

LITERATURE REVIEW: Pengaruh Diet Ketogenik terhadap Penurunan Kadar HbA1c Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 Overweight

Dwi Sarbini
Ida Rohmawati
Winda Wahyu Pratiwi

Universitas Muhammadiyah Surakarta
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Universitas Muhammadiyah Surakarta

Diabetes melitus tipe 2 memiliki ciri yang umum yaitu tingginya kadar glukosa darah dalam jangka waktu yang lama. Pemeriksaan kadar HbA1c dapat mengetahui rata-rata kadar glukosa darah individu dalam 3 bulan terakhir, karenanya penderita DM tipe 2 disarankan untuk menjagapola makan terutama dari sumber karbohidrat. Diet ketogenik merupakan diet dengan komposisi asupan karbohidrat yang sangat rendah (<50 g atau ~5%), protein yang cukup, dan tinggi lemak sesuai kebutuhan kalori. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji penelitian dari pengaruh diet ketogenik terhadap penurunan kadar HbA1c pada penderita DM tipe 2 dengan berat badan lebih. Penelitian ini merupakan kajian literatur dengan membahas 9 artikel uji eksperimental dari 3 database (PMC, Pubmed, dan ScienceDirect) yang terindeks Q1 atau Q2, dan terbit dari tahun 2012 hingga 2022. Kata kunci berdasarkan metode PICO yaitu diabetes melitus tipe 2, diet ketogenik, dan HbA1c. Delapan dari 9 artikel (88,8%) yang dikaji menunjukkan adanya perubahan yang signifikan pada diet ketogenik terhadap penurunan kadar HbA1c dibanding dengan diet lain dan perawatan DM tipe 2 standar. Dapat disimpulkan bahwa diet ketogenik memiliki efek yang signifikan terhadap penurunan kadar HbA1c pada penderita DM tipe 2.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit tidak menular yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah. Diabetes melitus (DM) umumnya dikategorikan dalam 4 tipe, yaitu DM tipe 1 yang terjadi karena kerusakan sel pankreas yang dapat terjadi karena autoimun, DM tipe 2 yang terjadi karena berkurangnya produksi insulin atau resistensi insulin oleh sel atau pun kombinasi keduanya, DM gestasional yang terjadi pada kondisi kehamilan, dan DM tipe spesifik yang berkaitan dengan penyebab lain seperti sindroma diabetes monogenik, penyakit eksorin pankreas, atau penggunaan obat/zat kimia (Soelistijo, 2021). Prevalensi DM di Indonesia sendiri menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, pada penduduk berusia 15 tahun ke atas berdasarkan pemeriksaan darah tahun 2013 sebesar 6,9% lalu naik menjadi 8,5% di tahun 2018 (RI, 2018). Diet ketogenik adalah diet yang merujuk pada konsumsi karbohidrat <50g/hari, protein yang cukup <1g/kg berat badan, dan tidak membatasi asupan lemak (Batch et al., 2020). Ahli lain menyebutkan diet ketogenik terdiri dari 75% energi dari lemak, 20% dari protein, dan 5% dari karbohidrat. Diet ketogenik berfokus pada penggunaan lemak sebagai sumber energi dari proses glukoneogenesis. Asam lemak hasil pemecahan lipid diaktifkan melalui beta oksidasi menjadi asetil-CoA yang kemudian dapat masuk ke dalam siklus kreb. Selain langsung menuju siklus kreb, asetil-CoA dapat dibuat menjadi beta-hidroksi butirat dan aseton atau yang disebut badan keton yang kemudian prosesnya disebut ketogenesis. Badan keton ini dapat diubah kembali menjadi asetil-CoA untuk dilanjutkan ke siklus kreb. Metabolisme lemak ini terjadi di mitokondria hati dan jaringan ekstra hepatic (Gropper, S and Smith, 2013). Penelitian oleh Kosasih, Sutadarma, dan Dewi (2020) mendapati adanya hubungan

antara asupan gula sederhana dan karbohidrat dengan kadar glukosa darah (Kosasih et al., 2020). Penelitian Yuniati (2017) menunjukkan adanya hubungan antara kecukupan karbohidrat dengan kadar glukosa darah namun tidak ada hubungan antara tingkat kecukupan lemak dengan kadar glukosa darah.

Kadar glukosa darah dapat diukur berdasarkan waktu pengukurannya salah satunya adalah pengukuran kadar HbA1c. HbA1c adalah tes untuk mengevaluasi kontrol kadar glukosa darah seseorang yang menggambarkan rata-rata kadar glukosa darah seseorang dalam waktu 90 hari (Eyth, E and Naik, 2022). Semakin tinggi angka persen kadar HbA1c, artinya semakin tinggi pula kadar glukosa darah dalam 90 hari terakhir. Seseorang yang memiliki kadar HbA1c melebihi 6,5% didiagnosa dengan DM tipe 2, oleh karena itu pasien DM tipe 2 baiknya mengontrol kadar HbA1c kurang dari 6,5%. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh diet ketogenik terhadap penurunan kadar HbA1c pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Penelitian menunjukkan tidak adanya pengaruh yang signifikan dari diet ketogenik terhadap kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2 (Kalayjian & Westman, 2022). Selain itu, diet ketogenik memiliki efek samping seperti defisiensi piruvat karboksilase, gangguan metabolisme lemak, dan penderita gangguan oksidasi asam lemak (Irawan, 2018), dehidrasi, diselektrolitemia, hipovitamin, gangguan massa tulang, penurunan sekresi asam urat, pembentukan batu ginjal, konstipasi (Dashti et al., 2021), kenaikan kolesterol LDL, peningkatan risiko gagal ginjal kronis, penyakit kardiovaskuler, kanker, hingga Alzheimer (Crosby et al., 2021).

Pengetahuan tentang diet dapat mengontrol kadar glikemik (Rosyid et al., 2018) dan pola hidup sehat dapat menghindari radikal bebas serta diet dengan mengonsumsi makanan yang mengandung banyak antioksidan dapat mengurangi resiko penyakit degeneratif (Sutrisna, 2013). Makanan dapat memberikan dampak yang nyata pada tubuh secara langsung dan tidak langsung sebagai contoh, konsumsi teh dengan gula dapat langsung meningkatkan kadar glukosa darah dan jika individu dengan DM tipe 2 mengonsumsi gula yang tinggi terjadi terus menerus, kadar glukosa darah akan tidak terkontrol dan berada pada angka yang tinggi dan dapat menimbulkan komplikasi lain. Dukungan keluarga juga memberikan dampak pada status indeks glikemik penderita DM Tipe 2 (Rosyid et al., 2018). Membatasi konsumsi karbohidrat sebanyak <30 g/hari dalam waktu 90 hari, pasien DM tipe 2 mengalami penurunan kadar HbA1c menjadi 5,6% yang termasuk kategori normal (Walton et al., 2019). Diet ketogenik memiliki efek yang baik dalam kontrol kadar glukosa darah, namun penelitian lain menunjukkan diet ketogenik meningkatkan kadar trigliserida, kadar LDL, serta meningkatkan kadar keton dalam darah pada subjek eksperimen tikus wistar jantan. Berdasarkan latar belakang ini, peneliti tertarik untuk menganalisa dengan pendekatan literature review berjudul pengaruh diet ketogenik terhadap penurunan kadar HbA1c pasien diabetes melitus tipe 2. Manfaat dari penelitian ini untuk menambah pengetahuan dalam bidang gizi klinis dan memberikan variasi alternatif diet yang dapat membantu menjaga kadar glukosa darah.

METODE

Sumber data penelitian adalah artikel internasional yang diakses melalui database PubMed, PMC dan ScienceDirect yang terindeks scopus Q1 atau Q2 dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2012-2022). Pencarian data artikel menggunakan metode PICO dengan P (problem) adalah diabetes mellitus tipe 2, I (Intervention) adalah diet ketogenik dan O (Outcome) adalah HbA1c. Pencarian artikel dengan menggunakan kata kunci didapatkan total 27 artikel melalui PubMed, 587 artikel melalui PMC, dan 259 artikel melalui ScienceDirect. Pencarian pada PubMed kemudian disaring berdasarkan 10 tahun terakhir dan full text didapatkan 18 artikel. Pencarian disaring kembali berdasarkan tipe artikel clinical trial didapatkan hasil 5 artikel. Artikel kemudian diidentifikasi manual berdasarkan kecocokan judul dan metode penelitian (asupan karbohidrat <50 g atau ~5%) dan didapatkan hasil akhir pencarian di PubMed sebanyak 3 artikel. Pencarian pada PMC dilanjutkan dengan filter 10 tahun terakhir dengan hasil 559 artikel kemudian disaring kembali berdasarkan tipe artikel open access sebanyak 482 artikel. Artikel diidentifikasi manual berdasarkan kecocokan judul dan metode penelitian dan didapatkan hasil 5 artikel pada PMC.

Pencarian artikel dilanjutkan pada database ScienceDirect dengan filter 10 tahun terakhir dengan hasil 234 artikel. Artikel disaring kembali berdasarkan tipe artikel yaitu research articles sebanyak 66. Artikel diidentifikasi manual berdasarkan kecocokan judul dan metode penelitian dan didapatkan 1 artikel sehingga total artikel yang akan dikaji adalah 9 artikel.

HASIL

Karakteristik artikel

Artikel yang dikaji adalah penelitian dengan metode eksperimental. Total 9 artikel yang dikaji, 5 diantaranya menggunakan desain uji paralel 2 kelompok, 3 artikel berbentuk one group pretest-posttest, dan 1 artikel dengan desain uji crossover. Subjek yang diteliti merupakan individu yang telah didiagnosa diabetes melitus tipe 2 di 4 negara yaitu Spanyol, Kanada, Amerika Serikat, dan Cina. Total subjek yang diteliti dalam artikel yang dikaji mulai dari 8 hingga 349 peserta. Subjek didapatkan dengan menggunakan teknik sampling consecutive sampling, sebanyak 8 artikel, dan cluster sampling, sebanyak 1 artikel. Consecutive sampling merupakan teknik sampling non-probabilitas dimana subjek yang datang berurutan dan memenuhi syarat akan dimasukkan dalam penelitian hingga memenuhi besar sampel. Consecutive sampling merupakan teknik yang non-probability yang banyak digunakan dalam penelitian klinis sedangkan cluster sampling adalah teknik sampling dimana subjek dipilih acak dari kelompok individu dalam populasi alami. (Sastroasmoro, S. dan Ismail, 2014)

Karakteristik Jenis Kelamin

Karakteristik jenis kelamin subjek, 6 artikel (66,6%) memiliki subjek dengan mayoritas perempuan, 1 artikel (11,1%) dengan mayoritas laki-laki, dan 2 artikel (22,2%) tidak mencantumkan persentase jenis kelamin subjek. Terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kejadian diabetes melitus ($p < 0,001$; $p = 0,000$) (Nordström et al., 2016; Usman et al., 2020), namun penelitian lain menyatakan tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dengan kejadian diabetes melitus ($p = 0,331$) (Komariah & Rahayu, 2020).

Karakteristik Usia

Kriteria usia subjek yang diuji dalam artikel dimulai dari 18 tahun sebanyak 55,5% (5 artikel), dimulai dari 30 tahun sebanyak 22,2% (2 artikel), dan dimulai dari 21 tahun sebanyak 22,2% (2 artikel). Penurunan fisiologi tubuh salah satunya yaitu mulai menurunnya sensitifitas sel terhadap hormon insulin yang berfungsi memasukkan glukosa ke dalam sel. Hal ini mengakibatkan kenaikan kadar glukosa darah pada individu. Beberapa penelitian menyebutkan usia memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian diabetes melitus (Dafriani et al., 2017). Penelitian lain juga menunjukkan usia memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian DM tipe 2 dengan kelompok usia paling banyak 45-49 tahun (Tjekyan, 2014) dan umur 45 tahun ke atas berisiko mengalami DM tipe 2 sebesar 18,143 kali ($p = 0,000$) (Gunawan & Rahmawati, 2021).

Karakteristik menurut Indeks Massa Tubuh

Subjek yang masuk dalam inklusi eksperimen memiliki indeks massa tubuh (IMT) > 25 kg/m². Sebanyak 66,6% artikel (enam artikel) memiliki rata-rata IMT sekitar 30 kg/m², 22,2% (dua artikel) memiliki rata-rata IMT sekitar 20 kg/m², dan 11,1% (satu artikel) dengan rata-rata IMT 40,8 kg/m². Penelitian menyebutkan prediabetes dan diabetes lebih banyak dialami oleh individu yang memiliki berat badan lebih dan obesitas dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki berat badan lebih (Gupta & Bansal, 2020). Penelitian lain menyebutkan bahwa kategori IMT overweight berisiko terdiagnosa DM tipe 2 sebesar 1,5 kali, obesitas I sebesar 2,5 kali, dan obesitas II sebesar 3,6 kali (Ganz et al., 2014).

Karakteristik kadar glukosa darah puasa

Kadar glukosa darah puasa subjek diperiksa sebelum pemberian intervensi atau saat baseline. Sebanyak 77,7% (7 artikel) memiliki rata-rata kadar glukosa puasa yang termasuk kategori diabetes, 11,1% (1 artikel) memiliki rata-rata kadar glukosa puasa yang termasuk kategori prediabetes, dan 11,1% (1 artikel) tidak mencantumkan hasil kadar glukosa puasa subjek. Rata-rata kadar glukosa puasa subjek seluruh artikel yang dikaji adalah 164,23 mg/dL yang termasuk kategori diabetes. Kadar glukosa puasa sebagai salah satu indikator penegakkan diagnosa diabetes melitus, juga untuk mengetahui besarnya kadar glukosa darah seseorang. ADA menetapkan diagnosa diabetes melitus dengan pemeriksaan kadar glukosa puasa adalah 100 mg/dL untuk individu normal, 100-125 mg/dL termasuk prediabetes, dan >126 mg/dL termasuk kategori diabetes (Association, n.d.).

PEMBAHASAN

Intervensi Diet Ketogenik

Metode uji eksperimental pada tiap artikel berbeda-beda, namun memiliki kesamaan yaitu pada diet ketogenik dengan konsumsi karbohidrat <50gram, konsumsi protein sesuai kebutuhan, dan konsumsi lemak yang lebih banyak. Beberapa artikel memakai diet lain sebagai pembandingan, asuhan perawatan standar, dan membandingkan hasil baseline dengan hasil setelah intervensi. Berikut adalah metode intervensi diet yang digunakan dalam artikel yang dikaji pada Tabel 1.

No.	Referensi	Jumlah sampel (n)	Lokasi	Desain uji	Waktu intervensi	Diet Ketogenik	Intervensi Lain
1.	(Saslow et al., 2017)	34	San Fransisco, California	Uji paralel 2 kelompok	12 bulan	Very low-carbohydrate ketogenic diet (LCK): karbohidrat 20-50 g/hari	Moderate-carbohydrate calorie-restricted low-fat (MCCR): mengurangi konsumsi kalori sebanyak 500 kkal per hari, konsumsi karbohidrat 45-50% kalori, mengurangi konsumsi lemak
2.	(Goday et al., 2016)	89	Spain	Uji paralel 2 kelompok	4 bulan	Very low-calorie diet (VLCD): terdiri dari tiga tahap. Tahap 1, aktif (fase ketogenik), mengkonsumsi total kalori 600-800 kkal/hari, karbohidrat <50 g/ hari, lemak 10g/hari, protein dengan nilai biologis tinggi 0,8-1,2 g/kg BBI.tahap 2,	Low-calorie diet (LD): energi 500-1000 kkal, karbohidrat 45-60%, protein, <30% lemak



						stabilisasi metabolik, diet rendah kalori dengan program edukasi untuk pemeliharaan diet jangka panjang. Tahap 3, pemeliharaan, konsumsi karbohidrat, protein, dan lemak seimbang dengan total kalori 1500-2250 kkal/hari	
3.	(Durrer et al., 2021)	138	British Columbia, Kanada	Uji paralel 2 kelompok	12 minggu	Pharmacist-led therapeutic carbohydrate restriction (Pharm-TCR): energi 850-1100 kkal, karbohidrat <50 g, protein 110-120 g, lemak 35-45 g, serta kunjungan klinik dan monitoring medikasi	Treatment-as-usual (TAU): pemberian obat standar, saran, serta pamflet pedoman praktik klinik diabetes Kanada 2013
4.	(Athinarayanan et al., 2019)	349	Lafayette, Indiana, AS	Uji paralel 2 kelompok	2 tahun	Continous Care Intervention (CCI): karbohidrat <30 g/hari, protein 1,5 g/kg BBI	Usual Care (UC): perawatan dari dokter dan endokrinologis serta dietisien berdasarkan rekomendasi manajemen diabetes dari American Diabetes Association (ADA)
5.	(Walton et al., 2019)	11	Provo/Orem, Utah, AS	Uji one group pretest-posttest	90 hari	Low-carbohydrate diet: karbohidrat 5%, protein 20-25%, lemak 70-75%	-
6.	(S. Li et al., 2022)	53	Putian, Provinsi Fujian, RRC	Uji paralel 2 kelompok	12 minggu	Ketogenic Diet (KD): energi 1500 kkal, karbohidrat 30-50 g, protein 60 g,	Diabetic Diet (DD): energi 1500 kkal, karbohidrat 250-280 g, protein 60 g,

						lemak 130g	lemak 20 g
7.	(F. Li et al., 2022)	8	Beijing, Cina	Uji one group pretest-posttest	3 bulan	Ketogenic Diet: membatasi karbohidrat 20-30 g/hari	-
8.	(Kalayjian & Westman, 2022)	40	San Francisco Bay,	Uji crossover	Fase 1 dilakukan selama 12 minggu kemudian diswitch untuk fase 2 selama 12 minggu, lalu dilakukan follow-up selama 12 minggu	Well-Formulated Ketogenic Diet (WFKD): karbohidrat 20-50 g/hari, protein 1,5 g/kg BBI/hari, dan lemak sesuai kebutuhan kalori, >3 porsi sayuran tanpa zat tepung per hari, konsumsi cairan dan mineral (natrium 3-5 g/hari, kalium 3-4g/hari) yang adekuat. Tidak mengonsumsi kacang-kacangan, buah-buahan kecuali jenis beri, semua biji-bijian, dan semua gula.	Mediterranean-Plus Diet (MedPlus): konsumsi sayuran, biji-bijian, buah, kacang-kacangan, ikan sebagai protein hewani utaman, dan minyak zaitun sebagai lemak utama. Menghindari gula tambahan dan gula halus
9.	(McKenzie et al., 2017)	238	California Indiana, AS	Uji one group pretest-posttest	10 minggu	Ketogenic Diet: karbohidrat <30 g/hari, protein 1,5 g/kg BBI/ hari, 3-5 porsi sayur tanpa zat tepung, konsumsi mineral dan cairan yang adekuat	-

Table 1. *Intervensi Diet Ketogenik*

Dari seluruh artikel, rata-rata komposisi diet ketogenik yang digunakan adalah 20-50 g karbohidrat per hari, protein 0,8-1,5 g/kg BBI/hari, dan lemak 25%-53%. Tidak mengonsumsi sayuran dan buah yang mengandung zat tepung, disarankan mengonsumsi bahan makanan seperti minyak zaitun, daging, telur, mentega, ikan salmon, ikan sarden, alpukat, konsumsi cukup air, dan disarankan mengonsumsi multivitamin dan mineral.

Pengaruh Diet Ketogenik terhadap Penurunan kadar HbA1c pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

Kadar HbA1c subjek diperiksa sebelum diberi intervensi (baseline) dan setelah intervensi (outcome) kemudian dibandingkan untuk melihat signifikansi perubahan kadar HbA1c terhadap

intervensi diet ketogenik yang diberikan. Berikut adalah hasil kadar HbA1c baseline dan outcome dari artikel-artikel yang dikaji pada Tabel 2.

No.	Referensi	Total sampel	Lokasi	Kadar HbA1c (%)		Selisih perbedaan (%)	p value	SD
				Baseline	Akhir			
1.	Saslow et. al. (2017)	34	San Fransisco, California	LCK: 6,6	LCK: 6,1	-0,5	0,007	-
				MCCR: 6,9	MCCR: 6,7	-0,2		
2.	Goday, et. al. (2016)	89	Spanyol	VLCK: 6,9	VLCK: 6,0	-0,9	<0,0001	0,7
				LC: 6,8	LC: 6,4	-0,4	0,1453	0,8
3.	Durrer et. al. (2021)	138	British Columbia, Kanada	PharmTCR: 7,9	PharmTCR: 6,4	-1,5	<0,0001	1,5
				TAU: 7,8	TAU: 7,8	0		1,4
4.	Athinarayan et. al. (2019)	349	Lafayette, Indiana, AS	CCI: 7,7	CCI: 6,7	-1,0	1,8 x 10 ⁻¹⁷	1,5
				UC: 7,5	UC: 7,9	+0,4	0,02	1,8
5.	Walton et. al (2019)	11	Provo/Orem, Utah, AS	8,9	5,6	-3,3	<0,0001	0,3
6.	Li Sumei et. al. (2022)	53	Putian, Provinsi Fujian, RRC	KD: 8,74	KD: 7,82	-0,92	0,000	-
				DD:8,69	DD: 8,42	-0,27		
7.	Li Fang et. al. 2022)	8	Beijing, Cina	10,5	5,99	-4,51	0,001	-
8.	Gardner et al. (2022)	40	San Francisco Bay, California	WFKD-MedPlus: 6,28	Fase 1: 5,63	-0,65	0,95	0,23
					Fase 2: 5,72	-0,56		
				MedPlus-WFKD: 6,12	Fase 1: 5,81	-0,31		
					Fase 2: 5,71	-0,41		
9.	McKenzie et. al. (2017)	238	Indiana, AS	7,6	6,5	-1,1	<0,001	1,1

Table 2. Pengaruh Diet Ketogenik terhadap Penurunan Kadar HbA1c pasien DMT2

Keterangan: LCK= very low-carbohydrate ketogenic diet, MCCR= moderate-carbohydrate, calorie-restricted, low-fat diet, VLCK= very low-calorie diet, LC= low-calorie diet, Pharm-TCR= Pharmacist-led therapeutic carbohydrate restriction, TAU= Treatment-as-Usual, CCI= continuous care intervention, UC= usual care, KD= Ketogenic Diet, DD= Diabetic Diet, WFKD= Well Formulated Ketogenic Diet, MedPlus= Mediterranean-Plus Diet

Kondisi khas dari diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) yaitu adalah hiperglikemi akibat dari resistensi insulin pada sel jaringan dan atau defisiensi sekresi insulin pada sel beta pankreas. Keadaan ini biasanya terjadi menahun dan menjadi penyakit kronis inflamasi (Hameed et al., 2015). Salah satu penegak diagnosa diabetes melitus adalah pemeriksaan kadar HbA1c dengan hasil $\geq 6,5\%$. ADA juga merekomendasikan target kadar glikemik HbA1c $< 7,0\%$ atau 53mmol/mol untuk pasien diabetes dewasa. Pemeriksaan HbA1c memiliki kelebihan yaitu pasien tidak diharuskan berpuasa sebelum menjalani tes (Association, n.d.).

Berdasarkan Tabel 2. terdapat 8 dari 9 artikel (88,8%) yang menyatakan pengaruh diet ketogenik terhadap kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2 yang signifikan ($p = < 0,05$) dan sebanyak 6 artikel diantaranya (66,6%) memiliki hasil p value yang sangat signifikan ($p = < 0,0001$). Sejalan dengan ini, penelitian serupa menyatakan intervensi diet ketogenik menurunkan kadar HbA1c sebanyak 1,07% (95% CI: -1,37 s/d -0,78) (Yuan et al., 2020). Penelitian meta-analisis lain pada uji klinis menyatakan diet ketogenik unggul untuk kontrol glikemik dengan hasil yang cukup signifikan untuk direkomendasikan sebagai perawatan tambahan untuk DM tipe 2 (Alarim et al., 2020).

Pada Tabel 2, terdapat 1 artikel (11,1%) dengan hasil pengaruh diet ketogenik terhadap kadar

HbA1c pasien DM tipe 2 yang tidak signifikan ($p= 0,95$). Artikel penelitian tersebut merupakan penelitian dengan model crossover selama total 36 minggu. Pada penelitian di antara fase 1 dan fase 2 tidak diberikan waktu atau periode wash out dikarenakan kendala saat pandemi covid-19. Urutan penelitian yang dilakukan yaitu 12 minggu untuk fase 1, dilanjutkan 12 minggu untuk fase 2, dan dilakukan follow-up selama 12 minggu. Hasil kadar HbA1c mengalami penurunan jika dibandingkan dengan baseline, namun hasil kadar HbA1c antar fase tidak berbeda jauh. Hal ini dapat dipengaruhi oleh desain uji yang memiliki beberapa hal penting yang harus diperhatikan (Kalayjian & Westman, 2022). Menurut Sastroasmoro dan Ismael (2014), desain uji crossover memiliki beberapa hal yang perlu diperhatikan yaitu 1) efek dari intervensi pertama yang belum hilang ketika intervensi kedua dilakukan (carry over), 2) kemungkinan perubahan tingkat keparahan penyakit atau lingkungan selama penelitian dilakukan (order effect), 3) periode wash out yaitu waktu di antara intervensi untuk menghilangkan efek dari intervensi pertama sebelum intervensi kedua dimulai.

Meskipun diet ketogenik dapat menurunkan kadar HbA1c, beberapa penelitian lain menyatakan adanya efek samping dari diet ketogenik. Terdapat efek negatif dari diet ketogenik adalah dehidrasi, diselektrolitemia, dan hipovitaminosis, gangguan massa tulang dalam jangka pendek, penurunan ekskresi asam urat, pembentukan batu ginjal, dan konstipasi (Dashti et al., 2021). Dalam artikel menyebutkan diet sangat rendah karbohidrat berhubungan dengan kenaikan kolesterol LDL (Low-density lipoprotein), berhubungan dengan peningkatan risiko gagal ginjal kronis, penyakit kardiovaskuler, kanker, diabetes, hingga Alzheimer dikarenakan komposisi bahan makanan diet yang berupa daging merah, daging olahan, dan lemak jenuh serta berkurangnya konsumsi buah, sayur, biji-bijian dan kacang-kacangan (Crosby et al., 2021).

Mengontrol glukosa darah harus dengan cermat dilakukan oleh pasien penderita DM tipe 2 dengan melakukan perilaku hidup sehat, mulai dari mengatur pola makan, penggunaan obat antihiperqlikemi, berolahraga, memantau glukosa darah mandiri, hingga melakukan perawatan kaki berkala (Soelistijo, 2021). Mengatur pola makan merupakan sebuah keharusan bagi pasien penderita DM tipe 2 untuk menjaga kadar glukosa darah, salah satu cara untuk mengatur pola makan adalah dengan mengikuti diet yang cocok untuk penderita diabetes. Diet ketogenik yang berfokus pada konsumsi sedikit karbohidrat (<50gram atau ~5%), konsumsi protein yang adekuat, dan konsumsi lemak sesuai kebutuhan kalori (Batch et al., 2020) dengan demikian dapat membantu penderita diabetes mengontrol kadar glukosa darah dengan mengurangi karbohidrat atau glukosa sebagai sumber energi dan menggantinya dengan lemak.

PERNYATAAN

Kontribusi Setiap Penulis

Conceptualization	:	Ida Rohmawati, Dwi Sarbini
Data curation	:	Ida Rohmawati
Formal Analysis	:	Ida Rohmawati, Dwi Sarbini
Funding Acquisition	:	Ida Rohmawati, Dwi Sarbini
Investigation	:	Ida Rohmawati, Dwi Sarbini
Methodology	:	Ida Rohmawati, Dwi Sarbini
Project administration	:	Dwi Sarbini
Resources	:	Ida Rohmawati, Dwi Sarbini
Software	:	-
Supervision	:	Ida Rohmawati
Validation	:	Dwi Sarbini
Visusalization	:	-
Writing - original draft	:	Ida Rohmawati,
Writing - review & editing	:	Winda Wahyu Pratiwi

Table 3.

DAFTAR PUSTAKA

- Mathieu, D., Marroni, A., & Kot, J. (2017). Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving and hyperbaric medicine*, 47(1), 24-32. doi:10.28920/dhm47.1.24-32.
- Mortensen, C. R. (2008). Hyperbaric oxygen therapy. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 19(5-6), 333-337.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84. *functional imaging*, 23(5), 237-246.
- Zhou, Q., Huang, G., Yu, X., & Xu, W. (2018). A Novel Approach to Estimate ROS Origination by Hyperbaric Oxygen Exposure, Targeted Probes and Specific Inhibitors. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 47(5), 1800-1808. doi:10.1159/000491061
- Alarim, R. A., Alasmre, F. A., Alotaibi, H. A., Alshehri, M. A., & Hussain, S. A. (2020). Effects of the Ketogenic Diet on Glycemic Control in Diabetic Patients: Meta-Analysis of Clinical Trials. *Cureus*, 12(10), 6-13. <https://doi.org/10.7759/cureus.10796>
- Association, A. D. (n.d.). Diabetic A1C. <https://diabetes.org/diabetes/a1c>
- Athinarayanan, S. J., Adams, R. N., Hallberg, S. J., McKenzie, A. L., Bhanpuri, N. H., Campbell, W. W., Volek, J. S., Phinney, S. D., & McCarter, J. P. (2019). Long-term effects of a novel continuous remote care intervention including nutritional ketosis for the management of type 2 diabetes: A 2-year nonrandomized clinical trial. *Frontiers in Endocrinology*, 10(JUN). <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00348>
- Batch, J. T., Lamsal, S. P., Adkins, M., Sultan, S., & Ramirez, M. N. (2020). Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article. *Cureus*, 12(8), 8-15. <https://doi.org/10.7759/cureus.9639>
- Crosby, L., Davis, B., Joshi, S., Jardine, M., Paul, J., Neola, M., & Barnard, N. D. (2021). Ketogenic Diets and Chronic Disease: Weighing the Benefits Against the Risks. *Frontiers in Nutrition*, 8(July), 1-11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.702802>
- Dafriani, P., Tinggi, S., Kesehatan, I., Saintika, S., & Lubuk Bayu, J. (2017). Hubungan Pola Makan dan. *NERS: Jurnal Keperawatan*, 13(2), 70.
- Dashti, H. M., Mathew, T. C., & Al-Zaid, N. S. (2021). Efficacy of low-carbohydrate ketogenic diet in the treatment of type 2 diabetes. *Medical Principles and Practice*, 30(3), 223-235. <https://doi.org/10.1159/000512142>
- Durrer, C., McKelvey, S., Singer, J., Batterham, A. M., Johnson, J. D., Gudmundson, K., Wortman, J., & Little, J. P. (2021). A randomized controlled trial of pharmacist-led therapeutic carbohydrate and energy restriction in type 2 diabetes. *Nature Communications*, 12(1), 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25667-4>
- Eyth, E and Naik, R. (2022). Hemoglobin A1C. Stat Pearls Publishing.
- Ganz, M. L., Wintfeld, N., Li, Q., Alas, V., Langer, J., & Hammer, M. (2014). The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: A case-control study nested in an electronic health

records system in the United States. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 6(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-6-50>

Goday, A., Bellido, D., Sajoux, I., Crujeiras, A. B., Burguera, B., García-Luna, P. P., Oleaga, A., Moreno, B., & Casanueva, F. F. (2016). Short-Term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition and Diabetes*, 6(9), e230. <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.36>

Gropper, S and Smith, J. L. (2013). *Advanced Nutrition and Human Metabolism Sixth Edition*. Yolanda Cossio.

Gunawan, S., & Rahmawati, R. (2021). Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Hipertensi dengan Kejadian Diabetes Mellitus Tipe 2 di Puskesmas Tugu Kecamatan Cimanggis Kota Depok Tahun 2019. *ARKESMAS (Arsip Kesehatan Masyarakat)*, 6(1), 15-22. <https://doi.org/10.22236/arkesmas.v6i1.5829>

Gupta, S., & Bansal, S. (2020). Does a rise in BMI cause an increased risk of diabetes?: Evidence from India. *PLoS ONE*, 15(4), 1-20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229716>

Hameed, I., Masoodi, S. R., Mir, S. A., Nabi, M., Ghazanfar, K., & Ganai, B. A. (2015). Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World Journal of Diabetes*, 6(4), 598. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i4.598>

Irawan, R. (2018). *Diet Ketogenik pada Anak Penderita Epilepsi dan Sindroma Epilepsi (Vol. 1)*.

Kalayjian, T., & Westman, E. C. (2022). Re: Effect of a ketogenic diet versus Mediterranean diet on glycated hemoglobin in individuals with prediabetes and type 2 diabetes mellitus: the interventional Keto-Med randomized crossover trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 116(4), 1184. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac202>

Komariah, & Rahayu, S. (2020). Dengan Kadar Gula Darah Puasa Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Di Klinik Pratama Rawat Jalan. *Jurnal Kesehatan Kusuma Husada*, 11(1), 41-50. <http://jurnal.ukh.ac.id/index.php/JK/article/view/412/320>

Kosasih, A. M., Sutadarma, I. W. G., & Dewi, N. N. A. (2020). Hubungan asupan gula sederhana terhadap kadar glukosa darah pada pasien diabetes mellitus tipe II. *Intisari Sains Medis*, 11(3), 973-977. <https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.676>

Li, F., Shen, Y., Chen, Q., Li, X., Yang, H., Zhang, C., Lin, J., Du, Z., Jiang, C., Yang, C., Yu, D., & Qin, P. (2022). Therapeutic effect of ketogenic diet treatment on type 2 diabetes. *Journal of Future Foods*, 2(2), 177-183. <https://doi.org/10.1016/j.jfutfo.2022.03.004>

Li, S., Lin, G., Chen, J., Chen, Z., Xu, F., Zhu, F., Zhang, J., & Yuan, S. (2022). The effect of periodic ketogenic diet on newly diagnosed overweight or obese patients with type 2 diabetes. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1), 4-9. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00947-2>

McKenzie, A. L., Hallberg, S. J., Creighton, B. C., Volk, B. M., Link, T. M., Abner, M. K., Glon, R. M., McCarter, J. P., Volek, J. S., & Phinney, S. D. (2017). A novel intervention including individualized nutritional recommendations reduces hemoglobin A1c level, medication use, and weight in type 2 diabetes. *JMIR Diabetes*, 2(1), 1-14. <https://doi.org/10.2196/diabetes.6981>

Nordström, A., Hadrévi, J., Olsson, T., Franks, P. W., & Nordström, P. (2016). Higher prevalence of type 2 diabetes in men than in women is associated with differences in visceral fat mass. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(10), 3740-3746. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1915>



RI, K. K. (2018). Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). Kemenkes R1.

Rosyid, F. N., Supratman, Prasetyo, T. A., Astutik, D. D., Nurseto, K. B., & Widyaningtyas, U. H. (2018). The Relationship Between Dietary Knowledge and Glycemic Control in Patient with Diabetes Type 2: A Community-Based, Cross-Sectional Study. *Advanced Science Letters*, 23(12), 12532-12535. <https://doi.org/10.1166/asl.2017.10810>

Saslow, L. R., Daubenmier, J. J., Moskowitz, J. T., Kim, S., Murphy, E. J., Phinney, S. D., Ploutz-Snyder, R., Goldman, V., Cox, R. M., Mason, A. E., Moran, P., & Hecht, F. M. (2017). Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutrition and Diabetes*, 7(12). <https://doi.org/10.1038/s41387-017-0006-9>

Sastroasmoro, S. dan Ismail, S. (2014). *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Sagung seto.

Soelistijo, S. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. *Global Initiative for Asthma*, 46. www.ginasthma.org.

Sutrisna, E. (2013). *Penyakit Degeneratif*.

Tjekyan, R. M. S. (2014). Angka Kejadian dan Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe 2. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, 46(2), 85-94.

Usman, J., Rahman, D., & Sulaiman, N. (2020). Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Diabetes Mellitus pada Pasien di RSUD Haji Makassar. *Jurnal Komunitas Kesehatan Masyarakat*, 2, 16-22.

Walton, C. M., Perry, K., Hart, R. H., Berry, S. L., & Bikman, B. T. (2019). Improvement in Glycemic and Lipid Profiles in Type 2 Diabetics with a 90-Day Ketogenic Diet. *Journal of Diabetes Research*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8681959>

Yuan, X., Wang, J., Yang, S., Gao, M., Cao, L., Li, X., Hong, D., Tian, S., & Sun, C. (2020). Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition and Diabetes*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41387-020-00142->