

Pengaruh Suplementasi Probiotik pada FSH, Tingkat LH dan Follikulogenesis

Nur Rahman^{1*}, Syarief Thaufik Hidayat¹, Besari Adi Pramono¹, Raden Soerjo Hadijono¹, Agoes Oerip Poerwoko¹, Arufiadi Anityo Mochtar¹

¹Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP dr Kariadi Semarang, Indonesia

*Korespondensi: dr_nurrahman86@yahoo.com

Judul Pendek: Suplementasi Probiotik pada FSH, LH, Follikulogenesis

ABSTRAK

Latar Belakang: Sindrom ovarium polikistik (SOPK) merupakan kelainan endokrin yang sering terjadi pada wanita usia reproduksi. Terapi utama yang saat ini digunakan untuk mengobati pasien SOPK adalah *insulin sensitizer*. Pada SOPK, terjadi ketidakseimbangan pada flora usus yang menyebabkan aktivasi sistem imun tubuh dan respon inflamasi yang berakhir pada resistensi insulin. Efek suplementasi probiotik terhadap resistensi insulin dapat berdampak pada perubahan kadar hormon reproduksi pada wanita SOPK.

Tujuan: Menganalisis pengaruh suplementasi probiotik terhadap kadar FSH, LH, dan folikulogenesis pada studi tikus wistar SOPK.

Metode: Penelitian eksperimen dengan *posttest only control group* design. Sampel penelitian adalah 35 ekor tikus Wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok, (K-) adalah tikus sehat, (K+) adalah tikus PCOS tanpa perlakuan, (P1) adalah tikus PCOS yang mendapat Metformin, (P2) adalah tikus PCOS yang mendapat Probiotik, dan (P3) adalah tikus PCOS yang mendapat Metformin + Probiotik. Intervensi dilakukan selama 14 hari. Variabel dependen adalah kadar FSH, LH dan folikulogenesis. Data penelitian dianalisis dengan menggunakan uji one way ANOVA, dan uji Fisher Exact. Perbedaan antara kelompok dan kontrol diuji dengan uji post hoc Dunnett. P signifikan <0,05

Hasil: Suplementasi metformin + probiotik menyebabkan peningkatan kadar FSH, penurunan kadar LH dan peningkatan folikulogenesis jika dibandingkan dengan kelompok sakit (K+).

Simpulan: Suplementasi metformin + probiotik menyembuhkan tikus model PCOS.

Katakunci:

SOPK, metformin, probiotik, LH, FSH, folikulogenesis

PENDAHULUAN

Sindrom ovarium polikistik (SOPK) merupakan kelainan endokrin yang sering terjadi pada wanita usia reproduksi. SOPK sering dikaitkan dengan obesitas dan gangguan kesehatan reproduksi.¹ SOPK terjadi pada sekitar 116 juta wanita di dunia, dengan persentase 3,4% dari populasi global. SOPK menyumbang 70% infertilitas anovulasi.² Hiperandrogenisme dapat dideteksi melalui peningkatan testosteron serum, androstenedion serum, atau dehidroepiandrosteron. Akibat hiperandrogenisme, SOPK juga dapat memiliki manifestasi klinis berupa hirsutisme, jerawat, dan/atau alopesia.³

Banyak metode terapeutik telah diterapkan untuk mengobati pasien SOPK, termasuk *insulin sensitizer*, perubahan gaya hidup, dan intervensi diet. Terapi utama yang diberikan sebagai pengobatan pada pasien SOPK saat ini adalah *insulin sensitizer*.⁴ Disbiosis mikrobiota usus (DOGMA) mengusulkan hipotesis bahwa setelah ketidakseimbangan flora usus, terjadi peningkatan permeabilitas usus yang dapat menyebabkan kebocoran lipopolisakarida ke dalam sirkulasi sistemik, yang menyebabkan aktivasi sistem kekebalan dan respons inflamasi yang menyebabkan resistensi insulin.⁵

Penggunaan probiotik dan mikroorganisme pada saluran cerna sebagai metode terapi dapat berdampak pada penanda metabolik, inflamasi, dan oksidatif. Studi terbaru menunjukkan data tentang penurunan konsentrasi insulin dan resistensi insulin pada subjek yang diberi probiotik. Kemungkinan mekanisme suplementasi probiotik memberikan efek yang menguntungkan adalah melalui keseimbangan metabolisme energi pada individu.⁴

Efek suplementasi probiotik terhadap resistensi insulin juga dapat berdampak pada perubahan kadar hormon reproduksi pada wanita SOPK. Beberapa penelitian juga mengidentifikasi perubahan kadar hormon yang berhubungan dengan fungsi reproduksi pada subjek yang menerima suplementasi probiotik.

Tujuan penelitian ini untuk membuktikan pengaruh suplementasi probiotik terhadap kadar FSH, LH, dan folikulogenesis pada tikus wistar dengan SOPK

BAHAN DAN METODE

Penelitian eksperimen dengan *posttest only control group design*. Penelitian dilakukan pada tikus model SOPK di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya selama 3 bulan. Sampel penelitian adalah 35 ekor tikus wistar yang dibagi menjadi 5 kelompok, (K-) tikus sehat, (K+) tikus SOPK tanpa perlakuan, (P1) tikus SOPK mendapat Metformin, (P2) tikus SOPK mendapat Probiotik, dan (P3) adalah tikus SOPK yang mendapat Metformin + Probiotik. Intervensi dilakukan selama 14 hari. Variabel terikat adalah kadar FSH, LH dan folikulogenesis. Penilaian kadar FSH dan LH menggunakan sampel darah. Penilaian folikulogenesis menggunakan histopatologi ovarium. Data penelitian dianalisis menggunakan uji one way ANOVA, dan uji Fisher Exact. Perbedaan antara kelompok dan kontrol diuji dengan uji post hoc Dunnett. P signifikan <0,05

Penelitian dengan mengintervensi model hewan akan dilaksanakan berdasarkan persetujuan dan kelayakan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dengan no. 130/EC/H/FK-UNDIP/XI/2022 Segala biaya yang berkaitan dengan penelitian menjadi tanggung jawab peneliti.

HASIL

Berdasarkan penilaian yang dilakukan terhadap 35 ekor tikus yang dibagi menjadi 5 kelompok penelitian yaitu K- (non-SOPK), K+ (SOPK), P1 (SOPK + Metformin), P2 (SOPK + Probiotik), dan P3 (SOPK + Metformin + Probiotik), diperoleh hasil sebagai berikut. Tabel 1 menjelaskan perbedaan kadar FSH antar kelompok penelitian. Pada kelompok SOPK (K+), ditemukan kadar FSH yang rendah. Pada kelompok intervensi (P1, P2, dan P3) terjadi peningkatan kadar FSH jika dibandingkan dengan kelompok SOPK (K+). Berdasarkan tabel 2, kadar FSH pada kelompok P3 memiliki nilai yang paling mirip dengan kadar FSH pada kelompok sehat (K-).

Tabel 3 menjelaskan perbedaan kadar LH antar kelompok penelitian. Pada kelompok SOPK (K+), ditemukan kadar LH yang tinggi. Pada kelompok intervensi (P1, P2, dan P3) terjadi penurunan kadar LH jika dibandingkan dengan kelompok SOPK (K+). Berdasarkan tabel 4, kadar LH pada kelompok P3 memiliki nilai yang paling mirip dengan kadar LH pada kelompok sehat (K-).

Gambar 1 dan tabel 5 menjelaskan perbedaan tingkat folikulogenesis berdasarkan masing-masing perkembangan folikel antar kelompok. Jika dibandingkan dengan kelompok SOPK (K+), terjadi peningkatan derajat folikulogenesis pada kelompok intervensi (P1, P2 dan P3) pada hampir semua tahap perkembangan folikel. Namun, peningkatan folikulogenesis pada kelompok P3 paling menyerupai dengan kelompok sehat (K-). Berdasarkan tabel 6, didapatkan bahwa jika dibandingkan dengan kelompok sehat (K-), tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada tingkat folikulogenesis antara kelompok P3 pada semua tahap perkembangan folikel.

PEMBAHASAN

Sampel SOPK yang tidak diberi pengobatan (K+) memiliki kadar FSH jauh lebih rendah dibandingkan sampel sehat (K-). Intervensi pada semua kelompok (P1, P2 dan P3) menghasilkan peningkatan kadar FSH.

Khashchenko E, dkk dalam penelitiannya tentang penilaian kadar hormon pada pasien SOPK dan pasien sehat menemukan bahwa pasien SOPK memiliki kadar FSH lebih tinggi daripada pasien sehat, meskipun tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok ($p=0,285$).⁶ Hasil ini juga didukung oleh penelitian Jindal P, dkk menemukan bahwa rata-rata kadar FSH sebelum dan sesudah perlakuan berturut-turut adalah $10,55 \pm 6,22$ mIU/ml dan $9,69 \pm 4,07$ mIU/ml ($p<0,137$).⁷ Hasil dalam penelitian ini berbeda dengan hasil yang diperoleh Khashchenko. E dan Jindal P diduga karena kedua penelitian tersebut menggunakan subyek manusia, sedangkan penelitian ini menggunakan sampel tikus yang mendapat injeksi *testosteron propionat*. Hasil pada penelitian ini didukung oleh Dardmeh F, dkk yang mendapatkan hasil yang hampir sama bahwa suplementasi probiotik meningkatkan kadar testosteron, LH dan FSH pada subjek penelitian.⁸

Karimi dkk.⁹ dan Heshmati dkk.⁴ menyatakan bahwa pasien SOPK umumnya mengalami resistensi insulin dan insulin serum yang meningkat serta metabolisme lipoprotein yang tidak normal. Rice S, dkk dalam sebuah penelitian tentang efek penggunaan metformin pada kadar FSH pada pasien SOPK menemukan bahwa metformin secara signifikan menurunkan kadar FSH tetapi bukan aktivitas ekspresi dan aromatase yang distimulasi oleh forskolin. Efek ini muncul melalui penghambatan upregulasi ekspresi reseptor FSH yang diinduksi oleh ligan dan basal. Metformin juga mengurangi fosforilasi CREB yang diinduksi FSH sehingga aktivitas CRE berpotensi mengganggu kompleks koaktivator protein CREB-CREB2 yang mengikat CRE pada promotor II gen aromatase. Kondisi ini dimediasi dengan cara yang tidak bergantung pada

protein kinase teraktivasi AMP dan tidak melibatkan perubahan kadar cAMP.¹⁰

SOPK berhubungan langsung dengan gangguan insulin. Resistensi insulin akan menyebabkan hiperinsulinemia, yang secara langsung mempengaruhi peran reseptor ovarium, menghambat protein pengikat insulin dan protein pengikat hormon seks, sambil melepaskan testosteron dan meningkatkan androgen ovarium. Oleh karena itu, metformin digunakan untuk mengatur sekresi insulin dan mencapai tujuan memperbaiki SOPK secara efektif. Sebagian besar obat pengatur berat badan yang disetujui dikontraindikasikan pada wanita usia reproduksi, tetapi metformin memiliki efek samping yang lebih sedikit, lebih aman, dan direkomendasikan untuk digunakan dalam pengobatan SOPK.¹¹

SOPK juga dapat menyebabkan gangguan metabolisme sistemik (seperti hiperinsulinemia dan resistensi insulin, obesitas, peningkatan risiko diabetes tipe II, penyakit kardiovaskular) telah memainkan peran mendasar. Banyak bukti tentang korelasi antara mikrobioma usus dan gangguan metabolisme memunculkan adanya hipotesis bahwa perubahan mikrobioma juga terlibat dalam patogenesis SOPK.¹² Disbiosis mikrobiota usus (DOGMA) menunjukkan seiring dengan ketidakseimbangan flora usus, peningkatan permeabilitas usus dapat menyebabkan kebocoran lipopolisakarida (LPS) ke dalam sirkulasi sistemik. Efek akhirnya adalah aktivasi sistem kekebalan tubuh dan respons peradangan yang menyebabkan resistensi insulin.⁵

Kondisi yang menunjukkan peran mikrobioma usus adalah adanya konsentrasi asam lemak rantai pendek (SCFA) yang lebih rendah dalam sampel feses pasien SOPK.¹³ Pertumbuhan *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* dan *Akkermansia* didorong oleh suplementasi probiotik, yang merupakan bakteri penghasil SCFA, dan menyebabkan peningkatan SCFA usus. SCFA ini berikatan dengan reseptornya pada membran sel enteroendokrin dan secara langsung merangsang pelepasan mediator usus-otak seperti ghrelin dan PYY, yang peningkatannya dapat mempengaruhi sekresi hormon seks oleh hipofisis dan hipotalamus melalui aksis usus-otak, sehingga memperbaiki gejala SOPK.¹⁴ Peningkatan produksi SCFA juga berkontribusi pada fungsi *barrier* usus dan mengurangi translokasi endotoksin di dinding usus, sehingga mengurangi peradangan dan resistensi insulin. Pada akhirnya, ada potensi interaksi antara hormon seks dan mikrobiota usus, dan interaksi ini dapat berkontribusi pada patogenesis SOPK..¹⁵

Arab A, dkk yang melakukan penelitian tentang pengaruh suplementasi probiotik terhadap kadar hormon dan luaran klinis pasien SOPK menemukan bahwa setelah 12 minggu pemberian terjadi penurunan kadar FSH, namun tidak ada perbedaan yang bermakna ($p=0,188$).¹⁶ Konsumsi probiotik akan menyeimbangkan pH usus dan flora mikroba, meningkatkan penyerapan dan pencernaan nutrisi, mencegah produksi sitokin inflamasi, dan meningkatkan metabolisme lipid dan karbohidrat di usus..¹⁷ Probiotik juga mengurangi glukosa darah, resistensi insulin, dan pembentukan kolesterol de novo, yang pada akhirnya menurunkan produksi androgen termasuk SHBG, DHEA, FAI, dan testosteron..¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan hasil yang berbeda yaitu penurunan kadar FSH pada pasien SOPK dan peningkatan kadar FSH setelah suplementasi metformin dan/atau probiotik. Dardmeh F, dkk menemukan bahwa setelah suplementasi dengan *Lactobacillus rhamnosus* terjadi peningkatan kadar FSH, LH dan testosteron antara sebelum dan sesudah pemberian ($p < 0,05$).⁸ Szydłowska I, dkk mendapatkan hasil yang serupa yaitu terjadi peningkatan FSH dari nilai *baseline* setelah pemberian probiotik.¹⁹

Sampel SOPK yang tidak diberi perlakuan (K+) memiliki kadar LH jauh lebih tinggi dibandingkan sampel sehat (K-). Pemberian intervensi pada semua kelompok (P1,

P2 dan P3) menyebabkan penurunan kadar LH. Terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar LH antara kelompok K- dan P1 dan P2.

Khashchenko E, dkk juga menilai kadar LH, menemukan bahwa pasien PCOS memiliki kadar LH lebih tinggi daripada pasien sehat, dengan perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok ($p < 0,001$).⁶ Jindal P, dkk menemukan hasil yang sama dimana rata-rata kadar LH sebelum dan sesudah perlakuan masing-masing $22,34 \pm 11,49$ mIU/ml dan $15,65 \pm 6,09$ mIU/ml ($p < 0,001$).⁷

Wanita obesitas dengan SOPK menunjukkan tingkat LH yang lebih tinggi untuk merangsang sekresi androgen, yang menyebabkan resistensi insulin dan androgen yang berlebihan.²⁰ Berdasarkan pedoman yang ada, saat ini direkomendasikan agar wanita dengan SOPK kelebihan berat badan menggunakan metformin untuk mengontrol berat badan dan gangguan endokrin dan metabolik. Tingginya kadar LH dan androgen dianggap sebagai penyebab meningkatnya jumlah pasien oligomenore. Pengobatan metformin mengurangi hiperinsulinemia. Hal ini dianggap sebagai penyebab perubahan sensitivitas hipofisis terhadap hormon pelepas gonadotropin yang menyebabkan sekresi LH berlebihan. Pemberian metformin menyebabkan penurunan respon LH terhadap GnRH.¹⁶

Jenis intervensi yang memberikan tingkat folikulogenesis ovarium yang paling mirip dengan sampel sehat (K-) adalah kelompok P3 yaitu suplementasi metformin dan probiotik.

Khashchenko E, dkk menemukan bahwa jumlah folikel ovarium pada kelompok SOPK lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol dengan perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok ($p < 0,001$).⁶

Pertumbuhan folikel primordial sebagian besar tidak bergantung pada gonadotropin dan terutama dipengaruhi oleh faktor parakrin/endokrin, termasuk beberapa protein dari superfamili TGF β (yaitu, TGF β , hormon anti-mullerian [AMH], inhibin, aktivin, protein morfogenetik tulang-15 [BMP15] dan faktor diferensiasi pertumbuhan 9 [GDF9]).²¹ Beberapa dari protein terkait TGF- β ini mengalami disregulasi pada folikel SOPK. Oosit pada pasien SOPK mengalami penurunan kadar mRNA GDF9, yang mengganggu pertumbuhan dari folikel primordial ke perkembangan folikel antral kecil, dan disertai dengan gangguan pertumbuhan folikel.

Sensitivitas insulin pada pasien SOPK secara intrinsik terganggu akibat transduksi sinyal pasca-reseptor yang abnormal, mengurangi ambilan glukosa yang dimediasi insulin, tetapi bukan steroidogenesis ovarium. Akibatnya, hiperinsulinemia resistensi insulin pada SOPK tidak tergantung dan terkait dengan obesitas, dimana kombinasi SOPK dan obesitas sangat merusak homeostasis insulin-glukosa, sekaligus meningkatkan steroidogenesis ovarium. Akibatnya, hiperinsulinemia akibat resistensi insulin pada SOPK berkontribusi terhadap hiperandrogenisme. Kondisi ini juga memicu luteinisasi dini sel granulosa dalam folikel SOPK antral kecil, yang dibuktikan dengan ekspresi berlebih reseptor LH dan hipersekresi P4, yang menyebabkan terhentinya proliferasi sel dan pertumbuhan folikel.

Pada penelitian ini, pemberian metformin dan probiotik pada sampel penderita SOPK menghasilkan gambaran histopatologi ovarium yang menyerupai sampel sehat (K-). Diduga mekanisme yang mendasari kondisi ini adalah melalui perbaikan kadar LH dan FSH yang menyerupai sampel sehat (K-).

SIMPULAN

Suplementasi metformin+probiotik menyebabkan peningkatan kadar FSH, penurunan kadar LH dan peningkatan folikulogenesis jika dibandingkan dengan kelompok SOPK (K+). Suplementasi metformin + probiotik dapat menyembuhkan SOPK pada tikus model.

ACKNOWLEDGMENTS

Ucapan terima kasih saya tujukan kepada Prof Dr. drh. Widjiati, M.Si., drh. Akhmad Afifudin Al-Anshori, M.Si., drh. Mey Vanda Pusparina yang telah mengizinkan saya untuk melakukan penelitian di Laboratorium Hewan Universitas Airlangga.

REFERENCES

1. Osuka S, Nakanishi N, Murase T, Nakamura T, Goto M, Iwase A, et al. Animal models of polycystic ovary syndrome: A review of hormone-induced rodent models focused on hypothalamus-pituitary-ovary axis and neuropeptides. *Reprod Med Biol.* 2019 Apr 28;18(2):151–60.
2. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic Infertility Including Polycystic Ovary Syndrome. *Medical Clinics of North America.* 2008 Sep;92(5):1163–92.
3. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):28-38.e25.
4. Heshmati J, Farsi F, Yosae S, Razavi M, Rezaeinejad M, Karimie E, et al. The Effects of Probiotics or Synbiotics Supplementation in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019 Dec 13;11(4):1236–47.
5. Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) – A novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Med Hypotheses.* 2012 Jul;79(1):104–12.
6. Khashchenko E, Uvarova E, Vysokikh M, Ivanets T, Krechetova L, Tarasova N, et al. The Relevant Hormonal Levels and Diagnostic Features of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *J Clin Med.* 2020 Jun 11;9(6):1831.
7. Jindal P, Mehandiratta R, Sharma A, Takkar V, Kapila PT. Effect of Metformin on FSH, LH and Prolactin Levels in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome. *International Journal of Medical Research Professionals.* 2016 Sep;2(5).
8. Dardmeh F, Alipour H, Gazerani P, van der Horst G, Brandsborg E, Nielsen HI. *Lactobacillus rhamnosus* PB01 (DSM 14870) supplementation affects markers of sperm kinematic parameters in a diet-induced obesity mice model. *PLoS One.* 2017 Oct 10;12(10):e0185964.
9. Karimi E, Heshmati J, Shirzad N, Vesali S, Hosseinzadeh-Attar MJ, Moini A, et al. The effect of synbiotics supplementation on anthropometric indicators and lipid profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Lipids Health Dis.* 2020 Dec 6;19(1):60.

10. Rice S, Elia A, Jawad Z, Pellatt L, Mason HD. Metformin Inhibits Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Action in Human Granulosa Cells: Relevance to Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep 1;98(9):E1491–500.
11. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction.* 2008 Mar 1;23(3):462–77.
12. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation.* 2019 Oct 1;129(10):4050–7.
13. Ratajczak W, Rył A, Mizerski A, Walczakiewicz K, Sipak O, Laszczyńska M. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). *Acta Biochim Pol.* 2019 Mar 4;
14. Zhang J, Sun Z, Jiang S, Bai X, Ma C, Peng Q, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 Regulates the Secretion of Sex Hormones in Polycystic Ovary Syndrome Patients through the Gut-Brain Axis. *mSystems.* 2019 Apr 30;4(2).
15. Guo Y, Qi Y, Yang X, Zhao L, Wen S, Liu Y, et al. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota. *PLoS One.* 2016 Apr 19;11(4):e0153196.
16. Arab A, Hossein-Boroujerdi M, Moini A, Sepidarkish M, Shirzad N, Karimi E. Effects of probiotic supplementation on hormonal and clinical outcomes of women diagnosed with polycystic ovary syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Funct Foods.* 2022 Sep;96:105203.
17. Shamasbi SG, Ghanbari-Homayi S, Mirghafourvand M. The effect of probiotics, prebiotics, and synbiotics on hormonal and inflammatory indices in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2020 Mar 29;59(2):433–50.
18. Hadi A, Ghaedi E, Khalesi S, Pourmasoumi M, Arab A. Effects of synbiotic consumption on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Eur J Nutr.* 2020 Oct 22;59(7):2857–74.
19. Szydłowska I, Marciniak A, Brodowska A, Loj B, Cieciewicz S, Skonieczna-Żydecka K, et al. Effects of probiotics supplementation on the hormone and body mass index in perimenopausal and postmenopausal women using the standardized diet. A 5-week double-blind, placebo-controlled, and randomized clinical study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(10):3859–67.
20. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev.* 2012 Dec 1;33(6):981–1030.
21. Dumesic DA, Padmanabhan V, Abbott DH. Polycystic Ovary Syndrome and Oocyte Developmental Competence. *Obstet Gynecol Surv.* 2008 Jan;63(1):39–48.

FIGURE CAPTIONS

Gambar 1. Gambaran folikulogenesis (K-, K+, P1, P2, P3)

TABLE CAPTIONS

Tabel 1. Perbedaan kadar FSH menurut kelompok perlakuan

Tabel 2. Hasil tes Post-Hoc untuk perbedaan kadar FSH antar kelompok

Tabel 3. Perbedaan kadar LH menurut kelompok perlakuan

Tabel 4. Hasil tes Post-Hoc untuk perbedaan kadar LH antar kelompok

Tabel 5. Tingkat Folikulogenesis antar Kelompok

Tabel 6. Perbedaan histopatologi ovarium antar kelompok

Table 1. Perbedaan kadar FSH menurut kelompok perlakuan

| Variabel | Kelompok | | | | | P |
|-----------------|--|--|--|--|--|----------|
| | K - | K + | P1 | P2 | P3 | |
| Kadar FSH, IU/L | 133,16 ± 12,79; 132,22 (119,29 – 159,73) | 53,33 ± 11,75; 52,07 (34,03 – 68,95) | 200,08 ± 26,76; 189,41 (173,48 – 235,20) | 185,96 ± 31,93; 192,85 (117,18 – 210,41) | 130,49 ± 18,79; 131,49 (106,89 – 162,92) | <0,001\$ |

\$ANOVA; signifikan p<0,05

Table 2. Hasil tes Post-Hoc untuk perbedaan kadar FSH antar kelompok

| Kelompok (I) | Kelompok (J) | Mean Difference (I-J) | p# |
|--------------|--------------|-----------------------|-------|
| P3 | K- | -2.67 | 1,000 |
| | K+ | 77.16 | 0,000 |
| | P1 | -69.58 | 0,000 |
| | P2 | -55.47 | 0,000 |

#Bonferroni Post-Hoc; signifikan p<0,05

Table 3. Perbedaan kadar LH menurut kelompok perlakuan

| Variabel | Kelompok | | | | | P |
|----------------|--|--|--|--|--|----------|
| | K - | K + | P1 | P2 | P3 | |
| Kadar LH, IU/L | 22,71 ± 9,71; 21,75 (11,55 – 41,75) | 75,09 ± 7,66; 75,37 (61,53 – 85,42) | 37,58 ± 12,60; 40,57 (11,55 – 51,79) | 42,55 ± 4,89; 42,94 (36,07 – 51,79) | 26,81 ± 3,62; 26,06 (20,95 – 31,75) | <0,001\$ |

\$ANOVA; signifikan p<0,05

Table 4. Hasil tes Post-Hoc untuk perbedaan kadar LH antar kelompok

| Kelompok (I) | Kelompok (J) | Mean Difference (I-J) | p# |
|--------------|--------------|-----------------------|-------|
| P3 | K- | -9.43 | 1,000 |
| | K+ | -61.80 | 0,000 |
| | P1 | -24.29 | 0,223 |
| | P2 | -29.27 | 0,014 |

#Bonferroni Post-Hoc; signifikan $p < 0,05$

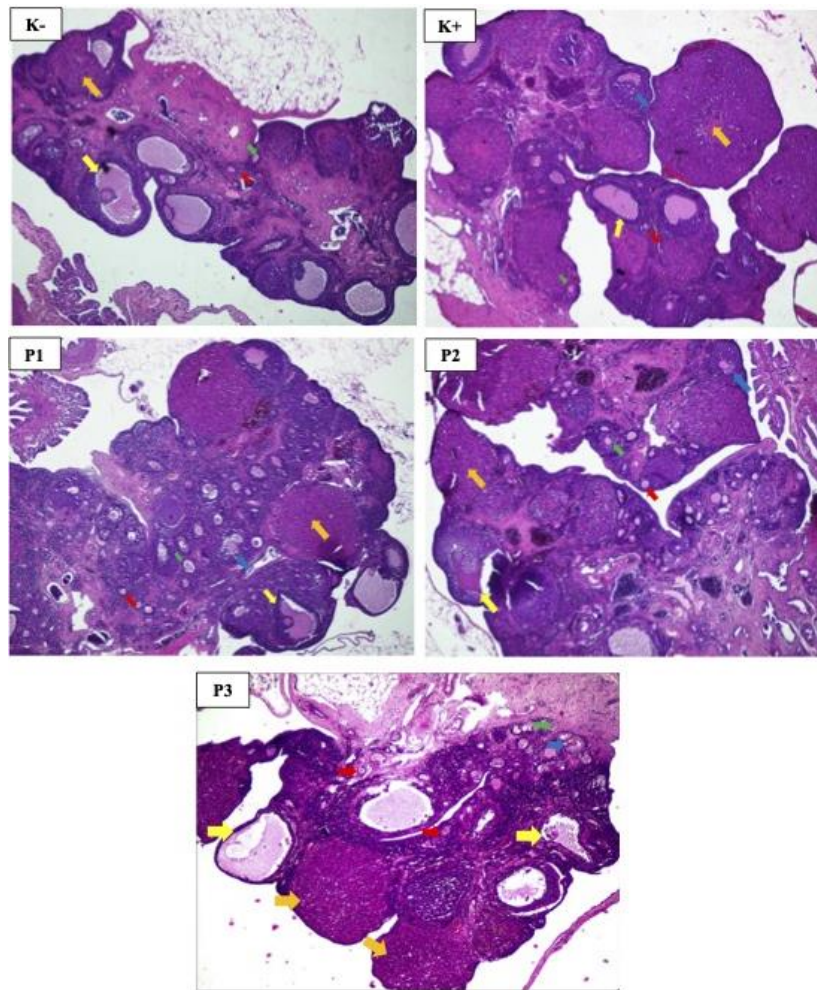
Table 5. Tingkat Folikulogenesis antar Kelompok

| K+ (I) | Kelompok (J) | | | |
|------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| | K- | P1 | P2 | P3 |
| Folikel Primer | 0,42 + 1,13 | 1,57 + 1,27 | 1,42 + 1,39 | 1,28 + 1,70 |
| Folikel Sekunder | 0,57 + 1,27 | 0,57 + 0,78 | 0,85 + 1,77 | 0,71 + 1,49 |
| Folikel Tersier | 1,57 + 1,51 | 0,29 + 2,13 | -0,57 + 0,97 | 0,86 + 1,34 |
| Folikel de Graff | 0,57 + 1,98 | -1,14 + 1,46 | 1,00 + 1,41 | 0,42 + 1,27 |
| Korpus Luteum | 3,71 + 2,81 | 0,71 + 0,95 | 1,71 + 1,79 | 3,57 + 2,22 |

Table 6. Perbedaan histopatologi ovarium antar kelompok

| K- | Group | | | |
|------------------|-------|-------|-------|-------|
| | K+ | P1 | P2 | P3 |
| Folikel Primer | 0,474 | 0,608 | 0,371 | 0,608 |
| Folikel Sekunder | 0,292 | 1,000 | 0,062 | 0,619 |
| Folikel Tersier | 0,138 | 0,523 | 0,068 | 0,776 |
| Folikel de Graff | 0,608 | 0,042 | 0,510 | 1,000 |
| Korpus Luteum | 0,295 | 0,211 | 0,538 | 0,899 |

†Fischer Exact; signifikan $p < 0,05$



Gambar 1. Gambaran folikulogenesis (K-, K+, P1, P2, P3). Panah merah = folikel primer; panah hijau = folikel sekunder; panah biru = folikel tersier; panah kuning = folikel Graaf; panah orange = korpus luteum. HE.100x