

EFEKTIVITAS DIET KETOGENIK SEBAGAI TERAPI ADJUVAN PADA PENYAKIT GLIOBLASTOMA

Ni Luh Kesyang Putri Dharma Patni^{1*}, I Komang Harry Supradnyan² Ida Ayu Diah
Purnama Sari³

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Pendidikan Ganesha, Bali, Indonesia¹.

Departemen Kulit dan Kelamin, RSUD Kabupaten Buleleng, Bali, Indonesia²

Lembaga penulis pertama

*Corresponding Author : kesyangputri@gmail.com

ABSTRAK

Glioblastoma Multiforme (GBM) merupakan tumor otak primer paling agresif dengan prognosis yang buruk meskipun telah menjalani standar perawatan bedah, radiasi, dan kemoterapi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efektivitas diet ketogenik (KD) sebagai terapi adjuvan metabolik dalam meningkatkan luaran klinis pasien GBM. Metode yang digunakan adalah *literature review* terhadap sepuluh studi klinis utama dan literatur pendukung yang relevan. Hasil analisis menunjukkan bahwa KD secara efektif menginduksi ketosis terapeutik yang mampu mengeksploitasi kerentanan metabolik sel tumor melalui pembatasan glukosa. Pasien yang patuh mempertahankan *Glucose Ketone Index* (GKI) di bawah 2,0 menunjukkan peningkatan signifikan pada *Overall Survival* (OS) dan *Progression-Free Survival* (PFS). Dari sisi keamanan, intervensi ini dinilai layak dan aman dengan manfaat tambahan berupa perlindungan fungsi neurokognitif dan stabilitas kualitas hidup pasien. Kesimpulannya, diet ketogenik merupakan strategi terapi adjuvan yang efektif dan rasional untuk memperkuat efikasi pengobatan standar pada glioblastoma derajat tinggi.

Kata kunci: Glioblastoma, Diet Ketogenik, Terapi Adjuvan

ABSTRACT

Glioblastoma Multiforme (GBM) remains the most aggressive primary brain tumor with a poor prognosis despite the current standard of care involving surgical resection, radiation, and chemotherapy. This study aims to analyze the efficacy of the ketogenic diet (KD) as a metabolic adjuvant therapy in improving clinical outcomes for GBM patients. The method employed is a literature review of ten primary clinical studies and relevant supporting literature. The results of the analysis indicate that KD effectively induces therapeutic ketosis, which exploits the metabolic vulnerabilities of tumor cells through glucose restriction. Patients who strictly maintained a Glucose Ketone Index (GKI) below 2.0 showed significant improvements in Overall Survival (OS) and Progression-Free Survival (PFS). Regarding safety, this intervention is considered feasible and safe, offering additional benefits such as the protection of neurocognitive function and stability in the patients' quality of life. In conclusion, the ketogenic diet is an effective and rational adjuvant therapy strategy to enhance the efficacy of standard treatments for high-grade glioblastoma.

Kata kunci: Glioblastoma, Diet Ketogenik, Terapi Adjuvan

PENDAHULUAN

Glioblastoma atau dikenal juga sebagai *Glioblastoma Multiforme* (GBM) merupakan bentuk dari tumor otak pada system saraf pusat primer yang berasal dari astrosit yaitu sel glial berbentuk bintang yang mendukung sel saraf. Menurut *World Health Organization* (WHO) telah mengklasifikasikan GBM sebagai astrositoma grade IV sehingga tumor ini bersifat paling agresif dan ganas dari yang lainnya dengan tingkat variabilitas genetic yang tinggi, proliferasi yang cepat, dan infiltrasi difus ke jaringan otak sekitarnya (Sipos et al., 2025). Resistensi tumor terhadap pengobatan konvensional seperti radioterapi, kemoterapi, dan bedah merupakan akibat dari sifat heterogenitas ini (Wu et al., 2021). Meskipun telah dilakukan berbagai

pendekatan terapeutik, glioblastoma merupakan jenis kanker otak agresif dan memiliki tingkat kelangsungan hidup yang rendah dimana pasien yang baru terdiagnosa biasanya hidup selama 12-15 bulan, dengan tingkat kelangsungan hidup kurang dari 30% dengan berbagai pengobatan konvensional yang telah dilakukan (Sipos et al., 2025). Glioblastoma merupakan jenis tumor otak primer yang paling sering ditemukan pada system saraf pusat dengan tingkat insidensi mencapai 5,81 per 100.000 penduduk. Penyakit ini dikenal dapat menyerang individu di berbagai usia, tetapi resiko insidennya akan meningkat secara signifikan seiring dengan bertambahnya usia, di mana kelompok lansia tercatat tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan pada anak-anak. Selain itu kelompok usia 15 tahun hingga 39 tahun (usia remaja dan dewasa muda) juga memiliki kerentanan sekitar 29% hingga 35% terhadap tumor otak glioma dengan angka kejadian rata-rata sebesar 3,41 kasus per 100.000 penduduk (Diwanji et al., 2017). *National Cancer Institute* menyatakan bahwa pasien glio usia remaja dan dewasa muda atau *Adolescent and Young Adult* (AYA) secara historis memiliki hasil yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang lebih muda atau lebih tua. Perbedaan ini diyakini disebabkan oleh kesulitan sosial ekonomi yang dihadapi kelompok ini saat mereka beralih dari masa kanak-kanak ke dewasa, keterlambatan dalam diagnosis, partisipasi yang rendah dari pasien AYA dalam uji klinis, dan ketidakhadiran metode pengobatan yang didefinisikan secara khusus untuk populasi ini (Lim-Fat & Das, 2023).

Berdasarkan data statistic, penyakit ini memiliki tingkat kelangsungan hidup relative (relative survival rate) yang paling rendah dibandingkan dengan jenis tumor otak lainnya yaitu berkisar 5,4% pasien yang mampu bertahan 5 tahun setelah didiagnosis, dan menurun drastis menjadi 2,7% pada jangka 10 tahun (Gittleman et al., 2018). Secara epidemiologis, glioblastoma menunjukkan variasi dalam tingkat kelangsungan hidup dan prevalensi yang dipengaruhi oleh asal etnis dan demografi dimana pria lebih sering didiagnosis menderita penyakit ini dibandingkan wanita. Namun, terdapat perbedaan ras dan etnis yang menarik dalam prognosis, orang dengan keturunan Afrika-Amerika secara statistic memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi dibandingkan dengan orang dari ras lain. Etnis Hispanik juga diketahui memiliki tingkat kelaangsungan hidup yang lebih tinggi dibandingkan dengan etnis non-hispanik (Grochans et al., 2022). Patofisiologi dari glioblastoma memiliki karakteristik seperti adanya pertumbuhan agresif, infiltrasi luas ke jaringan otak sekitarnya, dan adanya heterogenitas genetik dan molekuler. Secara biologi, terlihat bahwa aspek fundamental dari tumor ini terletak pada gangguan pensinyalan yang mengontrol proses angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru), mekanisme pertahanan hidup sel, serta adanya proliferasi seluler yang tidak normal (Esemen et al., 2022).

Diet ketogenik adalah pola makan yang bertujuan untuk menghasilkan lebih banyak badan keton sebagai energi alternatif utama untuk otak dan otot sehingga meniru puasa tanpa kekurangan kalori yang dikarakteristikan dengan dengan memakan makanan tinggi lemak, cukup protein, dan sangat rendah karbohidrat. Diet KD telah lama diakui sebagai strategi diet yang sangat efektif dalam pengobatan epilepsy yang sulit diobati. Dalam sepuluh tahun terakhir, KD telah menarik perhatian penelitian secara cepat karena adanya bukti yang semakin banyak mengenai potenssi terapeutiknya yang menjanjikan untuk berbagai penyakit, termasuk obesitas dan kanker, selain epilepsi (Zhu et al., 2022). Terdapat empat jenis utama diet ketogenik yaitu diet ketogenik klasikal (cKD), diet ketogenik trigliserida rantai sedang (MCTKD), diet Atkins yang dimodifikasi (MAD), dan terapi indeks glikemik rendah (LGIT) (Wells et al., 2020). Mekanisme utama dalam diet ini adalah untuk menghasilkan ketosis dimana dilakukan peralihan tubuh dari menggunakan glukosa menjadi lemak sebagai sumber energi utama. Hati akan mengubah asam lemak menjadi keton sebagai sumber bahan bakar utama, terutama untuk otak, dengan mengonsumsi jumlah lemak yang besar (70-90%) dan membatasi karbohidrat (maksimal 500 gr/hari) sehingga system ini dirancang untuk meniru manfaat puasa tanpa resiko kelaparan (Shabbir et al., 2025a). Aseton, asetoasetat, dan beta-

hidroksibutirat adalah contoh molekul keton yang dapat menembus sawar darah-otak dan berfungsi sebagai sumber alternatif, menggantikan glukosa (Winter et al., 2017).

Normal sel neuron dapat memanfaatkan secara efisien badan keton untuk produksi energi sekunder dalam kondisi tertentu seperti pada kondisi glukosa yang tidak cukup untuk menghasilkan energi (Naithani & Karn, 2020). Namun, glioblastoma memiliki dua bahan bakar utama yaitu glukosa dan glutamin, dimana glukosa merupakan sumber karbon dan sintesis ATP untuk pertumbuhan tumor melalui glikolisis, sedangkan glutamin menyediakan nitrogen, karbon, dan sintesis ATP melalui glutaminolisis sehingga badan keton sebagai bahan bakar non-fermentatif relative kurang efisien dalam mendukung tuntutan bioenergetik dan biosintetik jangka panjang proliferasi sel kanker. Melalui berbagai mekanisme, diet ketogenik dapat memicu kematian sel kanker karena sifatnya yang anti-angiogenik, anti-inflamasi, dan anti-invasif (Duraj et al., 2024). Sel glioma sangat bergantung pada glukosa sebagai sumber energi, menurut penelitian yang dilakukan baik *in vitro* maupun pada organisme hidup (*in vivo*). Akibatnya, jika glukosa tidak tersedia, sel-sel tumor akan kekurangan energi sehingga sel tidak akan memiliki kemampuan metabolik untuk beradaptasi dengan puasa dan memanfaatkan badan keton sebagai sumber energi alternatif (Ji et al., 2020). Metabolisme sel-sel otak yang sehat dapat beradaptasi dengan puasa, akan tetapi sel tumor berbeda, mereka akan mengalami stress metabolik sebagai akibatnya, meningkatkan kerentanan mereka terhadap terapi dan mungkin meningkatkan efektivitas terapi standar seperti kemoterapi dan radioterapi sehingga diperlukan lebih banyak penelitian klinis (Winter et al., 2017). Salah satu efek dari diet ketogenik yang terkait dengan jalur sinyal intraseluler adalah regulasi insulin. Diet ketogenik menurunkan kadar gula darah, yang pada gilirannya mengurangi aktivitas jalur sinyal Akt/mTOR dan Ras/MAPK. Jalur-jalur yang dipicu oleh insulin ini diyakini berkontribusi pada perkembangan kanker (Bowers et al., 2015; Cairns et al., 2016). Pada 2 model tikus GBM sinigenik, diberikan antagonis glutamin, 6-diazo-5-oxo-L-norleucine (DON) dan diet ketogenik dengan kalori terbatas (KD-R) secara bersamaan yang menyebabkan terjadinya glutaminolisis dan pengurangan glukosa sehingga badan keton meningkat menyebabkan kematian sel tumor, mengurangi edema/inflamasi, meningkatkan survival relative, mendukung apoptosis/nekrosis (Mukherjee et al., 2019).

Rasional penggunaan diet ketogenik untuk glioblastoma adalah bahwa sementara sel otak normal masih dapat beradaptasi dengan menggunakan badan keton, sumber energi utama sel tumor dapat dihancurkan dengan membatasi karbohidrat dan menurunkan kadar glukosa sistemik (Duraj et al., 2024; Naithani & Karn, 2020). Beberapa studi praklinis pada model hewan telah menunjukkan bahwa diet ketogenik dan pembatasan glukosa dapat menyebabkan apoptosis sel tumor, mengurangi edema sampai meningkatkan survival relative sehingga temuan ini mendorong agar dilakukannya penelitian klinis pada manusia untuk di uji kelayakan dan efektivitas sebagai terapi adjuvan (Mukherjee et al., 2019). Telah ada beberapa penelitian yang mencakup terkait diet ini dalam intervensi terapeutik bagi pasien tumor. Meskipun berbagai studi awal mengenai dampak diet ketogenik terhadap kelangsungan hidup pasien glioblastoma telah banyak dipublikasikan dalam beberapa tahun terakhir, efektivitas intervensi metabolik ini masih menjadi subjek penelitian yang dipelajari secara intensif. Namun, sintesis komprehensif yang memetakan spektrum efek samping secara mendalam belum sepenuhnya mapan, sehingga diperlukan analisis literatur yang lebih tajam terkait profil keamanan, *progression-free survival* (PFS), sinergi respons terhadap terapi standar, hingga dampaknya terhadap kualitas hidup pasien. Oleh karena itu, tinjauan pustaka (*literature review*) ini disusun untuk menganalisis aspek-aspek kritis tersebut guna memberikan gambaran yang lebih utuh mengenai peran diet ketogenik sebagai terapi adjuvan yang efektif dan aman bagi pasien glioblastoma

METODE

Database yang digunakan untuk mencari referensi dari tinjauan sistematis ini berasal dari jurnal internasional yang diperoleh dengan melakukan pencarian literatur berbasis computer dari basis data PubMed, Scopus, dan Cochrane Library dengan memfokuskan pada original artikel yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2015-2025). Kata kunci dengan menggunakan strategi Boolean yaitu (“Glioblastoma” AND “Ketogenic Diet”). Artikel duplikat akan dihapus kemudian dilanjutkan dengan melakukan seleksi artikel berdasarkan judul, abstrak, dan teks lengkap. Studi yang dimasukkan adalah studi kasus-*case-report*, *cohort retrospective* dan *prospective*. Penelitian ini menggunakan metode PICOS untuk melakukan seleksi dan mengumpulkan artikel yang relevan dengan topik kajian. Melalui pendekatan ini, peneliti memastikan bahwa setiap artikel yang dipilih memenuhi lima komponen utama yang terdiri dari populasi, intervensi, komparasi, luaran, dan desain penelitian. Populasi yang menjadi fokus adalah pasien yang terdiagnosis dengan glioblastoma (WHO grade IV), kemudian yang menjadi intervensi adalah diet ketogenik (*classical ketogenic diet*, *modified ketogenic diet*, atau *very low-carbohydrate high -fat diet*) sebagai terapi adjuvant. Komparasi pada tinjauan ini adalah terapi standar tanpa diet ketogenik (operasi, radioterapi, dan/atau kemoterapi), sedangkan outcome atau luaran klinisnya adalah efek samping diet, *Progression-Free Survival* (PFS), respon terhadap terapi, serta kualitas hidup pasien. Desain penelitian yang diterima mencakup original article baik itu *cohort* atau *case report*.

HASIL

Tabel 1. Hasil Review Artikel

No	Peneliti & Judul	Metode	Hasil Penelitian	Database / Penerbit	URL/DOI
1	Peneliti : (Seyfried et al., 2021) Judul : <i>Ketogenic Metabolic Therapy, Without Chemo or Radiation, for the Long-Term Management of IDH1-Mutant Glioblastoma</i>	Laporan Kasus (Case Report). Pasien laki-laki 32 tahun mengelola tumor dengan diet ketogenik rendah karbohidrat dan operasi debulking tanpa kemo/radiasi	Pasien bertahan hidup hingga 80 bulan dengan kualitas hidup yang baik. Diet mempertahankan GKI (Glucose Ketone Index) di angka 2,0.	Frontiers in Nutrition	10.3389/fnut.2021.682243
2	Peneliti : (Phillips et al., 2022) Judul : <i>Feasibility and Safety of a Combined Metabolic Strategy in Glioblastoma Multiforme</i>	Prospective Case Series (10 pasien). Kombinasi puasa 5-7 hari setiap 1-2 bulan dengan diet ketogenik termodifikasi	Strategi layak dan aman; rata-rata GKI tercapai 3,22. Terjadi penurunan berat badan signifikan (11,2%) namun efek samping ringan (lelah, iritabilitas).	Journal of Oncology (Hindawi)	10.1155/2022/4496734
3	Peneliti : (Elsakka et al., 2018)	Laporan Kasus (pasien 38 tahun). Terapi kombinasi:	Regresi tumor cepat, kejang teratasi, dan profil biomarker	Frontiers in Nutrition	10.3389/fnut.2018.00020

	Judul : <i>Management of Glioblastoma Multiforme in a Patient Treated With Ketogenic Metabolic Therapy and Modified Standard of Care</i>	diet ketogenik (KD-R), HBOT, metformin, dan operasi debulking	(insulin, trigliserida) membaik.		
4	Peneliti : (Phillips et al., 2024a) Judul : <i>Ketogenic metabolic therapy in conjunction with standard treatment for glioblastoma: A case report</i>	Laporan Kasus (wanita 64 tahun). Puasa 7 hari (fluid-only) yang dijadwalkan bersamaan dengan siklus kemoradiasi	Pasien bertahan 3 tahun dengan GKI 1,65 - 2,02 dan kualitas hidup tinggi; tumor tidak terlihat pada pencitraan selama 2 tahun pertama.	Oncology Letters (Spandidos)	10.3892/ol.2024.14363
5	Peneliti : (Martin-McGill et al., 2020) Judul : <i>Ketogenic diets as an adjuvant therapy for glioblastoma (KEATING)</i>	Pilot Study (12 pasien). Randomisasi 1:1 antara Modified Ketogenic Diet (MKD) vs MCT Ketogenic Diet (MCTKD).	Retensi pasien buruk (hanya 4/12 yang selesai 3 bulan). Beban diet menjadi faktor utama pasien berhenti	Journal of Neuro-Oncology	10.1007/s11060-020-03417-8
6	Peneliti : (Amaral et al., 2025) Judul : <i>A phase I safety and feasibility trial of a ketogenic diet plus standard of care for patients with recently diagnosed glioblastoma</i>	Phase 1 Trial (17 pasien). Intervensi diet ketogenik 3:1 selama 16 minggu bersamaan dengan kemoradiasi standar.	Aman dan layak; kepatuhan tinggi (100% mencapai ketosis nutrisi). Median OS mencapai 29,4 bulan.	Scientific Reports (Nature)	10.1038/s41598-025-06675-6
7	Peneliti : (Kiryttopoulos et al., 2024) Judul : <i>Successful application of dietary ketogenic metabolic therapy in patients with glioblastoma</i>	Studi Prospektif (18 pasien). Mengamati dampak diet ketogenik rasio 3:1 terhadap progresi tumor	Tingkat kelangsungan hidup 3 tahun jauh lebih tinggi pada kelompok yang patuh diet (66,7%) dibanding yang tidak patuh (8,3%).	Frontiers in Nutrition	10.3389/fnut.2024.1489812

8	Peneliti : (van der Louw et al., 2019) Judul : <i>Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study</i>	Studi Prospektif (11 pasien). Penggunaan diet cair selama kemoradiasi, diikuti diet padat (KD-MCT) selama 6 minggu.	67% pasien menyelesaikan studi; tidak ada efek samping berat; OS berkisar antara 9,8 hingga 19 bulan.	Therapeutic Advances in Medical Oncology	10.1177/1758835919853958
9	Peneliti : (Santos et al., 2018) Judul : <i>Efficacy of a ketogenic diet with concomitant intranasal perillyl alcohol as a novel strategy for the therapy of recurrent glioblastoma</i>	Studi Klinis (32 pasien). Membandingkan diet ketogenik vs standar, keduanya dikombinasikan dengan intranasal Perillyl Alcohol (POH).	Respon parsial (PR) mencapai 77,8% pada kelompok diet ketogenik dibanding 25% pada kelompok standar. Penurunan profil lipid darah tercatat pada kelompok ketogenik.	Oncology Letters (Spandidos)	10.3892/ol.2017.7362

PEMBAHASAN

Kualitas hasil klinis yang diperoleh pada pasien glioblastoma (GBM) sangat terkait erat dengan pendekatan studi yang digunakan, menurut analisis berbagai publikasi klinis. Efektivitas intervensi mencapai puncaknya ketika protokol dikelola dengan cara yang sangat disesuaikan dan disiplin, menurut studi yang menggunakan metode laporan kasus mendalam. Hasil kelangsungan hidup secara keseluruhan, yang mencapai 24 hingga 80 bulan, jauh melebihi statistik standar (Elsakka et al., 2018; Phillips et al., 2024b; Seyfried et al., 2021). Kemampuan untuk secara terus-menerus menjaga Indeks Glukosa Keton (GKI) di bawah ambang batas terapeutik 2,0 dengan menggabungkan diet ketogenik (KD) dengan terapi metabolik pendukung lainnya secara metodologis terkait dengan hasil luar biasa ini. Di sisi lain, studi prospektif dan pilot dengan kelompok pasien yang lebih besar umumnya menghasilkan hasil yang kurang konsisten karena fokus utama studi-studi ini seringkali pada keamanan dan kelayakan, di mana tantangan utama yang dihadapi adalah kesulitan dalam mempertahankan partisipasi pasien akibat beban pembatasan diet yang sangat ketat di tengah proses pengobatan yang melelahkan. (Martin-McGill et al., 2020; Phillips et al., 2022; van der Louw et al., 2019). Bukti statistik dari uji klinis fase 1 dan studi perbandingan mulai mendukung gagasan bahwa memasukkan KD ke dalam pengobatan standar bukan sekadar tren nutrisi, melainkan strategi yang dapat secara signifikan meningkatkan respons tumor objektif, terutama ketika tingkat respons parsial pada kelompok intervensi mencapai lebih dari 75%. (Amaral et al., 2025; Santos et al., 2018).

Ciri-ciri intervensi yang ditemukan dalam temuan klinis ini menegaskan bahwa, agar terapi dapat dipertahankan, pilihan protokol—baik itu Diet Atkins Modifikasi (MAD) atau Diet Ketogenik Klasik dengan rasio 3:1/4:1—harus disesuaikan dengan toleransi dan kepatuhan

pasien. (Malinowska & Żendzian-Piotrowska, 2024). Penggunaan strategi diet cair selama dua minggu pertama adaptasi metabolik telah terbukti berhasil dalam memicu ketosis nutrisi secara cepat sebelum pasien beralih ke diet padat yang lebih bervariasi. Namun, implementasi di lapangan seringkali menghadapi tantangan pada tahap awal adaptasi metabolik. (van der Louw et al., 2019). Pengembangan hipoglikemia fisiologis terkontrol, yang memanfaatkan ketergantungan sel tumor glioblastoma pada jalur glikolisis fermentatif untuk proliferasi dan invasi, merupakan kunci keberhasilan intervensi ini. (Kayode et al., 2020; Maroon et al., 2015). Untuk memastikan bahwa intervensi diet memberikan tekanan metabolik yang cukup pada sel tumor tanpa mengorbankan kondisi gizi umum pasien, pemantauan biomarker seperti tingkat GKI merupakan alat evaluasi yang esensial. (Seyfried et al., 2021).

Hasil klinis secara konsisten menunjukkan bahwa tingkat kepatuhan terhadap program diet KD merupakan prediktor yang kuat terhadap peningkatan survival pasien, baik dalam hal Overall Survival (OS) maupun Progression-Free Survival (PFS). Dibandingkan dengan pasien yang hanya menggunakan obat standar tanpa penyesuaian nutrisi, pasien yang menunjukkan kepatuhan tinggi terhadap program diet memiliki kemungkinan yang jauh lebih tinggi untuk bertahan hidup hingga tiga tahun, mencapai 66,7%. (Kiryttopoulos et al., 2024; Schwartz et al., 2022). Secara teoritis, peningkatan tingkat kelangsungan hidup ini disebabkan oleh kemampuan KD dalam menciptakan mikrolingkungan yang membatasi sumber energi utama untuk proliferasi sel kanker. Namun, penelitian terbaru memberikan peringatan penting mengenai kemampuan beberapa sel GBM untuk beradaptasi dan menggunakan asam lemak atau badan keton melalui oksidasi jika jalur glikolisis sepenuhnya diblokir. (Sperry et al., 2020; Varshneya et al., 2015). Oleh karena itu, stabilitas ketosis nutrisi yang dihasilkan oleh diet menjadi faktor penentu krusial dalam memperlambat laju progresivitas penyakit dan mencegah kekambuhan dini pada kasus glioblastoma agresif.

Integrasi KD memiliki efek sinergis yang memperkuat efek radiasi dan kemoterapi temozolomide (TMZ) dalam hal respons terhadap terapi adjuvan. Mekanisme ini beroperasi melalui fenomena sensitivitas stres yang berbeda, di mana sel saraf sehat dilindungi oleh metabolisme badan keton yang efektif, sementara sel kanker dipaksa masuk ke dalam keadaan stres oksidatif akibat pembatasan glukosa, sehingga menjadi lebih rentan terhadap kerusakan DNA yang disebabkan oleh radiasi. (Phillips et al., 2024b; Varshneya et al., 2015). Edema peritumoral pada kelompok diet berkurang secara signifikan, menurut hasil MRI radiologis, yang segera menyarankan pengurangan dosis deksametason steroid yang diperlukan. (Elsakka et al., 2018; Santos et al., 2018). Untuk menghindari efek samping hiperglikemia iatrogenik, yang jika tidak diobati dapat menyediakan lebih banyak substrat energi untuk pertumbuhan tumor dan menghilangkan efek terapeutik dari diet itu sendiri, pengurangan dosis steroid ini secara klinis signifikan. (Ludwig, 2020; Maroon et al., 2015).

Terakhir, keselamatan dan kualitas hidup merupakan faktor penting yang menunjukkan bahwa diet ketogenik merupakan strategi yang aman dan tidak memperburuk kondisi klinis umum pasien. Meskipun efek samping ringan seperti sembelit, gangguan pencernaan, atau penurunan berat badan sering terjadi pada tahap awal, efek samping tersebut dianggap tidak signifikan dan sebanding dengan perlindungan neuroprotektif yang diberikan oleh keton terhadap jaringan otak. (Phillips et al., 2022; van der Louw et al., 2019). Dari sudut pandang neurokognitif, peralihan otak yang sehat dari glukosa ke keton seringkali disertai dengan klaim tentang peningkatan kejernihan mental, konsentrasi, dan stabilitas emosional, yang secara signifikan membantu pasien dalam mempertahankan status kinerja mereka selama siklus pengobatan yang menantang (Dyńska et al., 2022; Gough et al., 2021). Selain sebagai pengobatan yang menekan pertumbuhan tumor, KD telah terbukti sebagai intervensi nutrisi

pendukung komprehensif bagi pasien dengan glioblastoma tingkat tinggi dengan menjaga kualitas hidup dan kemampuan fungsional mereka. (Malinowska & Żendzian-Piotrowska, 2024; Shabbir et al., 2025).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelaahan mendalam terhadap berbagai literatur klinis, dapat disimpulkan bahwa diet ketogenik (KD) merupakan strategi terapi metabolik adjuvan yang sangat potensial dalam manajemen glioblastoma multiforme (GBM). Keberhasilan intervensi ini secara fundamental bergantung pada pencapaian kondisi ketosis nutrisi yang stabil, di mana nilai *Glucose Ketone Index* (GKI) di bawah 2,0 menjadi indikator kunci untuk menekan proliferasi sel tumor yang bergantung pada glikolisis fermentatif. Temuan data menunjukkan bahwa pasien yang memiliki kepatuhan tinggi terhadap protokol diet mengalami peningkatan masa kelangsungan hidup (*Overall Survival*) dan masa bebas progresi (*Progression-Free Survival*) yang signifikan dibandingkan dengan mereka yang hanya menjalani terapi standar.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Universitas Pendidikan Ganesha atas segala dukungan, fasilitas, serta kesempatan yang telah diberikan selama proses studi dan penyusunan karya ilmiah ini. Bimbingan akademik, lingkungan pembelajaran yang kondusif, serta dorongan dari para dosen dan staf universitas telah memberikan kontribusi yang sangat berarti dalam pencapaian hingga tahap ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Amaral, L. J., Gresham, G., Kim, S., Tighiouart, M., Nelson, T. A., Welborn, A., Lockshon, L., Noorvash, B., Rudnick, J. D., Irwin, S. A., Freedland, S. J., & Hu, J. (2025). A phase 1 safety and feasibility trial of a ketogenic diet plus standard of care for patients with recently diagnosed glioblastoma. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-06675-6>
- Bowers, L. W., Rossi, E. L., O'Flanagan, C. H., De Graffenried, L. A., & Hursting, S. D. (2015). The role of the insulin/IGF system in cancer: Lessons learned from clinical trials and the energy balance-cancer link. In *Frontiers in Endocrinology* (Vol. 6, Issue MAY). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00077>
- Cairns, J., Ung, C. Y., Da Rocha, E. L., Zhang, C., Correia, C., Weinshilboum, R., Wang, L., & Li, H. (2016). A network-based phenotype mapping approach to identify genes that modulate drug response phenotypes. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep37003>
- Diwanji, T. P., Engelman, A., Snider, J. W., & Mohindra, P. (2017). Epidemiology, diagnosis, and optimal management of glioma in adolescents and young adults. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, Volume 8, 99–113. <https://doi.org/10.2147/ahmt.s53391>
- Duraj, T., Kalamian, M., Zuccoli, G., Maroon, J. C., D'Agostino, D. P., Scheck, A. C., Poff, A., Winter, S. F., Hu, J., Klement, R. J., Hickson, A., Lee, D. C., Cooper, I., Kofler, B., Schwartz, K. A., Phillips, M. C. L., Champ, C. E., Zupiec-Kania, B., Tan-Shalaby, J., ... Seyfried, T. N. (2024). Clinical research framework proposal for ketogenic metabolic therapy in glioblastoma. *BMC Medicine*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03775-4>

- Dyńska, D., Kowalcze, K., & Paziewska, A. (2022). The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. In *Nutrients* (Vol. 14, Issue 23). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu14235003>
- Elsakka, A. M. A., Bary, M. A., Abdelzaher, E., Elnaggar, M., Kalamian, M., Mukherjee, P., & Seyfried, T. N. (2018). Management of Glioblastoma Multiforme in a Patient Treated With Ketogenic Metabolic Therapy and Modified Standard of Care: A 24-Month Follow-Up. *Frontiers in Nutrition*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00020>
- Esemen, Y., Awan, M., Parwez, R., Baig, A., Rahman, S., Masala, I., Franchini, S., & Giakoumettis, D. (2022). Molecular Pathogenesis of Glioblastoma in Adults and Future Perspectives: A Systematic Review. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23052607>
- Gittleman, H., Boscia, A., Ostrom, Q. T., Truitt, G., Fritz, Y., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2018). Survivorship in adults with malignant brain and other central nervous system tumor from 2000–2014. *Neuro-Oncology*, 20, VII6–VII16. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy090>
- Gough, S. M., Casella, A., Ortega, K. J., & Hackam, A. S. (2021). Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies. In *Frontiers in Nutrition* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.782657>
- Grochans, S., Cybulska, A. M., Simińska, D., Korbecki, J., Kojder, K., Chlubek, D., & Baranowska-Bosiacka, I. (2022). Epidemiology of Glioblastoma Multiforme—Literature Review. In *Cancers* (Vol. 14, Issue 10). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cancers14102412>
- Ji, C. C., Hu, Y. Y., Cheng, G., Liang, L., Gao, B., Ren, Y. P., Liu, J. T., Cao, X. L., Zheng, M. H., Li, S. Z., Wan, F., Han, H., & Fei, Z. (2020). A ketogenic diet attenuates proliferation and stemness of glioma stem-like cells by altering metabolism resulting in increased ROS production. *International Journal of Oncology*, 56(2), 606–617. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4942>
- Kayode, T. O., Rotimi, E. D., Afolayan, A. O., & Kayode, A. A. A. (2020). Ketogenic diet: A nutritional remedy for some metabolic disorders. *Journal of Education, Health and Sport*, 10(8), 180–188. <https://doi.org/10.12775/jehs.2020.10.08.021>
- Kiryttopoulos, A., Evangeliou, A. E., Katsanika, I., Boukovinas, I., Foroglou, N., Zountsas, B., Cheva, A., Nikolopoulos, V., Zamboukas, T., Duraj, T., Seyfried, T. N., & Spilioti, M. (2024). Successful application of dietary ketogenic metabolic therapy in patients with glioblastoma: a clinical study. *Frontiers in Nutrition*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1489812>
- Lim-Fat, M. J., & Das, S. (2023). Unique molecular, clinical, and treatment aspects of gliomas in adolescents and young adults: a review. In *Journal of Neurosurgery* (Vol. 139, Issue 6, pp. 1619–1627). American Association of Neurological Surgeons. <https://doi.org/10.3171/2023.4.JNS221800>
- Ludwig, D. S. (2020). The Ketogenic Diet: Evidence for Optimism but High-Quality Research Needed. *Journal of Nutrition*, 150(6), 1354–1359. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz308>
- Malinowska, D., & Żendzian-Piotrowska, M. (2024). Ketogenic Diet: A Review of Composition Diversity, Mechanism of Action and Clinical Application. In *Journal of Nutrition and Metabolism* (Vol. 2024, Issue 1). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1155/2024/6666171>

- Maroon, J., Seyfried, T., Donohue, J., & Bost, J. (2015). The role of metabolic therapy in treating glioblastoma multiforme. *Surgical Neurology International*, 6(1). <https://doi.org/10.4103/2152-7806.155259>
- Martin-McGill, K. J., Marson, A. G., Tudur Smith, C., Young, B., Mills, S. J., Cherry, M. G., & Jenkinson, M. D. (2020). Ketogenic diets as an adjuvant therapy for glioblastoma (KEATING): a randomized, mixed methods, feasibility study. *Journal of Neuro-Oncology*, 147(1), 213–227. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03417-8>
- Mukherjee, P., Augur, Z. M., Li, M., Hill, C., Greenwood, B., Domin, M. A., Kondakci, G., Narain, N. R., Kiebish, M. A., Bronson, R. T., Arismendi-Morillo, G., Chinopoulos, C., & Seyfried, T. N. (2019). Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma. *Communications Biology*, 2(1). <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0455-x>
- Naithani, D., & Karn, S. K. (2020). The Role of Ketone Bodies in Improving Neurological Function and Efficiency. *Health Scope*, 9(2). <https://doi.org/10.5812/jhealthscope.86578>
- Phillips, M. C. L., Leyden, J., McManus, E. J., Lowyim, D. G., Ziad, F., Moon, B. G., Haji Mohd Yasin, N. A. B., Tan, A., Thotathil, Z., & Jameson, M. B. (2022). Feasibility and Safety of a Combined Metabolic Strategy in Glioblastoma Multiforme: A Prospective Case Series. *Journal of Oncology*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/4496734>
- Phillips, M. C. L., Thotathil, Z., Dass, P. H., Ziad, F., & Moon, B. G. (2024a). Ketogenic metabolic therapy in conjunction with standard treatment for glioblastoma: A case report. *Oncology Letters*, 27(5). <https://doi.org/10.3892/ol.2024.14363>
- Phillips, M. C. L., Thotathil, Z., Dass, P. H., Ziad, F., & Moon, B. G. (2024b). Ketogenic metabolic therapy in conjunction with standard treatment for glioblastoma: A case report. *Oncology Letters*, 27(5). <https://doi.org/10.3892/ol.2024.14363>
- Santos, J. G., Da Cruz, W. M. S., Schöenthal, A. H., Salazar, M. D. alincourt, Fontes, C. A. P., Quirico-Santos, T., & Da Fonseca, C. O. (2018). Efficacy of a ketogenic diet with concomitant intranasal perillyl alcohol as a novel strategy for the therapy of recurrent glioblastoma. *Oncology Letters*, 15(1), 1263–1270. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7362>
- Schwartz, K. A., Noel, M., Nikolai, M., Olson, L. K., Hord, N. G., Zakem, M., Clark, J., Elnabtity, M., Figueroa, B., & Chang, H. T. (2022). Long Term Survivals in Aggressive Primary Brain Malignancies Treated With an Adjuvant Ketogenic Diet. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.770796>
- Seyfried, T. N., Shivane, A. G., Kalamian, M., Maroon, J. C., Mukherjee, P., & Zuccoli, G. (2021). Ketogenic Metabolic Therapy, Without Chemo or Radiation, for the Long-Term Management of IDH1-Mutant Glioblastoma: An 80-Month Follow-Up Case Report. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.682243>
- Shabbir, I., Liu, K., Riaz, B., Rahim, M. F., Zhong, S., Aweya, J. J., & Cheong, K. L. (2025a). Investigating the Therapeutic Potential of the Ketogenic Diet in Modulating Neurodegenerative Pathophysiology: An Interdisciplinary Approach. In *Nutrients* (Vol. 17, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu17071268>
- Shabbir, I., Liu, K., Riaz, B., Rahim, M. F., Zhong, S., Aweya, J. J., & Cheong, K. L. (2025b). Investigating the Therapeutic Potential of the Ketogenic Diet in Modulating Neurodegenerative Pathophysiology: An Interdisciplinary Approach. In *Nutrients* (Vol. 17, Issue 7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nu17071268>

- Sipos, D., Raposa, B. L., Freihat, O., Simon, M., Mekis, N., Cornacchione, P., & Kovács, Á. (2025). Glioblastoma: Clinical Presentation, Multidisciplinary Management, and Long-Term Outcomes. In *Cancers* (Vol. 17, Issue 1). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/cancers17010146>
- Sperry, J., Condro, M. C., Guo, L., Braas, D., Vanderveer-Harris, N., Kim, K. K. O., Pope, W. B., Divakaruni, A. S., Lai, A., Christofk, H., Castro, M. G., Lowenstein, P. R., Le Belle, J. E., & Kornblum, H. I. (2020). Glioblastoma Utilizes Fatty Acids and Ketone Bodies for Growth Allowing Progression during Ketogenic Diet Therapy. *IScience*, 23(9). <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101453>
- van der Louw, E. J. T. M., Olieman, J. F., van den Bemt, P. M. L. A., Bromberg, J. E. C., Oomen-de Hoop, E., Neuteboom, R. F., Catsman-Berrevoets, C. E., & Vincent, A. J. P. E. (2019). Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 11. <https://doi.org/10.1177/1758835919853958>
- Varshneya, K., Carico, C., Ortega, A., & Patil, C. G. (2015). The Efficacy of Ketogenic Diet and Associated Hypoglycemia as an Adjuvant Therapy for High-Grade Gliomas: A Review of the Literature. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.251>
- Wells, J., Swaminathan, A., Paseka, J., & Hanson, C. (2020). Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy—a review. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 6, pp. 1–19). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12061809>
- Winter, S. F., Loebel, F., & Dietrich, J. (2017). Role of ketogenic metabolic therapy in malignant glioma: A systematic review. *Critical Reviews In Oncology/Hematology*, 112, 41–58.
- Wu, W., Klockow, J. L., Zhang, M., Lafortune, F., Chang, E., Jin, L., Wu, Y., & Daldrup-Link, H. E. (2021). Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. *Pharmacological Research*, 171, 105780. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105780>
- Zhu, H., Bi, D., Zhang, Y., Kong, C., Du, J., Wu, X., Wei, Q., & Qin, H. (2022). Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. In *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Vol. 7, Issue 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00831-w>