



Diterbitkan Oleh :
Politeknik Kesehatan
Kemenkes Semarang

POTENSI RUMPUT KEBAR

TANAMAN OBAT SEBAGAI BOOSTER
FUNGSI REPRODUKSI PADA SINDROM
OVARIUM POLIKISTIK DAN
RESISTENSI INSULIN

Noviyati Rahardjo Putri, S.SiT. M. Tr. Keb
Dr. dr. Syarif Thaufik Hidayat, M. Si, Med, Sp. OG (K)
Dr. Melyana Nurul Widyawati, S.SiT, M.Kes

Potensi Rumput Kebar
Tanaman Obat Sebagai *Booster*
Fungsi Reproduksi Pada Sindrom Ovarium Polikistik dan
Resistensi Insulin

Penulis :

Noviyati Rahardjo Putri, S.SiT. M. Tr. Keb
Dr. dr. Syarief Thaufik Hidayat, M. Si, Med, Sp. OG (K)
Dr. Melyana Nurul Widyawati, S.SiT, M.Kes

Editor:

Nur Fauzan Ahmad, SS, MA.

Penerbit :

Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang

Undang-Undang Nomor 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Lingkup Hak Cipta

Pasal 1

Hak Cipta adalah hak eksklusif pencipta yang timbul secara otomatis berdasarkan prinsip deklaratif setelah suatu ciptaan diwujudkan dalam bentuk nyata tanpa mengurangi pembatasan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan.

Ketentuan Pidana

Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
3. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
4. Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Penting Diketahui!

Pembajakan Buku adalah Kriminal!

Anda jangan menggunakan buku bajakan, demi menghargai jerih payah para pengarang yang notabene adalah para guru.

Potensi Rumput Kebar

Tanaman Obat Sebagai Booster Fungsi Reproduksi Pada Sindrom
Ovarium Polikistik dan Resistensi Insulin

Tim Penulis :

Noviyati Rahardjo Putri, S.SiT. M. Tr. Keb

Dr. dr. Syarief Thaufik Hidayat, M. Si, Med, Sp. OG (K)

Dr. Melyana Nurul Widyawati, S.SiT, M.Kes

Editor:

Nur Fauzan Ahmad, SS, MA.

Edisi I, Cetakan Pertama 2019

Diterbitkan Oleh :

Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang

Telp. 0247477208

perpustakaanpoltekkessmg@yahoo.com

Jl. Tirto Agung, Pedalangan, Kec. Banyumanik, Kota Semarang, Jawa
Tengah 50268

ISBN : 9786234730096

Hak cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip, memperbanyak dan menterjemahkan sebagian atau
seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan monograf dengan judul “Potensi Rumput Kebar Tanaman Obat Sebagai *Booster* Fungsi Reproduksi”. Tak lupa shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan Nabi Muhammad SAW, kepada para keluarga, sahabat, serta umatnya, Aamiin.

Penulisan ini didasari oleh rasa tanggung jawab dan semangat penulis untuk turut serta dalam pemanfaatan kembali tanaman obat yang ada di Indonesia menjadi terapi alternatif dan komplementer berdasarkan pengujian pra klinis dan klinis khususnya untuk terapi Sindrom Ovarium Polistik (SOPK) Buku ini merupakan intisari hasil penelitian tesis selama penulis menempuh pendidikan Magister Terapan Kebidanan di program Pascasarjana Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang. Penulis berharap buku ini dapat dijadikan salah satu referensi pendukung dalam penelitian terkait dengan kearifan lokal, sehingga potensinya bisa dapat ditingkatkan berdasarkan metode penelitian.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa penghargaan setinggi tingginya kepada pihak yang telah membantu terselesaikannya penulisan buku ini. Atas bantuan yang telah diberikan, mudah-mudahan Allah SWT membalasnya dengan kebaikan yang berlipat ganda. Dalam penulisan buku ini tentu masih terdapat banyak kekurangan, oleh karena itu, kritik dan saran konstruktif sangat penulis harapkan untuk kebaikan di masa yang akan datang. Mudah-mudahan penulisan buku ini menjadi hal yang bermanfaat khususnya bagi penulis

Semarang, Agustus 2020

DAFTAR ISI

Halaman depan	i
Kata Pengantar	ii
Daftar Isi	iii
Bagian I Pendahuluan	1
Bagian II Sindrom Ovarium Polikistik	
1.Sindrom Ovarium Polikistik	4
2.Resistensi Insulin	13
Bagian III Karakteristik Hewan Uji	
1.Gambaran Umum Tikus	19
2.Siklus Reproduksi	19
3.Folikulogenesis pada Tikus.....	21
4.Hormon Reproduksi	22
Bagian IV Rumput Kebar	
1.Taksonomi	25
2.Komposisi Kandungan Rumput Kebar	256
Bagian V Hasil Riset dan Pembahasan	
1.Kerangka Teori	29
2.Alur Penelitian	30
3.Pembuatan Model SOPK pada Hewan Uji.....	30
4.Pembuatan Ekstrak Rumput Kebar	32
5.Penentuan Dosis	33
6.Hasil Penelitian dan Pembahasan.....	34
Bagian V Kesimpulan.....	44
Referensi	45



PENDAHULUAN

Ketidaksuburan telah menjadi suatu masalah global.¹ Pada tahun 2010 estimasi perempuan dengan diagnosa infertil mencapai 2,2% dari seluruh populasi wanita usia subur.² Salah satu faktor yang menyebabkan ketidaksuburan pada wanita usia subur adalah sindrom ovarium polikistik (SOPK).³⁻⁷

Sindrom ovarium polikistik merupakan suatu keadaan terganggunya siklus hipotalamus, hipofisis dan ovarium. Prevalensi SOPK sebesar 15-20% pada masyarakat Eropa, Australia sebesar 17,8%,⁴ China sebesar 5,6%,⁶ sedangkan di Indonesia mencapai 4,5% pada wanita usia subur.⁸ Prevalensi sindrom tersebut mengalami kecenderungan meningkat mencapai 8 - 10%, karena adanya peningkatan resistensi insulin akibat gaya hidup.⁴

Patofisiologi SOPK masih belum diketahui, namun keadaan ini dikaitkan dengan resistensi insulin (RI) dan hiperandrogen. Hubungan kausalitas antara resistensi insulin dan hiperandrogen juga masih belum dapat dipastikan secara jelas. Resistensi insulin yang merupakan kondisi penurunan kemampuan insulin untuk mengambil dan menggunakan glukosa dalam darah yang dapat menekan Sex Hormone Binding Globulin (SHGB) pada hati sehingga menyebabkan hiperandrogen.^{9,10} Di sisi lain, kondisi hiperandrogen memfasilitasi proses lipolisis dan pemecahan lemak abdomen sehingga dapat meningkatkan asam lemak bebas dalam darah dan menstimulasi terjadinya resistensi insulin.^{11,12} Prevalensi resistensi insulin pada SOPK mencapai 24,3% sampai dengan 33,3%.^{13,14}

Keadaan hiperandrogen akibat produksi SHGB yang rendah menyebabkan produksi *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) tertekan, sehingga menyebabkan anovulasi atau *follicular maturation arrest*.⁹ Selain itu salah satu tanda klinis SOPK lainnya adalah peningkatan kadar *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Gonadotropin - Releasing Hormone* (GnRH).⁹ Pada awal masa pembuahan, perbandingan antara FSH dan LH seimbang, namun beberapa wanita dengan SOPK mengalami peningkatan ratio antara LH dan FSH mencapai 3 : 1.15. Ketidakseimbangan hormon tersebut menyebabkan gangguan menstruasi, adanya gejala klinis hiperandrogen dan infertilitas.^{4,6,16} Diperkirakan 70 - 80% wanita dengan SOPK mengalami anovulasi atau oligoovulasi.¹⁷

Beberapa terapi medis yang digunakan untuk pasangan yang menginginkan kehamilan antara lain terapi induksi ovulasi seperti *letrozole*, *clomiphene citrate* dan *insulin sensitizing* seperti metformin. Penggunaan terapi tersebut bertujuan untuk meningkatkan sekresi FSH sehingga bisa menyebabkan kematangan folikel dan menekan resistensi insulin sehingga mengurangi efek hiperandrogen.⁵ Namun beberapa penelitian melaporkan adanya efek samping untuk konsumsi terapi ini. Beberapa efek samping tersebut antara lain gangguan pencernaan ringan, mual, diare, *hot flashes*, sakit kepala dan sakit punggung serta peningkatan resiko sindrom hiperstimulasi ovarium.¹⁸⁻²⁰

Salah satu alternatif dalam penanganan SOPK adalah terapi herbal. Terapi herbal terbukti dapat menanggulangi anovulasi, mengurangi beban psikologis dan keuangan pada pasangan infertil serta mengurangi efek samping penggunaan terapi medis.^{21,22}

Rumput kebar (*Biophytum petersianum* Klotzsch) merupakan salah satu terapi herbal yang secara empiris digunakan sebagai penyubur. Tanaman ini mempunyai nama lokal "banondit" yang artinya banyak anak.²³

Rumput kebar merupakan jenis tanaman perdu yang menyebar di Afrika dan Asia Tenggara termasuk sejumlah pulau di Indonesia. Rumput kebar di Indonesia banyak terdapat di Distrik Kebar, Manokwari, Propinsi Papua Barat. Rumput Kebar memiliki dua jenis protein dengan Berat Molekul (BM) hampir sama dengan BM *Hormone Pregnant Mare Serum Gonadotrophin* (PMSG). *Hormone Pregnant Mare Serum Gonadotrophin* mengandung FSH dan LH alami. Rumput kebar juga mengandung antioksidan yang cukup tinggi misal flavonoid, vitamin A dan vitamin E serta saponin. Selain itu juga terkandung asam amino yang mendukung proses metabolisme tubuh.²⁴⁻²⁸

Berdasarkan penelitian pra klinik pemberian rumput kebar dapat meningkatkan berat testis, morfologi dan viabilitas spermatozoa pada tikus jantan.^{24,29,30} Pada mencit betina pemberian ekstrak rumput kebar juga bisa mempersingkat siklus estrus, memperpanjang fase estrus (subur), meningkatkan hipervaskularisasi ovarium dan uterus serta mampu meningkatkan jumlah anak yang dikandung.³¹ Kandungan flavonoid, vitamin A dan E yang bertindak sebagai antioksidan terbukti dapat menangkal radikal bebas.²⁷ Sehingga diharapkan mampu membantu mengembalikan fungsi insulin secara alami. Sedangkan saponin dalam rumput kebar merupakan bahan dasar untuk sintesa steroid hormon yang dapat memperbaiki siklus menstruasi wanita.³¹



SINDROM OVARIUM POLIKISTIK

1 Sindrom Ovarium Polikistik

a. Prevalensi

Ketidaksuburan telah menjadi suatu masalah global.¹ Pada tahun 2010 estimasi perempuan dengan diagnosa infertil mencapai 2,2% dari seluruh populasi wanita usia subur.² Salah satu faktor yang menyebabkan ketidaksuburan pada wanita usia subur adalah sindrom ovarium polikistik (SOPK).³⁷

Sindrom ovarium polikistik merupakan suatu keadaan terganggunya siklus hipotalamus, hipofisis dan ovarium. Prevalensi SOPK sebesar 15-20% pada masyarakat Eropa, Australia sebesar 17,8%,⁴ China sebesar 5,6%,⁶ sedangkan di Indonesia mencapai 4,5% pada wanita usia subur.⁸ Prevalensi sindrom tersebut mengalami kecenderungan meningkat mencapai 8 - 10%, karena adanya peningkatan resistensi insulin akibat gaya hidup.⁴

Patofisiologi SOPK masih belum diketahui, namun keadaan ini dikaitkan dengan resistensi insulin (RI) dan hiperandrogen. Hubungan kausalitas antara resistensi insulin dan hiperandrogen juga masih belum dapat dipastikan secara jelas. Resistensi insulin yang merupakan kondisi penurunan kemampuan insulin untuk mengambil dan menggunakan glukosa dalam darah yang dapat menekan Sex Hormone Binding Globulin (SHGB) pada hati sehingga menyebabkan hiperandrogen.^{9,10} Di sisi lain, kondisi hiperandrogen memfasilitasi proses lipolisis dan pemecahan lemak abdomen sehingga dapat

meningkatkan asam lemak bebas dalam darah dan menstimulasi terjadinya resistensi insulin.^{11,12} Prevalensi resistensi insulin pada SOPK mencapai 24,3% sampai dengan 33,3%.^{13,14}

Prevalensi SOPK berdasarkan beberapa studi literasi antara lain; sebesar 15-20% pada masyarakat Eropa, Australia sebesar 17,8%,⁴ China sebesar 5,6%,⁵ sedangkan di Indonesia mencapai 4,5% pada wanita usia subur.⁸ Masih beragamnya prevalensi SOPK dari berbagai jurnal penelitian, dikarenakan penentuan diagnosa sindrom tersebut terdapat berbagai versi.³⁵ Tiga kriteria yang digunakan untuk menentukan diagnosa sindrom tersebut antara lain NIH 1990 (*National Institutes of Health*), kriteria Rotterdam 2003 dan AE-PCOS Society (*Androgen Excess and PCOS Society*). Namun kriteria yang umum digunakan adalah kriteria Rotterdam 2003 karena kriteria tersebut mempunyai lingkup lebih luas. Perkembangan penelitian mulai mengusulkan serum AMH (*Anti Mullerian Hormone*) dalam tubuh sebagai indikasi SOPK. Serum AMH merupakan serum yang disintesis oleh folikel antral yang paling banyak ditemukan pada pasien dengan SOPK.³⁶

b. Etiologi

Pada tahun 1935, peneliti yang bernama Stein dan Leventhal memperkenalkan SOPK dengan gambaran sekelompok wanita yang mengalami gangguan menstruasi, hirsutisme dan perbesaran ovarium dengan gambaran folikel kecil. Penemuan yang tercatat dalam dokumentasi ilmiah tersebut membuat kedua ilmuwan tersebut dikenal sebagai ilmuwan yang pertama kali melakukan penelitian tentang SOPK. Namun beberapa literasi mencatat pada tahun 1721, seorang ilmuwan Italia yang bernama Vallisneri menggambarkan seorang wanita yang telah menikah namun tidak subur dengan gambaran ovarium mengkilap berwarna putih dan berukuran sebesar telur merpati.³⁷

Sindrom ovarium polikistik (SOPK) merupakan gangguan reproduksi yang paling umum pada wanita usia subur.^{5,38} SOPK merupakan suatu kumpulan gejala yang diakibatkan oleh gangguan sistem endokrin dan gangguan metabolisme yang terjadi pada wanita serta berdampak pada kesehatan jangka pendek dan jangka panjang.

Penyebab sebenarnya SOPK hingga saat ini belum diketahui pasti. Sindrom ini merupakan suatu keadaan terganggunya siklus hipotalamus, hipofise dan ovarium.^{5,38} Siklus ovarium normal antara lain hipotalamus memproduksi GnRH, GnRH merangsang hipofisis anterior untuk melepaskan FSH. Adanya FSH akan merangsang perkembangan folikel ovarium, beberapa folikel berkembang mulai mengeluarkan estradiol (E2), dibawah pengaruh FSH, selanjutnya folikel *de graaf* dominan akan muncul di ovarium.³⁹

Folikel berkembang dikelilingi sel - sel granulosa yang kemudian dikelilingi oleh sel - sel teka. Folikel terus tumbuh memproduksi estradiol yang terbentuk dari androgen. Androgen disekresikan oleh sel - sel teka yang berada di sekitar folikel, dikonversikan ke estradiol oleh enzim aromatase yang merupakan produksi sel - sel granulosa. Folikel ketika siap ovulasi, akan terjadi lonjakan LH dari kelenjar *hipofise anterior* yang mendorong folikel melepaskan oosit atau sel telur. *Post* ovulasi, folikel membentuk korpus luteum dan terus mengeluarkan estradiol dan sejumlah progesteron dalam jumlah yang besar untuk mendukung fertilisasi oosit yang akan terjadi di endometrium, apabila tidak terjadi pembuahan maka korpus luteum akan meluruh dalam waktu 14 hari sehingga menyebabkan estrogen dan progesteron turun dan lapisan endometrium rusak/ mengalami deskuamasi dan terjadi menstruasi.³⁹

Wanita dengan SOPK mempunyai kecenderungan produksi GnRH yang terus menerus, yang mungkin terjadi karena kelainan intrinsik dalam hipotalamus. Peningkatan GnRH mendorong produksi LH berlebih oleh kelenjar hipofisis anterior dan menekan FSH. Peningkatan LH berlebih menyebabkan sel - sel teka memproduksi androgen dalam jumlah besar sehingga menghambat perkembangan folikel ovarium dan menghasilkan tanda klinis dan gejala SOPK yaitu kadar androgen berlebih, seperti hirsutisme, jerawat dan gangguan haid. Beberapa wanita dengan SOPK mengalami peningkatan LH 3 kali lipat dibandingkan wanita normal pada awal folikulogenesis.¹⁵ Gangguan pertumbuhan folikel oleh androgen menyebabkan tidak adanya folikel dominan dan hanya tampak folikel kecil - kecil dan tidak berkembang apabila dilakukan pemeriksaan *ultra sono grafi* (USG) transvaginal (kalung mutiara pada pinggir ovarium).^{38,39}

Wanita dengan SOPK dominan mengalami resistensi insulin. Penelitian terakhir tentang sindrom ovarium polikistik mengungkap adanya hubungan antara hiperinsulinemia dengan peningkatan kadar testosteron plasma.³⁹ Pengeluaran insulin memicu sekresi testosteron dari ovarium dan menghambat sekresi SHBG dari hati. Pada sebagian wanita dengan SPOK dan anovulatorik, ditemukan peningkatan kadar insulin dalam darah. Namun, perlu diketahui bahwa SOPK bukan hanya disebabkan oleh kadar insulin yang tinggi. Para wanita gemuk, anovulasi serta kadar insulin yang tinggi merupakan faktor risiko terkena penyakit jantung koroner. Hiperinsulinemia berkaitan cukup erat dengan kadar lipid abnormal dan peningkatan tekanan darah. Kegemukan dan siklus haid yang anovulatorik merupakan faktor risiko terjadinya hiperplasia endometrium yang dapat berubah menjadi keganasan dan resiko terkena kanker payudara juga meningkat.⁴⁰

Jumlah folikel primer, sekunder, dan antral kecil pada ovarium polikistik adalah 2-6 kali lebih banyak dibandingkan ovarium normal. Mekanisme yang mendasari hal ini belum sepenuhnya diketahui, tetapi tampaknya berhubungan dengan gangguan *signaling* androgen. Pada beberapa penelitian dilaporkan adanya korelasi positif antara jumlah folikel dengan kadar testosterone dan androstenedion serum. Penyuntikan dihidrotestosteron pada monyet juga menghasilkan morfologi serupa SOPK yaitu peningkatan volume ovarium dan jumlah folikel.⁴¹

Folikel yang berlebih pada SOPK berhenti berkembang ketika diameternya kurang dari 10 mm yaitu pada tahap sebelum munculnya folikel dominan. Berhentinya perkembangan folikel (*follicular arrest*) ini berhubungan dengan stimulasi insulin yang berlebih, LH yang meningkat dan lingkungan hiperandrogen yang menyebabkan tingginya konsentrasi *cyclic Adenosine Monophosphate* (cAMP) di dalam sel granulosa. Kadar cAMP intraseluler yang tinggi akan menghasilkan diferensiasi terminal sel granulosa sebelum waktunya. Diferensiasi prematur ini menyebabkan sel granulosa bereaksi terhadap stimulasi LH untuk mensekresikan estrogen dan progesteron ketika ukuran folikel ≤ 8 mm.⁴¹

2) Produksi androgen yang berlebih oleh ovarium, kelenjar adrenal atau keduanya, akan menyebabkan aromatisasi androgen menjadi estrogen juga meningkat. Karena estrogen meningkat maka akan mengganggu pulsasi GnRH sehingga pulsasi yang dihasilkan akan meningkatkan kadar LH. Kadar LH yang tinggi menyebabkan produksi androgen meningkat.

3) Obesitas dapat menyebabkan hiperinsulin yang kronis atau

resistensi insulin. Hiperinsulin menstimulasi sel teka ovarium secara berlebihan untuk memproduksi androgen. Stimulasi tersebut menghambat produksi SHBG sehingga androgen bebas akan meningkat. Di perifer, androgen diaromatisasi menjadi estrogen sehingga dengan estrogen yang tinggi dapat menyebabkan kelainan pulsasi LH. Selain itu, pada obesitas juga terdapat gangguan dalam pengendalian sinyal rasa lapar (pengendalian rasa lapar berkurang). Akibatnya asupan glukosa menjadi meningkat. Meningkatnya glukosa dapat menyebabkan hiperinsulin yang akan menstimulasi sekresi steroid adrenal sehingga terjadi hiperandrogen.

d. Tanda Gejala Diagnosa

SOPK adalah sindroma klinis yang hingga saat ini belum ada kriteria tunggal yang cukup untuk mendiagnosis penyakit ini. Kriteria yang umum digunakan adalah kriteria Rotterdam 2003 antara lain⁵:

- 1) Oligo atau anovulasi
- 2) Hiperandrogenisme, baik secara klinis maupun biokimiawi
- 3) Gambaran polikistik pada pemeriksaan USG yaitu adanya 12 folikel atau lebih yang memiliki diameter 2-9 mm pada masing-masing ovarium dan/ atau peningkatan volume ovarium (>10ml)

Untuk mendiagnosis SOPK dibutuhkan minimal 2 dari 3 kriteria tersebut dan tidak ditemukan kelainan - kelainan endokrin lainnya, seperti *Congenital Adrenal Hyperplasia* (CAH), hiperprolaktinemia, kelainan tiroid, ataupun tumor yang

Tanda-tanda klinik yang meliputi hirsutisme, *acne*, *alopesia* dan virilisasi yang nyata. Indikator biokimia meliputi meningkatnya konsentrasi total testosteron dan androstendion dan meningkatnya indeks androgen bebas yang diukur dengan membandingkan total testosteron dan SHBG.

d. Sindrom Ovarium Polikistik dan Infertil

Infertilitas pada SOPK disebabkan oleh adanya hambatan ovulasi dan hipersekresi LH. Ovulasi terhambat karena hiperinsulin dan hiperandrogen. Berat/ ringannya infertilitas yang terjadi tergantung dengan berat/ ringannya SOPK. Masalah infertilitas merupakan masalah yang menjadi perhatian bagi para ahli endokrinologi dan ginekologi. Infertilitas walaupun tidak berpengaruh terhadap aktivitas fisik sehari-hari dan tidak mengancam jiwa, namun bagi banyak pasangan hal ini berdampak besar terhadap psikologis kehidupan berkeluarga. Sudah tentu faktor psiko-kultural mempengaruhi sikap pasangan terhadap masalah ini, termasuk melakukan upaya-upaya rasional medis agar dapat memperoleh keturunan.³⁹

f. Penatalaksanaan Sindrom Ovarium Polikistik

Terapi untuk wanita infertil yaitu pemberian obat-obat pemicu proses ovulasi. Namun, selama kadar LH masih tinggi, akan sangat sulit terjadi proses ovulasi, apalagi kehamilan. Dewasa ini, mulai dicoba pengobatan sindrom ovarium polikistik dengan analog GnRH. Cara ini adalah cara pengobatan yang dapat menekan tingginya kadar LH dalam waktu relatif cepat.³⁹

Pemberian analog GnRH menekan fungsi ovarium dengan kuat sehingga produksi testosteron di ovarium tertekan. Keuntungan lain penggunaan GnRH analog adalah bahwa hormon ini tidak begitu kuat menekan pengeluaran FSH dan sintesis prolaktin. FSH sangat dibutuhkan untuk pematangan folikel di ovarium, sedangkan prolaktin dibutuhkan untuk membantu sintesis progesteron di korpus luteum. Penurunan kadar progesteron darah yang signifikan sering menyebabkan terjadinya keguguran (abortus). Tidak dijumpai adanya perbedaan angka kejadian kehamilan yang bermakna pada semua jenis pengobatan.³⁹

Tindakan pembedahan atau operatif sudah mulai ditinggalkan dan diganti dengan tindakan elektroditermi pada setiap folikel yang terlihat (drilling). Cara ini dapat dilakukan dengan teknik laparoskopi. Namun, dalam konteks terjadinya proses kehamilan, ternyata tidak dijumpai perbedaan bermakna antara penggunaan obat-obat pemicu proses ovulasi maupun penggunaan analog GnRH. Tindakan drilling pada ovarium perempuan dengan sindrom ovarium polikistik memiliki efek samping jangka panjang yaitu perlekatan dengan organ abdomen dan menopause dini terutama apabila dilakukan tusukan dalam jumlah yang banyak.⁸

2 Resistensi Insulin

a. Pengertian

Resistensi insulin merupakan kondisi klinis dengan berkurangnya kemampuan insulin untuk meningkatkan pengambilan dan penggunaan glukosa oleh sel tubuh. Resistensi insulin dihubungkan dengan kegagalan organ target untuk merespon aktivitas hormon insulin secara normal.¹⁰ Penderita SOPK menunjukkan resistensi insulin perifer yang serupa dengan diabetes tipe 2 dimana terjadi penurunan ambilan glukosa yang dimediasi insulin sebesar 35 – 50%. Resistensi yang terjadi pada SOPK bersifat selektif, artinya resistensi pada beberapa jaringan (seperti jaringan otot), namun sensitif pada jaringan lain (seperti suprarenal dan ovarium).³⁹

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia berperan terhadap terjadinya hiperandrogensisme dan gangguan sekresi gonadotropin dengan cara³⁹ :

- a. Menurunkan kadar SHGB sehingga meningkatkan bioavailabilitas testosteron
- b. Sebagai kofaktor stimulasi biosintesis androgen pada ovarium dan kelenjar suprarenal
- c. Meningkatkan potensi kerja LH sehingga bekerja secara sinergis untuk meningkatkan produksi androgen

Sepuluh sampai dengan 65% wanita dengan SOPK mengalami kegemukan dan obesitas sentral yang berdampak pada metabolisme insulin. Akan tetapi, resistensi insulin bukan merupakan gambaran umum dari SOPK. Berdasarkan data Rumah Sakit Cipto Mangunkusuma, 75% pasien dengan SOPK yang mengalami resistensi insulin masuk dalam kategori obesitas.³⁹

b. Penegakan diagnosa

Salah satu pengukuran yang digunakan untuk penegakkan diagnosa resistensi insulin adalah dengan menggunakan rumus Homa IR (*Homeostasis Model Assasement - insulin resistance*)⁴²⁻⁴⁴. Adapun rumus Homa - IR yaitu :

$$\text{Homa - IR} = \frac{\text{Kadar insulin puasa (ng/dl)} \times \text{kadar gula puasa (mmol/l)}}{22,5}$$

$$\text{Homa - IR} = \frac{\text{Kadar insulin puasa (ng/dl)} \times \text{kadar gula puasa (mg/dl)}}{405}$$

Penetapan diagnosa resistensi insulin dengan menggunakan rumus Homa - IR sebagai deteksi dini gangguan metabolik terdiri dari beberapa nilai ambang batas, *range* nilai ambang batas antara 1,7 di Jepang sampai dengan 3,875 di Iran.⁴⁵ Sedangkan penelitian di Indonesia menggambarkan rata - rata nilai Homa - IR pada 172 sampel dengan usia lebih dari 60 tahun sekitar 1,32.46 Pada sampel wanita dengan sindrom ovarium polikistik menggunakan nilai ambang batas 2. Sehingga apabila $\text{Homa - IR} \leq 2$ maka dikategorikan sensitivitas insulin dan lebih dari 2 dikategorikan resistensi insulin.^{47,48}

Penilaian resistensi insulin pada hewan uji untuk penelitian tetap menggunakan rumus Homa IR. Adapun nilai ambang batas dalam penelitian pra klinis bisa dilakukan dengan membandingkan dengan kelompok kontrol positif yaitu kelompok hewan uji dengan model resistensi insulin.^{49,50} Penelitian menggunakan hewan uji tikus wistar yang diinduksi pakan tinggi lemak didapatkan nilai ambang batas pada kelompok kontrol (sehat) dengan menggunakan rumus Homa - IR sekitar 2,32.⁴⁹

Prosedur pemeriksaan kadar insulin dan gula darah dilakukan dengan kondisi puasa minimal 12 jam terutama malam hari. Namun penelitian dengan menggunakan hewan uji khususnya tikus menganjurkan keadaan puasa dilakukan selama 5 – 6 jam. Hal ini sangat erat kaitannya dengan tikus yang merupakan hewan *nocturnal* dimana metabolisme pada malam hari lebih tinggi daripada siang hari, sehingga mengkondisikan puasa selama 12 jam akan mengakibatkan kelaparan pada hewan uji. Selain itu hasil analisa insulin dalam darah pada mencit kondisi puasa selama 12 jam tidak ada perbedaan yang signifikan dengan tikus kondisi puasa 5 jam.⁵¹

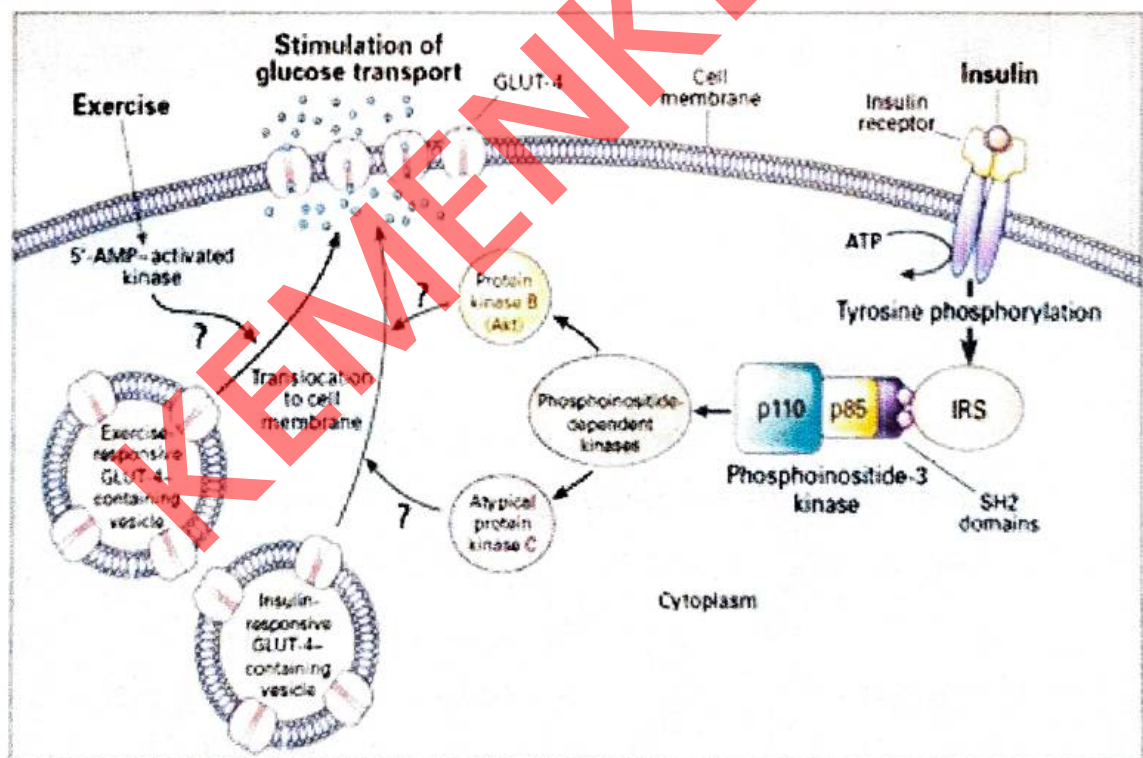
c. Mekanisme Kondisi Resistensi Insulin

Glukosa Transposter 4 (GLUT - 4) adalah transporter glukosa utama dan terletak terutama pada sel otot dan sel lemak. Pada penelitian pra klinik, gangguan pada GLUT - 4 akan menyebabkan hewan uji mengalami resistensi insulin berat dan Diabetes Mellitus (DM) tipe 2. GLUT - 4 terletak pada intrasel saat tidak ada rangsangan insulin atau olahraga. Adanya rangsangan insulin dan olahraga, terjadi translokasi GLUT - 4 ke arah membrane seluler sehingga meningkatkan transpor glukosa ke dalam sel.⁵²

Mekanisme gerakan intraseluler GLUT - 4 dimulai dengan pengikatan insulin oleh reseptor insulin pada membran. Pengikatan tersebut mengaktifkan fosforilasi tirosin kinase. Ikatan ini mengaktifkan fosforilasi tirosin kinase pada bagian intraseluler dari reseptor. Fosforilasi tirosin kinase merupakan penambahan gugus fosfat ke asam amino tirosin pada protein. Substrat utama tirosin kinase adalah *insulin reseptor subtrat* (IRS) yang kemudian melewati

berbagai proses molekuler sehingga terjadi translokasi GLUT-4 ke membran.⁵²

Resistensi insulin dipercaya sebagai akibat dari gangguan tingkat seluler dari defek sinyal insulin *post* - reseptor. Berbagai mekanisme penyebabnya antara lain; mekanisme *down* - regulasi, defisiensi fosforilasi *tyrosine* reseptor insulin, protein IRS atau abnormalitas fungsi GLUT 4 yang disebabkan berbagai hal. Peningkatan konsentrasi asam lemak bebas dalam darah terkait dengan banyak insulin resisten, termasuk obesitas DM tipe 2. Penelitian pra klinik menyimpulkan bahwa asam lemak bersaing dengan glukosa untuk oksidasi substrat dalam hati tikus terisolasi otot dan otot diafragma tikus.⁵²



Gambar 3.2 Mekanisme Sinyal Insulin Dalam Metabolisme Glukosa⁵²

d. Penanganan

1) Metformin

Metformin termasuk dalam golongan biguanid yang digunakan sebagai pengobatan utama diabetes melitus tipe 2. Metformin dapat menurunkan produksi glukosa di hepar, menurunkan penyerapan glukosa dalam usus, meningkatkan sensitivitas insulin perifer dan menghambat *lipolysis*³⁹

Metformin merupakan terapi yang tergolong ekonomis. Beberapa efek yang menguntungkan bagi wanita dengan SOPK yang mendapatkan terapi selama 6 bulan antara lain penurunan berat badan, indeks massa tubuh (IMT), glukosa dan insulin basal, resistensi insuli, kadar lemak jahat (*Low Density Lipid*), triglisterida, testosteron, androstenedion dan peningkatan SHBG, frekuensi menstruasi dan kadar lemak baik (*High Density Lipid*)⁵³ Efek samping konsumsi metformin antara lain gangguan gastrointestinal ringan diare, mual, *hot flashes*, sakit kepala dan sakit punggung. Namun hal tersebut bisa dikurangi dengan menurunkan dosis metformin yang diberikan.³

2) DLBS3233

DLBS3233 adalah golongan *insulin sensitizing agent* yang dibuat dari ekstrak tanaman herbal di Indonesia yaitu *Lagerstroemia speciosa* dan *Cinnamomum burmanni*. Merk dagang yang digunakan adalah *inlacin*. Obat herbal ini merupakan hasil riset yang diprakasai oleh Dr. R. Raymond R Tjandrawinata dari *Dexa Laboratories of Biomolecular Sciences* (DLBS). Mekanisme obat ini mengembalikan fosforilasi pada reseptor insulin yaitu *tyrosine*. Sehingga dapat meningkatkan translokasi GLUT-4

(*glucose transporter*) dari sitoplasma menuju membrane sel, up regulator PPAR γ sehingga terjadi sintesa GLUT-4 yang baru. Terapi ini telah disahkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan dan dipasarkan sebagai terapi DM tipe 2 dan SOPK.^{39,54-56}

3) Terapi herbal

Berdasarkan penelitian pra klinik, beberapa kandungan dari bahan hayati terbukti secara sebagai *insulin sensitizing agent*. Ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha*) yang mengandung flavonoid terbukti dapat menurunkan kadar glukosa dalam hewan uji dan bertindak sebagai antiosidan yang dapat menangkal radikal bebas seperti Reaktif Oksigen Spesies (ROS).⁵⁷ Pemberian susu kedelai juga mampu menurunkan resistensi insulin pada hewan uji. Adanya asam lemak tidak jenuh ganda mampu meningkatkan fungsi reseptor membran sel sehingga dapat meningkatkan respon terhadap fungsi hormon insulin untuk menyerap glukosa darah.⁵⁸ Pemberian daun kapulaga yang kaya dengan flavonoid dan vitamin C yang berperan sebagai pelindung terhadap kerusakan sel sehingga dapat menurunkan kadar glukosa dalam tubuh.⁵⁹

Pengembangan terapi herbal dengan penelitian klinis dalam upaya menemukan *insulin sensitizing agent* kembali menunjukkan hasil yang baik pada herbal kulit manggis. Ekstrak kulit manggis dengan kandungan antioksidan berupa *alpha* dan *gamma manggostins* mampu menurunkan resistensi insulin sampai dengan 50%. Selain itu tidak ada efek samping konsumsi kulit manggis pada kelompok intervensi.⁶⁰



KARAKTERISTIK HEWAN UJI

1 Gambaran Umum Tikus

Klasifikasi tikus putih sebagai hewan uji antara lain⁶¹:

Kingdon	: Animalia	Ordo	: Rodentia
Filum	: Chordota	Famili	: Muridae
Subfilum	: Vertebrata	Genus	: Rattus
Kelas	: Mamalia	Spesies	: Rattus norvegicus

Tikus putih memiliki galur antara lain *Sprague - dawley*, *wistar* dan *Long evans*. Karakteristik tikus antara lain umur relatif pendek, sistem reproduksi menyerupai mamalia besar antara lain fase pro estrus dan estrus sebagai fase folikuler dan fase metestrus dan diestrus sebagai fase luteal dan siklus estrus yang pendek sekitar 4 – 5 hari dengan karakteristik setiap fase yang jelas serta lama estrus 9 – 12 jam.

Perawatan tikus sebagai hewan uji dilakukan dengan pemberian pakan dan minum *ad libitum*. Kebutuhan minum setidaknya 1,5ml/ 10gbb. Sedangkan pemberian pakan perhari sebanyak 12 gr/100gbb. Volume darah yang beredar di tikus diperkirakan sebanyak 6ml/ 100gbb.⁶²

2 Gambaran Umum Tikus

Siklus estrus tikus terdiri dari 4 fase antara lain :

a. Fase Proestrus

Fase proestrus terjadi saat folikel ovarium berkembang menjadi

folikel *de graaf* yang dipengaruhi FSH dan terjadi sebelum fase estrus yang berlangsung selama 12 jam. Preparat apus vagina ditandai dengan munculnya jumlah sel epitel berinti dan sel darah putih yang berkurang dan digantikan dengan sel epitel bertanduk yang mengandung banyak lendir.⁶³

b. Fase Estrus

Fase estrus terjadi karena proses senggama hewan uji betina dan jantan yang terjadi dalam 12 jam. Pada fase estrus terjadi pematangan folikel *de graaf* dan proses ovulasi. Preparat apus vagina dalam fase estrus ditandai dengan hilangnya leukosit serta epitel berinti dan adanya epitel bertanduk dengan bentuk besar.⁶³

c. Fase Metestrus

Fase metestrus merupakan fase perkembangan korpus luteum selama 12 jam. Korpus luteum menghasilkan hormone progesterone yang dapat menghalangi pengeluaran hormon FSH sehingga menghalangi dibentuknya folikel *de graaf* lainnya. Dalam fase ini, uterus menjadi agak lunak guna menyiapkan diri untuk menerima dan menutrisi embrio. Preparat apus vagina ditandai dengan adanya epitel berinti, leukosit, dan penurunan jumlah epitel bertanduk.⁶³

c. Fase Diestrus

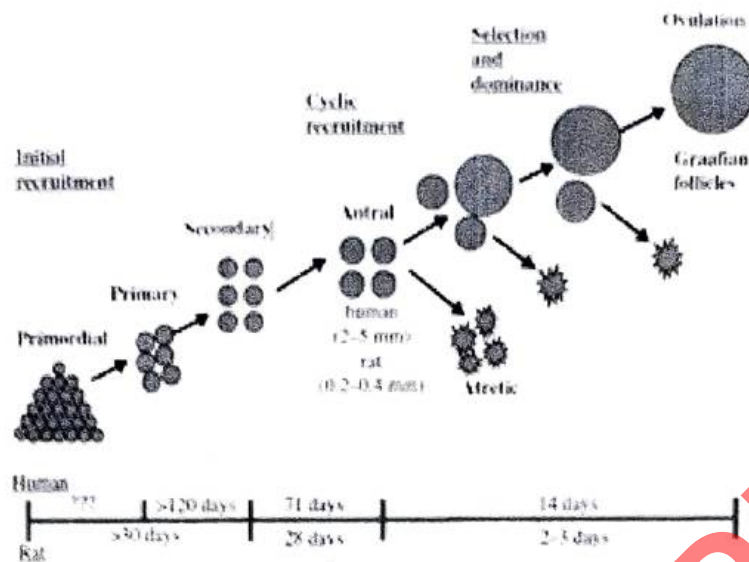
Fase diestrus berlangsung selama 48 jam, terjadi pematangan korpus luteum dan pengaruh progesteron yang dominan terhadap organ reproduksi. Di akhir fase diestrus, korpus luteum mengalami perubahan retrogresif dan vakualisasi secara gradual,

endometrium dan kelenjarnya mengalami atrofi ke bentuk semula dan mulai terjadi pertumbuhan folikel primer serta sekunder yang akhirnya kembali ke fase proestrus. Preparat apus vagina ditandai adanya banyak leukosit serta epitel berinti seragam yang letaknya tersebar.⁶³

3 Folikulogenesis pada Tikus

Folikulogenesis adalah proses pematangan folikel pada korteks ovarium yang tersusun dari sel somatik padat dan mengandung oosit imatur. Proses ini menggambarkan perubahan dari folikel primordial kecil menjadi folikel preovulasi besar. Folikel primordial mengalami perubahan karakter histologis dan fisiologis dimana akan terbentuk baik folikel tersier maupun folikel antral. Proses ini bergantung pada berbagai jenis hormon yang menyebabkan kecepatan folikulogenesis dan oogenesis yang berakhir dengan adanya ovulasi atau sebaliknya atresia pada folikel.⁶⁴

Folikel pada ovarium tikus diklasifikasikan berdasarkan ukuran oosit, ukuran folikel dan morfologinya klasifikasi folikel tikus antara lain folikel primordial, folikel sekunder, folikel tersier, folikel *de graaf*. Perkembangan folikel dari fase folikel antral sampai menjadi folikel *de graaf* pada manusia mencapai 14 hari, sedangkan pada tikus selama 2 - 3 hari. Perbandingan tersebut antara lain⁶⁵:



Gambar 3.1 Perbandingan Folikulogenesis Manusia Dan Tikus⁶⁵

4 Hormon Reproduksi

Hormon reproduksi berfungsi mengontrol aktifitas sistem reproduksi. Hormon reproduksi bertugas mengatur dan menginisiasi siklus birahi, proses ovulasi dan fertilisasi, mempersiapkan uterus untuk menangkap ovum yang telah dibuahi dan mempertahankan kehamilan⁶⁶

a. GnRH (Gonadotropin-releasing hormone)

Hipotalamus menghasilkan GnRH yang berperan dalam merangsang sekresi FSH dan LH pada hipofisis. Apabila kadar estrogen meningkat, maka terjadi feedback ke hipotalamus yang menyebabkan kadar GnRH menurun. Apabila kadar estrogen menurun, maka terjadi feedback ke hipotalamus yang menyebabkan kadar GnRH meningkat.⁶⁷

b. FSH (follicle stimulating hormone) dan LH (luteinizing hormone)

Hipotalamus mensekresi GnRH yang akan merangsang sekresi FSH dan hormon LH. Kedua hormon ini berfungsi

merangsang pembentukan folikel pada proses folikulogenesis hingga menghasilkan folikel matang namun tidak membuat sel telur ovulasi. Folikel yang telah matang berperan dalam pembentukan estrogen. Tahap folikel dan tahap proliferasi di uterus terjadi secara bersamaan.

Penebalan endometrium dimana endometrium memiliki banyak pembuluh darah terjadi karena peningkatan kadar estrogen. Hormon LH berfungsi untuk merangsang pembentukan sel granulosa dan sel teka folikel ovarium yang juga berperan dalam pembentukan hormon estrogen. Pembentukan hormone LH yang semakin banyak akan diikuti oleh produksi estrogen yang semakin melimpah pula sedangkan FSH yang disekresikan oleh hipotalamus berperan merangsang pertumbuhan dari folikel ovarium⁶⁷.

c. Estrogen

Estrogen merupakan hormon yang dihasilkan oleh sel granulosa pada folikel ovarium. Estradiol 17- β adalah jenis estrogen yang paling sering ditemukan di dalam tubuh dengan jumlah yang cukup tinggi. Sel-sel teka interna menghasilkan hormon estrogen yang dapat mengakibatkan mekanisme feedback positif maupun feedback negative.⁶⁸

Ketika kadar dari hormon estrogen rendah maka terjadi pengeluaran FSH dan sebagai umpan baliknya tubuh akan merangsang dan menghambat dari pengeluaran LH, inilah yang disebut umpan balik positif, sedangkan sebaliknya apabila kadar hormon estrogen tinggi maka tubuh memerintah hipotalamus untuk menghambat dan menghentikan pengeluaran FSH tetapi merangsang pengeluaran dari LH yang disebut dengan umpan

balik negatif. Hormon estrogen berfungsi untuk mempengaruhi pertumbuhan lapisan endometrium didalam uterus, perubahan secara histologi pada epitelium vagina, mengatur pengeluaran hormon *pituitary* (FSH & LH) dan berperan pada pertumbuhan kelenjar mammae pada mamalia^{68,69}

d. Progesteron

Hormon progesteron dihasilkan oleh korpus luteum dan plasenta yang berperan dalam mempersiapkan endometrium untuk proses nidasi dan merangsang perkembangan serta fungsi kelenjar mammae. Pada 3 bulan pertama masa kehamilan, korpus luteum dan plasenta akan memproduksi hormon *Human Chorionoc Gonadotropin* (HCG) serta terus mempertahankan kadar progesteron sehingga menghambat produksi FSH & LH⁷⁰.

5 Gambaran Hewan Uji Model Sindrom Ovarium Polikistik

Model SOPK dikembangkan pada tikus dan mencit. Pemilihan umur hewan saat intervensi dibagi menjadi dua yaitu saat dalam rahim (prenatal) dan postnatal. Agen yang digunakan berupa androgen, aromatase inhibitor dan estrogen. Terdapat berbagai indikator keberhasilan pembuatan hewan uji model SOPK, beberapa diantaranya yaitu terjadi kenaikan bobot badan, gangguan pada siklus estrus berupa ketidakteraturan dan fase diestrus yang memanjang, gambaran pada morfologi ovarium berupa terbentuknya gambaran polikistik, peningkatan folikel antral dan penurunan corpus luteum. Gambaran pada gonadotropin memperlihatkan kenaikan LH dan peningkatan rasio FSH dan LH.⁷¹



RUMPUT KEBAR

1 Taksonomi

Rumput kebar atau yang dikenal dengan nama “banondit” merupakan sejenis tanaman perdu yang dapat ditemui di Afrika terutama madagaskar dan Asia Tenggara termasuk Indonesia.⁷² Secara empiris rumput kebar digunakan oleh masyarakat disrik Kebar, Manokwari Kabupaten Papua Barat sebagai tanaman obat termasuk untuk kesuburan.²⁶ Beberapa negara di benua Afrika menggunakan rumput kebar sebagai tanaman herbal untuk terapi berbagai penyakit antara lain malaria, panas, gangguan pencernaan, perawatan luka dan hipertensi serta penanganan gonorea.²⁸ Taksonomi dari rumput kebar antara lain⁷²:

Kindom : *Plantae*
Kelas : *Dicotyledoneae*
Famili : *Oxalidaceae*
Genus : *Biophytum*
Spesies : *Biophytum petersianum*



2 Komposisi Kimia Rumput Kebar

Rumput kebar merupakan tanaman yang secara empiris telah digunakan masyarakat dan mempunyai kandungan senyawa tidak beracun.⁷³ Kandungan air dalam rumput kebar tergolong rendah yaitu 4,03%, sehingga dapat disimpan dalam jangka waktu yang lama dan tahan

Kandungan vitamin E atau tokoferol dan vitamin A atau beta karoten terbukti dapat meningkatkan kematangan folikel pada mencit.⁷⁴ Vitamin A mempunyai manfaat pada lapisan epitel dan jaringan reproduksi hewan sedangkan vitamin E berperan sebagai antioksidan yang menangkal radikal bebas. Kandungan vitamin E dan A dalam 100gram rumput kebar mencapai 1,15 mg dan 8057,19 IU.

Berdasarkan analisa protein yang terkandung dalam rumput kebar menunjukkan bahwa rumput kebar memiliki 4 macam jenis protein dengan berat molekul masing – masing 14648.731, 17556.583, 49730.¹⁷⁶, dan 52033.136 dalton. Analisa secara elektroforesis, 2 (dua) jenis protein tersebut mempunyai berat yang sama dengan hormon PMSG.⁷⁵ PMSG merupakan suatu glikoprotein kompleks yang mempunyai fungsi aktivitas FSH tinggi dan LH rendah, sehingga serum hormon ini dapat digunakan untuk meningkatkan ovulasi dengan cara menstimulasi pertumbuhan folikel dalam ovarium.⁷⁶ Beberapa penelitian pra klinik membuktikan pemberian PMSG dapat meningkatkan sistem reproduksi antara lain mengembalikan keteraturan siklus estrus, meningkatkan berat uterus dan meningkatkan hormon stimulasi pertumbuhan folikel apabila

dibandingkan dengan kelompok kontrol.^{76,77} Senyawa kimia yang terkandung dalam rumput kebar antara lain⁷⁸ :

Tabel 4.1 Tabel Komposisi Senyawa Rumput Kebar

No	Jenis Analisis	Hasil	Satuan
1.	Kadar air	4,03	%
2.	Serat Kasar	11,26	%
3.	Kadar Abu	13,62	%
4.	Lemak	4,77	%
5.	Protein	7,80	%
6.	Karbohidrat	44,57	%
7.	Tanin	4,81	%
8.	Flavoniod	12,45	%
9.	Antioksidan	4,02	mg/100
10.	Phosfor	50,24	mg/100
11.	Besi	10,12	mg/100
12.	Kalsium	42,70	mg/100
13.	Vitamin E	1,15	mg/100
14.	Vitamin A	8057,19	IU/100

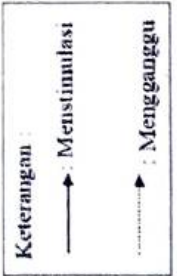
Asam amino yang terkandung dalam rumput kebar antara lain⁷⁵ :

Tabel 4.2 Tabel Komposisi Asam Amino Rumput Kebar

No	Jenis Asam Amino	Jumlah (%)
1.	Asam Aspartat	0,255
2.	Asam Glutamat	0,230
3.	Serin	0,198
4.	Glisin	0,123
5.	Histidin	0,345
6.	Arginin	0,310
7.	Treonin	0,220
8.	Alanin	0,115
9.	Prolin	0,345
10.	Tirosin	0,316
11.	Valin	0,252
12.	Metionin	0,287
13.	Sistin	0,254
14.	Iso-leusin	0,237
15.	Leusin	0,298
16.	Fenil-alanin	0,360
17.	Lysin	0,259

Pemanfaatan rumput kebar selain sebagai terapi kesuburan juga dikembangkan untuk pengobatan lainnya misal antidiabetes, anti bacterial, antitumor, antioksidan, penyembuhan luka, antiinflamasi dan antiangiotensin.⁷⁹ Penelitian pra klinik terkait manfaat rumput kebar terhadap kesuburan pada tikus model Diabetes Mellitus (DM) menghasilkan kesimpulan bahwa rumput kebar dapat mempertahankan jumlah sel sertoli pada mencit model DM. Komponen vitamin E dan flavonoid yang terkandung dalam rumput kebar dapat menjadi antioksidan yang dapat mempertahankan kesuburan pada kondisi DM.⁸⁰

1.1. Kerangka Teori

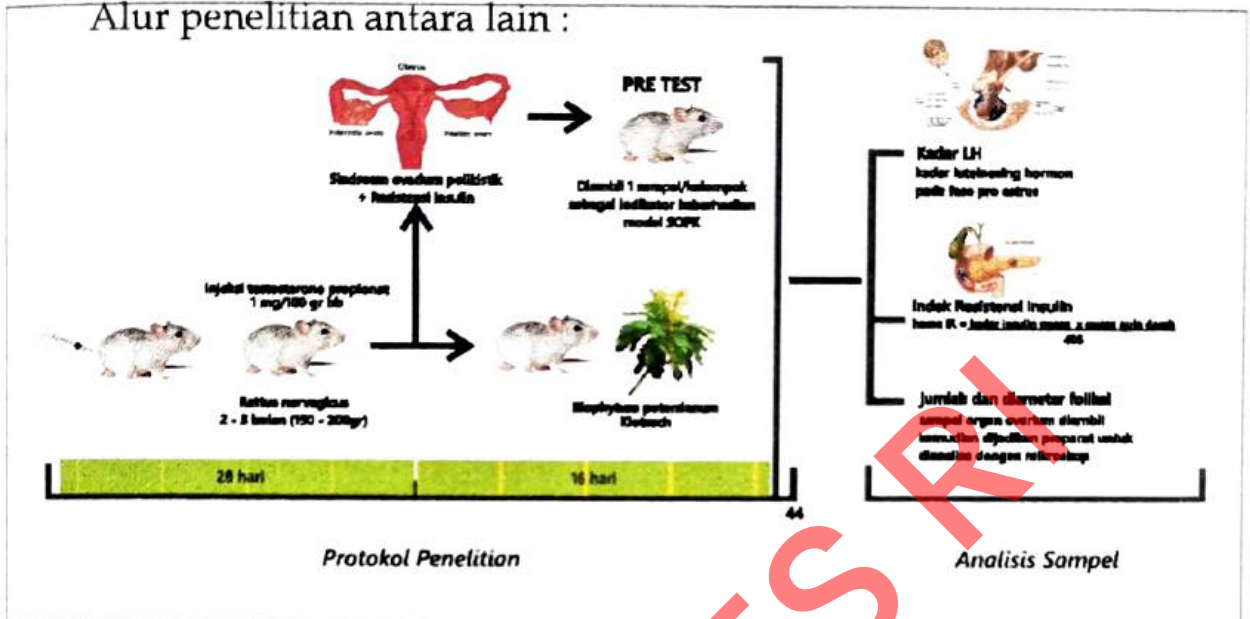


Gambar 2.10 Kerangka Teori Follikulogenesis, SOPK dan Rambut Kebar⁴² 60, 60, 99, 101, 10

Gambar 6.1 Kerangka Teori

2 Alur Penelitian

Alur penelitian antara lain :



Gambar 6.2 Alur Penelitian

3 Pembuatan Model SOPK pada Hewan Uji

Pembuatan model dilakukan dengan penyuntikan testosteron propionat dosis 1mg/ 100grbb secara subcutan pada paha (kanan dan kiri bergantian) selama 28 hari dengan spuit 1cc tanpa pengenceran. Testosteron propionat yang digunakan merk "testohormon" yang diproduksi oleh PT. Wonderindo - Jakarta, dimana setiap ml mengandung 30 mg testosteron propionat. Penyuntikan dilakukan secara rutin pada jam 09.00 - 11.00 WIB. Selama dilakukan penyuntikan didapatkan ciri - ciri fisik sindrom ovarium polikistik yaitu terjadinya aloplasia androgenik atau berkurangnya bulu pada daerah punggung.

Selama proses pembuatan model sindrom ovarium polikistik dan resistensi insulin dilakukan sinkronisasi fase estrus dengan menggunakan metode *Whitten effect continue*. Metode ini dilakukan

untuk menstimulasi terjadinya fase estrus secara bersamaan dalam satu populasi. Urin tikus jantan yang mengandung *chemosignals* dapat memberikan efek pada reproduksi tikus betina secara alami. Feromon pada tikus jantan dapat menyebabkan rangsangan estrus yang bersifat *volatile/ airborne*.⁸⁵

Sinkronisasi dilakukan selama 7 hari (hari ke 21 – 28) dengan cara menempatkan tikus jantan bersama dengan betina selama 5 hari dalam kandang bersekat. Dua hari kemudian, jantan diambil dari kandang tersebut dan diharapkan terjadi fase estrus pada 48 jam setelah jantan diambil. Pada hari ke 21 jam 12.00 WIB, dilakukan penggantian kandang kelompok dengan kandang bersekat, kemudian tikus jantan ditempatkan pada kandang bersekat dengan tikus betina selama 5 hari. Pada hari ke 26 jam 12.00 WIB, tikus jantan tersebut diambil dan diganti dengan kandang kelompok biasa dengan mengganti sekam kandang. Pada hari ke 28 jam 12.00, dilakukan pengamatan siklus estrus dengan menggunakan swap vagina dan diamati dibawah mikroskop dengan perbesaran 40 – 100 kali.

Hasil pengamatan dengan kaca objek menggunakan mikroskop yaitu terdapat gambaran sel epitel biasa dan leukosit pada kelompok perlakuan dan kontrol positif yang menandakan fase diestrus. Pada kelompok kontrol negatif/normal terdapat gambaran sel epitel menanduk yang menandakan fase estrus. Perpanjangan fase diestrus/ gangguan siklus estrus merupakan salah satu ciri model SOPK. Sehingga pada kelompok perlakuan dan kontrol positif didapatkan ciri SOPK.

Hewan uji penelitian



Pembuatan model Sindrom Ovarium Polistik selama 28 hari



Gambar 6.3 Pembuatan Model SOPK pada Hewan Uji

4 Pembuatan Ekstrak Rumput Kebar

Proses pembuatan ekstrak menggunakan 300gram rumput kebar kering. Langkah pertama yang dilakukan adalah perebusan dengan 3 liter aquadest pada suhu 60°C selama 6 jam/ hari dan diulangi sampai 3 kali proses perebusan selama 3 hari dan dilakukan penyaringan. Selanjutnya dilakukan proses evaporasi dengan menggunakan rotary evaporator selama 3 hari jam kerja dan pengering bekuan (*freeze drying*) selama 3 hari. Dari 300gram rumput kebar kering didapatkan 22gram ekstrak (7,3%).

Proses freeze drying untuk membuat ekstrak rumput kebar menjadi serbuk



Proses Perebusan Rumput Kebar dengan suhu 60° sebanyak 3 kali



Gambar 6.4 Salah satu Tahapan Pembuatan Ekstrak Rumput Kebar

5 Penentuan Dosis

Dosis yang diberikan pada mencit sesuai dengan jurnal terdahulu pada sampel mencit yaitu 0,045mg/gbb, dosis 0,09 mg/gbb dan dosis 0,135 mg/gbb. Penelitian menggunakan tikus, sehingga dilakukan konversi dosis untuk tikus. Konversi dosis yang diberikan yaitu dihitung dosis mutlak pada mencit kemudian dikali dengan ketentuan konversi dari hewan uji mencit ke tikus yaitu 7. Perhitungan dosis antara lain:

- a. Dosis mutlak 1 pada mencit : $0,045 \times 20$
: 0,9 mg/ ekor mencit (20gram)
Dosis mutlak 1 konversi pada tikus : $0,9 \times 7$
: 6,3 mg/ ekor tikus (200gram)
Dosis 1 penelitian : 31,5 mg/kgbb
- b. Dosis mutlak 2 pada mencit : $0,09 \times 20$
: 1,8 mg/ ekor mencit (20gram)
Dosis mutlak 2 konversi pada tikus : $1,8 \times 7$
: 12,6 mg/ ekor tikus (200gram)
Dosis 2 penelitian : 63 mg/kgbb
- c. Dosis mutlak 3 pada mencit : $0,135 \times 20$
: 2,7 mg/ ekor mencit (20gram)
Dosis mutlak 3 konversi pada tikus : $1,8 \times 7$
: 18,9 mg/ ekor tikus (200gram)
Dosis 3 penelitian : 94,5 mg/kgbb

Sehingga didapatkan dosis pertama sampai ketiga dalam penelitian yaitu 31,5; 63; 94,5 mg/kgbb. Pemberian ekstrak rumput kebar sesuai dosis dilakukan melalui sonde/ pencekakan dan diencerkan dengan aquadest.

6 Hasil Penelitian dan Pembahasan

a. Evaluasi Keberhasilan Model

Evaluasi keberhasilan model SOPK dan RI dengan stimulasi injeksi testosteron prionat selama 28 hari (kelompok KP, D1, D2 dan D3) adalah nilai indeks RI dan kadar LH fase pro estrus lebih besar daripada kelompok kontrol negatif (sehat). Sehingga dalam penelitian ini didapatkan keberhasilan permodelan SOPK dan RI dengan stimulasi injeksi testosteron prionat selama 28 hari. Evaluasi keberhasilan model dapat dilihat dari tabel 6.1;

Tabel 6.1 Evaluasi Model SOPK dan RI

Kelompok	Kode Sampel	Indeks RI	Kadar LH (ng/ml)
KP	KP 1	4,22	5,0
KN	KN 2	0,89	4,80
D ₁	D ₁ 1	3,72	5,7
D ₂	D ₂ 4	2,79	5,6
D ₃	D ₃ 6	2,80	5,80

Pemberian androgen eksogenus dapat menstimulasi terjadinya hiperandrogen dan hiperestrogen pada hewan uji sehingga mengganggu pulsasi HPO. Manifestasi gangguan pulsasi HPO yaitu meningkatnya kadar LH pada hewan uji termasuk pada fase pro estrus. Kondisi hiperandrogen juga dapat menstimulasi terjadinya pemecahan lemak visceral/ lipolisis sehingga menyebabkan meningkatnya asam lemak bebas dalam tubuh. Peningkatan asam lemak bebas dalam darah mengganggu proses metabolisme glukosa darah oleh hormon insulin dengan

menurunkan jumlah dan efektivitas GLUT - 4. Penurunan GLUT - 4 tersebut dapat menstimulasi terjadinya hiperinsulin dan resistensi insulin 84. Sehingga dalam penelitian ini, pemberian androgen eksogenus berupa testosteron propionate (1mg/100gbb) selama 28 hari dapat meningkatkan indeks resistensi insulin dan kadar LH fase pro estrus pada tikus wistar betina.

b. Hasil Penelitian Setelah pemberian Intervensi Ekstrak Rumput Kebar

Eksekusi hewan uji dilakukan setelah pemberian ekstrak rumput kebar selama 16 hari atau 4 kali fase estrus.

Eksekusi Hewan Uji Kelompok Intervensi



Hewan Normal



Ginjal
Ureter
Anus

Ovari
Uterus
Vagina

Gambar 6.5 Eksekusi Hewan Uji Penelitian

1) Indeks Resistensi Insulin

Hasil analisa data mengenai pengaruh ekstrak rumput kebar (*Biophytum petersianum* Klotzsch) terhadap indeks RI (Homa - IR) antar kelompok disajikan pada tabel 6.2.

Tabel 6.2 Pengaruh Ekstrak Rumput Kebar terhadap Indeks RI

Kmpk	n	mean±SD	p value	p value mann whitney
KP	5	5,03±2,39	0,018	KP terhadap KN, D2 dan D3 (0,008)
KN	5	1,45 ±0,56		
D ₁	5	1,85 ±0,83		
D ₂	5	1,31 ±0,43		KP terhadap D1 (0,016)
D ₃	5	1,51 ±0,62		

Berdasarkan tabel 6.2, dapat diinterpretasikan bahwa ada perbedaan indeks RI (Homa - IR) antar kelompok penelitian akibat pemberian ekstrak rumput kebar (*Biophytum petersianum* Klotzsch) selama 16 hari. Hasil analisa dengan menggunakan *kruskall wallis test* didapatkan *p value* 0,018 atau $\leq$ dari 0,05.

Uji Mann *whitney* didapatkan keputusan bahwa terdapat perbedaan antara kelompok kontrol positif dengan kontrol negatif dan ketiga kelompok intervensi dosis 1, 2 dan 3 dengan *p value* $\leq$ 0,05. Sehingga dalam penelitian disimpulkan bahwa pemberian ekstrak rumput kebar dapat menurunkan indeks RI pada tikus model SOPK dan RI.

Resistensi insulin merupakan kondisi klinis yang ditandai dengan berkurangnya kemampuan insulin untuk meningkatkan pengambilan dan penggunaan glukosa oleh sel tubuh. Resistensi insulin dihubungkan dengan kegagalan organ target untuk merespon aktivitas hormon insulin secara normal.¹⁰ Resistensi yang terjadi pada SOPK bersifat selektif, artinya resistensi pada beberapa jaringan seperti otot, namun

sensitif pada jaringan seperti ovarium.³⁹ Kondisi hiperandrogen menyebabkan terjadinya resistensi insulin karena proses lipolisis dan pemecahan lemak abdomen berlebih dan meningkatkan asam lemak bebas dalam darah sehingga bisa meningkatkan resistensi insulin.^{11,86}

Kandungan fitokimia antioksidan yang kuat pada ekstrak rumput adalah flavonoid (12,45%), alkaloid, tannin, vitamin A dan E. Rumput kebar juga mengandung beberapa asam amino antara lain fenil - alanin, arginin, prolin, histidin dan tirosin sekitar $\pm 0,3\%$ dalam 100 gram rumput kebar kering 25. Kandungan fitokimia dan antioksidan dalam rumput kebar tersebut dapat mempengaruhi sistem metabolisme tubuh terutama metabolisme glukosa darah oleh hormon insulin sehingga dapat memberikan dampak pada indeks resistensi insulin.

Kandungan flavonoid dalam tanaman alami termasuk rumput kebar, dipercaya dapat menginduksi forforilasi *insulin reseptor* dan *insulin reseptor subtrat* (IRS) dan mengaktifkan jalur PI3K/ Akt (*activates the phosphoinositide 3-kinase*) dan AMPK (*AMP-activated protein kinase*) yang merupakan proses molekuler sehingga terjadi translokasi GLUT - 4 ke membran sel. Terbentuknya GLUT - 4 memungkinkan terjadinya proses masuknya glukosa dalam darah ke sel target untuk diolah menjadi energi atau disimpan dalam bentuk glikogen sehingga dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. Flavonoid juga merupakan senyawa yang berfungsi sebagai antiinflamasi yang melindungi sel β pancreas dari kerusakan dan peroksidasi lipid.

Sehingga produksi insulin tetap terjaga sensitivitasnya dan mengurangi stress oksidatif⁸⁷.

Kandungan vitamin pada rumput kebar yaitu vitamin A dan E. Peran vitamin dalam penelitian terkait dengan resistensi insulin dan diabetes disimpulkan bahwa kadar vitamin antioksidan (A, C dan E) pada subyek dengan DM menurun dibandingkan dengan subyek sehat. Hal ini dikarenakan adanya peningkatan metabolisme untuk kebutuhan mengendalikan stress oksidatif yang berlebih akibat kelainan metabolisme⁸⁸. Vitamin A merupakan salah satu vitamin antioksidan yang penting dalam metabolisme tubuh yang berperan dalam pemeliharaan masa sel β pankreas yang merupakan sel tempat produksi insulin⁸⁹. Kandungan vitamin antioksidan terutama vitamin A dalam ekstrak rumput kebar membantu memelihara masa sel β pankreas sehingga dapat menurunkan indeks resistensi insulin.

Selain mengandung antioksidan, rumput kebar juga mengandung beberapa asam amino antara lain arginin dan tirosin. Pada penelitian pra klinik dengan hewan uji tikus wistar yang diberikan asupan pakan tinggi lemak, pemberian L - arginin dapat menurunkan kadar serum lipid, glukosa dan insulin serta indeks Homa - IR. Arginin mengatur ekspresi gen lipid (lemak) metabolik yang mendukung proses lipogenesis pada otot dan lipolysis pada jaringan adiposa⁹⁰. Asam amino tirosin juga memegang peran dalam sistem reseptor tirosin kinase yang merupakan rangkaian pembentukan reseptor tirosin kinase teraktivasi (terfosforilasi)⁹¹.

Hasil penelitian yang mendukung dalam pembahasan penelitian ini adalah pemberian flavonoid spesifik yaitu quertin yang dapat menurunkan kadar insulin pada tikus wistar model SOPK dan RI. Flavonoid spesifik yaitu quertin merupakan bioaktif yang dapat menangkal radikal bebas, antiinflamasi, antidiabetik. Selain itu antioksidan berupa flavonoid dapat menstimulasi translokasi GLUT - 4 ke membran sel sehingga dapat meningkatkan asupan glukosa darah ke dalam sel tubuh. Pemberian bahan alami steroid dari tanaman herbal dapat mempengaruhi proses steroidogenesis pada ovarium, sehingga mampu mengurangi produksi hormon androgen pada sel teka⁸⁴.

Flavonoid spesifik lainnya yang dapat menurunkan indeks resistensi insulin pada tikus model SPOK dan RI yaitu katekin yang sebagian besar terkandung dalam teh hijau. Kandungan antioksidan yang kuat, mineral dan vitamin dalam teh hijau dapat menjadi agen antikanker, antidiabetik, mengurangi potensi penyakit kardiovaskuler, menyeimbangkan kadar gula dan insulin serta lemak darah. Sebagai agen antioksidan, katekin dapat mencegah radikal bebas yang disebabkan karena hiperglikemia dan obesitas yang umumnya terjadi pada wanita dengan SOPK⁹².

1) Kadar LH

Hasil analisa data mengenai pengaruh ekstrak rumput kebar (*Biophytum petersianum Klotzsch*) terhadap kadar LH antar kelompok disajikan pada tabel 6.3.

Tabel 6.3 Pengaruh Ekstrak Rumpot Kebar terhadap Kadar LH

Kelompok	n	mean $\pm$ SD (ng/ml)	ρ value	ρ value mann whitney
KP	5	6,68 $\pm$ 2,43	0,007	KP terhadap KN (0,009) KP terhadap D ₂ (0,012)
KN	5	3,56 $\pm$ 0,50		
D ₁	5	4,52 $\pm$ 0,96		
D ₂	5	3,50 $\pm$ 0,69		
D ₃	5	4,60 $\pm$ 0,74		

Berdasarkan tabel 6.3, dapat diinterpretasikan bahwa ada perbedaan kadar LH antara kelompok setelah diberikan ekstrak rumput kebar selama 16 hari. Uji *Kruskall Wallis* didapatkan ρ value $\leq 0,05$ (0,007). Uji *Mann Whitney* didapatkan keputusan bahwa terdapat perbedaan antara kelompok KP dengan KN (ρ value 0,009) dan D₂ (ρ value 0,012). Sehingga dapat disimpulkan pemberian ekstrak rumput kebar dapat menurunkan kadar LH tikus model SPOK dan RI pada fase proestrus dengan dosis optimum adalah dosis 2.

Sindrom Ovarium Polikistik merupakan suatu keadaan terganggunya siklus hipotalamus, hipofise dan ovarium 5. Produksi GnRH mengalami gangguan pada SOPK yang mungkin terjadi karena kelainan intrinsik dalam hipotalamus. Selain itu, gangguan GnRH disebabkan karena tertekannya produksi SHBG akibat paparan androgen eksogenus. SHGB merupakan protein pengikat hormon seks yang bersifat reversibel dan berafinitas tinggi untuk mengikat androgen 93. Tingginya kadar androgen tidak mampu diikat maksimal oleh SHGB dalam hati menyebabkan testosteron bebas beredar dalam darah. Gangguan keseimbangan hormon tersebut menyebabkan gangguan aksi hipotalamus, hipofise dan ovarium.

Peningkatan GnRH mendorong produksi LH berlebih oleh kelenjar hipofisis anterior dan menekan FSH. Peningkatan LH menyebabkan sel teka memproduksi androgen dalam jumlah besar sehingga menghambat perkembangan folikel ovarium dan menghasilkan tanda klinis dan gejala SOPK. Pada awal masa pembuahan, perbandingan antara FSH dan LH seimbang, namun beberapa wanita dengan SOPK mengalami peningkatan LH 3 kali lipat dibandingkan wanita normal pada awal folikulogenesis¹⁵.

Hasil penelitian menggambarkan bahwa pemberian ekstrak rumput kebar selama 16 hari dapat menurunkan kadar LH fase pro estrus pada tikus model SOPK dan RI. Menurut analisa peneliti, penurunan kadar LH fase pro estrus pada kelompok intervensi ekstrak rumput kebar dikarenakan kandungan glikoprotein PMSG dan menurunnya indeks RI.

PMSG merupakan suatu glikoprotein kompleks yang mempunyai fungsi aktivitas FSH tinggi dan LH rendah, sehingga serum hormon ini dapat digunakan untuk meningkatkan ovulasi dengan cara menstimulasi pertumbuhan folikel dalam ovarium⁷⁶. Beberapa penelitian pra klinik membuktikan pemberian PMSG dapat meningkatkan sistem reproduksi antara lain mengembalikan keteraturan siklus estrus, meningkatkan berat uterus dan meningkatkan hormon stimulasi pertumbuhan folikel apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol^{76,77}. Pengembalian keteraturan siklus estrus meningkatkan keseimbangan aksis HPO dalam sistem reproduksi termasuk dengan hormon reproduksi.

Penurunan kadar LH dalam penelitian juga disebabkan karena penurunan indeks RI. Resistensi insulin pada SOPK yang sensitif pada organ ovarium menstimulasi pertumbuhan sel teka sehingga meningkatkan kadar androgen bebas. Hormon androgen bertemu dengan enzim aromatase maka menghasilkan hormon estrogen. Peningkatan kadar estrogen diluar siklusnya akan mengganggu pulsasi GnRH³⁹.

Penurunan indeks RI menyebabkan sintesa hormon estrogen bebas menjadi berkurang sehingga mengembalikan aksis HPO dan siklus menstruasi secara alami.⁹⁴ Indeks RI pada semua kelompok dosis intervensi lebih rendah bila dibandingkan dengan *base line* indeks RI model SPOK dan RI sehingga kadar LH juga lebih rendah daripada *base line* kadar LH model SPOK dan RI.

Hasil penelitian lain yang mendukung dalam pembahasan pada variabel kadar LH fase pro estrus adalah kandungan flavonoid spesifik yaitu katekin yang dipercaya berperan dalam penipisan sel teka sehingga mengurangi produksi androgen yang berlebih pada SOPK. Katekin merupakan antioksidan yang berperan dalam penurunan berat badan dimana sebagian besar terkandung dalam teh hijau. Penurunan berat badan akibat adanya peranan langsung antioksidan ketakin terhadap deferensiasi jaringan adiposit (jaringan lemak) dan ekspresi adiponektin (protein spesifik yang berperan dalam regulasi metabolisme glukosa dan lemak). Sehingga penambahan flavonoid spesifik tersebut pada hewan uji model SPOK dapat menurunkan kadar LH karena dapat mengembalikan

Penurunan kadar LH juga didapatkan pada hewan uji dengan model SOPK akibat pemberian komponen kimiawi antioksidan golongan flavonoid spesifik dari ekstrak jahe (*ginger*). Komponen kimia tersebut antara lain gingerol, shogaol dan zingerone. Antioksidan tersebut dapat menghambat asam lemak tidak jenuh yaitu arakidonat yang merupakan prekursor prostaglandin. Prostaglandin merupakan zat yang menyerupai hormon namun berasal dari reaksi enzimatis lemak. Penurunan/penghambatan produksi dari prostaglandin pada akhirnya akan mengembalikan produksi gonadotropin pada aksis HPO normal. Selain penurunan kadar LH, pemberian ekstrak jahe dengan antioksidan tersebut dapat menaikkan kadar FSH dan kadar progesterone serta menurunkan kadar estrogen pada hewan uji model SOPK.⁸⁵



KESIMPULAN

Pemberian ekstrak rumput kebar selama 16 hari dengan dosis 31,5; 63 dan 94,5 mg/ kgbb dapat menurunkan kadar indeks RI (Homa - IR) dan kadar LH. Indeks RI pada kelompok KP, KN, D₁, D₂ dan D₃ antara lain 5,03; 1,45; 1,85; 1,31 dan 1,51. Kadar LH antara lain 6,68; 3,56; 4,52; 3,50 dan 4,60 ng/ml. Kandungan dari rumput kebar yang berpotensi mengembalikan fungsi reproduksi adalah flavonoid, vitamin A dan E, asam amino serta PMSG. Dosis optimum dalam penelitian adalah dosis 2 yaitu 63 mg/ kgbb.

Pengaplikasian sejauh ini pada penelitian yang telah dilakukan masih terbatas pada hewan percobaan. Walaupun demikian penelitian ini dapat menjadi dasar orisinalitas penelitian selanjutnya sehingga penelitian terkait ekstrak rumput kebar dapat diujikan ke sampel hewan uji dengan jumlah sampel yang lebih banyak sehingga bisa memodifikasi desain penelitian, terapi kombinasi ekstrak rumput kebar dengan pengobatan lini pertama dan dikembangkan ke tahapan pengujian klinis sesuai dengan tahapan dan syarat uji klinis.

REFERENSI

1. WHO. Infertility is a global public health issue [Internet]. <https://www.who.int>. 2019 [cited 2019 Jun 26]. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/>
2. WHO Department of Health Statistics and Information Systems. New trends in infertility prevalence. <https://www.who.int>. 2012.
3. Petraglia F, Serour GI, Chapron C. The changing prevalence of infertility. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2013;123(SUPPL. 2) : S 4 – 8 . Available from : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.09.005>
4. Sirmans S, Pate K. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Dec;6(Polycystic ovary syndrome):1. Available from: <http://www.dovepress.com/epidemiology-diagnosis-and-management-of-polycystic-ovary-syndrome-peer-reviewed-article-CLEP>
5. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018 [Internet]. Vol. 2, National Health and Medical Research Council (NHMRC) on. 2018. Available from : https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf
6. Li R, Zhang Q, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: A large community-based study. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2562–9.
7. Arentz S, Smith CA, Abbott J, Fahey P, Cheema BS, Bensoussan A. Combined Lifestyle and Herbal Medicine in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial. *Phyther Res*. 2017;31(9):1330–40.
8. Santoso B. Sindroma Ovarium Polikistik: Masalah Reproduksi Dan Tantangannya Terkait Dengan Gaya Hidup (Polycystic Ovary Syndrome: Reproductive Problems and Challenges Related to

- Lifestyle). Airlangga University Press. Surabaya: Airlangga University Press; 2014.
9. Ndefo UA, Eaton A, Green MR. Polycystic ovary syndrome: a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. *P {&} T a peer-reviewed J Formul Manag*. 2013;38(6):336–55.
 10. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981–1030.
 11. Cupisti S, Giltay EJ, Gooren LJ, Kronawitter D, Oppelt PG, Beckmann MW, et al. The impact of testosterone administration to female-to-male transsexuals on insulin resistance and lipid parameters compared with women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril [Internet]*. 2010 Dec;94(7):2647–53. Available from : <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.048>
 12. Corbould A. Effects of androgens on insulin action in women: is androgen excess a component of female metabolic syndrome? *Diabetes Metab Res Rev [Internet]*. 2008 Oct;24(7):520–32. Available from: <http://libweb.anglia.ac.uk/>
 13. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Kermani N. The prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance according to the phenotypic subgroups of polycystic ovary syndrome in a representative sample of Iranian females. *J Res Med Sci [Internet]*. 2011 Jun;16(6):763–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22091305>
 14. Wahyuni M, Decroli E, Lasmini PS. Hubungan Resistensi Insulin dengan Gambaran Klinis Sindrom Ovarium Polikistik. *J Kesehat andalas*. 2011;4(3):908–16.
 15. Sterling E. Hormone Levels and PCOS [Internet]. *Obsgyn.net*. 2011. p. Available from: <https://www.obgyn.net/polycystic-ovary-syndrome-pcos/hormone-levels-and-pcos>
 16. Allahabadia GN, Das RB, Garcia EV, Chawla MM, Gandhi GN, Merchant R. *The Art & Science of Assisted Reproductive Techniques (ART) 2nd Edition*. 2nd ed. New Dehli: Jaypee Brother Medical Publishers (P) Ltd; 2017. 1–850 p.
 17. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome:

a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC Med [Internet]. 2010 Dec 30;8(1):41. Available from: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-8-41>

18. Casper RF, Mitwally MFM. Use of the Aromatase Inhibitor Letrozole for Ovulation Induction in Women With Polycystic Ovarian Syndrome. Clin Obstet Gynecol [Internet]. 2011 Dec; 54(4): 685–95. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003081-201112000-00019>

19. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. Int J Womens Health. 2011;3(1):25–35.

20. Kumar P, Sharma A, Sait S, Kumar M. Ovarian hyperstimulation syndrome. J Hum Reprod Sci [Internet]. 2011; 4(2): 70. Available from: <http://www.jhrsonline.org/text.asp?2011/4/2/70/86080>

21. Ried K. Chinese herbal medicine for female infertility: An updated meta-analysis. Complement Ther Med [Internet]. 2015; 23(1): 116–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2014.12.004>

22. Jiang D, Li L, Zeng B-Y. Treatment of Chinese Herbal Medicine for Female Infertility. In: Neurobiology of Chinese Herb Medicine [Internet]. India: Zoe Kruze; 2017. p. 233–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007477421730020X>

23. Bursatriannyo. Rumput Kebar Peningkat Kesuburan Kandungan [Internet]. Indonesian Center For Estate Crops Research And Development. 2015 [cited 2019 Jun 24]. p. Available from: <http://perkebunan.litbang.pertanian.go.id/?p=7814>

24. Azlina. Pengaruh Pemberian Ekstrak Rumput Kebar (Biophytum Petersianum Klotzsch) Terhadap Fertilitas Tikus Jantan (Rattus Novergicus L). [Bogor]: Bogor Agricultural University; 2009.

25. Sembiring B, Darwati I. IDENTIFIKASI KOMPONEN KIMIA AKSESI RUMPUT KEBAR (Biophytum petersianum) ASAL PAPUA DAN JAWA. Bul Penelit Tanam Rempah dan Obat

26. Sembiring BS, Darwati I, Balitro. Perkebunan RumputKeban.pdf. War Penelit dan Pengemb Tanam Ind. 2013;19(2):15–7.
27. Unitly AJA. The Study Of Administration Extract Keban's Grass On Number Leydig Cells And Sertoli Cells In Rat Rattus Norvegicus That Exposed With Cigarette Smoke. Rumphius Pattimura Biol J. 2019;1(1):8–11.
28. Pham A, Nguyen C, Malterud K, Diallo D, Wangenstein H. Bioactive Flavone-C-Glycosides of the African Medicinal Plant *Biophytum umbraculum*. Molecules [Internet]. 2013 Aug 26;18(9):10312–9. Available from: <http://www.mdpi.com/1420-3049/18/9/10312>
29. Lefaan PN. Pengaruh Infusa Rumput Keban (*Biophytum petersianum*) terhadap Spermatogenesis Mencit (*Mus musculus*) The Influence of Keban Grass Infuse to Mice (*Mus musculus*) Spermatogenesis. J Sain Vet. 2014;32(1):55–67.
30. Ningsih DU, Widyawati MN, Budiyono. The analysis of giving keban grass extract (*Biophytum petersianum*) toward malondialdehyde levels and spermatozoa morphology balb / c male mice that exposed By cigarette smoke. Int J Multidiscip Educ Res. 2019;4(4):76–81.
31. Effendi M, Prasetyorini, Azzahra S. The Estrogenic Activities Of Keban Grass Extract (*Biophytum Petersianum*) On White Female Mice (*Mus Musculus*). J Online Mhs Bid Biol. 2018;2(2):1–11.
32. Oloto WE, Amballi AA, Banjo TA. A review of Female Infertility; important etiologi cal factors and management. J Microbiol Biotechnol Res. 2012;2(3):379–85.
33. Shayan A, Masoumi SZ, Shobeiri F, Tohidi S, Khalili A. Comparing the effects of agnugol and metformin on oligomenorrhea in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. J Clin Diagnostic Res. 2016;10(12):QC13–6.
34. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2011;25(6):861–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2011.08.001>

35. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3067–73.
36. Mohammad MB, Seghinsara AM. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2017;18(1):17–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240001> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5563096>
37. Szydlarska D, Machaj M, Jakimiuk A. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(3):555–8.
38. Macut D, Pfeifer M, Yildiz BO, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic Ovary Syndrome Novel Insights into Causes And Therapy. 1st ed. Macut D, Pfeifer M, Yildiz BO, Diamanti-Kandarakis E, editors. Basel: Karger; 2018. 1–172 p.
39. Hestiantoro A, M N, B W, K S. Sindrom Ovarium Polikistik (Polycystic Ovary Syndrome). In: *Current updates on Polycystic Ovary Syndrome, Endometriosis, Adenomyosis*. 1st ed. Jakarta: Sagung Seto; 2014. p. 1–52.
40. Baziad A. Sindrom Ovarium Polikistik dan Penggunaan Analog GnRH. Div Imunoendokrinologi Reproduksi, Dep Obstet dan Ginekologi Fak Kedokt Univ Indones Jakarta, Indones. 2012;39(8):573–5.
41. Giovanni M. INDUKSI OVULASI PADA PASIEN SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK (SOPK). FK UNUD/ RSUP Sanglah Denpasar; 2016.
42. Roza NAV, Possignolo LF, Palanch AC, Gontijo JAR. Effect of long-term high-fat diet intake on peripheral insulin sensibility, blood pressure, and renal function in female rats. *Food Nutr Res.* 2016;60(August 2017).
43. Adriawan IR, Andrie M, Susilowati R, Pramono S, Nugroho AE. Homa - IR Index Evaluation On Antidiabetes Mellitus effect Of *Andrographis Paniculata* (Burm. f.f) Nees Purified extract and Andrographolide. *Traditonal Med J.* 2015;19(1):19–23.
44. Nurhidajah N, Nurrahman N. Efek Hipoglikemik Kecambah Beras Merah pada Tikus yang Diinduksi STZ-NA dengan Parameter

- Kadar Insulin, Indeks HOMA-IR dan HOMA β (Hypoglycemic Effect of Red Rice Germ on Insulin Levels, HOMA-IR, and HOMA β Index of STZ-NA Induced Rats). *Agritech*. 2017;36(4):433.
45. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther* [Internet]. 2015;9(6):380–5. Available from : https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/9/6/9_2015.01207/_article
46. Roosheroe AG, Setiati S, Istanti R. Insulin resistance as one of indicators for metabolic syndrome and its associated factors in Indonesian elderly. *Acta Med Indones* [Internet]. 2012 Jul;44(3):199–206. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22983074>
47. Wongwananuruk T, Rattanachaiyanont M, Leerasiri P, Indhavivadhana S, Techatraisak K, Angsuwathana S, et al. The Usefulness of Homeostatic Measurement Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) for Detection of Glucose Intolerance in Thai Women of Reproductive Age with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2012;2012:1–6. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ije/2012/571035/>
48. Firmansyah A, Chalid MT, Farid RB, Abdullah N. The correlation between insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP-1) and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in polycystic ovarian syndrome with insulin resistance. *Int J Reprod Biomed*. 2018;16(11):679–82.
49. Antunes LC, Elkfury JL, Jornada MN, Foletto KC, Bertoluci MC. Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats 1. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):138–42.
50. Mather K. Surrogate measures of insulin resistance: of rats, mice, and men. *Am J Physiol Metab* [Internet]. 2009 Feb;296(2):E398–9. Available from: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.90889.2008>
51. Agouni A, Owen C, Czopek A, Mody N, Delibegovic M. In vivo differential effects of fasting, re-feeding, insulin and insulin

- stimulation time course on insulin signaling pathway components in peripheral tissues. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2010 Oct;401(1):104–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X10016931>
52. Prabawati RK. *Mekanisme Seluler dan Molekular Resistensi Insulin*. Malang; 2012.
 53. Fulghesu AM, Romualdi D, Di Florio C, Sanna S, Tagliaferri V, Gambineri A, et al. Is there a dose-response relationship of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome? Results from a multicentric study. *Hum Reprod* [Internet]. 2012 Oct 1; 27(10):3057–66. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/des262>
 54. Tjokroprawiro A, Murtiwi S, Tjandrawinata RR. DLBS3233, a combined bioactive fraction of *Cinnamomum burmanii* and *Lagerstroemia speciosa*, in type-2 diabetes mellitus patients inadequately controlled by metformin and other oral antidiabetic agents. *J Complement Integr Med* [Internet]. 2016 Jan 1;13(4). Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/jcim.2016.13.issue-4/jcim-2016-0031/jcim-2016-0031.xml>
 55. Dexa Medica. *Inlacin Untuk Memperbaiki Resistensi Insulin* [Internet]. <http://www.dexagroup.com/>. 2012 [cited 2019 Dec 2]. p. Available from: <http://www.dexagroup.com/id/read/inlacin-untuk-memperbaiki-resistensi-insulin>
 56. Manaf A, Tjandrawinata RR, Malinda D. Insulin sensitizer in prediabetes: A clinical study with DLBS3233, a combined bioactive fraction of *Cinnamomum burmanii* and *Lagerstroemia speciosa*. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1279–89.
 57. Dewi IL. *Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol Daun Salam (Eugenia polyantha) Terhadap Tikus Galur Wistar Yang Diinduksi Aloksan*. [Surakarta]: Universitas Muhammadiyah Surakarta; 2013.
 58. Handayani W, Rudijanto A, Indra MR. Susu Kedelai Menurunkan Resistensi Insulin pada *Rattus norvegicus* Model Diabetes Melitus Tipe 2. *J Kedokt Brawijaya*. 2009;XXV(2):60–6.
 59. Winarsi H, Sasongko ND, Purwanto A, Nuraeni I. Cardamom Extract

- Leaves Decreased Atherogenic Indexes and Blood Glucose Level of Diabetic Rats Alloxans-Induced. *Agritech*. 2013;33(3):273–80.
60. Watanabe M, Gangitano E, Francomano D, Addessi E, Toscano R, Costantini D, et al. Mangosteen Extract Shows a Potent Insulin Sensitizing Effect in Obese Female Patients: A Prospective Randomized Controlled Pilot Study. *Nutrients* [Internet]. 2018 May 9;10(5):586. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/5/586>
 61. Kartika AA, Siregar HCH, Fuah AM. Strategi pengembangan usaha ternak tikus (*Rattus norvegicus*) dan mencit (*Mus musculus*) di fakultas peternakan IPB. *J Ilmu Produksi dan Teknol Has Peternak*. 2013;01(3):147–54.
 62. Vinerean H V. RATS - BIOLOGY & HUSBANDRY [Internet]. Laboratory Animal Research Florida International University. 2019 [cited 2020 Feb 1]. p. 1–46. Available from: <http://research.fiu.edu/documents/facilities/acf/documents/rats-biology-husbandry.pdf>
 63. Perlman RL. Mouse Models of Human Disease: An Evolutionary Perspective. *Evol Med Public Heal*. 2016;eow014.
 64. Erickson GF. Follicle Growth and Development [Internet]. The Global Library of Women's Medicine. 2009 [cited 2019 Jul 19]. Available from: http://www.glowm.com/index.html?p=glowm.cml/section_view&articleid=288
 65. Maynard RL, Downes N. Chapter 19 - Female Reproductive Tract. In: *Anatomy and Histology of the Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research*. First onli. Birmingham: Academic Press; 2019. p. 219–29.
 66. Lauretta R, Sansone A, Sansone M, Romanelli F, Appetecchia M. Endocrine disrupting chemicals: Effects on endocrine glands. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(March):1–7.
 67. Christensen A, Bentley GE, Cabrera R, Ortega HH, Perfito N, Wu TJ, et al. Hormonal regulation of female reproduction. *Horm Metab Res*. 2012;44(8):587–91.
 68. Puspitasari Y. EFEK EKSTRAK ETANOL BIJI PEPAYA (*Carica papaya* linn) TERHADAP KADAR 17- β ESTRADIOL DAN FOLIKULOGENESIS PADA MENCIT BETINA (*mus musculus*). *J*

- Sains Mat. 2017;20(3):11–9.
69. Maculan R, Pinto TLC, Moreira GM, Vasconcelos GL de, Sanches JA, Rosa RG, et al. Anti-Müllerian Hormone (AMH), antral follicle count (AFC), external morphometrics and fertility in Tabapuã cows. *Anim Reprod Sci.* 2018;189(December):84–92.
 70. Wira CR, Fahey J V., Ghosh M, Patel M V., Hickey DK, Ochiel DO. Sex Hormone Regulation of Innate Immunity in the Female Reproductive Tract: The Role of Epithelial Cells in Balancing Reproductive Potential with Protection against Sexually Transmitted Pathogens. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):544–65.
 71. 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;18(2):151–60.
 72. Karamang S. Studi Morfologi, Agrobiofisik Dan Produksi Saponin Rumput Kebar (*Biophytum Petersianum* Klotzsch) Asal Papua [Internet]. [Bogor]: Sekolah Pascasarjana Institut Pertanian Bogor Bogor; 2010. Available from: <https://repository.ipb.ac.id>
 73. Sambodo P, Nurhayati D, Susmiati T, Airin CM. Subchronic Toxicity Test of Kebar Grass Extract of n-Hexane (*Biophytum Petersianum* Klotzsch) on Weight, ADG and Vital Organ Weight of Rat (*Rattus Norvegicus*). *J Food Pharm Sci.* 2018;6:13–5.
 74. Bahrah B, Widyawati MN, Suryono S. Analisis Folikel De Graaf Akibat Pemberian Ekstrak Minyak Buah Merah [Internet]. Repository Poltekkes Kemenkes Semarang. Kebidanan Magister Terapan Kesehatan; 2019 [cited 2019 Jun 25]. Available from: http://repository.poltekkes-smg.ac.id/index.php?p=show_detail&id=17728&keywords=bahrah
 75. Sadsoeitoeboen PD. Manfaat Ekstrak Rumput Kebar (*Biophytum petersianum* Klotzsch) Terhadap Penampilan Reproduksi Mencit Putih Betina. Institut Pertanian Bogor; 2005.
 76. Nur NA, Siregar TN, Hamdan, Nasution I, Thasmi CN, Dasrul. Pengaruh Pemberian PMSG dan HCG Terhadap Peningkatan Jumlah Kelahiran Hamster Campbell (*Phodopus campbelli*). *J Med Vet.* 2016;10(1):59–61.

77. Wei S, Gong Z, An L, Zhang T, Dai H, Chen S. Cloprostenol and pregnant mare serum gonadotropin promote estrus synchronization, uterine development, and follicle-stimulating hormone receptor expression in mice. *Genet Mol Res.* 2015;14(2):7184–95.
78. Unitly AJA, Inara C. Potensi Rumput Kebar (*Biophytum petersianum* Klotzsch) Dalam Meningkatkan Kinerja Reproduksi. *Repos Univ Pattimura.* 2011;1(1):329–33.
79. Darwati I, Nurcahyanti A, Trisilawati O, Nurhayati H, Bermawie N, Wink M. Anticancer potential of kebar grass (*Biophytum petersianum*), an Indonesian traditional medicine. Anticancer potential of kebar grass (*Biophytum petersianum*), an Indonesian traditional medicine. *Int Conf Food Sci Tecnol* [Internet]. 2019;012063:1–8. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/292/1/012063/meta>
80. Widodo EY. Potensi Ekstrak Rumput Kebar (*Biophytum Petersianum* Klotzsch) Dalam Mempertahankan Jumlah sel Sertoli menci (Mus Musculus) Model Diabetes Melitus. *J Penelit Kesehat Suara Forikes* [Internet]. 2020;11(3):1. Available from: <http://forikes-ejournal.com/index.php/SF/article/view/750>
81. Sambodo P, Tethool AN, Rumetor SD. Anti-Cholesterol Effect of n-Hexane Fraction of *Biophytum petersianum* Klotzsch in (Efek Antikolesterol Fraksi n - Heksana Rumput Kebar Pada Hewan Model Hiperlipidemia). *J Kedokt Hewan.* 2015;9(1):59–60.
82. Riyadi, Humaidah N, Kalsum U. Effect of Differences Kebar Grass (*Biophytum petersianum*) Flour Dosage on the Performance of Reproduction of Local Female Rabbits. *J Rekasatwa Peternak.* 2019;2(1):160–3.
83. Antaresty DO, Susmiati T. Pengaruh Pemberian Ekstrak Rumput Kebar (*Biophytum petersianum* Klotzsch) terhadap Kadar Kolesterol Total, Eritrosit, Hemoglobin, dan Hematokrit pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. *Universitas Gadjah Mada Yogyakarta*; 2019.
84. Amelia D, Santoso B, Purwanto B, Miftahussurur M, Joewono HT, Budiono. Effects of *Moringa oleifera* on Insulin Levels and

- Folliculogenesis in Polycystic Ovary Syndrome Model with Insulin Resistance. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem*. 2018;18(1):22–30.
85. Cahaya SD. Respon Perlakuan Whitten Effect Continue dan Discontinue Terhadap Periode Estrus Mencit. Institut Pertanian Bogor; 2016.
86. Muttaqin DA, Santoso B, Widjiati. Pengaruh Lama Paparan Androgen terhadap Indeks Resistensi Insulin dan Kadar Asam Lemak Bebas pada Serum Tikus Model Sindroma Ovarium Polikistik (Penelitian Eksperimental dengan *Rattus norvegicus* sebagai Hewan Coba). *Maj Obstet dan Gynekol*. 2009;17(1):17–25.
87. Russo B, Picconi F, Malandrucchio I, Frontoni S. Flavonoids and Insulin-Resistance: From Molecular Evidences to Clinical Trials. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Apr 26;20(9):2061. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2061>
88. Valdés-ramos R, Laura GA, Elina MB, Donají BA. Vitamins and Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Target*. 2015;15(1):54–63.
89. Trasino SE, Gudas LJ. Vitamin A: a missing link in diabetes? *Diabetes Manag* [Internet]. 2015 Sep;5(5):359–67. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/dmt.15.30>
90. Miczke A, Suliburska J, Pupek-Musialik D, Ostrowska L, Jabłeczka A, Krejpcio Z, et al. Effect of L-arginine supplementation on insulin resistance and serum adiponectin concentration in rats with fat diet. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):10358–66.
91. Chambell NA, Reece JB, Mitchell LG. Sel. In: *Biologi*. Edisi 8. Jakarta: Erlangga; 2020. p. 208.
92. Ghafurniyan H, Azarnia M, Nabiuni M, Karimzadeh L. The effect of green tea extract on reproductive improvement in estradiol valerate-induced polycystic ovary polycystic ovarian syndrome in rat. *Iran J Pharm Res*. 2015;14(4):1215–23.
93. Guyansyah A, Parwanto ME. Protein pengikat hormon seks: sex hormone binding globulin (SHBG) dan aksi steroid seks. *J Biomedika dan Kesehat* [Internet]. 2019 Mar 31;2(1):45–50. Available from: <https://jbiomedkes.org/index.php/jbk/article/view/75>

94. Shinha P, Chitra T, Papa D, Nandeesh H. Laparoscopic ovarian drilling reduces testosterone and luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio and improves clinical outcome in women with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2019;2(3):224–8.
95. Atashpour S, Jahromi HK, Jahromi ZK, Maleknasab M. Comparison of the effects of ginger extract with clomiphene citrate on sex hormones in rats with polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Biomed.* 2017;15(9):561–8.

KEMENKES RI

Penulisan buku ini didasari oleh rasa tanggung jawab dan semangat penulis untuk turut serta dalam pemanfaatan kembali tanaman obat yang ada di Indonesia menjadi terapi alternatif dan komplementer berdasarkan pengujian pra klinis dan klinis khususnya untuk terapi Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) Buku ini merupakan intisari hasil penelitian tesis selama penulis menempuh pendidikan Magister Terapan Kebidanan di program Pascasarjana Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang. Penulis berharap buku ini dapat dijadikan salah satu referensi pendukung dalam penelitian terkait dengan kearifan lokal, sehingga potensinya bisa dapat ditingkatkan berdasarkan metode penelitian.



Diterbitkan Oleh :
Politeknik Kesehatan Kemenkes Semarang
Telp. 0247477208
perpustakaanpoltekkessmg@yahoo.com
Jl. Tirta Agung, Pedalangan, Kec.
Banyumanik, Kota Semarang, Jawa Tengah
50268

ISBN 978-623-6730-09-6

