

PENGARUH DIET KETOGENIK TERHADAP PROLIFERASI DAN KETAHANAN SEL PADA JARINGAN OTAK

Siti Sarahdeaz Fazzaura Putri, Irfannuddin, Krisna Murti

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Email : Irfan.md@unsri.ac.id

ABSTRACT

Background : *The main energy substrate of the neuron system is glucose, but there are also alternative substrates, namely the ketone body in the form of b-hydroxybutyrate. Most ketone bodies used by the brain are supplied by liver, but they can also be synthesized in astrocytes, which are the only cell type in the brain that can oxidize fatty acids.*

The ketogenic diet is a diet that uses a lot of fat as an energy source and reduces carbohydrate and protein consumption when the body does not get enough glucose from carbohydrates, the body usually uses alternative energy sourced from the ketone body, namely acetoacetate and b-hydroxybutyrate. The ketone body comes from the breakdown of fatty acid metabolism in the liver.

The ketogenic diet that is carried out for a long time will cause a reaction to the body, including the brain. On prolonged hunger, 75% of the fuel needed by the brain is obtained from a ketone body. The brain can carry out its functions through energy derived from glucose which is transported by blood. All factors that affect blood flow to the brain can have an impact on the proliferation and resistance of internal cells in the brain, including the decrease in glucose in the blood caused by the ketogenic diet.

Keywords: *ketogenic, diet, brain, proliferation, cell resistance*

ABSTRAK

Latar Belakang: Substrat energi utama dari sistem neuron adalah glukosa, tetapi ada juga substrat alternatif, yaitu tubuh keton dalam bentuk b-hidroksibutirat. Sebagian besar tubuh keton yang digunakan oleh otak dipasok oleh hati, tetapi mereka juga dapat disintesis dalam astrosit, yang merupakan satu-satunya jenis sel di otak yang dapat mengoksidasi asam lemak. Diet ketogenik banyak lemak sebagai sumber energi dan mengurangi konsumsi karbohidrat dan protein ketika tubuh tidak mendapatkan cukup glukosa dari karbohidrat, tubuh biasanya menggunakan energi alternatif yang bersumber dari tubuh keton, yaitu asetoasetat dan b- hidroksibutirat. Tubuh keton berasal dari pemecahan metabolisme asam lemak di hati di mana saat ini konsentrasi rendah dalam darah.

Diet ketogenik yang dilakukan dalam waktu lama akan menyebabkan reaksi pada tubuh, termasuk otak. Pada rasa lapar yang berkepanjangan, 75% dari bahan bakar yang dibutuhkan oleh otak diperoleh dari tubuh keton. Otak dapat menjalankan fungsinya melalui energi yang berasal dari glukosa yang diangkut oleh darah. Semua faktor yang mempengaruhi aliran darah ke otak dapat berdampak pada proliferasi dan resistensi sel-sel internal di otak, termasuk penurunan glukosa dalam darah yang disebabkan oleh diet ketogenik.

Kata kunci: *ketogenik, diet, otak, proliferasi, resistensi sel*

PENDAHULUAN

Menurut WHO, obesitas merupakan suatu keadaan akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang dikhawatirkan dapat menimbulkan risiko terhadap kesehatan. Timbunan lemak dalam tubuh ini mengakibatkan berat badan seseorang menjadi berlebih sampai terjadinya obesitas. Pada 2016, angka kejadian obesitas pada orang dewasa dengan usia 18 tahun ke atas mencapai lebih dari 1,9 miliar (39%). Dari jumlah tersebut, lebih dari 650 juta orang mengalami obesitas (13%).¹

Secara ilmiah, penyebab mendasar timbulnya obesitas dan kelebihan berat badan adalah ketidakseimbangan energi antara kalori yang dikonsumsi dan kalori yang dikeluarkan oleh tubuh.² Tatalaksana untuk mengatasi obesitas adalah dengan melakukan beragam intervensi melalui pola diet dan aktivitas fisik. Salah satu pola diet yang dapat dilakukan untuk mengatasi obesitas adalah dengan menjalankan diet ketogenik. Penelitian yang dilakukan oleh Dashti dkk pada tahun 2004 memperlihatkan adanya penurunan IMT dan berat badan pada pasien obesitas yang menjalani diet ketogenik.³

Diet ketogenik adalah suatu pola makan yang banyak menggunakan sumber lemak sebagai sumber energi dan mengurangi konsumsi karbohidrat serta protein.³ Ketika tubuh tidak mendapatkan cukup glukosa dari karbohidrat, tubuh biasanya menggunakan energi alternatif yang bersumber dari badan keton, yaitu asetoasetat dan b-hidroksibutirat. Badan

keton berasal dari pemecahan metabolisme asam lemak dalam hepar dimana pada saat dewasa konsentrasinya rendah di dalam darah.⁴

Diet ketogenik yang dilakukan dalam jangka waktu lama akan menimbulkan reaksi terhadap tubuh, termasuk pada otak. Pada kelaparan berkepanjangan, 75% bahan bakar yang diperlukan oleh otak didapat dari asetoasetat.⁵ Otak dapat melaksanakan fungsinya melalui energi yang bersumber dari glukosa yang diangkut oleh darah. Semua faktor yang memengaruhi aliran darah menuju otak dapat mengakibatkan gangguan pada otak, termasuk turunnya glukosa dalam darah.

Substrat energi utama dari sistem saraf adalah glukosa, tetapi terdapat juga substrat alternatif, misalnya piruvat,⁶ laktat dan β OHB.⁷ Kebanyakan badan keton tersebut yang digunakan oleh otak dipasok oleh hati, tetapi mereka juga dapat disintesis dalam astrosit, yang merupakan satu-satunya tipe sel di otak yang mampu mengoksidasi asam lemak. Badan keton masuk ke dalam sel melalui monocarboxylate transporter (MCT). Kemudian, asetil-CoA dapat memasuki siklus TCA untuk menghasilkan ATP. Diet ketogenik menyebabkan penurunan ATP glikolitik dan peningkatan ATP di mitokondria.⁸

Penelitian yang dilakukan oleh Davidson dkk pada tahun 2013, membuktikan bahwa badan keton yang dihasilkan dari diet ketogenik dapat melindungi efek negatif yang ditimbulkan

oleh obesitas pada hippocampus.⁹ Pada penelitian lainnya menunjukkan efek negatif yang ditimbulkan dari diet ketogenik, James pada 2002 memaparkan penggunaan diet ketogenik sebagai pengobatan epilepsi dapat menyebabkan dehidrasi, hipoglikemi, dan pertumbuhan terhambat, sampai eksaserbasi GERD. Diet ketogenik tidak sepenuhnya aman dikarenakan dapat terjadi hiperketonemia tidak terkontrol,¹⁰ NAFLD, dan resistensi insulin.¹¹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Milder pada 2010 justru menunjukkan terjadi peningkatan stres oksidatif mitokondria akut di otak pada penerapan diet ketogenik.¹²

Stres oksidatif mitokondria di otak pada penerapan diet ketogenik dapat terjadi pada keadaan ketosis yang berjalan terlalu lama. Efek ini akan bertambah berat pada pengidap diabetes yang sudah mengalami gangguan fungsi insulin dan pankreas. Kadar glukosa darah yang tinggi akan menyebabkan kadarnya di urin meningkat. Meningkatnya kadar glukosa urin akan menyebabkan volume urin bertambah sehingga cairan didalam tubuh akan berkurang sehingga menimbulkan gejala-gejala antara lain rasa haus dan mulut kering. Terjadinya dehidrasi dan sangat meningkatnya kadar keton membuat darah menjadi lebih asam (ketoasidosis).¹³ Produksi badan keton yang berlebihan juga merupakan faktor utama yang menyebabkan hiperketonemia yang tidak terkontrol. Hiperketonemia yang berlangsung selama puasa yang berkepanjangan cukup untuk menyebabkan peningkatan konsentrasi yang progresif,

yang mengarah ke ketosis diabetes yang tidak terkontrol.¹⁰

Peningkatan stres sel di otak dapat berdampak pada keluarnya beberapa protein yang menjadi precursor kematian sel. Penilaian stres sel dilakukan dengan melakukan identifikasi protein yang terlibat dalam stres sel, gen-gen pengatur apoptosis atau identifikasi pada sel yang mengalami apoptosis.

Penerapan pola diet, baik diet tinggi lemak rendah karbohidrat ataupun tinggi lemak juga memengaruhi sintesis dan kerusakan saraf. Penilaian sintesis dan kerusakan saraf dilakukan pada zona neurogenesis. Zona subgranular dari gyrus dentatus hippocampus, yang berhubungan dengan fungsi belajar dan memori adalah salah satu dari dua daerah neurogenik utama di otak orang dewasa. Dennis dkk pada tahun 2016 menilai kerusakan saraf menggunakan marker Ki67 untuk menilai proliferasi sel dengan fokus lokasi penelitian pada dua zona neurogenik utama di otak manusia dewasa, zona subventrikular (SVZ) yang mendasari dinding ventrikel lateral dan zona subgranular (SGZ) di gyrus dentatus dari hippocampus. Protein Ki-67 hadir selama semua fase aktif dari siklus sel (G1, S, G2, dan mitosis), tetapi tidak ada dalam sel beristirahat (diam) (G0). Ki-67 adalah penanda yang sangat baik untuk menentukan fraksi pertumbuhan dari populasi sel.¹⁴

Berdasarkan uraian sebelumnya, terdapat adanya pengaruh penerapan pola diet dengan sintesis dan ketahanan sel pada jaringan otak, untuk mengetahui

pengaruh molekuler tingkat sel terhadap sintesis dan stres sel otak tikus yang diberi perlakuan diet ketogenik tersebut maka dalam tulisan ini akan diuraikan bagaimana pengaruh diet ketogenik terhadap sintesis dan stres sel jaringan otak tikus.

PROLIFERASI DAN DAYA TAHAN JARINGAN OTAK

Faktor yang dapat mempengaruhi ketahanan dari sel saraf adalah faktor stimulasi dan faktor stres yang mempengaruhi sel-sel jaringan otak. Stimulasi lingkungan, nutrisi, oksigenasi dan juga infeksi dari susunan saraf pusat diketahui mempengaruhi ketahanan sel saraf dalam menghadapi paparan terhadap stres.

Proliferasi Sel Otak

Proliferasi sel merupakan bagian awal pada proses pembentukan neuron, kemudian bermigrasi serta bertahan hingga menjadi dewasa dan terintegrasi serta berfungsi sebagai neuron baru.¹⁵ Pada otak dewasa, proliferasi sel diperankan oleh neural stem cell (NSC) dan neural progenitor cell (NPC). NSC memiliki sifat "self-renew" yang berproliferasi dan berkembang menjadi neural progenitor cell (NPC) yang aktif berproliferasi. NPC kemudian bermigrasi dan akhirnya berdiferensiasi menjadi neuron ataupun glia.¹⁶ Neurogenesis pada otak dewasa dilaporkan banyak terjadi pada dua area yaitu zona subventrikular (ZSV) di daerah ventrikel lateral bulbus olfaktorius (BO) yang bersumber dari NSC. Zona yang

kedua adalah zona subgranular (ZSG) pada hippocampus dengan NSC yang akan menjadi neuron di lapisan granular girus dentatus.¹⁷

Hippocampus merupakan area di otak yang berpotensi besar untuk mengalami proliferasi sel dan neurogenesis. Hippocampus memiliki zona subgranular yang terletak di lapisan terdalam dari lapisan granular yang berbatasan dengan hilus girus dentatus. Sel-sel pada area ini dibagi menjadi sel yang mirip dengan sel tipe B yang bersifat sebagai sel stem (tipe 1) yang membelah secara asimetris. Sel tipe B kemudian menjadi sel-sel progenitor neuronal dan glial (tipe II) dan selanjutnya akan berkembang menjadi neuroblast (tipe III) yang akan bermigrasi ke lapisan granular. Sel yang bermigrasi akan menjadi sel yang mature untuk terintegrasi dan berfungsi sebagai jaringan komunikasi.^{16,18}

Adanya inisiasi pembelahan akan membuat sel berada di dalam siklus sel selama 3 hari untuk mengalami mitosis. Sel mitosis kemudian menjadi sel post mitotik immature dan selanjutnya menjadi sel yang mature. Sel post mitotik immature keberadaannya dapat ditemukan 1-7 hari setelah terlabelnya sel-sel yang membelah atau mitotik. Sedangkan sel post mitotik mature ditemukan 3 hari hingga 3 minggu setelah generasi sel.¹⁹

Sel post mitotik di girus dentatus akan berdiferensiasi menjadi sel neuronal yang mengalami perpanjangan akson menuju cornu ammonis 3 (CA3). Pada tikus, perpanjangan akson menuju CA3 terjadi sekitar 4-10 hari setelah mitosis.

Sehingga proses neurogenesis yaitu yang dimulai dari proliferasi sel hingga migrasi dan berdiferensiasi menjadi sel-sel neuronal di formasi hippocampus diperkirakan membutuhkan waktu lebih kurang 4 minggu.²⁰

Proliferasi sel atau neurogenesis yang terjadi pada hippocampus saat dewasa berperan dalam proses penyimpanan memori dan proses perbaikan neuronal akibat penyakit maupun kelukaan pada otak.¹⁶ Neurogenesis tersebut dapat dimodulasi oleh faktor fisiologi maupun patologis.¹⁵ Menurut Lehmann et al. (2005) proliferasi sel pada hippocampus dimediasi oleh transmitter, hormon, faktor pertumbuhan, faktor lingkungan, penyakit dan lain-lain. Diharapkan dengan adanya proses proliferasi sel akan mampu meningkatkan dan mengganti sel-sel yang rusak dengan yang baru untuk mempertahankan integritas antar neuron agar dapat menjalankan fungsinya sebagai jaringan komunikasi di otak.

Proliferasi Sel dan Kiel-67 (Ki-67)

Salah satu indikator yang dapat menilai proliferasi jaringan otak adalah Ki-67. Ki-67 adalah antibodi monoklonal IgG1 yang pertama kali ditemukan oleh Gerdes et al pada tahun 1983. Antigen ditemukan pertama kali pada tahun 1980-an di kota Kiel (sehingga disebut sebagai "Ki"). Antigen ini diperoleh dari tubuh tikus yang telah disuntik dengan antigen inti yang berasal dari cell line yang diturunkan dari Limfoma Hodgkin pada manusia. Angka 67 berasal dari nomor urut kloning ke 67 dari

96 piringan yang diberi label pada penelitian tersebut.²¹

Ki-67 dapat mengenali antigen inti yang ada pada sel yang sedang berproliferasi dan tidak ada pada sel yang dorman. Selama interfase, antigen Ki-67 dapat dideteksi secara eksklusif di dalam inti sel, sedangkan pada mitosis sebagian besar protein dipindahkan ke permukaan kromosom. Protein Ki-67 hadir selama semua fase aktif dari siklus sel (G1, S, G2, dan mitosis), tetapi tidak ada dalam sel beristirahat (diam) (G0).²² Ki-67 adalah penanda yang sangat baik untuk menentukan fraksi pertumbuhan dari populasi sel.

Ki-67 memiliki dua isoform dengan berat molekul 359 kD dan 320 kD. Gen ini terletak pada kromosom 10q25. Antibodi Ki-67 digunakan untuk mendeteksi proliferasi Ki-67. Pada saat mitosis, Ki-67 terletak pada permukaan kromatin yang terkondensasi dan setelah pembelahan sel, Ki-67 terletak pada nukleoplasma kemudian berakhir di nukleoli. Sel mengekspresi antigen ini selama fase aktif yakni G1,S,G2,M, namun tidak terekspresi pada fase istirahat (G0). Hal ini disajikan pada gambar 2.6. Ki-67 terekspresi selama fase akhir G1-M pada siklus sel dan mencapai puncaknya pada fase interfase G2-M. Waktu paruh Ki-67 berkisar 1-1,5 jam.²³

Mekanisme Stres dan Apoptosis Sel

Apoptosis adalah suatu bentuk kematian sel yang terprogram dimana terjadi perubahan morfologi sel, kondensasi kromatin, dan membran sel yang membentuk tonjolan-tonjolan. Kemudian,

sel tersebut akan mengalami fragmentasi yang membentuk pecahan-pecahan sel atau apoptotik bodies yang kemudian akan difagositosis oleh makrofag sebelum sel pecah sehingga terjadi kerusakan pada jaringan. Sel-sel yang mati dibuang dari jaringan melalui fagositosis.²⁴ Apoptosis juga terjadi sebagai mekanisme pertahanan ketika sel-sel dirusak oleh penyakit atau agen berbahaya.²⁵

Dalam regulasi sel peran apoptosis berlawanan dengan mitosis dan proliferasi sel. Diperkirakan bahwa untuk mempertahankan homeostasis dalam tubuh manusia dewasa, sekitar 10 miliar sel dibuat setiap hari hanya untuk menyeimbangkan sel yang mati oleh apoptosis. Dan jumlah itu dapat meningkat secara signifikan ketika ada peningkatan apoptosis selama perkembangan normal ataupun kondisi stress.²⁶

DIET KETOGENIK

Sebelum membahas diet ketogenik terlebih dahulu kita harus memahami tentang metabolisme energi yang terjadi di sel.

Metabolisme Energi

Proses Glikolisis

Tahap awal metabolisme konversi glukosa menjadi energi di dalam tubuh akan berlangsung secara anaerobik melalui proses yang dinamakan Glikolisis (Glycolysis). Glikolisis adalah untuk mengkonversi glukosa menjadi produk akhir berupa piruvat. Pada proses Glikolisis, 1 molekul glukosa yang memiliki 6 atom karbon pada rantainya ($C_6H_{12}O_6$) akan

terpecah menjadi produk akhir berupa 2 molekul piruvat (pyruvate) yang memiliki 3 atom karbon ($C_3H_3O_3$).³

Selain akan menghasilkan produk akhir berupa molekul piruvat, proses glikolisis ini juga akan menghasilkan molekul ATP serta molekul NADH (1 NADH 3 ATP). Molekul ATP yang terbentuk ini kemudian akan diekstrak oleh sel-sel tubuh sebagai komponen dasar sumber energi. Melalui proses glikolisis ini 4 buah molekul ATP & 2 buah molekul NADH (6 ATP) akan dihasilkan serta pada awal tahapan prosesnya akan mengkonsumsi 2 buah molekul ATP sehingga total 8 buah ATP akan dapat terbentuk.²⁷

Respirasi Selular

Tahap metabolisme energi berikutnya akan berlangsung pada kondisi aerobik dengan menggunakan bantuan oksigen (O_2). Bila oksigen tidak tersedia maka molekul piruvat hasil proses glikolisis Proses respirasi selular ini terbagi menjadi 3 tahap utama yaitu produksi Acetyl-CoA, proses oksidasi Acetyl-CoA dalam siklus asam sitrat (Citric-Acid Cycle) serta Rantai Transpor Elektron (Electron Transfer Chain/Oxidative Phosphorylation). Siklus asam sitrat merupakan pusat bagi seluruh aktivitas metabolisme tubuh. Siklus ini tidak hanya digunakan untuk memproses karbohidrat namun juga digunakan untuk memproses molekul lain seperti protein dan juga lemak.²⁹

Obesitas dan Diet Ketogenik

Obesitas merupakan suatu keadaan dengan adanya akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang dapat menimbulkan

risiko terhadap kesehatan. Risiko yang ditimbulkan dapat memengaruhi kondisi sel dalam tubuh, termasuk sel otak. Pola diet yang menjadi penyebab obesitas dapat menginduksi peningkatan kadar peroksiadasi lipid di hippocampus dan stress oksidatif. Ketosis terjadi akibat perubahan bahan bakar tubuh dari karbohidrat menjadi lemak.³ Oksidasi asam lemak yang tidak sempurna oleh hati menyebabkan akumulasi benda keton di dalam tubuh. Diet ketogenik mempertahankan tubuh dalam keadaan ketosis. Ketosis memiliki pengaruh yang signifikan dalam menekan rasa lapar.²⁹

Diet ketogenik memiliki beberapa alternatif, yaitu diet ketogenik berdasarkan jadwal makan (intermittent fasting) dan diet ketogenik berdasarkan jenis makanan. Diet intermittent fasting bertujuan untuk mencapai tahap ketosis dengan cepat apabila diakselerasi dengan tidak makan selama 18 jam, terakhir makan pukul 20.00.

Mengacu pada siklus sirkadian, dimana pagi hari adalah aktivitas puncak dari kortisol yang memicu insulin, maka diet ketogenik perlu menghindari sarapan karbohidrat dan gula dan mulai mengonsumsi makanan pada pukul 12.00. Pada diet ketogenik juga perlu mengatur waktu tidur tidak lebih dari pukul 22.00.

Kadar air tetap dijaga dengan mengonsumsi 1,5-2,5 liter perhari. Gula darah puasa ditarget mencapai < 80 mg/dL dan gula darah sewaktu < 90 mg/dL, dengan kadar keton : 1,5-3.³⁰

KETOGENESIS

Ketogenesis adalah proses metabolisme yang terjadi sebagai dampak dari diet ketogenik dimana terbentuknya badan keton sebagai energi alternative bagi tubuh.³¹ Terbentuknya badan keton bermula dari Asetil KoA yang terbentuk pada oksidasi asam lemak yang akan memasuki daur Krebs hanya jika pemecahan lemak dan karbohidrat berimbang.

Masuknya asetil KoA ke dalam daur asam sitrat tergantung pada tersedianya oksaloasetat untuk pembentukan sitrat. Tetapi konsentrasi oksaloasetat menurun jika karbohidrat tidak tersedia (misalnya keadaan berpuasa atau kekurangan makan). Pada puasa atau diabetes, oksaloasetat dipakai untuk membentuk glukosa dan dengan demikian tidak tersedia untuk kondensasi dengan asetil KoA. Pada keadaan ini asetil KoA dialihkan ke pembentukan asetoasetat dan D-3-hidroksibutirat dan aseton. Ketiganya dikenal sebagai badan keton. Kecepatan produksi badan keton meningkat pada kondisi kelaparan atau puasa.³³

DIET KETOGENIK DAN KAITANNYA DENGAN PROLIFERASI/STRES SEL

Energy Expenditure

Respon tubuh terhadap stres metabolik tergantung pada tingkat dan durasi stres. Stres menyebabkan rantai reaksi yang melibatkan hormon dan sistem saraf pusat yang mempengaruhi seluruh tubuh. Baik stres tersebut tanpa komplikasi (berkurangnya asupan makanan atau tingkat aktivitas) maupun bermacam-

macam (trauma atau penyakit), perubahan metabolik terjadi pada tubuh. Setelah jangka waktu tertentu tanpa makanan (puasa) atau interval asupan nutrisi di bawah kebutuhan metabolik, tubuh mampu mengekstraksi simpanan karbohidrat, lemak dan protein (dari otot dan organ-organ) untuk memenuhi permintaan energi.³⁴

Glikogen hati digunakan untuk menjaga tingkat glukosa darah normal untuk menyediakan energi untuk sel-sel. Meskipun tersedia, sumber energi ini terbatas dan simpanan glikogen biasanya habis setelah 8 sampai 12 jam puasa. Setelah 24 jam tanpa asupan energi (terutama karbohidrat), sumber utama glukosa berasal dari gluconeogenesis keton.³⁴

Beberapa sel tubuh, yaitu sel otak, menggunakan sebagian besar glukosa untuk energi. Selama fase awal kelaparan (sekitar 2 hingga 3 hari kelaparan), otak menggunakan glukosa yang diproduksi dari protein otot.³⁴ Pada hari kedua atau ketiga kelaparan, 75 gram protein otot dapat dikatabolisme tiap hari, tidak cukup untuk memenuhi seluruh kebutuhan energi otak. Pada titik ini, sumber energi lain menjadi lebih tersedia. Selama periode kelaparan ini, sekitar 60% dari energi tubuh disediakan oleh metabolisme lemak menjadi karbondioksida, 10% dari metabolisme asam lemak bebas menjadi badan keton dan 25% dari metabolisme badan keton.²⁸

Mekanisme Aksi Diet Ketogenik pada Proliferasi dan Stres Sel

Terdapat dua jenis sel yang mengandalkan sumber energi dari glukosa, yaitu sel otak dan sel darah merah. Meskipun sel otak mengandalkan glukosa sebagai sumber energi utama, namun sel otak mampu beradaptasi menggunakan asetoasetat dalam keadaan kelaparan dan diabetes. Pada kelaparan berkepanjangan, 75% bahan bakar yang diperlukan oleh otak didapat dari asetoasetat. Hal ini kemudian akan menghemat protein yang dimanfaatkan sebagai sumber energi. Otak sendiri dapat menyintesis badan keton (β -hydroxybutyrate dan acetoacetate AcAc) dalam astrosit, yang merupakan satu-satunya tipe sel di otak yang mampu mengoksidasi asam lemak (FA).⁸

Badan keton masuk ke dalam sel melalui monocarboxylate transporter (MCT). Kemudian, asetil-CoA dapat memasuki siklus TCA untuk menghasilkan ATP. Diet ketogenik menyebabkan penurunan ATP glikolitik dan peningkatan ATP di mitokondria. Tingginya kadar keton dan pembatasan asupan karbohidrat akhirnya dapat memodifikasi jalur integrasi nutrisi, jalur mTOR, yang terlibat dalam autofagi dan mitofagi terkait pembaruan mitokondria. Seperti diketahui, protein mTOR berperan dalam ketahanan sel, mengatur sintesis sel, *membrane traffic*, serta translasi dan degradasi protein. Pengaruh dari badan keton akhirnya memiliki potensi dan efek pada neurotransmisi, stres oksidatif, dan mekanisme inflamasi.²⁹

Pengaruh restriksi glukosa terhadap kondisi sel

Penelitian menganggap bahwa restriksi glukosa lah yang merupakan kunci atau inti dari diet ketogenik. Pada diet ketogenik, selain keadaan ketosis, sudah jelas bahwa pada saat ketonemia berkembang, terjadi juga penurunan kadar gula darah.

Pada tahun 2012, Hardiawan mengemukakan keadaan pada restriksi glukosa berbanding terbalik dengan keadaan hiperglikemia, dimana terdapat efek kerusakan jaringan yang bermula dari terbentuknya ROS oleh karena gangguan fungsi mitokondria. Sehingga keadaan restriksi glukosa pada pola diet yang tepat dapat mencegah penurunan fungsi mitokondria dan menekan stres sel dan kematian sel.²⁹

Peran asam lemak terhadap kondisi sel

Polyunsaturated fatty acid (PUFA) seperti: *docosahexanoic acid* (DHA), *arachidonic acid* (AA), atau *eicosapentanoic acid* (EPA) dipercaya memiliki pengaruh dalam fungsi kardiovaskular dan kesehatan. Pada miokard, PUFA menghambat channel sodium dan channel kalsium. Efek yang sama juga didapatkan pada jaringan neuron, misalnya DHA dan EPA dapat menghilangkan eksitabilitas neuron dan potensial listrik pada hipokampus.²⁹

Pada terapi diet ketogenik, didapatkan peningkatan kadar AA dan DHA dalam serum dan otak pasien. Pada penelitian lainnya PUFA juga dapat menginduksi ekspresi dan aktivitas uncoupling proteins (UCPs) untuk menghilangkan reactive oxygen species

(ROS), mengurangi disfungsi neuron, dan menginduksi efek neuroprotektif. PUFA juga dapat mengaktifasi PPAR α (*peroxisome proliferator-activated receptor α*) dan menginduksi up-regulasi transkripsi energi sehingga dapat meningkatkan cadangan energi, stabilisasi fungsi sinaps dan membatasi hipereksitabilitas.

Diet ketogenik dapat mengurangi edema otak, pelepasan sitokrom C, dan penurunan bax dan Bcl-2 apoptosis seluler, memperkuat AMPK yang dapat meregulasi sintesis sel sehingga menghambat glikolisis aerob. Akan tetapi pada penerapan diet ketogenik dalam jangka waktu lama dapat mengakibatkan timbulnya oksidatif mitokondria di otak. Efek ini akan bertambah berat pada pengidap diabetes yang sudah mengalami gangguan fungsi insulin dan pankreas. Kadar glukosa darah yang tinggi akan menyebabkan kadarnya di urin meningkat. Meningkatnya kadar glukosa urin akan menyebabkan volume urin bertambah sehingga cairan didalam tubuh akan berkurang sehingga menimbulkan gejala-gejala antara lain rasa haus dan mulut kering. Terjadinya dehidrasi dan sangat meningkatnya kadar keton membuat darah menjadi lebih asam (ketoasidosis).³⁵ Produksi badan keton yang berlebihan juga merupakan penyebab utama yang menyebabkan hiperketonemia yang tidak terkontrol. Hiperketonemia yang berlangsung selama puasa yang berkepanjangan cukup untuk menyebabkan peningkatan konsentrasi yang progresif, yang mengarah ke ketosis diabetes yang tidak terkontrol.

KESIMPULAN

Sel otak secara alami menandalkan glukosa sebagai sumber energi. Pada keadaan tertentu sumber glukosa akan digantikan oleh sumber alternatif seperti lemak dan protein. Otak adalah organ tubuh adalah organ. Diet ketogenik merupakan bentuk modifikasi pemanfaatan sumber energi alternatif selain glukosa. Penggunaan sumber energi alternatif tersebut tentu akan mempengaruhi kemampuan proliferasi sel otak dan ketahanan sel otak. Banyak literatur yang

telah membuktikan bahwa diet ketogenik dapat memberikan dampak positif terhadap kemampuan proliferasi dan ketahanan sel. Akan tetapi beberapa penelitian lainnya menunjukkan bahwa penggunaan diet ketogenik tanpa pengawasan ketat dan dalam jangka waktu lama justru dapat mengakibatkan pengaruh negatif terhadap proliferasi dan ketahanan sel otak.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. 2017. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Conway. 2004. Obesity as a disease: no lightweight matter. 2004 Aug;5(3):145-51.
3. Dashti., et al. Long Term Effects of Ketogenic Diet in Obese Subjects with High Cholesterol Level. 2004. *Molecular and Cellular Biochemistry* 286(1-2):1-9. [PubMed](#). DOI: 10.1007/s11010-005-9001-x
4. Montiel T, Pedraza-Chaverri J, Massieu L. 2008. Antioxidant capacity contributes to protection of ketone bodies against oxidative damage induced during hypoglycemic conditions. *Exp Neurol*. 211:85–96. [PubMed: 18339375]
5. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*. 2008;71(14):1057–64. doi: 10.1212/01.wnl.0000306313.89165.ef.
6. Gonzalez JA, Jensen LT, Fugger L & Burdakov D (2008). Metabolism-independent sugar sensing in central orexin neurons. *Diabetes* 57, 2569–2576.
7. Kunnecke B, Cerdan S, Seelig J (1993) Cerebral metabolism of [1, 2-¹³C₂]glucose and [U-¹³C₄]3-hydroxybutyrate in rat brain as detected by ¹³C NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 6(4): 264–277
8. Veyrat-Durebex, 2018 Jan 26;11:15. doi: 10.3389/fnmol.2018.00015
9. Davidson, T. L., S. L. Hargrave, S. E. Swithers, C. H. Sample, X. Fu, K. P. Kinzig, et al. 2013. Interrelationships among diet, obesity and hippocampal-dependent cognitive function. *Neuroscience* 253:110–122.
10. Balasse, Fery. 1989. Ketone body production and disposal: effects of fasting, diabetes, and exercise. *Diabetes Metab Rev*. 5(3):247-70.
11. Kosinski & Jornayvaz. 2017. Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients*
12. Milder. 2010. Modulation of oxidative stress and mitochondrial function by the ketogenic diet. *Epilepsy Res*. 2012 July ; 100(3): 295–303. doi:10.1016
13. Kunnecke B, Cerdan S, Seelig J (1993) Cerebral metabolism of [1, 2-¹³C₂]glucose and [U-¹³C₄]3-hydroxybutyrate in rat brain as detected by ¹³C NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 6(4): 264–277

14. Shalaby T. 2017. Ketogenic Diets and Cancer: Emerging Evidence. *ederal practitioner for the health care professionals of the VA, DoD, and PHS 34 (suppl 1):37S-42S*
15. Emsley, J.G., Mitchell, B.D., Kempermann, G.K., dan Macklis, J.D., 2005. Adult neurogenesis and repair of the adult CNS with neural progenitor, precursors, and stem cells. *Progress in Neurobiology,75:321-341.*
16. Lazarov, O., Mattson, M.P., Peterson, D.A., Pimplikar, S.W., dan van Praag, H., 2010. When neurogenesis encounter aging and disease. *Trends in Neurosciences, 13(12):569-579.*
17. Suh, H., Deng, W., dan Gage, F.H., 2009. Signaling in adult neurogenesis. *Annual Review of Cell and Developmental Biology, 25:253-275.*
18. Abrous, D.N., Koehl, M., dan Moal, M.L., 2005. Adult neurogenesis: from precursors to Network and physiology. *Physiological Reviews. 85:523-569.*
19. Kuhn, H.G., Dickinson-Anson, H., dan Gage, F.H., 1996. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *The Journal of Neuroscience, 16:2027-2033.*
20. Cameron, H.A., Woolley, C.S., McEwen, B.S., dan Gould, E., 1993. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience. 56:337-344.*
21. Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, P.M. 2010. Ki-67 in Breast Cancer: Prognostic and Predictive Potential. *Lancet Oncol 11: 174-183.*
22. Dabbs, D.J. 2014. *Techniques of Immunohistochemistry: Principles, Pitfalls, and Standardization. In: Diagnostic Immunohistochemistry, Theranostic and Genomic Applications 4th Ed. Elsevier- Saunders. p 1-38.*
23. Selim, A.G., Ashmawy, A.E., Gheida, S., Elnaby, N.A., Tatawy, R.E. 2009. Basal Cell Carcinoma: Possible Role of Some Proliferative and Apoptotic. Factors. *J Egypt Wom dermatol Soc, 6(1): 16-27.*
24. Alberts, B, Johnson, A, Lewis, J, Raff, M, Roberts, K, Walter, P. 2002, *Molecular Biology of the Cell. Garland Science.*
25. Norbury CJ, Hickson ID. Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001;41:367-401. [PubMed] [Google Scholar]*
26. Nijhawan D, Honarpour N, Wang X. Apoptosis in neural development and disease. *Annu Rev Neurosci. 2000;23:73-87.*
27. Quinlan PT, Halestrap AP. The mechanism of the hormonal activation of respiration in isolated hepatocytes and its importance in the regulation of gluconeogenesis. *Biochem J. 1986 Jun 15;236(3):789-800.*
28. Morland C., Henjum S., Iversen E. G., Skrede K. K., Hassel B. (2007). Evidence for a higher glycolytic than oxidative metabolic activity in white matter of rat brain. *Neurochem. Int. 50, 703-709. 10.1016/j.neuint.2007.01.003 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]*
29. Bough & Rho. 2007. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Pubmed Epilepsia. 2007 Jan;48(1):43-58. Epilepsia. 2007 Jan;48(1):43-58.*
30. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology. 2008;71(14):1057-64. doi: 10.1212/01.wnl.0000306313.89165.ef.*
31. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev. 1999 Nov-Dec;15(6):412-26.*
32. Jasper. 2012. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th edition.*

33. Foster DW, McGarry JD. The regulation of ketogenesis. *Ciba Found. Symp.* 1982;87:120-31.
34. Sherwood. 2002. *Human Physiology from cell to system*, Ebook.
35. Manninen AH. Metabolic effects of the very-low-carbohydrate diets: misunderstood “villains” of human metabolism. *J Int Soc Sports Nutr.* 2004 Dec 31;1(2):7-11. doi: 10.1186/1550-2783-1-2-7. PubMed PMID: 18500949; PubMed Central PMCID: PMC2129159.