

Review Artikel

Potensi Efek Terapeutik Propolis sebagai Pencegahan dan Pendukung Terapi Penyakit Jantung Koroner

Kadek Desi Lasminiati¹, Rini Noviyani^{2*}

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, desilasminiati24@gmail.com

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, rini.noviyani@unud.ac.id

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Penyakit jantung koroner adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia. Penyakit ini terjadi karena adanya penyempitan atau penyumbatan arteri koroner akibat proses aterosklerosis. Aterosklerosis dimulai dengan disfungsi endotel yang memungkinkan lemak, kolesterol, sel darah putih, dan zat lainnya untuk menumpuk di area yang mengalami peradangan dan terbentuknya plak ateroma. Pecahnya plak dapat menyebabkan oklusi lumen subtotal atau total yang berkembang menjadi sindrom koroner akut. Literatur menunjukkan adanya peningkatan penggunaan nutrasetikal dalam perlindungan dan manajemen jantung, salah satunya propolis. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk mengetahui efek terapeutik dari propolis dalam mencegah dan mendukung terapi penyakit jantung koroner. Metode yang digunakan adalah studi literatur berdasarkan artikel ilmiah dari jurnal nasional dan internasional dari tiga *database*, seperti ScienceDirect, Pubmed, dan Google Scholar yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu sebanyak 17 artikel ilmiah. Hasil studi menunjukkan bahwa propolis memiliki efek terapeutik sebagai antiaterosklerosis, antiinflamasi, antioksidan, perbaikan fungsi endotel, antihipertensi, antiobesitas, dan mengatur profil lipid. Propolis juga mengurangi stress oksidatif sehingga dapat mencegah perkembangan aterosklerosis dan memberikan perlindungan terhadap disfungsi endotel.

Kata Kunci– Aterosklerosis, nutrasetikal, penyakit jantung koroner, propolis

1. PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia. Penyakit ini juga menjadi salah satu penyebab kesakitan dan peningkatan biaya perawatan kesehatan [1]. Hal ini menghabiskan biaya lebih dari 200 miliar dolar setiap tahunnya bagi sistem pelayanan kesehatan di Amerika Serikat [2], [3]. WHO melaporkan bahwa penyakit jantung iskemik bertanggung jawab atas sekitar sembilan juta kematian pada tahun 2016 [4]. Sementara, American Heart Association (AHA) menyebutkan bahwa sebanyak 16,5 juta orang berusia di atas 20 tahun menderita penyakit jantung koroner pada tahun 2018. Menurut Centers for Disease Control and Prevention (CDC), penyakit jantung koroner adalah penyakit jantung paling umum di Amerika dan menyebabkan 382.820 kematian pada tahun 2020. Status penyakit jantung koroner di negara-negara berkembang lebih buruk dengan tren kematian yang meningkat [5]. Prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia mencapai 1,5% [6].

Penyakit jantung koroner adalah suatu kondisi jantung kekurangan pasokan darah dan oksigen ke miokardium. Hal ini disebabkan oleh oklusi arteri koroner dan mengakibatkan ketidaksesuaian antara permintaan dan pasokan oksigen. Penyakit ini melibatkan pembentukan plak di lumen pembuluh darah arteri koroner [7]. Beberapa plak dapat pecah dan menyebabkan

paparan faktor jaringan yang akhirnya berujung pada trombosis. Trombosis dapat menyebabkan oklusi lumen subtotal atau total dan dapat berkembang menjadi sindrom koroner akut atau *acute coronary syndrome* (ACS) berupa angina tidak stabil, NSTEMI, atau STEMI.

Penyakit arteri koroner umumnya dikaitkan dengan proses inflamasi kronis yang dimulai dari pembentukan lapisan lemak paling awal hingga pembentukan akhir ateroma fibrosa. Proses ini dipicu oleh disfungsi endotel [1]. Hal ini dapat disebabkan oleh satu atau kombinasi beberapa faktor. Faktor etiologi dapat dikategorikan secara luas menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi meliputi jenis kelamin, usia, riwayat keluarga, dan genetika. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi termasuk merokok, obesitas, dislipidemia, diabetes melitus, dan variabel psikososial [7], [8]. Adanya pergeseran gaya hidup yang serba cepat telah menyebabkan orang mengonsumsi lebih banyak makanan cepat saji dan makanan tidak sehat, tinggi karbohidrat, tinggi lemak dan kolesterol yang menyebabkan peningkatan prevalensi penyakit jantung koroner. Hal tersebut berkaitan dengan dislipidemia sebagai salah satu faktor risiko penting yang dapat dimodifikasi karena peningkatan *low-density lipoprotein* (LDL) meningkatkan risiko penyakit jantung koroner, sedangkan peningkatan *high-density lipoprotein* (HDL) menurunkan kejadian penyakit jantung koroner [7].

Terapi farmakologis yang digunakan saat ini seringkali gagal efektif pada pasien yang tidak ingin mengonsumsi banyak obat sehingga kepatuhan terhadap terapi menjadi berkurang [9]. Pendekatan integratif untuk meningkatkan perlindungan dan pengobatan penyakit kardiovaskular, khususnya penyakit jantung koroner sangat dibutuhkan. Beberapa dekade terakhir ini, penggunaan nutrasetikal untuk kondisi kardiovaskular terus meningkat sebagai pengobatan mandiri dalam penanganan penyakit jantung koroner, sindrom koroner akut, serta pencegahan stroke. Nutrasetikal diperkirakan bermanfaat untuk subjek dengan penyakit jantung (75%), kanker (81%), termasuk kanker payudara (48%), kanker usus besar (37%), dan kanker prostat (25%) [10]. Efek kardioprotektif dari komponen aktif nutrasetikal dapat berperan dalam pengurangan perkembangan plak aterosklerosis, pengurangan oklusi koroner, desaturasi kolesterol untuk mengurangi risiko serangan jantung, gagal jantung, dan pengurangan risiko aterosklerosis dan hipertensi pada tahap awal.

Nutrasetikal yang menggunakan produk herbal atau alami memainkan peranan penting dalam pengobatan beberapa penyakit, salah satunya propolis. Propolis adalah komponen alami yang terbuat dari campuran resin senyawa lebah madu dari berbagai tumbuhan. Penggunaan propolis secara luas dalam pengobatan modern telah menarik perhatian terhadap komposisi kimianya. Komposisi kimiawi propolis bergantung pada lokasi geografis, asal tumbuhan, bunga, dan spesies lebah. Umumnya, propolis mentah mengandung lebih dari 300 senyawa berbeda yang termasuk dalam golongan flavonoid, terpen, dan fenolik [11]. Propolis mengandung jumlah fenolik yang tinggi sehingga dipelajari secara mendalam aktivitas antioksidan dan pembasmi radikal. *Caffeic acid phenethyl ester* (CAPE) termasuk konstituen utama propolis beriklim sedang dengan aktivitas biologis yang luas, termasuk penghambatan faktor NF- κ B, penghambatan proliferasi sel, induksi penghentian siklus sel dan apoptosis. Propolis hijau Brazil

didominasi oleh fenilpropanoid terprenilasi (misalnya artepilin C) dan diterpen. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa propolis memiliki manfaat dalam pengobatan penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan untuk memberikan ulasan yang akurat dan terkini terkait efek terapeutik dari propolis dalam mencegah dan mendukung terapi penyakit jantung koroner.

2. METODE

Pencarian Pustaka

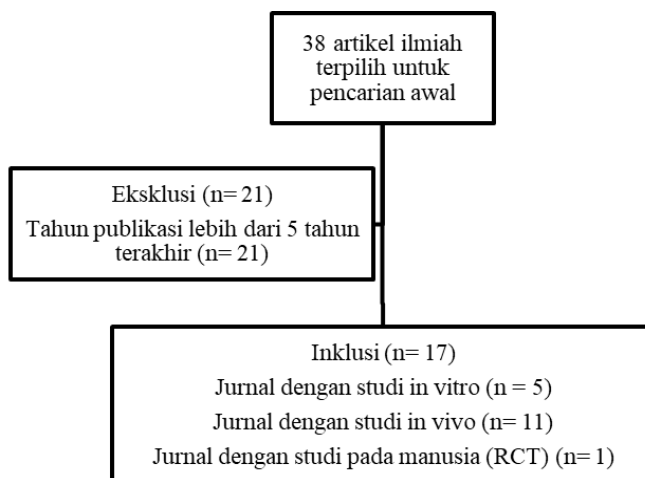
Pencarian pustaka berupa buku, jurnal, atau situs web dilakukan menggunakan komputer. Penelusuran pustaka dilakukan untuk menemukan literatur yang membahas efek terapeutik propolis pada penyakit jantung koroner. Pencarian pustaka dilakukan menggunakan tiga *database*, yaitu ScienceDirect, Pubmed, dan Google Scholar. Pustaka yang dikumpulkan tidak lebih dari 5 tahun terakhir (2019-2023).

Kriteria Seleksi

Setelah pustaka potensial teridentifikasi, pustaka diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Untuk kriteria inklusi adalah pustaka yang memuat tentang informasi efek terapeutik propolis untuk penyakit jantung koroner, informasi manfaat propolis untuk mengatasi faktor risiko penyakit jantung koroner, pustaka yang memuat informasi 5 tahun terakhir, pustaka yang bersifat *open access*, jurnal nasional atau internasional (bahasa inggris), dan studi terdiri dari *in vitro*, *in vivo*, maupun studi pada manusia. Sementara, untuk kriteria eksklusi adalah pustaka yang memuat informasi efek terapeutik propolis atau manfaat untuk mengatasi faktor risiko untuk penyakit jantung koroner lebih dari 5 tahun terakhir, pustaka tentang pengobatan propolis yang tidak relevan dengan penyakit jantung koroner, dan pustaka yang tidak memiliki informasi atau data penelitian yang cukup. Selain itu, pustaka yang diterbitkan dalam prosiding, tesis, disertasi, dan *review articles* tidak termasuk dalam kriteria inklusi.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelusuran pustaka menunjukkan total 38 artikel ilmiah yang relevan dengan topik. Setelah ditelaah lebih lanjut berdasarkan kriteria seleksi, terdapat 17 artikel ilmiah yang memenuhi kriteria inklusi (Gambar 1).



Gambar 1. *Flow chart* penelusuran literatur

Temuan Potensi Propolis Untuk Penyakit Jantung Koroner

Tabel 1. Potensi propolis untuk penyakit jantung koroner

Jenis Propolis/Ekstrak/ Senyawa	Desain Studi	Dosis/Durasi	Hasil/Mekanisme	Ref.
Ekstrak propolis Turki yang larut dalam air	In vivo/ tikus albino Wistar dewasa jantan yang diinduksi CUMS	100 mg/kg/hari selama 5 minggu	Propolis meningkatkan respon kontraktile dan relaksasi dari cincin aorta toraks terisolasi yang menunjukkan adanya peningkatan fungsi pembuluh darah. Propolis menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi TNF α dan IL-1 β , serta meningkatkan ekspresi eNOS, SOD, dan HO-1 yang menunjukkan berkurangnya peradangan dan meningkatnya aktivitas antioksidan. Propolis memiliki efek perlindungan terhadap disfungsi endotel pembuluh darah akibat stres melalui efek antiinflamasi dan antioksidan.	[12]
Flavonoid utama propolis (chrysin, pinocembrin, galangin, pinobanksin) dan ekstrak etanol propolis Cina	In vitro/ sel H9c2 yang diinduksi H ₂ O ₂ dan LPS	Konsentrasi flavonoid utama 5, 10, 15, 25, 40, 50, 60, 80 μ M Konsentrasi ekstrak propolis 5 μ g/mL hingga 100 μ g/mL	ROS menurun, SOD dan CAT meningkat, dan ekspresi protein HO-1 ditingkatkan oleh chrysin. Propolis menghambat ekspresi VCAM 1 dan IL-6. Efek antioksidan dan antiinflamasi mengaktifkan jalur Nrf2 dan menghambat jalur NF- κ B.	[13]
Ekstrak flavonoid propolis Cina	In vivo/tikus Sprague Dawley Jantan	12,5 mg/kg/hari selama 7 hari	Ekstrak flavonoid propolis menginduksi efek kardioprotektif setelah infark miokard dengan mengaktifkan PPAR- γ sehingga mengurangi peradangan, aktivitas simpatis jantung, dan stres ER.	[14]

Ekstrak propolis	etanol	In vivo/ 24 kelinci jantan putih New Zealand yang diacak ke dalam 4 grup (n=6)	125 dan 250 mg/kg/hari selama 6 minggu	Propolis mengurangi profil lipid serum, meningkatkan aktivitas antioksidatif pada kelinci hiperkolesterolemia. Selain itu, propolis mengurangi kadar protein C-reaktif, IL-6, dan TNF α , serta menghambat ekspresi CD68, TLR4, NF- κ B p65, MMP-9, dan TNF α di arteri karotis. Propolis mengatur lipid darah, menghambat stres oksidatif dan peradangan, dan aktivitas antiinflamasi yang mungkin terkait dengan menghambat jalur pensinyalan NF- κ B yang dimediasi TLR4.	[15]
Ekstrak propolis hijau	etanol	In vitro/ MAEC yang diinduksi LPS	5, 10, dan 20 μ g/mL	Efek antiinflamasi yang kuat dengan menghambat kadar sitokin TNF α dan IL-6, serta melindungi sel endotel aorta tikus (MAEC) dengan mengatur ekspresi ICAM-1, VCAM-1, dan MCP-1.	[16]
Propolis Cina yang larut dalam air		In vivo/ tikus hipertensi yang diinduksi garam tinggi	100 mg/kg/ 4 hari terakhir dari 14 minggu	Efek antioksidan, antiinflamasi, dan antihipertensi. Meningkatkan eNOS dan NO, dan menurunkan IL-6, TNF α , Nox2, Nox4, dan ROS	[17]
Ekstrak propolis hijau	etanol	In vitro/ sel endotel vena umbilikal manusia (HUVECs) yang diinduksi Ox-LDL (20, 40, dan 80 μ g/mL)	1,25; 2,5; dan 5 μ g/mL selama 3, 6, dan 12 jam	Propolis mengurangi kerusakan HUVEC yang diinduksi Ox-LDL dengan menekan apoptosis dan autophagy. Pengaktifan PI3K/Akt/mTOR dan meningkatkan ekspresi gen antioksidan HO-1 dan Nrf2. Meningkatkan viabilitas sel HUVECs, dan memulihkan stres oksidatif yang dirangsang Ox-LDL.	[18]
Ekstrak propolis	etanol	In vivo/ mencit	50 mg/kg/30 hari	Menurunkan penambahan berat badan, menurunkan adipogenesis, meningkatkan pengeluaran energi, meningkatkan HDL, menurunkan LDL LDL-c TC TG, Efek antioksidan, mengatur profile lipid	[19]
Iranian propolis		Studi Manusia/ RCT	1500 mg/8 minggu	Menurunkan Ox-LDL dan Aktivitas CAT (katalase)	[20]
Ekstrak propolis poplar	etanol	In vivo/ mencit	20 mg/ mencit/ hari selama 12	Menurunkan penambahan berat badan, menurunkan massa lemak	[21]

			minggu		absolut dan relatif pada bantalan lemak epidermis, retroperitoneal, atau inguinalis	
Chrysin		In vivo/ tikus	25, 50, dan 100 mg/kg selama 16 minggu		Menurunkan berat badan, perbandingan AC/TC (abdominal circumference/thoracic circumference), dan indeks adiposit. Menurunkan acute feed intake.	[22]
Ekstrak bubuk propolis poplar		In vivo/ mencit jantan	4,5 mg polifenol/ mencit/ selama 12 minggu	total hari	Menurunkan berat badan, menurunkan index adiposit HFD mencit, kadar leptin plasma, kadar mRNA TNF α , CCL2, CCL5. Meningkatkan PPAR α , MCAD, dan LCAD, pengeluaran energi, dan oksidatif asam lemak.	[23]
Propolis Lampung, Sulawesi Selatan	Riau, dan	In vivo/ tikus hipertensi yang diinduksi tinggi garam	200 mg/kg selama 4 minggu		Menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik, menurunkan LDL, serta meningkatkan HDL	[24]
Ekstrak propolis dan CAPE	etanol	In vivo/ Tikus Sprague Dawley hipertensi dengan L-NAME	Etanol ekstrak propolis sebanyak 200 mg/kg CAPE 50 μ M/kg/hari selama 14 hari terakhir dari 28 hari		Menurunkan tekanan darah, efek antioksidan dan antiinflamasi, vasodilatasi. Menurunkan TOS, OSI, ADMA, dan NF- κ B. Meningkatkan PON1, TAS, dan NO.	[25]
Propolis		In vitro	Antara 65.49 mg GA/g dan 228,40 mg GA/g 3% selama 90 hari		Antihipertensi/ ACE inhibitor	[26]
Isoflavone vestitol	[3s]-	In vitro	0,37 - 0,55 μ M/48 jam		Penurunan reaksi inflamasi, NF- κ B, IL-1 β , IL-1 α , IL-10, G-CSF, GM-CSF, Icam-1, Wnt5a, Mmp7, Socs3. Adanya peningkatan Apoe, Igf1, dan Fgf10.	[27]
Ekstrak propolis Maroko	etanol	In vivo/ tikus Wistar jantan dewasa	50 mg/kg/BB/hari atau 100 mg/kg/BB/hari selama 15 hari		Propolis memiliki aktivitas antioksidan yang kuat dan kandungan total flavonoid dan polifenol yang tinggi. Propolis menyebabkan penurunan signifikan pada TC, TG, kolesterol LDL, kolesterol VLDL, serta peningkatan signifikan pada kolesterol HDL.	[28]

Penyakit arteri koroner umumnya dikaitkan dengan proses inflamasi kronis yang dimulai dari pembentukan lapisan lemak paling awal hingga pembentukan akhir ateroma fibrosa. Proses ini dipicu oleh disfungsi endotel [1]. Endotelium adalah lapisan pembuluh darah terdalam yang berperan dalam pengaturan regulasi fungsi kardiovaskular. Endotelium berperan dalam modulasi tonus pembuluh darah, menjaga reologi darah, neovaskularisasi, dan mengatur respon inflamasi dan imun. Endotelium dianggap fungsional apabila mampu mensekresikan NO. Penurunan kapasitas endotel untuk melepaskan NO disebut sebagai disfungsi endotel dan merupakan awal dari terjadinya penyakit jantung koroner.

Penelitian terkait efek propolis pada fungsi endotel dan mekanismenya telah dipelajari pada penelitian model tikus yang mengalami depresi kronis yang tidak dapat diprediksi dan disebabkan oleh stres ringan (CUMS) [12]. Tikus Wistar jantan dibagi menjadi kelompok kontrol, stres (paparan CUMS), kontrol+propolis, dan stres+propolis (n = 8/setiap kelompok). Model CUMS diinduksi dengan memaparkan tikus pada berbagai *stressor* ringan setiap hari selama 5 minggu. Ekstrak propolis (100 mg/kg/hari) diberikan secara oral kepada kelompok yang diobati dengan propolis selama 5 minggu. Pemberian propolis menunjukkan adanya penurunan ekspresi sitokin proinflamasi untuk TNF- α (P <0,01) dan IL-1 β (p <0,05). Berkaitan dengan disfungsi endotel, propolis mempunyai efek antiinflamasi. Pengobatan dengan propolis secara nyata meningkatkan ekspresi eNOS pada kelompok stres yang diberikan propolis dibandingkan dengan kelompok stres (P <0,001). Selain itu, propolis menurunkan tingkat stres oksidatif dan secara signifikan meningkatkan tingkat ekspresi SOD dan HO-1 dibandingkan dengan kelompok stres (masing-masing P <0,001 dan P <0,05).

Stres psikologis kronis dan depresi menjadi faktor risiko perkembangan penyakit jantung koroner, termasuk memicu faktor risiko aterosklerosis dan disfungsi endotel vaskular. Aktivitas yang berlebihan dari sistem saraf simpatis di bawah stres kronis menyebabkan peningkatan kadar kortikosteron dan katekolamin dalam darah sehingga meningkatkan detak jantung, tekanan darah, dan disfungsi endotel vaskular. Penelitian menunjukkan bahwa kelebihan produk glukokortikoid selama stres kronis menyebabkan peningkatan stres oksidatif tidak hanya pada sirkulasi darah sistemik, tetapi juga pada pembuluh darah sehingga mengganggu fungsi pembuluh darah. Peningkatan sitokin inflamasi vaskuler akibat stres kronis mengakibatkan peningkatan stres oksidatif, penurunan ekspresi eNOS, dan bioavailabilitas NO sehingga mengganggu fungsi endotel vaskular. Selain itu, studi pada manusia menunjukkan adanya hubungan antara penurunan kadar NO plasma, peningkatan stres oksidatif, dan disfungsi endotel pada gangguan depresi mayor [29].

Efek antioksidan dan antiinflamasi dari flavonoid utama propolis (chrysin, pinocembrin, galangin, dan pinobanksin) dan ekstrak propolis dilakukan secara *in vitro* dengan sel H9c2 yang diinduksi H₂O₂ dan LPS [13]. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan spesies oksigen reaktif (ROS), tetapi terjadi peningkatan SOD, katalase (CAT), dan ekspresi HO-1 oleh chrysin. Propolis menghambat ekspresi VCAM-1 dan IL-6, serta adanya pengaktifan jalur Nrf2 dan penghambatan jalur NF- κ B sebagai efek antioksidan dan antiinflamasi. Ekstrak etanol propolis

hijau Brazil juga menunjukkan efek antiinflamasi yang kuat dengan menghambat kadar sitokin TNF- α dan IL-6, serta melindungi sel endotel aorta tikus (MAEC) dengan mengatur ekspresi ICAM-1, VCAM-1, dan MCP-1 [16].

Selain itu, propolis memiliki efek sebagai antiaterosklerosis. Aterosklerosis ditandai dengan adanya pengerasan dan penyempitan arteri secara progresif sehingga mengurangi pasokan darah dan oksigen ke miokardium. Hal ini disebabkan oleh oklusi arteri koroner oleh penumpukan plak lemak yang terdiri dari *low-density lipoprotein* (LDL), limbah seluler, dan bahan-bahan di sekitarnya [30]. Tingkat LDL yang tinggi, sedangkan tingkat *high-density lipoprotein* rendah menjadi faktor risiko penting penyakit jantung koroner. Hal ini akan menyebabkan endotel pembuluh darah menjadi permeabel terhadap lewatnya lipid serum ke dalam dinding arteri. Oksidasi LDL yang terjadi pada subendotel akan mengaktifkan sel endotel untuk menghasilkan molekul adhesi sehingga terjadi rekrutmen monosit dan limfosit T yang bersirkulasi. Monosit menjadi makrofag penangkap reseptor pengeksresi, menyerap oxLDL dan menjadi sel berbusa sebelum mengalami apoptosis. Selain itu, pelepasan sitokin proinflamasi dan spesies oksigen reaktif (ROS) dilakukan untuk mempertahankan oksidasi LDL. Hal tersebut menyebabkan otot polos dan jaringan ikat berproliferasi yang menyebabkan pengerasan lesi aterosklerotik dan penonjolan ke dalam lumen arteri. Lesi aterosklerotik akan berujung pada pecahnya plak yang memulai proses hemostatik sehingga menurunkan perfusi dan memicu terjadinya manifestasi aterosklerosis akut.

Efek antiaterosklerotik propolis berkaitan dengan manfaatnya dalam memodulasi profil lipid lipoprotein serum. Propolis yang diberikan secara oral mempengaruhi profil lipoprotein pada beberapa model hewan aterosklerosis. Ekstrak etanol propolis Kroasia yang diberikan secara oral dengan dosis 50 mg/kg selama 30 hari pada mencit yang diberi diet tinggi lemak terbukti meningkatkan kadar HDL, sedangkan kadar LDL, total kolesterol, trigliserida mengalami penurunan [19]. Ekstrak etanol propolis bermanfaat dalam meningkatkan HDL dan mengurangi risiko aterosklerosis. Adanya efek tersebut kemungkinan disebabkan oleh stimulasi tingkat HDL plasma oleh ekstrak etanol propolis dan ekspresi ABCA1 dan ABCG1 hati [31]. Efek yang sama ditemukan pada ekstrak propolis Maroko yang diberikan pada tikus Wistar jantan dewasa secara oral (50 mg/kg/hari atau 100 mg/kg/BB/hari) selama 15 hari [28]. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan signifikan pada total kolesterol, trigliserida, LDL, serta peningkatan signifikan pada kadar HDL. Propolis juga memperlambat perkembangan aterosklerosis dengan mencegah disfungsi endotel melalui aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan imunomodulator. Propolis Cina dan Brazil menunjukkan efek penekanan ROS dan penekanan NF- κ B yang berkontribusi terhadap aktivitas antiaterosklerotik.

Pemberian ekstrak etanol propolis hijau Brazil menunjukkan bahwa propolis mengurangi kerusakan HUVECs yang diinduksi oxLDL dengan menekan apoptosis dan autophagy [18]. Adanya pengaktifan PI3k/Akt/mTOR untuk memberikan perlindungan terhadap disfungsi endotel dan peningkatan ekspresi gen antioksidan HO-1 dan Nrf2. Selain itu, terjadi peningkatan viabilitas sel HUVECs dan pemulihan stres oksidatif yang dirangsang oleh oxLDL. Serapan oxLDL oleh HUVECs mengalami penurunan akibat dari pelemahan upregulasi oxLDL yang

diinduksi oleh *lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1* (LOX-1). Sementara, viabilitas sel dipertahankan dengan meningkatkan pelepasan laktat dehidrogenase dengan aktivitas caspase-3 dan apoptosis sel yang diinduksi oxLDL yang tergantung pada dosis juga menunjukkan peran protektif terhadap disfungsi endotel yang dimediasi oxLDL. Hal ini juga didukung dengan penelitian pada manusia (RCT) yang menunjukkan bahwa propolis Iran dapat menurunkan oxLDL dan mengaktivasi katalase (CAT) [20]

Hipertensi juga menjadi salah satu faktor risiko jantung koroner. Mekanisme ini terlibat dalam disfungsi endotel, defisiensi oksida nitrat, stres oksidatif, dan sitokin proinflamasi [17]. Hipertensi juga meningkatkan mortalitas dan morbiditas [25]. Efek propolis (200 mg/kg selama 4 minggu) Kepulauan Riau, Lampung, dan Sulawesi Selatan diamati pada tikus hipertensi yang diinduksi tinggi garam [24]. Hasil penelitian menunjukkan bahwa propolis mengurangi tekanan darah sistolik dan diastolik. Kadar LDL lebih rendah pada kelompok yang mendapatkan propolis dari Kepulauan Riau dan Lampung. Namun, kadar HDL setelah pemberian propolis tersebut lebih tinggi daripada kelompok yang hanya mendapatkan tinggi garam. Mekanisme antihipertensi ini disebabkan oleh metabolisme lipid, dimana tingkat LDL berkorelasi dengan hipertensi karena berhubungan dengan resistensi leptin. Selain itu, kadar HDL yang rendah berkorelasi dengan hipertensi karena hubungannya dengan penurunan fungsi ginjal. Mekanisme lain yang dimiliki propolis Kepulauan Riau dan Lampung, yaitu melalui vasodilatasi dan pembuangan cairan berlebih. Hal ini menunjukkan bahwa propolis memiliki efek antihipertensi. Efek serupa juga ditemukan pada propolis Cina yang larut dalam air dengan dosis 100 mg/kg/ selama 4 hari terakhir dari 14 minggu yang diberikan pada tikus hipertensi diinduksi garam tinggi [17]. Hasil penelitian menunjukkan bahwa adanya efek antihipertensi, antioksidan, dan antiinflamasi. Selain itu, propolis ini juga berperan dalam peningkatan eNOS dan NO yang menunjukkan adanya efek relaksasi arteri. Selain itu, adanya penurunan IL-6, TNF- α , Nox2, Nox4, dan ROS. Diet tinggi garam berkaitan dengan disregulasi sistem renin-angiotensin (RAS) intrarenal, stres oksidatif, dan sitokin inflamasi yang menyebabkan retensi Na⁺ berlebihan, peningkatan resistensi pembuluh darah, dan tekanan darah tinggi. Asupan tinggi garam mempengaruhi fungsi kardiovaskular melalui mekanisme yang melibatkan TGF- β 1 dan NO. Hal ini juga meningkatkan pembentukan O₂⁻ dari NOS yang nantinya dapat mengganggu dilatasi *endothelium-dependent* melalui penurunan bioavailabilitas NO [17].

Efek antihipertensi propolis dikaitkan dengan efek antioksidan, antiinflamasi, dan vasodilatasi. Efek antihipertensi ekstrak etanol propolis dengan dosis 200 mg/kg dan *caffeic acid phenethyl ester* (CAPE) dengan dosis 50 μ M/kg/hari selama 14 hari terakhir dari 28 hari pada tikus Sprague Dawley hipertensi yang diinduksi L-NAME telah dibuktikan [25]. Tikus yang diobati dengan CAPE dan propolis memiliki tekanan darah yang lebih rendah dibandingkan kelompok hipertensi. Kelompok yang menerima propolis dan CAPE, terjadi penurunan tekanan darah, stres oksidatif total (TOS), indeks stres oksidatif (OSI), dimethylarginine asimetris (ADMA), dan NF- κ B lebih rendah dibandingkan dengan kelompok L-NAME. Kelompok tersebut juga mengalami peningkatan paraoxonase (PON1), status oksidan total (TAS), dan kadar NO dibandingkan dengan kelompok L-NAME. Adanya peningkatan kadar tirosin

hidroksilase dan katekolamin pada tikus hipertensi sehingga mekanisme yang disarankan berupa penurunan kadar tirosin hidroksilase dan menghambat biosintesis katekolamin oleh CAPE dan propolis [32]. Berdasarkan penelitian, efek antihipertensi dari propolis ditunjukkan dengan adanya aktivitas penghambatan hialuronidase dan enzim pengonversi angiotensin (ACE) yang dihubungkan dengan adanya senyawa fenolik di dalam propolis tertentu. Efek penghambatan ACE yang ditentukan oleh HPLC lebih tinggi dari 78%, berkorelasi dengan katekin dan p-asam kumarat. Sementara, aktivitas penghambatan hialuronidase berkisar antara 0% dan 68,20% yang berkorelasi dengan kandungan asam ferulat [26].

Penyakit jantung koroner menjadi faktor risiko terjadinya infark miokard (MI). Hal tersebut dapat menyebabkan kemunduran bentuk, ukuran, dan fungsi ventrikel sehingga berkontribusi terhadap remodeling ventrikel yang negatif [33]. Remodeling ventrikel setelah MI menyebabkan disfungsi jantung. Ekspresi faktor inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β meningkat signifikan setelah MI. Adanya pengurangan ekspresi faktor inflamasi mempunyai potensi untuk menunda remodeling ventrikel dan meningkatkan fungsi jantung setelah MI. Penelitian terkait pemberian ekstrak flavonoid dari propolis Cina pada tikus Sprague Dawley jantan secara acak dibagi menjadi enam kelompok [14]. Kelompok palsu menerima prosedur pembedahan, tetapi tidak ada arteri yang diikat; kelompok *myocardial infarction* (MI) menerima ligasi cabang arteri koroner kiri anterior menurun atau *the left anterior descending artery* (LAD); kelompok MI + flavonoid propolis (FP) menerima FP (12,5 mg/kg/hari, secara intragastrik) tujuh hari sebelum ligasi LAD; kelompok FP (kelompok palsu + 12,5 mg/kg/hari, secara intragastrik); kelompok MI + FP + GW9662 menerima FP sebelum ligasi LAD dengan penambahan inhibitor PPAR- γ spesifik (GW9662), 1 mg/kg/hari, secara oral); dan kelompok MI+GW9662 menerima inhibitor PPAR- γ dan ligasi LAD. Sitokin inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α , CRP plasma mengalami peningkatan secara signifikan setelah MI dibandingkan dengan kelompok palsu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak flavonoid propolis (FP) dapat menurunkan sitokin inflamasi IL-1 β , TNF- α , CRP plasma, dan angiotensin II. Selain itu, ekstrak flavonoid propolis (FP) dapat menginduksi efek kardioprotektif setelah infark miokard dengan meningkatkan ekspresi PPAR- γ sehingga terjadi penurunan inflamasi, aktivitas simpatis jantung, dan stres retikulum endoplasma (ER).

Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa propolis dapat mencegah risiko obesitas. Berdasarkan penelitian, ekstrak etanol propolis poplar dengan dosis 20 mg/mencit/hari selama 12 minggu menunjukkan adanya penurunan berat badan, penurunan massa lemak absolut dan relatif pada bantalan lemak epidermis, retroperitoneal, atau inguinalis [21]. Hal ini didukung oleh hasil penelitian ekstrak bubuk propolis poplar dengan dosis 4,5 mg total polifenol/mencit/hari selama 12 hari juga menunjukkan adanya penurunan berat badan [23]. Chrysin sebagai salah satu senyawa kimia yang terkandung dalam propolis juga menunjukkan bahwa pemberian chrysin dengan dosis 25, 50, dan 100 mg/kg selama 16 minggu pada tikus dapat menurunkan berat badan [22].

4. KESIMPULAN

Penyakit jantung koroner adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia. Penyakit ini terjadi karena adanya penyempitan atau penyumbatan arteri koroner akibat proses aterosklerosis. Proses aterosklerosis ini dikaitkan dengan proses inflamasi kronis yang dimulai dari pembentukan lapisan lemak paling awal hingga pembentukan akhir ateroma fibrosa yang dipicu oleh disfungsi endotel. Terapi farmakologis yang digunakan saat ini seringkali gagal efektif pada pasien yang tidak ingin mengonsumsi banyak obat sehingga kepatuhan terhadap terapi menjadi berkurang. Pendekatan integratif dilakukan dengan penggunaan nutrasetikal. Propolis adalah komponen alami yang terbuat dari campuran resin senyawa lebah madu dari berbagai tumbuhan. Hasil studi menunjukkan bahwa propolis memiliki efek terapeutik sebagai antiaterosklerosis, antiinflamasi, antioksidan, perbaikan fungsi endotel, antihipertensi, antiobesitas, dan mengatur profil lipid. Propolis juga mengurangi stress oksidatif sehingga dapat mencegah perkembangan aterosklerosis dan memberikan perlindungan terhadap disfungsi endotel.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah membantu selama pembuatan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] M. Regmi and M. A. Siccardi, "Coronary Artery Disease Prevention," *Man. Hear. Fail. Manag.*, pp. 17–32, Aug. 2023, doi: 10.1007/978-1-84882-185-9_2.
- [2] J. C. Brown, T. E. Gerhardt, and E. Kwon, "Risk Factors for Coronary Artery Disease," *Risk Factors Coron. Artery Dis.*, pp. 1–219, Jan. 2023, doi: 10.3109/9781420014570.
- [3] R. Bauersachs, U. Zeymer, J. B. Brière, C. Marre, K. Bowrin, and M. Huelsebeck, "Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review," *Cardiovasc. Ther.*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/8295054.
- [4] A. N. Nowbar, M. Gitto, J. P. Howard, D. P. Francis, and R. Al-Lamee, "Mortality from ischemic heart disease: Analysis of data from the world health organization and coronary artery disease risk factors from NCD risk factor collaboration," *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, vol. 12, no. 6, pp. 1–11, 2019, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.
- [5] A. N. Nowbar, M. Gitto, J. P. Howard, D. P. Francis, and R. Al-Lamee, "Mortality From Ischemic Heart Disease," *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, vol. 12, no. 6, Jun. 2019, doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375.
- [6] Kemenkes RI, "Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018," *Kementrian Kesehat. RI*, vol. 53, no. 9, pp. 1689–1699, 2018.
- [7] R. D. Shahjehan and B. S. Bhutta, *Coronary Artery Disease*. 2023.
- [8] S. W. Naomi, I. Picauly, and S. M. Toy, "Faktor Risiko Kejadian Penyakit Jantung Koroner (Studi Kasus di RSUD Prof. Dr. W. Z. Johannes Kupang)," *Media Kesehat. Masy.*, vol. 3, no. 1, pp. 99–107, 2021.
- [9] A. Carrizzo *et al.*, "A novel promising frontier for human health: The beneficial effects of nutraceuticals in cardiovascular diseases," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 22, pp. 1–40, 2020,

- doi: 10.3390/ijms21228706.
- [10] R. Sharma and R. B. Singh, “Bioactive Foods and Nutraceutical Supplementation Criteria in Cardiovascular Protection~!2009-07-29~!2009-09-05~!2010-04-22~!,” *Open Nutraceuticals J.*, vol. 3, no. 3, pp. 141–153, 2010, doi: 10.2174/1876396001003030141.
- [11] S. Huang, C. P. Zhang, K. Wang, G. Q. Li, and F. L. Hu, “Recent advances in the chemical composition of propolis,” *Molecules*, vol. 19, no. 12, pp. 19610–19632, 2014, doi: 10.3390/molecules191219610.
- [12] G. Celebi, S. S. Gocmez, C. Ozer, G. Duruksu, and Y. Yazır, “Propolis prevents vascular endothelial dysfunction by attenuating inflammation and oxidative damage in the chronic unpredictable stress model of depression in rats,” no. August, pp. 1–12, 2023.
- [13] W. Xu, H. Lu, Y. Yuan, Z. Deng, L. Zheng, and H. Li, “The Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Flavonoids from Propolis via Nrf2 and NF- κ B Pathways,” *Foods*, vol. 11, no. 16, 2022. doi: 10.3390/foods11162439.
- [14] Y. Wang, G. Kaur, M. Kumar, A. S. Kushwah, A. Kabra, and R. Kainth, “Caffeic Acid Prevents Vascular Oxidative Stress and Atherosclerosis against Atherosclerogenic Diet in Rats,” *Evidence-based Complement. Altern. Med.*, vol. 2022, 2022, doi: 10.1155/2022/8913926.
- [15] C. Ji *et al.*, “Propolis ameliorates restenosis in hypercholesterolemia rabbits with carotid balloon injury by inhibiting lipid accumulation, oxidative stress, and TLR4/NF- κ B pathway,” *J. Food Biochem.*, vol. 45, no. 4, pp. 1–12, 2021, doi: 10.1111/jfbc.13577.
- [16] X. Xu, B. Yang, D. Wang, Y. Zhu, X. Miao, and W. Yang, “The chemical composition of brazilian green propolis and its protective effects on mouse aortic endothelial cells against inflammatory injury,” *Molecules*, vol. 25, no. 20, 2020, doi: 10.3390/molecules25204612.
- [17] H. Zhou, H. Wang, N. Shi, and F. Wu, “Potential Protective Effects of the Water-Soluble Chinese Propolis on Hypertension Induced by High-Salt Intake,” *Clin. Transl. Sci.*, vol. 13, no. 5, pp. 907–915, 2020, doi: 10.1111/cts.12770.
- [18] W. Yuan, H. Chang, X. Liu, S. Wang, H. Liu, and H. Xuan, “Brazilian Green Propolis Inhibits Ox-LDL-Stimulated Oxidative Stress in Human Umbilical Vein Endothelial Cells Partly through PI3K/Akt/mTOR-Mediated Nrf2/HO-1 Pathway,” *Evidence-based Complement. Altern. Med.*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/5789574.
- [19] N. Oršolić *et al.*, “Effect of Propolis on Diet-induced hyperlipidemia and atherogenic indices in mice,” *Antioxidants*, vol. 8, no. 6, pp. 1–22, 2019, doi: 10.3390/antiox8060156.
- [20] F. Afsharpour, M. Javadi, S. Hashemipour, Y. Koushan, and H. K. Haghghian, “Propolis Supplementation Improves Glycemic and Antioxidant Status in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study,” *Complement. Ther. Med.*, vol. 43, no. February, pp. 283–288, 2019, doi: 10.1016/j.ctim.2019.03.001.
- [21] N. Cardinault *et al.*, “Poplar Propolis Ethanolic Extract Reduces Body Weight Gain and Glucose Metabolism Disruption in High-Fat Diet-Fed Mice,” *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 64, no. 18, pp. 1–10, 2020, doi: 10.1002/mnfr.202000275.
- [22] S. A. Pai, E. A. Martis, R. P. Munshi, M. S. Gursahani, S. N. Mestry, and A. R. Juvekar,

- “Chrysin mitigated obesity by regulating energy intake and expenditure in rats,” *J. Tradit. Complement. Med.*, vol. 10, no. 6, pp. 577–585, 2020, doi: 10.1016/j.jtcme.2019.09.002.
- [23] N. Cardinault *et al.*, “Botanic origin of propolis extract powder drives contrasted impact on diabetes in high-fat-fed mice,” *Antioxidants*, vol. 10, no. 3, pp. 1–15, 2021, doi: 10.3390/antiox10030411.
- [24] A. H. Mulyati, A. Sulaeman, S. A. Marliyati, M. Rafi, and A. M. Fikri, “Preclinical trial of propolis extract in prevention of high salt diet-induced hypertension,” *Pharmacogn. J.*, vol. 13, no. 1, pp. 89–96, 2021, doi: 10.5530/pj.2021.13.13.
- [25] B. Ozdemir, M. F. Gulhan, E. Sahna, and Z. Selamoglu, “The investigation of antioxidant and anti-inflammatory potentials of apitherapeutic agents on heart tissues in nitric oxide synthase inhibited rats via N ω -nitro-L-arginine methyl ester,” *Clin. Exp. Hypertens.*, vol. 43, no. 1, pp. 69–76, 2021, doi: 10.1080/10641963.2020.1806294.
- [26] S. M. Osés, P. Marcos, P. Azofra, A. de Pabl, M. Á. Fernández-Muñoz, and M. T. Sancho, “Phenolic profile, antioxidant capacities and enzymatic inhibitory activities of propolis from different geographical areas: Needs for analytical harmonization,” *Antioxidants*, vol. 9, no. 1, pp. 20–35, 2020, doi: 10.3390/antiox9010075.
- [27] A. Watanabe *et al.*, “Effects of baccharin isolated from brazilian green propolis on adipocyte differentiation and hyperglycemia in ob/ob diabetic mice,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 13, 2021, doi: 10.3390/ijms22136954.
- [28] N. El Menyiy, N. Al-Wali, A. El Ghouzi, S. El-Guendouz, K. Salom, and B. Lyoussi, “Potential therapeutic effect of Moroccan propolis in hyperglycemia, dyslipidemia, and hepatorenal dysfunction in diabetic rats,” *Iran. J. Basic Med. Sci.*, vol. 22, no. 11, pp. 1331–1339, 2019, doi: 10.22038/IJBMS.2019.33549.8004.
- [29] J. L. Greaney, E. F. H. Saunders, L. Santhanam, and L. M. Alexander, “Oxidative Stress Contributes to Microvascular Endothelial Dysfunction in Men and Women with Major Depressive Disorder,” *Circ. Res.*, vol. 124, no. 4, pp. 564–574, 2019, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313764.
- [30] S. C. Bergheanu, M. C. Bodde, and J. W. Jukema, “Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment,” *Netherlands Hear. J.*, vol. 25, no. 4, pp. 231–242, 2017, doi: 10.1007/s12471-017-0959-2.
- [31] Y. Yu, Y. Si, G. Song, T. Luo, J. Wang, and S. Qin, “Ethanol extract of propolis promotes reverse cholesterol transport and the expression of ATP-binding cassette transporter A1 and G1 in mice,” *Lipids*, vol. 46, no. 9, pp. 805–811, 2011, doi: 10.1007/s11745-011-3568-7.
- [32] R. Ekhteiari Salmas, S. Durdagi, M. F. Gulhan, M. Duruyurek, H. I. Abdullah, and Z. Selamoglu, “The effects of pollen, propolis, and caffeic acid phenethyl ester on tyrosine hydroxylase activity and total RNA levels in hypertensive rats caused by nitric oxide synthase inhibition: experimental, docking and molecular dynamic studies,” *J. Biomol. Struct. Dyn.*, vol. 36, no. 3, pp. 609–620, 2018, doi: 10.1080/07391102.2017.1288660.

- [33] X. Zhang *et al.*, “The microRNA in ventricular remodeling: The MIR-30 family,” *Biosci. Rep.*, vol. 39, no. 8, pp. 1–11, 2019, doi: 10.1042/BSR20190788.