

ULASAN PUSTAKA: POTENSI *Spirulina platensis* TERHADAP AKTIVITAS ANTIOKSIDAN, ANTIDIABETES DAN ANTIHIPERTENSI

Angga Saputra Yasir¹, Made Wike Wiranti¹, Ni Wayan Wulantika¹

ABSTRACT

Spirulina platensis is a microscopic Cyanobacterium alga that has a filament. The many benefits claimed by spirulina herbal medicine manufacturers make people tend to use herbs from Cyanobacterium algae. In addition, many people assume that *Spirulina platensis* can be used as a substitute for synsesic drugs in degenerative diseases such as Diabetes Mellitus and Hypertension. So it is necessary to prove the benefits of *Spirulina platensis* that have been studied both in vitro, in vivo and clinical trials. This review was conducted by searching for scientific evidence in international journals with the keyword "spirulina efficacy". The results concluded that the antioxidant effect of spirulina is caused by the Phycocyanin protein which is one of the main components for antioxidant activity (20 times greater than Vitamin C) which can bind to potential free radicals (hydroxyl and peroxy radicals) and can inhibit microsomal lipid peroxidation by forming complexes. Furthermore, the effect of antidiabetic caused by antioxidant compounds that are also able to inhibit pancreatic beta cell damage caused by compounds of reactive oxygen species. Even the antidiabetic effect of *Spirulina platensis* ethanol extract in rats has an ability equivalent to Glibenklamid. The antihypertensive effect of *Spirulina platensis* is due to the presence of the Ile-Gln-Pro compound where the compound is reported to have antihypertensive activity through the inhibiting mechanism of the enzyme converting angiotensin I to angiotensin II which has the effect of increasing blood pressure. Although *Spirulina platensis* has proven its benefits as an antioxidant, antidiabetic and antihypertensive agent in vitro and in vivo, studies have not found that *Spirulina platensis* is equivalent or even better than synthetic drugs in treating Diabetes Miletus and Hypertension clinically, so that its use is not to replace the drug synthetic.

Keywords: *Spirulina platensis*, antioxidants, antidiabetic, antihypertensive, traditional medicine.

ABSTRAK

Spirulina platensis merupakan alga *Cyanobacterium* mikroskopis yang mempunyai filamen. Banyaknya manfaat yang di klaim oleh produsen jamu spirulina membuat masyarakat berbondong-bondong menggunakan jamu dari alga *Cyanobacterium* ini. Selain itu, banyak masyarakat yang beranggapan bahwa jamu *Spirulina platensis* dapat digunakan sebagai pengganti obat sinsesis pada penyakit degeneratif seperti Diabetes Melitus maupun Hipertensi. Sehingga perlu membuktikan manfaat pada *Spirulina platensis* yang sudah diteliti baik in vitro, in vivo maupun secara klinis. Review ini dilakukan dengan mencari bukti ilmiah di jurnal internasional dengan kata kunci "spirulina efficcacy". Hasilnya disimpulkan bahwa efek antioksidan dari spirulina disebabkan protein *Phycocyanin* yang merupakan salah satu komponen utama untuk aktivitas antioksidan (20 kali lebih besar dari Vitamin C) yang dapat mengikat radikal bebas potensial (radikal hidroksil dan

peroksidasi) dan dapat menghambat peroksidasi *lipid microsomal* dengan cara membentuk kompleks. Selanjutnya efek antidiabetes disebabkan senyawa antioksidannya itu juga yang mampu menghambat kerusakan sel beta pankreas yang disebabkan senyawa spesies oksigen reaktif. Bahkan efektivitas antidiabetes ekstrak etanol *Spirulina platensis* pada tikus memiliki kemampuan setara dengan Glibenklamid. Efek antihipertensi dari *Spirulina platensis* disebabkan adanya senyawa Ile-Gln-Pro dimana senyawa tersebut dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antihipertensi melalui mekanisme penghambatan enzim pengonversi angiotensin I menjadi angiotensin II yang memiliki dampak peningkatan tekanan darah. Meskipun *Spirulina platensis* telah terbukti manfaatnya sebagai antioksidan, antidiabetes dan antihipertensi secara *in vitro* maupun *in vivo* namun belum ditemukan penelitian yang membuktikan *Spirulina platensis* setara atau bahkan lebih baik dari obat sintesis dalam mengatasi Diabetes Miletus dan Hipertensi secara klinis, sehingga dalam penggunaannya tidak untuk menggantikan obat sintesis.

Kata kunci: *Spirulina platensis*, antioksidan, antidiabetes, antihipertensi, obat tradisional.

PENDAHULUAN

Indonesia kaya akan pengetahuan mengenai pengobatan tradisional. Hampir setiap suku bangsa di Indonesia memiliki khasanah pengetahuan dan cara tersendiri mengenai pengobatan tradisional. Sebelum dituliskan ke dalam naskah kuno, Pengetahuan tersebut diturunkan secara turun-temurun melalui tradisi lisan. Perkembangan obat tradisional dan pengobatan tradisional saat ini berkembang pesat sekali khususnya obat tradisional yang berasal dari tumbuh-tumbuhan. Kesadaran akan pentingnya "*back to nature*" memang sering hadir dalam produk yang kita gunakan sehari-hari. Banyak ramuan-ramuan obat tradisional yang secara turun-temurun digunakan

oleh masyarakat untuk pengobatan. Selain itu, sebagian dari masyarakat umumnya tidak mengetahui secara jelas apakah informasi yang didapat terkait banyaknya manfaat dari obat tradisional tersebut telah terbukti atau hanya klaim saja.

Peningkatan harapan hidup, yang telah diamati sejak awal abad ke-21, telah muncul sebagai kegemaran baru bagi negara-negara industri dan ilmu pengetahuan baru karena merupakan salah satu tantangan dalam menawarkan strategi baru untuk meningkatkan kualitas kehidupan manusia. Populasi yang menua juga meningkatkan minat pada produk-produk yang memperpanjang kesehatan dan kecantikan. Untuk mendapatkan kualitas

hidup yang baik dan meningkatkan kesehatan kulit, konsumsi suplemen nutrisi telah mendapatkan perhatian. Dalam 15 tahun terakhir para peneliti dan perusahaan di seluruh dunia telah berinvestasi dalam penelitian ilmiah mencari solusi untuk kesejahteraan dan kesehatan kulit (Costa dkk., 2017).

Kemajuan dalam penelitian dan pengembangan produk baru telah mengidentifikasi mikroalga sebagai sarana untuk meningkatkan kesehatan dan perlindungan kulit. Mikroalga adalah kelompok diversifikasi mikroorganisme fotosintetik prokariotik dan eukariotik. Mikroalga prokariotik disebut *Cyanobacteria*.

Spirulina adalah *Cyanobacterium* fotosintesis, multiseluler, berfilamen dan spiral yang diproduksi dalam skala besar. Mikroalga ini menonjol karena kandungan proteinnya yang tinggi dan keberadaan asam lemak esensial, vitamin, dan mineral.

Spirulina platensis merupakan organisme autotroph berwarna hijau kebiruan terdiri dari sel-sel silindris yang membentuk koloni dimana selnya berkolom membentuk filament terpilin menyerupai spiral (helix) sehingga disebut juga alga biru hijau berfilamen (Ariyati, 1998; Hariyati, 2008). Beberapa

penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan bahwa spirulina mempunyai aktivitas biologis seperti mencegah replikasi virus, mencegah anemia, mencegah penyakit akibat perlemakan hati, menurunkan kadar glukosa darah, profil lipid, serta menurunkan tekanan darah. Spirulina mengandung beberapa bahan aktif terutama *Phycocyanin* dan β karoten yang memiliki aktivitas antioksidan dan antininflamasi yang kuat. *Phycocyanin* memiliki kemampuan untuk mengikat radikal bebas, termasuk radikal alkoxyl, hidroksil, dan peroksil. Hal ini mengurangi produksi nitrit, menekan ekspresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), dan menghambat lipid peroksidasi. Penelitian yang dilakukan oleh Guan Y. juga menemukan bahwa kandungan kalsium yang tinggi dan natrium rendah pada spirulina memberikan efek yang positif pada tekanan darah (Sakti dkk., 2015).

Kandungan Kimia

Salah satu sumber daya hayati biota laut Indonesia yang mampu memutuskan reaksi rantai radikal sehingga dapat menghambat ROS dan stres oksidatif pada penderita DM yaitu *Spirulina platensis*. Mikroalga hijau biru yang kaya akan kandungan protein, vit-

amin, mineral, pigmen *Phycocyanin* dan karotenoid yang berfungsi sebagai antioksidan eksogen. *Spirulina platensis* memiliki berbagai kandungan kimia seperti klorofil-a, xanthophyll, *Phycocyanin* dan karotenoid. *Spirulina platensis* mengandung spektrum alami campuran karoten dan pigmen xantofil (pigmen yang menyebabkan warna kuning pada tumbuhan. *Spirulina platensis* merupakan salah satu mikroalga yang memiliki kandungan lemak dan protein yang cukup tinggi. Senyawa aktif yang berfungsi sebagai hepatoprotektor adalah antioksidan. Kandungan kimia yang terkandung dalam *Spirulina platensis* juga dapat mengikat radikal bebas sehingga dapat berfungsi sebagai hepatoprotektor (Kintoko dkk., 2018).

Dari berbagai hasil penelitian isolasi yang telah dilakukan senyawa antioksidan yang terkandung di dalam mikroalga sebagai pigmen adalah klorofil, karotenoid, dan *Phycocyanin* (Fabrowska dkk., 2015). Klorofil merupakan jenis pigmen yang terkandung hampir semua jenis mikroalga. Selain sebagai pigmen pada farmasi, senyawa turunan dari klorofil juga dapat digunakan sebagai produk kesehatan karena dapat

menurunkan risiko terkena kanker (Nur 2014).

Karotenoid adalah molekul lipofilik isoprenoid yang terdiri dari karoten (beta-karoten, alfakaroten, dan likopen) dan xantofil (lutein, astaxanthin, zeaxanthin, violaxanthin, luteoxanthin, fukoxanthin). Pigmen kuning kemerahan beta-karoten dapat ditemukan pada beberapa spesies dari alga seperti *Dunaliella salina*, *Haemotococcus pluvialis*, *Spirulina* dan *Chorella*.

Spirulina juga mengakumulasi beta-karoten lebih dari 0,8% - 1,0% berat keringnya (Fretes dkk., 2012). *Phycocyanin* merupakan pigmen biru yang kebanyakan ditemui pada jenis *Cyanobacteria*, *Rhodophyceae*, dan *Cryptophyceae*. *Phycocyanin* yang terkandung dalam 10 gram *Spirulina* kering adalah sebesar 1400 mg (Rahmawati dkk., 2017).

Estrada dkk., (2001) melaporkan bahwa Mikroalga ini mengandung *Phycobiliproteins* (*Phycocyanin* dan *Allophycocyanin*). Laporan sebelumnya dari laboratorium kami telah menunjukkan bahwa ekstrak protein *Spirulina platensis* adalah pengikat radikal bebas yang potensial (radikal hidroksil dan peroksil) dan menghambat peroksidasi lipid mikrosomal.

Aktivitas Antioksidan, Antidiabetes dan Antihipertensi

a. Antioksidan

Salah satu komponen utama yang terkandung dalam *Spirulina platensis* adalah protein *Phycocyanin*. Ekstrak protein *Spirulina platensis* ini merupakan salah satu komponen utama yang bertanggung jawab untuk aktivitas antioksidan yang dapat mengikat radikal bebas potensial (radikal hidroksil dan peroksil) dan dapat menghambat peroksidasi lipid mikrosomal (Estrada dkk., 2001)

Wu dkk., (2016) menyatakan bahwa berkat kandungan protein dan vitamin yang tinggi, spirulina dapat digunakan sebagai antioksidan. Spirulina mengaktifkan enzim antioksidan pada sel, menghambat peroksidasi lipid dan kerusakan DNA, mengikat radikal bebas, dan meningkatkan aktivitas superoksida dismutase dan katalase.

Aktivitas antioksidan *Phycocyanin* dari ekstrak *Spirulina platensis* dapat ditentukan dengan metode transport electron dengan DPPH yang diekstraksi dengan aquadest dan buffer fosfat. Kandungan *Phycocyanin* dari *Spirulina platensis* yang diekstraksi dengan pelarut aquadest adalah $45,16 \pm 1,13$ mg/g dan

$60,51 \pm 0,11$ mg/g yang diekstraksi dengan pelarut buffer fosfat pH 7. Aktivitas antioksidan *Phycocyanin* yang diekstraksi dengan aquadest lebih tinggi (IC 50 = 110,80 ppm) dibandingkan *phycocyanin* yang diekstraksi dengan buffer fosfat pH 7 (IC 50 = 186,76 ppm) (Ridlo dkk., 2015).

Dalam studi kasus penelitian dilakukan studi klinis selama 3 bulan pemakaian suplemen spirulina yang di aplikasikan dua kali sehari ke wajah dengan 44 subjek sehat (30-50 tahun). Sesudah pemakaian 28, 54, dan 84 hari kadar air stratum korneum, *Trans Epidermal Water Loss* (TEWL), elastisitas kulit dan pigmentasi dilakukan pengukuran. Hasilnya, suplemen antioksidan spirulina saat diformulasikan menjadi formulasi tabir surya mampu secara signifikan meningkatkan pigmentasi kulit, degradasi kolagen pada dermis dan elastisitas pada kulit setelah 84 hari pemakaian dibandingkan dengan tabir surya saja (Souza dkk., 2017).

Dalam studi saat ini, ekstrak air dari *Spirulina platensis* diselidiki untuk toksisitas akut dan aktivitas penyembuhan luka pada tikus Swiss Albino dan kelinci putih New Zealand. Setelah aplikasi salep pada luka (induksi luka dengan

mekanik, kimia, dan panas) selama 5 minggu menghasilkan kelompok yang diobati dengan spirulina tidak mengalami kontaminasi dengan mikroba dibandingkan dengan yang lain. Penelitian ini menegaskan bahwa *Spirulina platensis* dapat dianggap sebagai agen terapi potensial untuk penyembuhan luka tidak hanya sebagai obat komplementer tetapi juga dalam pengobatan konvensional (Seghiri, R. and A. Essamri, 2018).

b. Antidiabetes

Joventino dkk., (2012) dan Pankaj dkk., (2013) melaporkan bahwa penggunaan *Spirulina platensis* pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan mempunyai aktivitas sebagai antidiabetes. Selain itu *Spirulina platensis* juga dikaitkan dengan aktivitas anti-inflamasi. Hal tersebut disebabkan karena adanya hubungan antara diabetes dan peradangan.

Mengonsumsi suplementasi spirulina selama 4 minggu dapat menurunkan kadar glukosa darah, kadar TG, serta TD sistolik. Namun, tidak berpengaruh pada kadar kolesterol HDL dan TD diastolic (Sakti, dkk., 2015).

Spirulina platensis mengandung *Phycocyanin* spektrum alami campuran karoten dan pigmen xantofil (pigmen yang

menyebabkan warna kuning pada tumbuhan), yang dengan *Phycocyanin* dari *Spirulina plantesis* dapat menghambat nefropati diabetes terhadap stress oksidatif. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pemberian streptozozin sebagai penginduksi yang dilanjutkan dengan spirulina pada dosis 720 mg/hari menyebabkan penurunan kadar glukosa darah yang paling tinggi dibandingkan tanpa pemberian *Spirulina plantesis* (Kintoko dkk., 2018).

Menurut Yo Ou dkk., (2013) efek antidiabetes dari *Phycocyanin* pada Mencit KKAy yang diberikan *Phycocyanin* 100mg/kg BB selama 3 minggu dapat dikarenakan peningkatan efektifitas insulin, perbaikan resistensi insulin dari jaringan perifer dan regulasi metabolisme glikolipid.

Bahkan El-Baz dkk., (2013) menunjukkan penggunaan ekstrak etanol *Spirulina platensis* dosis 15mg/Kg BB selama 45 hari pada tikus yang diinduksi diabetes dengan streptozosin memiliki kemampuan setara dengan Glibenklamid 5 mg/kg BB dalam mengatasi Diabetes Melitus. *Spirulina platenesis* telah terbukti memiliki aktivitas antidiabetes sehingga kedepannya mikroalga ini menjadi alternatif pengobatan yang potensial.

Spirulina sebagai obat tradisional telah digunakan secara luas oleh masyarakat Indonesia. *Phycocyanin* sebagai pigmen utama spirulina adalah senyawa antioksidan yang dibutuhkan untuk menghambat kerusakan sel dengan mengikat radikal bebas dan molekul yang reaktif.

Pasien dengan diabetes mengklaim peningkatan produksi radikal bebas sehingga menyebabkan kerusakan protein seluler lipid membran dan asam nukleat dan menyebabkan kematian sel (beta pankreas). Adanya kandungan fitochemical pada *Spirulina platensis* (*Phycocyanin*) dapat meningkatkan sintesis dan mobilisasi protein di hati dan juga sekresi eritropoietin sehingga kadar volume sel, konsentrasi Hb dan perbaikan sel beta pankreas yang rusak menjadi meningkat pada pasien diabetes.

Spesies oksigen reaktif juga telah terlibat dalam mekanisme kerusakan sel darah merah yang terjadi pada tingkat radikal bebas yang terlalu tinggi menyebabkan kerusakan protein seluler, lipid membran dan asam nukleat dan akhirnya kematian sel (Rao dkk., 2003).

DM biasanya disertai dengan peningkatan produksi radikal bebas (Young NS,

dkk.,1997). Kondisi anemia yang terjadi pada DM telah dilaporkan disebabkan oleh peningkatan glikosilasi non enzimatis protein membran sel darah merah (Oyedemi SO, dkk., 2011). Oksidasi protein ini dan hiperglikemia pada DM menyebabkan peningkatan produksi lipid peroksida, penanda stres oksidatif pada diabetes yang akibatnya memiliki efek toksik pada sel melalui degradasi menjadi radikal hidroksil yang sangat beracun (Haliwell, B dkk.,1990 ; Tsai, EC dkk.,1994 ; Kawamura, M dkk.,1994) yang mengarah pada hemolisis sel darah merah (Oyedemi, SO dkk.,2011 ; Haliwell, B dkk.,1990). Pada pengobatan hewan diabetes dengan *Spirulina platensis* terjadi peningkatan kadar volume sel, konsentrasi hemoglobin, dan jumlah sel darah merah. Hal tersebut dikarenakan *Spirulina platensis* mengandung beberapa *Phytochemical* yang dapat merangsang peningkatan sintesis atau mobilisasi protein yang sebagian besar diproduksi dihati dan juga sekresi *Erythropoietin* dalam sel induk hewan uji.

c. Antihipertensi

Spirulina terbukti memiliki aktivitas sebagai antihipertensi karena adanya senyawa *Ile-Gln-Pro* yang merupakan fraksi peptida dari

Alcalase Digestions Spirulina platensis yang dimurnikan. Senyawa tersebut dilaporkan memiliki aktivitas sebagai antihipertensi melalui mekanisme penghambatan enzim pengonversi angiotensin I (ACE) (Lu dkk., 2001), (Suetsuna dkk., 2001).

Lu dkk., (2001) melaporkan bahwa penghambat enzim pengonversi angiotensin I (ACE) yaitu *Ile-Gln-Pro* dengan nilai IC₅₀ 5,77 (0,09 µM) yang dimurnikan dari *Alcalase Digestions Spirulina platensis* dengan pemberian oral pada dosis 10 mg/kg menunjukkan adanya penurunan yang signifikan dari tekanan darah sistolik tertimbang (SBP) dan tekanan darah diastolik (DBP) pada tikus hipertensi spontan (SHR) pada 4, 6, dan 8 jam setelah pengobatan. Hasil isolasi peptida antihipertensi dari *Alcalase Digest Spirulina platensis* tersebut menunjukkan bahwa ACE inhibitor peptida dari *Spirulina platensis* mungkin memiliki potensi untuk digunakan dalam pencegahan dan pengobatan hipertensi.

Carrizzo dkk., (2019) menyatakan bahwa studi saat ini memberikan informasi baru tentang potensi efek dari *Spirulina platensis* pada homeostasis kardiovaskular. Selain itu, identifikasi peptida bioaktif tunggal

dari kebanyakan molekul yang dihasilkan dari simulasi GID dari *Spirulina platensis*, dan menggambarkan kemanjurannya pada *in vivo*, membuka skenario baru dalam pengembangan terapi tambahan non farmakologis yang mungkin dikombinasikan dengan senyawa farmakologis untuk meningkatkan fungsi endotel dan mengendalikan tekanan darah.

KESIMPULAN

Spirulina platensis telah terbukti manfaatnya sebagai antioksidan, antidiabetes dan antihipertensi secara *in vitro* maupun *in vivo*. Namun belum ditemukan penelitian yang membuktikan bahwa *Spirulina platensis* setara atau bahkan lebih baik dari obat sintesis dalam mengatasi Diabetes Miletus dan Hipertensi secara klinis. Sehingga penggunaan *Spirulina platensis* dalam bentuk jamu kapsul tidak untuk menggantikan obat sintetis tetapi sebagai komplemen.

DAFTAR PUSTAKA

Albrecht, Silke B. Lohan, Juergen Lademann, Maxim E. Darvin, Martina C. Meinke. (2017) Radical scavenging activity of as unscreenenriched by antioxidants providing protection in the who lesolarspectral range. Thea ddress for the corresponding author was capture disaffiliation for all au-

- thors. Please check if appropriate. *Phasci.*
doi:10.1016/j.ejps.2017.03.026.
- Ariyati, S. (1998). Pengaruh Salinitas dan Dosis Pupuk Urea terhadap Pertumbuhan Populasi *Spirulina* sp. Skripsi. Jurusan Biologi. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Universitas Diponegoro. Semarang.
- Carrizzo Albino, Giulio Maria Conte, Eduardo Sommella, Antonio Damato, Mariateresa Ambrosio, Marina Sala, Maria Carmina Scala, Rita Patrizia Aquino, Massimiliano De Lucia, Michele Madonna, Francesca Sansone, Carmine Ostacolo, Mario Capunzo, Serena Migliarino, Sebastiano Sciarretta, Giacomo Frati, Pietro Campiglia, Carmine Vecchione. (2019). *Novel Potent Decameric Peptide of Spirulina platensis Reduces Blood Pressure Levels Through a PI3K/ AKT/ eNOS Dependent Mechanism.* (Hypertension. 2019; 73:449 - 457. DOI:10.1161/Hypertensionaha.118.11801.)
- Costa, Jorge Alberto Vieira. Gisele Medianeira Barbieri Moro, Daza de Moraes Vaz Batista Filgueira, Emanuela Corsini, and Telma Elita Bertolin. (2017). *The Potential of Spirulina and Its Bioactive Metabolites as Ingested Agents for Skin Care.* Industrial Biotechnology. DOI: 10.1089/ind.2017.0010.
- El-Baz, Farouk K., Hanan F. Aly, El-Sayed, A.B3, and Amal A. Mohamed. (2013). Role of *Spirulina platensis* in the control of glycemia in DM2 rats. International Journal of Scientific & Engineering Research, Volume 4, Issue 12, December-2013 ISSN 2229-5518.
- Estrada, J.E. Pinero, P. Bermejo Besco's, A.M. Villar del Fresno. (2001). Antioxidant activity of different fractions of *Spirulina platensis* protean extract. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid (UCM), A. Complutense s/n Madrid 28040, Spain. *Il Farmaco* 56:497-500.
- Fabrowska, J, B. Leska, G. Schroeder, B. Messyasz, dan M. Pikosz. (2015). "Biomass and Extracts of Algae as Material for Cosmetics." In *Marine Algae Extracts: Processes, Products, and Applications*, edited by Se-Kwon Kim and Katarzyna Chojnacka, First Edition, 681-706. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Halliwell B, Gutteridge JM. (1990) Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. *Meth Enzymol.* 186: 1-85.
- Hariyati, R. (2008). Pertumbuhan dan Biomasa *Spirulina* sp dalam Skala Laboratoris. *BIOMA.* 10 : 19-22.
- Joventino, Ivan P.; Alves, Henrique G.R.; Neves, Lia C.; Pinheiro-Joventino, Francisca; Leal, Luzia Kalyne A.M.; Neves, Samya A.; Ferreira, Francisco Valdeci; Brito, Gerly Anne C.; and Viana, Glauce B. (2012) "The Microalga *Spirulina platensis* Presents Anti-inflammatory Action as well as Hypoglycemic and Hypolipidemic Properties in Diabetic Rats," *Journal of Complementary and Integrative Medicine*: Vol. 9:

- Iss. 1, Article 17. DOI: 10.1515/1553-3840.1534.
- Kawamura M, Heinecke JW, Chait A. (1994). Pathophysiological concentrations of glucose promotes oxidative modification of low density lipoprotein by a superoxide dependent pathway. *J Clin Invest.* 94(2): 771-778.
- Kintoko, Rifqi Ferry Balfas, Nura Ustrina, Sitarina Widyarini, Lintang Cahya Saputri, Anandhita Nurwijayanti, Fajar Slamet Riana¹, Neni Tri Anggraini. (2018). Efek Spirulina platensis terhadap Analisis Kadar, Gambaran Histopatologi, Ekspresi Insulin dan Glut-4 pada Tikus Wistar yang Diinduksi Streptozotosin. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia.* Vol. 16, No. ISSN 1693-1831.
- Lu, Jun .Di-Feng Ren,§. You-Lin Xue. Yoriko Sawano. Takuya Miyakawa. And Masaru Tanokura. (2010). Isolation of an Antihypertensive Peptide from Alcalase Digest of Spirulina platensis. *J. Agric. Food Chem.* 58: 7166-7171 DOI:10.1021/jf100193f.
- Nur, M.M. Azimatun. (2014). "Potensi Mikroalga Sebagai Sumber Pangan Fungsional Di Indonesia (Overview) Potency of Microalgae as Source of Functional Food in Indonesia (Overview)" XI (2): 16.
- Oyedemi SO, Akinpelu DA. (2011). Antidiabetic and haematological effect of aqueous extract of stem bark of *Azelia africana* on streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Asian Pac J Trop Biomed.* 1(5): 353-358.
- Pankaj, Pranay Punj, M.C. Varma². (2013). Potential Role Of Spirulina Platensis In Maintaining Blood Parameters In Alloxan Induced Diabetic Mice. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* ISSN- 0975-1491 Vol 5, Suppl 4.
- Ridlo, Ali. Sedjati, Sri dan Supriyanti, Endang. (2015). Aktivitas Anti Oksidan Fikosianin Dari Spirulina Sp. Menggunakan Metode Transfer Elektron Dengan DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil). *Jurnal Kelautan Tropis.* Vol. 18(2):58-63 ISSN 0853-7291.
- Rao GU, Kamath C, Raghothama KSP, Rao P. (2003). Maternal and fetal indicators of oxidative stress in various obstetric complications. *Ind. J. Clin. Biochem.* 18: 80-86.
- Sakti, Mayta. Darmono SS², Nyoman Suci W. (2015). Pengaruh suplementasi spirulina terhadap beberapa parameter sindrom metabolik (studi di puskesmas lebdosari kota semarang). *Jurnal Gizi Indonesia* (ISSN : 1858-4942).
- Seghiri, R. and A. Essamri. (2018). In Vivo Wound Healing Activity of Spirulina platensis. *Phytothérapie* DOI 10.3166/phyto-2018-0097.
- Souza, Carla, Patrícia Maia Campos, Sabine Schanzer, Stephanie Suetsuna, Kunio. and Chen, Jiun-Rong. (2001). Identification of Antihypertensive Peptides from Peptic Digest of Two Microalgae, *Chlorella vulgaris* and *Spirulina platensis*. *Mar. Biotechnol.* 3: 305-309. DOI: 10.1007/s10126-001-0012-7.
- Suetsuna, Kunio .Jiun-Rong Chen. (2001). Identification of

Antihypertensive Peptides from Peptic Digest of Two Microalgae, *Chlorella vulgaris* and *Spirulina platensis*. *Mar. Biotechnol.* 3: 305–309. DOI: 10.1007/s10126-001-0012-7.

Tsai EC, Hirsch IB, Brunzell JD Chait A. (1994). Reduced plasma peroxyl radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM. *Diabetes*. 43(8): 1010-1014.

Wu, Qinghua. Liu, Lian. Miron, Anca. klimova, Blanka. Wan, Dan. Kuc, Kamil. (2016). The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of *Spirulina*: an overview. *Arch Toxicol* DOI 10.1007/s00204-016-1744-5.

Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *New England Journal of Medicine*. (1997). 336(19);1365-1372.

Yu, OI. Lin, Lin. Xuegan, Yang. Qin, Pan. Xiaodong, Cheng. (2012). Antidiabetic potential of phycocyanin: Effects on KKAY mice. *Chemico-Biological Interactions*. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.01.018>