

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

*Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) atau sindroma ovarium polikistik (SPOK) merupakan kelainan endokrin dan reproduktif yang dialami oleh 5% - 13% wanita dengan usia subur di seluruh dunia (Melo *et al.*, 2015). Sekitar 90% infertilitas anovulatorik disebabkan oleh kelainan PCOS (Jin & Xie, 2018). Kelainan PCOS ditandai dengan kadar androgen yang tinggi, siklus menstruasi yang iregular dan kista-kista kecil pada salah satu atau kedua ovarium. Wanita dengan kelainan PCOS memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami kanker endometrium, kelainan kardiovaskular, dislipidemia, dan diabetes melitus-tipe 2. (Ndefo *et al.*, 2013)

Sebagian besar wanita yang mengalami PCOS, mengalami obesitas atau kelebihan berat badan. Sekitar 38-80% kejadian PCOS dialami oleh wanita dengan kelebihan berat badan (Barber *et al.*, 2019). Obesitas dapat mengakibatkan resistensi insulin dengan kompensasi hiperinsulinemia. Inflamasi sebagai penyebab terjadinya resistensi insulin lebih meningkat pada lemak visceral dibanding lemak subkutan sehingga lemak visceral lebih berperan dalam terjadinya resistensi insulin (Janochova *et al.*, 2019). Kadar insulin yang meningkat akan memperparah hiperandrogenisme dengan menstimulasi theca sel sebagai agen sintesis androgen (Tanbo *et al.*, 2018). Androgen memiliki efek peningkatan pada adipogenesis dan akumulasi lipid yang dimediasi oleh

*androgen reseptor* (AR) sehingga terjadi peningkatan pada berat lemak visceral (Pasquali & Oriolo, 2019).

Rasullullah S.A.W. sudah mengingatkan umatnya mengenai obesitas dalam hadist yang diriwayatkan oleh HR. Tarmidzi.

"Tidak ada bejana yang diisi oleh manusia yang lebih buruk dari perutnya, cukuplah baginya memakan beberapa suapan sekedar dapat menegakkan tulang punggungnya (memberikan tenaga), maka jika tidak mau, maka ia dapat memenuhi perutnya dengan sepertiga makanan, sepertiga minuman dan sepertiga lagi untuk napasnya."

Pengobatan untuk induksi ovulasi pada wanita dengan PCOS sudah ditemukan sebelumnya. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Norman Jeffcoate, Clomiphene citrate sebagai lini pertama induksi ovulasi pada pasien PCOS (Jeffcoate & Malhotra, 2014). Kendati demikian, Clomiphene citrate masih memiliki banyak efek samping. Pada berapa pasien dengan terapi Clomiphene citrate mengalami gejala mual, muntah, sensasi panas pada tubuh (*hot flashes*), meningkatnya ketegangan syaraf, nyeri payudara, menoragia, rasa lelah, sering berkemih, serta penambahan berat badan (Katzung, 2012). Pada penelitian lain, ditemukan bahwa wanita dengan PCOS yang sedang mendapatkan terapi induksi ovulasi mengalami peningkatan berat badan maksimal 2.2kg selama masa terapi (Vitek *et al.*, 2020).

Penggunaan tanaman herbal sebagai pengobatan pada PCOS banyak diteliti belakangan ini karena memiliki efek samping minimum dibandingkan dengan

obat-obatan kimia. Salah satu tanaman yang banyak diteliti adalah kunyit (*Curcuma longa*). Kandungan Curcumin pada kunyit memberikan efek antioksidan, antiinflamasi dan anticancer yang baik bagi kelenjar gonad yaitu testis dan ovarium (Mohebbati *et al.*, 2017). Efek antioksidan pada kandungan Curcumin mampu menekan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang meningkatkan penyimpanan energi di adiposit. Efek antiinflamasi pada Curcumin dapat menekan inflamasi pada lemak visceral yang mempengaruhi resistensi insulin. Kandungan Curcumin juga mampu menekan adipogenesis pada lemak visceral dengan menekan ekspresi gen adipogenik (Zhao *et al.*, 2017). Manfaat lain dari kunyit adalah penurun kolesterol, agen antitumoral, agen antimutagen, agen antimicroba dan agen antidiabetik (Karthikeyan *et al.*, 2020).

Penggunaan ekstrak Curcumin merupakan sediaan yang paling umum digunakan. Namun demikian, ekstrak Curcumin masih memiliki banyak kekurangan sehingga menjadi batasan dalam penggunaan secara klinis. Beberapa kekurangan penggunaan ekstrak Curcumin adalah kurang larut dalam air, farmakokinetik yang lambat, serta penyerapan yang lambat. Kekurangan dalam penggunaan ekstrak Curcumin dapat diatasi dengan mengubah ekstrak kunyit kedalam nanopartikel. Pada penelitian ini, ekstrak Curcumin diubah menjadi nanoparticle dengan metode *Self Nanoemulsifying drug delivery systems* (SNEDDS) sehingga sediaan ini disebut SNEDDS Ekstrak *Curcuma longa*. *Nanoparticle* memiliki ukuran 1000 kali lebih kecil dibandingkan dengan ukuran rata-rata sel tubuh manusia. Hal ini membuat *nanoparticle* lebih mudah diserap oleh sel-sel tubuh. (Karthikeyan *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020)

Melihat khasiat dari penggunaan ekstrak kunyit, maka pengaruh SNEDDS Ekstrak *Curcuma longa* pada PCOS menarik untuk diteliti. Terutama penelitian mengenai pengaruh SNEDDS Ekstrak *Curcuma longa* terhadap berat lemak visceral dan berat badan yang belum pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penggunaan SNEDDS Ekstrak *Curcuma longa* pada PCOS apakah berpengaruh terhadap peningkatan berat lemak visceral dan berat badan pada Tikus Model PCOS. Pengujian manfaat dari SNEDDS Ekstrak *Curcuma longa* diharapkan dapat menjadi solusi untuk terapi PCOS dengan memberikan efek samping yang minimum terutama pada penambahan berat lemak visceral dan berat badan.

Tanaman kunyit merupakan komoditas tanaman herbal di Indonesia. Berdasarkan data dari pada tahun 2019, Produksi tanaman kunyit di indonesia sejumlah 1.909.204 ton (Badan Pusat Statistik dan Direktorat Jendral Hortikultura). Hal ini memberikan kemudahan dalam memproduksi obat dengan bahan Curcumin.

Dalam penelitian ini digunakan tikus betina *Rattus norvegicus strain* Wistar sebagai subjek penelitian. Penelitian ini tidak dilakukan terhadap manusia karena beberapa alasan yakni masalah etik dan keterbatasan waktu dan tempat. Tikus Wistar atau disebut dengan tikus laboratorium memiliki kesamaan dengan manusia dalam sistem reproduksi, sistem saraf, penyakit (kanker dan diabetes), dan kecemasannya. Hal ini terjadi karena adanya kesamaan dalam organisasi DNA dan ekspresi gen dengan manusia (Rejeki *et al.*, 2019). Tikus Wistar betina sebelumnya diinduksi terlebih dahulu menggunakan letrozole

yang dikombinasikan dengan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa agar mengalami PCOS. (Wahyuni *et al.*, 2021).

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut, rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana pengaruh Pemberian SNEDDS Ekstrak *Curcuma longa* terhadap berat lemak visceral dan perubahan berat Badan pada Tikus Model PCOS.

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui pengaruh SNEDDS Ekstrak *Curcuma longa* terhadap berat lemak visceral dan perubahan berat badan pada Tikus Model PCOS.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Untuk mengetahui pengaruh SNEDDS Ekstrak *Curcuma longa* terhadap berat lemak visceral pada tikus model PCOS setelah diberi SNEDDS Ekstrak *Curcuma longa*.
- b. Untuk mengetahui pengaruh SNEDDS Ekstrak *Curcuma longa* terhadap perubahan berat badan pada tikus model PCOS setelah diberi SNEDDS Ekstrak *Curcuma longa*.

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Bagi Kedokteran**

Sebagai salah satu sumber informasi mengenai agen terapi untuk kelainan *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) serta pengaruhnya terhadap berat lemak visceral dan perubahan berat badan.

### **2. Manfaat Bagi Masyarakat**

Sebagai informasi kepada masyarakat mengenai kelainan PCOS , pengaruhnya dan cara mengatasinya. Apabila khasiat pada nanoCurcumin terbukti dalam penelitian ini maka dapat meningkatkan ekonomi dari petani dengan menjaul hasil tani tanaman kunyit.

### **3. Manfaat Bagi Peneliti**

Penelitian ini dapat menambah wawasan, mengembangkan dan memaksimalkan potensi tanaman biofarmaka di indonesia sebagai agen terapi.

## E. Keaslian Penelitian

**Tabel 1.** Keaslian Penelitian

<b>Judul , Penulis, dan Tahun Penelitian</b>	<b>Variabel &amp; Hasil</b>	<b>Jenis Penelitian</b>	<b>Perbedaan</b>	<b>Persamaan</b>
NanoCurcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients (Valizadeh <i>et al.</i> , 2019)	Variabel terikat : Ekspresi mRNA dan Sekresi sitokin proinflamasi pada darah pasien covid 19 Variabel bebas: Pemberian <i>Nanocurcumin</i> Hasil : Pemberian NanoCurcumin menurunkan sitokin proinflamasi	Randomized Case Control	Metode penelitian dan variabel terikat	Variabel bebas
NanoCurcumin alleviates insulin resistance and pancreatic deficits in polycystic ovary syndrome rat (Abuelezz <i>et al.</i> , 2020)	Variabel terikat: Kadar hormon sex, GD, profil lipid, penanda stress oksidatif Variabel bebas: Nanocurcumin 50,100,200 mg/BB Hasil : Nanocurcumin menormalkan kadar hormon sex dan menurunkan GDP. Penanda stress oksidatif	Posttest Only Design	Variabel terikat	Variabel bebas, dosis pemberian dan metode penelitian
Green tea aqueous extract reduces visceral fat and decreases protein availability in rats fed with a high-fat diet (Bajerskaa <i>et al.</i> , 2011)	Variabel terikat: Berat lemak visceral, berat badan, profil lipid, dan pencernaan protein dan lemak Variabel bebas: Ekstrak teh hijau dosis 1.1% dan 2.0 % Hasil: ekstrak teh hijau pada kelompok perlakuan dengan dosis tinggi (2%) menurunkan berat badan, dan berat lemak visceral. Namun. Pencernaan protein mengalami penurunan.	Posttest Only Design	Variabel bebas	Variabel terikat dan efek bahan alami terhadap berat lemak visceral