

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) adalah gangguan endokrin dengan tanda hiperandrogenisme, menstruasi yang tidak teratur, dan polikistik ovarium (Sirmans & Pate, 2013). PCOS masih menjadi masalah kesehatan reproduksi secara global. Penyakit ini adalah salah satu gangguan endokrin heterogen yang mempengaruhi 5% -10% wanita dalam usia reproduksi (Kort, 2014).

Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019, pasangan infertil baru tiap tahun meningkat. Secara global, populasi infertilitas sekitar 50-80 juta pasangan atau sekitar 1 dari 7 pasangan (Arsyad & Nurhayati, 2017). Infertilitas yang terjadi pada wanita umumnya karena gangguan ovulasi, salah satu penyebabnya ialah PCOS. Suatu penelitian menyebutkan bahwa hampir 72% wanita penderita PCOS mengalami infertilitas (Joham *et al.*, 2015).

Manifestasi klinis PCOS di antaranya menstruasi yang jarang atau tidak pernah, obesitas perut, akantosis nigrikans, dan tanda kelebihan androgen (hiperandrogenisme) meliputi jerawat dan resistensi insulin. Resistensi insulin serta hiperandrogenisme pada PCOS terlibat dalam disfungsi sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium, yang menyebabkan anovulasi dan ketidakteraturan menstruasi (Kort, 2014).

Etiologi PCOS tidak diketahui dengan jelas, tetapi faktor yang berkontribusi yaitu ketidakseimbangan lipid, stres oksidatif, resistensi insulin, dan genetika (Reddy *et al.*, 2016). Selain itu, PCOS sering beriringan dengan kelainan metabolik seperti resistensi insulin serta obesitas. Keduanya merupakan predisposisi pasien PCOS dengan diabetes mellitus tipe 2 (T2DM) dan penyakit kardiovaskular (Rudnicka *et al.*, 2021).

Obesitas tipe viseral sangat umum terjadi pada PCOS dengan prevalensi antara 38-88%. Telah disampaikan bahwa androgen merangsang diferensiasi pra-adiposit menjadi adiposit, terutama daerah perut yang berakhir menjadi obesitas tipe viseral (Rudnicka *et al.*, 2021). Maka dari itu, hiperandrogenisme pada PCOS menyebabkan tingginya viseral adiposit. Selain itu, keadaan hiperandrogenisme pada PCOS juga berhubungan dengan hiperglikemi. Tingginya viseral adiposit dan hiperglikemi meningkatkan stress oksidatif yang ditandai dengan peningkatan level *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS menyebabkan terjadinya aktivasi faktor transkripsi *proinflammatory Nuclear Factor kappa Beta* (NFkB) yang selanjutnya meningkatkan kadar *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α), Interleukin 6 (IL-6), dan C-Reaktif Protein (CRP) (Escobar-Morreale *et al.*, 2011; González *et al.*, 2006).

Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) adalah sitokin proinflamasi utama dan diekspresikan terutama dalam monosit, makrofag, dan jaringan adiposa (Pawelczak *et al.*, 2014). TNF- α mempengaruhi mekanisme PCOS melalui proliferasi folikular sel teka (Mohammadi *et al.*, 2017). TNF- α juga berperan

pada patogenesis resistensi insulin. TNF- α menurunkan ekspresi Glukosa Transporter Tipe 4 (GLUT4) yang diperlukan untuk transportasi seluler glukosa. Penurunan ekspresi GLUT-4 akan menyebabkan glukosa darah tidak dapat masuk ke sel sehingga kadar gula darah akan meningkat (Rahmawati, 2014).

Agen sensitisasi insulin, seperti metformin digunakan untuk mengobati PCOS. Agen tersebut telah terbukti secara signifikan mengurangi resistensi insulin dan kadar androgen serta beberapa penanda inflamasi pada PCOS (Morley *et al.*, 2017). Akan tetapi, seiring dengan perkembangan zaman pengobatan herbal sedikit demi sedikit mulai dicari dan dijadikan solusi. Salah satu produk yang telah diteliti menurunkan kadar TNF- α pada PCOS adalah kurkumin. Selain kurkumin, terdapat produk herbal dengan berbagai khasiat yang dinamakan propolis. Propolis adalah produk sarang resin alami yang dikumpulkan lebah madu (*Apis mellifera L.*) dari berbagai sumber tanaman. Lalu, lebah mencampurnya dengan enzim kelenjar ludah dan lilin mereka, kemudian menggunakannya untuk menutup lubang di sarang lebah mereka (Zakerkish *et al.*, 2019).

Propolis adalah pengobatan tradisional di seluruh dunia dari setidaknya 300 tahun SM, karena sifat biologis dan antioksidannya yang khas. Lebih dari 300 zat aktif telah ditemukan dalam propolis. Secara umum sebagian besar merupakan campuran fenol (misalnya, flavonoid, polifenol, dan senyawa aromatik), terpen, asam amino, vitamin, gula, dan elemen (Zakerkish *et al.*, 2019).

Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) adalah senyawa alami polifenol (C₁₇H₁₆O₄) yang ditemukan di propolis. CAPE membentuk hampir 50% dari total komposisi propolis. CAPE memiliki efek sebagai antiviral, antikanker, imonomodulator, antioksidan, dan antiinflamasi dengan menghambat aktivasi NFκB melalui mekanisme penghambatan produksi ROS (Jia *et al.*, 2019; Putri, 2014). Penghambatan aktivasi NFκB dengan propolis menyebabkan turunnya sitokin proinflamasi yaitu TNF-α dan berakhir pada penurunan kadar glukosa darah melalui peningkatan ekspresi GLUT-4.

Allah SWT berfirman dalam QS. An-Nahl ayat 68-69 :

وَأَوْحَىٰ رَبُّكَ إِلَى النَّحْلِ أَنِ اتَّخِذِي مِنَ الْجِبَالِ بُيُوتًا وَمِنَ الشَّجَرِ وَمِمَّا يَعْرِشُونَ

“Dan Tuhanmu mewahyukan kepada lebah : Buatlah sarang-sarang di bukit-bukit, di pohon-pohon kayu, dan di tempat-tempat yang dibikin manusia. Kemudian makanlah dari tiap-tiap (macam) buah-buahan dan tempuhlah jalan Tuhanmu yang telah dimudahkan (bagimu).”

ثُمَّ كُلِي مِن كُلِّ الثَّمَرَاتِ فَاسْلُكِي سُبُلَ رَبِّكِ ذُلُلًا يَخْرُجُ مِنْ بُطُونِهَا شَرَابٌ مُّخْتَلِفٌ أَلْوَانُهُ فِيهِ شِفَاءٌ لِلنَّاسِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ

“Dari perut lebah itu ke luar minuman (madu) yang bermacam-macam warnanya, di dalamnya terdapat obat yang menyembuhkan bagi manusia. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Tuhan) bagi orang-orang yang memikirkan.”

Dalam firman di atas, disampaikan tanda kebesaran Allah yakni khasiat yang luar biasa dari hasil keluaran perut lebah sebagai obat untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit. Salah satu contoh olahannya adalah propolis, yang mana kandungan di dalamnya terdapat campuran enzim kelenjar

ludah dan beeswax atau lilin lebah yang berasal dari perut bagian bawah lebah. Olahan propolis inilah yang diteliti untuk mengetahui pengaruhnya terhadap kadar TNF- α dan glukosa darah pada tikus model PCOS.

Penelitian mengenai pengaruh propolis terhadap kadar TNF- α dan glukosa darah pada tikus model PCOS belum pernah dilakukan. Maka dari itu, peneliti bertujuan melakukan penelitian guna mengetahui apakah ada pengaruh propolis terhadap TNF- α dan glukosa darah pada tikus model PCOS.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah ada pengaruh propolis terhadap kadar TNF- α pada tikus model PCOS?
2. Apakah ada pengaruh dosis propolis terhadap kadar TNF- α pada tikus model PCOS?
3. Apakah ada pengaruh propolis terhadap kadar glukosa darah pada tikus model PCOS?
4. Apakah ada pengaruh dosis propolis terhadap kadar glukosa darah pada tikus model PCOS?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui adanya pengaruh propolis terhadap kadar TNF- α dan glukosa darah pada tikus model PCOS.

2. Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui pengaruh propolis terhadap kadar serum TNF- α pada tikus model PCOS.
- b. Untuk mengetahui pengaruh dosis propolis terhadap kadar serum TNF- α pada tikus model PCOS.
- c. Untuk mengetahui pengaruh dosis propolis terhadap kadar glukosa darah pada tikus model PCOS.

D. Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti

Hasil penelitian ini diharapkan akan meningkatkan pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai pengaruh propolis terhadap kadar TNF- α dan glukosa darah pada tikus model PCOS.

2. Bagi Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dan sebagai referensi alternatif terapi tambahan pada pasien PCOS.

3. Bagi Penelitian Selanjutnya

Hasil penelitian ini diharapkan bisa menjadi sumber literatur bagi penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan pengaruh propolis terhadap kadar TNF- α dan glukosa darah pada tikus model PCOS.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	Nama	Jurnal Tahun	Judul	Hasil	Penelitian Terdahulu	Penelitian Ini
1.	Jamal Hallajzadeh <i>et al.</i>	<i>Journal of Diabetes & Metabolic</i>	<i>Effects of Propolis Supplementation</i>	Propolis menurunkan serum GDP,	PERBEDAAN Variabel dependen :	Variabel dependen :

	<i>Disorders. 2021</i>	<i>on Glycemic Status, Lipid Profiles, Inflammation and Oxidative Stress, Liver Enzymes, and Body Weight</i>	insulin, HbA1C dan juga menurunkan TNF- α , AST, IL-6, CRP dan ALT, tetapi tidak mengubah HOMA-IR, stres oksidatif biomarker (MDA, TAC), profil lipid (TG, HDL-C, LDL C, TC) , dan parameter berat (berat, BMI)	Status glikemik, profil lipid, peradangan dan stres oksidatif, enzim hati, dan berat badan Sampel penelitian manusia Metode penelitian : <i>Randomized controlled clinical trials</i>	Kadar TNF- α dan glukosa darah pada tikus model PCOS Sampel penelitian hewan (tikus betina <i>Rattus norvegicus</i> strain Wistar) Metode penelitian : Eksperimental Laboratorium	
				PERSAMAAN Variabel independen : Propolis	Variabel independen : Propolis	
2.	Zhu Ying et al.	<i>Frontiers in Endocrinology. 2020</i>	<i>Guizhi Fuling Wan, Chinese Herbal Medicine, Ameliorates Insulin Sensitivity in PCOS Model Rats with Insulin Resistance via Remodeling Intestinal Homeostatis</i>	Guizhi Fuling Wan dapat mengatur struktur mikrobioma usus dan efek regulasi ini Guizhi Fuling Wan adalah dasar untuk mengurangi peradangan yaitu menurunkan kadar TNF- α , IL-6, dan hsCRP serta memperbaiki resistensi insulin pada PCOS.	PERBEDAAN Variabel independent : Guizhi Fuling Wan Variabel dependen : Resistensi insulin pada tikus model PCOS Sampel : Tikus sprague dawley betina PERSAMAAN Metode penelitian :	Variabel independent : Propolis Variabel dependen : TNF- α dan glukosa darah pada tikus model PCOS Sampel : Tikus wistar betina Metode penelitian :

				Eksperimental Laboratorium	Eksperimental Laboratorium	
				Analisis Data : <i>One Way Anova</i>	Analisis Data : <i>One Way Anova</i>	
3.	Mehrnoosh Zakerkish et al.	<i>Scientific Report. 2019</i>	<i>The Effect of Iranian Propolis on Glucose Metabolism, Lipid Profile, Insulin Resistance, Renal Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus</i>	Propolis Iran mengurangi glukosa post prandial, kadar insulin serum, resistensi insulin, dan sitokin. Selain itu, propolis Iran mencegah disfungsi hati dan ginjal serta meningkatkan konsentrasi HDL-C pada pasien Diabetes Melitus tipe 2	PERBEDAAN Propolis berasal dari Iran Sampel penelitian manusia Menilai kadar HbA1c, GDP 2JPP, insulin, HOMA-IR, HOMA- β , protein C-reaktif sensitive tinggi, TNF- α , ALT, AST, nitrogen, urea, dan HDL- C Variabel dependen : <i>Glucose Metabolism, Lipid Profile, Insulin Resistance, Renal Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus</i>	Propolis berasal dari Indonesia Sampel penelitian hewan (tikus betina <i>Rattus norvegicus strain Wistar</i>) Menilai kadar TNF- α dan glukosa darah Variabel dependen : Kadar TNF- α dan glukosa darah pada tikus model <i>Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)</i>

				Metode penelitian : <i>Randomized Controlled Trial double-blind study</i>	Metode penelitian : Eksperimental Laboratorium	
				PERSAMAAN Variabel independen : Propolis	Variabel independen : Propolis	
4.	Shima Mohammadi et al.	<i>Journal of Reproduction & Infertility.</i> 2017	<i>The Effect of Curcumin on TNF-α, IL-6 and CRP Expression in a Model of Polycystic Ovary Syndrome as an Inflammation State</i>	Kurkumin dapat menghambat TNF- α dan IL-6, dengan mengurangi selubung folikel, meningkatkan ovulasi dan korpus luteum, akan meningkatkan fitur histologis ovarium polikistik dan mendorongnya ke arah ovarium aktif serta sehat	PERBEDAAN Variabel independent : Kurkumin Menilai kadar TNF- α , IL-6, dan CRP PERSAMAAN Variabel dependen : TNF- α pada tikus model PCOS Sample : Tikus wistar betina Metode penelitian : Eksperimental Laboratorium Analisis Data : <i>One Way Anova</i>	Variabel independent : Propolis Menilai kadar TNF- α dan glukosa darah Variabel dependen : TNF- α pada tikus model PCOS Sample : Tikus wistar betina Metode penelitian : Eksperimental Laboratorium Analisis Data : <i>One Way Anova</i>