,7 tahun,⁹ sekitar tiga tahun lebih singkat dari yang diteliti Magnhild Kverneland, *et al.*⁸

Selain dari pada jenis diet ketogenik dan lama terapi, penting juga untuk diperhatikan bahwa dalam 5 dari 6 literatur di atas, tipe bangkitan yang paling banyak tercatat adalah bangkitan fokal, 1 literatur lainnya tidak mencatat tipe bangkitan dari sampel yang diteliti. Obat anti epilepsi yang menjadi lini pertama pasien dewasa dengan bangkitan fokal adalah CBZ, LEV, PHT, ZNS dan yang menjadi lini kedua adalah VPA namun tidak tercatat OAE apa yang telah gagal digunakan sebelumnya.

Obat-obat ini memiliki mekanisme kerja yang berbeda, LEV, ZNS dan VPA mencapai efek antikonvulsan dengan mempengaruhi neurotransmitter, khususnya GABA, melalui caranya masing-masing. Dari beberapa teori mekanisme kerja diet ketogenik, diantaranya adalah teori tentang pengaruh diet ketogenik pada metabolisme GABA dan glutamat. Meskipun proses mekanismenya berbeda, inti daripada mekanisme kerjanya adalah meningkatkan konsentrasi GABA hingga mencapai efek antikonvulsan. Korelasi ini mungkin dapat menjadi petunjuk tentang mekanisme dibalik efektivitas diet ketogenik dalam epilepsi resisten obat.

Mengamati hasil dari setiap literatur, efektivitas diet ketogenik berkisar dari 42%-60% menjadikan diet ketogenik alternatif yang sangat baik untuk epilepsi resisten obat pada pasien usia dewasa. Terdapat enam literatur yang populasi tujuan penelitiannya mencakup kelompok usia bayi dan semua enam literatur tersebut menemukan bahwa diet ketogenik efektif untuk epilepsi resisten obat pada bayi.^{10,11,12,14,15,20} Dari enam literatur yang membahas peran diet ketogenik dalam epilepsi resisten obat pada bayi, lima literatur menggunakan terapi cKD dan satu di antaranya juga menggunakan MAD pada 10% pasien. Jenis diet ketogenik yang digunakan tidak disebutkan pada satu literatur. *Classic Ketogenic Diet* adalah bentuk terapi diet ketogenik yang paling umum digunakan dengan membagi asupan lemak dan karbohidrat serta protein dalam rasio 3:1 hingga 4:1. Pada pasien dewasa, akan sulit mentaati terapi ini karena perubahan asupan yang drastis dan pasien akan merasa tidak nyaman, namun pada bayi kesulitan ini jarang dihadapi karena bayi belum terkesan memilih makanan. Hal ini yang mungkin menjadi pertimbangan dalam literatur-literatur di atas dan memilih cKD sebagai jenis terapi diet ketogenik yang digunakan.

Selain jenis diet ketogenik dapat diperhatikan juga bahwa sebagian besar pasien dari setiap literatur memiliki epilepsi dengan etiologi genetic, mulai dari

24,8%,¹⁴ 44,4%,¹⁰ 44,8%,¹² dan 100%,^{15,20} pasien dengan etiologi genetic. Penelitian lainnya tidak mencantumkan data etiologi epilepsi pasien.¹¹ Melihat banyaknya jumlah pasien dengan etiologi genetic yang menunjukkan hasil terapi efektif, etiologi genetic mungkin dapat menjadi suatu faktor prediktif atau menjadi suatu prediktor akan berhasilnya terapi pada kasus epilepsi resisten obat tertentu, setidaknya pada kelompok usia bayi.

Empat dari enam literatur menyertakan data klasifikasi berdasarkan sindrom epilepsi yang dialami pasien. Dari total seluruh pasien dengan sindrom epilepsi, west syndrome adalah yang terbanyak dibandingkan dengan sindrom lain. Dari sini korelasi dapat ditemukan pula antara terapi west syndrome dan diet ketogenik seperti terapi bangkitan fokal pada pembahasan sebelumnya. Terapi west syndrome diantaranya adalah vigabatrin yang memiliki mekanisme kerja menghambat katabolisme GABA sehingga konsentrasinya meningkat. Korelasi ini sama dengan yang disebutkan sebelumnya yaitu dengan teori mekanisme diet ketogenik tentang pengaruh diet ketogenik pada metabolisme GABA dan glutamat.

Mengamati hasil dari setiap literatur, efektivitas diet ketogenik berkisar dari 39% -77,8% menjadikan diet ketogenik alternatif yang sangat baik untuk epilepsi resisten obat pada pasien bayi. Terdapat sembilan literatur yang populasi tujuan penelitiannya mencakup kelompok usia anak-anak hingga remaja¹⁷ menemukan bahwa diet ketogenik tidak begitu efektif untuk epilepsi resisten obat pada anak-anak, penelitian lain-nya,^{11,12,15,18,19,20,21} menemukan bahwa diet ketogenik efektif untuk epilepsi resisten obat pada anak-anak. Dalam penelitian dengan jumlah pasien yang merespon diet dengan baik di akhir penelitian adalah sebanyak 34,6% sehingga disimpulkan bahwa diet ketogenik tidak begitu efektif. Jenis diet ketogenik yang digunakan dalam penelitian ini adalah MCT (69,2%), cKD (7,7%), MKD (3,8%) dan sebagiannya lagi menerima diet dengan *percutaneous gastrostomy tube/PGT*

(23,1%).¹⁷ Karakteristik usia sampel dari penelitian ini adalah pasien berusia 1 – 18 tahun dengan rata-rata usia 7,8 tahun, di antara sembilan literatur yang membahas pasien epilepsi resisten obat usia anak hingga remaja terdapat dua literatur lain yang karakteristik sampelnya serupa dengan penelitian ini yaitu penelitian yang usia sampelnya adalah dari 9 bulan – 18 tahun dengan rata-rata usia 7,9 tahun¹² dan penelitian yang usia sampelnya adalah dari 4 – 18 tahun dengan rata-rata usia 13,9 tahun.¹⁹ Mereka menggunakan jenis diet ketogenic cKD dengan masa terapi paling tidak tiga bulan. Hasil dari kedua penelitian ini menunjukkan bahwa diet ketogenic merupakan terapi alternatif yang efektif untuk epilepsi resisten obat pada pasien usia anak hingga remaja. Dari pengamatan tersebut dapat dilihat kemungkinannya menunjukkan hasil yang tidak efektif karena diet ketogenic MCT tidak cocok digunakan sebagai terapi untuk epilepsi resisten obat pada kelompok usia ini.¹⁷ Dengan persentase efektivitas berkisar antara 39% - 77,8% pada sembilan literatur ini, diet ketogenic sebaiknya menjadi alternatif terapi yang harus lebih dipertimbangkan dalam merawat epilepsi yang resisten obat pada pasien anak-anak hingga remaja namun penting untuk memperhatikan jenis diet yang akan diberikan agar efektivitas maksimal dapat dicapai.

SIMPULAN

Diet ketogenic efektif sebagai terapi alternatif untuk epilepsi resisten obat baik untuk pasien bayi, anak-anak, remaja, dan dewasa. Adapun yang perlu diperhatikan adalah jenis diet ketogenic yang digunakan harus sesuai dengan pasien guna mencapai ketaatan, tolerabilitas dan efektivitas yang terbaik. Klasifikasi epilepsi pasien seperti tipe bangkitan atau etiologi penyebab epilepsi dapat juga menjadi faktor pertimbangan untuk memulai terapi diet ketogenic.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Epilepsy. World Health Organization. 2019 [cited 2020 Sep 19]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
2. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 51(5):883–90.
3. Khasanah R, Mahama Cn, Runtuwene T. Profil Penyandang Epilepsi Di Poliklinik Saraf Rsup Prof. Dr. R.D. Kandou Manado Periode Juni 2013 – Mei 2014. *e-CliniC* 2015;3(1).
4. Wisnu GNPP, Berawi KN, Wahyudo R, Berawi KN. Diet Ketogenic: Terapi Nonfarmakologis yang Menjanjikan untuk Epilepsi. *Jurnal Majority*. 2017;7:118-22
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77.
6. Rogawski MA, Löscher W, Rho JM. C Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6(5):a022780.
7. McNally MA, Hartman AL. Ketone bodies in epilepsy. *Journal of Neurochemistry*. 2012;121:28–35.
8. Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierød MB, Taubøll E, Selmer KK, et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: A randomized clinical trial. *Epilepsia*. 2018;59(8):1567–76.
9. McDonald TJW, Henry-Barron BJ, Felton EA, Gutierrez EG, Barnett J, Fisher R, et al. Improving compliance in adults with epilepsy on a modified Atkins diet: A

- randomized trial. *Seizure* 2018; 60:132–8.
10. Le Pichon JB, Thompson L, Gustafson M, Abdelmoity A. Initiating the ketogenic diet in infants with treatment refractory epilepsy while maintaining a breast milk diet. *Seizure*. 2019;69:41–3.
 11. Wu Q, Wang H, Fan YY, Zhang JM, Liu XY, Fang XY, et al. Ketogenic diet effects on 52 children with pharmacoresistant epileptic encephalopathy: A clinical prospective study. *Brain Behav*. 2018;8(5):1–8.
 12. Luz IR, Pereira C, Garcia P, Ferreira F, Faria A, MacEdo C, et al. Ketogenic diet for refractory childhood epilepsy: Beyond seizures control, the experience of a Portuguese pediatric centre. *Acta Med Port*. 2019;32(12):760–6.
 13. Roehl K, Falco-Walter J, Ouyang B, Balabanov A. Modified ketogenic diets in adults with refractory epilepsy: Efficacious improvements in seizure frequency, seizure severity, and quality of life. *Epilepsy Behav* 2019;93: 113–8.
 14. Kim SH, Shaw A, Blackford R, Lowman W, Laux LC, Millichap JJ, et al. The ketogenic diet in children 3 years of age or younger: a 10-year single-center experience. *Sci Rep* 2019;9(1):1–9.
 15. Jagadish S, Payne ET, Wong-Kisiel L, Nickels KC, Eckert S, Wirrell EC. The Ketogenic and Modified Atkins Diet Therapy for Children With Refractory Epilepsy of Genetic Etiology. *Pediatr Neurol* 2019;94:32–7.
 16. Falco-Walter JJ, Roehl K, Ouyang B, Balabanov A. Do certain sub-populations of adults with drug-resistant epilepsy respond better to modified ketogenic diet treatments? Evaluation based on prior resective surgery, type of epilepsy, imaging abnormalities, and vagal nerve stimulation. *Epilepsy Behav* 2019;93:119–24.
 17. Wijnen BFM, de Kinderen RJA, Lambrechts DAJE, Postulart D, Aldenkamp AP, Majoie MHJM, et al. Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017;132:91–9.
 18. Kim SH, Kang HC, Lee EJ, Lee JS, Kim HD. Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. *Brain Dev*. 2017;39(8):687–92.
 19. Villaluz MM, Lomax LB, Jadhav T, Cross JH, Scheffer IE. The ketogenic diet is effective for refractory epilepsy associated with acquired structural epileptic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol* 2018;60(7):718–23.
 20. Lim Z, Wong K, Olson HE, Bergin AM, Downs J, Leonard H. Use of the ketogenic diet to manage refractory epilepsy in CDKL5 disorder: Experience of >100 patients. *Epilepsia* 2017;58(8): 1415–22.
 21. van der Louw E, Olieman J, Poley MJ, Westein T, Vehmeijer F, Catsman-Berrevoets C, et al. Outpatient initiation of the ketogenic diet in children with pharmacoresistant epilepsy: An effectiveness, safety and economic perspective. *Eur J Paediatr Neurol* 2019;23(5):740–8.
 22. de Souza Neves G, dos Santos Lunardi M, Papini Gabiatti M, Kurrle Rieger Venske D, Ribeiro LC, Lin K, et al. Cardiometabolic risk and effectiveness of the modified Atkins Ketogenic Diet for adult patients with pharmacoresistant epilepsies in a middle-income country. *Epilepsy Res* 2020;160: 106280.