

Review Artikel

Potensi Daun Lidah Buaya (*Aloe Vera* L.) sebagai Suplemen untuk Mengurangi Risiko Sindrom Ovarium Polikistik

Jessica Rianty Suhendi^{1*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
Email: jrianty@gmail.com

Abstrak– Sindrom ovarium polikistik atau *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) merupakan gangguan dalam sistem endokrin yang mengakibatkan masalah kesuburan pada wanita yang berada dalam usia produktif. Penyebab dasar dari PCOS adalah tingginya rasio *luteinizing hormone* terhadap hormon perangsang folikel serta peningkatan frekuensi *gonadotropin-releasing hormone*. Wanita dengan PCOS sering mengalami disfungsi metabolik, obesitas, infertilitas dan meningkatkan risiko komplikasi kehamilan. Salah satu terapi yang dapat digunakan adalah dengan menggunakan obat-obatan herbal seperti suplemen. Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas terapeutik untuk mengurangi risiko PCOS adalah lidah buaya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui kandungan dan potensi daun lidah buaya sebagai suplemen untuk mengurangi penyakit PCOS. Metode yang digunakan adalah tinjauan literatur dengan merujuk kepada jurnal-jurnal nasional dan internasional yang relevan dengan tujuan penelitian. Didapatkan hasil penelitian bahwa daun lidah buaya memiliki kandungan kimia yaitu, antrakuinon, polisakarida, mannan asetat, kromon, dan polifenol. Senyawa aktif tersebut mampu menurunkan risiko dari PCOS secara signifikan dan mempunyai efektivitas yang sebanding dengan obat terapi PCOS. **Simpulan** menunjukkan bahwa senyawa bioaktif daun lidah buaya yang sudah diuji secara *in vivo* memiliki potensi untuk mengurangi risiko sindrom ovarium polikistik secara signifikan, dan dapat menjadi kandidat suplemen yang berpotensi dalam mengatasi PCOS.

Kata Kunci – Daun, *In Vivo*, Lidah Buaya, PCOS, Suplemen

1. PENDAHULUAN

Sindrom ovarium polikistik atau *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) merupakan suatu gangguan pada sistem endokrin yang akan mengakibatkan ketidaksuburan pada wanita usia produktif. Wanita yang memiliki PCOS mengalami gangguan dalam metabolisme hormon androgen dan estrogen, dengan hal tersebut akan menyebabkan peningkatan hormon testosteron, *androstenedione*, dan *dehydroepiandrosterone sulfate* (DHEAS). Hiperinsulinemia, resisten insulin perifer, dan obesitas sangat erat kaitannya dengan ketidakseimbangan hormon pada PCOS [1]. Diketahui bahwa penyebab dasar dari PCOS adalah tingginya rasio *luteinizing hormone* (LH) terhadap hormon perangsang folikel (FSH) serta peningkatan frekuensi *gonadotropin hormone-releasing hormone* (GnRH) [2]. PCOS sebagian besar ditandai dengan siklus menstruasi yang tidak teratur, hiperandrogenisme, dan temuan karakteristik pada hasil ultrasonografi pada panggul. Wanita dengan PCOS sering mengalami disfungsi metabolik, obesitas, infertilitas dan meningkatkan risiko komplikasi kehamilan serta penyakit

kardiovaskuler jangka panjang [3]. PCOS menjadikan hormon androgen menonaktifkan reseptor insulin dan memblokir tempat pengikatan insulin ke reseptornya, maka dari itu akan meningkatkan diabetes melitus tipe 2 [4]. Menurut kriteria Rotterdam, terdapat tiga karakteristik yang mengidentifikasi pasien terkena PCOS yaitu, hiperandrogenisme klinis dan/atau biokimia, terdapat bukti oligo-anovulasi, serta morfologi ovarium polikistik yang muncul pada ultrasonografi. Jika minimal terdapat dua dari tiga karakteristik tersebut, dapat dikatakan bahwa pasien terkena PCOS [3]. Penyebab dari kondisi ini masih belum sepenuhnya dipahami, tetapi penyakit ini dapat disebabkan oleh faktor-faktor genetik dan lingkungan serta termasuk dalam kategori oligogenik [1].

Dalam ranah medis, terdapat dua opsi utama untuk mengatasi PCOS, yakni terapi farmakologi dan terapi non-farmakologi. Terapi farmakologi pertama yang digunakan untuk mengatasi PCOS dapat melibatkan penggunaan kombinasi pil kontrasepsi secara oral. Akan tetapi dalam menggunakan obat-obatan memiliki kelemahan, seperti efek samping yang berkaitan dengan risiko kardiometabolik, rendahnya kepatuhan pasien dengan pengobatan farmasi jangka panjang, rendahnya efikasi, dan kontraindikasi pada beberapa kasus [5] [6]. Dengan hal tersebut peneliti lebih menyarankan untuk melakukan terapi non farmakologi, seperti perubahan gaya hidup dengan mengurangi berat badan dan berolahraga, tetapi hal tersebut dapat didukung dengan menerapkan terapi menggunakan obat-obatan herbal. Peminat dari penggunaan obat-obatan herbal semakin hari semakin meningkat karena dengan tingginya biaya ekonomi dan dampak buruk yang terkait dengan penggunaan obat-obatan alopati [1] [7]. Penelitian telah mengungkapkan bahwa senyawa bioaktif dalam daun lidah buaya yang digunakan sebagai bahan aktif dalam suplemen memiliki dampak positif pada PCOS. Bahan aktif tersebut terbukti meningkatkan keseimbangan hormonal dan memperbaiki keteraturan menstruasi [8].

Lidah buaya merupakan suatu tanaman obat yang berasal dari famili *Asphodelaceae*. Tanaman ini dibudidayakan secara global dan terutama di daerah beriklim panas. Salah satunya di Indonesia. Lidah buaya saat ini tidak hanya digunakan sebagai makanan fungsional, tetapi juga digunakan di berbagai industri, seperti farmasi, kosmetik, dan salep. Pada bagian daun lidah buaya memiliki sejuta manfaat yaitu, anti-mikroba, anti-karsinogenik, anti-virus, anti-oksidan, anti-inflamasi, serta dapat memamanajemen PCOS dan sifat antidiabetogenik [4]. Senyawa bioaktif fungsional dari daun lidah buaya seperti antrakuinon, *naphthalenone*, *aloe-emodin*, *chrysophanol*, dan berbagai jenis polisakarida, protein, dan asam organik. Daun lidah buaya menyebabkan jumlah sel germinal primer di ovarium menjadi kembali normal, dan hasilnya dapat bermanfaat dan mendukung efek pada jaringan ovarium dan folikulogenesis [9] [10]. Dengan besarnya potensi dari kandungan daun lidah buaya untuk mengurangi risiko sindrom ovarium polikistik diharapkan menjadi suplemen alami. Akan tetapi data khasiat dari daun lidah buaya masih terbatas, maka dari itu diperlukan untuk mengumpulkan data-data penelitian yang berhubungan dengan senyawa bioaktif dan hasil uji aktivitas mengurangi risiko sindrom ovarium polikistik.

2. METODE

Penulisan ini merupakan hasil dari tinjauan literatur dengan pendekatan deskriptif kualitatif, menggunakan data primer yang ditemukan dalam literatur dan referensi lainnya. Data-data ini dari berbagai sumber basis data termasuk PubMed, ScienceDirect, Scopus, SpringerLink, Google Scholar, dan ResearchGate. Artikel yang diulas berasal dari jurnal-jurnal nasional dan internasional yang diterbitkan antara tahun 2018 hingga 2023. Seleksi artikel yang diterapkan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi melibatkan artikel yang mengandung kandungan fitokimia dan/atau aktivitas daun lidah buaya untuk penurunan sindrom ovarium polikistik. Sedangkan kriteria eksklusi adalah artikel yang tidak mengandung kandungan fitokimia dan/atau aktivitas daun lidah buaya untuk penurunan sindrom ovarium polikistik. Kemudian artikel yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis dan dikaji secara menyeluruh, serta hasilnya disajikan dalam bentuk review studi literatur ilmiah.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Lidah buaya (*Aloe barbadensis* Mill.) merupakan herba hijau yang mempunyai warna cerah. Lidah buaya berasal dari kata “*Allaeh*” (dari bahasa Arab tradisional berarti “zat pahit yang bersinar”) dan “*Vera*” (dari bahasa Latin yang berarti “benar”). Berasal dari Selatan Afrika, akan tetapi sudah tersebar luas dan tumbuh subur di iklim kering subtropis dan daerah tropis, termasuk Indonesia. Pada lidah buaya memiliki bunga berwarna kuning cerah dan daunnya berdaging. Pada daun berdagingnya dilapisi dengan duri, setiap daun dibuat tiga lapisan berbeda. Pada lapisan terluar merupakan kulit tebal yang terdiri dari 15-20 sel dimana protein dan polisakarida seperti glukomanan yang sangat asetat dihasilkan. Lapisan tengah yang berisi getah kuning dipancarkan oleh penutup sel selubung perifer permukaan gel dan memiliki antrakuinon dan glikosida sebagai penyusunya. Kemudian lapisan yang paling dalam berasal dari bagian tengah bening berlendir sebagian besar terdiri dari air [4] [11] [12].

Komponen Bioaktif Daun Lidah Buaya

Senyawa bioaktif merupakan komponen kimia yang berkontribusi dalam mengatur mekanisme biologis, komponen bioaktif juga dapat ditemukan dalam jumlah kecil makanan dan tanaman. Daun lidah buaya memiliki kandungan sejumlah besar senyawa bioaktif. Sejumlah penelitian melaporkan mengenai kandungan daun lidah buaya yang kaya akan manfaat untuk kesehatan manusia. Berdasarkan hasil studi literatur didapatkan bahwa kandungan bioaktif daun lidah buaya disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Senyawa Bioaktif dalam daun Lidah Buaya

Nama	Senyawa Kimia	Ref
Antrakuinon/antron	Aloe-emodin, asam aloetat, etanol, barbaloin, isobarbaloin, emodin, ester asam sinamat	[13]
Karbohidrat	Mannan murni, mannan asetat, asetat glukomanan, galaktoglukomannan, galaktan, galaktogalaktan, arabinogalaktan, <i>galacto glukoarabinomannan</i> , bahan pektik, xilena, dan selulosa	[14]

Nama	Senyawa Kimia	Ref
Kromon	(8-C-glucosyl-(2'-O-cinnamoyl)-7-O-methylaloediol A, 8-C-glucosyl-(S)-aloesol, 8-C-glucosyl-7-O-methylaloediol A, 8-C-glucosyl-7-O-methylaloediol, 8-C-glucosyl-noreugenin, isoaloeresin D, isorabaichromone, neoaloesin A	[15]
Enzim	alkalin fosfatase, amilase, bradikininase, karbosi-peptidase, katalase, siklooksidadase, siklooksigenase, lipase, oksidase, fosfoenolpiruvat, karboksilase, superoksida dismutase	[14]
Senyawa anorganik	Kalsium, klorin, kromium, tembaga, besi, magnesium, mangan, kalium, fosfor, natrium, dan seng	
Senyawa organik dan lipid	Asam arakidonat, asam Y-linolenat, steroid (campesterol, kolesterol, b sitosterol), trigliserida, triterpenoid, gibberellin, lignin, kalium sorbat, asam salisilat, dan asam urat	
Protein	Lektin	
Sakarida	Manosa, glukosa, L-rhamnose, aldopentosa	
Vitamin	Vitamin A, B12, C, E, kolin dan asam folat	
Hormon	Auksin dan gibberelin	[13]
Mineral	Kalsium, kromium, tembaga, besi, magnesium, mangan, kalium, fosfor, natrium, dan seng	

Salah satu kandungan utama dari daun lidah buaya adalah karbohidrat, khususnya polisakarida yang mempunyai kandungan manosa. Pada mannan asetat yang dikenal juga sebagai *acemannan*, sebagian besar dari sifat berlendirnya dilaporkan mempunyai sifat anti-diabetes serta kemampuannya untuk memodulasi fungsi kekebalan tubuh. Hasil penelitian terbaru menunjukkan bahwa fraksi yang kaya akan karbohidrat dari daun lidah buaya dapat mengatur metabolisme glukosa pada tikus diabetes dengan cara mengaktifkan glikogenesis dan menghambat glukoneogenesis [16]. Hal tersebut didukung dengan penelitian yang menyelidiki efek antidiabetes dari fraksi karbohidrat daun lidah buaya (AVCF) serta perannya dalam mengatur enzim metabolisme karbohidrat. Studi tersebut menyatakan bahwa AVCF dapat meningkatkan kandungan glikogen hati dan aktivitas glikogen sintase, yang merupakan faktor kunci dalam sintesis glikogen. Selain itu, AVCF dapat menghambat aktivitas glukosa-6-fosfatase. Enzim tersebut merupakan enzim yang terlibat dalam glukoneogenesis [17]. Kandungan lain dari daun lidah buaya adalah polifenol, ditemukan bahwa polifenol dapat memberikan efeknya melalui antioksidan. Efek kesehatan dari polifenol yang sudah diteliti selama dekade terakhir dianggap paling aktif konstituen dalam mengurangi sindrom metabolik secara *in vitro* dan *in vivo*. Hal tersebut dibuktikan dari pemberian ekstrak daun lidah buaya yang memiliki kandungan 181,7 mg/gram aloin dan 3,6 mg/gram aloe-emodin, selama 28 hari dapat

meningkatkan sensitivitas insulin secara eksperimental yang diinduksi pada tikus diabetes. Selanjutnya adalah kandungan sterol yang terdapat dalam daun dan gel tanaman lidah buaya dapat mempengaruhi fungsi sel islet pankreas. Lima jenis fitosterol yang berhasil diisolasi dan diidentifikasi dalam gel lidah buaya. Dalam dosis sebesar 1 mg/hari, fitosterol tersebut mampu mengurangi tingkat glukosa darah puasa (FBG) dan kadar HbA1c pada tikus diabetes jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Ini menunjukkan bahwa sterol yang berasal dari lidah buaya mempunyai potensi penggunaan dalam pengobatan diabetes tipe 2. Kemudian fitosterol seperti lophenol dan sikloartenol yang diisolasi dari aloe vera dibuktikan dapat mengurangi kadar asam lemak bebas, kadar trigliserida, kadar PPAR γ , serta mengurangi hiperglikemia dan hiperlipidemia. Fitosterol kemungkinan mempunyai efek hipolipidemik karena tidak diserap dengan baik oleh usus dan memiliki kemampuan untuk mengikat kolesterol dan mencegah penyerapannya. Selain itu, terdapat bukti bahwa mineral pada lidah buaya memiliki sifat insulinotropik, yang berarti bahwa mereka dapat berperan langsung dalam sekresi insulin secara sinergis. Seng merupakan mineral penting yang berfungsi sebagai kofaktor dan meningkatkan efektivitas insulin. Kehadiran seng pada lidah buaya berpotensi mengubah target aktivitas insulin. Mayoritas kandungan lidah buaya yang telah ditunjukkan berfungsi sebagai anti-diabetes, yang sangat terkait dengan penyebab penyakit PCOS [16]

Aktivitas Terapeutik Daun Lidah Buaya

Pada penelitian Manouchehri *et al.*, 2023 [10], digunakan tikus betina yang diberi letrozole secara oral selama 5 bulan dan menggunakan penghambat aromatase non steroid untuk menginduksi PCOS. Kemudian hewan tersebut diobati dengan 1 mL formulasi gel lidah buaya selama 45 hari. Gel lidah buaya diambil dari daun lidah buaya yang sudah berusia 3,5 tahun. Kemudian gel dihilangkan dengan memisahkan kulit ari dan sonikasi untuk mendapatkan gel yang homogen. Formulasi gel lidah buaya dibuat dengan ditambahkan kunyit, karaya gum, dan air jeruk nipis sebagai pengawet alami. Didapatkan hasil bahwa penggunaan stimulan (letrozole) bersamaan dengan formulasi gel lidah buaya mencegah perkembangan PCOS di tikus. Formulasi dari gel lidah buaya ini memiliki efek pelindung terhadap PCOS dengan cara mengembalikan status steroid ovarium dan mengubah aktivitas steroidogenik. Gel dari lidah buaya bekerja langsung pada kunci enzim seperti 3β HSD, mengurangi aktivitas enzim, serta memodulasi pembentukan estradiol. Enzim 3β HSD termasuk enzim steroidogenic, yang mana enzim tersebut merupakan enzim yang terlibat dalam enzim sitokrom P450 17A1 dengan memainkan peranan penting dalam produksi androgen dan dianggap sebagai kunci utama dalam hiperandrogenisme pada PCOS [18]–[20].

Pada penelitian Ashkar *et al.*, 2020 [21], menyelidiki pengaruh gel lidah buaya dari daunnya yang berumur 3,5 tahun pada tikus penderita PCOS. Dalam penelitiannya, gel lidah buaya diberikan kepada tikus dengan masing-masing kelompok di dosis yang berbeda (5 mg/kg, 10 mg/kg, dan 15 mg/kg) selama 60 hari. Didapatkan hasil bahwa gel lidah buaya dengan semua kelompok dapat menyebabkan perubahan struktur ovarium. Hal yang menarik adalah dengan dosis tertinggi dibuktikan bahwa dapat menurunkan folikel atretik dan mengembalikan ovarium ke keadaan normal jika dibandingkan dengan ovarium tikus PCOS. Kemudian ditemukan juga

bahwa kadar insulin resistensi pada tikus menurun secara signifikan pada semua kelompok dosis ($p < 0,001$). Insulin resistensi sangat erat hubungannya dengan PCOS. Adanya peningkatan insulin dapat menurunkan jumlah pengikatan hormon seks yang bersirkulasi globulin (SHBG) dan meningkatkan androgen bebas yang dapat menghambat pembentukan folikel sehingga menyebabkan menstruasi yang tidak teratur. Dengan hal tersebut, lidah buaya memiliki kandungan polifenol konsentrasi tinggi yang mampu menurunkan berat tubuh dan mengurangi resistensi insulin. Hal tersebut memberikan efek bahwa lidah buaya efektif untuk mengendalikan resistensi insulin [16], [22].

Pada penelitian yang dilakukan oleh Ghagane *et al.*, 2022 [23], menggunakan daun lidah buaya segar yang berusia 3-5 tahun dan menggunakan tikus yang sudah positif PCOS yang dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok pertama adalah kelompok kontrol, terdiri dari tikus yang tidak menerima pengobatan. Kelompok kedua diberi perlakuan formulasi gel lidah buaya dan kelompok ketiga adalah tikus yang diobati dengan obat diane. Untuk formulasi gel lidah buaya diberikan secara oral 1 mL/mencit dan dosis untuk obat diane sebesar 0,2 mg/ kg berat badan selama 30 hari. Pada kelompok kontrol didapatkan hasil kolesterol ($245,2 \pm 0,39 \mu\text{g/mL}$) dan glukosa awal ($152,3 \pm 0,45 \mu\text{g/mL}$) menjadi ($203,5 \pm 0,45 \mu\text{g/mL}$). Kelompok dua didapatkan hasil kolesterol ($175,4 \pm 0,28 \mu\text{g/mL}$) dan glukosa awal sebelum perlakuan ($134,1 \pm 0,52 \mu\text{g/mL}$) menjadi ($101,4 \pm 0,21 \mu\text{g/mL}$). Kelompok ketiga didapatkan hasil kolesterol ($158,4 \pm 0,25 \mu\text{g/mL}$) dan glukosa awal sebelum perlakuan ($125,4 \pm 0,31 \mu\text{g/mL}$) menjadi ($84,2 \pm 0,38 \mu\text{g/mL}$).

Penelitian yang dilakukan oleh Dey *et al.*, 2022 [24], melakukan isolasi senyawa fitokimia non polar yang dimurnikan (PPNPP) yaitu LP1 dan LP3 dari ekstrak petroleum eter gel lidah buaya dengan cara kromatografi kolom. Lalu tikus PCOS yang diinduksi letrozole telah diberi LP1 ($5 \mu\text{g/kg/hari}$) dan LP3 ($0,5 \mu\text{g/kg/hari}$) secara oral selama 60 hari masing-masing. Penelitian ini menggunakan tikus betina albino yang berumur 3 hingga 4 bulan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan kelompok PCOS yang tidak diobati, PPNPP (LP1 dan LP3) mengakibatkan penurunan yang berdampak pada tingkat kadar glukosa darah ($p < 0,01$) pada titik waktu yang berbeda selama 120 menit. Kemudian hasil kadar dari testosteron dan progesteron pada hewan PCOS, ditemukan bahwa pengobatan dengan LP1 dan LP3 secara signifikan dapat mengurangi kadar testosteron pada tikus PCOS dan dapat meningkatkan secara signifikan pada kadar progesteron.

Pada penelitian Radha dan Laxmipriya., 2016 [25], mengevaluasi efikasi ekstrak non polar eter petroleum gel daun lidah buaya (NPE) dengan dosis ($25 \mu\text{g/hari/secara oral}$) selama 60 hari pada model hewan tikus PCOS. Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa adanya penurunan kadar testosteron ($0,48 \pm 0,21 \text{ ng/mL}$) pada hewan yang diberikan perlakuan NPE, serta terjadi peningkatan kadar estradiol ($75,3 \pm 10,7 \text{ ng/mL}$) dan progesteron ($11,5 \pm 3,5 \mu\text{g/mL}$).

Pada penelitian Ashkar *et al.*, 2020 [21], intervensi yang dilakukan adalah kapsul 700 mg yang mengandung olahan gel lidah buaya (147 mg/ kapsul), bubuk aloesin (3 mg/kapsul), kromon ragi (125 mg/kapsul), dan eksipien (minyak kacang kedelai, lilin lebah kuning, dan lestin) sebanyak 425 mg/kapsul. Kelompok kontrol menerima 700 mg kapsul lunak yang

mengandung pigmen alami (4,2 mg/kapsul) dan eksipien (minyak kedelai, lilin lebah kuning, dan lestin) sebanyak 695,5 mg/kapsul. Waktu penelitian dilakukan selama 8 minggu dan kelompok dibagi menjadi dua yaitu, 6 subjek dalam kelompok kontrol dan 8 subjek dalam kelompok intervensi. Kemudian subjek yang ada dalam penelitian adalah orang dengan prediabetes obesitas dan pasien diabetes dini yang tidak diobati. Hasil yang didapatkan dari penelitian adalah bahwa berat badan ($p=0,02$), massa lemak tubuh ($p=0,03$), dan resistensi insulin secara signifikan lebih rendah di kelompok intervensi. Lalu puasa gula darah pada kelompok intervensi berkurang secara signifikan ($p=0,02$).

Penelitian yang dilakukan oleh Manouchehri *et al.*, 2023 [10], mengevaluasi efek ekstrak hidroalkohol lidah buaya dalam pengobatan PCOS pada tikus. Setelah itu, hewan-hewan uji dibagi menjadi lima kelompok: kelompok kontrol menerima 4 mg/kg estradiol valerat intramuskular setiap harinya, sementara kelompok perlakuan 1, 2, dan 3 masing-masing menerima 100, 200, dan 400 mg/kg ekstrak lidah buaya intraperitoneal setiap hari. Hasil dari penelitian mendapatkan bahwa konsentrasi estrogen pada kelompok PCOS meningkat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol dan menurun secara signifikan pada kelompok perlakuan 2 dan 3 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Lalu konsentrasi progesteron di kelompok PCOS dan semua kelompok perlakuan memiliki pengaruh yang signifikan penurunan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Jadi pada ekstrak lidah buaya mempunyai efek positif pada kesuburan dan perbaikan sindrom ovarium polikistik.

Potensi Daun Lidah Buaya sebagai Suplemen untuk Mengurangi Risiko Sindrom Ovarium Polikistik

Baru-baru ini, terdapat minat yang meningkat tentang apakah hasil kesehatan pasien PCOS dapat ditingkatkan dengan suplemen vitamin, nutrisi dan mineral, serta dengan penggunaan obat dan terapi komplementer. Untuk beberapa wanita yang telah menyatakan ketidakpuasan terhadap beberapa jenis perawatan medis (seperti obat kesuburan dan pil kontrasepsi oral), suplemen dianggap sebagai pilihan tambahan yang alami dan tidak berisiko terhadap rejimen pengobatan PCOS [8]. Akan tetapi pengembangan daun lidah buaya sebagai suplemen untuk mengurangi risiko sindrom ovarium polikistik belum ada tindakan lanjut yang dilakukan terhadap temuan penelitian tersebut. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Alesi *et al.*, 2021 [8] lebih spesifik membahas mengenai suplemen vitamin dan mineral untuk mengurangi PCOS. Salah satu vitamin dan mineral yang dapat dijadikan suplemen adalah asam folat dan seng. Kita ketahui bahwa asam folat dan seng adalah bagian dari senyawa bioaktif daun lidah buaya [13] [14].

Asam folat diduga memiliki antioksidan, antikanker, dan sifat kardio dan neuroprotektif, yang memungkinkan untuk terapi PCOS. Suplementasi asam folat dapat menormalkan kembali kondisi konsentrasi homosistein (Hcy) yang biasanya meningkat pada wanita dengan PCOS [8]. Peningkatan Hcy yang tinggi mungkin sangat berkorelasi dengan resistensi insulin. Asam folat dan vitamin B12 dapat mengubah sensitivitas insulin dengan mengatur tingkat Hcy. Terdapat penelitian mengenai suplementasi folat dan vitamin B12 meningkatkan resistensi insulin dan menurunkan kadar homosistein pada pasien dengan penyakit metabolik sindrom. Jalur metabolisme utama Hcy in vivo adalah sintesis metionin yang bergantung pada vitamin B12 dan

asam folat. Saat asam folat dan vitamin B12 kekurangan, siklus metionin akan terganggu yang menyebabkan hiperhomosistein. Dalam penelitian tersebut, konsentrasi Hcy meningkat pada kelompok *intrauterine growth restriction* (IUGR), kemudian diberikan suplemen asam folat dan vitamin B12. Hal tersebut menyebabkan kadar Hcy berkurang secara signifikan. Beberapa studi klinis juga menunjukkan suplementasi asam folat dan vitamin B12 jauh lebih efektif dalam menurunkan konsentrasi Hcy dibandingkan dengan asam folat saja [26].

Seng merupakan komponen penting lainnya dalam metabolisme lipid, karbohidrat, dan protein, yang bertanggung jawab atas fungsi lebih dari 300 enzim. Secara khusus, ion seng memainkan peran penting dalam metabolisme insulin, yang mencakup sintesis, penyimpanan, sekresi, integritas konformasi, fungsi, dan kerja insulin. Selain itu, ion seng menghasilkan efek seperti insulin [27]. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa wanita dengan PCOS mungkin kekurangan seng, hal tersebut dapat menyebabkan resisten insulin yang terlihat pada beberapa fenotip PCOS. Faktanya, kekurangan seng dapat memperburuk resistensi insulin pada wanita dengan PCOS karena mengganggu jalur tirosin fosfatase yang bergantung pada insulin [8]. Penyakit PCOS erat kaitannya dengan peningkatan dalam aktivitas global 5α -reduktase dan hal ini mengarah pada peningkatan konversi testosteron menjadi dihidrotestosteron dalam sel target perifer, yang menghasilkan aksi androgen. Seng dianggap sebagai anti-androgen dengan menghambat 5α -reduktase dan menurunkan produksi dihidrotestosteron [28]. Terdapat kemungkinan bahwa profil lipid yang tidak normal disebabkan oleh kurangnya seng pada pasien PCOS. Penelitian klinis terbaru menunjukkan dampak suplementasi seng pada wanita PCOS. Dalam penelitian tersebut 60 wanita dengan PCOS diberi seng 50 mg/hari (seperti seng sulfat) selama 8 minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kelompok seng, kadar kolesterol total serum, LDL-C, trigliserida dan rasio HDL-C menurun secara signifikan. Dengan hal tersebut, suplementasi seng dapat membantu wanita dengan PCOS mendapatkan metabolisme lipid dan insulin resisten yang lebih baik [29].

Dalam mengembangkan suatu produk bahan alam diperlukan adanya uji mengenai keamanan dan kualitas dari tanaman yang akan dipakai. Salah satu caranya adalah dilakukan uji toksisitas [30]. Uji toksisitas adalah metode pemeriksaan yang menggunakan hewan percobaan untuk mengevaluasi dampak sediaan uji terhadap sistem biologis dan untuk menghimpun informasi mengenai reaksi dosis yang umumnya terjadi akibat penggunaan sediaan uji tersebut [31]. Pada penelitian yang dilakukan oleh Wu *et al.*, 2021 [32], menggunakan tikus albino (*sprague dawley*) untuk studi toksisitas subakut kapsul lidah buaya (ASC). Penelitian dilakukan selama 30 hari, pada kelompok pengobatan menerima dosis ASC setara 832,5; 1665; dan 3330 mg/kg berat badan. Sedangkan pada kelompok kontrol menerima perlakuan diet normal tanpa ASC. Didapatkan hasil penelitian tersebut tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok pengobatan dalam hal berat badan, konsumsi makanan atau status kelangsungan hidup. Analisis kimia hematologi dan klinis juga menunjukkan bahwa parameter seperti hemoglobin, jumlah sel darah merah, dan putih, enzim hati, kadar protein, dan profil lipid tidak berubah secara signifikan. Secara umum, studi tentang toksisitas sub akut pada ACS tidak mengungkapkan efek apapun pada dosis yang telah diberikan dan tidak menunjukkan

risiko bahaya pada hewan uji. Selanjutnya penelitian dilakukan oleh Nalimu *et al.*, 2022 [33], meneliti mengenai studi toksisitas oral akut dari ekstrak daun lidah buaya dan seluruh daun lidah buaya, dengan menggunakan tikus wistar albino. Dosis yang diberikan adalah 175; 550; 1750; dan 5000 mg/kg. Pada setiap dosis, hewan uji diperhatikan mengenai tanda-tanda toksisitas termasuk perubahan berat badan, diare, kejang, perubahan pada kulit, mata, bulu, dan selaput lendir. Kemudian pada penelitian studi toksisitas oral subakut menggunakan hewan uji yang sama dengan dosis berbeda. Dosis yang diberikan dari ekstrak dan seluruh daun lidah buaya untuk uji toksisitas oral subakut adalah 200; 400; dan 800 mg/kg. Selama penelitian uji toksisitas akut dan subakut oral, ekstrak dan seluruh daun lidah buaya tidak menyebabkan kematian atau perubahan perilaku pada tikus. Secara umum, tidak terdapat variasi yang signifikan ($p>0,05$) dalam berat otak, hati, ginjal, ovarium, dan testis tikus dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sedangkan pada pemeriksaan analisis biokimia menunjukkan tidak ada variasi yang signifikan ($p>0,05$) dalam urea, aspartat transaminase (AST), alanin transaminase (ALT), natrium, dan kalium pada kelompok pengobatan yang berbeda dibandingkan dengan kontrol. Akan tetapi hasil penelitian pada beberapa parameter hematologi pada tikus yang diberi perlakuan lidah buaya menunjukkan perubahan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Nilai rata-rata dari eosinofil, hemoglobin, hematokrit dan volume trombosit meningkat secara signifikan. Sementara hasil yang signifikan pada rata-rata hemoglobin sel darah serta konsentrasi hemoglobin korpuskular berkurang. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut untuk memahami potensi dampaknya pada sistem darah. Dengan hal tersebut, perlu penyelidikan lebih lanjut untuk memahami mekanisme yang mendasari serta mengevaluasi implikasi dari potensial perubahannya hematologi pada tikus yang diobati dengan lidah buaya.

4. KESIMPULAN

Daun lidah buaya memiliki senyawa bioaktif berupa antrakuinon, polisakarida, mannan asetat, kromon, polifenol, asam folat, dan berbagai mineral. Senyawa bioaktif tersebut yang dapat mengatur aktivitas steroidogenik, menurunkan folikel atretik, menurunkan resisten insulin, mengurangi kadar testosteron dan meningkatkan kadar progesteron. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa senyawa bioaktif daun lidah buaya yang telah diuji secara *in vivo* memiliki potensi besar untuk mengurangi risiko sindrom ovarium polikistik secara signifikan, dan dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai suplemen untuk mengurangi PCOS.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya saya berikan kepada semua individu dan entitas yang telah memberikan dukungan dan kontribusi berharga dalam proses penyusunan *review* artikel ini. Berkat bantuan dan kerjasama mereka, peneliti berhasil menyelesaikan artikel ini dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] N. L. P. R. Dewi, "Pendekatan Terapi Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)." *Cermin Dunia Kedokteran*, vol. 47, no. 9, pp. 703-705, 2020, doi: <https://doi.org/10.55175/cdk.v47i9.57>.
- [2] H. M. Sadeghi *et al.*, "Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 2. MDPI, Jan. 01, 2022. doi: 10.3390/ijms23020583.
- [3] J. P. Christ and M. I. Cedars, "Current Guidelines for Diagnosing PCOS," *Diagnostics*, vol. 13, no. 6. MDPI, Mar. 01, 2023. doi: 10.3390/diagnostics13061113.
- [4] K. Chakraborty, "Therapeutic implication of Aloe barbadensis Mill. (aloe vera) for the management of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A review Journal of Biochemistry International THERAPEUTIC IMPLICATION OF Aloe barbadensis Mill. (aloe vera) FOR THE MANAGEMENT OF Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A SYSTEMATIC REVIEW", [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/358046274>
- [5] S. H. Oguz and B. O. Yildiz, "An update on contraception in polycystic ovary syndrome," *Endocrinology and Metabolism*, vol. 36, no. 2. Korean Endocrine Society, pp. 296–311, Apr. 01, 2021. doi: 10.3803/ENM.2021.958.
- [6] A. Moini Jazani, H. Nasimi Doost Azgomi, A. Nasimi Doost Azgomi, and R. Nasimi Doost Azgomi, "A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS)," *DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 27, no. 2. Springer, pp. 863–877, Dec. 01, 2019. doi: 10.1007/s40199-019-00312-0.
- [7] C. Y. Kwon, I. H. Cho, and K. S. Park, "Therapeutic Effects and Mechanisms of Herbal Medicines for Treating Polycystic Ovary Syndrome: A Review," *Frontiers in Pharmacology*, vol. 11. Frontiers Media S.A., Aug. 12, 2020. doi: 10.3389/fphar.2020.01192.
- [8] S. Alesi, C. Ee, L. J. Moran, V. Rao, and A. Mousa, "Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome," *Advances in Nutrition*, vol. 13, no. 4. Oxford University Press, pp. 1243–1266, Jul. 01, 2022. doi: 10.1093/advances/nmab141.
- [9] S. Akbar, *Handbook of 200 medicinal plants: A comprehensive review of their traditional medical uses and scientific justifications*. Springer International Publishing, 2020. doi: 10.1007/978-3-030-16807-0.
- [10] A. Manouchehri, S. Abbaszadeh, M. Ahmadi, F. K. Nejad, M. Bahmani, and N. Dastyar, "Polycystic ovaries and herbal remedies: A systematic review," *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*, vol. 27, no. 1. SBRA - Associação Brasileira de Reprodução Assistida (Brazilian Society of Assisted Reproduction), pp. 85–91, 2023. doi: 10.5935/1518-0557.20220024.

- [11] M. Sánchez, E. González-Burgos, I. Iglesias, and M. P. Gómez-Serranillos, "Pharmacological update properties of aloe vera and its major active constituents," *Molecules*, vol. 25, no. 6. MDPI AG, Mar. 02, 2020. doi: 10.3390/molecules25061324.
- [12] H. C. Heng, M. H. Zulfakar, and P. Y. Ng, "Pharmaceutical applications of Aloe vera," *Indonesian Journal of Pharmacy*, vol. 29, no. 3. Universitas Gadjah Mada - Faculty of Pharmacy, pp. 101–116, 2018. doi: 10.14499/indonesianjpharm29iss3pp101.
- [13] M. Heś, K. Dziedzic, D. Górecka, A. Jędrusek-Golińska, and E. Gujska, "Aloe vera (L.) Webb.: Natural Sources of Antioxidants – A Review," *Plant Foods for Human Nutrition*, vol. 74, no. 3. Springer New York LLC, pp. 255–265, Sep. 15, 2019. doi: 10.1007/s11130-019-00747-5.
- [14] Md. M. Rahman, R. Amin, T. Afroz, and J. Das, "Pharmaceutical, Therapeutically and Nutraceutical Potential of Aloe Vera: A Mini-review," *J Pharm Res Int*, pp. 109–118, Jul. 2021, doi: 10.9734/jpri/2021/v33i37a31986.
- [15] P. T. Mpiana *et al.*, "Aloe vera (L.) Burm. F. as a Potential Anti-COVID-19 Plant: A Mini-review of Its Antiviral Activity," *European J Med Plants*, pp. 86–93, May 2020, doi: 10.9734/ejmp/2020/v31i830261.
- [16] N. Deora and K. Venkatraman, "Aloe vera in diabetic dyslipidemia: Improving blood glucose and lipoprotein levels in pre-clinical and clinical studies," *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, vol. 13, no. 4. Elsevier B.V., Oct. 01, 2022. doi: 10.1016/j.jaim.2022.100675.
- [17] S. Govindarajan, S. N. Babu, M. A. Vijayalakshmi, P. Manohar, and A. Noor, "Aloe vera carbohydrates regulate glucose metabolism through improved glycogen synthesis and downregulation of hepatic gluconeogenesis in diabetic rats," *J Ethnopharmacol*, vol. 281, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.jep.2021.114556.
- [18] R. Maharjan, P. Nagar, and L. Nampoothiri, "Effect of Aloe barbadensis Mill. Formulation on Letrozole induced polycystic ovarian syndrome rat model," *J Ayurveda Integr Med*, vol. 1, no. 4, pp. 273–279, 2010, doi: 10.4103/0975-9476.74090.
- [19] S. Ashraf, M. Nabi, S. ul A. Rasool, F. Rashid, and S. Amin, "Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review," *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, vol. 20, no. 1. Springer, Dec. 01, 2019. doi: 10.1186/s43042-019-0031-4.
- [20] S. D. Burris-Hiday and E. E. Scott, "Steroidogenic cytochrome P450 17A1 structure and function," *Mol Cell Endocrinol*, vol. 528, May 2021, doi: 10.1016/j.mce.2021.111261.
- [21] F. Ashkar *et al.*, "The Role of medicinal herbs in treatment of insulin resistance in patients with Polycystic Ovary Syndrome: A literature review," *Biomolecular Concepts*, vol. 11, no. 1. De Gruyter, pp. 57–75, Jan. 01, 2020. doi: 10.1515/bmc-2020-0005.
- [22] A. Purwar and S. Nagpure, "Insulin Resistance in Polycystic Ovarian Syndrome," *Cureus*, Oct. 2022, doi: 10.7759/cureus.30351.
- [23] S. Ghagane, M. M. Toragall, A. A. Akbar, and M. B. Hiremath, "Effect of Aloe vera (Barbadensis Mill) on letrozole induced polycystic ovarian syndrome in swiss albino

- mice,” *J Hum Reprod Sci*, vol. 15, no. 2, pp. 126–132, Apr. 2022, doi: 10.4103/jhrs.jhrs_22_22.
- [24] A. Dey, S. Dhadhal, R. Maharjan, P. S. Nagar, and L. Nampoothiri, “Partially purified non-polar phytocomponents from *Aloe barbadensis* Mill. gel restores metabolic and reproductive comorbidities in letrozole-induced polycystic ovary syndrome rodent model-an ‘in-vivo’ study,” *J Ethnopharmacol*, vol. 291, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.jep.2022.115161.
- [25] M. Radha and N. Laxmipriya, “EFFICACY OF NON POLAR EXTRACT (NPE) OF ALOE BARBADENSIS MILL. IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME (PCOS) RODENT MODEL-AN ‘IN VIVO’ STUDY,” *Int J Pharm Sci Res*, vol. 7, no. 12, p. 4933, 2016, doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.7(12).4933-48.
- [26] H. Zhang, X. Wang, J. Zhang, Y. Guan, and Y. Xing, “Early supplementation of folate and vitamin B12 improves insulin resistance in intrauterine growth retardation rats,” *Transl Pediatr*, vol. 11, no. 4, pp. 466–473, Apr. 2022, doi: 10.21037/tp-21-498.
- [27] H. Listya, M. Sulchan, E. A. Murbawani, N. Puruhita, and A. Sukmadianti, “Correlation of Obesity Status with Zinc Serum Levels and Insulin Resistance in Perimenopause Obese Women,” *Diponegoro International Medical Journal*, vol. 1, no. 2, pp. 50–55, Dec. 2020, doi: 10.14710/dimj.v1i2.9559.
- [28] M. Nasiadek, J. Stragierowicz, M. Klimczak, and A. Kilanowicz, “The role of zinc in selected female reproductive system disorders,” *Nutrients*, vol. 12, no. 8. MDPI AG, pp. 1–21, Aug. 01, 2020. doi: 10.3390/nu12082464.
- [29] E. Günalan, A. Yaba, and B. Yılmaz, “The effect of nutrient supplementation in the management of polycystic ovary syndrome-associated metabolic dysfunctions: A critical review,” *Journal of the Turkish German Gynecology Association*, vol. 19, no. 4, pp. 220–232, Dec. 2018, doi: 10.4274/jtgga.2018.0077.
- [30] N. Fatirah, S. I. Gama, and R. Rusli, “Pengujian Toksisitas Produk Herbal Secara In Vivo,” *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, vol. 9, pp. 14–21, Apr. 2019, doi: 10.25026/mpc.v9i1.341.
- [31] BPOM RI, 2022, Pedoman Uji Toksisitas Praktikum Secara In Vivo, Tersedia pada: <https://standar-otskk.pom.go.id/storage/uploads/1f82b46a-8562-4020-869b-89fd6a2597e0/PerBPOM-No.-10-tahun-2022.pdf>. Diakses pada 13 September 2023.
- [32] J. Wu, Y. Zhang, Z. Lv, P. Yu, and W. Shi, “Safety evaluation of *Aloe vera* soft capsule in acute, subacute toxicity and genotoxicity study,” *PLoS One*, vol. 16, no. 3 March, Mar. 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0249356.
- [33] F. Nalimu, J. Oloro, E. L. Peter, and P. E. Ogwang, “Acute and sub-acute oral toxicity of aqueous whole leaf and green rind extracts of *Aloe vera* in Wistar rats,” *BMC Complement Med Ther*, vol. 22, no. 1, Dec. 2022, doi: 10.1186/s12906-021-03470-4.