

GAMBARAN SIKLUS MENSTRUASI PADA DIET KETOGENIK

SKRIPSI



Oleh:

RIZKY SYAHRIANI

1608260002

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2020**

GAMBARAN SIKLUS MENSTRUASI PADA DIET KETOGENIK

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan Sarjana
Kedokteran**



UMSU

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh:

RIZKY SYAHRIANI

1608260002

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
MEDAN
2020**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikurip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Rizky Syahrani

NPM : 1608260002

Judul Skripsi : GAMBARAN SIKLUS MENSTRUASI PADA DIET

KETOGENIK

Demikian pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 29 September 2020



Rizky Syahrani



MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488
Website : www.umsu.ac.id E-mail : rektor@umsu.ac.id
Bankir : Bank Syariah Mandiri, Bank Bukopin, Bank Mandiri, Bank BNI 1946, Bank Sumut

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan dengan judul :

Nama : RIZKY SYAHRANI

NPM : 1608260002

Judul Skripsi : **GAMBARAN SIKLUS MENSTRUASI PADA DIET KETOGENIK**

Telah berhasil dipertahankan dihadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing

(dr. Amelia Eka Damayanti, M. Gizi)

Penguji 1

(dr. Fani Ade Irma, Sp. PK)

Penguji 2

(dr. Isra Thrifty, M.Biomed)

Mengetahui,

Dekan

Ketua Program Studi Pendidikan
Dokter FK/UMSU

(Prof. dr. H. Gusbakti Busip, M.Sc. PKK, AIFM-AIFO-K)
NIP/NIDN : 195708171990031002/0017085703

(dr. Hendra Sutysna, M.Biomed, AIFO-K)
NIDN: 0109048203

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 28 September 2020

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya ucapkan kepada Allah Subhanahu Wata'ala karena berkat rahmatNya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara. Saya menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang selalu memberikan saya kekuatan, kesehatan, kemampuan, dan rahmat kasih sayang-Nya sehingga saya mampu melewati masa-masa penulisan skripsi yang penuh lika-liku.
2. dr. Tri Kurniyanto, Sp.B dan Dra. Suci Marinawati sebagai orang tua yang sangat saya sayangi, Syifa Shabrina, dan Muhammad Imam Putra Akbaru selaku adik-adik saya yang selalu memberikan dukungan dan semangat dalam menjalani program Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
3. Prof. dr. Gusbakti Rusip, Msc. PKK, AIFM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara yang telah memberikan sarana dan prasarana sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
4. dr. Hendra Sutysna, M.Biomed, AIFO-K selaku Kepala Program Studi Pendidikan Dokter.

5. dr. Heppy Jelita Sari Batubara M.KM selaku dosen Pembimbing Akademik saya yang selalu memberikan arahan serta bimbingan selama menjalani program studi Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
6. dr. Amelia Eka Damayanti, M. Gizi selaku Dosen Pembimbing skripsi yang telah menyediakan waktu, tenaga, kesabaran, dan pikiran untuk membantu saya dalam penyusunan skripsi ini.
7. Dr. Fani Ade Irma, Sp. PK sebagai Dosen Penguji I yang telah memberikan koreksi serta saran sehingga saya dapat memperbaiki dan melengkapi skripsi ini.
8. dr. Isra Thristy, M. Biomed sebagai Dosen Penguji II Karya Tulis Ilmiah yang telah memberikan koreksi serta saran sehingga saya dapat memperbaiki dan melengkapi skripsi ini.
9. Ibnu Afif Armadi, teman 24/7 yang selalu memberikan dukungan yang dapat membuat saya berfikir positif dan selalu meyakinkan saya bahwa saya mampu menyelesaikan semuanya dengan baik. Teman yang juga membantu saya dalam mengerjakan SPSS di penelitian ini.
10. Leni Andini, Reyna Cintiya, Diah Indah Arizka, Ajeng Purwo Subagio, teman-teman SGD-01 semester 1, para sahabat yang selalu memberikan semangat serta bantuan dalam penelitian, dan teman-teman sejawat Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara angkatan 2016.

11. Wilda Teresa Siregar, Gustia Pratiwi, Ade Lia Sari, Suci Ockti Vanni, Nilam Dwi Agustini, Murniati MD Sirait selaku sahabat yang selalu memberikan dukungan kepada saya dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Admin *keto-warrior* dan seluruh responden penelitian yang telah bersedia berpartisipasi dalam proses penelitian saya ini.

Medan, 29 September 2020

Penulis

Rizky Syahrani

PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Rizky Syahriani

Npm : 1608260002

Fakultas : Kedokteran

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul:

GAMBARAN SIKLUS MENSTRUASI PADA DIET KETOGENIK

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Medan

Pada Tanggal : 29 September 2020

Yang Menyatakan

(Rizky Syahriani)

GAMBARAN SIKLUS MENSTRUASI PADA DIET KETOGENIK

Rizky Syahrani¹, Amelia Eka Damavanty²

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

² Departemen Pendidikan Dokter Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: risaugust@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Diet ketogenik merupakan suatu pola makan yang banyak menggunakan sumber lemak sebagai sumber energi dan mengurangi konsumsi karbohidrat. Jika konsumsi karbohidrat atau kalori terlalu rendah, dapat menekan kadar leptin dan mengganggu kemampuan leptin untuk mengatur hormon reproduksi. **Tujuan:** untuk mengetahui gambaran siklus menstruasi orang yang menerapkan pola makan ketogenik. **Metode:** Jenis penelitian ini adalah deskriptif dengan desain *cross sectional* dengan jumlah sampel 118 orang. **Hasil:** Berdasarkan siklus menstruasi paling banyak responden dengan polimenore sebanyak 36 orang (30%), oligominore sebanyak 20 orang (17%), dan amenore sebanyak 7 orang (6%) dan dengan siklus menstruasi normal sebanyak 55 orang. **Kesimpulan:** berdasarkan siklus menstruasi paling banyak responden poliminore sebanyak 36 orang (30%)
Kata kunci: diet ketogenik, siklus menstruasi

Korespondensi: Rizky Syahrani, FK

UMSU, *E-mail:* risaugust@gmail.com@gmail.com

MENSTRUAL CYCLE OVERVIEW ON THE KETOGENIC DIET

Rizky Svahriani¹, Amelia Eka Damayanty²

Faculty of Medicine, Muhammadiyah University, North Sumatera

Departmen Medical Education Muhammadiyah University, North Sumatera

Email: risaugust@gmail.com

ABSTRACT

Background: The ketogenic diet is a diet that uses a source of fat as an energy source and reduces carbohydrate consumption. If the carbohydrate or calorie calories are too low, it can hold back leptin levels and interfere with leptin's ability to regulate hormones. ***Objective:*** The study aims to see an overview of the menstrual cycle of people who applied a ketogenic dietary habit. ***Method:*** Descriptive with cross-sectional approach. The respondents were 118 respondents. ***Results:*** Based on the menstrual cycle, most respondents with polymenorrhea were 36 people (30%), olygomenorrhea were 20 people (17%), amenorrhea were 7 people ((6%), and normal cycle were 55 people. ***Conclusion:*** Based on the menstrual cycle, most respondents with polymenorrhea were 36 people (30%)

Keywords : *ketogenic diet, menstrual cycle*

Correspondence: Rizky Svahriani, FK UMSU

E-mail: syahrianirs@gmail.com

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Lembar Pernyataan Orisinalitas	ii
Halaman Pengesahan	iii
Kata Pengantar	iv
Lembar Persetujuan Publikasi.....	vii
Abstrak	viii
Daftar Isi.....	x
Daftar Tabel	xiii
Daftar Lampiran	xiv
BAB I Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Hipotesis.....	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.4.1 Tujuan Umum	4
1.4.2 Tujuan Khusus	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Bagi Peneliti	5
1.5.2 Bagi Responden	5
BAB II Tinjauan Pustaka	6
2.1 Diet Ketogenik	6
2.1.1 Definisi Diet Ketogenik	6
2.1.2 Mekanisme Aksi Diet Ketogenik	7
2.1.3 Tipe Diet Ketogenik.....	13

2.1.3	Komplikasi Diet Ketogenik.....	17
2.2	Menstruasi.....	18
2.2.1	Definisi Menstruasi.....	18
2.2.2	Siklus Menstruasi.....	19
2.2.3	Regulasi Neuroendokrin saat Menstruasi.....	21
2.2.4	Gangguan Menstruasi.....	23
2.2.5	Faktor Mempengaruhi Siklus Menstruasi	24
BAB III	Metode Penelitian	29
3.1	Definisi Operasional.....	29
3.2	Jenis Penelitian.....	29
3.3	Waktu dan Tempat Penelitian	29
3.3.1	Waktu Penelitian	29
3.3.2	Tempat Penelitian.....	29
3.4	Populasi dan Sampel	30
3.4.1	Populasi	30
3.4.2	Sampel.....	31
3.5	Teknik Pengumpulan Data.....	31
3.5.1	Pengelolaan dan Analisis Data.....	31
3.5.1.1	Pengelolaan Data.....	31
3.5.1.2	Analisis Data	32
3.6	Kerangka Kerja	32
BAB IV	Hasil Penelitian.....	35
4.1	Hasil Penelitian	35
4.1.1	Gambaran Distribusi Frekuensi Berdasarkan Usia	35
4.1.2	Gambaran Distribusi Frekuensi Berdasarkan Siklus Menst.....	35
4.1.3	Gambaran Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Usia dengan Siklus Menstruasi	36
4.1.3.1	Amenore.....	36
4.1.3.2	Poliminore.....	36
4.1.3.3	Oligominore	37

4.1.3.4 Teratur	38
4.2 Pembahasan.....	38
4.2.1 Hormon-hormon Wanita Terganggu Pasca Diet Ketogenik	39
4.2.1.1 Estrogen dan Leptin	39
4.2.1.2 Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH)	40
4.2.2 Dampak Negatif dari Diet Ketogenik	41
BAB V Kesimpulan dan Saran	45
5.1 Kesimpulan	45
5.2 Saran.....	45
Daftar Pustaka	46

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kandungan protein, karbohidrat, dan lemak.....	14
Tabel 2.2 Perbedaan antara diet klasik dan diet modifikasi Atkins	17
Tabel 3.1 Definisi operasional	30
Tabel 4.1. Gambaran distribusi frekuensi berdasarkan usia	20
Tabel 4.2 Gambaran distribusi frekuensi berdasarkan siklus menstruasi .	21
Tabel 4.3 Gambaran Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Usia dengan Amenore.....	36
Tabel 4.4 Gambaran Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Usia dengan Poliminore.....	37
Tabel 4.5 Gambaran Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Usia dengan Oligominore	37
Tabel 4.6 Gambaran Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Usia dengan Siklus Teratur	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Informed Consent	43
Lampiran 2 Kuisisioner Penelitian	44
Lampiran 3 Etical Clearance	48
Lampiran 4 Data Sampel.....	49
Lampiran 5 Data SPSS.....	50
Lampiran 6 Daftar Riwayat Hidup.....	51
Lampiran 7 Artikel Publikasi	52

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diet ketogenik merupakan suatu pola makan yang banyak menggunakan sumber lemak sebagai sumber energi dan mengurangi konsumsi karbohidrat. Diet ketogenik membuat tubuh membakar lemak daripada karbohidrat. Jumlah karbohidrat yang sedikit dalam makanan membuat hepar mengubah lemak menjadi asam lemak dan benda keton. Benda keton inilah yang akan masuk ke otak dan menggantikan glukosa sebagai sumber energi.¹

Diet ketogenik mempertahankan tubuh dalam keadaan ketosis, yang ditandai dengan peningkatan *D-b-hydroxybutyrate* dan *acetoacetate*. Badan keton ini menggantikan kedudukan glukosa yang sebelumnya dihasilkan dari karbohidrat. Diet ketogenik selain digunakan untuk menurunkan berat badan juga digunakan pada pasien diabetes mellitus, dimana diet ketogenik dapat membantu mengurangi kadar gula darah.²

Diet ketogenik terutama terdiri dari lemak tinggi, protein sedang, dan karbohidrat sangat rendah. Makronutrien diet dibagi menjadi sekitar 55% hingga 60% lemak, 30% hingga 35% protein dan 5% hingga 10% karbohidrat. Khususnya, dalam diet 2000 kkal per hari, jumlah karbohidrat hingga 20 hingga 50 g per hari.²

Sehubungan dengan asupan kalori secara keseluruhan, karbohidrat terdiri sekitar 55% dari diet khas Amerika, berkisar antara 200 hingga 350 g / hari. Potensi besar karbohidrat olahan untuk menyebabkan efek berbahaya relatif diabaikan sampai saat ini. Asupan makanan sarat gula yang lebih besar dikaitkan dengan peningkatan prevalensi sindrom metabolik dan obesitas 44% dan peningkatan risiko diabetes mellitus sebesar 26%. Dalam sebuah studi 2012 dari semua kematian kardiometabolik (penyakit jantung, stroke, dan diabetes tipe 2) di Amerika Serikat, diperkirakan 45,4% dikaitkan dengan asupan suboptimal dari 10 faktor makanan. Perkiraan kematian terbesar dikaitkan dengan asupan natrium tinggi (9,5%), diikuti oleh asupan rendah kacang-kacangan dan biji-bijian (8,5%), asupan tinggi daging olahan (8,2%), asupan rendah lemak omega-3 (7,8%), asupan rendah sayuran 7,6%), asupan rendah buah-buahan (7,5%), dan asupan tinggi minuman manis buatan (7,4%). Perkiraan kematian terendah dikaitkan dengan lemak tak jenuh ganda yang rendah (2,3%) dan daging merah yang tidak diproses (0,4%). Selain kerusakan langsung ini, kelebihan konsumsi karbohidrat berkualitas rendah dapat menggantikan dan tidak menyisakan ruang dalam makanan untuk makanan sehat seperti kacang-kacangan, biji-bijian yang tidak diolah, buah-buahan, dan sayuran.²

Studi menyatakan bahwa wanita membutuhkan tingkat leptin tertentu untuk mempertahankan fungsi menstruasi yang normal.^{3,4} Jika konsumsi karbohidrat atau kalori terlalu rendah, itu dapat menekan kadar leptin dan mengganggu kemampuan leptin untuk mengatur hormon reproduksi. Hal ini terutama berlaku untuk wanita

kurus atau kurus dengan diet rendah karbohidrat. Namun, bukti amenore pada diet rendah karbohidrat jarang. Studi yang melaporkan amenore sebagai efek samping biasanya hanya dilakukan pada wanita yang mengikuti diet rendah karbohidrat untuk jangka waktu yang lama.⁵

Satu studi diikuti 45 gadis remaja pada diet ketogenik (diet rendah karbohidrat) selama 6 bulan. Empat puluh lima persen mengalami masalah menstruasi dan enam mengalami amenore.⁶

Pada wanita perlu mempertahankan status gizi yang baik, dengan cara mengkonsumsi makanan seimbang karena sangat dibutuhkan pada saat haid, terbukti pada saat haid tersebut terutama pada fase luteal akan terjadi peningkatan kebutuhan nutrisi. Apabila hal ini diabaikan maka dampaknya akan terjadi keluhan-keluhan yang menimbulkan rasa ketidaknyamanan selama siklus haid.⁷

Wanita cenderung memiliki sel-sel lemak yang berlebih, sehingga produksi estrogen juga meningkat. Sedangkan pada status gizi kurang (underweight) akan terjadi kekurangan berat badan dan tidak mempunyai cukup sel lemak untuk memproduksi estrogen yang dibutuhkan untuk ovulasi dan menstruasi sehingga bisa mengakibatkan siklus menstruasi tidak teratur. Berdasarkan latar belakang ini maka peneliti tertarik ingin meneliti mengenai gambaran siklus menstruasi pada diet ketogenik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka didapati rumusan masalah bagaimanakah gambaran siklus menstruasi pada diet ketogenik

1.3 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah adanya perubahan siklus menstruasi pada diet ketogenik

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran siklus menstruasi pada diet ketogenik

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat menambah kemampuan bagi peneliti untuk menerapkan ilmu yang telah dipelajari dan memberikan informasi kepada responden maupun masyarakat untuk tetap menjaga asupan nutrisi yang baik dan mengetahui gambaran siklus menstruasi terhadap orang yang menerapkan diet ketogenik

1.5.2 Bagi Responden

Bagi responden dapat mengetahui gambaran siklus menstruasi terhadap orang yang menerapkan diet ketogenik.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diet Ketogenik

2.1.1 Definisi

Diet ketogenik (DK) merupakan diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat yang akan menciptakan keadaan ketosis bagi tubuh. Rendahnya karbohidrat yang dikonsumsi akan menurunkan kadar glukosa dalam darah sehingga tubuh menggunakan bahan lain sebagai sumber energi, salah satunya adalah lemak. Pemecahan asam lemak bebas menghasilkan badan keton, yang kemudian akan digunakan jaringan ekstrahepatik untuk menghasilkan energi. Kadar badan keton yang tinggi didalam darah inilah yang disebut sebagai ketosis.¹⁰

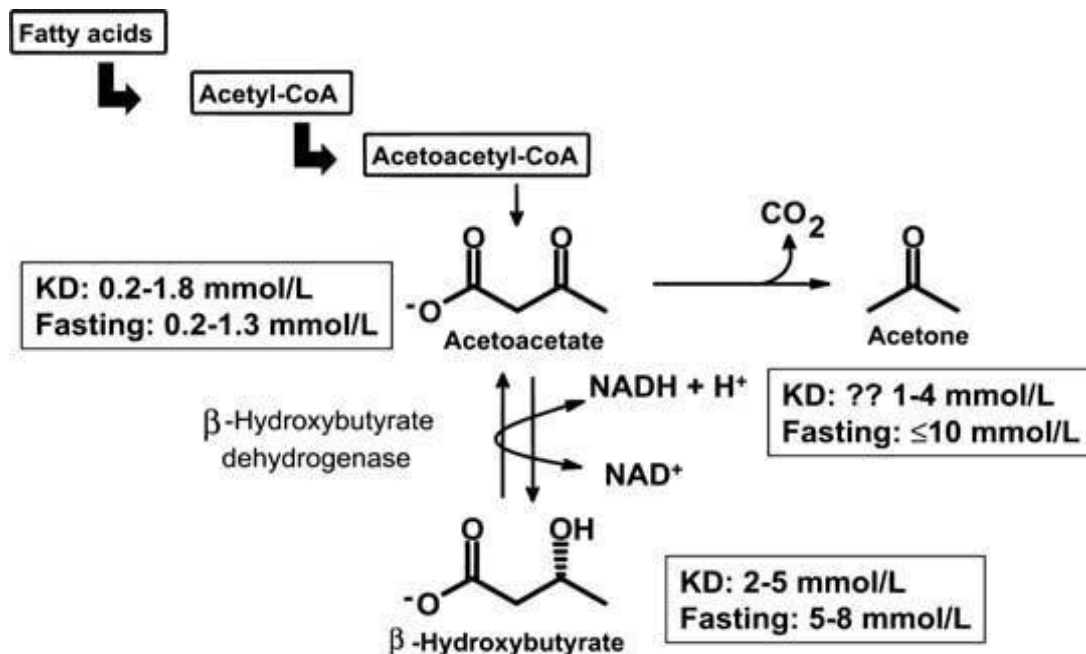
Diet ketogenik semula dikembangkan pada tahun 1920-an sebagai pengobatan epilepsi yang sulit di control. Eksistensi diet ketogenik kembali naik pada tahun 1990-an saat American Epilepsy Society mengadakan pertemuan untuk membahas efektifitas diet ketogenik yang mungkin lebih tinggi dibandingkan kebanyakan metode pengobatan epilepsy yang baru.⁵

Diet ketogenik juga dikenal sebagai salah satu metode untuk pengobatan obesitas sejak tahun 1960-an sampai sekarang. Selain itu, diet ketogenik juga terbukti memiliki potensi terapeutik dalam berbagai penyakit atau kondisi patologis tubuh, seperti dislipidemia, diabetes, dan tentunya obesitas serta epilepsi.

2.1.2 Mekanisme Aksi Diet Ketogenik

a. Peran Badan Keton

Ketika lemak dipakai dan dimetabolisme sebagai sumber energi primer, hati akan memproduksi badan keton, yaitu beta-hidroksibutirat (BHB), asetoasetat dan aseton. BHB adalah badan keton dominan yang dapat diukur dalam darah, dan telah digunakan sebagai ukuran klinis dari implementasi diet ketogenik.¹²



Gambar 2.1 Jalur metabolik yang menghasilkan badan keton pada diet ketogenik¹²

Keadaan ketosis yang dominan inilah yang membuat para ahli menganggap bahwa badan keton memiliki efek antikonvulsi. Pada tahun 1933, Keith mengadakan penelitian dengan menginduksi kejang pada kelinci dengan senyawa thujone, dan ternyata asetoasetat dapat memblokir efek thujone

tersebut. Efek antikonvulsi aseton pertama kali ditemukan oleh Likhodii pada tahun 2003, yang berhasil mencegah terjadinya kejang pada empat model kejang (kejang tonik klonik, absence tipikal dan atipikal, dan kejang parsial kompleks) pada hewan coba. Dan ternyata pada pasien-pasien epilepsi yang memiliki respon yang baik terhadap diet ketogenik didapatkan peningkatan konsentrasi aseton di otak yang diukur dengan *magnetic resonance spectroscopy*. Sementara BHB sendiri sampai saat ini belum berhasil dibuktikan memiliki efek antikonvulsan langsung, walaupun BHB memiliki struktur yang sama dengan GABA, yaitu neurotransmitter inhibisi dan merupakan antikonvulsan poten.¹²

b. Peran Restriksi Glukosa

Berdasarkan berbagai penelitian, telah dibuktikan keadaan ketosis yang persisten adalah keadaan yang sangat penting dalam diet ketogenik untuk menimbulkan efek proteksi terhadap kejang. Tetapi beberapa peneliti lain menganggap bahwa restriksi glukosa lah yang merupakan kunci atau inti dari diet ketogenik. Pada diet ketogenik, selain keadaan ketosis, sudah jelas bahwa pada saat ketonemia berkembang, terjadi juga penurunan kadar gula darah. Pada tahun 2003, Greene et al mengemukakan hipotesis bahwa restriksi glukosa akan mengurangi produksi energi melalui glikolisis, yang akan membatasi kemampuan neuron untuk mencapai atau mempertahankan

level aktivitas sinaptik yang diperlukan untuk menimbulkan bangkitan kejang.¹⁴

Hipotesis lain menyatakan bahwa restriksi glukosa selama terapi diet ketogenik akan mengaktivasi channel ATP-sensitive potassium (K_{ATP}). Channel K_{ATP} adalah reseptor yang diekspresikan diseluruh sistim saraf pusat, baik pada neuron dan glia. Channel ini bertindak sebagai sensor metabolik, menghubungkan eksitabilitas membran sel dengan level ADP dan ATP yang berfluktuasi. Penurunan rasio ATP/ADP akan mengaktivasi reseptor ini sehingga membuka channel dan menimbulkan hiperpolarisasi membran. Ketika jumlah glukosa dibatasi, channel K_{ATP} akan terbuka dan menimbulkan hiperpolarisasi sel karena konsentrasi ATP intraseluler yang menurun, sehingga channel K_{ATP} dipercaya dapat mengatur ambang kejang.¹⁵

c. Peran Asam Lemak

Polyunsaturated fatty acid (PUFA) seperti: *docosahaxanoic acid* (DHA), *arachidonic acid* (AA), atau *eicosapentanoic acid* (EPA) dipercaya memiliki pengaruh dalam fungsi kardiovaskular dan kesehatan. Pada miosit jantung, PUFA menghambat channel sodium dan channel kalsium. Efek yang sama juga didapatkan pada jaringan neuron, misalnya DHA dan EPA dapat menghilangkan eksitabilitas neuron dan cetusan listrik pada hipokampus.¹²

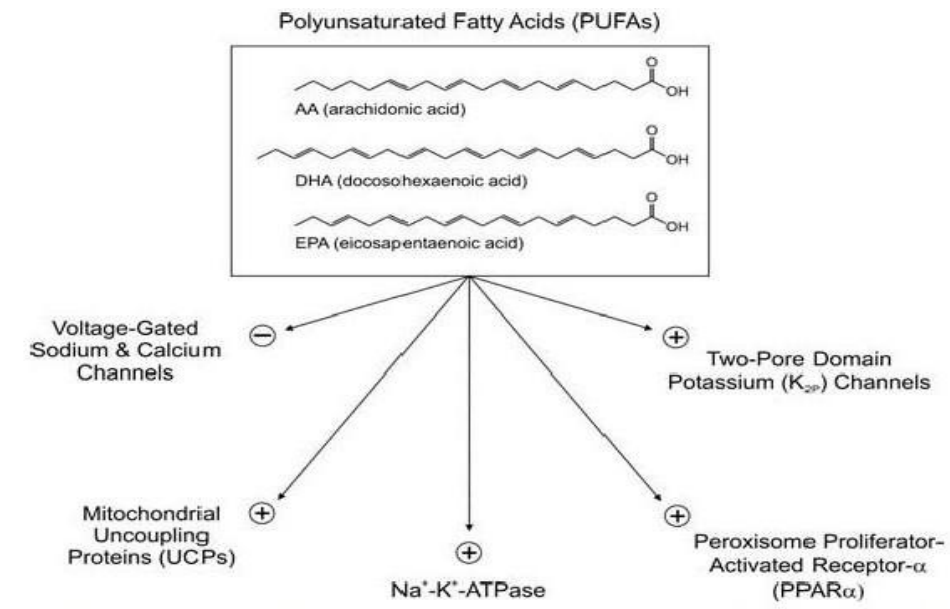
Pada terapi diet ketogenik, didapatkan peningkatan kadar AA dan DHA dalam serum dan otak pasien. Pada tahun 2002, Schlanger et al

melakukan penelitian dengan memberikan suplemen 5 gram PUFA sekali sehari dapat menurunkan frekuensi dan intensitas kejang pada beberapa penderita epilepsy. Dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa peningkatan kadar PUFA (AA dan DHA) akibat diet ketogenik akan menimbulkan penurunan eksitabilitas neuron dan mengurangi aktivitas kejang.¹²

PUFA dapat memblok aktivitas kejang melalui tiga cara. Pertama, PUFA dapat menghambat aktivitas channel ion secara langsung. Omega-3 telah terbukti dapat menghambat channel natrium dan kalsium, dapat meningkatkan resistensi terhadap cetus listrik yang diinduksi oleh biculline dan glutamat, dan dapat memperpanjang waktu pemulihan dari inaktivasi pada neuron hipokampus. Kedua, bersama-sama dengan badan keton, PUFA dapat mengaktifkan channel potasium K_{2P} yang sensitif terhadap lemak. Ketiga, PUFA dapat meningkatkan aktivitas pompa Na^+/K^+ -ATPase. Temuan-temuan ini mengindikasikan bahwa peningkatan level PUFA di otak akibat diet ketogenik dapat membantu untuk menurunkan hipereksitabilitas neuron melalui berbagai mekanisme secara langsung.¹⁵

Selain mekanisme secara langsung seperti yang telah disebut di atas, PUFA juga dapat bekerja secara tidak langsung untuk membatasi eksitotoksitas dan neuro degenerasi. PUFA dapat menginduksi ekspresi dan aktivitas uncoupling proteins (UCPs) untuk menghilangkan reactive oxygen species (ROS), mengurangi disfungsi neuron, dan menginduksi efek

neuroprotektif. PUFA juga dapat mengaktivasi PPAR α (*peroxisome proliferator-activated receptor α*) dan menginduksi up-regulasi transkrip energi sehingga dapat meningkatkan cadangan energi, stabilisasi fungsi sinaps dan membatasi hipereksitabilitas.



Gambar 2. Jalur mekanisme PUFA untuk membatasi hipereksitabilitas otak ¹²

d. Hipotesis Noradrenergik

Secara umum, peningkatan kadar noradrenergik dapat menghasilkan efek antikonvulsan. Hal ini dibuktikan dengan berbagai penelitian, seperti: inhibitor re-uptake norepinefrin dapat mencegah aktivitas kejang pada hewan coba tikus, dan kerusakan locus ceruleus (penghasil norepinefrin utama di otak) dapat menimbulkan status epileptikus pada tikus, dan adanya beberapa

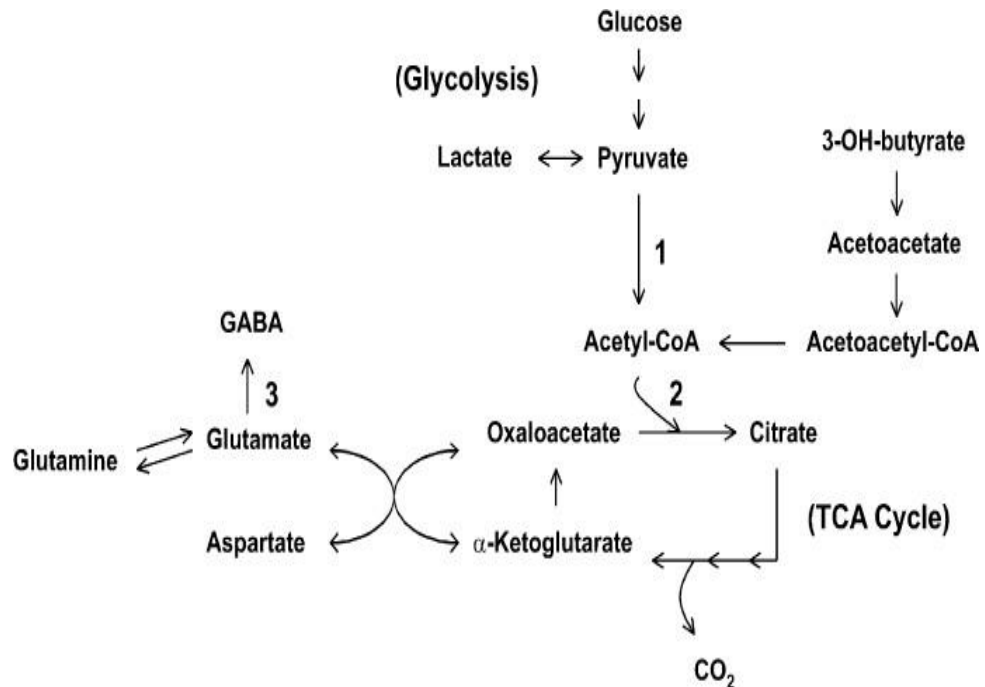
penelitian yang melaporkan bahwa didapatkan kadar norepinefrin yang sangat rendah di otak hewan coba epilepsy.¹⁶

Weishenker dan Szot pada tahun 2002 melaporkan adanya peningkatan level norepinefrin sebanyak dua kali lipat pada hipokampus setelah mendapat terapi diet ketogenik, sehingga dapat disimpulkan bahwa diet ketogenik dapat meningkatkan pelepasan basal norepinefrin. Penelitian-penelitian ini mengindikasikan bahwa efek antikonvulsan diet ketogenik mungkin juga ditimbulkan oleh efek peningkatan noradrenalin di otak (Neal, 2008).

e. **Hipotesis GABA-ergik**

Salah satu hipotesis paling populer mengenai mekanisme aksi diet ketogenik adalah keterlibatan GABA, neurotransmitter inhibisi utama di otak. Secara umum, diet ketogenik paling efektif pada kejang yang diakibatkan antagonis GABA-ergik. Mekanisme aksi yang telah dapat dibuktikan adalah melalui proses metabolisme glutamate, badan keton dan glukosa di otak. Pada keadaan ketosis, BHB dan asetoasetat memberi kontribusi besar terhadap kebutuhan energi di otak, dimana semua badan keton akan membentuk *Acetyl-CoA* yang akan memasuki siklus *tricarboxylic acid* (TCA) melalui jalur sintetase sitrat. Hal ini akan mempengaruhi konsumsi *oxaloacetate*, yang diperlukan untuk proses transaminasi glutamat menjadi aspartat. Kemudian jumlah *oxaloacetate* akan kurang tersedia untuk proses

jalur aminotransferase aspartat. Jumlah glutamate yang akan diubah menjadi aspartat akan berkurang, sehingga glutamate yang tersedia akan dipakai untuk sintesis GABA melalui *glutamic acid decarboxylase* (GAD).¹²



Gambar 2.3 Diagram metabolisme glutamate, badan keton dan glukosa di otak¹²

2.1.3 Tipe Diet Ketogenik

a. Diet Ketogenik Klasik

Diet ketogenik klasik adalah tipe diet yang pertama kali dibuat dan digunakan di RS John Hopkins, yaitu sejak tahun 1920-an. Diet ini menggunakan trigliserida rantai panjang (LCT) sebagai sumber lemak yang utama, dengan rasio lemak berbanding karbohidrat dan protein yaitu 4:1.

Trigliserida rantai panjang terutama dapat diperoleh dari mentega, mayonnaise, minyak zaitun dan sebagian besar diet lemak lain.¹⁷

Pada diet ketogenik, ada beberapa parameter biokemikal yang harus dianalisis dari sampel darah, diantaranya adalah badan keton (asetoasetat, BHB), glukosa serum, piruvat, dan laktat. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa semua tipe diet ketogenik menimbulkan peningkatan level badan keton yang signifikan, tetapi efek peningkatan badan keton ini paling jelas terlihat pada diet ketogenik klasik¹⁷

	Grams	Protein	Fat	Carb	Kcal
Butter	100	0.67	81.33	0.00	735
Margarine, stick corn	100	0.00	76.00	0.00	684
Mayonnaise, Hellman's	100	1.43	80.00	0.70	729
Corn oil	100	0.00	97.14	0.00	874
Olive oil	100	0.00	96.43	0.00	868
Canola oil	100	0.00	90.00	0.00	810
Flaxseed oil	100	0.00	100.00	0.00	900
Peanut oil	100	0.00	96.43	0.00	868
MCT oil	100	0.00	92.67	0.00	834
Safflower oil	100	0.00	97.14	0.00	874

Tabel 1. Kandungan protein, karbohidrat, dan lemak dan kalori berbagai lemak¹⁶

b. Diet Medium Chain Triglyceride (MCT)

Pada pertengahan abad ke-20, diet ketogenik mulai ditinggalkan karena ditemukannya jenis OAE yang baru dan diet ketogenik yang sulit untuk diterima sebagian pasien. Dr. Peter Huttenlocher dari Universitas Chicago berusaha untuk menemukan dan mengembangkan bentuk diet ketogenik yang baru, dengan membuat formula makanan yang mirip diet normal. Tim dr.Huttenlocher menyebut formula ini dengan diet medium-chain triglycerides (MCT).Mereka mengganti trigliserida rantai panjang (LCT) pada diet ketogenik klasik dengan MCT.MCT dibuat dalam bentuk minyak yang tidak berbau, tidak berwarna, dan tidak berasa.MCT juga harus dihitung terlebih dulu untuk kemudian dapat dimasukkan dalam daftar diet, tapi MCT bersifat lebih ketogenik dibandingkan LCT.Akibat sifatnya yang lebih ketogenik maka seorang pasien dengan diet MCT dapat mengkonsumsi makanan-makanan anti-ketogenik yang lebih bervariasi, seperti buah dan sayur dengan porsi lebih besar. Konsumsi cairan juga tidak dibatasi dalam diet MCT. Jenis makanan yang lebih bervariasi dalam diet MCT diharapkan dapat meningkatkan kepatuhan pasien dalam menjalani diet, dan pasien diharapkan dapat menjalani diet yang lebih normal walaupun harus mempertahankan keadaan ketosis.¹⁸

Diet MCT, seperti juga diet klasik, diinisiasi dengan puasa biasanya mulai menunjukkan hasil dalam beberapa hari setelah dimulai.Jika diet MCT berhasil, maka pasien dipertahankan dengan diet ini selama 2 tahun. Walaupun pada beberapa penelitian diet MCT dilaporkan memiliki efektivitas yang sama dengan diet klasik,

tetapi pada terapi diet ketogenik di RS John Hopkins, didapatkan bahwa diet MCT memiliki efek kontrol kejang yang lebih rendah dibandingkan diet klasik, yang kemungkinan diakibatkan jumlah kalorinya yang cukup tinggi dibanding diet klasik. Selain itu, pada diet MCT sering didapatkan keluhan berupa kram perut, diare persisten dan berat, dan mual muntah, sehingga bila pasien tidak kuat, diet ini tidak akan efektif. Sehingga biasanya minyak MCT ini ditambahkan pada diet klasik untuk meningkatkan keadaan ketosis dan mengurangi konstipasi.¹⁹

c. Diet Modifikasi Atkins

Tipe diet yang ketiga adalah diet modifikasi Atkins. Dengan restriksi karbohidrat, diet Atkins dapat menginduksi ketosis dan tidak perlu dilakukan restriksi protein, cairan atau kalori, dan tidak didahului oleh fase puasa. Bahkan diet Atkins ini sudah tersedia di toko-toko makanan tertentu, sehingga keluarga pasien tidak perlu lagi mengukur atau menakar makanan yang akan dikonsumsi. Keadaan ketosis pada urin dapat dijumpai dalam empat hari setelah diet dimulai.¹⁶

Selama beberapa hari pertama, seperti pada tahap inisiasi diet klasik, pasien dapat menjadi ketosis dengan sangat cepat, sehingga muncul efek samping mengantuk, dehidrasi atau muntah. Beberapa pasien mungkin akan harus diopname untuk pemberian cairan intravena. Setelah bulan pertama, maintenance untuk diet Atkins adalah sama dengan diet ketogenik klasik. Jika efek kontrol kejang yang diharapkan masih kurang, maka sumber-sumber lemak seperti mayonais, mentega,

krim atau minyak MCT dapat ditambahkan ke dalam diet. Jika pasien terlalu ketosis (mengantuk dan tampak kurang bertenaga), karbohidrat dapat sedikit dinaikkan.¹⁹

	Ketogenic Diet	Modified Atkins
Calories (% recommended daily allowance)	Restricted (75%)	Unrestricted
Fluids	Restricted (80%)	Unrestricted
Fat	80%	60%
Protein	15%	30%
Carbohydrates	5%	10%
Multiple studies over many years proving benefits	Yes	No

Tabel 2.2 Perbedaan antara diet klasik dan diet modifikasi Atkins¹⁶

2.1.4 Komplikasi Diet Ketogenik

Efek samping yang dapat timbul selama proses inisiasi diet ketogenik adalah: hipoglikemi, asidosis, muntah, diare, dan menolak untuk makan. Maka pasien harus dimonitor dengan ketat selama proses inisiasi diet, agar dapat mencegah timbulnya komplikasi atau memberikan terapi dengan cepat apabila komplikasi timbul.¹⁸

Efek samping yang muncul selama fase *maintenance* diet ketogenik biasanya minor, diantaranya adalah hiperuricemia (2%), hipokalsemia (2%), penurunan level asam amino, asidosis (2-4%), gejala gastrointestinal (muntah, konstipasi, diare, nyeri abdomen) (12-50%), iritabilitas, letargi (4-9%) dan menolak untuk makan. Hiperkolesterolemia dilaporkan terjadi pada 29-59% anak. Selain itu, batu ginjal

dilaporkan terjadi pada 3-7% anak, peningkatan infeksi pada 2-4% anak, dan komplikasi jantung diantaranya kardiomiopati dan pemanjangan interval QT pada beberapa anak.¹⁸

2.2. Menstruasi

2.2.1 Definisi Menstruasi

Menstruasi merupakan pendarahan haid merupakan hasil interaksi kompleks yang melibatkan sistem hormon dengan organ tubuh, yaitu hipotalamus, hipofise, ovarium, dan uterus serta faktor lain di luar organ reproduksi. Fisiologi siklus menstruasi Siklus menstruasi diregulasi oleh hormon Luteinizing Hormone (LH) dan Follicle-Stimulating Hormone (FSH), yang diproduksi oleh kelenjar hipofisis, mencetuskan ovulasi dan menstimulus ovarium untuk memproduksi estrogen dan progesteron. Estrogen dan progesteron akan menstimulus uterus dan kelenjar payudara agar kompeten untuk memungkinkan terjadinya pembuahan.^{20,21}

2.2.2 Siklus Menstruasi

Siklus menstruasi terdiri atas tiga fase yaitu: fase folikular (sebelum telur dilepaskan), fase ovulasi (pelepasan telur) dan fase luteal (setelah sel telur dilepaskan).²¹

Siklus menstruasi terdiri atas tiga fase, yaitu fase menstruasi, proliferasi dan sekresi. Menstruasi sangat berhubungan dengan faktor-faktor yang mempengaruhi ovulasi, jika proses ovulasi teratur maka siklus teratur.²²

Fase folikular dimulai pada hari pertama menstruasi. Pada fase ini, endometrium tebal dan kaya akan cairan serta nutrisi yang didesain untuk nutrisi bagi embrio. Jika tidak ada sel telur yang dibuahi, level estrogen dan progesterone rendah. Sehingga lapisan atas uterus yaitu endometrium luruh dan terjadilah perdarahan menstruasi.²¹

Menurut American Congress of Obstetricians and Gynecologists (2009), lama siklus menstruasi normal 21-35 hari, biasanya 28 hari. Siklus menetap dan teratur pada usia 18-40 tahun. Rata-rata kehilangan darah 40-50ml, dimana 70% hilang pada 48 jam pertama dan kontraksi terkuat di 24-48 jam pertama. Pada saat yang sama, kelenjar hipofisis meningkatkan sedikit produksi FSH. Hormon ini kemudian menstimulasi pertumbuhan 3-30 folikel, tiap folikel berisi sebuah telur. Akhir fase, biasanya hanya satu folikel yang berkembang, disebut folikel de Graaf. Folikel ini kemudian segera memproduksi estrogen dan progesteron yang menekan produksi FSH. Sehingga lobus anterior hipofisis mengeluarkan hormon gonadotropin yang kedua yakni LH.²¹

Folikel de Graaf yang matang banyak mengandung estrogen dan menyebabkan endometrium tumbuh dan berproliferasi. Pada beberapa referensi ini disebut fase proliferasi. Fase folikular sampai fase proliferasi berlangsung selama 13-14 hari dan merupakan fase terlama. Fase ini menjadi pendek saat mendekati menopause. Fase ini berakhir tepat saat LH meningkat tiba-tiba.²¹

Fase ovulasi dimulai ketika folikel de Graaf menjadi lebih matang, mendekati ovarium bawah pengaruh LH. Setelah itu folikel berkembang dan sel telur (ovum)

dilepaskan dari ovarium (ovulasi). Pada ovulasi kadang-kadang terdapat perdarahan sedikit yang merangsang peritoneum di pelvis, sehingga timbul rasa sakit yang disebut intermenstrual pain (Mitteoxhmerz). Disini, endometrium terus berproliferasi membentuk lekukan-lekukan.²²

Fase ovulasi biasanya berlangsung selama 16-32 jam, berakhir setelah pelepasan ovum. Sekitar 12-14 jam sesudahnya, terjadi lonjakan produksi LH yang dapat diukur dari urin. Pengukuran ini sekaligus dapat menentukan apakah seorang wanita sedang masa subur. Telur dapat dibuahi hanya sampai 12 jam setelah pelepasan. Pembuahan lebih jika sperma ada di saluran reproduksi sebelum ovum.²²

Fase yang terakhir adalah fase luteal. Fase ini berlangsung selama kurang lebih 7-14 hari (setelah masa ovulasi) dan berakhir sesaat sebelum menstruasi terjadi. Sesudah folikel pecah, terbentuklah korpus luteum yang menghasilkan peningkatan produksi progesteron. Progesteron menyebabkan penebalan dan pengisian endometrium dengan cairan dan nutrisi untuk fetus. Begitu juga pada serviks, mucus menebal agar sperma atau bakteri masuk ke uterus. Selain itu terjadi peningkatan suhu selama fase ini dan menetap sampai periode menstruasi dimulai. Kadar estrogen pada fase ini, menjadi tinggi untuk menstimulasi endometrium agar menebal. Peningkatan kadar hormon tersebut mendilatasikan duktus-duktus kelenjar susu. Sehingga payudara menjadi bengkak dan nyeri tekan.²¹

2.2.3 Regulasi Neuroendokrin Saat Menstruasi

Aktivitas saraf menyebabkan pelepasan GnRH (gonadotropin releasing hormone) dengan cara pulsatil terutama terjadi didalam mediobasal hipotalamus khususnya di nucleus arkuatus. Banyak pusat saraf dalam sitem limbic otak menghantarkan sinyal ke nucleus arkuatus untuk modifikasi intensitas GnRH dan frekuensi pulsatil. Hipotalamus menyeksresikan GnRH secara pulsatil selama beberapa menit yang terjadi setiap satu saapai tiga jam. Pelepasan GnRH secara pulsatil menyebabkan pengeluaran LH dan FSH secara pulsatil juga.²³

Rangkaian peristiwa akan diawali oleh sekresi FSH dan LH yang menyebabkan produksi estrogen dan progesteron dari ovarium dengan akibat perubahan fisiologis uterus. Estrogen dan progesteron juga mempengaruhi produksi GnRH spesifik sebagai mekanisme umpan balik yang mengatur kadar hormon gonadotropik.²¹

Estrogen meghambat hipotalamus dan hipofisis anterior melalui umpan balik negatif. Terhadap hipotalamus, estrogen bekerja secara langsung menghambat sekresi GnRH akibatnya pengeluaran FSH dan LH yang dipicu olehGnRH menjadi tertekan, tetapi efek primernya terhadap hipofisis anterior yakni menurunkan kepekaan sel penghasil gonadotropin, terutama penghasil FSH. Estrogen memiliki efek yang sangat kuat dalam proses umpan balik negatif ini, bila terdapat progesteron maka efek penghambatan akan berlipat ganda.²³

Melalui umpan balik positif, kadar estrogen yang rendah dan meningkat pada fase awal folikel menghambat sekresi LH, tetapi kadar estrogen yang tinggi pada saat

puncak sekresi LH dan menimbulkan lonjakan LH. Konsentrasi estrogen plasma yang tinggi bekerja langsung pada hipotalamus untuk meningkatkan frekuensi denyut sekresi GnRH, sehingga meningkatkan sekresi LH dan FSH. Kadar tersebut juga bekerja langsung pada hipofisis anterior untuk secara spesifik meningkatkan kepekaan sel penghasil LH terhadap GnRH. Efek yang terakhir merupakan penyebab lonjakan sekresi LH yang jauh lebih besar daripada sekresi FSH pada pertengahan siklus.²⁴

LH berfungsi memicu perkembangan korpus luteum dan merangsang korpus luteum untuk mengeluarkan hormon steroid, terutama progesteron. Estrogen konsentrasi tinggi merangsang sekresi LH, progesteron yang mendominasi fase luteal, dengan kuat menghambat sekresi FSH dan LH. Proses inhibisi progesteron ini bertujuan untuk menghambat pertumbuhan folikel baru sehingga sistem reproduksi dapat dipersiapkan untuk menunjang ovum yang baru dilepaskan. Jika tidak terjadi pembuahan maka korpus luteum akan mengalami regresi yang akhirnya akan menyebabkan penurunan hormon steroid secara tajam, mengakibatkan lenyapnya efek inhibisi dari hormon FSH dan LH sehingga sekresi kedua hormon ini meningkat. Dibawah pengaruh kedua hormon ini, sekelompok folikel baru kembali mengalami proses pematangan.^{23,24}

2.2.4 Gangguan Menstruasi

Gangguan menstruasi dibagi menjadi :

- a. Polimenorea

Polimenorea adalah panjang siklus menstruasi yang memendek dari panjang siklus menstruasi pada umumnya, yaitu kurang dari 21 hari per siklusnya, sementara volume perdarahannya kurang lebih sama atau lebih banyak dari volume perdarahan menstruasi biasanya.²⁵

b. Oligomenorea

Oligomenorea adalah panjang siklus menstruasi yang memanjang dari siklus menstruasi klasik, yaitu lebih dari 35 hari per siklusnya. Volume perdarahannya umumnya lebih sedikit dari volume perdarahan menstruasi biasanya. Siklus menstruasi biasanya juga bersifat ovulatoar dengan fase proliferasi yang lebih panjang dibanding fase proliferasi siklus menstruasi klasik.²⁵

c. Amenorea

Amenorea adalah tidak adanya menstruasi pada wanita yang sebelumnya memiliki siklus menstruasi yang normal, ketidak adanya menstruasi ini terjadi minimal 3 bulan berturut-turut. Amenorea dibedakan menjadi dua jenis:

1. Amenorea primer

Amenorea primer yaitu tidak terjadinya menstruasi pertama kali (*menarche*) pada usia 14 tahun dengan pertumbuhan seks sekunder normal dan tidak adanya gangguan pertumbuhan.²⁵

2. Amenorea sekunder

Amenorea sekunder yaitu tidak terjadinya menstruasi pada wanita yang sebelumnya sudah pernah mengalami siklus menstruasi normal, ketidak adanya menstruasi ini dialami minimal 3 bulan berturut-turut.²⁵

d. Hipermenorea

Hipermenorea adalah terjadinya perdarahan menstruasi yang terlalubanyak dari normalnya dan lebih lama dari normalnya (lebih dari 8 hari).²⁵

e. Hipomenorea

Hipomenorea adalah perdarahan menstruasi yang lebih sedikit dari biasanya.²⁵

2.2.5 Faktor yang Mempengaruhi Siklus Menstruasi

Faktor yang dapat memengaruhi siklus menstruasi sehingga terjadi gangguan pada siklusnya, yaitu:

- a. Fungsi hormon terganggu yaitu menstruasi terkait erat dengan sistem hormone yang diatur di otak, tepatnya di kelenjar hipofisa. Sistem hormonal ini akan mengirim sinyal ke indung telur untuk memproduksi sel telur.
- b. Kelainan sistemik yaitu ada wanita yang tubuhnya sangat gemuk dan kurus. Hal ini mempengaruhi siklus menstruasinya karena sistem metabolisme di dalam tubuhnya tidak bekerja dengan baik atau wanita menderita penyakit diabetes, juga akan mempengaruhi sistem metabolisme wanita sehingga siklus menstruasinya pun tidak teratur.
- c. Stres yaitu jangan dianggap enteng sebab akan mengganggu sistem metabolisme didalam tubuh. Bisa saja karena stres, wanita jadi mudah lelah, sehingga metabolismenya terganggu. Bila metabolisme terganggu, siklus menstruasi pun ikut terganggu.

- d. Hormon prolaktin berlebihan pada ibu menyusui, produksi hormone prolaktinnya cukup tinggi. Hormon prolaktin ini sering kali membuat ibu tidak kunjung menstruasi karena memang hormon ini menekan tingkat kesuburan ibu. Pada kasus ini tidak masalah, justru sangat baik untuk memberikan kesempatan pada ibu guna memelihara organ reproduksinya. Sebaliknya, jika tidak sedang menyusui, hormon prolaktin juga bisa tinggi, biasanya disebabkan kelainan pada kelenjar hipofisis yang terletak di dalam kepala.
- e. Berat badan dan perubahan berat badan memengaruhi fungsi menstruasi. Penurunan berat badan akut dan sedang menyebabkan gangguan pada ovarium, tergantung derajat tekanan pada ovarium dan lamanya penurunan berat badan. Kondisi patologis seperti berat badan yang kurus dan anorexia nervosa yang menyebabkan penurunan berat badan yang berat dapat menimbulkan amenorea.
- f. Tingkat aktivitas fisik yang sedang dan berat dapat membatasi fungsi menstruasi. Wanita yang berpartisipasi dalam olahraga kompetitif memiliki resiko yang tinggi terjadinya atau berkembangnya gangguan makan, iregularitas siklus menstruasi dan osteoporosis. Olahraga berlebih dapat menyebabkan terjadinya gangguan disfungsi hipotalamus yang menyebabkan gangguan sekresi GnRH. Hal tersebut menyebabkan terjadinya menarche yang tertunda dan gangguan siklus menstruasi.

- g. Diet dapat memengaruhi fungsi menstruasi. Vegetarian berhubungan dengan anovulasi, penurunan respons hormone pituitary, fase folikel yang pendek, tidak normalnya siklus menstruasi (kurang dari 10 kali/tahun). Diet rendah lemak berhubungan dengan panjangnya siklus menstruasi dan periode perdarahan. Diet rendah kalori seperti daging merah dan rendah lemak berhubungan dengan amenorea.
- h. Adanya penyakit-penyakit endokrin seperti diabetes, hipertiroid, serta hipertiroid yang berhubungan dengan gangguan menstruasi. Prevalensi amenorea dan oligomenorea lebih tinggi pada pasien diabetes. Penyakit polystic ovarium berhubungan dengan obesitas, resistensi insulin, dan oligomenorea. Amenorea dan oligomenorea pada perempuan dengan penyakit polystic ovarium berhubungan dengan insensitivitas hormone insulin dan menjadikan perempuan tersebut obesitas. Hipertiroid berhubungan dengan oligomenorea dan lebih lanjut menjadi amenorea. Hipotiroid berhubungan dengan polimenorea dan menoraghia.²⁵

2.3 Leptin

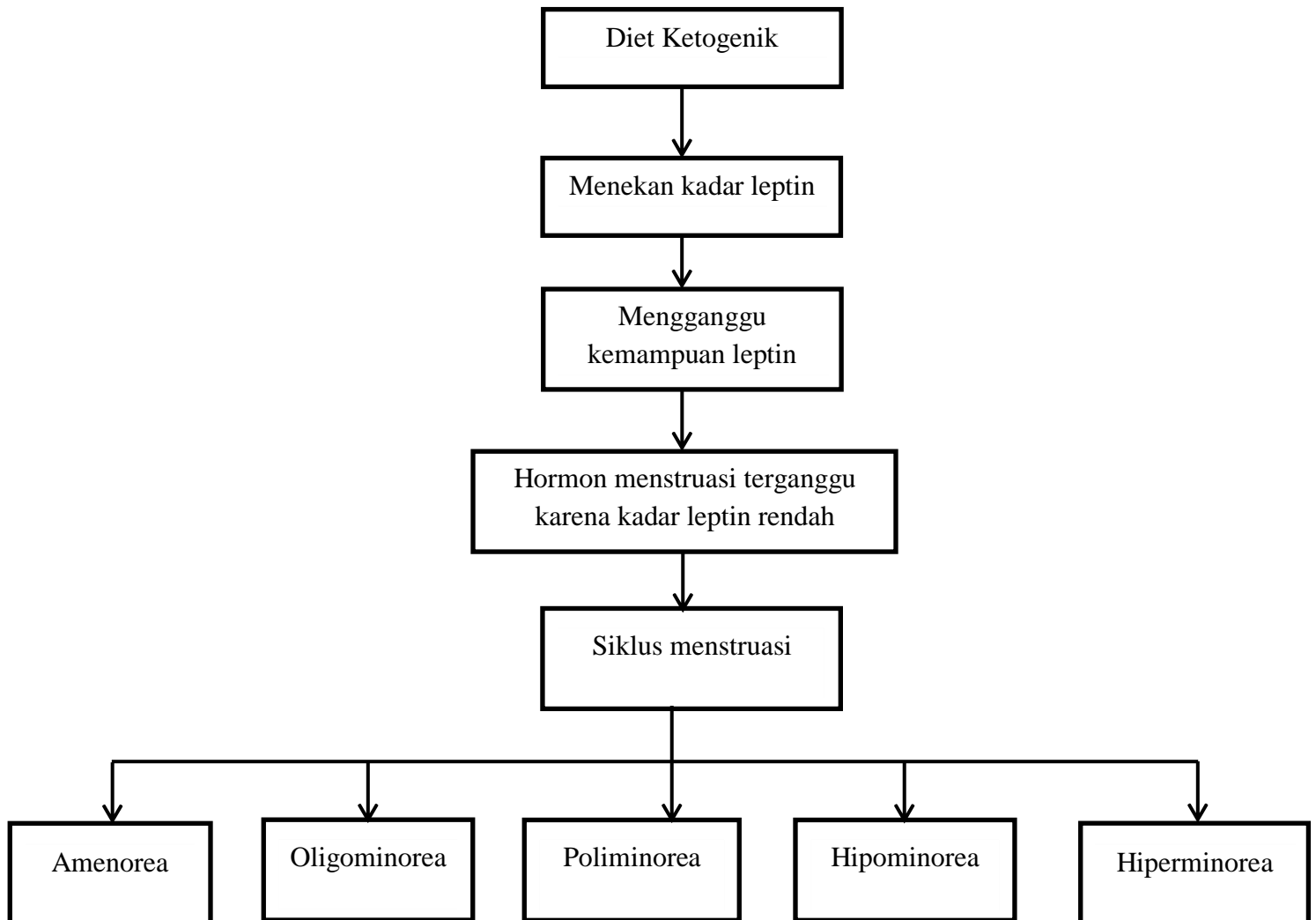
Leptin merupakan hormone yang diproduksi sebagian besar oleh jaringan adiposa yang berperan sebagai regulator utama dalam pengaturan keseimbangan energi dan berat badan. Fungsi utama leptin adalah untuk menyampaikan sinyal simpanan energi yang ada dalam tubuh pada system saraf pusat sehingga otak dapat melakukan penyesuaian yang dibutuhkan untuk menyeimbangkan asupan dan

pengeluaran energi. Produksi leptin dipengaruhi oleh beberapa faktor salah satunya asupan makanan. Kadar leptin berkorelasi positif dengan banyaknya lemak di tubuh, yaitu leptin meningkat saat masa tubuh meningkat. Pada penelitian sebelumnya ditemukan bahwa orang-orang yang menderita anorexia dan bulimia memiliki kadar leptin yang rendah. Apabila leptin rendah, begitu juga GnRH dan LH, dan hal ini membuat ovulasi dan siklus menstruasi menjadi terganggu.²⁶

2.3.1 Peran Leptin dalam Siklus Menstruasi

Panjang siklus menstruasi bisa menjadi indikator yang tepat kepada ketidakseimbangan hormon dan anovulasi atau siklus ovulasi yang irregular. Ketidakseimbangan hormone bisa mempengaruhi waktu ada atau tidaknya ovulasi. Tanpa ovulasi, kehamilan atau pembuahan tidak akan berlaku. Asupan zat gizi berhubungan positif dengan komposisi lemak. Komposisi lemak akan semakin rendah seiring dengan kurangnya asupan zat gizi dan tingginya pengeluaran energy melalui aktivitas fisik. Sistem buffer yang melindungi sistem reproduksi dipengaruhi oleh berat badan, lemak tubuh dan kadar leptin. Sehingga apabila seseorang mengurangi asupan gizinya maka dapat mempengaruhi keseimbangan hormonal termasuk hormone leptin yang bisa mempengaruhi produksi hormone reproduksi.²⁶

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.4 Kerangka Teori Penelitian

2.5 Kerangka Konsep

Variabel Independen

Variabel Dependen



Gambar 2.5 Kerangka Konsep Penelitian

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil	Skala Ukur
Diet Ketogenik	Diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat yang akan menciptakan keadaan ketosis bagi tubuh.	Kuisisioner	1. Ya 2. Tidak	Nominal
Siklus Menstruasi	Poliminorea: adalah panjang siklus menstruasi yang memendek dari panjang siklus menstruasi pada umumnya, yaitu kurang dari 21 hari per siklusnya, sementara volume perdarahannya kurang lebih sama atau lebih banyak dari volume perdarahan	Kuisisioner	1. Poliminorea 2. Oligominorea 3. Amenorea 4. Teratur	Nominal

menstruasi
biasanya.

Oligominorea:

Oligomenorea
adalah panjang
siklus menstruasi
yang memanjang
darisiklus
menstruasi klasik,
yaitu lebih dari 35
hari per siklusnya.

Amenorea:

Amenorea adalah
tidak adanya
menstruasi pada
wanita yang
sebelumnya
memiliki siklus
menstruasi yang
normal, ketidak
adanya menstruasi
ini terjadi minimal
3 bulan berturut-
turut.

Normal: Panjang

siklus menstruasi
yang normal ialah
28 hari.

3.2 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah deskriptif dengan desain *cross sectional* dimana pengambilan data hanya diambil satu kali pengambilan untuk mengetahui gambaran siklus menstruasi pada diet ketogenik.

3.3 Waktu dan Tempat Penelitian

3.3.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan September.

3.3.2 Tempat Penelitian

Pengambilan data kuisioner akan diambil menggunakan Google Form dikarenakan diberlakukannya PSBB (Pembatasan Sosial Berskala Besar) karena pandemic virus Covid-19, sehingga pengambilan data dilakukan secara online/di kediaman masing-masing responden.

3.4 Populasi dan Sampel

3.4.1 Populasi

Sampel pada penelitian ini menggunakan metode *total sampling*, yaitu menjadikan semua populasi menjadi sampel penelitian, dan yang memenuhi kriteria

inklusi dan tidak dijumpai kriteria eksklusi. Sampel yang diambil adalah komunitas keto warrior yang minimal sudah menjalankan diet ketogenik selama 3 bulan berturut-urut.

a. Kriteria Inklusi

- Bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*, usia 20 tahun sampai dengan 45 tahun.
- Subjek yang menerapkan metode diet ketogenik minimal sudah diterapkan selama 3 bulan.

b. Kriteria Eksklusi

- Subjek yang mengalami gangguan menstruasi sebelum melakukan diet ketogenik.
- Subjek yang memiliki gangguan hormonal.

3.4.2 Sampel

Sampel adalah bagian dari jumlah, karakteristik yang dimiliki oleh populasi. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *total sampling*. Total sampling adalah pengambilan sampel yang sama dengan jumlah populasi yang ada. Pada penelitian ini menggunakan subjek perempuan yang melakukan diet ketogenik.

3.5 Teknik Pengumpulan Data

Pada penelitian ini data dikumpulkan berupa data primer. Data yang digunakan dalam penelitian ini didapat dengan menggunakan lembar observasi (melalui google form).

3.5.1 Pengolahan dan Analisis Data

3.5.1.1 Pengelolaan data

a. Editing

Mengumpulkan seluruh sampel mengisi lembar observasi, serta melakukan pemeriksaan kembali data-data yang terkumpul terkait. Peneliti menotakan skor yang terdapat diseluruh lembar observasi.

b. Coding

Memberikan kode untuk memudahkan proses analisis data di komputer.

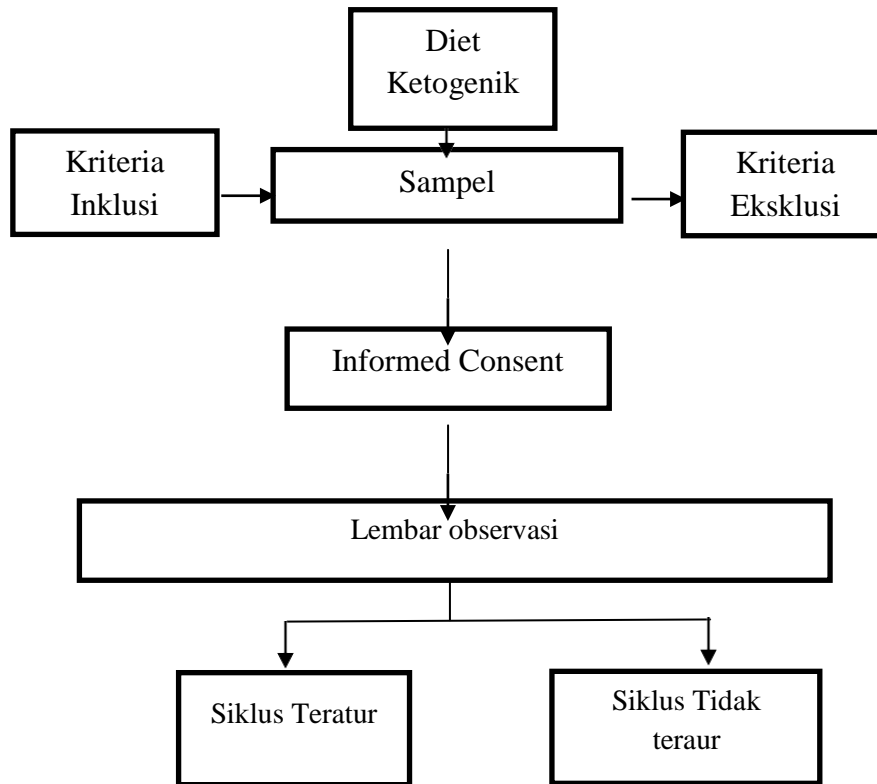
c. Entry Data

Memasukan data ke *software* komputer untuk di analisis dengan program statistik.

3.5.1.2 Analisis Data

Dalam menganalisis data, pengujian dilakukan dengan distribusi frekuensi untuk mengetahui gambaran siklus menstruasi pada diet ketogenik. Pengolahan data dengan menggunakan program komputer SPSS.

3.6 Alur Penelitian



BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Gambaran Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Usia

Tabel 4.1 Gambaran Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Usia

Usia	Frekuensi	Persentase
21-30 tahun	35	29.7
31-40 tahun	68	57.6
41-50 tahun	15	12.7
Total	118	100

Berdasarkan tabel 4.1 menyatakan bahwa paling banyak responden berusia 31-40 tahun sebanyak 68 orang (57%), usia 21-30 tahun sebanyak 35 orang (29%) dan yang berusia 41-50 tahun sebanyak 15 orang (13%).

4.1.2 Gambaran Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Siklus Menstruasi

4.2 Gambaran Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Siklus Menstruasi

Siklus Menstruasi	Frekuensi	Persentase (%)
Amenorea	7	5.9
Polimenore	36	30.5
Oligomenore	20	16.9
Teratur	55	46,6
Total	118	100

Berdasarkan tabel 4.2 menyatakan bahwa paling banyak responden dengan siklus menstruasi polimenore sebanyak 36 orang (30%), oligomenore sebanyak 20 orang (17%), siklus menstruasi teratur sebanyak 5 orang (17%) dan amenore sebanyak 7 orang (6%).

4.1.3 Gambaran Distribusi Frekuensi Responden Usia dengan Siklus Menstruasi

Usia	Frekuensi siklus menstruasi				Total
	Amenore	Poliminore	Oligominore	Teratur	
21-30	3	10	8	14	35
31-40	2	22	10	34	68
41-50	2	4	2	7	15
Total	7	36	20	55	118

Berdasarkan table 4.3 menyatakan bahwa adanya perbedaan siklus menstruasi berdasarkan usia, pada amenore paling banyak dijumpai pada usia 21-30, poliminore paling banyak dijumpai pada usia 31-40, oligominore paling banyak dijumpai pada usia 31-40, dan dengan siklus teratur paling banyak dijumpai pada usia 31-40.

4.2 Pembahasan

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa adanya perubahan siklus menstruasi pada orang yang menerapkan diet ketogenik. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya pada tahun 2017 menyatakan bahwa adanya perubahan siklus

menstruasi dengan perubahan konsumsi makanan makan (kalori, karbohidrat, protein dan lemak) pada siswi SMAN 5 Tangerang.²⁷

4.2.1 Hormon-Hormon Wanita Terganggu Pasca Menerapkan Diet Ketogenik

4.2.1.1 Estrogen dan Leptin

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa responden yang melakukan diet ketogenik mengalami gangguan menstruasi. Hal ini sesuai dengan sebuah studi yang diterbitkan pada tahun 2018 mencatat bahwa keto menyebabkan gangguan pada sistem hormonal wanita. Salah satu hormon utama yang berperan di sini adalah estrogen, yang bertanggung jawab mengatur siklus menstruasi. Saat berat badan turun, begitu pula tingkat estrogen. Menurut sebuah studi yang diterbitkan dalam *Breast Cancer Research*, ketika partisipan kehilangan rata-rata 17 pon, kadar hormon estrogen estrone mereka menurun 5,7 persen dan hormon estrogen estradiol turun hampir 10 persen. Penurunan berat badan akibat pembatasan kalori dan olahraga secara signifikan menurunkan kadar estrogen.²⁸

Estrogen merupakan hormone steroid yang disintesis dari kolesterol oleh enzim aromatase melalui beberapa reaksi kimia di ovarium. Selain itu, estrogen juga disintesis di hepar, kelenjar adrenal, plasenta, dan sel adipose. Estrogen memiliki reseptor yaitu ERs, ERs terlibat dalam modulasi dan distribusi lemak tubuh, diekspresikan juga di jaringan adipose untuk memediasi efek lipolysis dari estrogen. Hormon estrogen berperan dalam metabolisme lipid dan karbohidrat. Estrogen meeregulasi distribusi lemak tubuh, berinteraksi dengan leptin (pemberi sinyal

kepada jaringan adipose) untuk disampaikan ke otak, memfasilitasi mobilisasi lemak visceral dan deposisi lemak subkutan.³⁵

Leptin disekresi oleh jaringan adipose, terutama di jaringan adipose putih. Selain itu leptin juga disekresikan di otot skeleton, epitel kelenjar payudara, plasenta, ovarium, lambung, sumsum tulang, dan otak. Peran leptin secara umum adalah meregulasi homeostasis energy, fungsi neuroendokrin, metabolisme tubuh, dan regulasi system imun. Sedangkan peran utama secara fisiologis adalah menghambat rasa lapar, meningkatkan pengeluaran energy dan thermogenesis.³⁵

Estrogen dan leptin memiliki kesamaan mekanisme terhadap homeostasis energy dan adaptasi seluler molekuler hipotalamus. Hal ini meningkatkan kemungkinan bahwa sinyal target estrogen dan leptin memiliki mekanisme yang sama. Estrogen memberi peran yang penting saat siklus menstruasi yaitu untuk maturasi sel telur, apabila sel telur tersebut tidak dibuahi maka terjadilah menstruasi.³⁵

Maka pada orang yang mengalami penurunan lemak tubuh secara drastis dapat menurunkan kadar hormone leptin dan estrogen dalam tubuh, sehingga mengganggu kinerja hormone leptin maupun estrogen yang berakibat terganggunya siklus menstruasi.³⁵

4.2.1.2 Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH)

Saat menjalani diet ketogenik, tubuh memperoleh sebagian besar kalori dari lemak daripada karbohidrat. Perubahan dramatis dalam komposisi kalori ini

menghasilkan keadaan metabolisme yang unik. Pada akhirnya, perubahan komposisi kalori dan metabolisme ini mengubah beberapa hormon saraf yang berpartisipasi dalam jaringan saraf kompleks yang mengatur homeostasis energi.^{29,30,36,37}

Hormon lain yang mengganggu keteraturan menstruasi adalah gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Ketika seseorang mengurangi konsumsi karbohidrat, maka produksi hormone GnRH dapat menurun. GnRH adalah sinyal untuk produksi hipofisis dari follicle-stimulating hormone (FSH) dan luteinizing hormone (LH), yang bertanggung jawab untuk merangsang produksi ovarium dari estrogen dan progesterone.²⁷ Selain itu efek yang merugikan dari diet ketogenik adalah kram otot, bau mulut, perubahan buang air besar, keto-flu dan kehilangan energy.^{29,30}

4.2.2 Dampak Negatif dari Diet Ketogenik

Studi ini menunjukkan bahwa pola makan rendah karbohidrat dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki metabolisme tubuh. Meskipun demikian, fakta bahwa pola makan rendah karbohidrat sangat baik untuk beberapa orang, tapi bisa membawa efek samping baik sebagian orang lainnya. Apabila diet rendah karbohidrat diterapkan dalam waktu yang lama dapat mengganggu hormone pada beberapa wanita. Studi ini mencari tau bagaimana pola makan rendah karbohidrat dapat memengaruhi hormon pada wanita. Selain estrogen dan GnRH, orang yang menerapkan gaya hidup ketogenik juga mengalami penurunan kadar hormone leptin. Leptin merupakan hormone yang dibawa oleh sel-sel lemak merupakan penyebab utama dari terjadinya amenore. Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2016 juga

menunjukkan bahwa wanita membutuhkan kadar leptin tertentu untuk menjaga siklus menstruasinya menjadi normal. Konsumsi karbohidrat atau kalori yang terlalu rendah dapat mengganggu kerja leptin untuk memaksimalkan kerjanya untuk mengatur hormonal regeneratif. Pada penelitian ini juga ditemukan apabila seseorang menerapkan gaya hidup ketogenik dalam jangka waktu yang lama, dapat menyebabkan amenore. Menurut studi ini pada 20 wanita yang menerapkan diet ketogenik selama 6 bulan, 46% mengalami gangguan siklus menstruasi dan 6 orang mengalami amenore.³⁴

Rendahnya kadar karbohidrat dapat memengaruhi kelenjar adrenal wanita. Hormone diatur oleh tiga kelenjar utama: hipotalamus, hipofisis, dan kelenjar adrenal. Ketiga kelenjar ini saling berkomunikasi kompleks untuk mengatur keseimbangan hormone. Kesenambungan kerja antara hipotalamus, hipofisis, dan adrenal bertugas mengatur tingkat kecemasan, keadaan pikiran, pencernaan, system kekebalan tubuh, gairah seksual, system pencernaan, dan lain-lain. Kelenjar-kelenjar ini sangat sensitive terhadap hal-hal salah satunya adalah intake-kalori. Apabila terjadi perubahan hormonal dalam jangka panjang dapat menyebabkan gangguan system HPA, keadaan ini disebut sebagai “kelelahan adrenal”. Manifestasi dari keadaan ini yaitu badan terasa lemah dan dapat terjadi penurunan system kekebalan tubuh yang berakibat terjadinya masalah kesehatan dalam jangka panjang seperti hipotiroidisme, mudah mengalami iritasi, diabetes mellitus, dan gangguan mood. Beberapa sumber juga menyebutkan bahwa asupan karbohidrat yang rendah juga dapat meningkatkan produksi kortisol (hormone stress) dan berakibat terganggunya *HPA-system*.³⁴

Organ tiroid juga mengalami gangguan ketika asupan karbohidrat dalam tubuh berkurang. Tiroid menstimulasi dua hormone yaitu tiroksin (T4) dan triiodothyroine (T3). Kedua hormone ini berperan dalam pengangkutan pernafasan, detak jantung, system sensorik, pengaturan berat badan, control suhu tubuh, kadar kolestrol dan siklus menstruasi. Hormone T3 sangat sensitive terhadap asupan kalori dan karbohidrat. Jika asupan karbohidrat menurun maka terganggu lah fungsinya. Pada studi ini juga ditemukan orang yang menerapkan diet ketogenik terjadi penurunan kadar hormone T3. Studi menunjukkan terjadi penurunan kadar T3 sebanyak 47% pada orang dengan rendah karbohidrat bahkan selama 2 minggu saja. Studi lainnya menemukan bahwa konsumsi karbohidrat sedang dalam jangka waktu setahun memiliki hasil yang lebih menguntungkan daripada karbohidrat rendah.³⁴

Asupan karbohidrat dengan jumlah moderat mungkin bisa bermanfaat bagi beberapa wanita, termasuk individu yang mengalami siklus menstruasi, dan beberapa wanita juga dapat mendapat manfaat ketika mereka menerapkan diet rendah karbohidrat dengan konsumsi karbo dibawah 100gr/hari, termasuk untuk wanita yang memiliki berat badan berlebih, kurang aktivitas, epilepsy, diabetes mellitus, wanita dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS), fibroid atau endometriosis, penyakit neurodegeneratif seperti parkinson, alzheimer, atau jenis kanker tertentu. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa setiap orang memiliki kadar kecukupan karbohidrat yang berbeda untuk setiap orang. Beberapa ahli menyarankan untuk mengkonsumsi 75gr sampai 150gr perhari, meskipun beberapa bisa membutuhkan kadar yang lebih rendah ataupun lebih tinggi.³⁴

Beberapa responden melakukan diet ketogenik dengan alasan untuk pengelolaan berat badan. Studi libitum menunjukkan bahwa individu yang mengikuti diet rendah karbohidrat kehilangan lebih banyak berat badan selama 3-6 bulan pertama dibandingkan dengan mereka yang mengikuti diet yang lebih seimbang.^{31,32}

Beberapa peneliti menyarankan bahwa tidak ada keuntungan metabolik dengan diet rendah karbohidrat dan bahwa penurunan berat badan hanya dihasilkan dari pengurangan asupan kalori, mungkin karena peningkatan efek rasa kenyang dari protein.³³

4.2.3 Persamaan Hasil Penelitian dengan Penelitian Sebelumnya

Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan pada tahun 2017 menunjukkan bahwa adanya perubahan konsumsi makanan (kalori, karbohidrat, protein dan lemak) pada siswi SMAN 5 Tangerang.²⁷

Penelitian sebelumnya pada tahun 2016 juga menunjukkan bahwa adanya perubahan siklus menstruasi pada beberapa wanita yang menjalankan diet rendah karbo atau diet ketogenik. Diet rendah karbohidrat dapat menyebabkan siklus menstruasi tidak teratur atau amenore. Siklus menstruasi pada diet ketogenik bervariasi, namun apabila penerapan diet ini dilakukan dalam jangka waktu yang lama bisa menyebabkan tidak adanya menstruasi atau terjadinya amenore. Amenore ditandai dengan tidak adanya menstruasi selama 3 bulan atau lebih. Penyebab terjadinya amenore pada diet ketogenik yaitu karena adanya *stressor* pada

hipotalamus, terlalu banyak kalori, terlalu sedikit karbohidrat, penurunan berat badan secara massive, stress, atau banyaknya aktivitas. Amenore terjadi karena penurunan kadar berbagai hormone, misalnya hormone gonadotropin (GnRH). Penyebab perubahan kadar hormone ini bisa memberi dampak domino, menyebabkan penurunan kadar hormone luteinizing hormone (LH) dan hormone follicle-stimulating-hormone (FSH), estrogen. Perubahan sekresi hormone ini memoderasi beberapa proses di hipotalamus, bagian otak yang bertanggung jawab atas pelepasan hormone.³⁴

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan ;

1. Berdasarkan siklus menstruasi paling banyak responden dengan polimenore sebanyak (30%)
2. Siklus menstruasi pada keto-*warrior* bervariasi, polimenore sebesar 30%, oligomenore 17%, amenore sebesar 6%, dan dengan siklus menstruasi normal sebesar 47%.

5.2 Saran

1. Diharapkan penelitian selanjutnya meneliti manfaat dan efek samping diet ketogenik.
2. Memberikan edukasi kepada masyarakat khususnya pada wanita yang ingin melakukan diet ketogenik mengenai manfaat dan efek samping dari diet ketogenik tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic Diet: One Decade Later Pediatrics. 119(3): 535-43. 2007
2. Wajeed Masood, Kalyan R, Uppaluri. 2015. Ketogenic Diet
3. Sempere T. Roles of ghrelin and leptin in the control of reproductive function. Neuroendocrinology. 2007;86(3):229-41. Epub 2007 Sep 12.
4. Vazques MJ, Romero R et al. Roles of leptin in reproduction, pregnancy and polycystic ovary syndrome: consensus knowledge and recent developments. Metabolism. 2015 Jan;64(1):79-91. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.013. Epub 2014 Oct 23.
5. Payne et al. The ketogenic and related diets in adolescents and adults--a review. Epilepsia. 2011 Nov;52(11):1941-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03287.x. Epub 2011 Oct 17.
6. Madi et al. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. Epilepsia. 2003 Jun;44(6):847-51.
7. Sari RP. Hubungan antara Obesitas dengan Siklus Menstruasi. [J Agromed Unila 2015; 2(4):481-485]
8. Utami BN, Surjani, Mardiyarningsih E. Hubungan Pola Makan dan Pola Menstruasi dengan Kejadian Anemia Remaja Putri. Jurnal Keperawatan Soedirman (The Soedirman Journal of Nursing), Volume 10, No.2, Juli 2015

9. Evan R, Rini S. Hubungan kecukupan asupan energi dengan status gizi anak. *Jurnal Kedokteran Indonesia*. 2013; 1(3):182-7
10. Tan EI, Irfannuddin I, Murti K. Pengaruh Diet Ketogenik erhaddap Proliferasi dan Ketahanan Sel Pada Jaringan Pankreas. *JMJ*, Volume 7, Nomor 1, Mei 2019, Hal: 102-116
11. Paoli. Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe?. *International Journal Public Health* Feb; 11(2) 2014. doi: 10.3390/ijerph110202092
12. Bough,K.J., Rho,J.M.. Anticonvulsant Mechanism of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*, Vol. 48(1):43-58. 2007
13. Politi,K., Meiri,L.S., Shuper,A., Aharoni,S. The Ketogenic Diet 2011: How It Works. *Epilepsy Research and Treatment*, :1-4. 2011
14. Plogsted, Steven., 2010. The Ketogenic Diet. *ICAN:Infant, Child, Adolescent Nutrition*, Vol.2(6) :370-376.
15. Freeman,John., Veggioti,P., Lanzi,G., Tagliabue,A., Perucca,E.The ketogenic diet: From molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Research*, 68:145-180. 2006
16. Freeman,J.M., Kossoff,E.H., Freeman,J.B., Kelly,M.T. *Ketogenic Diet A Treatment for Children and Others with Epilepsy* 4th ed. Demos Medical Publishing. USA. 2007.
17. Neal,E.G., Chaffe,H., Schwartz,R.H., Lawson,M.S., Edwards,N., Fitzsimmons,G., The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *The Lancet*, 1-7. 2007

18. Huffman,J., Kossoff,E.H., State of the Ketogenic Diet(s) in Epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 6:332-340. 2006
19. Stafstrom,E.C., Rho,J.M. *Epilepsy and the Ketogenic Diet*. Humana Press Inc. USA. 2004.
20. Prawirohardjo, Sarwono. *Buku Acuan Nasional Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal*. Jakarta : PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 2011
21. Rosenblatt P.L., 2007. Menstrual Cycle. *The Merck Manual*. Available from:<http://www.merck.com/mmhe/sec22/ch241/ch241e.html>.
22. Wiknjastro, Hanafiah., 2008. *Ilmu Kandungan*. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. pp: 103-14, 204-05.
23. Guyton A.C., 2012. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Edisi ke-11. Jakarta: EGC,pp:1064-1075
24. Sherwood, Lauralee., 2012. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Edisi keenam. Jakarta: EGC. pp:708-19
25. Kusmiran, E. *Kesehatan reproduksi remaja dan wanita*. Jakarta: Salemba Medika. 2011
26. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 March ; 210(3): 248.e1–248.e9. doi:10.1016/j.ajog.2013.11.009.
27. Pratiwi AD. *Hubungan pola makan dengan siklus menstruasi pada siswi SMAN 5 Tangerang*. Universitas Trisakti. Fakultas Kedokteran. Jakarta. 2017.

28. Lawler M. The Weird Way the Ketogenic Diet Affects Your Period. Article Everyday Health. 2020.
29. Shilpa J, Moohan V. Ketogenic diets: Boon or bane?. Indian J Med Res. 2018 Sep; 148(3): 251–253
30. Barañano KW, Hartman AL. The ketogenic diet: Uses in epilepsy and other neurologic illnesses. Curr Treat Options Neurol. 2008;10:410–9.
31. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: A review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. Eur J Clin Nutr. 2013;67:789–96.
32. Tony David K, Divyanjali P, Sai Krishna G. Ketogenic diet in the management of diabetes. Indo Am J Pharm Res. 2017;7:8109–15.
33. Westerterp-Plantenga MS, Nieuwenhuizen A, Tome D, Soenen S, Westerterp KR. Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. Annu Rev Nutr. 2009;29:21-41
34. Udaya B. Department of Pharmaceutical Analysis, Malla Reddy College of Pharmacy, Hydbeard, Telangana, India. 2016;1;3
35. Dita Fitriani. Peran Estrogen dan Leptin dalam Homeostasis Energi. Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan volume 5, nomor 2. 2018;4
36. Liu Lin Thio. Hypothalamic Hormones and Metabolism. National Institutes of Health Public Access Epilepsy Res. 2012 July;100(3): 245-251, doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.07.009

37. Janet E. Hall, Helene B, Lavoie Erica E. Marsh, Kathryn A. Martin. Decrease in Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Pulse Frequency with Aging in Postmenopausal Women

Lampiran 1. *Informed Consent*

LEMBAR PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN

(INFORMED CONCENT)

Saya yang bertanda tangan

dibawah ini Nama :

Umur :

Alamat :

Menyatakan bersedia menjadi responden kepada :

Nama : Rizky Syahriani

NPM 1608260002

Angkatan 2016

Setelah mempelajari dan mendapatkan penjelasan mengenai penelitian yang berjudul “PENGARUH DIET KETOGENIK TERHADAP SIKLUS MENSTRUASI”. dengan ini saya menyatakan bahwa saya bersedia dengan sukarela menjadi subjek penelitian tersebut dan patuh akan ketentuan yang dibuat peneliti. Jika sewaktu-waktu ingin berhenti, saya berhak untuk tidak melanjutkan mengikuti penelitian ini tanpa ada sanksi apapun.

Yang Menyatakan

Peneliti

()

(Rizky Syahriani)

Lampiran 2. Kuisisioner Penelitian

LEMBAR KUISISIONER (KEPATUHAN PROTOKOL DIET KETOGENIK)

Nama :

Usia :

Alamat :

PETUNJUK PENGISIAN KUISISIONER

Isilah kuisisioner ini dengan jujur dan berikan tanda (√) pada salah satu jawaban yang paling sesuai!

No	Pertanyaan	Jawaban	
		Ya	Tidak
1	Apakah pola diet yang anda lakukan merupakan diet rendah karbohidrat dan tinggi lemak?		
2	Apakah setiap hari selalu mengkonsumsi makanan sesuai dengan protokol pola hidup ketogenik?		
3	Apakah anda mengkonsumsi makanan atau minuman yang banyak mengandung gula?		
4	Apakah anda mengkonsumsi makanan yang banyak mengandung lemak?		
5	Apakah anda mengkonsumsi makanan yang banyak		

	mengandung vitamin, mineral, dan protein seperti telur dan daging?		
6	Apakah anda mengkonsumsi sayuran dan buah-buahan yang manis?		
7	Apakah anda melakukan variasi makanan pada selama menerapkan pola hidup ketogenik untuk menghindari kebosanan?		
8	Apakah pola makan anda teratur sesuai jadwal makan pada umumnya?		
9	Apakah anda makan 3 kali dalam sehari?		
10	Apakah jarak antara makan sekarang dengan berikutnya yang anda lakukan adalah 3 jam?		

LEMBAR KUISIONER
(SIKLUS MENSTRUASI)


PETUNJUK PENGISIAN KUISIONER

Isilah kuisisioner ini dengan jujur dan berikan tanda (√) pada salah satu jawaban yang paling sesuai!

No	Pertanyaan	Jawaban	
		Ya	Tidak
1	Selama menerapkan gaya hidup ketogenik, Apakah siklus menstruasi anda sebulan sekali atau 28 hari sekali ?		
2	Selama menerapkan gaya hidup ketogenik, Apakah siklus menstruasi anda datang kurang dari 21 hari sekali?		
3	Selama menerapkan gaya hidup ketogenik, Apakah siklus menstruasi anda datang lebih dari 35 hari ?		
4	Selama menerapkan gaya hidup ketogenik, Apakah lama menstruasi anda sekitar 4-8 hari ?		
5	Selama menerapkan gaya hidup ketogenik, Apakah lama menstruasi anda kurang dari 2 hari ?		
6	Selama menerapkan gaya hidup ketogenik, Apakah lama menstruasi anda lebih dari 8 hari ?		
7	Selama menerapkan gaya hidup ketogenik, Apakah		

	menstruasi anda disertai nyeri perut ?		
8	Apakah anda mengganti pembalut anda hanya sekali dalam sehari ?		
9	Apakah anda mengganti pembalut sekitar 2-4 kali dalam sehari ?		
10	Apakah anda mengganti pembalut lebih dari 5 kali dalam sehari?		

Lampiran 3. Etical Clearance



KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL
"ETHICAL APPROVAL"
 No : 443/KEPK/FKUMSU/2020

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :
The Research protocol proposed by

Peneliti Utama : Rizky Syahrani
Principal In Investigator

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara

Dengan Judul
Title


"PENGARUH DIET KETOGENIK TERHADAP SIKLUS MENSTRUASI"
"THE EFFECT OF KETOGENIC DIET ON THE MENSTRUAL CYCLE"

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah
 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan
 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicator of each standard

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 28 Agustus 2020 sampai dengan tanggal 28 Agustus 2021

The declaration of ethics applies during the periode August 28, 2020 until August 28, 2021

Medan, 28 Agustus 2020
 Ketua

 Dr. dr. Nurfady, MKT

Lampiran 4. Data Sampel**USIA SAMPEL**

USIA	JUMLAH
21-30	35
31-40	68
41-45	15
	Total : 118

SIKLUS MENSTRUASI

SIKLUS MENSTRUASI	JUMLAH
Amenore	7
Poligominore	36
Oligominore	20
Teratur	55
	Total : 118

Lampiran 4. Data SPSS

DIET

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	YA	118	100	100	100.0
	TIDAK	0	0	0	100.0
	Total	118	100.0	100.0	

SIKLUSMENSTRASI

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	amenore	7	5.9	5.9	5.9
	polimenore	36	30.5	30.5	36.4
	oligomenore	20	16.9	16.9	53.4
	teratur	55	46.6	46.6	100.0
	Total	118	100.0	100.0	

Lampiran 8 . Artikel Publikasi**GAMBARAN SIKLUS MENSTRUASI PADA DIET KETOGENIK****Rizky Syahrani¹, Amelia Eka Damavanty²**¹ Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara² Departemen Pendidikan Dokter Universitas Muhammadiyah Sumatera UtaraEmail: risaugust@gmail.com**ABSTRAK**

Latar Belakang: Diet ketogenik merupakan suatu pola makan yang banyak menggunakan sumber lemak sebagai sumber energi dan mengurangi konsumsi karbohidrat. Jika konsumsi karbohidrat atau kalori terlalu rendah, itu dapat menekan kadar leptin dan mengganggu kemampuan leptin untuk mengatur hormon reproduksi. **Tujuan:** untuk mengetahui gambaran siklus menstruasi pada diet ketogenik. **Metode:** Jenis penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan desain *cross sectional* dengan jumlah sampel 118 orang. **Hasil:** Berdasarkan siklus menstruasi paling banyak responden dengan polimenore sebanyak 36 orang (30%), oligominore sebanyak 20 orang (17%), dan amenore sebanyak 7 orang (6%) dan dengan siklus menstruasi normal sebanyak 55 orang. **Kesimpulan:** berdasarkan siklus menstruasi paling banyak responden poliminore sebanyak 36 orang (30%)
Kata kunci: diet ketogenik, siklus menstruasi

Korespondensi: Rizky Syahrani, FKUMSU, *E-mail:* risaugust@gmail.com@gmail.com

MENSTRUAL CYCLE OVERVIEW ON THE KETOGENIC DIET

Rizky Syahriani¹, Amelia Eka Damavanty²

Faculty of Medicine, Muhammadiyah University, North Sumatera

Departmen Medical Education Muhammadiyah University, North Sumatera

Email: risaugust@gmail.com

ABSTRACT

Background: The ketogenic diet is a diet that uses a source of fat as an energy source and reduces carbohydrate consumption. If the carbohydrate or calorie calories are too low, it can hold back leptin levels and interfere with leptin's ability to regulate hormones. ***Objective:*** The study aims to overview the menstrual cycle on ketogenic diet. ***Method:*** Analysis descriptive with cross-sectional approach. The respondents were 118 respondents. ***Results:*** Based on the menstrual cycle, most respondents with polymenorrhea were 36 people (30%), oligomenorrhea were 20 people (17%), amenorrhea were 7 people ((6%), and normal cycle were 55 people. ***Conclusion:*** Based on the menstrual cycle, most respondents with polymenorrhea were 36 people (30%)

Keywords : *ketogenic diet, menstrual cycle*

Correspondence: Rizky Syahriani, FK UMSU

E-mail: syahrianirs@gmail.com

PENDAHULUAN

Diet ketogenik merupakan suatu pola makan yang banyak menggunakan sumber lemak sebagai sumber energi dan mengurangi konsumsi karbohidrat. Diet ketogenik membuat tubuh membakar lemak daripada karbohidrat. Jumlah karbohidrat yang sedikit dalam makanan membuat hepar mengubah lemak menjadi asam lemak dan benda keton. Benda keton inilah yang akan masuk ke otak dan menggantikan glukosa sebagai sumber energi.¹

Diet ketogenik mempertahankan tubuh dalam keadaan ketosis, yang ditandai dengan peningkatan D-b-hydroxybutyrate dan acetoacetate. Badan keton ini menggantikan kedudukan glukosa yang sebelumnya dihasilkan dari karbohidrat. Diet ketogenik selain digunakan untuk menurunkan berat badan juga digunakan pada pasien diabetes mellitus, dimana diet ketogenik dapat membantu mengurangi kadar gula darah. Diet ketogenik terutama terdiri dari lemak tinggi, protein sedang, dan karbohidrat sangat rendah. Makronutrien diet dibagi menjadi sekitar 55% hingga 60% lemak, 30% hingga 35% protein dan 5% hingga 10% karbohidrat. Khususnya, dalam diet 2000 kkal per hari, jumlah karbohidrat hingga 20 hingga 50 g per hari.²

Studi menyatakan bahwa wanita membutuhkan tingkat leptin tertentu untuk mempertahankan fungsi menstruasi yang normal.^{3,4} Jika konsumsi karbohidrat atau kalori terlalu rendah, itu dapat menekan kadar leptin dan mengganggu kemampuan leptin untuk mengatur hormon reproduksi. Hal ini terutama berlaku untuk wanita kurus atau kurus dengan diet rendah karbohidrat. Namun, bukti amenore pada diet rendah karbohidrat jarang. Studi yang melaporkan amenore sebagai efek

samping biasanya hanya dilakukan pada wanita yang mengikuti diet rendah karbohidrat untuk jangka waktu yang lama.⁵

Pada wanita perlu mempertahankan status gizi yang baik, dengan cara mengkonsumsi makanan seimbang karena sangat dibutuhkan pada saat haid, terbukti pada saat haid tersebut terutama pada fase luteal akan terjadi peningkatan kebutuhan nutrisi. Apabila hal ini diabaikan maka dampaknya akan terjadi keluhan-keluhan yang menimbulkan rasa ketidaknyamanan selama siklus haid.⁷

Wanita cenderung memiliki sel-sel lemak yang berlebih, sehingga produksi estrogen juga meningkat. Sedangkan pada status gizi kurang (underweight) akan terjadi kekurangan berat badan dan tidak mempunyai cukup sel lemak untuk memproduksi estrogen yang dibutuhkan untuk ovulasi dan menstruasi sehingga bisa mengakibatkan siklus menstruasi tidak teratur. Berdasarkan latar belakang ini maka peneliti tertarik ingin meneliti mengenai pengaruh diet ketogenik terhadap siklus menstruasi.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan desain *cross sectional* dimana pengambilan data hanya diambil satu kali pengambilan untuk mengetahui gambaran siklus menstruasi pada diet ketogenik.

Waktu dan Tempat

Penelitian ini akan dilakukan pada bulan Agustus 2020 sampai bulan September 2020. Pengambilan data kuisioner akan diambil menggunakan Google Form dikarenakan diberlakukannya PSBB (Pembatasan Sosial Berskala Besar) karena pandemic virus Covid-19, sehingga pengambilan data dilakukan secara online/di kediaman masing-masing responden.

Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini menggunakan metode total sampling, yaitu menjadikan semua populasi menjadi sampel penelitian, dan yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak dijumpai kriteria eksklusi. Sampel yang diambil adalah komunitas keto warrior yang minimal sudah menjalankan diet ketogenik selama 3 bulan berturut-urut.

Teknik Pengumpulan Data

Pada penelitian ini data dikumpulkan berupa data primer. Data yang digunakan dalam penelitian ini didapat dengan menggunakan lembar observasi (melalui google form).

Analisis Data

Pengolahan data menggunakan program computer SPSS untuk melihat distribusi frekuensi gambaran siklus menstruasi pada komunitas keto-warrior

HASIL PENELITIAN

Tabel 4.1 Gambaran Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Usia

Usia	Frekuensi	Persentase
21-30 tahun	35	29.7
31-40 tahun	68	57.6
41-50 tahun	15	12.7
Total	118	100

Berdasarkan tabel 4.1 menyatakan bahwa paling banyak responden berusia 31-40 tahun sebanyak 68 orang (57%), usia 21-30 tahun sebanyak 35 orang (29%) dan yang berusia 41-50 tahun sebanyak 15 orang (13%).

Tabel 4.2 Gambaran Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Siklus Menstruasi

Siklus Menstruasi	Frekuensi	Persentase
Amenorea	7	5.9
Polimenore	36	30.5
Oligomenore	20	16.9
Teratur	55	16.9
Total	118	100

Berdasarkan tabel 4.2 menyatakan bahwa paling banyak responden dengan siklus menstruasi polimenore sebanyak 36 orang (30%), oligomenore sebanyak 20 orang (17%), siklus menstruasi teratur sebanyak 5 orang (17%) dan amenore sebanyak 7 orang (6%).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ada hubungan antara diet ketogenik dengan siklus menstruasi. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya pada tahun 2017 menyatakan bahwa ada hubungan antara pola makan (kalori,

karbohidrat, protein dan lemak) dengan siklus menstruasi pada siswi SMAN 5 Tangerang.²⁷

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa responden yang melakukan diet ketogenik mengalami gangguan menstruasi. Hal ini sesuai dengan sebuah studi yang diterbitkan pada tahun 2018 mencatat bahwa keto menyebabkan gangguan pada sistem hormonal wanita. Salah satu hormon utama yang berperan di sini adalah estrogen, yang bertanggung jawab mengatur siklus menstruasi. Saat berat badan turun, begitu pula tingkat estrogen. Menurut sebuah studi yang diterbitkan dalam Breast Cancer Research, ketika partisipan kehilangan rata-rata 17 pon, kadar hormon estrogen estrone mereka menurun 5,7 persen dan hormon estrogen estradiol turun hampir 10 persen. Penurunan berat badan akibat pembatasan kalori dan olahraga secara signifikan menurunkan kadar estrogen.²⁸

Hormon lain yang mengganggu keteraturan menstruasi adalah gonadotropin-releasing hormone (GnRH). GnRH adalah sinyal untuk produksi hipofisis dari follicle-stimulating hormone (FSH) dan luteinizing hormone (LH), yang bertanggung jawab untuk merangsang produksi ovarium dari estrogen dan progesterone.²⁷ Selain itu efek yang merugikan dari diet ketogenik adalah kram otot, bau mulut, perubahan buang air besar, keto-flu dan kehilangan energy.^{29,30}

Beberapa responden melakukan diet ketogenik dengan alasan untuk pengelolaan berat badan. Studi libitum menunjukkan bahwa

individu yang mengikuti diet rendah karbohidrat kehilangan lebih banyak berat badan selama 3-6 bulan pertama dibandingkan dengan mereka yang mengikuti diet yang lebih seimbang.^{31,32}

Beberapa peneliti menyarankan bahwa tidak ada keuntungan metabolik dengan diet rendah karbohidrat dan bahwa penurunan berat badan hanya dihasilkan dari pengurangan asupan kalori, mungkin karena peningkatan efek rasa kenyang dari protein.³³

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Berdasarkan usia paling banyak dalam kategori 31-40 tahun sebanyak (57%)
2. Berdasarkan siklus menstruasi paling banyak responden dengan polimenore sebanyak (30%)
3. Siklus menstruasi pada keto-warrior bervariasi, poliminore sebesar 30%, oligominore 17%, dan amenore sebesar 6%.

Saran

1. Diharapkan penelitian selanjutnya untuk meneliti faktor-faktor yang mempengaruhi diet ketogenik.
2. Memberikan edukasi kepada masyarakat khususnya pada wanita yang ingin melakukan diet ketogenik mengenai manfaat dan efek samping dari diet ketogenik tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic Diet: One Decade Later Pediatrics. 119(3): 535-43. 2007

2. Wajeed Masood, Kalyan R, Uppaluri. 2015. *Politi, K., Meiri, L.S., Shuper, A., Aharoni, S. The Ketogenic Diet Ketogenic Diet 2011: How It Works. Epilepsy Research and Treatment, :1-4. 2011*
3. Sempere T. Roles of ghrelin and leptin in the control of reproductive function. *Neuroendocrinology. Plogsted, Steven., 2010. The Ketogenic Diet. 2007;86(3):229-41. Epub 2007 Sep 12. ICAN: Infant, Child, Adolescent Nutrition, Vol.2(6) :370-376.*
4. Vazques MJ, Romero R et al. Roles of leptin in reproduction, pregnancy and polycystic ovary syndrome: Freeman, John., Veggioti, P., Lanzi, G., consensus knowledge and recent developments. *Diabetes Care, 2015 Jan;64(1):79-91. doi: 10.1111/j.1365-2125.2014.10.1016/j.metabol.2014.10.013. Epub 2014 Oct 23. Research, 68:145-180. 2006*
5. Payne et al. The ketogenic and related diets in adolescents and adults--a review. *Epilepsia. Kollmitzer, M.T. Ketogenic Diet A Treatment for Children and Others with Epilepsy 4th ed. Demos Medical Publishing. USA. 2007. doi: 10.1111/j.1528-0017.2011.03287.x. Epub 2011 Oct 17.*
6. Madi et al. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia. 2003 Jun;44(6):847-51. Lawson, M.S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. The Lancet, 1-7. 2007*
7. Sari RP. Hubungan antara Obesitas dengan Pola Siklus Menstruasi. [J Agromed Unila 2015; 2(4):481-485]
8. Utami BN, Surjani, Mardiyarningsih. Hubungan Pola Makan dan Pola Menstruasi dengan Kejadian Anemia Remaja Putri. *Jurnal Keperawatan Soedirman (The Soedirman Journal of Nursing), Volume 10, No.2, Juli 2015*
9. Evan R, Rini S. Hubungan kecukupan asupan energi dengan status gizi anak. *Jurnal Kedokteran Indonesia. 2013; 1(3):182-7*
10. Tan EI, Irfannuddin I, Murti K. Pengaruh Ketogenik terhadap Proliferasi dan Ketahanan Sel Jaringan Pankreas. *JMJ, Volume 7, Nomor 1, Mei 2019, Hal: 102-116*
11. Paoli. Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe?. *International Journal Public Health Feb; 11(2) 2014. doi: 10.3390/ijerph110202092*
12. Bough, K.J., Rho, J.M.. *Anticonvulsants: Mechanism of the Ketogenic Diet. Epilepsia, Vol. 48(1):43-58. 2007*
13. Neal, E.G., Chaffe, H., Schwartz, R.H., Lawson, M.S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., *The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. The Lancet, 1-7. 2007*
14. Huffman, J., Kossoff, E.H., *State of the Ketogenic Diet(s) in Epilepsy. Current Neurology and Neuroscience Reports, 6:332-340. 2006*
15. Stafstrom, E.C., Rho, J.M. *Epilepsy and the Ketogenic Diet. Humana Press Inc. USA. 2004.*
16. Prawirohardjo, Sarwono. *Buku Acuan Nasional Reproduksi Kesehatan Maternal dan Neonatal. Jakarta : PT Erlangga. 2011*
17. Rosenblatt P.L., 2007. *Menstrual Cycle. The Merck Manual. Available at: http://www.merck.com/mmhe/sec22/ch241/ch241e.html*
18. Wiknjosastro, Hanafiah., 2008. *Ilmu Kesehatan Anak. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono*
19. Guyton A.C., 2012. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi ke-11. Jakarta: EGC. pp:1064-1075*
20. Sherwood, Lauralee., 2012. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem. Edisi keenam. Jakarta: EGC. pp:708-719*

25. Kusmiran, E. Kesehatan reproduksi remaja. *Hormone (GnRH) Pulse Frequency with Aging in Postmenopausal Women*. Jakarta: SalembaMedika. 2011
26. Am J Obstet Gynecol. 2014 March ; 210(3): 248.e1–248.e9. doi:10.1016/j.ajog.2013.11.009.
27. Pratiwi AD. Hubungan pola makan dengan siklus menstruasi pada siswi SMAN 5 Tangerang. Universitas Trisakti. Fakultas Kedokteran. Jakarta. 2017.
28. Lawler M. The Weird Way the Ketogenic Diet Affects Your Period. Article Everyday Health. 2020.
29. Shilpa J, Moohan V. Ketogenic diets: Boon or bane?. Indian J Med Res. 2018 Sep; 148(3): 251–253
30. Barañano KW, Hartman AL. The ketogenic diet: Uses in epilepsy and other neurologic illnesses. Curr Treat Options Neurol. 2008;10:410–9.
31. Paoli A, Rubini A, Volek JS, Grimaldi KA. Beyond weight loss: A review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. Eur J Clin Nutr. 2013;67:789–96.
32. Tony David K, Divyanjali P, Sai Krishna G. Ketogenic diet in the management of diabetes. Indo Am J Pharm Res. 2017;7:8109–15.
33. Westerterp-Plantenga MS, Nieuwenhuizen A, Tome D, Soenen S, Westerterp KR. Dietary protein, weight loss, and weight maintenance. Annu Rev Nutr. 2009;29:21-41
34. Udaya B. Department of Pharmaceutical Analysis, Malla Reddy College of Pharmacy, Hyderabad, Telangana, India. 2016;1;3
35. Dita Fitriani. Peran Estrogen dan Leptin dalam Homeostasis Energi. Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan volume 5, nomor 2. 2018;4
36. Liu Lin Thio. Hypothalamic Hormones and Metabolism. National Institutes of Health Public Access Epilepsy Res. 2012 July;100(3): 245-251, doi:10.1016/j.epilepsyres.2011.07.009
37. Janet E. Hall, Helene B, Lavoie Erica E. Marsh, Kathryn A. Martin. Decrease in Gonadotropin-Releasing