

**PENGARUH DIET RENDAH KARBOHIDRAT
DALAM PERBAIKAN INFERTILITAS
PADA WANITA DENGAN *POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME* (PCOS):
*A Scoping Review***

Karya Tulis Ilmiah

Scoping Review

**untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

**Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**



oleh:

**Andira Ayu Ningrum Purnama
19711021**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023**

**THE EFFECT OF LOW CARBOHYDRATE DIETS
ON INFERTILITY IMPROVEMENT
IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME (PCOS):
A Scoping Review**

Scientific Writing

Scoping Review

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



by:

**Andira Ayu Ningrum Purnama
19711021**

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023**

HALAMAN PENGESAHAN

**PENGARUH DIET RENDAH KARBOHIDRAT
DALAM PERBAIKAN INFERTILITAS
PADA WANITA DENGAN *POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME* (PCOS):
*A Scoping Review***

Karya Tulis Ilmiah

Scoping Review

Disusun dan diajukan oleh:

**Andira Ayu Ningrum Purnama
19711021**

**Telah diseminarkan tanggal: 13 Maret 2023
dan telah disetujui oleh:**

Penguji

**dr. Nur Aini, M.Gizi
NIK 187111307**

Pembimbing

**Dr. dr. Titik Kuntari, M.P.H
NIK 017110426**

**Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**

**dr. Pariawan Luthfi Gazali, M.Kes
NIK 017110413**

**Disahkan
Dekan**



**Dr. dr. Isnatin Muliadiah, M.Kes
NIK 017110409**

PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Andira Ayu Ningrum Purnama
NIM : 19711021
Judul KTI : Pengaruh Diet Rendah Karbohidrat dalam Perbaikan Infertilitas pada Wanita dengan *Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) – A Scoping Review*
Dosen Pembimbing : Dr. dr. Titik Kuntari, M.P.H

Dengan ini menyatakan bahwa (**pilihan diberi tanda √**) :

Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa seluruh bagian Laporan KTI (tanpa lampiran).

Memberi Ijin kepada Perpustakaan FK UII mempublikasikan di repository UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan sebagaimana mestinya

Yogyakarta, 31 Maret 2023

Dosen Pembimbing



Dr. dr. Titik Kuntari, M.P.H
NIK 017110426

Yang Menyatakan



Andira Ayu Ningrum Purnama
NIM 19711021

DAFTAR ISI

Halaman Judul (Bahasa Indonesia)	i
Halaman Judul (Bahasa Inggris).....	ii
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Pernyataan Publikasi	iv
Daftar Isi.....	v
Daftar Tabel.....	vi
Daftar Gambar.....	vii
Kata Pengantar.....	ix
Intisari.....	x
<i>Abstract</i>	xi
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Perumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Scoping Review	5
1.4 Manfaat	6
1.4.1. Manfaat bagi peneliti.....	6
1.4.2. Manfaat bagi institusi dan <i>stakeholder</i> kesehatan.....	6
1.4.3. Manfaat masyarakat	6
BAB II. METODE	7
2.1 Kriteria Artikel	7
2.2 Sumber Informasi	7
2.3 Strategi Pencarian	7
2.4 Proses Seleksi Artikel	8
2.5 Ekstraksi Data	10
2.6 Item Data.....	10
BAB III. HASIL.....	11
3.1 Hasil seleksi sumber bukti	11
3.2 Karakteristik dan hasil sumber bukti.....	15
3.3 Sintesis hasil.....	20
BAB IV. PEMBAHASAN	21
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	29
DAFTAR PUSTAKA.....	30
LAMPIRAN	34

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penetapan Population, Concept dan Context.....	8
Tabel 2. Strategi pencarian pada beberapa database/search engine ilmiah	8
Tabel 3. Pencarian komprehensif berdasarkan database/search engine ilmiah .	11
Tabel 4. Hasil studi karakteristik beserta hasil analisis sumber bukti	15

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kriteria diagnostik Rotterdam untuk PCOS (Lua, How & King, 2018). 3	
Gambar 2. Diagram flowchart proses seleksi artikel (Shaw et al., 2021)..... 9	
Gambar 3. Diagram flow chart hasil proses seleksi jurnal artikel. 13	

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 21 Maret 2023



Andira Ayu Ningrum Purnama 19711021

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmaanirrahim

Alhamdulillahilladzi bi nimatihi tatimmush sholihat, segala puji hanya milik Allah yang dengan segala nikmatnya segala kebaikan menjadi sempurna. Shalawat serta salam semoga selalu tercurahkan kepada Rasulullah *shallallahu 'alaihi wa sallam*, keluarga, para sahabat dan orang-orang yang mengikuti petunjuk beliau hingga hari kiamat.

Kemudian saya haturkan ucapan syukur terima kasih terutama pada:

1. Ibunda penulis yakni Ibu Sri Rini Wijayanti dan Ayah penulis yakni Bapak Dwi Purnomo yang senantiasa memberi dukungan, doa, dan motivasi kepada penulis. Semoga Allah menjaga beliau berdua.
2. Dr. dr. Titik Kuntari, M.P.H, selaku Dosen Pembimbing yang telah memberikan semangat, bimbingan, arahan serta dukungan dalam proses penyelesaian penelitian ini.
3. dr. Nur Aini, M.Gizi, selaku Dosen Penguji yang telah memberikan masukan serta arahan dalam penelitian ini.
4. dr. Ana Fauziyati, M.Sc., Sp.PD, selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan semangat untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
5. Mba Rudnabila Mutiara Husnadewi yang telah berbagi motivasi dan semangat untuk penelitian ini.
6. Mas Arif Cahyo Bachtiar yang berkenan untuk berbagi ilmu terkait pencarian jurnal dan penelitian *scoping review*.
7. Keluarga, sahabat, teman, karib kerabat dan seluruh pihak yang selalu memberikan dukungan serta doa kepada penulis baik dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini maupun di kehidupan sehari-hari.

Sebagai penulis, kami menyadari bahwa dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari kata sempurna, serta masih banyak sekali kekurangan di dalamnya. Untuk itu, kami dengan rendah hati menerima kritik dan saran untuk penyempurnaan penelitan yang berkaitan setelahnya. Semoga Allah menerima amalan ini sebagai salah satu bentuk amal kebaikan serta bermanfaat bagi penulis dan pembaca. *Baarakallahu fiikum*.

Yogyakarta, 21 Maret 2023



Andira Ayu Ningrum Purnama 19711021
Penyusun

**PENGARUH DIET RENDAH KARBOHIDRAT
DALAM PERBAIKAN INFERTILITAS
PADA WANITA DENGAN *POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME* (PCOS):
*A Scoping Review***

Andira Ayu Ningrum Purnama¹, Titik Kuntari²

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

INTISARI

Latar Belakang: *Polycystic Ovarian Syndrome* (PCOS) adalah gangguan endokrin reproduksi yang paling umum pada wanita. Resistensi insulin, hiperinsulinemia, dan hiperandrogenisme, dalam kombinasi dengan disfungsi hipotalamus-hipofisis, menyebabkan disfungsi ovarium lebih lanjut yang dapat menyebabkan anovulasi dan infertilitas. Mengurangi kadar insulin melalui diet dapat menjadi pilihan penanganan non farmakologis pada wanita PCOS. Tujuan penulisan *scoping review* ini adalah untuk mengkaji pengaruh diet rendah karbohidrat dalam perbaikan infertilitas pada wanita dengan PCOS.

Metode: Penelitian ini berbasis kajian literatur yang diekstraksi dari 9 *search engine* meliputi *Pubmed*, *ScienceDirect*, *SpringerLink* dan lainnya dengan rentan tahun publikasi 2012-2022. Seleksi artikel mengacu pada PRISMA-ScR.

Hasil: Proses pencarian awal melibatkan 922 jurnal dengan hasil seleksi akhir sebanyak 5 jurnal. Parameter perbaikan hormon kesuburan yang ditelaah adalah testosteron dan *sex hormone binding globulin* (SHBG). Terdapat dua jurnal dengan intervensi sejumlah jenis diet rendah karbohidrat yang menunjukkan hasil signifikan pada perbaikan testosteron, serta tiga jurnal dengan hasil signifikan pada perbaikan SHBG.

Kesimpulan: Diet rendah karbohidrat berpotensi untuk memperbaiki infertilitas pada wanita PCOS. Akan tetapi, perlu diperhatikan bahwa durasi keseluruhan penelitian pada referensi final tidak lebih dari 6 bulan. Sehingga penting untuk memperhatikan durasi diet dan efek lainnya dari sejumlah jenis diet tersebut.

**THE EFFECT OF LOW CARBOHYDRATE DIETS
IN INFERTILITY IMPROVEMENT
IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME (PCOS):
A Scoping Review**

Andira Ayu Ningrum Purnama¹, Titik Kuntari²

¹Student of the Faculty of Medicine Universitas Islam Indonesia

²Department of Public Health Sciences Faculty of Medicine Universitas Islam
Indonesia

ABSTRACT

Background: Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is the most common reproductive endocrine disorder in women. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hyperandrogenism, with hypothalamic-pituitary dysfunction, lead to further ovarian dysfunction then anovulation and infertility. Reducing insulin levels through diets could be a non-pharmacological treatment option for PCOS women. The purpose of this scoping review was to see the effect of low-carbohydrate diets in improving infertility in PCOS women.

Methods: This research is based on a literature review extracted from 9 search engines including Pubmed, ScienceDirect, SpringerLink and others within 2012-2022 publication. Article selection refers to PRISMA-ScR.

Results: The initial search involved 922 journals with a final selection of 5 journals. The parameters of improving fertility hormones that are focused on are testosterone and sex hormone binding globulin (SHBG). Two journals with interventions on a number of types of low-carbohydrate diets show significant results on improving testosterone, and three journals with significant results on improving SHBG.

Conclusion: Low-carbohydrate diets have the potential to improve infertility in PCOS women. However, it should be noted that the overall duration of the five studies was no more than 6 months. It is important to pay attention to the duration and other effects of these types of diets.

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

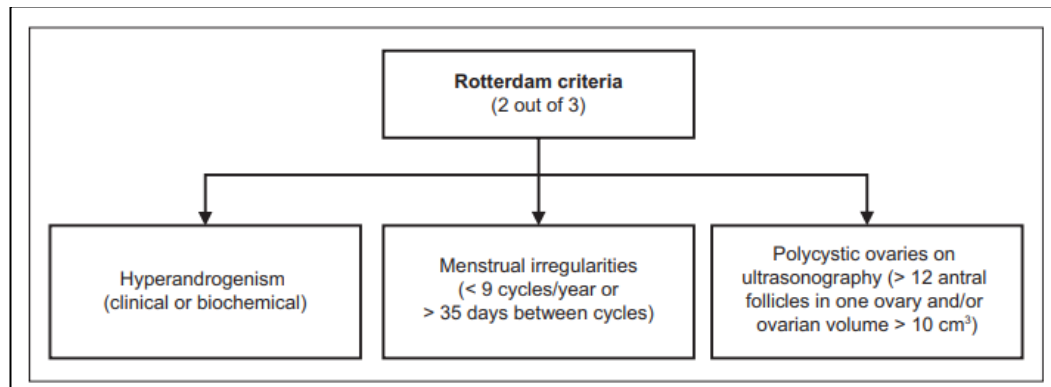
Polycystic Ovarian Syndrome atau *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) adalah gangguan endokrin reproduksi yang paling umum pada wanita (Mantzou *et al.*, 2021). PCOS pertama kali dilaporkan dalam literatur medis modern pada tahun 1935 oleh Stein dan Leventhal yang menggambarkan tujuh wanita yang menderita amenore, hirsutisme, dan ovarium yang membesar dengan banyak kista (Sirmans and Pate, 2013). Prevalensi PCOS lebih dari 10% pada wanita usia reproduksi ketika kriteria *Rotterdam* diterapkan. Kriteria *Rotterdam* berupa ovulasi tidak teratur, hiperandrogenisme secara biokimia dan klinis, adanya ovarium polikistik dan eksklusi etiologi atau penyebab lain untuk tanda dan gejala PCOS (Glintborg and Andersen, 2017).

PCOS merupakan gangguan heterogen dengan etiologi yang tidak pasti, tetapi ada bukti yang menguatkan bahwa terdapat interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan dan perilaku yang berkontribusi pada sindrom ini (Baldani, Skrgatic and Ougouag, 2015). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Shinde & Patil pada tahun 2019, disimpulkan bahwa kelas sosial ekonomi, *Body Mass Index* (BMI), *waist-hip ratio* dan *past menstrual cycle* seorang wanita ditemukan sangat mempengaruhi perkembangan PCOS pada mereka. Aktivitas fisik yang kurang juga merupakan faktor risiko yang signifikan dalam perkembangan PCOS. Hal ini menunjukkan keterikatan sindrom ini dengan perubahan gaya sedentari yang dilakukan oleh pengidapnya. Penelitian tersebut juga menyampaikan bahwa kesadaran tentang PCOS di antara penderitanya hanya 47,62% dan kesadaran akan komplikasi PCOS sebesar 19,05%, yang menunjukkan perlunya mendidik para wanita mengenai sindrom ini beserta komplikasinya (Shinde and Patil, 2019).

Patogenesis PCOS melibatkan resistensi insulin dan hiperandrogenisme (Glintborg and Andersen, 2017). Resistensi insulin dikaitkan dengan penurunan sensitivitas insulin jaringan tubuh yang disebabkan oleh struktur molekul yang anomali, abnormalitas dari fungsi dan sinyal reseptor-reseptor insulin atau *insulin-binding antibodies* dalam kadar yang berlebihan (Shang *et al.*, 2020). Hiperandrogenisme merupakan atribut utama PCOS karena peningkatan kadar androgen adalah fitur yang paling konstan, dengan mayoritas pasien menunjukkan hiperandrogenisme. Kelebihan androgen dapat diinduksi oleh resistensi insulin

dan hiperinsulinemia, karena menyebabkan penurunan kadar *sex hormone binding globulin* (SHBG) yang menyebabkan peningkatan androgen bebas berikutnya (Paris and Bertoldo, 2019). Interaksi antara resistensi insulin, hiperinsulinemia, dan hiperandrogenisme, dalam kombinasi dengan disfungsi hipotalamus-hipofisis, menyebabkan disfungsi ovarium lebih lanjut yang dapat menyebabkan anovulasi dan infertilitas (Cunha and Póvoa, 2021).

Meskipun terdapat beberapa kriteria diagnostik untuk PCOS dari *Androgen Excess and PCOS Society* (AE-PCOS), *Rotterdam*, dan *National Institutes of Health* (NIH) (*NIH criteria*), panduan berbasis bukti internasional untuk penilaian dan pengelolaan PCOS yang dirilis pada akhir 2018 cenderung mendukung penggunaan kriteria diagnostik *Rotterdam* seperti pada Gambar 1. Wanita yang didiagnosis dengan PCOS, harus menunjukkan dua dari tiga ciri PCOS berikut: 1) kelebihan androgen klinis dan/atau biokimia, 2) oligo-ovulasi atau anovulasi, dan 3) *polycystic ovarian morphology* (PCOM) pada ultrasonografi. Walaupun demikian, PCOS dapat disertai dengan komorbiditas lainnya yang lebih luas, karena pasien dengan PCOS juga dapat memperlihatkan ciri lainnya yang berkaitan dengan reproduksi, endokrin, metabolik dan psikologis. Ciri adanya gangguan hormon reproduksi seperti adanya LH yang berlebihan, hiperandrogenisme, gangguan ovulasi, perkembangan folikel yang menyimpang, kesuburan berkurang, dan peningkatan risiko keguguran. Selain itu, jika mengalami kehamilan, wanita dengan PCOS memiliki risiko kesulitan hamil yang jauh lebih besar, termasuk diabetes gestasional, gangguan hipertensi dan kelahiran prematur (Paris and Bertoldo, 2019). Diagnosis PCOS memerlukan eksklusi dari adanya gangguan lain seperti kehamilan, disfungsi tiroid, hiperprolaktinemia, sindrom Cushing, hiperplasia adrenal kongenital non-klasik dan tumor yang mensekresi androgen (Lua, How and King, 2018).



Gambar 1. Kriteria diagnostik Rotterdam untuk PCOS (Lua, How and King, 2018).

Ciri lain yang dapat dilihat adalah sekitar 75% dari pasien PCOS memiliki berat badan berlebih dan/atau *obese*, sedangkan obesitas sentral tampak pada wanita dengan PCOS yang memiliki berat badan normal dan berat badan berlebih. Obesitas sentral berkontribusi secara signifikan pada perkembangan sindrom metabolik, dengan prevalensinya pada wanita dengan PCOS yang ditemukan sebesar 43% ditandai dengan adanya resistensi insulin, hiperinsulinemia dan dislipidemia (Cincione *et al.*, 2021).

Penanganan lini pertama pada kasus wanita dengan PCOS dan obesitas adalah modifikasi gaya hidup dalam bentuk diet dan olahraga (Lua, How and King, 2018). Modifikasi gaya hidup untuk menurunkan berat badan merupakan rekomendasi untuk wanita dengan PCOS sesuai dengan pernyataan dari AE-PCOS, *Endocrine Society's clinical practice guideline*, dan *international evidence-based guidelines* (Amanda L Missel *et al.*, 2021). Terdapat hubungan kuat antara berat badan berlebih, resistensi insulin, intoleransi glukosa, ketidakteraturan menstruasi dan infertilitas (Lua, How and King, 2018). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa penurunan berat badan sedikitnya 5% dari berat badan awal dapat memulihkan menstruasi secara teratur dan meningkatkan respons terhadap *ovulation-inducing* dan obat-obatan kesuburan. Selain itu, Hakimi dan Cameron menyatakan bahwa aktivitas fisik yang konsisten, melalui modulasi aksis hipotalamus-pituitari-gonad dapat meningkatkan hasil fertilitas (Cunha and Póvoa, 2021).

Selain modifikasi gaya hidup, penanganan untuk PCOS harus berupa *multi-targeted* untuk menyesuaikan fenotip, gejala, tujuan dan harapan pribadi dari masing-masing pasien. Maka dari itu, terdapat penanganan farmakologis yang

berbeda-beda, dan apabila tidak ada rencana untuk segera hamil, penanganan farmakologis bergantung pada gejala yang ada (Lua, How and King, 2018).

PCOS menjadi penyebab umum infertilitas karena anovulasi. Sirait, 2018 menyebutkan sekitar 90%-95% wanita datang ke klinik infertilitas dengan masalah anovulasi (Sirait, 2018). Penyakit yang merupakan suatu anovulasi kronik ini dapat menyebabkan infertilitas yang bersifat hiperandrogenik, yakni terjadinya gangguan hubungan *feedback* antara pusat hipotalamus-hipofisis dan ovarium. Pada intinya, wanita dengan PCOS mengalami fisiologi ovulasi yang terganggu, dimana terdapat peningkatan sekresi androgen dari ovarium. Peningkatan produksi androgen menjadi sebab terganggunya perkembangan folikel sehingga folikel yang matang tidak terproduksi. Hal tersebut mengakibatkan berkurangnya estrogen yang dihasilkan oleh ovarium dan tidak adanya lonjakan *luteinizing hormone* (LH) yang dapat memicu ovulasi (Anisya, Rodiani and Graharti, 2019). Evaluasi infertilitas atau subfertilitas direkomendasikan setelah 12 bulan tanpa kehamilan pada pasangan yang melakukan hubungan seksual secara teratur yakni hubungan intim 2 atau 3 kali dalam seminggu (Collée *et al.*, 2021).

Khusus pada pasien PCOS yang memiliki berat badan berlebih atau *obese* namun memiliki keinginan untuk hamil, lini pertama masih berupa diet dan olahraga. Hal tersebut penting terutama untuk wanita yang mempersiapkan kehamilan untuk mengurangi risiko terjadinya komplikasi seperti diabetes gestasional, preeklampsia, persalinan prematur, makrosomia, cacat lahir dan lahir mati (*stillbirth*). Beberapa obat seperti *spironolactone* yang merupakan *antiandrogen* harus dihentikan tiga bulan sebelum konsepsi. Metformin dapat membantu, meskipun demikian tidak jelas apakah ini terlepas dari manfaat penurunan berat badan yang diberikannya. Selain itu, *clomiphene citrate* atau *letrozole* yang dikonsumsi untuk menginduksi ovulasi, efektif untuk pengobatan kesuburan (Lua, How and King, 2018).

Terlepas dari konsensus rekomendasi penurunan berat badan yang disebutkan oleh Amanda L Missel *et al*, para ahli masih berbeda pendapat terkait pendekatan diet yang ideal untuk PCOS, termasuk apakah diet rendah karbohidrat mungkin bermanfaat. Karbohidrat ditunjukkan dapat meningkatkan sekresi insulin, yang kemudian menstimulasi produksi androgen dari ovarium dan menghambat pengeluaran asam lemak dari sel. Dengan demikian, mengurangi kadar insulin melalui diet dapat menjadi pilihan penanganan non farmakologis yang krusial pada

wanita dengan PCOS. Dinyatakan bahwa diet yang sangat rendah karbohidrat (*a very-low-carbohydrate diet*) kemungkinan dapat menurunkan kadar insulin dan efektif untuk penurunan berat badan (Amanda L. Missel *et al.*, 2021).

Pada sebuah jurnal *Nutrition Research Reviews*, Barrea *et al.* mencantumkan beberapa penelitian berkaitan dengan hubungan karbohidrat dengan PCOS. Salah satunya sebuah *cross-over study*, oleh Douglas *et al.* yang melaporkan bahwa diet rendah karbohidrat (43% dari total energi) selama 16 hari dapat mendorong penurunan konsentrasi insulin puasa (*fasting insulin*) dan *post-challenge insulin concentration*, yang seiring waktu dapat meningkatkan hasil reproduksi dan endokrin wanita dengan PCOS. Selain itu, Gower & Gross mengevaluasi apakah pembatasan karbohidrat pada diet akan bermanfaat bagi komposisi tubuh dan kesehatan metabolisme pada 30 wanita dengan PCOS secara acak dengan diet rendah lemak (*a low-fat diet*) (55, 18 dan 27% energi masing masing dari karbohidrat, protein dan lemak) atau dengan diet rendah karbohidrat (41, 19 dan 40%) selama 8 minggu. Pada penelitian tersebut, diet rendah karbohidrat menghasilkan penurunan yang signifikan dalam insulin puasa dan glukosa, dan peningkatan yang signifikan dalam sensitivitas insulin. Sementara itu, tidak ada perubahan yang diamati saat mengonsumsi diet rendah lemak (Barrea *et al.*, 2018).

Scoping review menjadi salah satu penelitian yang dapat menggambarkan literatur yang ada dan sumber informasi lainnya, serta pada umumnya mencakup temuan dari berbagai desain dan metode penelitian yang berbeda (Sucharew and Macaluso, 2019). Sejauh ini, belum didapati adanya suatu studi spesifik dalam bentuk *scoping review* terkait pengaruh diet rendah karbohidrat dalam perbaikan infertilitas pada wanita dengan PCOS. Sehingga, dengan penulisan *scoping review* ini, diharapkan mampu memberikan informasi secara komprehensif terkait hal tersebut.

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh diet rendah karbohidrat dalam perbaikan infertilitas pada wanita dengan PCOS?

1.3 Tujuan Scoping Review

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh diet rendah karbohidrat dalam perbaikan infertilitas pada wanita dengan PCOS.

1.4 Manfaat

1.4.1. Manfaat bagi peneliti

Sebagai wawasan pengetahuan bagi peneliti untuk mengetahui pengaruh diet rendah karbohidrat dalam perbaikan infertilitas pada wanita dengan PCOS.

1.4.2. Manfaat bagi institusi dan *stakeholder* kesehatan

Menjadi referensi informasi tambahan yang dapat diaplikasikan dan dapat digunakan oleh peneliti lain untuk mengembangkan studi lebih lanjut terkait topik ini.

1.4.3. Manfaat masyarakat

Sebagai sumber informasi tentang pengaruh diet rendah karbohidrat dalam perbaikan infertilitas pada wanita dengan PCOS sehingga dapat memberi kontribusi dalam pendekatan alternatif bagi penderita PCOS.

BAB II. METODE

2.1 Kriteria Artikel

Artikel yang digunakan pada *scoping review* ini memiliki cakupan topik pembahasan terkait diet rendah karbohidrat dan pengaruhnya terhadap perbaikan infertilitas pada wanita pengidap PCOS. Berdasarkan topik pembahasan tersebut, jenis artikel yang diaplikasikan pada *scoping review* ini berupa *original article* atau *research* dengan metode penelitian eksperimental *randomized controlled trial* (RCT) atau *nonrandomized controlled trial* (Non-RCT). Sementara itu, bahasa jurnal yang terpilih berupa jurnal berbahasa Inggris atau Indonesia serta yang terpublikasi dalam kurun waktu 2012-2022 yakni 10 tahun terakhir untuk meningkatkan *novelty* ataupun kebaruan dari hasil penyusunan *scoping review*.

2.2 Sumber Informasi

Seluruh jurnal artikel diakses menggunakan beberapa *search engine* ilmiah baik yang bertaraf nasional maupun internasional. Beberapa database nasional yang digunakan pada penelitian ini adalah Neliti, OneSearch dan Garba Rujukan Digital (GARUDA). Sedangkan *search engine* ilmiah internasional yang digunakan meliputi *Pubmed*, *ScienceDirect*, *SpringerLink*, *Taylor and Francis*, *EBSCOhost* dan *ProQuest*. Seluruh database tersebut mudah untuk diakses dan beberapa tidak memerlukan biaya apabila menggunakan akun dari Universitas Islam Indonesia.

2.3 Strategi Pencarian

Penelitian *scoping review* ini menggunakan strategi pencarian dengan menentukan kata kunci yang sesuai dengan rumusan masalah pada penelitian ini yang disusun melalui penetapan *Population*, *Concept*, dan *Context* (PCC) seperti yang tertera pada Tabel 1.

PCC lebih direkomendasikan oleh *Joanna Briggs Institute* untuk penelitian *scoping reviews* sebagai alternatif yang kurang restriktif, sedangkan *Population*, *Intervention*, *Comparator and Outcome* (PICO) lebih direkomendasikan pada penelitian *systematic reviews* (Archibald *et al.*, 2016).

Setelah itu, teknik *Boolean formula* dan yang serupa dengannya akan digunakan dalam pencarian artikel sesuai dengan basis bahasa pada database yang terpilih seperti yang tertera pada Tabel 2.

Tabel 1. Penetapan *Population*, *Concept* dan *Context*

Elemen PCC	Deskripsi
<i>Population</i>	Wanita pengidap PCOS.
<i>Concept</i>	Pengaruh diet rendah karbohidrat sebagai upaya perbaikan infertilitas pada wanita dengan PCOS.
<i>Context</i>	Penelitian dalam 10 tahun terakhir, semua negara, semua jenis pelayanan kesehatan.

Tabel 2. Strategi pencarian pada beberapa database/*search engine* ilmiah

No.	Database	Kata kunci yang digunakan
1.	Neliti, OneSearch, GARUDA	<p>“<i>polycystic ovarian syndrome</i> atau <i>polycystic ovary syndrome</i> atau sindrom polikistik ovarium” dan “infertilitas atau fertilitas” dan “rendah karbohidrat atau <i>keto</i> atau <i>ketogenic</i>”</p> <p>Filter: 2012-2022</p>
2.	Pubmed, ScienceDirect, Springer Link, Taylor and Francis, EBSCOhost, ProQuest	<p>(<i>polycystic ovarian syndrome</i> OR <i>polycystic ovary syndrome</i>) AND (<i>infertility</i> OR <i>fertility</i>) AND (<i>low carbohydrate</i> OR <i>keto</i> OR <i>ketogenic</i>)</p> <p>Filter: 2012-2022</p>

2.4 Proses Seleksi Artikel

Proses seleksi jurnal artikel pada *scoping review* ini menggunakan metode skrining dengan mengaplikasikan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah;

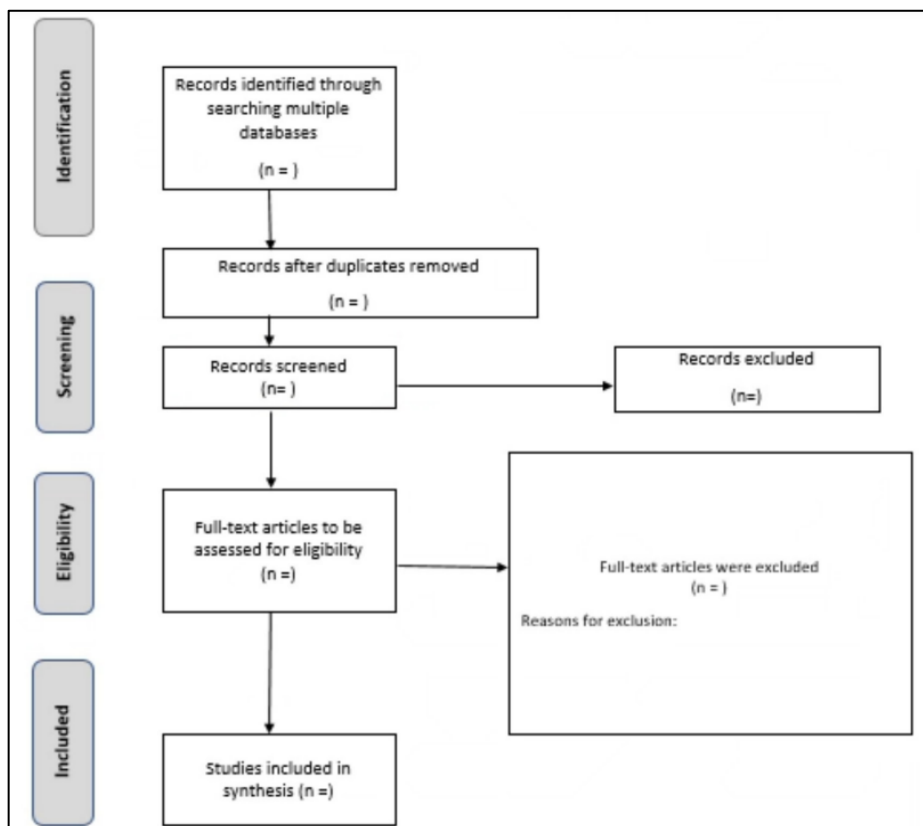
- a) jurnal artikel dengan bahasa Inggris ataupun Indonesia;
- b) jurnal artikel merupakan *original article*;

- c) metode penelitian berupa eksperimental RCT ataupun Non-RCT;
- d) jurnal artikel yang dipublikasikan dari tahun 2012-2022;
- e) bentuk diet yang diterapkan adalah yang berupa diet rendah karbohidrat atau yang serupa dengannya seperti diet *keto/ketogenic*;
- f) dari segi subjek penelitian, penelitian tersebut melibatkan populasi penelitian dengan diagnosis PCOS.

Sementara itu, kriteria eksklusi pada penelitian ini meliputi;

- a) jurnal artikel yang tidak dapat diakses oleh peneliti secara *full text* atau hanya berupa *abstract*;

Setelah dilakukan penentuan kriteria inklusi dan eksklusi dari penelitian ini, dilanjutkan dengan proses pemilihan artikel menyesuaikan dengan panduan tersistematis yakni *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)*. Berikut merupakan diagram *flowchart* yang menjelaskan proses seleksi artikel yang dilakukan dalam penelitian ini:



Gambar 2. Diagram flowchart proses seleksi artikel (Shaw *et al.*, 2021).

2.5 Ekstraksi Data

Data yang diekstraksi dari sumber-sumber harus sesuai dengan objektif dan pertanyaan penelitian dari *scoping review* tersebut (Peters *et al.*, 2020). Ekstraksi data pada penelitian ini dilakukan secara individual oleh satu orang peneliti. Keseluruhan hasil ekstraksi data dilakukan pemetaan data yang komprehensif dengan menggunakan *software Microsoft Office Word*. Proses pemetaan dibutuhkan untuk mempermudah tahapan pengamatan keseluruhan variabel dari referensi final pada penelitian ini.

2.6 Item Data

Item data pada penelitian ini berupa nama penulis, tahun publikasi, desain penelitian, lokasi penelitian, jumlah dan kriteria partisipan, bagian ulasan dengan intervensi, hasil dan kesimpulan seperti Tabel 3. Selain itu, keterangan jenis diet rendah karbohidrat yang dilakukan serta durasi penelitian dijelaskan dibagian hasil maupun pembahasan.

No.	Nama Penulis	Tahun Publikasi	Desain Penelitian	Lokasi Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Ulasan		
						Intervensi	Hasil	Kesimpulan

Gambar 3. Pemetaan data menggunakan tabel *Microsoft Office Word*.

BAB III. HASIL

3.1 Hasil seleksi sumber bukti

Tabel 3. Pencarian komprehensif berdasarkan database/search engine ilmiah

NO	Search Engine	Hasil
1.	Pubmed	polycystic ovarian syndrome OR polycystic ovary syndrome AND infertility OR fertility AND low carbohydrate OR keto OR ketogenic Filter <i>Free full text</i> <i>Clinical Trial</i> <i>English</i> <i>From 2012 - 2022</i> == 121 results
2.	ScienceDirect	(polycystic ovarian syndrome OR polycystic ovary syndrome) AND (infertility OR fertility) AND (low carbohydrate OR keto OR ketogenic) Filter <i>2012-2022</i> <i>Research Articles</i> <i>Open access & Open archive</i> == 114 results
3.	SpringerLink	polycystic ovarian syndrome OR polycystic ovary syndrome AND infertility OR fertility AND low carbohydrate OR keto OR ketogenic Filter <i>Include Preview Only (unticked)</i> <i>2012-2022</i> <i>Content Type : Article</i> <i>Discipline : Medicine & Public Health</i> <i>Language : English</i> == 168 results

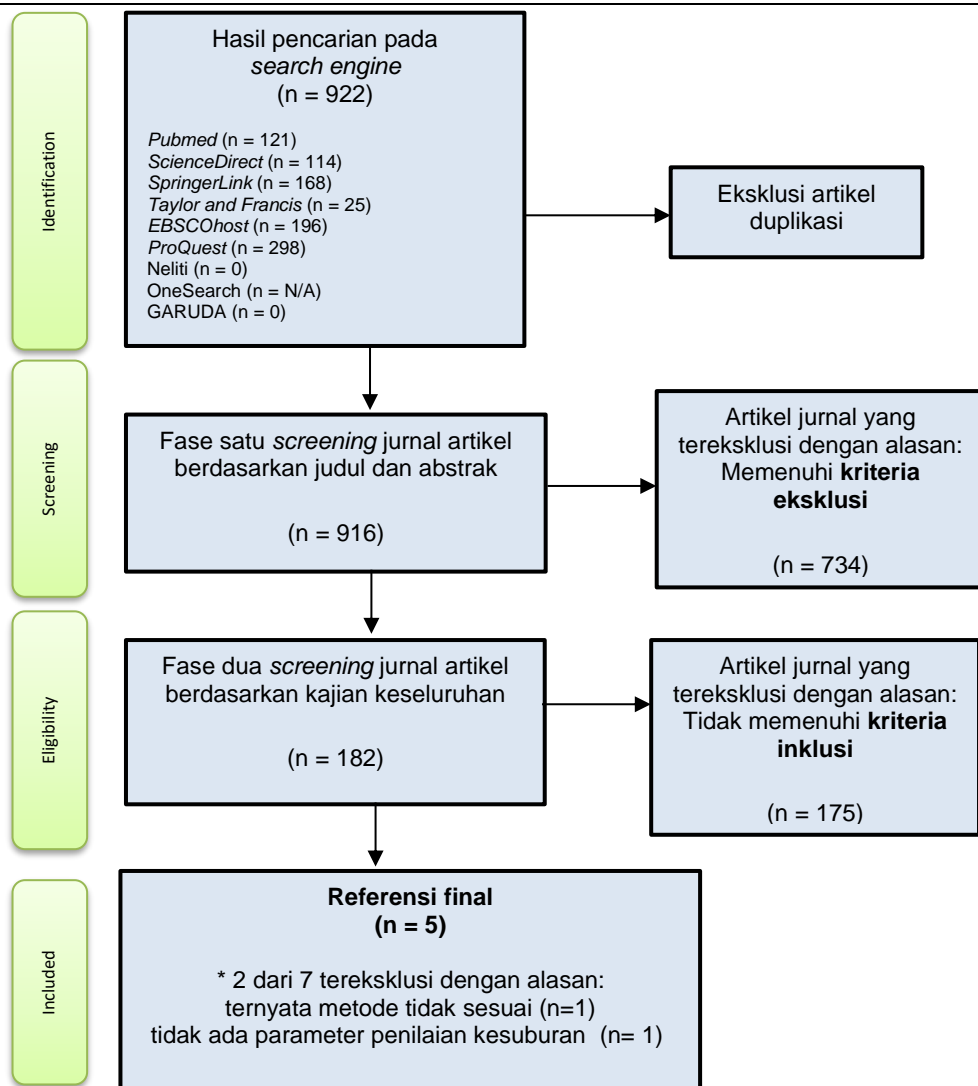
Tabel 3. Lanjutan

NO	Search Engine	Hasil
4.	<i>Taylor and Francis</i>	<p>polycystic ovarian syndrome OR polycystic ovary syndrome AND infertility OR fertility AND low carbohydrate OR keto OR ketogenic</p> <p>Filter <i>Only show content I have full access to Article</i> 01/01/2012 – 12/31/2022</p> <p>== 25 results</p>
5.	<i>EBSCOhost</i>	<p>(polycystic ovarian syndrome OR polycystic ovary syndrome) AND (infertility OR fertility) AND (low carbohydrate OR keto OR ketogenic)</p> <p>Filter <i>Full Text</i> <i>January 2012 – December 2022</i> <i>English Language</i> <i>Human</i></p> <p>== 196 results</p>
6.	<i>ProQuest</i>	<p>(polycystic ovarian syndrome OR polycystic ovary syndrome) AND (infertility OR fertility) AND (low carbohydrate OR keto OR ketogenic)</p> <p>Filter <i>Full text</i> <i>Scholarly Journals</i> <i>Publication date = From: 2012-01-01 To: 2022-12-31</i> <i>Subject = polycystic ovary syndrome</i> <i>Language = English</i></p> <p>== 302 results 298 masuk Mendeley</p>
7.	<i>Neliti</i>	<p>“polycystic ovarian syndrome atau polycystic ovary syndrome atau sindrom polikistik ovarium” dan “infertilitas atau fertilitas” dan “rendah karbohidrat atau keto atau ketogenic”</p> <p>== 0 results</p>

Tabel 3. Lanjutan

NO	Search Engine	Hasil
8.	OneSearch	N/A
9.	GARUDA	“polycystic ovarian syndrome atau polycystic ovary syndrome atau sindrom polikistik ovarium” dan “infertilitas atau fertilitas” dan “rendah karbohidrat atau keto atau ketogenic”

== 0 results

Gambar 3. Diagram *flow chart* hasil proses seleksi jurnal artikel.

Proses pencarian akhirnya menggunakan sembilan database atau search engine ilmiah dilakukan menggunakan kata kunci dan penyesuaian filter seperti yang tertera pada Tabel 3. Pada proses pencarian awal jurnal artikel, peneliti mendapat sebanyak 922 jurnal dengan menggunakan *Mendeley Web Importer*

dan aplikasi *Mendeley Dekstop*. Setelah itu dilanjutkan dengan menghilangkan duplikasi referensi yang didapatkan dari *search engine* ilmiah yang berbeda. Tahapan tersebut dilanjutkan dengan dua fase *screening*, fase satu dan fase dua. *Screening* fase satu terdapat 734 jurnal yang tereksklusi terutama dikarenakan tidak adanya *full text*. Sehingga, 182 jurnal masuk ke fase dua dari *screening* pertama dan diperiksa kembali untuk kesesuaiannya dengan kriteria inklusi. Pada akhirnya didapatkan 7 jurnal yang memungkinkan untuk menjadi referensi final. Akan tetapi 2 dari 7 jurnal tersebut ternyata ada ketidaksesuaian sehingga referensi final menjadi 5 jurnal untuk dilakukan ekstraksi data.

3.2 Karakteristik dan hasil sumber bukti

Tabel 4. Hasil studi karakteristik beserta hasil analisis sumber bukti

No	Nama Penulis	Tahun Publikasi	Desain Penelitian	Lokasi Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Ulasan		
						Intervensi	Hasil (parameter hormon)	Kesimpulan
1.	L. B. Sørensen <i>et al.</i>	2012	<i>Parallel group controlled trial</i>	Amerika	<p>27 partisipan (hingga analisis)</p> <p>Usia : Kelompok <i>High-protein</i> (HP) = 27.7 ± 5.5 tahun Kelompok <i>Standard-protein</i> (SP) = 28.4 ± 5.8 tahun</p> <p>BMI : Kelompok HP = 30.6 ± 7.8 Kelompok SP = 30.5 ± 8.5</p> <p>Kriteria inklusi : 1. Terdiagnosis PCOS lebih atau sama dengan 2 dari 3 gejala mengikuti <i>international criteria</i> 2. <i>Free testosterone concentration</i> >0.034nmol/L</p> <p>Kriteria eksklusi: 1. Penggunaan kontrasepsi hormonal atau obat-obatan yang mengganggu konsentrasi androgen 2. Penggunaan hormon sebagai pengobatan 3 bulan sebelum inklusi 3. Inisiasi terapi hormon selama penelitian dan masa observasi 4. Diabetes tipe 1, atau 5. Mental atau pendidikan atau ketentuan agama yang membuat subjek tidak cocok untuk penelitian</p>	<p>Grup: 1. <i>High-protein diet</i> (Diet HP) (n = 14)</p> <p>-Protein >40% -Lemak =30% -Karbohidrat <30%</p> <p>2. <i>Standard-protein diet</i> (Diet SP) (n = 13)</p> <p>-Protein <15% -Lemak =30% -Karbohidrat >55%</p> <p>Catatan: Diet HP disesuaikan dengan yang dibuat oleh peneliti. Diet SP mengikuti <i>Danish Dietary Recommendation 2004</i>.</p> <p>Durasi penelitian: 6 bulan.</p>	<p>1. Testosteron Bulan ke-6</p> <p>Diet HP dan SP -> tidak ada perbedaan antara total testosteron dan testosteron bebas antara kedua grup. Akan tetapi, terdapat hubungan signifikan antara waktu dan diet terhadap konsentrasi testosteron bebas (p = 0.06).</p> <p>2. SHBG Bulan ke-6</p> <p>Diet HP dan SP -> tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua grup. Akan tetapi terlihat peningkatan SHBG dari bulan ke-3 hingga bulan ke-6.</p> <p>3. Insulin Tidak ada data.</p> <p>4. HOMA-IR Tidak ada data.</p>	<p>Diet tinggi protein dengan poris karbohidrat < 30% menunjukkan perbaikan pada kadar hormon testosteron dan SBHG yang lebih baik jika durasi waktunya lebih panjang.</p>

Tabel 4. Lanjutan

No	Nama Penulis	Tahun Publikasi	Desain Penelitian	Lokasi Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Ulasan		
						Intervensi	Hasil (parameter hormon)	Kesimpulan
2.	E. H. Marnani et al.	2020	Randomized, double-blinded clinical trial (RCT)	Yazd, Iran	<p>64 partisipan (hingga analisis)</p> <p>Usia : 18-45 tahun</p> <p>BMI : ≥ 25 kg/m²</p> <p>Kriteria inklusi: 1. Memiliki setidaknya 2 dari 3 kriteria <i>Rotterdam</i> 2. BMI ≥ 25 kg/m² 3. Rentan usia 18-45 tahun</p> <p>Kriteria eksklusi: Memiliki diagnosa hiperplasia adrenal kongenital, sindrom <i>Cushing</i>, hiperprolactinemia, hipotiroidisme, tumor androgen, hirsutisme parah atau jerawat, riwayat alergi terhadap adas atau senyawanya, asma alergi, penyakit hati dan ren, kanker, kehamilan, dan kecenderungan untuk hamil dan apabila kapsul yang kehilangan lebih dari 10% dari totalnya.</p>	<p>Grup:</p> <p>1. <i>Standard diet + fennel capsule</i> (SDF) (n = 11)</p> <p>2. <i>High-protein, low carbohydrate diet + fennel capsule</i> (HPF) (n = 15)</p> <p>3. <i>Standard diet + placebo capsule</i> (SDP) (n = 15)</p> <p>4. <i>High-protein, low carbohydrate diet + placebo capsule</i> (HPP) (n = 15)</p> <p>Catatan : <i>Standard diet:</i> -Protein = 15% -Lemak = 30% -Karbohidrat = 55%</p> <p><i>Low carbohydrate diet:</i> -Protein = 30% -Lemak = 30% -Karbohidrat = 40%</p> <p>Durasi penelitian: 12 minggu.</p>	<p>1. Testosteron Tidak ada data.</p> <p>2. SHBG Tidak ada data.</p> <p>3. Insulin Minggu ke-12 Insulin puasa (micU/ml) SDF -> p = 0.073 HPF -> p = 0.015 SDP -> p = 0.03 HPP -> p = 0.396</p> <p>4. HOMA-IR Minggu ke-12 SDF -> p = 0.105 HPF -> p = 0.021 SDP -> p = 0.029 HPP -> p = 0.326</p>	<p>Parameter hormon testosteron dan SHBG tidak dilakukan pengukuran. Akan tetapi pada salah satu dari 4 grup yakni HPF yang juga merupakan grup dengan rendah karbohidrat menunjukkan adanya perbaikan pada insulin puasa.</p>

Tabel 4. Lanjutan

No	Nama Penulis	Tahun Publikasi	Desain Penelitian	Lokasi Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Intervensi	Ulasan	
							Hasil (parameter hormon)	Kesimpulan
3.	A. L. Missel <i>et al.</i>	2021	<i>Single-arm prospective pilot study (Non-RCT)</i>	Michigan, Amerika	21 partisipan (hingga analisis) Usia : 21-40 tahun BMI : 25-50 kg/m ² Kriteria inklusi: Fokus pada sub tipe PCOS, berdasarkan diagnosis sendiri terhadap PCOS dengan adanya hiperandrogenisme dan anovulasi-oligomenorea yang terdokumentasi secara medis. Kriteria eksklusi: 1. Hamil atau merencanakan kehamilan pada 6 bulan kedepan 2. Menyusui atau dalam kondisi <i>postpartum</i> 6 bulan 3. Diabetes tipe 1 atau 2 4. Merencanakan atau riwayat operasi penurunan berat badan	<i>Very-low carbohydrate</i> 20-35 net grams per day (nonfiber) Durasi penelitian: 4 bulan.	1. Testosteron Bulan ke-4 p = 0.09 2. SHBG Bulan ke-4 p = 0.01 3. Insulin Bulan ke-4 p = 0.37 4. HOMA-IR Bulan ke-4 p = 0.38	Setelah 4 bulan intervensi ditemukan adanya perbaikan dari kadar hormon testosteron dan SHBG partisipan. Akan tetapi tidak dengan hormon insulin maupun HOMA-IR.

Tabel 4. Lanjutan

No	Nama Penulis	Tahun Publikasi	Desain Penelitian	Lokasi Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Ulasan		
						Intervensi	Hasil (parameter hormon)	Kesimpulan
4.	A. Nadjarzadeh <i>et al.</i>	2020	RCT	Yazd, Iran	<p>64 partisipan (hingga analisis) Usia : 18-45 tahun BMI : ≥ 25 kg/m²</p> <p>Kriteria inklusi: 1. Memiliki 2 dari 3 kriteria Rotterdam untuk PCOS.</p> <p>Kriteria eksklusi: Terlewatkan mengonsumsi kapsul fennel lebih dari 10%, hiperplasia adrenal kongenital, sindrom Cushing, hiperprolaktinemia, hipotiroidisme, tumor androgen, hirsutism atau akne parah sesuai diagnosis dokter, alergi adas atau senyawanya, asma alergika, penyakit hati dan ginjal, kanker, kehamilan atau kecenderungan untuk hamil.</p> <p>Durasi penelitian: 3 bulan.</p>	<p>Grup: 1. <i>Hypocaloric standardized diet + fennel</i> (HSDf) (n = 16) 2. <i>Hypocaloric high-protein, low carbohydrate diet + fennel</i> (HHPF) (n = 16) 3. <i>Hypocaloric standardized diet + placebo</i> (HSDP) (n = 16) 4. <i>Hypocaloric high-protein, low carbohydrate diet + placebo</i> (HHPP) (n = 16)</p> <p>Catatan: <i>Hypocaloric standardized diet:</i> -Protein = 15% -Lemak = 30% -Karbohidrat = 55%</p> <p><i>Hypocaloric high-protein, low carbohydrate diet:</i> -Protein = 30% -Lemak = 30% -Karbohidrat = 40%</p>	<p>1. Testosteron Minggu ke-12 HSDf -> p = 0.160 HHPF -> p = 0.003 HSDP -> p = 0.050 HHPP -> p = 0.744</p> <p>2. SHBG Minggu ke-12 HSDf -> p = 0.053 HHPF -> p = 0.314 HSDP -> p = 0.319 HHPP -> p = 0.574</p> <p>3. Insulin Tidak ada data.</p> <p>4. HOMA-IR Tidak ada data.</p>	<p>Terdapat perbaikan kadar hormon testosteron pada salah satu grup dengan diet rendah karbohidrat yakni grup <i>hypocaloric high-protein, low carbohydrate diet + fennel</i>. Akan tetapi tidak ada hasil yang signifikan terkait perbaikan hormone SHBG.</p>

Tabel 4. Lanjutan

No	Nama Penulis	Tahun Publikasi	Desain Penelitian	Lokasi Penelitian	Jumlah dan kriteria partisipan	Ulasan		
						Intervensi	Hasil (parameter hormon)	Kesimpulan
5.	A. Paoli <i>et al.</i>	2020	<i>Single-arm study</i> (Non-RCT)	Italia	<p>14 partisipan (hingga analisis)</p> <p>Usia : 18-45 tahun</p> <p>BMI : ≥ 25 kg/m²</p> <p>Kriteria inklusi: 1.Diagnosis PCOS menurut kriteria <i>Rotterdam</i> 2.Usia subur (18-45 tahun) 3.BMI ≥ 25 kg/m² (berkeinginan untuk menurunkan berat badan) 4.Setuju untuk tidak menggunakan alat kontrasepsi selama durasi eksperimen.</p> <p>Kriteria eksklusi: 1.Sedang hamil atau menyusui 2.Terapi hormone dan/atau menggunakan <i>insulin-sensitizers</i> selama 2 bulan terakhir 3.Memiliki penyakit hati, ginjal dan jantung 4.Pengobatan lokal untuk hirsutisme 5.Etiologi lainnya sesuai kriteria <i>Rotterdam</i></p>	<p><i>Ketogenic diet</i> dengan modifikasi : <i>Ketogenic Mediterranean diet with phyoextracts</i> (KEMEPHY)</p> <p>-Protein = 100.8 ± 8.6 gram -Lemak = 132.4 ± 11.7 -Karbohidrat = 20.3 ± 5.2 gram</p> <p>Durasi penelitian: 12 minggu.</p>	<p>1.Testosteron Minggu ke-12</p> <p>Total testosteron -> p < 0.0001 Testosteron bebas -> p < 0.0009</p> <p>2.SHBG (nmol/L) Minggu ke-12</p> <p>p < 0.0001</p> <p>3.Insulin Minggu ke-12</p> <p>p < 0.0001</p> <p>4.HOMA-IR Minggu ke-12</p> <p>p < 0.0001</p>	<p>Intervensi berupa diet serupa dengan <i>ketogenic</i> memberikan hasil yang signifikan pada perbaikan beberapa hormon yang berkaitan dengan kesuburan wanita.</p>

3.3 Sintesis hasil

Setelah ekstraksi data dilakukan pada 5 jurnal referensi terpilih, didapatkan beberapa hasil yang menunjukkan korelasi positif antara diet rendah karbohidrat dengan perbaikan beberapa parameter hormon pada wanita dengan PCOS. Tiga jurnal meneliti diet rendah karbohidrat tanpa adanya suplementasi tambahan sedangkan 2 jurnal lainnya meneliti intervensi diet rendah karbohidrat dengan suplementasi tambahan.

Semua jurnal mencantumkan hasil yang berkaitan dengan pemeriksaan hormon, akan tetapi tidak semua mengukur hormon yang sama. Pengukuran hormon testosteron diteliti oleh Sørensen *et al.*, Amanda L Missel *et al.*, Nadzarjاده *et al.*, dan Paoli *et al.* Penelitian yang dilakukan Nadzarjاده *et al.*, membandingkan kelompok yang mendapatkan intervensi diet rendah karbohidrat saja dengan kelompok yang mendapatkan kombinasi diet rendah karbohidrat dengan suplementasi adas (*fennel* supplementation). Hasil menunjukkan pada salah satu dari dua kelompok dengan intervensi diet rendah karbohidrat tersebut mengalami perbaikan hormon testosteron secara signifikan. Selain itu Paoli *et al.*, juga menunjukkan perbaikan yang signifikan terhadap hormon testosteron di akhir 12 minggu penelitian

Pengukuran SHBG dilakukan pada pada 4 referensi yang sama. Terdapat dua jurnal yang menjelaskan adanya peningkatan atau perbaikan SHBG secara signifikan. Hal tersebut dapat dilihat pada penelitian yang dilakukan oleh Amanda L Missel *et al.*, dan Paoli *et al.* Proses selanjutnya adalah tahapan pembahasan lebih detail terkait hasil ekstraksi data yang telah didapatkan.

BAB IV. PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil analisis yang telah dilakukan pada *scoping review* ini, didapatkan hasil yang cukup menunjukkan adanya perbaikan beberapa parameter kesuburan dengan intervensi sejumlah jenis diet rendah karbohidrat pada wanita terdiagnosa PCOS. Hormon yang difokuskan disini terutama hormon testosteron dan SHBG. Selain itu, peneliti juga mencantumkan data terkait kadar hormon insulin dan *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR).

Salah satu hormon yang diperhatikan oleh peneliti disini adalah testosteron. Patogenesis PCOS melibatkan resistensi insulin dan hiperandrogenisme (Glintborg and Andersen, 2017). Hiperandrogenisme merupakan atribut utama PCOS karena peningkatan kadar androgen adalah sesuatu yang paling konstan, dengan mayoritas pasien menunjukkan hiperandrogenisme. Kelebihan androgen dapat diinduksi oleh resistensi insulin dan hiperinsulinemia, karena menyebabkan penurunan kadar SHBG yang menyebabkan peningkatan androgen bebas berikutnya (Paris and Bertoldo, 2019).

Hiperandrogenisme menyebabkan morfologi ovarium polikistik dan disfungsi ovulasi baik pada model hewan atau pada wanita dengan PCOS. Androgen tersebut diproduksi di ovarium serta kelenjar adrenal. *Androstenedione* di sintesis di adrenal dan gonad setelah aktivasi enzim steroidogenik seperti *3 β -hydroxysteroiddehydrogenase* dan *17 β -hydroxysteroiddehydrogenase* dan juga dapat dihasilkan di jaringan perifer dari perkusornya berupa *dehydroepiandrosterone*. Selain produksi utamanya di ovarium, testosteron juga dapat diproduksi dengan menkonversi *androstenedione* oleh *17 β -hydroxysteroiddehydrogenase type 5* di jaringan adiposa dan jaringan perifer lainnya (Lerchbaum *et al.*, 2014).

Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh Khmil, Khmil dan Marushchak pada tahun 2020, dicantumkan bahwa terdapat hubungan statistis yang signifikan ($p < 0.001$) antara hormon testosteron dengan infertilitas yang disebabkan oleh PCOS. Kadar testosteron pada wanita dengan keluhan infertilitas yang disebabkan PCOS lebih meningkat dibandingkan dengan grup kontrol (Khmil, Khmil and Marushchak, 2020).

Pada referensi final yang ditemukan seperti pada penelitian L. B. Sørensen *et al.* di tahun 2012 dengan metode *Parallel group controlled trial* tidak ditemukan

perbedaan yang signifikan terhadap konsentrasi hormon testosteron antara grup yang menjalani *High-protein diet* dengan karbohidrat < 30% dengan grup *Standard-protein diet* dengan karbohidrat > 55%. Akan tetapi, jurnal tersebut menjelaskan bahwa ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara durasi waktu diet dengan perbaikan kadar testosteron di kedua grup tersebut (Sørensen *et al.*, 2012).

Penelitian oleh Amanda L Missel *et al.* pada tahun 2021 dengan metode *single-arm prospective pilot study* yakni dengan intervensi asupan karbohidrat 20-35 *net grams (nonfiber)* per hari memperlihatkan adanya perbaikan hormon testosteron dengan ($p = 0.09$) selama empat bulan intervensi. Selain itu, penelitian oleh Paoli *et al.* pada tahun 2020 dengan metode *single-arm study* dengan asupan karbohidrat 20.3 ± 5.2 gram per hari memperlihatkan adanya penurunan kadar total hormon testosteron dengan ($p < 0.0001$) pada partisipan ketika diukur di minggu ke-12 pada akhir penelitian. Selanjutnya penelitian Nadjarzadeh *et al.* yang dilakukan pada tahun 2020 dengan metode RCT menunjukkan bahwa pada grup dengan sebuah jenis diet rendah karbohidrat ditambah suplementasi adas (*fennel supplementation*) juga menunjukkan penurunan kadar hormon testosteron dengan hubungan statistis yang signifikan ($p = 0.003$). Akan tetapi, pada penelitian Nadjarzadeh *et al.* tersebut memperlihatkan grup yang juga menjalani sebuah diet rendah karbohidrat namun hanya menggunakan plasebo sebagai suplementasi tidak menunjukkan perbaikan hormon testosteron (Paoli *et al.*, 2020; Amanda L Missel *et al.*, 2021; Nadjarzadeh *et al.*, 2021).

Parameter hormon selanjutnya adalah SHBG. SHBG merupakan sebuah *sex hormone transporter*, diproduksi oleh hati dan berikatan dengan (hormon) steroid seks yang bersirkulasi dengan afinitas tinggi untuk mengatur konsentrasi hormon seks yang aktif secara biologis dalam darah, sehingga mempengaruhi bioavailabilitas mereka. Maka dari itu, SHBG dapat digunakan untuk menilai keparahan hiperandrogenisme. Konsentrasi SHBG pada pasien PCOS biasanya rendah, sebab wanita PCOS memiliki kadar androgen yang tinggi dan biasanya bersamaan dengan hiperandrogenisme *compensatory* dan resistensi insulin. Selain itu, sintesis dan sekresi SHBG di hati dihambat oleh androgen dan insulin (Xing *et al.*, 2022).

Pemeriksaan laboratorium SHBG bukan merupakan evaluasi awal, namun SHBG merupakan salah satu hormon yang sering dibahas dalam literatur tentang

PCOS pada wanita dewasa. Kadar SHBG ditekan dengan adanya peningkatan konsentrasi androgen, yang kemudian berkontribusi terhadap konsentrasi testosteron bebas yang lebih tinggi. Kadar SHBG menjadi informasi tambahan jika kadar testosteron bebas meningkat, tetapi bukan sebagai diagnosa PCOS (Conlon, Malcolm and Monaghan, 2021).

Selain adanya kondisi hiperandrogenisme dan resistensi insulin, telah diusulkan bahwa adanya mutasi gen yang berperan untuk sintesis SHBG mungkin juga menyebabkan PCOS itu sendiri. Terdapat banyak penelitian terkait hal tersebut tetapi tidak ada yang berhasil untuk membuktikan korelasi khusus hingga saat ini (Magagnini *et al.*, 2022).

Wanita dengan PCOS secara signifikan memiliki kadar SHBG yang lebih rendah dibandingkan wanita normal. Chang *et al.*, 2021 menyatakan bahwa kadar *baseline* SHBG dapat menunjukkan prediksi yang tinggi terhadap kemampuan untuk ovulasi dibandingkan parameter *baseline* lainnya. Tingginya kadar SHBG berkontribusi pada peningkatan ovulasi, konsepsi dan angka kehamilan (Chang *et al.*, 2021).

Tiga dari lima jurnal referensi final menunjukkan adanya perbaikan atau peningkatan dari kadar SHBG diakhir penelitian yang dibuktikan dengan hubungan statistik yang signifikan. Akan tetapi, penelitian oleh Nadjarzadeh *et al.* pada grup yang menjalani diet rendah karbohidrat yakni *hypocaloric high-protein, low carbohydrate diet + fennel* dan grup *hypocaloric high-protein, low carbohydrate diet + placebo* tidak menunjukkan adanya hubungan signifikan pada perbaikan SHBG diakhir 3 bulan penelitian tersebut. Sedangkan penelitian oleh Hosseini Marnani *et al.* pada penelitian ditahun 2020 dengan metode *Randomized, double-blinded clinical trial* tidak mencantumkan pengukuran dari SHBG (Hosseini Marnani *et al.*, 2020; Nadjarzadeh *et al.*, 2021).

Insulin merupakan parameter hormon selanjutnya pada penelitian ini, yang mana pada wanita dengan PCOS dapat ditemukan kadar hormon insulin yang berlebih atau hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia dapat menyebabkan resistensi insulin yakni sebuah kondisi yang muncul pada 50%-80% wanita dengan PCOS terutama yang memiliki kelebihan berat badan, sedangkan wanita yang langsing memiliki resistensi insulin yang lebih ringan (Sirait, 2018). Kondisi hiperinsulinemia dapat mencegah perkembangan folikel dan ovulasi. Efek ini disebabkan oleh dua mekanisme, yang pertama melibatkan blok langsung folikel yang belum matang

sehingga menyebabkan terhentinya sinus perkembangan folikel. Mekanisme kedua adalah dimana hiperinsulinemia secara tidak langsung menyebabkan respon ovarium pada gonadotropin endogen, seperti kelebihan androgen sehingga menyebabkan peningkatan rasio LH : (*follicle-stimulating hormone*) FSH (Zhang *et al.*, 2019).

Terdapat tiga dari lima jurnal referensi final yang mencantumkan informasi terkait kadar hormon insulin. Paoli *et al.*, 2020 menunjukkan adanya penurunan hormon insulin sebelum dan sesudah 12 minggu penelitian ($p < 0.0001$). Selain itu, penelitian oleh Hosseini Marnani *et al.*, 2020 dengan grup yang mendapatkan intervensi *high-protein, low-carbohydrate diet + fennel capsule* menunjukkan penurunan insulin puasa dengan hubungan statistik yang signifikan ($p < 0.015$). Akan tetapi, pada penelitian Hosseini Marnani *et al.*, tersebut kelompok *high-protein, low carbohydrate + placebo capsule* tidak menunjukkan adanya perbaikan insulin puasa diakhir penelitian. Selain itu, Amanda L Missel *et al.*, 2021 tidak menunjukkan adanya perbaikan dari hormone insulin (Hosseini Marnani *et al.*, 2020; Paoli *et al.*, 2020; Amanda L Missel *et al.*, 2021).

Selain tiga parameter di atas, *scoping review* ini juga melihat hasil HOMA-IR. Penelitian yang dilakukan oleh Purnomo, Utama, Yusrawati *et al.*, 2020 menyatakan bahwa kalkulasi HOMA-IR diperlukan untuk mengidentifikasi kejadian infertilitas pada wanita pengidap obesitas (Purnomo *et al.*, 2020).

HOMA-IR dicantumkan pada tiga dari lima jurnal referensi. Paoli *et al.*, 2020 menunjukkan adanya hubungan yang signifikan terhadap diet *ketogenic* dengan modifikasi yaitu *Ketogenic Mediterranean diet with phyoextracts* (KEMEPHY) dengan perbaikan HOMA-IR ($p < 0.0001$). Selain itu pada penelitian Hosseini Marnani *et al.*, 2020 terutama pada kelompok *high-protein, low-carbohydrate diet + fennel capsule* ditemukan hubungan statistik yang signifikan terhadap perbaikan HOMA-IR. Akan tetapi, penelitian Amanda L Missel *et al.*, dengan intervensi *20-35 net grams (nonfiber)* per hari selama 4 bulan tidak menunjukkan hubungan statistik yang signifikan terhadap perbaikan HOMA-IR (Hosseini Marnani *et al.*, 2020; Paoli *et al.*, 2020; Amanda L Missel *et al.*, 2021).

Selain hasil kuantitatif yang dijelaskan di atas, salah satu dari referensi jurnal menjelaskan adanya perbaikan dari siklus menstruasi para partisipan termasuk siklus alami yang tidak dipicu dengan pengobatan. Salah satu partisipan pada penelitian ini menyatakan bahwa ia kembali mendapatkan siklus menstruasi

setelah hampir 9 tahun tanpa siklus (Amanda L Missel *et al.*, 2021). Kesadaran akan kesuburan diri sendiri dianggap penting dalam membantu wanita hamil dalam waktu yang lebih singkat. Kesuburan tergantung pada siklus menstruasi, dan di setiap siklus terdapat “*fertile window*” di mana wanita dapat hamil (Sohda, Suzuki and Igari, 2017).

Berdasarkan seluruh kajian ini, penulis berasumsi bahwa terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi hasil penelitian tersebut. Contoh faktor yang mempengaruhi hasil penelitian pada referensi final adalah perbedaan presentase atau berat dalam gram karbohidrat yang dikonsumsi oleh partisipan. Pada penelitian ini hal tersebut tidaklah sama walaupun pada jurnal tetap dinyatakan sebagai diet rendah karbohidrat. Sebuah penelitian *systematic review and meta-analysis* yang dilakukan oleh Goldenberg *et al.* dengan tahun publikasi 2021, menyatakan bahwa diet dengan restriksi karbohidrat memiliki deskripsi yang berbeda-beda pada penelitian literatur. Akan tetapi, pada umumnya dikategorikan menjadi tiga kategori: 1) 20-50 gram karbohidrat per hari atau kurang dari 10% dari diet 2000 kkal/hari yang mana ini cukup untuk menginduksi ketosis; 2) karbohidrat yang kurang dari 130 gram/hari atau kurang dari 26% dari diet 2000 kkal/hari; dan 3) karbohidrat yang kurang dari 45% dari diet 2000 kkal/hari (Goldenberg *et al.*, 2021).

Faktor selanjutnya yang peneliti asumsikan berperan adalah adanya suplementasi tambahan yang ikut diujikan bersamaan dengan sejumlah jenis diet rendah karbohidrat pada referensi final. Sebagai contoh, dua dari lima referensi akhir juga melihat dari efek tambahan suplementasi adas (*fennel supplementation*) hal ini kemungkinan dapat mempengaruhi efek yang dialami pasien. Suplementasi ini dikenal sebagai anti-oksidatif, anti-inflamasi, dan sifat estrogeniknya. Selain itu dinyatakan bahwa efikasi adas dapat terlihat pada penanganan menstruasi, dismenore, sindrom pramenstruasi, PCOS, amenore, *menopause*, atrofi vagina dan laktasi (Nadjarzadeh *et al.*, 2021).

Selanjutnya adalah faktor dari kriteria partisipan yang mengikuti penelitian pada lima referensi final. Dua dari lima referensi tersebut menyatakan bahwa salah satu kriteria inklusi adalah $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$. Akan tetapi, setelah penulis melihat pada tiga referensi lainnya yang tidak memasukkan hal tersebut sebagai kriteria inklusi, ditemukan bahwa BMI partisipan pada pengukuran awal juga termasuk dalam kategori tersebut. Sehingga penulis berasumsi bahwa pada lima penelitian

tersebut semua partisipan memiliki BMI yang tergolong di atas normal (Sørensen *et al.*, 2012; Hosseini Marnani *et al.*, 2020; Paoli *et al.*, 2020; Amanda L Missel *et al.*, 2021; Nadjarzadeh *et al.*, 2021; *About Adult BMI*, 2022).

Sebuah penelitian *meta-analysis* dari penelitian-penelitian RCT terkait efek diet rendah karbohidrat pada penderita PCOS yang dilakukan oleh Zhang *et al.*, di tahun 2019 menyebutkan bahwa bukti yang tersedia mendukung gagasan bahwa diet rendah karbohidrat dapat secara efektif mengontrol berat badan pada orang dengan kelebihan berat badan (*overweight*) dan obes. Selain itu dapat menurunkan kadar insulin, memperbaiki resistensi insulin dan masalah sistem endokrin lainnya. Mekanisme yang mendasari hal-hal tersebut melibatkan penurunan pada kadar insulin dan glukosa yang besirkulasi yang terlebih dulu diinduksi dengan diet rendah karbohidrat (Zhang *et al.*, 2019).

Kemudian hal yang dapat diperhatikan adalah jenis penelitian yang dilakukan. Contohnya pada referensi final terdapat satu *pilot study* dengan 21 partisipan. Batch *et al.*, 2020 menjelaskan dalam *review* nya terkait efek salah satu jenis diet rendah karbohidrat yakni *ketogenic diet* pada sebuah penelitian *pilot study* bahwa meskipun hasil dari *pilot study* tersebut menunjukkan dampak positif, terdapat keterbatasan dalam menggeneralisasi, disebabkan ukuran sampel pada penelitian yang kecil (Batch *et al.*, 2020). Sehingga ini dapat menjadi sebuah evaluasi untuk juga memerhatikan dari segi jumlah partisipan.

Selain itu, pembahasan yang mungkin perlu didalami juga yakni terkait efek samping dari diet rendah karbohidrat itu sendiri. Pada sebuah studi observasional retrospektif oleh Shalabi *et al.* di tahun 2021, yang berjudul *Ketogenic Diets: Side Effects, Attitude, and Quality of Life* disampaikan bahwa responden melaporkan gejala dan efek samping yang berbeda dengan intensitas yang bervariasi serta muncul terutama dalam beberapa hari pertama menjalankan diet ini. Efek samping yang sering terjadi adalah pusing, mual, poliurea, halitosis, jantung berdebar, lesu, sembelit, dan nyeri otot (Shalabi *et al.*, 2021).

Sebuah review artikel menjelaskan efek samping jangka pendek yang umum pada inisiasi *ketogenic diet* disebut sebagai "*keto flu*" yang meliputi gejala termasuk, kelelahan, sakit kepala, pusing, mual, muntah, sembelit dan *exercise tolerance* yang rendah. Gejala tersebut biasanya hilang setelah beberapa hari hingga beberapa minggu saat tubuh menyesuaikan dengan karbohidrat rendah yakni keadaan ketogenik. Review artikel ini menyatakan efek samping jangka

panjang diet ketogenik dapat berupa steatosis hati, ginjal batu, hipoproteinemia, dan defisiensi vitamin (Batch *et al.*, 2020).

Berkaitan dengan efek jangka panjang, hal yang perlu diperhatikan juga adalah durasi intervensi dengan diet rendah karbohidrat ini. Pada referensi final kami mendapatkan bahwa tiga diantaranya dilakukan intervensi selama 12 minggu atau 3 bulan, satu selama 4 bulan dan satu selama 6 bulan. Sebuah studi observasional retrospektif oleh Moriconi *et al.* pada tahun 2021 dengan judul *Very-Low-Calorie Ketogenic Diet as a Safe and Valuable Tool for Long-Term Glycemic Management in Patients with Obesity and Type 2 Diabetes*, merupakan contoh penelitian diet rendah karbohidrat dengan intervensi hingga 12 bulan. Kesimpulan studi tersebut menyatakan bahwa jenis diet rendah karbohidrat dalam penelitian tersebut merupakan alat yang aman dan efektif dalam pengelolaan obesitas dan diabetes melitus tipe 2 serta sesuai dengan rekomendasi *American Diabete Association* (Moriconi *et al.*, 2021). Akan tetapi, intervensi *very low calorie ketogenic diet* untuk PCOS dalam jangka panjang belum dipublikasikan sejauh ini (Barrea *et al.*, 2023).

Kemungkinan menjadi hal yang penting untuk melihat penelitian-penelitian lain terkait durasi yang aman ketika menjalankan diet rendah karbohidrat. Masood, Annamaraju & Uppaluri, 2022 menyatakan bahwa diet ketogenik dapat diikuti minimal 2 – 3 minggu hingga 6 – 12 bulan. Pemantauan ketat fungsi ginjal saat menjalani diet ketogenik sangat penting, dan peralihan dari diet ketogenik ke diet standar harus dilakukan secara bertahap dan terkontrol dengan baik (Masood, Annamaraju and Uppaluri, 2022).

Sebagai catatan akhir, terdapat beberapa poin yang bisa dijadikan acuan pada penelitian lanjutan yang akan dilakukan. Dalam proses kajian pengaruh diet rendah karbohidrat dalam perbaikan infertilitas pada wanita dengan PCOS, perlu dipertimbangkan terkait persentase atau berat dalam gram karbohidrat yang dijadikan sebagai intervensi, ada tidaknya suplementasi atau asupan khusus lainnya yang ditambahkan, jumlah partisipan atau jenis studi yang dilakukan serta durasi penelitian. Selain itu, penulis merekomendasi untuk menilai parameter kesuburan lainnya selain ada tidaknya perbaikan hormon testosteron, SHBG, insulin ataupun pengukuran HOMA-IR.

Selama penelitian *scoping review* ini terdapat beberapa limitasi dalam proses penyusunan ataupun hasilnya. Termasuk dalam limitasi tersebut yakni kurangnya

proses telaah kritis pada tahapan sintesis data yang berdampak pada ketidakmampuan secara metodologis peneliti dalam menimbang kualitas jurnal, tingkat pemahaman peneliti dalam melakukan kajian komprehensif pada artikel jurnal, adanya unsur subjektivitas dikarenakan penelitian ini dilakukan oleh satu pihak, serta luasnya cakupan referensi sehingga menyebabkan penyusunan kajian ini yang kurang terfokus. Peneliti menyarankan untuk melakukan penelitian berbentuk *systematic review* yang terintegrasi dengan melibatkan jumlah peneliti yang lebih banyak sehingga dapat memperkuat argumentasi yang dipaparkan pada *scoping review* ini.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil *scoping review* yang telah dikaji, dapat disimpulkan bahwa diet rendah karbohidrat memiliki potensi dalam perbaikan infertilitas pada wanita dengan PCOS. Pengaruh diet rendah karbohidrat tersebut didukung dan telah dibuktikan dan dikaji pada beberapa penelitian yang berbasis RCT maupun Non-RCT. Berdasarkan dari lima referensi final yang telah dikaji, didapatkan dua jurnal yang menunjukkan hasil yang relevan terhadap perbaikan salah satu parameter hormon kesuburan pada wanita (testosteron) ketika diukur diakhir penelitian. Satu dari jurnal referensi menunjukkan 1 dari 2 grup dengan intervensi suatu jenis diet rendah karbohidrat juga menunjukkan hasil yang signifikan, sedangkan satu jurnal lainnya tidak menilai dari parameter tersebut.

Kemudian, didapatkan juga tiga jurnal yang menunjukkan hasil yang relevan terhadap perbaikan parameter hormon kesuburan lainnya (SHBG) sedangkan satu dari jurnal referensi final menunjukkan hasil signifikansi yang kurang relevan dan satu jurnal tidak mengukur parameter tersebut.

Peneliti menyarankan untuk melanjutkan penelitian secara sistematis seperti penelitian *systematic review* untuk meningkatkan dan memperbagus argumentasi yang telah dipaparkan pada pembahasan penelitian ini. Selain itu, guna mengurangi kemungkinan adanya penilaian yang bersifat subjektif selama penyusunan *scoping review* maupun *systematic review* di masa mendatang, maka peneliti menyarankan untuk menambah jumlah peneliti yang terlibat.

DAFTAR PUSTAKA

- About Adult BMI* (2022) CDC. Available at: https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html.
- Anisya, V., Rodiani and Graharti, R. (2019) 'Polycystic Ovary Syndrome : Risk of Infertility that Can be Prevented Through Weight Loss in Obese Women', *Medula*, 9(1), pp. 267–275. Available at: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/medula/article/view/2380>.
- Archibald, D. *et al.* (2016) 'Mapping the progress and impacts of public health approaches to palliative care: a scoping review protocol', *BMJ Open*, 6(7). Available at: <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2016-012058>.
- Baldani, D.P., Skrgatic, L. and Ougouag, R. (2015) 'Polycystic ovary syndrome: Important underrecognised cardiometabolic risk factor in reproductive-Age women', *International Journal of Endocrinology*, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1155/2015/786362>.
- Barrea, L. *et al.* (2018) 'Source and amount of carbohydrate in the diet and inflammation in women with polycystic ovary syndrome', *Nutrition Research Reviews*, 31(2), pp. 291–301. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0954422418000136>.
- Barrea, L. *et al.* (2023) 'Ketogenic Diet as Medical Prescription in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)', *Current Nutrition Reports*, pp. 56–64. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00456-1>.
- Batch, J.T. *et al.* (2020) 'Advantages and Disadvantages of the Ketogenic Diet: A Review Article', *Cureus* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.9639>.
- Chang, H. *et al.* (2021) 'High Baseline SHBG , as an Independent Predictor , Was Associated With High Ovulation : a Secondary Analysis of PCOSAct', pp. 1–17.
- Cincione, R.I. *et al.* (2021) 'Effects of mixed of a ketogenic diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(23). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph182312490>.
- Collée, J. *et al.* (2021) 'Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments', *Gynecological Endocrinology*, 37(10), pp. 869–874. Available at: <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1958310>.
- Conlon, J.L., Malcolm, S. and Monaghan, M. (2021) 'Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents', pp. 15–22. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000791468.37054.5d>.
- Cunha, A. and Póvoa, A.M. (2021) 'Infertility management in women with polycystic ovary syndrome: a review', *Porto Biomedical Journal*, 6(1), p. e116. Available at: <https://doi.org/10.1097/j.pbj.0000000000000116>.

- Glntborg, D. and Andersen, M. (2017) 'Morbidity in polycystic ovary syndrome', *European Journal of Endocrinology*, 176(2), pp. R53–R65. Available at: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0373>.
- Goldenberg, J.Z. *et al.* (2021) 'Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data', *The BMJ*, 372. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4743>.
- Hosseini Marnani, E. *et al.* (2020) 'Effect of fennel supplementation along with high-protein, low-carbohydrate weight-loss diet on insulin resistance and percentage of fat and muscle mass in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome', *Journal of Functional Foods*, 67. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103848>.
- Khmil, M., Khmil, S. and Marushchak, M. (2020) 'Hormone imbalance in women with infertility caused by polycystic ovary syndrome: Is there a connection with body mass index?', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8, pp. 731–737. Available at: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.4569>.
- Lerchbaum, E. *et al.* (2014) 'Hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome: Exploration of the role of free testosterone and androstenedione in metabolic phenotype', *PLoS ONE*, 9(10). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108263>.
- Lua, A.C.Y., How, C.H. and King, T.F.J. (2018) 'Managing polycystic ovary syndrome in primary care', *Singapore Medical Journal*, 59(11), pp. 567–571. Available at: <https://doi.org/10.11622/smedj.2018135>.
- Magagnini, M.C. *et al.* (2022) 'Does the Ketogenic Diet Improve the Quality of Ovarian Function in Obese Women?', *Nutrients*, 14(19), p. 4147. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu14194147>.
- Mantzou, D. *et al.* (2021) 'Impaired Sexual Function in Young Women With PCOS: The Detrimental Effect of Anovulation', *Journal of Sexual Medicine*, 18(11), pp. 1872–1879. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.09.004>.
- Masood, W., Annamaraju, P. and Uppaluri, K.R. (2022) *Ketogenic Diet*, *StatPearls*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499830/#:~:text=A ketogenic diet may be,be gradual and well-controlled>.
- Missel, Amanda L *et al.* (2021) 'Impact of an online multicomponent very-low-carbohydrate program in women with polycystic ovary syndrome : a pilot study', 2(4). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2021.08.008>.
- Missel, Amanda L. *et al.* (2021) 'Impact of an online multicomponent very-low-carbohydrate program in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study', *F and S Reports*, 2(4), pp. 386–395. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2021.08.008>.
- Moriconi, E. *et al.* (2021) 'Very-Low-Calorie Ketogenic Diet as a Safe and Valuable Tool for Long-Term Glycemic Management in Patients with Obesity and Type 2 Diabetes'.

- Nadjarzadeh, A. *et al.* (2021) 'Effect of hypocaloric high-protein, low-carbohydrate diet supplemented with fennel on androgenic and anthropometric indices in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized placebo-controlled trial', *Complementary Therapies in Medicine*, 56, p. 102633. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102633>.
- Paoli, A. *et al.* (2020) 'Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome', *J Transl Med*, 18(1), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02277-0>.
- Paris, V.R. and Bertoldo, M.J. (2019) 'The Mechanism of Androgen Actions in PCOS Etiology'. Available at: <https://doi.org/10.3390/medsci7090089>.
- Peters, M.D.J. *et al.* (2020) 'Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews', *JBI Evidence Synthesis*, 18(10), pp. 2119–2126. Available at: <https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167>.
- Purnomo, S.B. *et al.* (2020) 'Insulin Resistance in Obese Women: Does it Affect Fertility?', *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*, 8(3), pp. 151–155. Available at: <https://doi.org/10.32771/inajog.v8i3.1157>.
- Shalabi, H. *et al.* (2021) 'Ketogenic Diets: Side Effects, Attitude, and Quality of Life', *Cureus*, 13(12). Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.20390>.
- Shang, Y. *et al.* (2020) 'Effect of diet on insulin resistance in polycystic ovary syndrome', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(10), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa425>.
- Shaw, L. *et al.* (2021) 'Virtual communities of practice to improve clinical outcomes in healthcare: Protocol for a 10-year scoping review', *BMJ Open*, 11(7), pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046998>.
- Shinde, K.S. and Patil, S.S. (2019) 'Incidence and risk factors of polycystic ovary syndrome among women in reproductive age group attending a tertiary health care hospital in Western Maharashtra', *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 8(7), p. 2804. Available at: <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20193046>.
- Sirait, B.I. (2018) 'Sindroma Ovarium Polikistik dan Infertilitas', *Jurnal Ilmiah WIDYA*, 5(3), pp. 1–6. Available at: <http://repository.uki.ac.id/id/eprint/1691%0Ahttp://inajog.com/index.php/journal/article/view/849>.
- Sirmans, S.M. and Pate, K.A. (2013) 'Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome', *Clinical Epidemiology*, 6(1), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.2147/cep.s37559>.
- Sohda, S., Suzuki, K. and Igari, I. (2017) 'Relationship between the menstrual cycle and timing of ovulation revealed by new protocols: Analysis of data from a self-tracking health app', *Journal of Medical Internet Research*, 19(11). Available at: <https://doi.org/10.2196/JMIR.7468>.
- Sørensen, L.B. *et al.* (2012) 'Effects of increased dietary protein-to-carbohydrate ratios in women with polycystic ovary syndrome', *American Journal of*

Clinical Nutrition, 95(1), pp. 39–48. Available at: <https://doi.org/10.3945/AJCN.111.020693>.

Sucharew, H. and Macaluso, M. (2019) 'Methods for research evidence synthesis: The scoping review approach', *Journal of Hospital Medicine*, 14(7), pp. 416–418. Available at: <https://doi.org/10.12788/jhm.3248>.

Xing, C. *et al.* (2022) 'Effect of Sex Hormone-Binding Globulin on Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms, Manifestations, Genetics, and Treatment', *International Journal of Women's Health*, 14, pp. 91–105. Available at: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S344542>.

Zhang, X. *et al.* (2019) 'The Effect of Low Carbohydrate Diet on Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials', *International Journal of Endocrinology*. Edited by A.S. Laganà, 2019, p. 14. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/4386401>.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Dokumentasi pencarian jurnal

The screenshot shows the PubMed search interface. The search query is "polycystic ovarian syndrome OR polycystic ovary syndrome AND infertility". The results are sorted by "Best match" and show 183 results. The first result is titled "Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome" by Paoli A, Mancini L, Giaconia MC, Bianco A, Caprio M. The second result is "Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial" by Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neill PM, Rosenstock J, Sarrig R, Wadden TA, Wizer A, Garvey WT, STEP 8 Investigators.

Hasil pencarian pada database PubMed

The screenshot shows the ScienceDirect search interface. The search query is "(polycystic ovarian syndrome OR polycystic ovary syndrome)". The results are sorted by "Advanced search" and show 114 results. The first result is "An update of polycystic ovary syndrome: causes and therapeutics" by Heliyon, 10 October 2022, by Abeer M. Rababa'h, Bayan R. Matani, Alaa Yehya. The second result is "A Ketogenic Diet may Restore Fertility in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Case Report" by AACE Clinical Case Reports, September–October 2018, by Ula Abed Alwahab, Kevin M. Pantalone, Bartolome Burguera.

Hasil pencarian pada database ScienceDirect

The screenshot shows the SpringerLink search interface. The search bar contains the query: "polycystic ovarian syndrome OR polycystic ovary syndrome AND infertility OR fertility AND low carbohydrate OR keto OR ketogenic". The results show 168 documents published between 2012 and 2022. A sidebar on the left allows refining the search by content type (Article), discipline (Medicine & Public Health), and subdiscipline (Reproductive Medicine, Endocrinology, Internal Medicine, Gynecology, Metabolic Diseases). A yellow banner highlights that 97 preview-only results were also matched, with a sample article titled "Short-time effects of ketogenic diet or modestly hypocaloric Mediterranean diet on overweight and obese women with polycystic ovary syndrome" from Scientific Abstracts (2015).

Hasil pencarian pada database SpringerLink

The screenshot shows the Taylor & Francis Online search interface. The search bar contains the query: "(polycystic ovarian syndrome OR polycystic ovary syndrome) AND (infertility OR fertility) AND (low carbohydrate OR keto OR ketogenic) AND (Article Type: Article) AND (Publication Date: 01/01/2012 TO 12/31/2022)". The results show 25 articles. A sidebar on the left allows refining the search by access type (Only show content I have full access to, Only show Open Access). A yellow banner highlights that 97 preview-only results were also matched, with a sample article titled "Short-time effects of ketogenic diet or modestly hypocaloric Mediterranean diet on overweight and obese women with polycystic ovary syndrome" from Scientific Abstracts (2015).

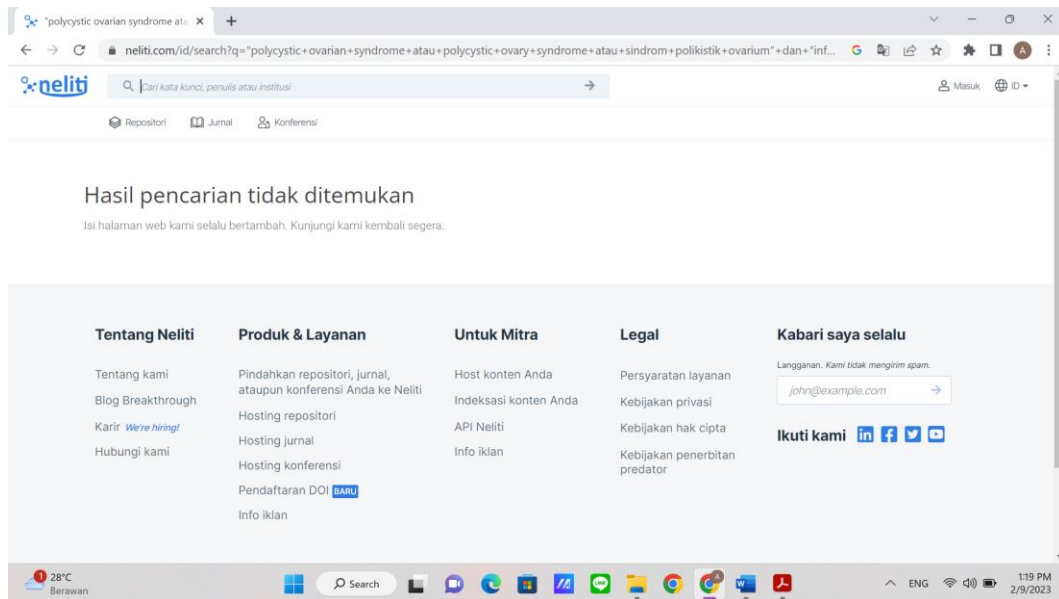
Hasil pencarian pada database Taylor and Francis

The screenshot shows the EBSCOhost search interface. The search query is "(polycystic ovarian syndrome OR polycystic ovary syndrome) AND (infertility OR fertility) AND (low carbohydrate OR keto OR ketogenic)". The search results are displayed on the right side of the page, showing a list of results. The first result is titled "1. Nutritional and dietary aspects in polycystic ovary syndrome: nutritional interventions." The search results are displayed on the right side of the page, showing a list of results. The first result is titled "1. Nutritional and dietary aspects in polycystic ovary syndrome: nutritional interventions." The search results are displayed on the right side of the page, showing a list of results. The first result is titled "1. Nutritional and dietary aspects in polycystic ovary syndrome: nutritional interventions."

Hasil pencarian pada database EBSCOhost

The screenshot shows the ProQuest search interface. The search query is "(polycystic ovarian syndrome OR polycystic ovary syndrome) AND (infertility OR fertility) AND (low carbohydrate OR keto OR ketogenic)". The search results are displayed on the right side of the page, showing a list of results. The first result is titled "IL-22 and its interaction with amino acid and glycolipid metabolite in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients". The search results are displayed on the right side of the page, showing a list of results. The first result is titled "IL-22 and its interaction with amino acid and glycolipid metabolite in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients". The search results are displayed on the right side of the page, showing a list of results. The first result is titled "IL-22 and its interaction with amino acid and glycolipid metabolite in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients".

Hasil pencarian pada database ProQuest



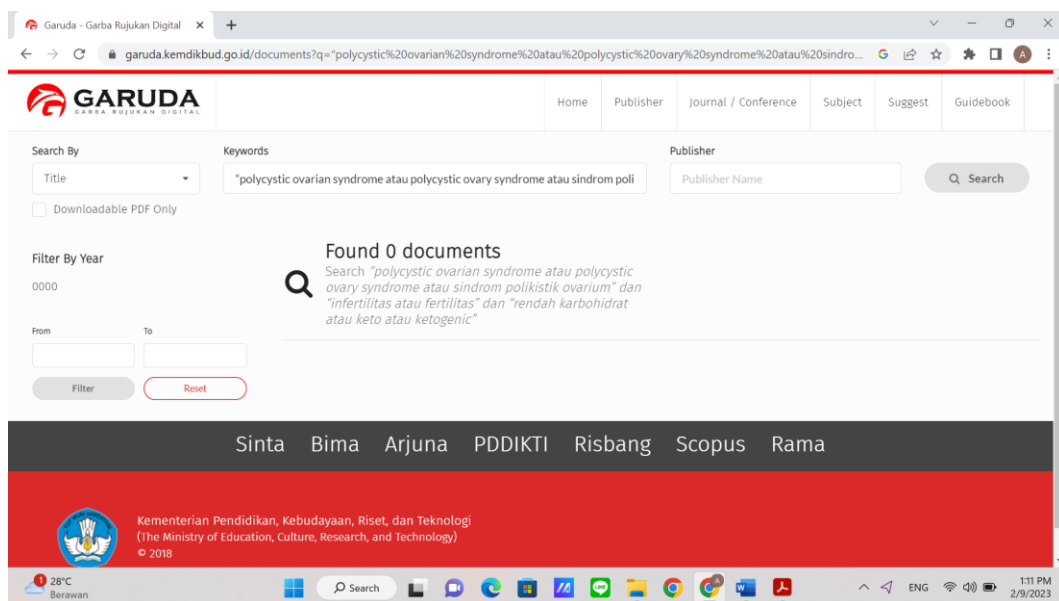
The screenshot shows a web browser window with the URL neliti.com/id/search?q=*polycystic+ovarian+syndrome+atau+polycystic+ovary+syndrome+atau+sindrom+polikistik+ovarium+dan+*inf.... The page displays a search result for the query. The main heading is "Hasil pencarian tidak ditemukan" (Search results not found), with a sub-message: "Isi halaman web kami selalu bertambah. Kunjungi kami kembali segera." (Our website content is always increasing. Visit us again soon).

Below the message, there are five columns of navigation and information links:

- Tentang Neliti**: Tentang kami, Blog Breakthrough, Karir [We're hiring!](#), Hubungi kami
- Produk & Layanan**: Pindahkan repositori, jurnal, ataupun konferensi Anda ke Neliti, Hosting repositori, Hosting jurnal, Hosting konferensi, Pendaftaran DOI [BARU](#), Info iklan
- Untuk Mitra**: Host konten Anda, Indeksasi konten Anda, API Neliti, Info iklan
- Legal**: Persyaratan layanan, Kebijakan privasi, Kebijakan hak cipta, Kebijakan penerbitan predator
- Kabari saya selalu**: Langganan. Kami tidak mengirim spam. **Ikuti kami** [in](#) [f](#) [t](#) [v](#)

The bottom of the browser shows a taskbar with the date 2/9/2023 and time 1:19 PM.

Hasil pencarian pada database Neliti



The screenshot shows a web browser window with the URL garuda.kemdikbud.go.id/documents?q=*polycystic%20ovarian%20syndrome%20atau%20polycystic%20ovary%20syndrome%20atau%20sindrom.... The page displays a search result for the query. The main heading is "Found 0 documents". Below this, there is a search icon and a description: "Search 'polycystic ovarian syndrome atau polycystic ovary syndrome atau sindrom polikistik ovarium' dan 'infertilitas atau fertilitas' dan 'rendah karbohidrat atau keto atau ketogenic'".

The search interface includes a search bar with the query, a "Search" button, and a "Reset" button. The page also features a navigation menu with links: Home, Publisher, Journal / Conference, Subject, Suggest, Guidebook. At the bottom, there is a footer for the "Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi (The Ministry of Education, Culture, Research, and Technology) © 2018".

The bottom of the browser shows a taskbar with the date 2/9/2023 and time 1:11 PM.

Hasil pencarian pada database GARUDA

Lampiran 2. Referensi final yang diekstraksi

Effects of increased dietary protein-to-carbohydrate ratios in women with polycystic ovary syndrome¹⁻³

Lone B Sørensen, Maibrit Sjøe, Kristiane H Halkier, Bjørn Stigsby, and Arne Astrup

ABSTRACT

Background: Some evidence has suggested that a diet with a higher ratio of protein to carbohydrates has metabolic advantages in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS).

Objective: The objective of this study was to compare the effect of a high-protein (HP) diet to a standard-protein (SP) diet in women with PCOS.

Design: A controlled, 6-mo trial was conducted in 57 PCOS women. The women were assigned through rank minimization to one of the following 2 diets without caloric restriction: an HP diet (>40% of energy from protein and 30% of energy from fat) or an SP diet (<15% of energy from protein and 30% of energy from fat). The women received monthly dietary counseling. At baseline and 3 and 6 mo, anthropometric measurements were performed, and blood samples were collected.

Results: Seven women dropped out because of pregnancy, 23 women dropped out because of other reasons, and 27 women completed the study. The HP diet produced a greater weight loss (mean: 4.4 kg; 95% CI 0.3, 8.6 kg) and body fat loss (mean: 4.3 kg; 95%

resistant than are healthy women with similar BMI, even after adjustment for BMI, fat-free mass, and fat distribution (4). Insulin mediates excess androgen production directly and indirectly in PCOS women (5, 6). Insulin also inhibits the hepatic synthesis of SHBG (5, 7), which is a key circulating protein that binds to testosterone and, thus, increases the proportion of testosterone that circulates in the unbound free state.

Trials with lifestyle changes that led to weight loss in obese PCOS patients have shown beneficial effects on metabolic and endocrine abnormalities (8–11). PCOS often occurs in the presence of obesity, and therefore, most dietary intervention studies with PCOS women have focused on energy restriction as the first goal of treatment. Studies have shown that diets low in carbohydrates and high in protein can produce a clinically relevant weight loss and reduce insulin resistance and insulin concentrations in overweight and hyperinsulinemic individuals (12–14). Because insulin resistance and hyperinsulinemia play a significant role in PCOS and its metabolic and endocrine

Downloaded from https://academic.oup.com/ajph/article/100/10/1831/2188888

Referensi final 1

Journal of Functional Foods 67 (2020) 103848



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Functional Foods

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jff



Effect of fennel supplementation along with high-protein, low-carbohydrate weight-loss diet on insulin resistance and percentage of fat and muscle mass in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome

Elham Hosseini Marnani^{a,b}, Akram Ghadiri-Anari^c, Nahid Ramezani-Jolfaie^{a,b}, Mohammad Mohammadi^{a,b}, Nooshin abdollahi^{a,b}, Seyedeh Mahdieh Namayandeh^d, Hassan Mozaffari-Khosravi^b, Amin Salehi-Abargouei^{a,b}, Azadeh Nadjarzadeh (PhD)^{a,b,*}

^a Nutrition and Food Security Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

^b Department of Nutrition, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

^c Department of Internal Medicine, Diabetes Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

^d Research Center of Prevention and Epidemiology of non-Communicable Diseases, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

ARTICLE INFO

Keywords:

High-protein diet
Standard diet
Fennel
Body fat percentage
Insulin resistance index
Polycystic ovary syndrome

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effects of fennel supplementation with energy-restricted diets on body fat and muscle percentage and insulin resistance in women with PCOS. Sixty-four overweight/obese women with PCOS were randomly allocated to 4 groups for 12 weeks as follows: (1) standard diet + fennel (SDF), (2) high-protein, low-carbohydrate diet supplemented with fennel (HPF), (3) standard diet + placebo (SDP), and (4) high-protein, low-carbohydrate diet + placebo (HPP). After 12 weeks of intervention, there were significant changes in the percentage of body fat and muscle in all groups. Decreasing in fasting insulin was -4.12 micU/ml ($P = 0.01$) for HPF and -4.5 micU/ml ($P = 0.03$) for SDP groups. In addition, HOMA-IR significantly decreased in HPF ($P = 0.02$) and SDP ($P = 0.02$) groups. Energy-restricted diets independent of dietary composition improved the body fat and muscle percentage and insulin resistance indices in women with PCOS. High-protein diet and fennel compared with standard diet and placebo had no significant effect on insulin resistance, body fat and muscle.

Referensi final 2



Impact of an online multicomponent very-low-carbohydrate program in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study

Amanda L. Missel, Ph.D., R.N.,^a Alison Virginia O'Brien, M.P.H.,^a Haley Maser, B.S.,^b Amreen Kanwal, B.S.,^c Hovig Bayandorian, M.A.,^d Symone Martin, M.D.,^e Paige Carrigan, H.S.D.,^f Rebecca McNamee, M.A.,^g Jennifer Daubenmier, Ph.D.,^h Deanna J. M. Isaman, Ph.D.,ⁱ Vasantha Padmanabhan, Ph.D.,^j M.S.,^k Yolanda R. Smith, M.D.,^l James E. Aikens, Ph.D.,^k and Laura R. Saslow, Ph.D.^a

^a Department of Health Behavior and Biological Sciences, School of Nursing, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; ^b Central Michigan University College of Medicine, Mt. Pleasant, Michigan; ^c Department of Psychology, College of Literature, Science, and the Arts, University of Michigan, Michigan; ^d self-employed, Campbell, California; ^e University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan; ^f University of Michigan College of Pharmacy, Ann Arbor, Michigan; ^g University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; ^h Department of Recreation, Parks and Tourism, College of Health and Social Sciences, San Francisco State University, San Francisco, California; ⁱ Department of Pediatrics, University of Michigan, Medical Professional Building, Ann Arbor, Michigan; ^j Department of Obstetrics and Gynecology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan; and ^k Department of Family Medicine, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan

Objective: To study the impact of a very-low-carbohydrate (VLC) diet for 16 weeks in overweight or obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Design: Single-arm prospective pilot study.

Setting: We recruited participants using medical records from an academic medical center.

Patients: Twenty-nine overweight or obese women (body mass index, 25–50 kg/m²) with PCOS.

Intervention(s): We taught participants to follow a VLC diet and provided information about a variety of behavioral skills including mindfulness and positive affect using an online 16-week intervention.

Main Outcome Measure(s): Changes in body weight, glycated hemoglobin, and PCOS-related quality of life.

Results: The intervention led to positive health outcomes including decreases in percent weight (mean difference = -7.67, SD = 6.10) and glycated hemoglobin level (mean difference = -0.21%, SD = 0.27), an increase in sex hormone binding globulin level (mean difference = 9.24 nmol/L, SD = 16.34), and increases in PCOS-related quality of life measures, including menstrual predictability (mean difference = 2.10, SD = 2.76) and body hair (mean difference = 1.14, SD = 1.04). The low-density lipoprotein cholesterol level increased (mean difference = 0.23 mmol/L, SD = 0.49).

Conclusion(s): The results suggest that a VLC dietary intervention has potential to promote both weight loss and glycemic control in overweight and obese adults with PCOS, two key components in the prevention of type 2 diabetes.

Trial Registration Number: NCT03987854, (Fertil Steril Rep® 2021;2:386–95, ©2021 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Polycystic ovary syndrome, very-low-carbohydrate diet, weight

Discuss: You can discuss this article with its authors and other readers at <https://www.fertstertdiol.com/posts/jfr-4-21-00058>

Referensi final 3

Complementary Therapies in Medicine 56 (2021) 102633



Contents lists available at ScienceDirect
Complementary Therapies in Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ctim



Effect of hypocaloric high-protein, low-carbohydrate diet supplemented with fennel on androgenic and anthropometric indices in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized placebo-controlled trial

Azadeh Nadjarzadeh^{a,b}, Akram Ghadiri-Anari^c, Nahid Ramezani-Jolfaie^d,
Mohammad Mohammadi^d, Amin Salehi-Abargouei^{a,b}, Seyedeh Mahdieh Namayande^e,
Hassan Mozaffari-Khosravi^b, Elham Hosseini-Marnani^{a,b,*}

^a Nutrition and Food Security Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

^b Department of Nutrition, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

^c Department of Internal Medicine, Diabetes Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

^d Department of Community Medicine, School of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran

^e Yazd Cardiovascular Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

ARTICLE INFO

Keywords:

Hypocaloric high-protein diet
Hypocaloric standard diet
Fennel (*Foeniculum vulgare*)
Androgens
Weight
Polycystic ovary syndrome

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of hypocaloric high-protein, low-carbohydrate weight loss diet supplemented with fennel on anthropometric and androgen indices in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods: A randomized controlled trial with a factorial design was performed on sixty-four overweight/obese women with PCOS. Participants were randomly allocated to four groups (n = 16 per group) as follows: 1) hypocaloric standardize diet + fennel (2 capsule/day) (HSDF), 2) hypocaloric high-protein diet + fennel (2 capsule/day) (HHPF), 3) hypocaloric standardize diet + placebo (HSDP), and 4) hypocaloric high-protein diet + placebo (HHPP).

Results: The mean (SD) age of the participants was 28.54 (6.00) years and body mass index was 32.24 (4.65) kg/m². At the end of intervention, protein intake was 20.43 % in the groups that received a high-protein diet versus 16.37 % in the standard diet groups (P < 0.001). Combination of hypocaloric high-protein diet and fennel capsule did not significantly affect change in outcomes compared with groups not receiving them. There was a significant interaction between hypocaloric high-protein diet and fennel on weight (P = 0.019).

Conclusion: A hypocaloric high-protein diet along with fennel supplementation could not provide additional

Referensi final 4

RESEARCH

Open Access

Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome



Antonio Paoli^{1,2*}, Laura Mancin^{1,3}, Maria Cristina Giacona⁴, Antonino Bianco⁵ and Massimiliano Caprio^{6,7}

Abstract

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women during reproductive age. It is characterised clinically by oligo-ovulation or anovulation, hyper-androgenism, and the presence of polycystic ovaries. It is associated with an increased prevalence of metabolic syndrome, cardiovascular disease and type 2 diabetes. The onset of PCOS has been associated to several hereditary and environmental factors, but insulin resistance plays a key pathogenetic role. We sought to investigate the effects of a ketogenic diet (KD) on women of childbearing age with a diagnosis of PCOS.

Methods: Fourteen overweight women with diagnosis of PCOS underwent to a ketogenic Mediterranean diet with phyoelectrolytes (KEMEPHY) for 12 weeks. Changes in body weight, body mass index (BMI), fat body mass (FBM), lean body mass (LBM), visceral adipose tissue (VAT), insulin, glucose, HOMA-IR, total cholesterol, low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), triglycerides (TGs), total and free testosterone, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH); dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAs), estradiol, progesterone, sex hormone binding globulin (SHBG) and Ferriman Gallwey score were evaluated.

Results: After 12 weeks, anthropometric and body composition measurements revealed a significant reduction of body weight (− 9.43 kg), BMI (− 3.35), FBM (8.29 kg) and VAT. There was a significant, slightly decrease of LBM. A significant decrease in glucose and insulin blood levels were observed, together with a significant improvement of HOMA-IR. A significant decrease of triglycerides, total cholesterol and LDL were observed along with a rise in HDL levels. The LH/FSH ratio, LH total and free testosterone, and DHEAS blood levels were also significantly reduced. Estradiol, progesterone and SHBG increased. The Ferriman Gallwey Score was slightly, although not significantly, reduced.

Conclusions: Our results suggest that a KD may be considered as a valuable non pharmacological treatment for PCOS. Longer treatment periods should be tested to verify the effect of a KD on the dermatological aspects of PCOS.

Trial registration Clinicaltrial.gov, NCT04163120, registered 10 November 2019, retrospectively registered, <https://clinicaltrials.gov>.

Keywords: Overweight, Ketogenic diet, PCOS, Hyperinsulinemia, LCKD, Ketone bodies, Low carbohydrate diet

Referensi final 5