

DAMPAK β -HIDROKSIBUTIRAT (BHB) PADA TUBUH MANUSIA: TINJAUAN TENTANG BADAN KETON, SUMBER, METABOLISME, MANFAAT KESEHATAN, DAN KERUGIAN POTENSIAL

Muhammad Raka Tresna¹, Hadi Sudarjat²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang, Jawa Barat 41361

e-mail author : sudarjathadi@gmail.com

Abstract

Ketone bodies are small lipid-derived molecules that have a function as a circulating energy source for tissues when in glucose deficiency conditions. When glucose in glycogen stores is largely depleted, fatty acid breakdown will occur in the mitochondria through β -oxidation which produces ATP and acetyl-CoA. Fatty acid breakdown in the liver will produce ketone bodies, which then reduce acetoacetate to β -hydroxybutyrate (BHB) that serves as alternative energy. The purpose of this study is to determine the impact of β -hydroxybutyrate (BHB) used in the form of supplements on the body and as an alternative energy source, is expected to provide insight into the impact of β -hydroxybutyrate (BHB) on the body. The method used is a qualitative method using narrative literature review on 5 articles that have been analyzed, and meet the eligibility of 2306 articles found on PubMed between 2014 and 2024. The results of this study β -hydroxybutyrate (BHB) has good effectiveness and safety for the body and is good as an alternative energy source, and has no negative impact on health. The conclusion of this study is that supplementing the body with ketones supports the effectiveness of ketone bodies to provide alternative energy and better resilience. It is recommended that researchers who will take the title of research on β -hydroxybutyrate (BHB) to see the potential given to health and its usefulness in having an impact on the body.

Keywords: Ketone bodies; β -Hydroxybutyrate; Ketogenic Diet; Ketone Ester; Ketone Salt

Abstrak

Badan keton adalah molekul kecil turunan lipid yang memiliki fungsi sebagai sumber energi yang bersirkulasi untuk jaringan saat dalam kondisi kekurangan glukosa. ketika glukosa yang berada dalam simpanan glikogen sebagian besar habis, pemecahan asam lemak akan terjadi di mitokondria melalui β -oksidasi yang menghasilkan ATP dan asetil-KoA. Pemecahan asam lemak di hati akan menghasilkan badan keton, yang kemudian mereduksi asetoasetat menjadi β -hidroksibutirat (BHB) yang berfungsi sebagai energi alternatif. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui dampak dari β -hidroksibutirat (BHB) yang digunakan dalam bentuk suplemen pada tubuh dan sebagai sumber energi alternatif ini diharapkan dapat memberikan wawasan terkait dampak dari β -hidroksibutirat (BHB) bagi tubuh. Metode yang digunakan merupakan metode kualitatif dengan menggunakan narative literature review pada 5 artikel yang sudah dianalisis, dan memenuhi kelayakan dari 2306 artikel yang ditemukan pada PubMed antara tahun 2014 dan tahun 2024. Hasil dari penelitian ini β -hidroksibutirat (BHB) memiliki efektivitas dan keamanan yang baik bagi tubuh serta bagus sebagai sumber energi alternatif, dan tidak berdampak negatif pada kesehatan. Kesimpulan dari penelitian ini pemberian suplemen keton pada tubuh mendukung efektivitas badan keton untuk memberikan energi alternatif serta ketahanan yang lebih baik. Disarankan kepada peneliti yang akan mengangkat judul penelitian mengenai β -hidroksibutirat (BHB) untuk melihat potensi yang diberikan pada kesehatan dan kegunaannya dalam memberikan dampak pada tubuh.

Kata Kunci: Badan Keton; β -Hidroksibutirat; Diet Ketogenik; Ester Keton; Garam Keton

PENDAHULUAN

Badan keton adalah molekul kecil turunan lipid yang memiliki fungsi sebagai sumber energi yang bersirkulasi untuk jaringan saat sedang berpuasa dan berolahraga dalam jangka waktu yang lama atau sedang melakukan diet ketogenik. Energi yang tersimpan dalam tubuh manusia, 80% terkandung pada asam lemak yang berada dalam jaringan adiposa. Pada saat tubuh mengalami kelaparan atau ketersediaan karbohidrat yang tidak mencukupi sebagai energi, asam lemak akan dimobilisasi dari adiposit dan diangkut menuju hati untuk diubah menjadi badan keton yang akan beredar dalam darah¹. Badan keton yang telah dihasilkan dari hati kemudian didistribusikan melalui darah ke jaringan yang aktif secara metabolik seperti otot atau otak, yang nantinya badan keton tersebut akan diubah menjadi asetil-KoA dan digunakan sebagai sumber energi yang hemat glukosa¹.

Ketika glukosa yang berada dalam simpanan glikogen sebagian besar habis, pemecahan asam lemak di hati akan meningkat. Pemecahan asam lemak itu terjadi di mitokondria melalui β -oksidasi yang menghasilkan ATP dan asetil-KoA². Akumulasi dari asetil-KoA akan diubah menjadi asetoasetat, yang sebagian besar direduksi menjadi β -hidroksibutirat (BHB), sebagian lain secara bersamaan akan di dekarboksilasi menjadi aseton². Asetoasetat, β -hidroksibutirat (BHB) dan aseton merupakan ketiga badan keton yang akan dilepaskan ke dalam sirkulasi darah dan diambil oleh jaringan lain, termasuk oleh otak, otot dan jantung sebagai sumber energi alternatif².

Badan keton dianggap sebagai sumber energi alternatif, terutama untuk sistem saraf selama periode berkurangnya ketersediaan glukosa, karena asam lemak bebas yang bersirkulasi memiliki kemampuan terbatas untuk menjadi bahan bakar neuron. Sebagian besar badan keton diproduksi dalam hepatosit dari asam lemak β -oksidasi yang diturunkan dari asetil-KoA dan diangkut menuju jaringan ekstrahepatik untuk oksidasi terminal³. Badan keton memainkan peran penting dalam homeostatis energi, berfungsi sebagai bahan bakar oksidatif, modulator potensial redoks, prekursor lipogenik dan sinyal, terutama selama kondisi rendah ketersediaan karbohidrat³.

Pada biosintesisnya, badan keton terhubung pada berbagai jalur metabolisme. Jalur metabolisme yang terhubung termasuk siklus asam trikarboksilat, β -oksidasi asam lemak, lipogenesis de novo, biosintesis sterol, metabolisme glukosa dan rantai transpor elektron mitokondria. Selain itu, pensinyalan hormonal dan jalur transduksi sinyal intraseluler juga dipengaruhi oleh badan keton⁴.

Ketika tubuh mengalami kelaparan dari kondisi berpuasa dan berolahraga dalam jangka waktu yang lama ataupun dalam keadaan sedang melakukan diet ketogenik, tubuh akan kekurangan karbohidrat yang tidak mencukupi sebagai energi. Kekurangan karbohidrat tersebut akan membuat pemecahan asam lemak di hati meningkat dan menghasilkan badan keton, kemudian akan mereduksi asetoasetat menjadi β -hidroksibutirat (BHB) yang

berfungsi sebagai energi alternatif. Pada tinjauan ini ditunjukkan untuk berfokus dalam mengetahui dampak dari β -hidroksibutirat (BHB) yang digunakan dalam bentuk suplemen pada tubuh dan sebagai sumber energi alternatif. Dengan demikian, tujuan dari tinjauan artikel ini diharapkan dapat menyajikan analisis yang lebih mendalam mengenai pemahaman terkait dampak dari β -hidroksibutirat (BHB) yang digunakan dalam bentuk suplemen pada tubuh dan sebagai sumber energi alternatif.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam menuliskan review artikel terkait dampak β -hidroksibutirat (BHB) pada tubuh manusia ini adalah *narrative literature review*, dengan mengumpulkan data-data dari sumber yang terindeks pada PubMed dan terbitan dalam 10 tahun terakhir pada kurun waktu antara tahun 2014 hingga 2024. Pengumpulan data artikel yang berkaitan dengan dampak β -hidroksibutirat (BHB) pada tubuh manusia ini menggunakan kata kunci “*Ketone Bodies; β -Hydroxybutyrate (BHB); Ketogenic Diet; Ketone Ester; Ketone Salt*”. Dalam hal ini, setelah kata kunci diterapkan pada pencarian artikel yang berkaitan dengan topik diperoleh hasil 2.306 artikel, dan artikel yang telah diperoleh kemudian dilakukan penyaringan data yang diklasifikasikan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Peneliti akan mengumpulkan data dari artikel yang telah dipilih. Data yang akan dikumpulkan meliputi populasi penelitian, jenis intervensi yang diterapkan, variabel kontrol, hasil penelitian, serta kesimpulan dari artikel tersebut.

Artikel yang telah diperoleh sebanyak 2.306 artikel yang relevan dengan kata kunci pencarian, termasuk pada artikel yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir antara tahun 2014 hingga 2024. Sehingga dilakukan pengelompokan dengan kriteria inklusi dan eksklusi, sebanyak 2.301 artikel dikecualikan karena tidak sesuai dengan kriteria yang ditetapkan. Artikel akhir yang digunakan setelah dilakukannya pengelompokan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi adalah sebanyak 5 artikel.

Tabel 1. Kriteria Kelayakan

Keterangan	Inklusi	Eksklusi
<i>Population</i>	Menggunakan manusia sebagai model penelitian	Bukan menggunakan manusia sebagai model penelitian
<i>Intervention</i>	Dampak β -hidroksibutirat (BHB) pada tubuh	Bukan dampak β -hidroksibutirat (BHB) pada tubuh
<i>Control</i>	Keton suplemen	Bukan keton suplemen
<i>Outcome</i>	Adanya dampak yang diberikan dari pemberian keton suplemen pada model penelitian	Tidak adanya dampak yang diberikan dari pemberian keton suplemen pada model penelitian
Desain Studi	Eksperimen acak terkontrol	Bukan eksperimen acak terkontrol
Tahun	Antara 2014 – 2024	Tidak di antara 2014 – 2024
Bahasa	Bahasa inggris	Bukan bahasa inggris
Akses	Dapat di akses secara bebas	Tidak dapat di akses secara bebas

HASIL PENELITIAN

Hasil dari penelusuran artikel terkait dampak β -hidroksibutirat (BHB) dari tahun 2014 dan 2024 yang telah dinilai kelayakannya diperoleh sebanyak 5 artikel dan diuraikan dalam tabel sebagai berikut:

Tabel 2. Hasil Penelitian

Penulis dan Tahun	Judul	Jenis Supplement	Hasil Penelitian
C. Poffé, M. Ramaekers, R. Van Thienen, and P. Hespel, 2019 ⁵ .	Ketone Ester Supplementation Blunts Overreaching Symptoms During Endurance Training Overload	Ketone Ester	Ester keton meningkatkan ketahanan pada beban latihan berkelanjutan serta dalam output kekuatan pada 30 menit terakhir dari sesi ketahanan standar selama 2 jam, peningkatan ester keton lebih tinggi 15% daripada kontrol. Keseimbangan energi selama periode pelatihan secara spontan berubah negatif pada kontrol (-2135 KJ/hari), tetapi tidak pada ester keton (+198 KJ/hari).
N. G. Norwitz, D. J. Dearlove, M. Lu, K. Clarke, H. Dawes, and M. T. Hu, 2020 ⁶ .	A Ketone Ester Drink Enhances Endurance Exercise Performance in Parkinson's Disease	Ketone Ester	Ester keton meningkatkan waktu yang dibutuhkan subjek untuk mempertahankan irama bersepeda 80 rpm sebesar $24 \pm 9\%$ ($p = 0,027$). Sejalan dengan itu, ester keton meningkatkan kadar β -hidroksibutirat (BHB) hingga >3 mmol/L dan menurunkan rasio pertukaran pernapasan, konsisten dengan pergeseran dari metabolisme yang bergantung pada karbohidrat.
M. L. Kackley <i>et al</i> , 2022 ⁷	The effects of a 6-week controlled, hypocaloric ketogenic diet, with and without exogenous ketone salts, on cognitive performance and mood states in overweight and obese adults	Ketone Salts	Penurunan mood atau suasana hati selama diet hipokalori dengan pemberian garam keton tidak terdapat indikasi dalam penurunan suasana hati atau fungsi kognitif, performa kognitif stabil dan konsisten selama penurunan berat badan dengan diet ketogenik dan pemberian garam keton.
A. Buga <i>et al</i> , 2021 ⁸ .	The Effects of a 6-Week Controlled,	Ketone Salts	Selama diet ketogenik hipokalori yang

	<p>Hypocaloric Ketogenic Diet, With and Without Exogenous Ketone Salts, on Body Composition Responses</p>	<p>disesuaikan dengan energi pada penelitian ini mempengaruhi komposisi tubuh tetapi tidak dipengaruhi lebih lanjut oleh pemberian garam keton BHB eksogen yang meningkatkan ketosis. Pemberian garam keton yang diperhitungkan dan teratur dalam diet ketogenik hipokalori tidak secara signifikan mengubah penurunan berat badan atau respons komposisi pada tubuh.</p>
<p>C. D. Crabtree <i>et al</i>, 2021⁹.</p>	<p>Comparison of Ketone Salts ketogenic diets with and without ketone salts versus a low-fat diet: Liver fat responses in overweight adults</p>	<p>Pada subjek dengan penyakit hati berlemak non alkohol, baik pada diet rendah lemak maupun diet ketogenik memberikan hasil efektif dalam menurunkan lemak hati. Dalam jangka pendek, diet ketogenik dengan atau tanpa garam keton maupun diet rendah lemak tidak berdampak negatif pada kesehatan hati.</p>

PEMBAHASAN

Badan keton seperti β -hidroksibutirat (BHB) dan asetoasetat (AcAc) adalah substrat karbon alami yang disintesis pada hati dari asam lemak yang bersirkulasi dalam kondisi pembatasan karbohidrat. Asetoasetat (AcAc) dan β -hidroksibutirat (BHB) adalah badan keton utama yang diproduksi di hati sebagai respons terhadap kadar glukosa darah dan insulin rendah, selama kondisi kelaparan atau kekurangan karbohidrat badan keton akan memberikan bahan bakar sebagai sumber energi alternatif terutama untuk sistem saraf. Ketika tubuh kekurangan karbohidrat yang tidak mencukupi sebagai energi selama mengalami kondisi kelaparan dari berpuasa dan berolahraga, pemecahan asam lemak di hati akan meningkat dan menghasilkan badan keton yang kemudian mereduksi asetoasetat menjadi β -hidroksibutirat (BHB) yang berfungsi sebagai energi alternatif¹⁰.

Badan keton berasal dari asam lemak yang dipecah di dalam hati, dalam prosesnya ini disebut sebagai proses ketogenesis¹¹. Ketogenesis adalah proses metabolisme di hati yang memproduksi badan keton sebagai sumber energi alternatif bagi tubuh. Ketogenesis memproduksi badan keton β -hidroksibutirat (BHB) dan asetoasetat (AcAc) oleh hepatosit perivenosa menggunakan asetil-KoA yang berasal dari asam lemak⁴. Metabolisme

ketogenesis di dalam hati dapat terjadi pada saat simpanan karbohidrat pada tubuh menurun drastis atau kadar asam lemak meningkat, ketogenesis dapat terjadi saat kondisi tubuh mengalami kelaparan atau sedang melakukan kegiatan fisik yang berkepanjangan, serta pada keadaan puasa dan selama tidur malam. Pada keadaan tersebut, jumlah badan keton yang dilepaskan meningkat karena tidak adanya asupan glukosa selama kondisi tersebut¹¹.

Seperti dalam penelitian *C. Poffé, M. Ramaekers, R. Van Thienen, and P. Hespel* yang menyebutkan bahwa saat kadar keton meningkat dalam darah akan melemahkan pemecahan protein otot bersih serta membatalkan proses metabolisme selama defisit energi. Dalam artikel ini peneliti juga berhipotesis bahwa keton oral dapat mengurangi beban latihan ketahanan yang berlebihan. Metode yang dilakukan peneliti dalam artikelnya adalah dengan menggunakan subjek pria bugar yang akan berpartisipasi ke dalam 2 sesi latihan harian selama 3 minggu, 6 hari per minggu, dengan sebagian menerima asupan ester keton ($n = 9$) setelah setiap sesi latihan. Hasil yang diperoleh dari artikel ini pada subjek yang menerima asupan ester keton ketahanan pada beban latihan berkelanjutan serta dalam *output* kekuatannya pada 30 menit terakhir dari sesi ketahanan standar selama 2 jam meningkat, peningkatan ketahanan yang diberikan ester keton lebih tinggi 15% daripada kontrol. Keseimbangan energi yang dihasilkan selama periode pelatihan secara spontan berubah menjadi negatif pada kontrol (-2135 KJ/hari), tetapi tidak pada ester keton (+198 KJ/hari). Pelatihan yang dilakukan secara konsisten juga meningkatkan *growth differentiation factor 15* (GDF15), tetapi pada kontrol 2 kali lebih banyak dibandingkan dengan ester keton ($P < 0,05$). Ester keton yang diberikan pada subjek memberikan ketahanan yang lebih dibandingkan dengan kontrol, selain dari ketahanan pada keseimbangan energi yang dihasilkan, ester keton juga memberikan hasil yang positif dibandingkan dengan kontrol⁵.

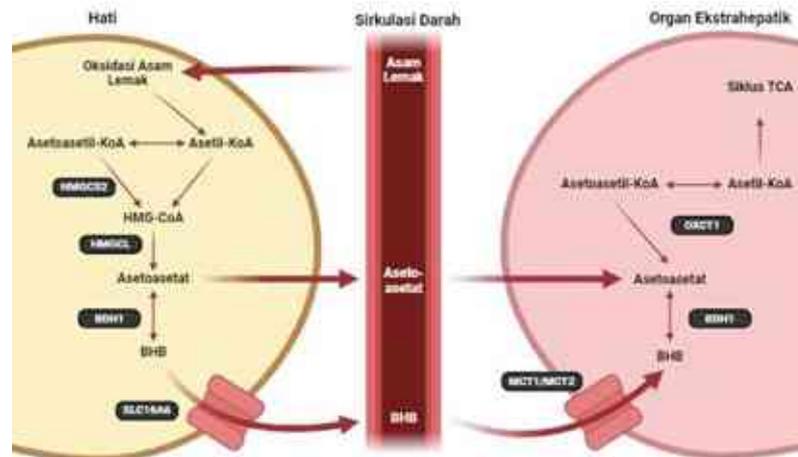
Nutrisi yang dikonsumsi sebelum dan selama latihan olahraga dapat mendukung kinerja optimal dengan menunda timbulnya kelelahan dan membantu proses pemulihan dengan mengisi kembali simpanan substrat endogen. Khususnya untuk jenis olahraga ketahanan yang ditandai dengan tingkat tinggi dan tingkat absolut dalam pengeluaran energi. Asupan nutrisi yang tepat sangat penting untuk mendorong latihan, menunda penurunan kinerja dan mendorong pemulihan pasca latihan¹². Untuk olahraga jenis ketahanan, peningkatan ketersediaan karbohidrat difokuskan untuk memenuhi kebutuhan bahan bakar yang diantisipasi dalam kompetisi dengan lebih baik. Strategi pengisian bahan bakar alternatif berdasarkan adaptasi terhadap diet tinggi lemak dan terbatas karbohidrat meningkatkan oksidasi lemak selama berolahraga dan dengan demikian, dapat membantu menghemat simpanan glikogen tubuh yang terbatas. Meskipun fokus dalam strategi pengisian bahan bakar berbasis lemak adalah untuk meningkatkan kapasitas oksidasi lemak selama

berolahraga, pembatasan karbohidrat ekstrem juga meningkatkan produksi badan keton, yang dapat memberikan substrat energi tambahan untuk otak dan jaringan otot rangka^{13,14}.

Dalam artikelnya P. J. M. Pinckaers, T. A. Churchward-Venne, D. Bailey, and L. J. C. van Loon [25], menyebutkan meskipun badan keton dapat berfungsi sebagai sumber bahan bakar oksidatif alternatif, faktor-faktor termasuk jenis jaringan (yaitu, otot rangka dan otak), status latihan/pelatihan, konsentrasi badan keton yang bersirkulasi dan jenis serat otot rangka (yaitu, serat otot tipe I dan tipe II) telah terbukti mempengaruhi metabolisme badan keton. Sebagai contoh, penurunan penyerapan badan keton dan tingkat oksidasi terlihat pada otot rangka jika dibandingkan dengan otak ketika dinilai dalam kondisi istirahat [26].

Saat tubuh sedang melakukan latihan ketahanan yang berlebihan, glukosa yang sebelumnya dihasilkan dari karbohidrat sebagai penyedia energi utama bagi sebagian besar jaringan-jaringan tubuh akan digantikan dengan badan keton. Saat tubuh sedang dalam kondisi kekurangan asupan glukosa, badan keton tersebut akan digunakan pada jaringan ekstrahepatik sebagai bahan bakar untuk menghasilkan energi. Produksi badan keton sebagian besar terjadi di hati, meskipun jumlah yang lebih kecil dapat diproduksi pada jaringan lain melalui ekspresi enzim ketogenik yang *aberrant* atau jalur ketolisis yang *reversal*¹.

Melalui ketogenesis hati (Gambar 1), asam lemak akan dimetabolisme pertama kali di hati menjadi asetil-KoA melalui oksidasi asam lemak di mitokondria. Mitokondria hidroksimetil glutaril (HMG)-KoA sintase (HMGCS2) akan menggabungkan asetil-KoA dengan asetoasetil-KoA untuk membentuk HMG-KoA, yang kemudian asetoasetat tersebut dibebaskan oleh HMG-KoA liase (HMGCL)¹. Asetoasetat sebagian besar di metabolisme lebih lanjut oleh β -hidroksibutirat dehidrogenase (BDH1) menjadi β -hidroksibutirat (BHB). β -hidroksibutirat (BHB) merupakan badan keton yang paling banyak bersirkulasi dan kecil kemungkinannya untuk terurai secara spontan menjadi aseton daripada asetoasetat¹. Setelah diangkut menuju jaringan ekstrahepatik, BHB diubah kembali menjadi asetoasetat oleh enzim yang sama. Lalu suksinil-KoA akan memberikan KoA-nya pada asetoasetat untuk membentuk asetoasetil-KoA, reaksi katalisis di sebagian besar jaringan oleh suksinil-KoA:3-Koenzim asam keton transferase (OXCT1). Asetoasetil-KoA kemudian dapat dikonversi menjadi dua asetil-KoA dan dimasukkan ke dalam siklus asam trikarboksilat (TCA) untuk oksidasi dan produksi ATP sebagai energi¹.



Gambar 1. Metabolisme dan Regulasi Badan Keton

Organ dan jaringan tubuh yang mengandalkan badan keton untuk energi di antaranya sel-sel otak. Di saat tidak adanya ketogenesis, sel-sel otak akan sepenuhnya bergantung pada glukoneogenesis hati dan ginjal selama kekurangan energi atau kelaparan jangka panjang. Substrat untuk sintesis glukosa terbatas di dalam tubuh, seperti asam amino glukogenik, gliserol dari trigliserida dan badan keton. Khususnya dalam hal fungsi otak, sel otak dapat tetap berfungsi lama jika badan keton yang berasal dari asam lemak menjadi energi pengganti karena kemampuan asetoasetat dan BHB dapat menggantikan glukosa darah dalam produksi energi ².

Untuk sel miokard atau sel otot jantung, glukosa untuk produksi energi yang akan digunakan hanya sedikit. Tetapi sangat bergantung pada oksidasi asam lemak yang bertanggung jawab dalam 60 – 85% dari ATP yang diproduksi. Jantung sendiri membutuhkan substrat energi tambahan termasuk glukosa, badan keton dan asam amino ^{15, 16}. Badan keton juga akan memberikan 10 – 20% untuk penyediaan energi dan dapat meningkat hingga 50% setelah mengalami beberapa hari kekurangan glukosa, 50% energi untuk produksi ATP dalam otot rangka berasal dari kontribusi badan keton (asetoasetat dan BHB) ^{2, 16}.

Pada penelitian yang dilakukan oleh *N. G. Norwitz, D. J. Dearlove, M. Lu, K. Clarke, H. Dawes, and M. T. Hu*, mempelajari tentang ester keton yang terbukti meningkatkan kinerja latihan ketahanan atlet ini apakah dapat juga meningkatkan kinerja pada individu dengan penyakit parkinson, dimana individu yang menderita penyakit parkinson akan kehilangan kemampuan fisik yang secara progresif dapat membatasi kinerja pada kemampuannya. Pemberian ester keton yang dilakukan kepada subjek meningkatkan waktu yang dibutuhkan untuk mempertahankan irama bersepeda 80 rpm sebesar $24 \pm 9\%$ ($p = 0,027$). Selain itu, ester keton juga meningkatkan kadar β -hidroksibutirat (BHB) hingga >3 mmol/L dan menurunkan rasio pernapasan yang konsisten dengan pergeseran dari metabolisme yang

bergantung pada karbohidrat. Suplemen ester keton yang diberikan meningkatkan kinerja latihan ketahanan pada subjek dengan penyakit parkinson, dan meningkatkan efektivitas latihan untuk penderita penyakit parkinson ⁶.

Diet ketogenik pertama kali dikembangkan sebagai terapi untuk epilepsi berdasarkan pengamatan awal yang menunjukkan efeknya dalam mengurangi kejang. Setelah perkembangannya, badan keton mulai diterapkan sebagai strategi terapi potensial dalam banyak penyakit seperti kanker, diabetes, penyakit kardiovaskular dan penyakit neurodegeneratif. Penyakit parkinson (PD) merupakan salah satu penyakit neurodegeneratif, dengan salah satu ciri umumnya adalah gangguan pada metabolisme energi otak, contohnya ada pada penyakit parkinson (PD). Pada penyakit parkinson (PD), penyakit alzheimer (AD), *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS) dan penyakit huntington (HD), hipometabolisme glukosa di daerah otak yang terkena dampak sangat menonjol, yang berhubungan dengan keparahan penyakit. Oleh karena itu, pendekatan yang mendukung energetik otak, seperti terapi keton, dapat memperlambat perkembangan penyakit atau bahkan menunda atau mencegah timbulnya penyakit jika dimulai sejak dini ¹⁷.

Sebagian besar penyakit neurodegeneratif, termasuk AD, PD, HD dan ALS ditandai dengan gangguan metabolisme metabolik, yang mungkin terlibat dalam pengembangan dan perkembangan penyakit. Penyakit neurodegeneratif memiliki beberapa patologi yang sama, seperti agregasi protein, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, peradangan saraf dan lainnya, yang dapat disebabkan atau memicu krisis energi ¹⁸. Saat kekurangan energi seperti selama puasa, respons fisiologi yang terjadi adalah degradasi lemak dan pembentukan badan keton sehingga dapat memberikan bahan bakar ke otak dan menghemat protein (sumber utama glukoneogenesis). Mengurangi gangguan metabolisme pada otak yang ditemukan pada sebagian besar penyakit neurodegeneratif, dapat dengan memberikan sediaan badan keton eksogen ¹⁷.

Peningkatan ketersediaan badan keton pada sistem saraf pusat (SSP) secara akut maupun kronis menyebabkan perubahan besar dalam metabolisme bahan bakar otak, badan keton yang disuplai secara akut masuk ke dalam otak dan dapat segera digunakan sebagai bahan bakar alternatif pengganti glukosa. Badan keton dapat memberikan lebih dari 50% energi otak menggantikan glukosa sebagai bahan bakar utama ¹⁹. Selama kondisi istirahat, badan keton menggantikan sumber energi dan bukan melengkapinya, sehingga menghasilkan tingkat ATP yang tidak berubah di otak ¹⁷.

Diet ketogenik adalah metode penurunan berat badan yang umum digunakan, diet yang sangat rendah dalam asupan karbohidrat dan tinggi lemak dengan asupan protein ini dapat mempengaruhi kognisi dan suasana hati selama periode awal adaptasi keto. *M. L. Kackley et al* dalam penelitiannya menyelidiki efek dari garam keton eksogen sebagai bagian dari diet ketogenik hipokalori pada suasana hati dan hasil kognitif pada orang dewasa yang

kelebihan berat badan dan obesitas. Orang dewasa yang obesitas diintervensi dalam pemberian makan terkontrol selama 6 minggu, pemberian garam keton dilakukan 2 kali sehari. Pada intervensi pemberian makan terkontrol, subjek mencapai kondisi ketosis nutrisi dan serum glukosa puasa menurun. Penurunan insulin juga terjadi, serta terdapat skor depresi yang lebih tinggi pada kontrol dibandingkan dengan subjek yang diberikan garam keton. Selama pemberian garam keton dalam diet ketogenik, performa kognitif stabil dalam penurunan berat badan di diet ketogenik. Selain performa kognitif yang stabil, intervensi diet yang diuji juga berhasil dengan efek penurunan pada kadar insulin. Penurunan suasana hati selama diet hipokalori dengan pemberian garam keton tidak terdapat indikasi dalam penurunan suasana hati atau fungsi kognitif, performa kognitif stabil dan konsisten selama penurunan berat badan dengan diet ketogenik dan pemberian garam keton⁷.

Manajemen berat badan dengan menggunakan diet ketogenik (KD) menunjukkan efek yang sangat meyakinkan, keefektivitasan KD dalam penurunan berat badan dapat ditunjukkan sebagai berikut: 1) terjadi penekanan nafsu makan melalui efek kenyang dari protein dan perubahan yang diakibatkan kadar hormon nafsu makan ghrelin, 2) penurunan lipogenesis dan peningkatan oksidasi lemak, 3) peningkatan efisiensi metabolisme dalam metabolisme lemak karena penurunan kemampuan pernafasan dan 4) peningkatan pengeluaran energi karena efek termal protein dan glukoneogenesis^{20, 21}.

Badan keton dapat mengurangi nafsu makan dimana mekanismenya kemungkinan melalui tindakan sentral di otak atau dengan perubahan sekresi hormon perifer. Efek perifer dapat dilihat pada seseorang yang mengikuti diet ketogenik, terdapat perubahan kadar beberapa hormon usus saat puasa dan postprandial, termasuk "hormon kelaparan" ghrelin. Ghrelin diproduksi oleh sel-sel oksintik lambung dan kadar plasma yang bersirkulasi paling tinggi selama periode kelaparan, sedangkan kadarnya dengan cepat diturunkan setelah makan. Ghrelin bekerja pada hipotalamus dan saraf vagus untuk menstimulasi makan dan kadar plasma sirkulasi basal meningkat setelah periode pembatasan asupan makanan dan penurunan berat badan. Peningkatan ghrelin basal terlibat dalam makan berlebihan dan berat badan kembali naik, setelah diet^{22,23}.

Menurut T. D. Müller *et al* [21]. Diet ketogenik dapat mengurangi nafsu makan dan mengurangi asupan kalori, namun mekanisme pasti terjadinya penekanan nafsu makan tersebut belum jelas. Peningkatan BHB darah terjadi selama ketosis eksogen dan endogen, dengan sebab tersebut BHB mungkin menjadi mediator langsung dari penurunan nafsu makan dan perubahan kadar hormon usus yang terlihat pada kedua kondisi tersebut²².

Diet ketogenik yang meningkatkan β -hidroksibutirat (BHB) untuk mendorong penurunan berat badan dan lemak. Keton eksogen seperti garam keton, meningkatkan konsentrasi BHB yang berpotensi melindungi dari kehilangan otot selama pembatasan kalori. Penelitian yang dilakukan A. Buga *et al* menyelidiki dampak dari meningkatkan ketosis dengan garam

keton pada respons komposisi tubuh terhadap diet ketogenik. Orang dewasa yang kelebihan berat badan dan obesitas akan diberikan diet ketogenik hipokalori yang ditentukan secara tepat selama 6 minggu, pemberian garam keton BHB-rasematik sebanyak ~24gr/hari. Diet ketogenik menginduksi ketosis nutrisi dengan konsentrasi puasa yang tinggi dan pemberian garam keton teratur, terdapat penurunan massa tubuh, lemak seluruh tubuh dan massa tanpa lemak, juga luas otot paha tengah dan jaringan adiposa visceral dan subkutan. Selama diet ketogenik hipokalori yang disesuaikan dengan energi pada penelitian ini mempengaruhi komposisi tubuh tetapi tidak dipengaruhi lebih lanjut oleh pemberian garam keton BHB eksogen yang meningkatkan ketosis. Pemberian garam keton yang diperhitungkan dan teratur dalam diet ketogenik hipokalori tidak secara signifikan mengubah penurunan berat badan atau respons komposisi pada tubuh⁸.

Diet Ketogenik (KD) sangat rendah dalam asupan karbohidrat, sementara tinggi lemak dan dengan asupan protein yang sedang hingga tinggi, dengan distribusi asupan energi harian kurang lebih sebagai berikut: karbohidrat (5%), protein (20%) dan lemak (75%). Rasio tersebut memungkinkan potensi untuk meningkatkan penurunan berat badan dan memperbaiki gangguan lipid, kontrol glikemik dan sensitivitas insulin serta diterapkan dalam pengobatan obesitas^{20, 24}. Saat menjalani diet ketogenik (KD), setelah beberapa hari salah satu sumber energi utama otak, glikogen, menjadi habis. Pendekatan diet ini menyebabkan keadaan ketosis. Selama ketosis, asam lemak akan dipecah untuk memproduksi tiga jenis badan keton (asetoasetat, β -hidroksibutirat dan aseton)²⁰.

Pada tinjauannya X. Yuan *et al* [29]. menyebutkan bahwa terdapat hasil yang menunjukkan diet ketogenik (KD) memperbaiki diabetes melitus tipe 2 (T2DM) dengan mengurangi respons glikemik dan memperbaiki potensi resistensi insulin. Selain itu, X. Yuan *et al* [29]. juga menyebutkan bahwa terdapat hasil yang melaporkan penurunan trigliserida (TG) dan kolesterol total (TC) dengan peningkatan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) setelah konsumsi diet ketogenik untuk profil lipid. Karena diabetes mempengaruhi banyak aspek fisiologis, manfaat penurunan berat badan tidak terbatas pada kontrol glikemik tetapi juga terkait dengan banyak faktor risiko kardiovaskular seperti tekanan darah, *high-density lipoprotein* (HDL), kolesterol total (TC) dan trigliserida (TG) [29].

Mekanisme yang mungkin untuk manfaat kesehatan dari diet ketogenik (KD) pada penderita diabetes melitus tipe 2 (T2DM) adalah bahwa pembatasan karbohidrat yang ekstrem mengurangi penyerapan monosakarida oleh usus, yang mengarah ke tingkat glukosa darah yang lebih rendah dan mengurangi fluktuasi glukosa darah²⁵. Selama ketogenesis, sensitivitas reseptor insulin ditingkatkan. Oleh karena itu, diet ketogenik (KD) tidak hanya memastikan pasokan nutrisi dasar tetapi juga mengurangi fluktuasi dan pengurangan sekresi insulin yang disebabkan oleh berkurangnya asupan karbohidrat yang pada akhirnya mengarah pada peningkatan sensitivitas insulin²⁶.

Pada penderita demensia yang disebabkan oleh diabetes, insulin memainkan peran kompleks dalam sistem saraf pusat (SSP), termasuk kontrol makan, neurogenesis, kelangsungan hidup neuron, penuaan otak dan fungsi memori. Demensia merupakan penyakit neurodegeneratif yang dapat dipicu karena resistensi insulin²⁷. Pada statusnya resistensi insulin dan obesitas berkaitan dengan kadar badan keton yang rendah, karena ketogenesis dihambat oleh insulin dan distimulasi oleh kekurangan insulin. Paparan yang terlalu lama terhadap badan keton dapat mengubah kerja insulin dan badan keton dapat berperan dalam perkembangan resistensi insulin, badan keton dapat meningkatkan sensitivitas insulin sehingga melemahkan resistensi insulin. Perbaikan resistensi insulin otak dapat meningkatkan fungsi memori pada otak penderita diabetes, badan keton dapat menjadi pengobatan yang baik pada penderita demensia yang disebabkan oleh diabetes dengan meningkatkan sensitivitas insulin otak^{27, 28}.

Dalam diet ketogenik sering kali mengandung kadar lemak jenuh yang tinggi, yang dapat meningkatkan lemak hati, tetapi asupan karbohidrat yang lebih rendah kemungkinan memiliki efek sebaliknya. Dalam studi *C. D. Crabtree et al* mengenai perbandingan diet ketogenik dengan dan tanpa garam keton yang dibandingkan pada diet rendah lemak, dengan melihat respons lemak hati pada orang dewasa yang kelebihan berat badan. Dengan menggunakan desain pemberian makanan yang terkontrol, peneliti membandingkan respons lemak hati terhadap diet ketogenik hipokalori dengan plasebo dibandingkan dengan diet rendah lemak yang sesuai pada orang dewasa yang kelebihan berat badan. Pemberian efek tambahan dari suplemen keton, yaitu garam keton. Dengan penyediaan diet 75% dari pengeluaran energi, berat badan pada subjek mengalami penurunan. Pada setiap kelompok subjek lemak hati menurun setelah 6 minggu, subjek dengan penyakit hati berlemak non alkohol menunjukkan penurunan lemak hati yang lebih besar. Diet ketogenik hipokalorik jangka pendek yang tinggi lemak jenuh tidak berdampak buruk pada kesehatan hati dan tidak dipengaruhi oleh keton eksogen, diet ketogenik dengan atau tanpa tambahan garam keton tidak menghasilkan efek negatif pada hati yang signifikan pada subjek yang kelebihan berat badan dan obesitas dengan kadar lemak hati yang bervariasi. Pada subjek dengan penyakit hati berlemak non alkohol, baik pada diet rendah lemak maupun diet ketogenik memberikan hasil efektif dalam menurunkan lemak hati. Dalam jangka pendek, diet ketogenik dengan atau tanpa garam keton maupun diet rendah lemak tidak berdampak negatif pada kesehatan hati⁹.

Terlepas dari efisiensi terapi yang terbukti dan diharapkan dari diet ketogenik (KD), diet ini tidak bebas dari reaksi yang tidak diinginkan dan efek samping yang paling umum dari diet ketogenik (KD) termasuk mual, muntah, sakit kepala dan pusing, kelelahan, insomnia, kesulitan dalam mentoleransi olahraga dan sembelit. Efek samping jangka panjang yang

tidak diinginkan adalah perlemakan pada hati, kekurangan protein, vitamin dan mineral, serta munculnya batu ginjal²⁹.

Di dalam hati, terjadi oksidasi β -oksidasi asam lemak dan badan keton diproduksi. Dalam penggunaannya, diet ketogenik (KD) dalam jangka panjang dapat menyebabkan perlemakan hati. Pada ginjal yang bertanggung jawab untuk membersihkan darah dari metabolit berbahaya, dan ketosis yang terjadi dalam jangka panjang dapat menyebabkan hiperkalsiuria, akibatnya batu ginjal dapat menumpuk di dalam organ ginjal²⁹.

SIMPULAN DAN SARAN

Badan keton seperti β -hidroksibutirat (BHB) dan asetoasetat (AcAc) adalah substrat karbon alami yang disintesis pada hati dari asam lemak yang bersirkulasi dalam kondisi pembatasan karbohidrat. Asetoasetat (AcAc) dan β -hidroksibutirat (BHB) adalah badan keton utama yang diproduksi di hati sebagai respons terhadap kadar glukosa darah dan insulin rendah, selama kondisi kelaparan atau kekurangan karbohidrat badan keton akan memberikan bahan bakar sebagai sumber energi alternatif terutama untuk sistem saraf. Badan keton yang dihasilkan dari pemberian suplemen keton dapat memberikan ketahanan yang lebih pada latihan dengan ketahanan, ketahanan tersebut juga didapatkan pada penderita penyakit parkinson (PD). Selain itu, melalui diet ketogenik, pemberian suplemen keton juga tidak terdapat indikasi dalam penurunan suasana hati atau fungsi kognitif. Pemberian suplemen keton diperhitungkan dan teratur dalam diet ketogenik tidak secara signifikan mengubah penurunan berat badan atau respons komposisi pada tubuh. Pada diet ketogenik jangka pendek, KD pada penderita penyakit hati berlemak non alkohol tidak berdampak negatif pada kesehatan hati.

Berdasarkan hasil dan pembahasan dari data-data diatas didapatkan kesimpulan bahwa dampak dari β -hidroksibutirat (BHB) yang digunakan dalam bentuk suplemen pada tubuh dan sebagai sumber energi alternatif memiliki efektivitas dan keamanan yang baik bagi tubuh. Penggunaannya sebagai sumber energi alternatif dan dampak yang diberikan pada tubuh memberikan hasil yang efektif serta tidak berdampak negatif pada kesehatan.

Pada hasil dari pembahasan tersebut dapat disarankan kepada peneliti yang akan mengangkat judul penelitian mengenai β -hidroksibutirat (BHB), ataupun dampak dari β -hidroksibutirat (BHB) yang digunakan dalam bentuk suplemen pada tubuh dan sebagai sumber energi alternatif untuk melihat potensi dari β -hidroksibutirat (BHB) dari badan keton untuk kesehatan dan kegunaannya dalam memberikan dampak pada tubuh.

DAFTAR PUSTAKA

1. Newman, J. C. & Verdin, E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol. Metab.* **25**, 42–52 (2014).
2. Kolb, H. *et al.* Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC Med.* **19**, 1–15 (2021).
3. Puchalska, P. & Crawford, P. A. Metabolic and Signaling Roles of Ketone Bodies in Health and Disease. *Annu. Rev. Nutr.* **41**, 49–77 (2021).
4. Nasser, S., Vialichka, V., Biesiekierska, M., Balcerczyk, A. & Pirola, L. Effects of ketogenic diet and ketone bodies on the cardiovascular system: Concentration matters. *World J. Diabetes* **11**, 584–595 (2020).
5. Poffé, C., Ramaekers, M., Van Thienen, R. & Hespel, P. Ketone ester supplementation blunts overreaching symptoms during endurance training overload. *J. Physiol.* **597**, 3009–3027 (2019).
6. Norwitz, N. G. *et al.* A Ketone Ester Drink Enhances Endurance Exercise Performance in Parkinson's Disease. *Front. Neurosci.* **14**, 1–11 (2020).
7. Kackley, M. L. *et al.* The effects of a 6-week controlled, hypocaloric ketogenic diet, with and without exogenous ketone salts, on cognitive performance and mood states in overweight and obese adults. *Front. Neurosci.* **16**, 1–13 (2022).
8. Buga, A. *et al.* The Effects of a 6-Week Controlled, Hypocaloric Ketogenic Diet, With and Without Exogenous Ketone Salts, on Body Composition Responses. *Front. Nutr.* **8**, (2021).
9. Crabtree, C. D. *et al.* Comparison of ketogenic diets with and without ketone salts versus a low-fat diet: Liver fat responses in overweight adults. *Nutrients* **13**, 1–14 (2021).
10. Holdsworth, D. A. *et al.* A Ketone Ester Drink Increases Postexercise Muscle Glycogen Synthesis in Humans. *Med. Sci. Sports Exerc.* **49**, 1789–1795 (2017).
11. Yalaza, C. *et al.* Role of acetyl-CoA acetyltransferase 1 expression in the molecular mechanism of adenomyosis. *Turkish J. Obstet. Gynecol.* **20**, 174–178 (2023).
12. Pinckaers, P. J. M., Churchward-Venne, T. A., Bailey, D. & van Loon, L. J. C. Ketone Bodies and Exercise Performance: The Next Magic Bullet or Merely Hype? *Sport. Med.* **47**, 383–391 (2017).
13. Paoli, A., Bianco, A. & Grimaldi, K. A. The Ketogenic Diet and Sport: A Possible Marriage? *Exerc. Sport Sci. Rev.* **43**, 153–162 (2015).
14. Volek, J. S., Noakes, T. & Phinney, S. D. Rethinking fat as a fuel for endurance exercise. *Eur. J. Sport Sci.* **15**, 13–20 (2015).
15. Mizuno, Y. *et al.* The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism.* **77**, 65–72 (2017).

16. Murashige, D. *et al.* Comprehensive quantification of fuel use by the failing and nonfailing human heart. *Science (80-.)*. **370**, 364–368 (2020).
17. Jensen, N. J., Wodschow, H. Z., Nilsson, M. & Rungby, J. Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 1–17 (2020).
18. Muddapu, V. R., Dharshini, S. A. P., Chakravarthy, V. S. & Gromiha, M. M. Neurodegenerative Diseases – Is Metabolic Deficiency the Root Cause? *Front. Neurosci.* **14**, 1–19 (2020).
19. Mikkelsen, K. H., Seifert, T., Secher, N. H., Grøndal, T. & Van Hall, G. Systemic, cerebral and skeletal muscle ketone body and energy metabolism during acute hyper-D-β-hydroxybutyrateemia in post-absorptive healthy males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, 636–643 (2015).
20. Chung, N. Impact of the ketogenic diet on body fat, muscle mass, and exercise performance: a review. *Phys. Act. Nutr.* **27**, 1–7 (2023).
21. Paoli, A. Ketogenic diet for obesity: Friend or foe? *Int. J. Environ. Res. Public Health* **11**, 2092–2107 (2014).
22. Müller, T. D. *et al.* Ghrelin. *Mol. Metab.* **4**, 437–460 (2015).
23. Stubbs, B. J. *et al.* A Ketone Ester Drink Lowers Human Ghrelin and Appetite. *Obesity* **26**, 269–273 (2018).
24. Calcaterra, V. *et al.* Metabolic derangement in pediatric patient with obesity: The role of ketogenic diet as therapeutic tool. *Nutrients* **13**, (2021).
25. Bolla, A. M., Caretto, A., Laurenzi, A., Scavini, M. & Piemonti, L. Low-carb and ketogenic diets in type 1 and type 2 diabetes. *Nutrients* **11**, 1–14 (2019).
26. Yuan, X. *et al.* Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Diabetes* **10**, (2020).
27. Kellar, D. & Craft, S. Brain insulin resistance in Alzheimer’s disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* **19**, 758–766 (2020).
28. Chung, J. Y., Kim, O. Y. & Song, J. Role of ketone bodies in diabetes-induced dementia: sirtuins, insulin resistance, synaptic plasticity, mitochondrial dysfunction, and neurotransmitter. *Nutr. Rev.* **80**, 774–785 (2022).
29. Kawon, K. *et al.* Ketogenic diet influence on the elemental homeostasis of internal organs is gender dependent. *Sci. Rep.* **13**, 1–11 (2023).