

**SYSTEMATIC REVIEW: PENGARUH PEMBERIAN
SPIRULINA DAN PROPOLIS TERHADAP
KADAR INTERLEUKIN-6 PADA
DIABETES MELLITUS TIPE-2**

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun oleh:
Nurul Azizah
1611304052**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2020**

**SYSTEMATIC REVIEW: PENGARUH PEMBERIAN SPIRULINA DAN
PROPOLIS TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6 PADA DIABETES
MELLITUS TIPE-2**

NASKAH PUBLIKASI

**Disusun oleh:
NURUL AZIZAH
1611304052**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Mengikuti Ujian Skripsi
pada Program Studi Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Oleh:

Pembimbing

FARIDA NOOR IRFANI, S.Si., M.Biomed
24 Agustus 2020 20:38:22



SYSTEMATIC REVIEW: PENGARUH PEMBERIAN SPIRULINA DAN PROPOLIS TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6 PADA DIABETES MELLITUS TIPE-2¹⁾

Nurul Azizah²⁾, Farida Noor Irfani³⁾

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes mellitus tipe-2 (DM tipe-2) adalah kasus yang lazim terjadi pada orang dewasa dan merupakan 90% kejadian terbanyak dari keseluruhan kasus diabetes. Kadar interleukin-6 (IL-6) merupakan penanda inflamasi yang akan meningkat pada kasus DM tipe-2. Penyakit ini dapat diterapi dengan spirulina dan propolis yang memiliki peran sebagai anti-inflamasi serta anti-oksidan. **Tujuan Penelitian:** Mengetahui pengaruh pemberian spirulina dan propolis sebagai imunomodulator pada DM tipe-2. **Metode Penelitian:** Ulasan dilakukan pada tiga *database* yaitu PubMed, Google Cendekia, dan *Science Direct*. Jurnal yang melakukan pengukuran kadar IL-6 pada individu atau hewan coba dengan DM tipe-2 digunakan dalam penelitian ini. **Hasil Penelitian:** Hasil penelusuran literatur diperoleh 10 jurnal yang menunjukkan bahwa kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 lebih tinggi daripada kelompok normal. Pada kelompok DM tipe-2 dengan perlakuan pemberian spirulina maupun propolis, ditemukan kadar IL-6 yang lebih rendah daripada kelompok DM tipe-2 tanpa perlakuan. Selain itu, variasi penambahan dosis menunjukkan kecenderungan kadar IL-6 yang semakin rendah di DM tipe-2. **Simpulan:** Adanya pengaruh berupa penurunan kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 yang diberi perlakuan pemberian spirulina maupun propolis menjadi bukti bahwa bahan tersebut dapat berperan sebagai imunomodulator pada DM tipe-2. **Saran:** Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang dosis dan waktu pemberian yang lebih bervariasi serta aktivitas fagositosis yang terjadi setelah pemberian spirulina dan propolis.

Kata kunci : Diabetes Mellitus Tipe-2, Interleukin-6, Spirulina, Propolis

Kepustakaan : 56 Referensi (2008-2020)

¹⁾ Judul skripsi

²⁾ Mahasiswa Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Dosen Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

SYSTEMATIC REVIEW: THE EFFECT OF GIVING SPIRULINA AND PROPOLIS AGAINST INTERLEUKIN-6 LEVELS ON TYPE-2 DIABETES MELLITUS¹⁾

Nurul Azizah²⁾, Farida Noor Irfani³⁾

ABSTRACT

Background: Type-2 diabetes mellitus (type-2 DM) is a common case in adults and being 90% of the most diabetes cases. Interleukin-6 (IL-6) levels are the inflammation marker which will increase in type-2 DM cases. This disease can be treated with spirulina and propolis which contain an anti-inflammatory and anti-oxidant role. **Objectives:** The objective of this research is to find out the effect of giving spirulina and propolis as *immunomodulators* in type-2 DM. **Research Method:** The review was carried out on three databases; they were PubMed, Google Scholar, and Science Direct. Journals that measure IL-6 levels in individuals or experimental animals with type-2 DM were also used in this research. **Results:** The results of the literature study obtained 10 journals that showed IL-6 levels in the type-2 DM group were higher than in the normal group. In the type-2 DM group with spirulina or propolis treatment, IL-6 levels were found to be lower than the type-2 DM group without treatment. In addition, variations in dose addition show a tendency for IL-6 levels to be lower in type-2 DM. **Conclusion:** This research found out that there was an influence in the form of IL-6's decreased levels in type-2 DM group that was treated by spirulina or propolis treatment and was being the evidence that the substances could act as an immunomodulator in type-2 DM. **Suggestion:** Further research needs to be done on the dosage and treatment time which is more varied as well as phagocytic activity that occurs after spirulina and propolis treatment.

Keywords : Type-2 Diabetes Mellitus, Interleukin-6, Spirulina, Propolis

Bibliography : 56 References (2008-2020)

¹⁾ Title

²⁾ Student of Medical Laboratory Technology Program, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Lecturer of Medical Laboratory Technology Program, Faculty of Health Sciences, Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) atau biasa dikenal dengan penyakit gula ditandai oleh kenaikan kadar glukosa darah yang disebabkan oleh faktor keturunan dan lingkungan secara bersama-sama. Kondisi ini terjadi karena gangguan pembuatan insulin oleh sel β -pankreas atau resistensi insulin di jaringan sel target (Yasa, *et al.*, 2014). Diabetes mellitus dibagi menjadi tiga tipe utama, yaitu DM tipe-1, DM tipe-2, dan gestational diabetes mellitus (GDM).

Prevalensi DM menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, yaitu sebesar 2% secara nasional untuk usia di atas 15 tahun. Persentase tersebut apabila dibandingkan dengan jumlah penduduk Indonesia pada tahun 2017 sebesar 264 jiwa, maka diperkirakan terdapat kurang lebih 5,28 juta orang yang menderita penyakit DM di Indonesia. Menurut *International Diabetes Federation* atau IDF (2020), diabetes mellitus tipe-2 (DM tipe-2) adalah kasus yang lazim terjadi pada orang dewasa dan merupakan 90% kejadian terbanyak dari keseluruhan kasus DM.

Diabetes mellitus tipe-2 dapat menimbulkan penyakit komplikasi seperti peradangan atau inflamasi pada jantung dan pembuluh darah. Interleukin-6 atau IL-6 merupakan salah satu sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh makrofag pada awal terjadinya (Yasa, *et al.*, 2014). Sitokin tersebut dapat ditemukan pada kondisi DM tipe-2. Selain itu, pada DM tipe-2 juga terjadi peningkatan radikal bebas di dalam sirkulasi darah, hal ini dapat menyebabkan

kenaikan kadar *malondialdehid* (MDA) (Kintoko, *et al.*, 2018).

Terapi penyakit DM tipe-2 umumnya dilakukan menggunakan obat kimia. Selain itu, terapi juga dapat dilakukan dengan zat atau bahan alternatif lain. Penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa bahan yang dapat berperan sebagai imunomodulator memberikan pengaruh baik terhadap DM tipe-2. Spirulina maupun propolis memiliki fungsi sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan yang dapat digunakan sebagai kandidat imunomodulator. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini mengkaji lebih jauh mengenai pengaruh pemberian spirulina maupun propolis sebagai imunomodulator pada kasus DM tipe-2 melalui pengamatan kadar IL-6.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah *systematic review*. Tujuan dari *systematic review*, yaitu mensintesis dan meringkas hasil temuan penelitian yang telah ada (McCulloch, 2019). Strategi penelusuran literatur berupa jurnal elektronik dilakukan melalui pencarian kata kunci yang merujuk pada penelitian ini.

Pencarian dilakukan pada database PubMed, Google Cendekia, dan *Science Direct* secara *online*. Kata kunci ditelusuri dengan memperhatikan pola kerangka kerja alat pencari atau *search engine*. Adapun pola pencarian data yang digunakan pada penelitian ini adalah PICO (*Population/Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome*) yang disajikan pada Tabel 3.1. Kata kunci yang digunakan adalah “*type-2 diabetes mellitus*”, “*spirulina*”, “*propolis*”, dan “*interleukin-6 level*”.

Kriteria literatur yang digunakan adalah jurnal elektronik, dapat diakses *full text*, jenis studi *randomized controlled trial* (RCT), *clinical trial*, *comparative study*, *cross-sectional study*, serta tahun

terbit jurnal antara 2011-2020. Literatur yang melakukan pengukuran kadar IL-6 pada individu atau hewan coba dengan DM tipe-2 digunakan dalam penelitian ini.

Tabel 3.1 Pola Kata Kunci Penelitian

PICO	Kata Kunci
<i>Patient/Population/Problem</i>	<i>Type-2 diabetes mellitus</i>
<i>Intervention</i>	Spirulina
<i>Comparison</i>	Propolis
<i>Outcome</i>	<i>Interleukin-6 levels</i>

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Setelah dilakukan penelusuran, seleksi, dan telaah literatur diperoleh 10 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi serta relevan dengan masalah dan tujuan penelitian ini. Kesepuluh jurnal tersebut menyatakan bahwa pemberian spirulina maupun propolis dapat berpengaruh terhadap kadar interleukin-6 pada DM tipe-2.

B. Pembahasan

Kaitan Interleukin-6 dengan Inflamasi dan Stres Oksidatif pada Diabetes Mellitus Tipe-2

Pada DM tipe-2 dapat terjadi inflamasi dan stres oksidatif akibat radikal bebas. Penelitian oleh Nasirian, *et al.* (2018) menyatakan bahwa diabetes secara signifikan mengurangi enzim anti-oksidan dan meningkatkan konsentrasi plasma dari glukosa, *malondialdehid* (MDA), serta interleukin-6 (IL-6) yang merupakan indikator terjadinya inflamasi di dalam tubuh. Kintoko, *et al.* (2018) dalam penelitiannya melaporkan bahwa pada serum kelompok tikus *Wistar* yang diinduksi *Streptozotocin* (STZ) memiliki kadar MDA sebesar $5,05 \pm 1,27$ mmol/L yang secara signifikan lebih tinggi

daripada kelompok tikus normal, yaitu $2,29 \pm 0,52$ mmol/L. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Nadeem, *et al.* (2013) pada pasien Pakistan juga menyatakan bahwa inflamasi berperan lebih terhadap terjadinya kondisi resistensi insulin pada pasien DM tipe-2. Hal tersebut diketahui berdasarkan temuan kadar IL-6 yang lebih tinggi pada pasien DM tipe-2 daripada orang normal.

Mekanisme inflamasi pada DM tipe-2 diawali dengan adanya peningkatan kadar glukosa di dalam sel. Hal ini menyebabkan produksi radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS). Selanjutnya, oksidan akan terbentuk secara berlebihan akibat peningkatan ROS dan terjadi aktivasi *Poly ADP-ribose polymerase*. Adanya aktivasi tersebut akan mengakibatkan inhibisi *gliseraldehida 3-fosfat dehidrogenase* dan peningkatan jalur polioliol. Akibatnya, terjadi stres oksidatif yang dapat mengaktifkan *Protein Kinase C* (PKC), kemudian akan mempengaruhi *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B) untuk menstimulasi gen pro-inflamasi agar sel-sel terkait mengeluarkan mediator inflamasi (Shinta, 2015). Sekresi kadar IL-6 dapat digunakan untuk menilai adanya peradangan pada DM tipe-2.

Adapun perbandingan kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 dan kelompok

normal disajikan pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1 Kadar IL-6 pada Kelompok DM Tipe-2 dan Kelompok Normal

Peneliti	Populasi	Hasil Penelitian (kadar IL-6 pg/mL)
Nasirian, <i>et al.</i> (2018)	60 tikus	I= 10,50±1,00 II= 4,50±0,40
Rabey, <i>et al.</i> (2017)	40 tikus	I= 24,48±0,89 II= 5,60±0,26
Yuniarti, <i>et al.</i> (2018)	70 orang	I= 16,23±30,11 II= 3,41±1,91
Laishram, <i>et al.</i> (2016)	80 orang	I= 10,66±1,16 II= 7,41±0,54
Vidhate, <i>et al.</i> (2013)	36 orang	I= 6,24±2,35 II= 2,6±0,51
Nadeem, <i>et al.</i> (2013)	112 orang	I= 7,25±4,4 II= 4,7±2,1
Sattar, <i>et al.</i> (2018)	200 orang	I= 30,81±2,43 II= 10,76±1,40

Keterangan: I = angka romawi yang melambangkan kelompok DM tipe-2; II = angka romawi yang melambangkan kelompok normal

Kadar IL-6 pada DM tipe-2 lebih tinggi dibandingkan pada kondisi tanpa DM tipe-2 atau normal. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Nasirian, *et al.* (2018), yaitu rata-rata kadar IL-6 pada kelompok tikus *Wistar* dengan DM tipe-2 sebesar 10,50±1,00 pg/mL lebih tinggi dibandingkan pada kelompok normal sebesar 4,50±0,40 pg/mL. Adapun penelitian lain yang juga mendukung pernyataan bahwa kadar IL-6 lebih tinggi pada kelompok DM tipe-2 dibanding kelompok normal adalah penelitian oleh Rabey, *et al.* (2017). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar IL-6 pada kelompok tikus *Wistar* dengan DM tipe-2 sebesar 24,48±0,89 pg/mL lebih tinggi dibanding kelompok normal, yaitu 5,60±0,26 pg/mL.

Pada subyek penelitian berupa responden atau pasien DM tipe-2, kadar IL-6 juga ditemukan lebih tinggi pada pasien DM tipe-2

dibandingkan pada orang normal. Penelitian Yuniarti, *et al.* (2018) menyebutkan bahwa terdapat perbedaan kadar IL-6 yang signifikan antara penderita DM tipe-2 dan non-DM pada etnis Minangkabau, yaitu rata-rata kadar IL-6 pada kelompok DM sebesar 16,23±30,11 pg/mL, sedangkan pada kelompok non-DM lebih rendah hanya sebesar 3,41±1,191 pg/mL. Laishram, *et al.* (2016) juga melaporkan hal serupa pada populasi penelitian orang India, yaitu kadar IL-6 pada kelompok pasien DM tipe-2 10,66±1,16 pg/mL lebih tinggi daripada kelompok normal, yaitu 7,41±0,54 pg/mL.

Pada populasi yang sama, yaitu orang India, Vidhate, *et al.* (2013) melaporkan bahwa kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 lebih tinggi daripada kelompok normal (6,24±2,35 > 2,6±0,51 pg/mL). Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian oleh Nadeem, *et al.* (2013) dan Sattar, *et al.* (2018), namun

dengan subyek penelitian yang berbeda, yaitu pasien Pakistan. Berbagai temuan hasil penelitian tersebut membuktikan bahwa kadar IL-6 lebih tinggi pada DM tipe-2 dibandingkan pada kondisi tanpa DM tipe-2 atau normal.

Spirulina dan Propolis sebagai Anti-inflamasi serta Anti-oksidan pada Diabetes Mellitus Tipe-2

Peran anti-inflamasi dan anti-oksidan dapat dijumpai pada spirulina dan propolis. Telah disebutkan pada penemuan terdahulu bahwa spirulina mengandung bahan aktif berupa *phycocyanin* dan β -karoten, sedangkan pada propolis dapat ditemukan fenolik dan flavonoid. Kandungan bahan aktif tersebut berperan sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan. Diabetes dapat dicegah dengan menambahkan anti-oksidan dan anti-inflamasi sehingga pemberian spirulina serta propolis secara signifikan dapat memperbaiki resistensi insulin, meningkatkan sensitifitas insulin, dan mengurangi pembentukan radikal bebas (Rosyidi, *et al.*, 2018).

Guna mengetahui peradangan yang terjadi pada DM tipe-2 dapat dilakukan pemeriksaan kadar IL-6. Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan metode ELISA Sandwich. Prinsip pemeriksaan ini adalah pengukuran ikatan antigen dan antibodi melalui serangkaian reaksi enzimatik dengan penambahan konjugat, substrat, dan larutan lainnya (Burguillos, 2013). Pada metode ini, permukaan *well* dilapisi dengan antibodi tertentu dan *blocking solution*, kemudian ditambahkan sampel serum berisi antigen yang akan membentuk ikatan antigen-antibodi spesifik. Setelah itu,

ditambahkan *enzym-linked* antibodi sekunder ke dalam *well* serta substrat dan *stop solution* agar ikatan antigen-antibodi yang terbentuk berwarna atau berflourosensi sehingga dapat diukur. Pembacaan hasil pengukuran dilakukan menggunakan alat ELISA *reader*. Hasil dari pemeriksaan ini adalah nilai *Optical Density* (OD) yang belum dapat diinterpretasikan secara langsung. Penginterpretasian dilakukan dengan analisis lebih lanjut menggunakan kurva *four-parameter logistic* atau sesuai dengan panduan pada *manual book ELISA reader* yang digunakan. Sebuah rumus persamaan akan diperoleh setelah analisis kurva ini dilakukan. Nilai OD yang telah diperoleh sebelumnya kemudian dimasukkan ke dalam rumus persamaan tersebut sehingga dapat diperoleh kadar IL-6 yang sebenarnya.

Kadar IL-6 dapat dijadikan sebagai indikator keberhasilan dari suplementasi suatu zat anti-inflamasi dan anti-oksidan. IL-6 merupakan sitokin yang bersifat pro-inflamasi, artinya kadar IL-6 akan naik seiring dengan meningkatnya inflamasi yang terjadi di dalam tubuh. Hal tersebut dijadikan sebagai dasar untuk menilai pengaruh pemberian spirulina maupun propolis sebagai anti-inflamasi dan anti-oksidan pada DM tipe-2. Pada kelompok penelitian dengan DM tipe-2 yang diberikan spirulina dan propolis, kadar IL-6 akan menurun atau lebih rendah apabila dibandingkan dengan kelompok DM tipe-2 tanpa pemberian spirulina dan propolis.

Pernyataan tersebut didukung oleh temuan Rabey, *et al.* (2017), yaitu kadar IL-6 lebih rendah pada kelompok tikus DM tipe-2 yang

diberikan propolis 20% ($8,78 \pm 0,19$ pg/mL) daripada kelompok DM tipe-2 tanpa pemberian propolis ($24,48 \pm 0,89$ pg/mL). Hal serupa dilaporkan oleh Zakerkish, *et al.* (2019) berdasarkan hasil temuan pada responden DM tipe-2 yaitu kelompok propolis dengan pemberian dosis sebanyak 1000 mg selama 90 hari menunjukkan kadar IL-6 yang lebih rendah dengan rata-rata $24,4 \pm 23,68$ pg/mL dibandingkan kelompok *placebo* yang menunjukkan kadar IL-6 lebih tinggi, yaitu $27,02 \pm 23,82$ pg/mL ($p=0,405$). Penelitian sebelumnya oleh Fukuda, *et al.* (2015) menunjukkan temuan kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 dengan pemberian propolis dan kelompok *placebo* setelah 56 hari mempunyai nilai median yang sama ($1,6$ pg/mL), namun kelompok DM tipe-2 dengan pemberian propolis mengalami penurunan kadar IL-6 dari *pre-test* yang sebelumnya dilakukan, sedangkan kelompok *placebo* mengalami peningkatan.

Kadar IL-6 juga ditemukan lebih rendah pada penelitian dengan

pemberian spirulina, seperti yang dilaporkan oleh Nasirian, *et al.* (2018), bahwa pada kelompok tikus DM tipe-2 yang diberi perlakuan pemberian spirulina 10 mg/kgBB menunjukkan rata-rata kadar IL-6 sebesar $9,60 \pm 1,30$ pg/mL lebih rendah dibandingkan kelompok DM tipe-2 tanpa pemberian spirulina, yaitu $10,50$ pg/mL. Hal serupa dilaporkan pada penelitian oleh Sanaei, *et al.* (2015) ditinjau dari median dan batas atas atau bawah kadar IL-6 yang diperoleh. Penelitian tersebut menyatakan bahwa kadar IL-6 pada kelompok responden DM tipe-2 dengan intervensi spirulina cenderung lebih rendah setelah 84 hari dibanding kelompok *placebo*. Perbandingan kadar IL-6 pada kelompok penelitian dengan DM tipe-2 yang diberikan spirulina atau propolis serta pada kelompok DM tipe-2 tanpa pemberian kedua bahan tersebut, seperti yang telah dijabarkan di atas, disajikan secara ringkas pada Tabel 4.2 berikut.

Tabel 4.2 Kadar IL-6 pada Kelompok Perlakuan dan Tanpa Perlakuan

Peneliti	Zat Penseplimasi	Populasi	Kadar IL-6 (pg/mL) pada Kelompok Perlakuan	Kadar IL-6 (pg/mL) pada Kelompok Tanpa Perlakuan
Rabey, <i>et al.</i> (2017)	Propolis	40 tikus	$8,78 \pm 0,19$	$24,48 \pm 0,89$
Zakerkish, <i>et al.</i> (2019)	Iranian Propolis	94 orang	$24,4 \pm 23,68$	$27,02 \pm 23,82$
Fukuda, <i>et al.</i> (2015)	Brazilian Propolis	80 orang	$1,6 (1,2-2,6)^a$	$1,6 (1,1-2,2)^a$
Nasirian, <i>et al.</i> (2018)	Spirulina <i>plantensis</i>	60 tikus	$9,60 \pm 1,30$	$10,50 \pm 1,00$
Sanaei, <i>et al.</i> (2015)	Spirulina (<i>Stemtech</i> TM)	42 orang	$43,4 (36,8-81,5)^a$	$43,8 (38,3-99,7)^a$

Keterangan: Ref = referensi; a = data dalam median

Menurut Deng dan Chow (2010), penurunan kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 dengan pemberian spirulina disebabkan oleh aktivitas anti-inflamasi dan anti-oksidan dari *phycocyanin* serta β -karoten. Keduanya mempunyai kemampuan untuk menguraikan radikal bebas dan menghambat pembentukan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6. Akibatnya, tingkat inflamasi yang terjadi di dalam tubuh akan menurun.

Pada kelompok DM tipe-2 dengan pemberian propolis, kadar IL-6 lebih rendah disebabkan oleh flavonoid yang berperan dengan meminimalkan absorpsi glukosa atau dengan kata lain memperbaiki toleransi glukosa (Amalia, 2015). Hasil penelitian dari Novrial, *et al.* (2012) menyatakan bahwa flavonoid dapat memodulasi

metabolisme lipid, glukosa abnormal, dan perbaikan resistensi insulin perifer. Peran flavonoid sebagai anti-oksidan, yaitu dengan memberikan atom hidrogen miliknya atau melalui pengkelatan logam dalam bentuk glukosida atau dalam bentuk bebas (*aglikon*) (Redha, 2010).

Pengaruh Pemberian Variasi Spirulina maupun Propolis pada Diabetes Mellitus Tipe-2

Pemberian spirulina atau propolis dengan dosis/konsentrasi yang bervariasi dapat dilakukan untuk menilai proporsi dosis optimal untuk menurunkan kadar IL-6 sebagai respon inflamasi pada DM tipe-2. Variasi dosis spirulina serta propolis ditunjukkan pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Variasi Dosis dan Nilai *Pre-Test Post-Test*

Peneliti	Subyek	Zat Pensuplementasi	Dosis	Kadar IL-6 (<i>pre-test</i>) (pg/mL)	Kadar IL-6 (<i>post-test</i>) (pg/mL)
Zakerkish, <i>et al.</i> (2019)	Manusia	Iranian propolis	1000 mg	32,88±44,61	24,4±23,68
Fukuda, <i>et al.</i> (2015)	Manusia	Brazilian propolis	226,8 mg	2,0 (1,3-2,8) ^a	1,6 (1,2-2,6) ^a
Rabey, <i>et al.</i> (2017)	Wistar	Propolis	20%	-	8,78±0,19
Nasirian, <i>et al.</i> (2018)	Wistar	<i>Sprulina plantesis</i>	10 mg/kg	-	9,60±1,30
			20 mg/kg	-	7,50±1,10
			30 mg/kg	-	7,50±0,80
Sanaei, <i>et al.</i> (2015)	Manusia	Spirulina (<i>Stemtech™</i>)	1,508 g	42,1 (39,6-66,6) ^a	43,4 (36,8-81,5) ^a

Keterangan: a = data median

Hasil pemeriksaan kadar IL-6 oleh Nasirian, *et al.* (2018) dengan variasi penambahan dosis spirulina yang diberikan pada tikus *Wistar* menunjukkan kecenderungan kadar IL-6 yang semakin menurun seiring dengan penambahan dosis. Sehingga dapat disimpulkan bahwa variasi

penambahan dosis menunjukkan kecenderungan kadar IL-6 yang semakin rendah di DM tipe-2. Penggunaan dosis propolis sebesar 1000 mg dan 226,8 mg pada penelitian oleh Zakerkish, *et al.* (2019) dan Fukuda, *et al.* (2015) menunjukkan rata-rata serta median

kadar IL-6 lebih rendah pada *post-test* daripada *pre-test*. Sedangkan pada penelitian oleh Sanaei, *et al* (2015) menunjukkan hasil yang berbeda, penggunaan dosis spirulina sebesar 1,508 g menunjukkan median kadar IL-6 yang lebih tinggi pada *post-test* dibandingkan *pre-test*. Perbedaan ini dapat dipengaruhi oleh populasi penelitian, jenis spirulina atau propolis, metabolisme tubuh, dan kondisi DM tipe-2 yang dialami.

Spirulina dan Propolis Sebagai Imunomodulator

Imunomodulator adalah suatu senyawa yang dapat mempengaruhi sistem imun humoral maupun seluler. Terdapat dua tipe imunomodulator, yaitu imunostimulator (meningkatkan sistem imun) dan immunosupresor (menekan sistem imun). Pemberian variasi spirulina maupun propolis memperlihatkan keduanya dapat mempengaruhi kadar interleukin-6 (IL-6) pada diabetes mellitus tipe-2 (DM tipe-2). Pengaruh tersebut dapat ditinjau dari kadar IL-6 yang lebih rendah pada kelompok perlakuan daripada kelompok kontrol (DM tipe-2) tanpa perlakuan spirulina dan propolis (Zakerkish, *et al.*, 2019; Nasirian, *et al.*, 2018; Rabey, *et al.*, 2017; dan Sanaei, *et al.*, 2015) dan kadar IL-6 yang lebih rendah pada *pre-test* dibandingkan *post-test* (Zakerkish, *et al.*, 2019; Fukuda, *et al.*, 2015). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa spirulina dan propolis dapat dijadikan sebagai pangan fungsional yang mempunyai fungsi sebagai immunosupresor.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Hasil penelitian tentang “*Systematic Review*: Pengaruh

Pemberian Spirulina dan Propolis Terhadap Kadar Interleukin-6 pada Diabetes Mellitus Tipe-2” yang telah dilakukan ini menyimpulkan bahwa kadar interleukin-6 (IL-6) lebih tinggi pada kelompok DM tipe-2 daripada kelompok normal. Simpulan lain dari hasil penelitian ini adalah kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 dengan perlakuan pemberian spirulina maupun propolis lebih rendah daripada kelompok DM tipe-2 tanpa perlakuan. Selain itu, variasi penambahan dosis menunjukkan kecenderungan kadar IL-6 yang semakin rendah di DM tipe-2. Adanya pengaruh berupa penurunan kadar IL-6 pada kelompok DM tipe-2 yang diberi perlakuan pemberian spirulina maupun propolis menjadi bukti bahwa bahan tersebut dapat berperan sebagai imunomodulator pada DM tipe-2. Imunomodulator yang dimaksud berfungsi untuk menekan sistem imun (immunosupresor) sehingga kadar IL-6 akan menurun.

Saran

Bagi peneliti, perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang pemberian spirulina maupun propolis dengan dosis dan waktu yang lebih bervariasi untuk mengetahui aktivitas fagositosis, menentukan batas minimal dan maksimal pemberian, efektivitas, serta toksisitas pada DM tipe-2.

Bagi institusi kesehatan, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai salah satu pertimbangan untuk melakukan penyuluhan kepada masyarakat terkait efektivitas spirulina dan propolis sebagai terapi pada DM tipe-2.

Bagi masyarakat, hasil penelitian ini dapat memberikan informasi

tentang keefektifan spirulina maupun propolis dalam mengatasi DM tipe-2.

DAFTAR PUSTAKA

- Amalia, F. (2015). The Effect of Honey in Diabetes Mellitus. *Journal Majority*, 4(2), 6-11.
- Burguillos, M. A. (2013). *Use of Meso-Scale Discovery™ to Examine Cytokine Content in Microglia Cell Supernatant*. New York: Springer Science.
- Deng, R. & Chow, Te-Jin. (2010). Review: Hypolipidemic, Antioxidant, and Antiinflammatory Activities of Microalgae Spirulina. *Cardiovascular Therapeutics*, (28), 33-45.
- Fukuda, T., Fukui, M., Tanaka, M., Senmaru, T., Iwase, H., *et al.* (2015). Effect of Green Propolis in Patients With Type 2 Diabetes: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study. *Biomedical Report*, 3(3), 355-360.
- International Diabetes Federation. (20 Maret 2020). *Type 2 Diabetes*. Diambil dari International Diabetes Federation: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>. Diakses April 2020.
- Kementrian Kesehatan RI. (2018). Hasil Utama Riskesdas 2018. Diambil dari Kementrian Kesehatan: <https://www.kemkes.go.id/resource>. Diakses Maret 2020.
- Kintoko, Balfas, R. F., Ustria, N., Widyarini, S., Saputri, C., *et al.* (2018). Efek *Spirulina plantesis* terhadap Analisis Kadar, Gambaran Histopatologi, Ekspresi Insulin dan Glut-4 pada Tikus *Wistar* yang Diinduksi *Streptozotosin*. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 16(2), 238-247.
- Laishram, V., Debnath, S., Hijam, D., Das, T., & Saha, S. (2016). Evaluation of Serum Interleukin-6 in Type II Diabetes Mellitus. *International Journal of Medical Research Professionals*, 3(1), 156-60.
- McCulloch, H. (17 April 2019). *Introduction to Joanna Briggs Institute Systematic Review*. Diambil dari Joanna Briggs Institute: <https://wiki.joannabriggs.org/m/view-renderedpage.action?abstractPageId=9273581>. Diakses Juni 2020.
- Nadeem, A., Naveed, A. K., Hussain, M. M., & Raza, S. I. (2013). Correlation of Inflammatory Markera With Type 2 Diabetes Mellitus In Pakistani Patients. *Journal of Postgraduate Medical Institute*, 27(3), 267-273.
- Nasirian, F., Dadkhah, M., Moradikor, N., & Obeidavi, Z. (2018). Effect of *Spirulina platensis* microalgae on antioxidant and anti-inflammatory factors in diabetic rats. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 11, 375-380.

- Novrial, D., Sulisty, H., & Setiawati. (2012). Comparison of Antidiabetic Effects of Honey, Glibenclamide, Metformin and Their Combination in The Streptozotocin Induced Diabetics Rats. *Prosiding Seminar Nasional Kesehatan Jurusan Kesehatan Masyarakat FKIK UNSOED*. 31 Maret 2012. Universitas Jenderal Soedirman. 1-15.
- Rabey, H. A., Al-Seen, M. N., & Bakhawain, A. S. (2017). The Antidiabetic Activity of *Nigella sativa* and Propolis on Streptozotocin-Induced Diabetes and Diabetes Nephropathy in Male Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 1-14.
- Redha, A. (2010). Flavonoid: Struktur, Sifat Antioksidan dan Perannya dalam Sistem Biologis. *Jurnal Berlin*, 9(2), 196-202.
- Rosyidi, D., Radiati, L. E., Minarti, S., Mustakim, M., Susilo, A., *et al.* (2018). Perbandingan Sifat Antioksidan Propolis Pada Dua Jenis Lebah (*Apis mellifera* dan *Trigona* sp.) di Mojokerto dan Batu, Jawa Timur, Indonesia. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Hasil Ternak*, 2(13), 108-117.
- Sanaei, M., Ebrahimi, M., Banazadeh, Z., Shafiee, G., Khatami, F., *et al.* (2015). Consequences of Aphanizomenon Flos-aquae (AFA) Extract (Stemtech™) on Metabolic Profile of Patients With Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 14(20), 1-7.
- Sattar, N., A., Shaheen, S., & Sajid, Siraj-udin. (2018). Association of Bio-Inflammatory Marker (CRP, IL-6) with Glukose Level In Obese T2DM Pakistani Patient. *Journal of the Pancreas*, 19(6), 282-286.
- Shinta, A. D. P. (2015). Perubahan Level TNF- α dan IL-1 pada Kondisi Diabetes Mellitus. *Prosiding Dentistry Scientific Meeting II (DSM II) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember "An Update of Basic and Clinical Sciences in Dentistry"*. 27 Maret 2015. Universitas Jember. 1-7.
- Vidhate, D. A., Thomas, J., & Gupte, A. M. (2013). Association of IL-6 with Diabetes Mellitus in Indian Population from Navi Mumbai. *International Journal of Recent Trends in Science And Technology*, 8(2), 100-102.
- Yasa, I. W. P. S., Wande, I. N., Susila, N. K. N., Budhiastra, P., Pemayun, C., I. D., *et al.* (2014). Kadar IL-6 Plasma Pasien Diabetes Mellitus Dengan dan Tanpa Pengidap Retinopati Diabetika. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 1(21), 1-4.
- Yuniarti, E., Putri, D. H., & Sonata, S. Y. A. P. D. (2018).

Correlation of Fasting Blood Glucose With IL-6 Levels In Type 2 Diabetes Mellitus Ethnic Minangkabau. *Bioscience*, 2(1), 11-21.

Zakerkish, M., Jenabi, M., Zaeemzadeh, N., Hemmati, A. A., & Neisi, N. (2019). The Effect of Iranian Propolis on Glucose Metabolism, Lipid Profile, Insulin Resistance, Renal Function and Inflammatory Biomarkers in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Scientific Report*, 9(1), 1-11.

