

ARTIKEL PENELITIAN

**PEMBERIAN PROPOLIS MEMENGARUHI PROFIL LIPID
PADA TIKUS MODEL *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS)
(*THE IMPACT OF PROPOLIS ON LIPID PROFILE
IN Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) RAT'S MODEL)**

Nur Shani Meida¹, Alfaina Wahyuni², Muhammad Tsabit Aqdami³

¹Bagian Biokimia dan Ilmu Penyakit Mata, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia.

²Bagian Kebidanan dan Kandungan, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia.

³Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia.

Email korespondensi: nurshani_meida@yahoo.com

ABSTRAK

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) adalah suatu kelainan endokrin dan metabolik yang ditandai dengan anovulasi, hiperandrogenisme, dan gambaran polikistik pada ovarium. Etiologi PCOS belum pasti, diduga erat kaitan dengan stres oksidatif, dislipidemia, dan resistensi insulin. Propolis mengandung antioksidan, dapat menghambat proses peroksidasi lipid. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh propolis terhadap profil lipid. Penelitian ini adalah penelitian eksperimental menggunakan sebanyak 25 ekor tikus Wistar betina, berumur 13 minggu, berat badan 100-130 gram, sehat, usapan vagina normal, dan tidak hamil. Sampel dibagi menjadi lima kelompok yaitu K1 (kontrol negatif/normal), dan K2 (kontrol positif/PCOS), kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 (PCOS+ propolis pada masing-masing kelompok dosis 50, 100, dan 200 mg/kgBB sekali per hari secara oral selama 14 hari). Induksi tikus model PCOS dilakukan dengan injeksi intraperitoneal Testosteron Propionat 1,8 mg/kgBB/hari dan diet HFHF selama 21 hari. Tikus dipuasakan 12 jam dilanjutkan dengan pemeriksaan profil lipid serum. Metode uji *One Way Anova* dan uji *Kruskal-Wallis* digunakan dalam uji statistik untuk mengetahui perbedaan antar kelompok. Hasil penelitian menunjukkan propolis secara bermakna ($p < 0,05$) memiliki kemampuan menurunkan kadar kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan trigliserida serta meningkatkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL). Propolis dosis 100 mg/kgBB sekali per hari paling efektif bermakna ($p < 0,05$) menurunkan kadar kolesterol total, sedangkan pada penurunan kadar LDL dan trigliserida serta peningkatan kadar HDL tidak ada dosis efektif. Propolis mampu menurunkan kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida serta menaikkan kadar HDL pada tikus model PCOS.

Kata kunci: antioksidan, PCOS, profil lipid, propolis

ABSTRACT

Ovulation, hyperandrogenism, and a polycystic appearance of the ovaries are characteristic features of PCOS, an endocrine and metabolic condition. Although the precise origin of PCOS is unclear, oxidative stress, dyslipidemia, and insulin resistance are considered to be intricately related to the disorder. Propolis contains antioxidants that can inhibit the lipid peroxidation process. This study attempts to demonstrate how propolis affects the lipid profile in rats with PCOS. Method: Experimental research in vivo post-test only control group design, with a sample of 25 female Wistar rats, 13 weeks old, 100-130 gr, healthy, normal vaginal swab and not pregnant. Using PCOS+ propolis at dosages of 50, 100, and 200 mg/kgBW/day orally for 14 days, samples were split into 5 groups: K1 (negative control/normal), K2 (positive control / PCOS), P1, P2, and P3 treatment groups. PCOS model rat were induced by intraperitoneal injection of Testosterone Propionate 1.8 mg/kgBW/day and HFHF diet for 21 days. Serum lipid profile was examined after fasting for 12 hours. The One Way Anova test method and the Kruskal-Wallis test were used in statistical tests to find differences between groups. Findings: Propolis has a substantial ($p < 0.05$) ability to raise HDL levels while lowering total cholesterol, triglyceride, and LDL levels. Propolis administered at a daily dose of 100 mg/kgBW was the most effective in lowering total cholesterol levels, with a significant difference ($p < 0.05$). The amount of propolis used had the same effect on lowering LDL and triglyceride levels while raising HDL levels. In conclusion, propolis can dramatically raise HDL levels while lowering total cholesterol, triglyceride, and LDL levels in PCOS rat's model.

Keywords: antioxidant, lipid profile, PCOS, propolis

PENDAHULUAN

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) merupakan gangguan sistem endokrin dan metabolik yang paling sering dijumpai pada sebagian besar wanita usia subur. Berdasarkan kriteria Rotterdam 2003, kriteria diagnostik PCOS terdiri dari dua dari tiga gejala ovarium polikistik, hiperandrogenemia, dan anovulasi.¹ Menurut *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 4–18% wanita usia subur di seluruh dunia menderita PCOS.^{2–7} Meskipun statistik pastinya tidak tersedia, beberapa penelitian menunjukkan bahwa 5–10% wanita usia subur di Indonesia

menderita PCOS. Sekitar tiga perempat kasus infertilitas pada wanita usia subur memiliki PCOS sebagai salah satu penyebab utamanya.^{8,9}

Kondisi dislipidemia erat hubungannya dengan kejadian PCOS. Dislipidemia dimanifestasikan sebagai peningkatan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida serta penurunan kadar HDL dalam darah.¹⁰ Menurut pedoman *National Cholesterol Education Program*, terdapat sekitar 70% wanita menderita PCOS yang memiliki kadar lipid yang tinggi. Perubahan profil lipid pada wanita yang menderita PCOS bersifat multifaktoral. Resistensi insulin diduga

memiliki hubungan erat dengan kejadian PCOS, walaupun tidak semua wanita PCOS mengalami resistensi insulin.^{8,11–13}

Sejumlah penelitian mengklaim bahwa metformin dapat mengatasi gejala PCOS dengan menurunkan oksidasi lemak tubuh, meningkatkan kadar glukosa di jaringan perifer, dan menghalangi proses gluconeogenesis.¹⁴ Namun pada tahun 2016, Perhimpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI) dan Perhimpunan Endokrinologi Reproduksi dan Kesuburan Indonesia (HIFERI) menyatakan bahwa penggunaan metformin dapat menimbulkan efek buruk pada tubuh dan mengganggu sistem pencernaan, antara lain mual, muntah, perut kembung, dan bahkan diare. Selanjutnya dilakukan penelitian mengenai penggunaan obat-obatan berbahan dasar alami, yang dianggap paling bermanfaat dan paling kecil kemungkinannya menimbulkan efek negatif pada pasien PCOS. Salah satu produk yang ditemukan adalah propolis, yaitu produk sampingan dari produksi lebah. Propolis adalah sejenis resin yang mengandung lebih dari 300 senyawa kimia dan yang paling banyak fenol suatu antioksidan.¹⁵ Berbagai studi preklinis dan klinis telah membuktikan bahwa terdapat beberapa senyawa yang terkandung di dalam propolis antara lain flavonoid, senyawa fenolik, polifenol, terpen, terpenoid, dan asam aromatik. Senyawa-senyawa ini mempunyai potensi sebagai zat antikanker,

antiapoptosis, antidiabetes, antiinflamasi, antioksidan, antibakteri, dan antivirus. Propolis sebagai antioksidan mampu melindungi sel-sel lemak dari proses peroksidasi dan mampu memperbaiki profil lipid yang ditandai dengan menurunnya kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL serta meningkatnya kadar HDL.^{16–21} Antioksidan yang terkandung dalam propolis dapat menghambat efek negatif yang ditimbulkan radikal bebas. Flavonoid merupakan salah satu senyawa fenol dalam resin tanaman yang mempunyai memainkan peran penting dalam mempertahankan tubuh terhadap radikal bebas yang masuk ke dalamnya.²² Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh propolis terhadap profil lipid pada tikus model PCOS dan berapa dosis yang efektif.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan desain eksperimen laboratorium *in vivo* yang dilakukan di Pusat Kajian Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Pada penelitian ini, 25 ekor tikus Wistar betina dijadikan sebagai sampel, berusia 12 minggu, dengan berat badan sekitar 100-130 gram, kondisi sehat, swab vagina normal, dan kondisi tidak hamil. Sampel dibagi menjadi 5 kelompok, yaitu kelompok K1 (normal/kontrol negatif), kelompok K2 (PCOS tanpa perlakuan/kontrol positif), kelompok P1 (PCOS + propolis 50

mg/kgBB/hari), kelompok P2 (PCOS + propolis 100 mg/kgBB/hari), dan kelompok P3 (PCOS + propolis 200 mg/kgBB/hari). Pemberian propolis dilakukan sekali sehari secara oral selama 14 hari pada kelompok perlakuan P1, P2, dan P3.

Propolis diperoleh dari peternak lebah di Kecamatan Kerjo, Karanganyar, Surakarta melalui proses maserasi dan evaporasi. Pada tahap maserasi, propolis kering dibersihkan kemudian diblender dan ditimbang (500 gram). Bahan tersebut dimasukkan gelas beker dan diberi pelarut alkohol 70%. Campuran bahan ini disimpan selama 7 hari dengan dikocok atau diaduk dengan spatula pengaduk 2x per hari. Bahan ini kemudian disaring dengan menggunakan kertas saring dan corong Buchner sehingga didapatkan filtrat. Pada tahap evaporasi, filtrat dievaporasi dengan rotary evaporator 45 °C dengan tekanan vakum (< 1 atm) selama 4 jam dan menghasilkan ekstrak propolis kental $\pm$ 100 g, selanjutnya diuapkan 24 jam dalam gelas beker sehingga etanol menguap (ekstrak etanol propolis).

Induksi tikus model PCOS dilakukan dengan cara injeksi intraperitoneal testosteron propionat 1,8 mg/kgBB/hari dengan diberi diet HFHF selama 21 hari.

Pengambilan darah dilakukan dengan kondisi tikus yang sebelumnya dipuasakan dulu selama 12 jam. Darah diambil dari vena retroorbital menggunakan pipa mikrokapiler. Sebanyak 1 mL darah ditampung dalam tabung reaksi kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm selama 15 menit. Tabung reaksi diambil dan terdapat cairan kuning bening di bagian atas tabung reaksi merupakan serum. Serum ini selanjutnya diukur kadar kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida.

Uji Kruskal-Walis atau metode uji *One Way Anova* digunakan dalam uji statistik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tes Shapiro-Wilk digunakan dalam penelitian ini untuk mengetahui data kadar kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserida, Hasil uji menunjukkan bahwa data kadar kolesterol total dan LDL menunjukkan hasil yang tidak terdistribusi secara normal sehingga uji beda rerata menggunakan metode uji Kruskal Wallis, sedangkan data kadar trigliserida dan HDL menunjukkan data terdistribusi normal sehingga menggunakan uji One Way Anova. Tabel 1 menampilkan temuan dari uji Kruskal Wallis dan One Way Anova.

Tabel 1 Variasi rerata profil kolesterol total (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), dan Trigliserida (mg/dl) pada setiap kelompok

Parameter/Kelompok	n	Rerata ± SD	p
Kolesterol total (mg/dl)			
Kelompok K1	5	89,47 ± 2,03	p < 0,05*
K2	5	200,42 ± 3,62	
P1	5	152,93 ± 3,79	
P2	5	121,97 ± 2,59	
P3	5	127.07 ± 3,14	
Trigliserida (mg/dl)			
Kelompok K1	5	73,16 ± 1,97	P < 0,05*
K2	5	141,06 ± 4,54	
P1	5	123,98 ± 2,95	
P2	5	102,77 ± 3,08	
P3	5	101,35 ± 3,85	
LDL (mg/dl)			
Kelompok K1	5	26,66 ± 1,68	p < 0,05*
K2	5	83,95 ± 2,61	
P1	5	70,76 ± 1,68	
P2	5	52,45 ± 1,98	
P3	5	49,52 ± 5,11	
HDL (mg/dl)			
Kelompok K1	5	74,30 ± 3,38	p < 0,05*
K2	5	25,20 ± 1,72	
P1	5	32,35 ± 1,94	
P2	5	44,23 ± 2,19	
P3	5	47,47 ± 2,34	

Keterangan : K1 = Kelompok normal (kontrol negatif), K2 = Kelompok PCOS tanpa propolis (kontrol positif), P1 = Kelompok PCOS + propolis 50 mg/kgBB/hari, P2 = Kelompok PCOS + propolis 100 mg/kgBB/hari, P3 = Kelompok PCOS + propolis 200 mg/kgBB/hari, *= Signifikansi pada derajat signifikansi 5%.

Tabel 1 menunjukkan perubahan signifikan ($p < 0,05$) pada rerata kadar trigliserida, LDL, HDL, dan kolesterol total pada semua kelompok. K1, K2, P1, P2, dan P3. Pemberian propolis dengan dosis 50, 100, dan 200 mg/kgBB/hari menghasilkan penurunan kadar trigliserida dan LDL yang cukup besar, serta peningkatan HDL yang signifikan. Semakin besar dosisnya, semakin besar penurunan kadar trigliserida dan LDL

serta peningkatan kadar HDL. Lain halnya dengan penurunan kolesterol, kadar propolis efektif tertinggi ditunjukkan pada pemberian propolis dosis 100 mg/kgBB/hari.

Dilaporkan bahwa pemberian propolis pada tikus model PCOS dapat memengaruhi kadar LDL, HDL, trigliserida, dan kolesterol total secara signifikan. Hal ini sesuai dengan penelitian Abbas (2023) yang menemukan propolis dapat menurunkan rasio LDL/HDL

wanita PCOS.²³ Selain itu, Ahmed (2022) juga pernah melaporkan pemberian propolis 26 hari dapat menurunkan kadar trigliserida dan LDL dan menaikkan kadar HDL.²⁴

Terapi propolis 100 mg/kgBB/hari menurunkan kadar kolesterol total tikus model PCOS secara signifikan dibandingkan dosis 50 mg/kgBB/hari dan 200 mg/kgBB/hari ($p < 0,05$). Namun, hasil ini berbeda dengan pengaruh terhadap kadar trigliserida, LDL, dan HDL. Pengaruh dosis terhadap peningkatan kadar HDL dan penurunan kadar trigliserida dan LDL tidak berbeda secara statistik. Penggunaan produk lebah yaitu propolis dalam mengobati PCOS sebagian besar berkaitan dengan penggunaannya secara sinergis dengan obat-obatan PCOS untuk meningkatkan efek dan/atau mengurangi efek sampingnya, namun, uji klinis untuk hal yang sama masih sangat terbatas. Dari hasil penelitian ini untuk implikasi klinis diharapkan dengan adanya perbaikan dislipidemia (menurunnya kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida dan meningkatnya kadar HDL) akibat pemberian propolis, maka gejala PCOS akan berkurang dan terjadi perbaikan atau kesembuhan, walaupun mekanisme propolis dalam perbaikan dislipidemia belum diterangkan secara jelas dan masih sangat terbatas.²⁵

PCOS mempunyai hubungan dengan tingkat profil lipid tubuh. Pasien PCOS sering mengalami dislipidemia, ditandai

peningkatan kolesterol total, LDL, dan trigliserida, dan penurunan kadar HDL secara signifikan.¹¹ Dislipidemia merupakan salah satu fenomena paling umum yang terjadi pada pasien PCOS. Dibandingkan dengan wanita kontrol yang sehat, wanita dengan PCOS memiliki insiden dislipidemia yang lebih besar.²⁶ Mungkin juga terjadi peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) dalam tubuh, yang terkait dengan stres oksidatif. Tingkat antioksidan dalam darah menurun akibat penyakit ini. Ini berkontribusi terhadap peroksidasi lipid, suatu proses berbahaya yang membahayakan sel.⁹

Propolis merupakan suatu produk tradisional bahan alami yang di hasilkan oleh lebah madu (*Apis mellifera L.*) dari resin yang terdapat pada retakan kulit pohon dan pucuk daun. Propolis diketahui memiliki kandungan senyawa antioksidan flavonoid yang sangat potensial. Penelitian yang telah dilakukan oleh Mujica menunjukkan bahwa teori mengenai mekanisme propolis dalam mengurangi reaksi ROS dibagi menjadi dua hal.²⁷ Pertama, yaitu aktifnya faktor transkripsi Nrf2 yang merupakan suatu protein yang dapat menjadi indikator terkait perlindungan antioksidan dan peningkatan enzim antioksidan oleh *Caffeic Acid Phenethyl Ester* (CAPE). Kedua, yaitu mekanisme kemampuan senyawa fenolik dan flavonoid seperti *quercetin*, CAPE, *P-vanilin*, *P-asam kumarat*, apigenin, dan asam

sinamat yang dapat menetralkan ROS. Senyawa CAPE yang terkandung dalam propolis telah terbukti tidak hanya dapat menghambat NF- κ B tetapi juga memiliki kemampuan untuk membersihkan ROS dan mengaktifkan Nrf2. *Caffeic acid phenethyl ester* adalah senyawa alami polifenol ($C_{17}H_{16}O_4$) yang ditemukan di propolis yang mempunyai efek antioksidan dan dapat menghambat aktivasi *Nuclear Factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B).²⁸ Propolis dikatakan mampu melindungi kerusakan DNA, lipid, dan protein dari senyawa radikal bebas.²⁹

Beberapa bukti laporan penelitian menunjukkan bahwa propolis yang berasal dari Iran dan Malaysia juga dapat menurunkan kadar MDA pada model tikus diabetes. Hal ini berhubungan dengan aktivitas antioksidan dan efek hipoglikemik dari propolis. Penurunan kadar glukosa akibat pemberian propolis dapat mengurangi stres oksidatif yang ditandai dengan penurunan kadar MDA sebagai hasil akhir dari peroksidasi lipid. Kadar MDA ini dapat digunakan sebagai penanda biomarker atau prediktor tingkat stres oksidatif.³⁰

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu belum diperiksa status antioksidan dan hasil peroksidasi lipid seperti kadar malondialdehid (MDA) sehingga disarankan pada penelitian selanjutnya melakukan pemeriksaan status antioksidan dan hasil

peroksidasi lipid (seperti kadar MDA dalam serum darah).

KESIMPULAN

Pemberian propolis dosis 50 mg/kgBB/hari, 100 mg/kgBB/hari, dan 200 mg/kgBB/hari secara oral selama 14 hari dapat menurunkan secara bermakna kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida serum serta meningkatkan kadar HDL serum pada tikus model PCOS.

KONFLIK KEPENTINGAN

Artikel ilmiah ini tidak memuat konflik kepentingan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami berterima kasih kepada Pusat Kajian Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang telah membantu dalam penelitian ini dan kepada Universitas Muhammadiyah Yogyakarta yang telah memberikan dukungan dana demi kelancaran penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Smet ME, McLennan A. Rotterdam criteria, the end. Vol. 21, Australasian journal of ultrasound in medicine. Australia; 2018. p. 59–60.
2. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. Obstet Gynecol. 2018 Aug;132(2):321–36.
3. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of

- polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):28-38.e25.
4. Rosenfield M. Computer vision syndrome (a.k.a. digital eye strain). *Optom Pract* [Internet]. 2016;17(1):1–10. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/295902618>
 5. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014 Mar 1;43:123–47.
 6. Morang MD, Chasta P, Chandrul MKK. A Review on “Polycystic Ovary Syndrom PCOS.” *Int J Trend Sci Res Dev*. 2019;Volume-3(Issue-4):60–6.
 7. Brosens I, Benagiano G. Menstrual preconditioning for the prevention of major obstetrical syndromes in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4):488–93.
 8. Sirait BI. Sindroma Ovarium Polistik dan Infertilitas. *J Ilm WIDYA* [Internet]. 2018;5(3):1–6. Available from: <http://repository.uki.ac.id/id/eprint/1691%0Ahttp://inajog.com/index.php/journal/article/view/849>
 9. Mohammadi M. Oxidative Stress and Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Review. *Int J Prev Med*. 2019;10:86.
 10. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Tenth Edition [Internet]. McGraw Hill LLC; 2017. Available from: <https://books.google.co.id/books?id=BwF9DQAAQBAJ>
 11. Luo X, Cai WY, Wu XK. Prevalence, Pattern and Predictors for Dyslipidemia of Chinese Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:790454.
 12. Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, Angioni S, Minerba L, Melis GB. Obesity-related lipid profile and altered insulin incretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Heal Off Publ Soc Adolesc Med*. 2010 May;46(5):474–81.
 13. Lath R. Insulin resistance and lipid profile in polycystic ovary syndrome. *Asian J Biomed Pharm Sci*. 2015 Aug 5;05:30–5.
 14. Bennett WL, Aschmann HE, Puhann MA, Robbins CW, Bayliss EA, Wilson R, et al. A benefit-harm analysis of adding basal insulin vs. sulfonylurea to metformin to manage type II diabetes mellitus in people with multiple chronic conditions. *J Clin Epidemiol*. 2019 Sep;113:92–100.
 15. Woźniak Magdalena, Mrówczyńska Lucyna, Waśkiewicz Agnieszka, Rogoziński Tomasz. 2019. Phenolic Profile and Antioxidant Activity of

- Propolis Extracts From Poland. sagepub. com/ journals- permissions. DOI: 10.1177/1934578X19849777. journals. sagepub. com/ home/ npx. 1-7.
16. Zulkiflee N, Taha H, Usman A. Propolis: Its Role and Efficacy in Human Health and Diseases. Vol. 27, Molecules. 2022.
17. Abdullah NA, Ja'afar F, Yasin HM, Taha H, Petalcorin MIR, Mamit MH, et al. Physicochemical analyses, antioxidant, antibacterial, and toxicity of propolis particles produced by stingless bee *Heterotrigona itama* found in Brunei Darussalam. Heliyon. 2019 Sep;5(9):e02476.
18. Bonamigo T, Campos JF, Alfredo TM, Balestieri JBP, Cardoso CAL, Paredes-Gamero EJ, et al. Antioxidant, Cytotoxic, and Toxic Activities of Propolis from Two Native Bees in Brazil: *Scaptotrigona depilis* and *Melipona quadrifasciata anthidioides*. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017.
19. Stojanovic S, Najman S, Bogdanova Popov B, Najman S. Propolis Chemical Composition, Biological, and Pharmacological Activity - A Review. Acta Medica Median. 2020 Jun 15;59:108–13.
20. Wali AF, Avula B, Ali Z, Khan IA, Mushtaq A, Rehman MU, et al. Antioxidant, Hepatoprotective Potential and Chemical Profiling of Propolis Ethanolic Extract from Kashmir Himalaya Region Using UHPLC-DAD-QToF-MS. González Gallego J, editor. Biomed Res Int [Internet]. 2015;2015:393462. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/393462>
21. Huang S, Zhang CP, Wang K, Li GQ, Hu FL. Recent advances in the chemical composition of propolis. Molecules. 2014 Nov;19(12):19610–32.
22. Parwata MO, Bahan Ajar Kimia Organik Bahan Alam. 2014;1–39.
23. Abbasi E, Bagherniya M, Soleimani D, Ghasemi-Tehrani H, Abbaspour M, Clark CCT, et al. The effects of propolis supplementation on high-sensitivity C-reactive protein, testosterone hormone, and metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, triple-blinded, placebo-controlled clinical trial. Phyther Res [Internet]. 2023 Nov 1;37(11):5366–77. Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.7977>
24. Ahmed, Shehab E, Ibraheem, R S, Albari, Abid HI. Using of Propolis on the treated rats induced with Polysystic ovarian syndrome by Litrozol drug. Bull Natl Inst Heal Sci [Internet]. 2022;140(08):3083–94. Available from: <https://www.healthsciencesbulletin.com/volume/BNIHS/140/08/using-of-propolis-on-the-treated-rats-induced->

- with-polysystic-ovarian-syndrome-by-litrozol-drug-637c98a6abc82.pdf
25. Ali A, Paramanya A, Poojari P, Arslan-Acaroz D, Acaroz U, Kostić AŽ. The Utilization of Bee Products as a Holistic Approach to Managing Polycystic Ovarian Syndrome-Related Infertility. *Nutrients*. 2023 Feb;15(5).
26. Krentowska A, Kowalska I. Metabolic syndrome and its components in different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022 Jan;38(1):e3464.
27. Mujica V, Orrego R, Pérez J, Romero P, Ovalle P, Zúñiga-Hernández J, et al. The Role of Propolis in Oxidative Stress and Lipid Metabolism: A Randomized Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:4272940.
28. Jia Yanwen, Jiang Shengqun, Chen Chen, Lu Guohua. 2019. Caffeic Acid Phenethyl Ester Attenuates Nuclear Factor- κ B-Mediated Inflammatory Responses in Müller Cells and Protects Against Retinal Ganglion Cell Death. *Molecular Medicine Report*. DOI: 10.3892/mmr.2019.10151.
29. Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., Bashir, M. A., Tahir, M., Ansari, M. J., Ghramh, H. A., Adgaba, N., & Dash, C. K. 2019. Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 26(7), 1695–1703.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.013>
30. Nna, V.U.; Abu Bakar, A.B.; Zakaria, Z.; Othman, Z.A.; Jalil, N.A.C.; Mohamed, M. 2021. Malaysian Propolis and Metformin Synergistically Mitigate Kidney Oxidative Stress and Inflammation in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Molecules*, 26, 3441.
<https://doi.org/10.3390/molecules26113441>