



# Proceeding Wellness Webinar Series Bhakti Kencana

## Efek Diet Ketogenik, Ketofasting, Serta Diet Tinggi Lemak–Tinggi Karbohidrat Terhadap Kadar Asam Urat, Kreatinin Serum, Dan Gambaran Histopatologi Ginjal Pada Tikus Jantan Galur Wistar

### *Effects Of Ketogenic Diet, Ketofasting, And High-Fat–High-Carbohydrate Diet On Serum Uric Acid, Creatinine Levels, And Renal Histopathology In Male Wistar Rats*

Yani Mulyani<sup>1\*</sup>, Mega Afifah<sup>2</sup>, Patonah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl Soekarno Hatta No 754, Bandung, Indonesia

<sup>2</sup>Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl Soekarno Hatta No 754, Bandung, Indonesia

\*Email Korespondensi: [yani.mulyani@bku.ac.id](mailto:yani.mulyani@bku.ac.id)

#### ABSTRAK

Diet merupakan program pengaturan asupan makanan sesuai kebutuhan tubuh. Selama dua dekade terakhir, pedoman diet yang berkembang di masyarakat menekankan pembatasan asupan lemak. Namun, saat ini terjadi pergeseran paradigma menuju pola diet tinggi lemak, seperti diet ketogenik (KD) dan ketofasting, yang direkomendasikan untuk menurunkan berat badan serta mencegah risiko penyakit metabolik. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh diet ketogenik, ketofasting, dan diet tinggi lemak–tinggi karbohidrat (HFHC) terhadap fungsi ginjal pada model hewan tikus jantan galur Wistar. Sebanyak 28 ekor tikus dibagi ke dalam empat kelompok, yaitu kelompok normal yang menerima pakan standar, kelompok diet ketogenik, kelompok diet ketofasting, dan kelompok diet HFHC. Perlakuan diet diberikan selama 30 hari. Parameter yang diamati meliputi kadar asam urat, kadar kreatinin serum, serta gambaran histologi ginjal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok diet ketofasting memiliki kadar asam urat yang lebih tinggi secara signifikan ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan kelompok normal. Sementara itu, kelompok diet ketogenik, ketofasting, dan HFHC menunjukkan kadar kreatinin serum yang lebih tinggi dibandingkan kelompok normal, namun perbedaannya tidak signifikan ( $p > 0,05$ ). Pemeriksaan histologi ginjal menunjukkan adanya penyusutan glomerulus dan pelebaran ruang Bowman pada kelompok diet HFHC. Temuan ini menunjukkan bahwa berbagai pola diet tinggi lemak memberikan respons ginjal yang berbeda. Diet ketofasting berpotensi memengaruhi metabolisme asam urat, sementara diet HFHC menunjukkan perubahan struktural ginjal yang lebih nyata. Oleh karena itu, evaluasi keamanan ginjal tetap diperlukan dalam penerapan diet tinggi lemak sebagai strategi pencegahan penyakit metabolik.

**Kata kunci:** Pola diet, fungsi ginjal, tikus wistar

#### ABSTRACT

Diet is a structured program for regulating food intake according to the body's physiological needs. Over the past two decades, dietary guidelines widely promoted in the general population have emphasized the restriction of fat intake. However, a paradigm shift has recently emerged toward high-fat dietary patterns, including the ketogenic diet (KD) and ketofasting, which are

*recommended for weight loss and the prevention of metabolic disease risk. This study aimed to identify the effects of the ketogenic diet, ketofasting, and a high-fat–high-carbohydrate (HFHC) diet on renal function in an animal model of male Wistar rats. A total of 28 rats were divided into four groups: a normal control group receiving a standard diet, a ketogenic diet group, a ketofasting diet group, and an HFHC diet group. Dietary interventions were administered for 30 days. The evaluated parameters included serum uric acid levels, serum creatinine levels, and renal histological features. The results showed that the ketofasting group had significantly higher uric acid levels ( $p < 0.05$ ) compared with the normal control group. Meanwhile, the ketogenic, ketofasting, and HFHC diet groups exhibited higher serum creatinine levels than the normal group; however, these differences were not statistically significant ( $p > 0.05$ ). Renal histological examination revealed glomerular shrinkage and widening of Bowman's space in the HFHC diet group. These findings indicate that different high-fat dietary patterns elicit distinct renal responses. Ketofasting may influence uric acid metabolism, whereas the HFHC diet induces more pronounced structural alterations in the kidney. Therefore, renal safety evaluation remains essential in the application of high-fat diets as strategies for metabolic disease prevention..*

*Keywords: Dietary patterns, renal function, Wistar rats*

## PENDAHULUAN

Diet adalah suatu pendekatan pengaturan asupan makanan yang disusun untuk memenuhi kebutuhan fisiologis tubuh sekaligus mencapai tujuan kesehatan tertentu, misalnya perbaikan komposisi tubuh dan pengurangan risiko penyakit terkait berat badan berlebih. Tujuan utama masyarakat melakukan diet adalah untuk mencapai berat badan ideal yang diharapkan dapat menurunkan risiko terjadinya gangguan metabolik seperti obesitas, diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskular (*Diet Review: Ketogenic Diet for Weight Loss • The Nutrition Source*, n.d.).

Selama lebih dari dua dekade, berbagai pedoman diet populer merekomendasikan pengurangan total asupan lemak sebagai strategi utama untuk manajemen berat badan dan pencegahan penyakit kronis. Namun, seiring berkembangnya ilmu gizi, pola makan rendah karbohidrat dengan proporsi lemak yang tinggi kini mendapatkan perhatian signifikan, khususnya dalam bentuk diet ketogenik (KD). Diet ketogenik adalah pola makan yang sangat rendah karbohidrat dan tinggi lemak sehingga tubuh memasuki keadaan ketosis, yaitu penggunaan badan keton sebagai bahan bakar utama menggantikan glukosa. Konsep ini telah diteliti dalam berbagai konteks klinis dan fisiologis (Masood et al., 2025).

Awalnya, diet ketogenik digunakan secara klinis sejak awal abad ke-20 sebagai terapi nutrisi utama pada pasien epilepsi refrakter, dan menunjukkan respon penurunan frekuensi kejang yang signifikan. Penerapan modern dari KD kini diperluas untuk berbagai kondisi patologis termasuk obesitas, sindrom metabolik, diabetes, sindrom ovarium polikistik, dan gangguan neurologis lainnya (Freeman et al., 2007).

Berbeda dengan pola makan tinggi lemak tetapi tetap tinggi karbohidrat (*High Fat-High Carb*, HFHC), diet ketogenik memiliki proporsi karbohidrat yang sangat rendah. Diet HFHC umumnya mengandung proporsi lemak tinggi tetapi juga karbohidrat tinggi yang diasosiasikan dengan peningkatan risiko gangguan metabolik, hiperglikemia, resistensi insulin dan disfungsi organ termasuk ginjal dalam studi hewan percobaan. Studi HFHC pada model tikus menunjukkan peningkatan massa tubuh, glukosa plasma, insulin, trigliserida serta tanda-tanda awal penyakit ginjal (Drabińska et al., 2021).

Belakangan ini, kombinasi diet ketogenik dan intermittent fasting semakin populer di masyarakat, dikenal sebagai diet ketofastosis. Ketofastosis memadukan periode puasa dengan

diet sangat rendah karbohidrat sehingga tubuh memasuki ketosis dan fasting meningkatkan respons metabolik adaptif. Bukti awal menunjukkan bahwa kombinasi ini dapat memberikan efek menguntungkan terhadap indeks kesehatan seperti sensitivitas insulin, profil lipid dan komposisi tubuh, serta modulasi respon inflamasi pada beberapa model penyakit kronis (Dyńska et al., 2023; Longo & Panda, 2016).

Hingga saat ini, literatur yang secara langsung membandingkan pengaruh diet ketogenik, ketofastosis, dan diet tinggi lemak–tinggi karbohidrat terhadap fungsi ginjal, termasuk parameter biokimia dan perubahan histologis, masih sangat terbatas. Padahal, ginjal berperan penting dalam homeostasis tubuh melalui pengaturan cairan dan elektrolit serta ekskresi metabolit akhir seperti kreatinin dan asam urat, yang masing-masing merupakan indikator penting fungsi filtrasi glomerulus dan metabolisme purin (Athinarayanan et al., 2024; Johnson et al., 2009; Levey et al., 2020).

Berdasarkan uraian di atas, diperlukan penelitian komparatif untuk mengevaluasi pengaruh jenis-jenis diet tersebut terhadap indikator biokimia dan histologis fungsi ginjal. Penelitian seperti ini penting karena modifikasi asupan makanan yang tepat mampu memperbaiki status fisiologis tanpa ketergantungan terhadap terapi farmakologis yang mahal, sehingga memberikan manfaat signifikan dari perspektif kesehatan masyarakat, ekonomi, dan sosiodemografi. Selain itu, penelitian ini dapat menjadi dasar pengembangan model hewan untuk studi nutrisi dan patofisiologi ginjal (Crosby et al., 2021; Deji et al., 2009).

Berdasarkan tinjauan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi pengaruh diet ketogenik (KD), ketofastosis, dan HFHC dibandingkan dengan diet standar terhadap kadar serum kreatinin, asam urat, dan perubahan histologis ginjal pada tikus Wistar jantan.

## **METODE**

### **Desain Penelitian dan Hewan Uji**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan acak terkontrol menggunakan hewan uji tikus putih jantan galur Wistar (*Rattus norvegicus*). Sebanyak 28 ekor tikus dengan berat badan 220–260 gram diadaptasikan selama dua minggu pada kondisi laboratorium standar (suhu 22–25 °C, siklus terang–gelap 12 jam) dengan akses air minum ad libitum dan pakan standar. Tikus kemudian dibagi secara acak menjadi empat kelompok (masing-masing  $n = 7$ ), yaitu kelompok pakan standar (kontrol), diet ketogenik (KD), diet ketofastosis, dan diet tinggi lemak–tinggi karbohidrat (HFHC). Penentuan jumlah hewan uji didasarkan pada rumus Federer yang umum digunakan pada penelitian eksperimental hewan laboratorium (Charan & Kantharia, 2013; Hall et al., 2019).

### **Komposisi Diet dan Protokol Pemberian Pakan**

Pakan perlakuan disusun berdasarkan komposisi makronutrien (% energi total) yang terdiri dari diet standar (lemak 17%, karbohidrat 64%, protein 19%), diet ketogenik (lemak 79%, karbohidrat 2%, protein 19%), diet ketofastosis (lemak 80%, karbohidrat 5%, protein 15%), dan diet HFHC (lemak 30%, karbohidrat 56%, protein 14%). Sumber bahan pakan meliputi lemak hewani, pati singkong, sodium kaseinat, mineral, serta Virgin Coconut Oil (VCO). Pakan diberikan setiap hari pada pukul 08.00 WIB selama 30 hari. Pada kelompok ketofastosis, tikus dipuaskan selama 16 jam setiap hari dengan pengambilan pakan pada pukul 16.00 WIB dan pemberian ulang pada keesokan harinya. Konsumsi pakan dicatat untuk memastikan kesetaraan asupan energi (Bielohuby et al., 2013; Longo & Panda, 2016).

## **Pengambilan Sampel Darah dan Analisis Biokimia**

Pengambilan sampel darah dilakukan pada akhir masa perlakuan (hari ke-31). Darah dikumpulkan dan disentrifugasi pada kecepatan 3000 rpm selama 15 menit untuk memperoleh serum. Parameter fungsi ginjal yang diukur meliputi kadar kreatinin serum dan asam urat. Pemeriksaan dilakukan menggunakan metode enzimatik kolorimetri dengan alat *automatic analyzer* Cobas C311 (Roche Diagnostics). Kreatinin serum ditentukan menggunakan metode Jaffe kinetik, sedangkan kadar asam urat dianalisis menggunakan metode enzimatik standar. Parameter ini dipilih karena merupakan indikator yang valid dan luas digunakan dalam penilaian fungsi ginjal pada penelitian eksperimental (Deji et al., 2009).

## **Pemeriksaan Histologi Ginjal**

Setelah pengambilan darah, tikus dimatikan secara humanis dan organ ginjal diambil untuk pemeriksaan histopatologi. Ginjal difiksasi dalam larutan formalin buffer netral 10%, kemudian diproses secara rutin, ditanam dalam parafin, dan dipotong setebal 5  $\mu$ m. Preparat jaringan diwarnai menggunakan hematoksin–eosin (HE) dan diamati di bawah mikroskop cahaya. Evaluasi histologis ginjal dilakukan secara kualitatif dengan menilai perubahan struktur glomerulus, pelebaran ruang Bowman, dan gambaran kerusakan jaringan ginjal lainnya. Metode ini umum digunakan untuk menilai perubahan morfologi ginjal akibat intervensi diet pada model hewan (Chhabra et al., 2012).

## **Analisis Data**

Berat badan tikus dicatat setiap minggu selama periode penelitian. Data kadar kreatinin serum dan asam urat dianalisis secara statistik menggunakan perangkat lunak SPSS versi 18. Analisis dilakukan dengan metode One-Way ANOVA untuk membandingkan perbedaan antar kelompok perlakuan, dengan tingkat kepercayaan 95%. Nilai  $p < 0,05$  dianggap bermakna secara statistik. (Ghasemi & Zahediasl, 2012). Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komite

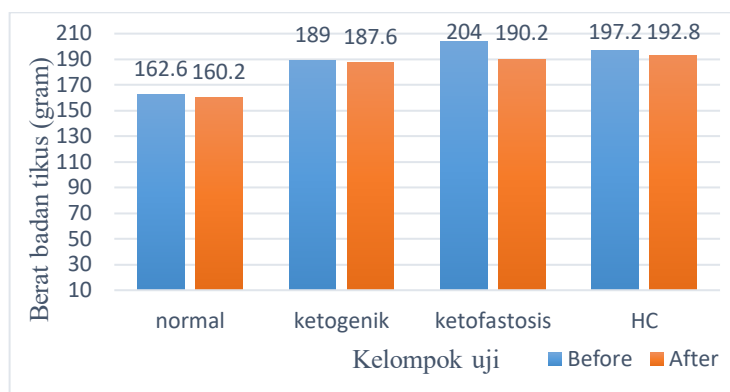
Etik Penelitian Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran dengan nomor persetujuan 134/UN6.KEP/EC/2018.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Perubahan Berat Badan**

Setelah intervensi diet selama 30 hari, seluruh kelompok tikus menunjukkan penurunan berat badan dengan variasi antar kelompok. Penurunan terbesar terjadi pada kelompok ketofastosis (−13,8 g), diikuti kelompok HFHC (−4,4 g), kelompok kontrol (−2,4 g), dan kelompok KD (−1,4 g). Secara statistik, perubahan berat badan antar kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ).

Penurunan berat badan yang lebih besar pada kelompok ketofastosis dapat dijelaskan oleh efek sinergis antara diet rendah karbohidrat dan puasa intermiten yang mempercepat metabolic switching dari penggunaan glukosa ke oksidasi lemak dan badan keton, sehingga meningkatkan lipolisis dan efisiensi metabolik dibandingkan diet ketogenik tanpa puasa (Longo & Panda, 2016; Paoli et al., 2013; Vasim et al., 2022a).



**Gambar 1. Grafik Berat badan Tikus Sebelum dan Sesudah Perlakuan Selama 30 Hari.**

### Kadar Asam Urat Serum

Hasil analisis menunjukkan bahwa kadar asam urat serum tertinggi ditemukan pada kelompok KD ( $2,10 \pm 0,42$  mg/dL) dan berbeda bermakna dibandingkan kelompok kontrol ( $1,35 \pm 0,24$  mg/dL;  $p < 0,05$ ). Kelompok ketofastosis ( $1,88 \pm 0,45$  mg/dL) dan HFHC ( $1,55 \pm 0,42$  mg/dL) juga menunjukkan peningkatan rerata kadar asam urat dibandingkan kontrol, meskipun secara statistik tidak bermakna.

Peningkatan signifikan kadar asam urat pada kelompok diet ketogenik dapat dijelaskan sebagai fenomena adaptasi awal ketosis, di mana terjadi kompetisi ekskresi antara badan keton dan asam urat di tubulus ginjal sehingga sementara waktu ekskresi asam urat menurun dan kadar serum meningkat. Kondisi ini umumnya bersifat transien dan cenderung menurun kembali setelah adaptasi metabolik berlangsung lebih lama, sebagaimana dilaporkan dalam tinjauan sistematis dan studi eksperimental terbaru yang menunjukkan peningkatan asam urat terutama pada 4–6 minggu awal diet ketogenik (Freeman et al., 2007; Gohari et al., 2023; Paoli et al., 2013)

**Tabel 1 Hasil Uji Statistik Dengan Menggunakan Oneway Anova Kadar Asam Urat (Mg/dL) Setelah Perlakuan Uji Selama 30 Hari**

| Kelompok        | Rata - rata Kadar Asam Urat (mg/dL) |
|-----------------|-------------------------------------|
| a. Normal       | $1,35 \pm 0,24$                     |
| b. KD           | $2,10^* \pm 0,42$                   |
| c. Ketofastosis | $1,88 \pm 0,45$                     |
| d. HFHC         | $1,55 \pm 0,42$                     |

\* : ( $p < 0,05$ ) berbeda signifikan jika dibandingkan dengan kelompok Normal

Pada kelompok ketofastosis, peningkatan asam urat yang tidak signifikan kemungkinan dipengaruhi oleh fluktuasi metabolik akibat periode puasa berulang yang meningkatkan produksi badan keton serta memengaruhi hidrasi dan pH urin sehingga berdampak pada ekskresi asam urat. Namun, kombinasi puasa dengan diet ketogenik tidak terbukti memperberat hiperurisemia secara signifikan dalam jangka pendek, dan badan keton  $\beta$ -hydroxybutyrate diketahui memiliki efek anti-inflamasi melalui inhibisi inflammasom NLRP3, sehingga peningkatan asam urat tidak selalu berbanding lurus dengan risiko inflamasi ginjal atau gout (Gohari et al., 2023; Goldberg et al., 2017; Longo & Panda, 2016).

### Kadar Kreatinin Serum

Rerata kadar kreatinin serum pada seluruh kelompok berada dalam rentang yang relatif sempit ( $0,35$ – $0,39$  mg/dL), dengan nilai tertinggi pada kelompok ketofastosis ( $0,39 \pm 0,04$

mg/dL). Namun, hasil uji statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna kadar kreatinin serum antar kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ).

Tidak ditemukannya perbedaan signifikan kadar kreatinin serum menunjukkan bahwa fungsi filtrasi glomerulus secara global masih relatif terjaga selama periode intervensi, yang kemungkinan berkaitan dengan keterbatasan sensitivitas kreatinin sebagai penanda awal kerusakan ginjal. Beberapa studi menunjukkan bahwa perubahan histopatologis ginjal dapat terjadi lebih awal sebelum terdeteksi secara biokimia, karena adanya mekanisme kompensasi nefron yang masih berlangsung (Basile et al., 2012; Levey et al., 2020; Sun et al., 2020a)

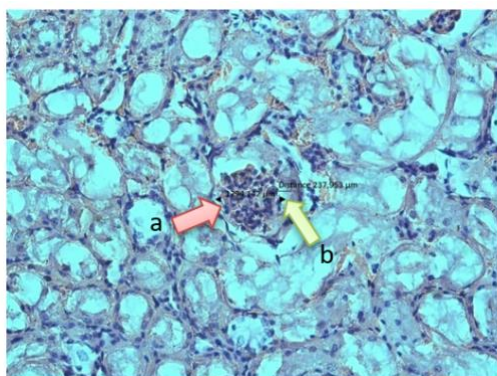
**Tabel 2 Hasil Uji Statistik Menggunakan Oneway Anova Kadar Kreatinin Serum (mg/dL) Setelah Perlakuan Selama 30 Hari**

| Kelompok |              | Rata - rata Kadar Kreatinin Serum (mg/dL) |
|----------|--------------|-------------------------------------------|
| a.       | Normal       | $0,35 \pm 0,02$                           |
| b.       | KD           | $0,36 \pm 0,02$                           |
| c.       | Ketofastosis | $0,39 \pm 0,04$                           |
| d.       | HFHC         | $0,38 \pm 0,03$                           |

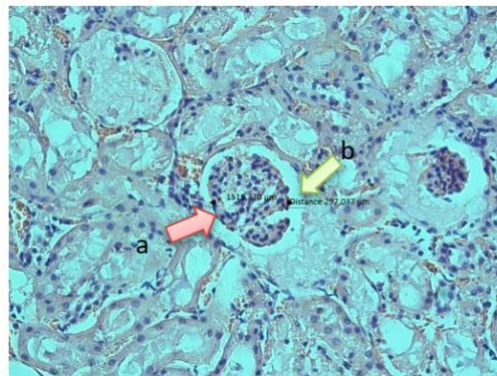
Kecenderungan peningkatan kreatinin serum pada kelompok ketofastosis, meskipun tidak bermakna secara statistik, dapat dikaitkan dengan peningkatan katabolisme protein dan perubahan status hidrasi selama periode puasa, tanpa mencerminkan adanya penurunan fungsi ginjal yang nyata, mengingat nilai kreatinin masih berada dalam rentang fisiologis (Anton et al., 2017; Cheuvront & Kenefick, 2014; Levey et al., 2020; Rayner et al., 2016; Vasim et al., 2022b).

### Gambaran Histologi Ginjal

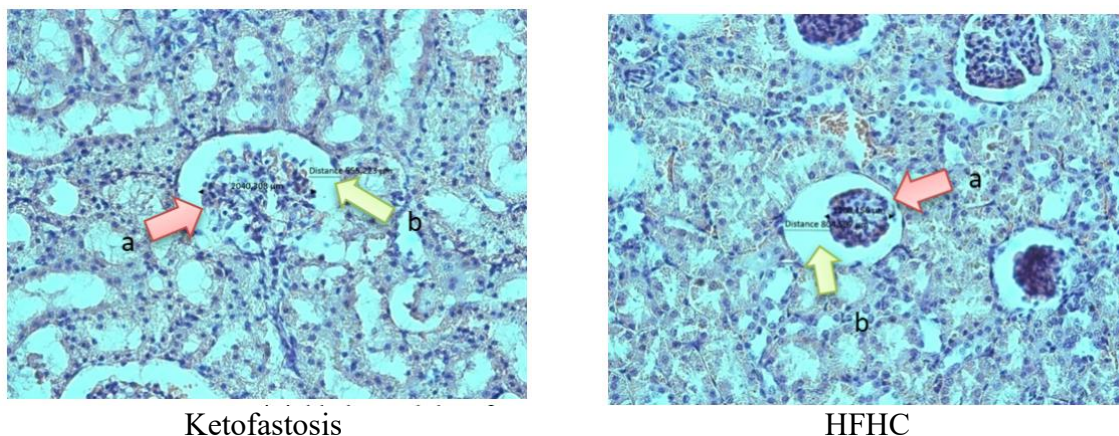
Pemeriksaan histologi ginjal menunjukkan adanya variasi morfologi glomerulus dan ruang Bowman antar kelompok. Kelompok HFHC menunjukkan diameter glomerulus paling kecil disertai pelebaran ruang Bowman yang paling besar dibandingkan kelompok lain. Sementara itu, kelompok ketofastosis menunjukkan diameter glomerulus terbesar dengan pelebaran ruang Bowman yang juga terlihat, meskipun tidak sebesar kelompok HFHC.



Normal



KD



**Gambar 2 Pengamatan organ ginjal pada perbesaran 400x setelah perlakuan selama 30 hari**

Perubahan morfologi ginjal pada kelompok diet tinggi lemak–tinggi karbohidrat mendukung konsep bahwa kelebihan asupan lemak dan energi dapat memicu cedera ginjal melalui mekanisme lipotoksitas, stres oksidatif, dan inflamasi kronik. Studi eksperimental dalam satu dekade terakhir secara konsisten menunjukkan bahwa diet tinggi lemak menyebabkan akumulasi lipid ginjal, disfungsi mitokondria, serta perubahan struktur glomerulus dan tubulus ginjal, bahkan sebelum terdeteksi gangguan fungsi ginjal secara biokimia (Chen et al., 2021; Erdemli et al., 2024; Herman-Edelstein et al., 2014; Sun et al., 2020b)

**Tabel 3 Perbandingan Kerusakan Organ Ginjal dan Data Kreatinin Serum Kelompok Uji Terhadap Kelompok Normal**

| Kelompok     | Rata – rata data kreatinin serum | Keadaan organ ginjal     |                         |
|--------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------------|
|              |                                  | Diameter Glomerulus (µm) | Lebar ruang Bowman (µm) |
| Normal       | 0,35                             | 1,294,142                | 237,953                 |
| KD           | 0,36                             | 1,515,320                | 297,037                 |
| Ketofastosis | 0,39                             | 2,040,308                | 555,223                 |
| HFHC         | 0,38                             | 1,208,456                | 804,587                 |

Perubahan histologi ginjal yang lebih ringan pada kelompok diet ketogenik dan ketofastosis dibandingkan diet tinggi lemak–tinggi karbohidrat menunjukkan bahwa meskipun terjadi adaptasi metabolik yang intens, diet rendah karbohidrat tidak memicu kerusakan struktural ginjal yang berat dalam durasi penelitian ini. Temuan ini sejalan dengan literatur terkini yang menyatakan bahwa diet ketogenik relatif aman terhadap fungsi ginjal pada individu tanpa penyakit ginjal sebelumnya, selama durasi intervensi dan asupan cairan terkontrol (Athinarayanan et al., 2024; Dashti et al., 2004; Freeman et al., 2007; Kennedy et al., 2007)

### Implikasi dan Keterbatasan

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa diet HFHC cenderung menimbulkan perubahan morfologi ginjal yang lebih jelas dibandingkan diet ketogenik dan ketofastosis, meskipun perubahan tersebut belum disertai peningkatan kreatinin serum. Sementara itu, diet ketogenik dan ketofastosis berpengaruh terhadap metabolisme asam urat,

terutama pada fase awal adaptasi, namun tidak menunjukkan indikasi penurunan fungsi ginjal yang bermakna dalam periode 30 hari.

Keterbatasan penelitian ini meliputi durasi intervensi yang relatif singkat, jumlah preparat histologi yang terbatas, serta belum diukurnya parameter tambahan seperti pH urin, BUN, dan kadar badan keton. Penelitian lanjutan dengan durasi lebih panjang dan parameter yang lebih komprehensif diperlukan untuk memastikan dampak jangka panjang berbagai pola diet terhadap fungsi dan struktur ginjal.

## SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian diet ketogenik (KD), ketofastosis, dan diet tinggi lemak–tinggi karbohidrat (HFHC) selama 30 hari pada tikus jantan galur Wistar memberikan respons yang berbeda terhadap parameter ginjal. Diet ketofastosis berpengaruh terhadap peningkatan kadar asam urat serum, sedangkan diet KD, ketofastosis, dan HFHC tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan terhadap kadar kreatinin serum, yang mengindikasikan bahwa fungsi filtrasi ginjal masih relatif terjaga dalam durasi intervensi ini. Namun demikian, diet HFHC menimbulkan perubahan morfologi ginjal berupa penyusutan diameter glomerulus dan pelebaran ruang Bowman, yang menunjukkan adanya perubahan struktural ginjal meskipun belum tercermin pada parameter biokimia. Temuan ini mengindikasikan bahwa perubahan histologis ginjal dapat terjadi lebih awal dibandingkan gangguan fungsi ginjal yang terdeteksi secara biokimia. Secara klinis, hasil penelitian ini menegaskan pentingnya kehati-hatian terhadap pola diet tinggi lemak dan tinggi karbohidrat dalam jangka panjang, sementara diet rendah karbohidrat dengan atau tanpa puasa intermiten relatif tidak menunjukkan dampak merugikan yang nyata terhadap fungsi ginjal dalam jangka pendek. Penelitian lanjutan dengan durasi intervensi yang lebih panjang, jumlah sampel histologi yang lebih besar, serta penambahan parameter fungsi ginjal dan stres oksidatif diperlukan untuk memastikan dampak jangka panjang berbagai pola diet terhadap kesehatan ginjal..

## DAFTAR PUSTAKA

- Anton, S. D., Moehl, K., Donahoo, W. T., Marosi, K., Lee, S. A., Mainous, A. G., Leeuwenburgh, C., & Mattson, M. P. (2017). Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying Health Benefits of Fasting. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 26(2), 254. <https://doi.org/10.1002/OBY.22065>
- Athinarayanan, S. J., Roberts, C. G. P., Vangala, C., Shetty, G. K., McKenzie, A. L., Weimbs, T., & Volek, J. S. (2024). The case for a ketogenic diet in the management of kidney disease. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 12(2), e004101. <https://doi.org/10.1136/BMJDRC-2024-004101>
- Basile, D. P., Anderson, M. D., & Sutton, T. A. (2012). Pathophysiology of acute kidney injury. *Comprehensive Physiology*, 2(2), 1303–1353. <https://doi.org/10.1002/CPHY.C110041>
- Bielohuby, M., Sisley, S., Sandoval, D., Herbach, N., Zengin, A., Fischereder, M., Menhofer, D., Stoehr, B. J. M., Stemmer, K., Wanke, R., Tschöp, M. H., Seeley, R. J., & Bidlingmaier, M. (2013). Impaired glucose tolerance in rats fed low-carbohydrate, high-fat diets. *https://doi.org/10.1152/Ajpendo.00208.2013*, 305(9), 1059–1070. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00208.2013>

- Charan, J., & Kantharia, N. (2013). How to calculate sample size in animal studies? *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 4(4), 303–306. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.119726>
- Chen, S., Chen, Jinxia, Li, S., Guo, F., Li, A., Wu, H., Chen, Jiaxuan, Pan, Quanren, Liao, S., Liu, H. F., & Pan, Qingjun. (2021). High-Fat Diet-Induced Renal Proximal Tubular Inflammatory Injury: Emerging Risk Factor of Chronic Kidney Disease. *Frontiers in Physiology*, 12, 786599. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.786599>
- Cheuvront, S. N., & Kenefick, R. W. (2014). Dehydration: physiology, assessment, and performance effects. *Comprehensive Physiology*, 4(1), 257–285. <https://doi.org/10.1002/CPHY.C130017>
- Chhabra, D., Skaro, A. I., Leventhal, J. R., Dalal, P., Shah, G., Wang, E., & Gallon, L. (2012). Long-term kidney allograft function and survival in prednisone-free regimens: Tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7(3), 504–512. <https://doi.org/10.2215/CJN.06940711>
- 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, 702802. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2021.702802/FULL>
- Dashti, H. M., Mathew, T. C., Hussein, T., Asfar, S. K., Behbahani, A., Khoursheed, M. A., Al-Sayer, H. M., Bo-Abbas, Y. Y., & Al-Zaid, N. S. (2004). Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients. *Experimental & Clinical Cardiology*, 9(3), 200. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2716748/>
- Deji, N., Kume, S., Araki, S. I., Soumura, M., Sugimoto, T., Isshiki, K., Chin-Kanasaki, M., Sakaguchi, M., Koya, D., Haneda, M., Kashiwagi, A., & Uzu, T. (2009). Structural and functional changes in the kidneys of high-fat diet-induced obese mice. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 296(1). <https://doi.org/10.1152/AJPRENAL.00110.2008>
- Diet Review: Ketogenic Diet for Weight Loss • The Nutrition Source. (n.d.). Retrieved February 2, 2026, from [https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/healthy-weight/diet-reviews/ketogenic-diet/?utm\\_source=chatgpt.com](https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/healthy-weight/diet-reviews/ketogenic-diet/?utm_source=chatgpt.com)
- Drabińska, N., Wiczowski, W., & Piskula, M. K. (2021). Recent advances in the application of a ketogenic diet for obesity management. *Trends in Food Science & Technology*, 110, 28–38. <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2021.01.080>
- Dyńska, D., Paziewska, A., & Kowalcze, K. (2023). Keto Menu—Effect of Ketogenic Menu and Intermittent Fasting on the Biochemical Markers and Body Composition in a Physically Active Man—A Controlled Case Study. *Foods*, 12(17), 3219. <https://doi.org/10.3390/FOODS12173219>
- Erdemli, Z., Gul, M., Kayhan, E., Gokturk, N., Bag, H. G., & Erdemli, M. E. (2024). High-fat and carbohydrate diet caused chronic kidney damage by disrupting kidney function,

- \* caspase-3, oxidative stress and inflammation. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 172. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2024.106822>
- Freeman, J. M., Kossoff, E. H., & Hartman, A. L. (2007). The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics*, 119(3), 535–543. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2447>
- Gohari, Sepehr, Ghobadi, S., Jafari, A., Ahangar, H., Gohari, Sheida, & Mahjani, M. (2023). The effect of dietary approaches to stop hypertension and ketogenic diets intervention on serum uric acid concentration: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports* 2023 13:1, 13(1), 10492-. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37672-2>
- Goldberg, E. L., Asher, J. L., Molony, R. D., Shaw, A. C., Zeiss, C. J., Wang, C., Morozova-Roche, L. A., Herzog, R. I., Iwasaki, A., & Dixit, V. D. (2017).  $\beta$ -hydroxybutyrate deactivates neutrophil NLRP3 inflammasome to relieve gout flares. *Cell Reports*, 18(9), 2077. <https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2017.02.004>
- Hall, J. E., do Carmo, J. M., da Silva, A. A., Wang, Z., & Hall, M. E. (2019). Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nature Reviews. Nephrology*, 15(6), 367–385. <https://doi.org/10.1038/S41581-019-0145-4>
- Herman-Edelstein, M., Scherzer, P., Tobar, A., Levi, M., & Gafter, U. (2014). Altered renal lipid metabolism and renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. *Journal of Lipid Research*, 55(3), 561. <https://doi.org/10.1194/JLR.P040501>
- Kennedy, A. R., Pissios, P., Otu, H., Xue, B., Asakura, K., Furukawa, N., Marino, F. E., Liu, F. F., Kahn, B. B., Libermann, T. A., & Maratos-Flier, E. (2007). A high-fat, ketogenic diet induces a unique metabolic state in mice. *https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00717.2006*, 292(6), 1724–1739. <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00717.2006>
- Ketosis: Definition, Benefits, Downsides, and More.* (n.d.). Retrieved February 2, 2026, from [https://www.healthline.com/nutrition/what-is-ketosis?utm\\_source=chatgpt.com](https://www.healthline.com/nutrition/what-is-ketosis?utm_source=chatgpt.com)
- Levey, A. S., Titan, S. M., Powe, N. R., Coresh, J., & Inker, L. A. (2020). Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 15(8), 1203–1212. <https://doi.org/10.2215/CJN.12791019>
- Longo, V. D., & Panda, S. (2016). Fasting, Circadian Rhythms, and Time-Restricted Feeding in Healthy Lifespan. *Cell Metabolism*, 23(6), 1048–1059. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.001>
- Masood, W., Annamaraju, P., Suheb, M. Z. K., & Uppaluri, K. R. (2025). The Ketogenic Diet: Clinical Applications, Evidence-based Indications, and Implementation. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499830/>

- Paoli, A., Rubini, A., Volek, J. S., & Grimaldi, K. A. (2013). Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European Journal of Clinical Nutrition* 2013 67:8, 67(8), 789–796. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.116>
- Rayner, H., Thomas, M., & Milford, D. (2016). Measuring Kidney Function. *Understanding Kidney Diseases*, 11–29. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-23458-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-23458-8_2)
- Sun, Y., Ge, X., Li, Xue, He, J., Wei, X., Du, J., Sun, J., Li, Xin, Xun, Z., Liu, W., Zhang, H., Wang, Z. Y., & Li, Y. C. (2020a). High-fat diet promotes renal injury by inducing oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Cell Death & Disease*, 11(10), 914. <https://doi.org/10.1038/S41419-020-03122-4>
- Sun, Y., Ge, X., Li, Xue, He, J., Wei, X., Du, J., Sun, J., Li, Xin, Xun, Z., Liu, W., Zhang, H., Wang, Z. Y., & Li, Y. C. (2020b). High-fat diet promotes renal injury by inducing oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Cell Death & Disease*, 11(10), 914. <https://doi.org/10.1038/S41419-020-03122-4>
- Vasim, I., Majeed, C. N., & DeBoer, M. D. (2022a). Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*, 14(3), 631. <https://doi.org/10.3390/NU14030631>
- Vasim, I., Majeed, C. N., & DeBoer, M. D. (2022b). Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients*, 14(3), 631. <https://doi.org/10.3390/NU14030631>