

## **Pengaruh Spirulina terhadap Kadar $\beta$ hCG Tikus Bunting yang Diinduksi Interleukin-6 (Studi Bahan Biologis Tersimpan)**

**Harry K Gondo<sup>1\*</sup>, Elizabeth Haryanti<sup>2</sup>**

SMF/Bagian Obstetri dan Ginekologi<sup>1</sup>

SMF/Bagian Ilmu Penyakit Dalam<sup>2</sup>

Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

\*e-mail: gondo.hk@gmail.com

### **Abstrak**

Preeklamsia adalah gangguan multisistem yang terjadi spesifik pada kehamilan, ditandai dengan peningkatan kadar sitokin Interleukin-6 dan peningkatan kadar  $\beta$  hCG. Spirulina termasuk dalam alga hijau-biru yang mengandung zat aktif yakni antioksidan, vitamin, mineral. mempunyai fungsi yakni antiinflamasi dan antikosidatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh spirulina terhadap perbaikan fungsi trofoblast pada kadar hormone  $\beta$ HcG tikus bunting yang diinduksi oleh Interleukin-6 (studi bahan biologis tersimpan). Jenis penelitian ini eksperimental laboratorik, dengan desain *posttest only control group design*. Sebanyak 25 ekor tikus dengan model preeklamsia yang diinduksi Interleukin-6 dibagi menjadi 5 kelompok: kelompok kontrol tanpa perlakuan, kelompok kontrol positif dengan induksi Interleukin-6, kelompok pemberian spirulina dosis 10, 20, dan 40 mg/hari. pada akhir perlakuan diukur kadar  $\beta$  hCG. Analisis statistik menggunakan *One Way ANOVA*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian spirulina dengan kadar  $\beta$ hCG kelompok dosis spirulina 10 mg/hari ( $85,11 \pm 25,70$  mIU/ml) tidak berbeda signifikan ( $p=0,353$ ) dengan kelompok Dosis 20 mg/hari ( $79,65 \pm 10,65$  mIU/ml). Kadar  $\beta$  hCG Kelompok Dosis spirulina 40 mg/hari yaitu  $93,28 \pm 17,12$  mIU/ml. Kadar  $\beta$  hCG kelompok Dosis spirulina 10 mg/hari dan Kelompok Dosis spirulina 40 mg/hari tidak terdapat perbedaan signifikan ( $0,730 > 0,05$ ). Pemberian spirulina dengan dosis 10 mg mampu menurunkan kadar  $\beta$  hCG secara signifikan ( $P < 0,05$ ) daripada dosis 20 mg/hari dan 40 mg/hari.

**Kata Kunci:** Preeklamsia, Interleukin-6,  $\beta$  hCG, Spirulina

## ***Effect of Spirulina at $\beta$ hCG Levels of Pregnant Rats Induced by Interleukin-6 (Study of Stored Biological Materials)***

### **Abstract**

*Preeclampsia is multisystem specific disorder in pregnancy. Preeclampsia characterized by increased cytokine Interleukin-6 and  $\beta$  hCG (human Chorionic Gonadotropin). Spirulina is green-blue alga contain antioxidant, vitamin, mineral. Spirulina has a potential effect as antiinflammation. The aim of this research was to know effect of spirulina to repair trophoblast at  $\beta$  hCG level of pregnant rats with preeclampsia condition (biology material collecting). The type of this research is an experimental laboratory with post-test only control group design. Preeclampsia models induced by Interleukin-6. Twenty-five rats were grouped to five group: Control, Control Positive, Spirulina dose 10, 20, and 40 mg/day, at the end of treatment,  $\beta$  hCG level were analyzed. Statistical analysis was used by one-way ANOVA. The results of this study*

showed that  $\beta$  hCG level of group spirulina dose 10 mg/day ( $85.11 \pm 25.70$  mIU/ml) did not significantly different ( $p=0.353$ ), with group Dose 20 mg/day ( $79.65 \pm 10.65$  mIU/ml). Level of  $\beta$  hCG in Spirulina group dose 40 mg/day were  $93.28 \pm 17.12$  mIU/ml. The spirulina groups dose 10 mg/day and dose 40 mg/day did not show significantly different level of  $\beta$  hCG ( $0.730 > 0.05$ ). Administration of spirulina at a dose of 10 mg was able to significantly reduce levels of  $\beta$  hCG ( $P < 0.05$ ) than at doses of 20 mg / day and 40 mg / day.

**Keywords:** Preeclampsia, Interleukin-6,  $\beta$  hCG, Spirulina

## PENDAHULUAN

Patologi kehamilan adalah penyulit atau gangguan atau komplikasi yang menyertai ibu saat hamil (Sujiyatini, 2009). Lebih dari 63.000 ibu meninggal setiap tahunnya di dunia karena preeklampsia. Kematian ibu yang terjadi di seluruh dunia diperkirakan mencapai angka 287.000 pada tahun 2010 dengan kejadian terbanyak di negara berpenghasilan rendah atau menengah. Proporsi kematian tersebut juga terkait dengan gangguan hipertensi terutama pada kehamilan (Say *et al*, 2014). Preeklamsia dan eklamsia merupakan ancaman di negara maju atau berkembang yang berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal (Chuppana *et al*, 2018). Preeklamsia adalah komplikasi pada kehamilan yang ditandai dengan tekanan darah sistolik dan diastolik di atas 140 dan 90 mmHg setelah kehamilan minggu ke 20, disertai dengan proteinuria lebih dari 300mg/L dalam 24 jam (Mihu *et al*, 2015). Sampai saat ini preeklampsia belum diketahui dengan jelas patofisiologinya. Sebagai penanda

terjadinya preeklampsia. Pada kasus preeklampsia terjadi peningkatan kadar  $\beta$  hCG serum (Priyatini, 2004).

Human chorionic gonadotropin (hCG) adalah hormon glikoprotein terdiri dari dua subunit  $\alpha$  dan  $\beta$  yang berikatan non kovalen. Hormon  $\beta$  hCG diproduksi oleh sel *trophoblast* sinsitiotrofoblas plasenta. Puncak dari kadar  $\beta$  hCG adalah minggu ke 8 – 10 kehamilan dan kadar paling rendah pada minggu 18 – 20 kehamilan (Choudhury, 2012). Fungsi  $\beta$  hCG pada kehamilan adalah sebagai penghasil progesteron, implantasi dan sebagai regulasi sistem kekebalan (Norris *et al*, 2011).

*Spirulina platensis* adalah salah satu varian *Spirulina* sp. yang telah dimanfaatkan karena kandungan nutrisinya yang lengkap (Oliveira *et al* 2008). *Spirulina platensis* memiliki beberapa pigmen alami. Fikosianin adalah salah satu dari tiga pigmen (klorofil dan karotenoid) yang bermanfaat sebagai antioksidan (Arylza, 2005). Antioksidan adalah substansi yang menetralkan aksi radikal bebas. Substansi ini membantu tubuh untuk menghalangi

radikal bebas dengan mendonorkan elektron. Antiosidan fikosianin pada spirulina merupakan antioksidan terlarut yang sangat kuat yang berpotensi sebagai antivirus dan antikanker juga diuji dalam kemampuannya dalam kapasitas imunomodulator (Asghari *et al*, 2016). Potensi spirulina sebagai antioksidan ini diharapkan dapat memperbaiki respon inflamasi yang mungkin terjadi pada kondisi preeklamsia.

Berdasarkan permasalahan tersebut tentang kegunaan spirulina dalam bidang penelitian maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh spirulina terhadap perbaikan fungsi trofoblast pada kadar  $\beta$  hCG tikus bunting preeklamsia (studi bahan biologis tersimpan). Spirulina memiliki zat sebagai antiinflamasi dan antioksidan diharapkan akan memperbaiki atau menghambat kerusakan sel *trophoblast* (apoptosis), pada penelitian ini yang di ukur adalah hormon  $\beta$  hCG, sebagai salah satu hormon yang dihasilkan oleh sel Trofobast.

## **BAHAN DAN METODE**

Rancangan yang digunakan pada penelitian ini adalah menggunakan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Desain ini melibatkan subjek secara random pada salah satu dari lima kelompok. Sebanyak 25 ekot tikus betina bunting

dibagi menjadi tiga kelompok diberi perlakuan dan dua kelompok kontrol; satu dari kelompok perlakuan dan satu dari kelompok kontrol diberi perlakuan eksperimental (Emzir, 2007)

P0 = Kelompok perlakuan Interleukin-6 (IL-6) dengan dosis 5 ng/100gram/hari (i.v)

P1 = Kelompok perlakuan IL-6, 5ng/100gram/hr dengan Spirulina dosis 10 mg/hari per oral

P2 = Kelompok perlakuan IL-6, 5ng/100gram/hr dengan Spirulina dosis 20 mg/hari per oral

P3 = Kelompok perlakuan IL-6, 5ng/100gram/hr dengan Spirulina dosis 40 mg/hari per oral

Kemudian, diukur kadar  $\beta$  hCG masing masing kelompok perlakuan dan di uji dengan analisis statistik menggunakan tes *One Way Anova*.

### **Metode induksi preeklamsia**

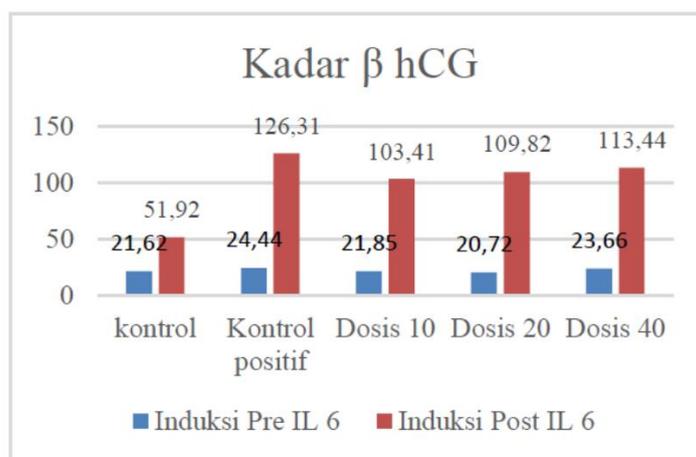
Tikus betina dengan umur 2 sampai 3 bulan di pisahkan dengan tikus jantan selama dua minggu untuk menyeragamkan usia kebuntingan. Selanjutnya tikus betina dikawinkan dengan tikus jantan, lalu dilakukan pengamatan terbentuknya *vaginal plug* pada tikus betina setelah dikawinkan. Tikus yang telah dinyatakan bunting akan di bagi menjadi 5 kelompok dengan setiap kelompok berisi lima tikus. Tikus diadaptasi selama 7 hari, selanjutnya

tikus pada kelompok P0, P1, P2, dan P3 diinjeksikan IL-6 menggunakan *wing needle* pada vena ekor dengan dosis 5ng/100 gram BB selama tiga hari sebagai model tikus preeklampsia. Spirulina pada masing-masing kelompok diberikan yaitu P1 dosis sebesar 10mg/ BB/ hari; P2 dengan dosis 20 mg/ BB/ hari; dan P3 dengan dosis 40 mg/ BB/ hari. Setelah perlakuan hewan coba,

kelompok kontrol dan kelompok perlakuan diberikan dengan ketamin 0,5 mg peroral untuk diterminasi dan diukur kadar  $\beta$  hCG.

## HASIL

Hasil analisis hormon  $\beta$  hCG akibat pemberian interleukin-6 dapat diamati pada Gambar 1. di bawah ini.



**Gambar 1.** Perbedaan BHcG Sebelum dan sesudah diinduksi Interleukin-6

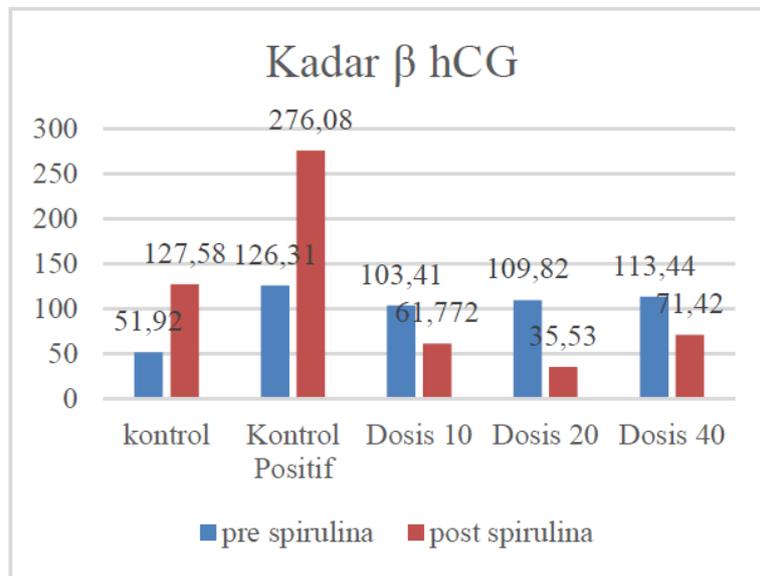
Berdasarkan Gambar 1 menunjukkan bahwa induksi Interleukin-6 dengan dosis 5 mg/hr selama 3 hari mampu meningkatkan kadar  $\beta$  hCG dari kelompok kontrol positif sebelum diinduksi Interleukin-6 sebesar  $24,44 \pm 6,49$  mIU/ml menjadi  $126,31 \pm 47,09$  mIU/ml setelah diinduksi Interleukin-6. Pada kelompok Dosis spirulina 10 mg/hr sebelum diinduksi Interleukin-6 sebesar  $21,85 \pm 3,23$  mIU/ml menjadi  $103,41 \pm 28,30$  mIU/ml setelah diinduksi Interleukin-6. Pada kelompok Dosis spirulina 20 mg/hr

sebelum diinduksi Interleukin-6 sebesar  $20,72 \pm 4,98$  mIU/ml menjadi  $109,82 \pm 20,87$  mIU/ml setelah diinduksi Interleukin-6. Pada kelompok Dosis spirulina 40 mg/hr sebelum diinduksi Interleukin-6 sebesar  $23,66 \pm 4,98$  mIU/ml menjadi  $113,44 \pm 20,18$  mIU/ml setelah diinduksi Interleukin-6. Perbedaan kadar  $\beta$  hCG pada masing-masing kelompok sebelum dan sesudah induksi interleukin-6 dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Kadar  $\beta$  hCG sebelum dan sesudah induksi interleukin-6

Kelompok Perlakuan	$\bar{X} \pm SD$	
	Sebelum induksi Interleukin-6	Sesudah induksi Interleukin-6
<b>K</b>	21,61 $\pm$ 2,71 mIU/ml	51,92 $\pm$ 7,01 mIU/ml
<b>P0</b>	24,45 $\pm$ 6,49 mIU/ml	126,31 $\pm$ 47,09 mIU/ml
<b>P1</b>	21,85 $\pm$ 3,23 mIU/ml	103,41 $\pm$ 28,30 mIU/ml
<b>P2</b>	20,72 $\pm$ 4,98 mIU/ml	109,82 $\pm$ 20,87 mIU/ml
<b>P3</b>	23,66 $\pm$ 4,98 mIU/ml	113,44 $\pm$ 20,18 mIU/ml

Kadar hormon  $\beta$  hCG setelah dan sebelum pemberian Spirulina ditampilkan pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Perbedaan BHcG Sebelum diinduksi dan sesudah di induksi Interleukin-6 dengan pemberian spirulina.

Pemberian spirulina dengan dosis 10 mg/hr, dosis 20 mg/hr, dan dosis 40 mg/hr selama 5 hari mampu menurunkan kadar  $\beta$  hCG. Pada kelompok Dosis spirulina 10 mg/hr sebelum diberi spirulina sebesar 103,41  $\pm$  28,30 mIU/ml menjadi 61,772  $\pm$  18,44 mIU/ml setelah diberi spirulina. Pada kelompok Dosis spirulina 20 mg/hr sebelum diberi spirulina sebesar 109.82  $\pm$  20.87

mIU/ml menjadi 35,53  $\pm$  8,61 mIU/ml setelah diberi spirulina. Pada kelompok Dosis spirulina 40 mg/hr sebelum diberi spirulina sebesar 113,44  $\pm$  20,18 mIU/ml menjadi 71,42  $\pm$  15,99 mIU/ml setelah diberi spirulina. Perbedaan kadar  $\beta$  hCG pada masing-masing kelompok sebelum dan sesudah pemberian spirulina berbagai dosis dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Kadar  $\beta$  hCG sebelum dan sesudah pemberian spirulina

Kelompok Perlakuan	$\bar{X} \pm SD$	
	Sebelum pemberian Spirulina	Sesudah pemberian spirulina
<b>K</b>	51,92 $\pm$ 7,01 mIU/ml	127,58 $\pm$ 21,1 mIU/ml
<b>P0</b>	126,31 $\pm$ 47,09 mIU/ml	276,08 $\pm$ 143,7 mIU/ml
<b>P1</b>	103,41 $\pm$ 28,30 mIU/ml	61,772 $\pm$ 18,44 mIU/ml
<b>P2</b>	109,82 $\pm$ 20,87 mIU/ml	35,53 $\pm$ 8,61 mIU/ml
<b>P3</b>	113,44 $\pm$ 20,18 mIU/ml	71,42 $\pm$ 15,99 mIU/ml

## PEMBAHASAN

### Pengaruh Interleukin-6 pada kadar Hcg tikus bunting putih

Penelitian ini menggunakan 25 ekor tikus putih bunting dilakukan dengan cara diinduksi Interleukin-6 dengan dosis 5mg selama 3 hari untuk menjadikan model preeklampsia, analisa  $\beta$  hCG dilakukan untuk mengetahui peningkatan kadar hormon hCG. Menurut penelitian (Gadonski, 2006) penambahan Interleukin-6 mampu meningkatkan tekanan darah dan meningkatkan sitokin proinflamasi TNF alfa dan GFR. Menurut penelitian Gokdeniz (2000) pada 3 wanita yang preeklaampsia didapatkan peningkatan  $\beta$  hCG daripada wanita yang tidak preeklampsia. Hasil penelitian tersebut sesuai dengan penelitian ini bahwa pemberian Interleukin-6 dengan dosis 5 mg selama 3 hari mampu meningkatkan kadar kadar  $\beta$  hCG dari 22,66  $\pm$  42,7 mIU/ml ke 113,24  $\pm$  29,11 mIU/ml (0,001 < 0,005).

### Pengaruh spirulina terhadap kadar $\beta$ hCG pada tikus putih bunting yang diinduksi Interleukin-6

Spirulina adalah mikroalga yang memiliki *cyanobacterium* mikroskopik berfilamen, mengandung bahan C-fikosianin yang merupakan zat dengan aktivitas kemopreventif kanker yang poten (Ravi *et al*, 2010). Zat ini mampu menginduksi apoptosis dengan cara memfragmentasi DNA dan kondensasi nukleus. Penelitian yang lain menyebutkan bahwa C-fikosianin dari spirulina memiliki kemampuan untuk menurunkan regulasi protein anti apoptosis dan meningkatkan regulasi protein proapoptosis (Belay, 2002), juga mempunyai fungsi sebagai antioksidan yang mampu menghambat perkembangan imunomodulator (Arylza, 2005). Antiosidan fikosianin pada spirulina merupakan antioksidan terlarut yang sangat kuat (Asghari *et al*, 2016)

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian spirulina dengan kadar  $\beta$  hCG kelompok Dosis spirulina 10 mg/hr tidak berbeda signifikan dengan kelompok dosis 20 mg/hr (0,537 > 0,05), kadar  $\beta$  hCG dosis spirulina 10 mg/hr lebih tinggi yakni 61,772  $\pm$  18,44 mIU/ml dari Dosis spirulina

20 mg/hr sebesar  $35,53 \pm 8,61$  mIU/ml. Pada Kadar  $\beta$  hCG kelompok Dosis spirulina 10 mg/hr dan Kelompok Dosis spirulina 40 mg/hr tidak terdapat perbedaan signifikan ( $0,820 > 0,05$ ), kadar  $\beta$  hCG Kelompok Dosis spirulina 40 mg/hr lebih tinggi yakni  $61,772 \pm 18,44$  mIU/ml sedangkan Kelompok Dosis spirulina 10 mg/hr sebesar  $71,42 \pm 15,99$  mIU/ml.

#### Dosis Efektif Spirulina

Dalam penelitian ini pemberian spirulina diberikan dalam 3 dosis bertingkat yaitu 10 mg/hr, 20 mg/hr, dan 40 mg/hr. dari ketiga dosis spirulina yang diberikan tersebut didapatkan hasil dosis efektif yaitu 10 mg karena mampu menurunkan kadar  $\beta$  hCG secara signifikan daripada dosis 20 mg dan 40 mg dengan nilai signifikan (sig.  $< 0,005$ ). Sotler *et al* (2019) menyatakan bahwa penambahan antioksidan dalam jumlah berlebih fungsinya tidak lagi menjadi antioksidan, melainkan menjadi prooksidan, sehingga Spirulina yang berfungsi sebagai antioksidan menjadi radikal bebas yang dapat merusak trofoblas dan uterus. Dalam penelitian Spirulina dosis 20 mg dan 40 mg menjadi prooksidan karena dosisnya berlebih dapat menurunkan kadar  $\beta$  hCG tetapi tidak signifikan.

#### KESIMPULAN

Pemberian Interleukin-6 dengan dosis 5mg selama 3 hari pada tikus bunting

mampu meningkatkan kadar  $\beta$  hCG secara signifikan ( $P < 0,05$ ) yakni dari  $22,66 \pm 42,7$  mIU/ml ke  $113,24 \pm 29,11$  mIU/ml. Pemberian Spirulina selama 5 hari mampu menurunkan kadar  $\beta$  hCG secara signifikan yakni dari  $108,89 \pm 23,11$  mIU/ml ke  $56,24 \pm 14,34$  mIU/ml. Dosis efektif Spirulina adalah 10 mg karena Kadar  $\beta$  hCG lebih rendah dari kelompok Dosis 10 mg dan Dosis 40 mg.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Arylza IS, 2005. Phycocyanin dari Mikroalga Bernilai Ekonomis Tinggi sebagai Produk Industri. *Oseana*. 3(3): 27-36.
- Asghari A, *et al* 2016. A review on antioxidant properties of Spirulina. *Journal of Applied Biotechnology Reports*. 3(1): 345–351.
- Belay A, 2002. The Potential Application of Spirulina (Arthrospira) as a Nutritional and Therapeutic Supplement in Health Management. *The Journal of the American Nutraceutical Association* Vol 5, no 2, Spring.
- Choudhury 2012, Value of Serum  $\beta$ -hCG in Pathogenesis of Pre-Eclampsia. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*. 1: 71–75.
- Chuppana R, Madhavi AP, Sharon PS, Priya SS, Shehnaz S, 2018. A study of maternal deaths from

- preeclampsia and eclampsia in a tertiary care centre. *IAIM*. 5(1): 6–10.
- Emzir. 2007. *Metodologi Penelitian Pendidikan Kuantitatif dan Kualitatif*. Jakarta: PT Raja Grafindo Persada.
- Gadonski G. 2006. Hypertension Produced by Reductions in Uterine Perfusion in the Pregnant Rat Role of Interleukin-6. Departments of Physiology and Obstetrics–Gynecology and Center for Excellence in Cardiovascular–Renal Research, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Miss. pages 711-715.
- Gökdeniz R, Ariguloglu R, Bazoglu N, Balat O, 2000. Elevated serum b-hCG levels in severe preeclampsia. *Turk. J. Med. Sci.* 30(2000): 43-45.
- Mihu D, Razvan C, Malutan A, Mihaela C, 2015. Evaluation of maternal systemic inflammatory response in preeclampsia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 54(2): 160–166.
- Norris W, Nevers T, Sharma S, Kalkunte S, 2011. Review: hCG, Preeclampsia and Regulatory T cells. *Placenta*. 32(suppl 2): S182-S185.
- Oliveira EG, Rosa GS, Moraes MA, Pinto LAA. 2008. Phycocyanin Content of *Spirulina platensis* dried in spouted bed and thin layer. *Journal of Food Process Engineering*, 31(1): 34-50.
- Priyatini T, Wiknjastro GH. 2004. *Angka Kejadian Preeklampsia Berat dan Eklampsia di Rumah Sakit Umum Pusat Cipto Mangunkusumo Jakarta*.
- Ravi M, De SL, Azharuddin S, Paul SFD, 2010. The beneficial effects of spirulina focusing on its immunomodulatory and antioxidant properties. *Nutrition and Dietary Supplements*. 2: 73-83.
- Say L, Chou D, Gemmill A, Tuncalp O, Moller Ann-Beth *et al*, 2014. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2(6): 323–333.
- Sotler R, Poljsak B, Dahmane R, Jukic T, Jukic DP *et al*, 2019. Prooxidant Activities of Antioxidants and Their Impact on Health. *Acta Clin Croat*. 58: 726-736.
- Sujiyatini, dkk. 2009. *Asuhan Patologi Kebidanan*. Nuha Medika, Jakarta.