

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 PREEKLAMPSIA

2.1.1 Definisi

Preeklamsia merupakan gangguan pada kehamilan yang mempengaruhi ibu maupun janin yang ditandai dengan vasospasme, peningkatan pembuluh darah perifer dan penurunan perfusi organ (Brooks MD, 2011). Preeklamsia disebut "*disease of theory*" dimana patofisiologinya masih belum diketahui secara pasti, namun preeklamsia diawali dengan kelainan pada plasenta, inadkuat invasi trofoblas, kegagalan *remodelling* arteri spiralis, iskemia plasenta, disfungsi endotel, stimulasi vasokonstriktor dan penghambatan vasodilator (Finger et al. 2008).

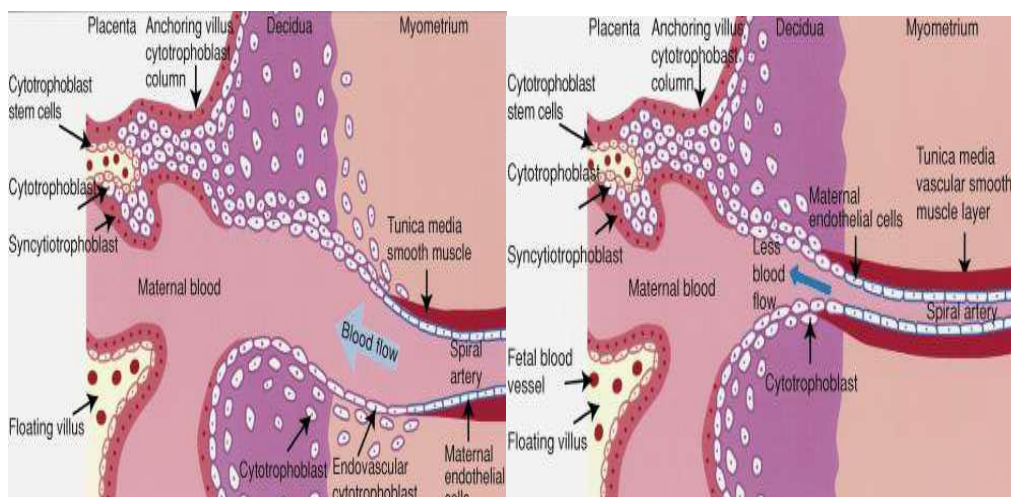
2.1.2 Etiologi Preeklamsia

Beberapa teori mengenai patofisiologi preeklamsia telah banyak dikemukakan namun tidak ada satu pun dari teori tersebut yang dianggap mutlak benar oleh karena itulah preeklamsia disebut "*Disease of Theories*". Beberapa teori tersebut diantaranya teori iskemia plasenta, radikal bebas, dan disfungsi endotel, intoleransi imunologik antara ibu dan janin, kelainan pada vaskularisasi plasenta, adaptasi kardiovaskular, defisiensi gizi, inflamasi, dan genetik.

2.1.3 Plasenta pada Kehamilan Normal dan Preeklamsia

Keberhasilan suatu kehamilan tergantung dari perkembangan plasenta yaitu proliferasi, migrasi dan invasi sel trofoblas ke dalam desidua dan miometrium di awal kehamilan (Kenny, 2004). Pada kehamilan normal terjadi

Invasi trofoblas pertama yang terjadi pada usia kehamilan 10–16 minggu. Invasi trofoblas kedua terjadi pada kehamilan 22 minggu, pada invasi kedua ini sel-sel trofoblas memasuki arteri spiralis pada desidua hingga ke miometrium. Invasi sel trofoblas ke dalam lapisan arteri spiralis mengubah arteri spiralis menjadi besar dan elastis, dimana perubahan ini akan membuat aliran darah ke plasenta dan janin menjadi besar dengan tekanan yang rendah, peristiwa ini disebut dengan *remodelling* arteri spiralis. Pada saat *remodelling* arteri spiralis, lapisan otot pada dinding pembuluh darah akan digantikan dengan jaringan yang elastis sehingga mampu berdilatasi hingga 30 kali dari sebelum hamil. Pada kondisi preeklampsia invasi trofoblas kedua gagal terjadi sehingga lapisan otot arteri spiralis tidak berdilatasi dan tetap seperti sebelum hamil (Arbogast and Taylor, 1996; Davey, 1997; Assche and Pijnenborg, 1999; Kenny, 2004). Inadekuat invasi sel trofoblas dan kegagalan *remodelling* arteri spiralis terjadi pada preeklampsia sehingga lapisan arteri spiralis cenderung keras dan kaku sehingga berakibat terjadinya vasokonstriksi. Dengan terjadinya vasokonstriksi aliran darah uteroplasenta menurun (Cross, 2006).



Gambar 2.1 Plasentasi pada Kehamilan Normal dan Preeklampsia

Keterangan : Pada plasentasi kehamilan normal Invasi sel trofoblas ke dalam lapisan arteri spiralis mengubah arteri spiralis menjadi besar dan elastis, dimana perubahan ini akan membuat aliran darah ke plasenta dan janin menjadi besar namun dengan tekanan yang rendah, sedangkan pada preeklampsia terjadi inadekuat invasi sel trofoblas sehingga lapisan arteri spiralis menjadi keras dan kaku.

2.1.4 Teori iskemia plasenta, radikal bebas, dan disfungsi endotel

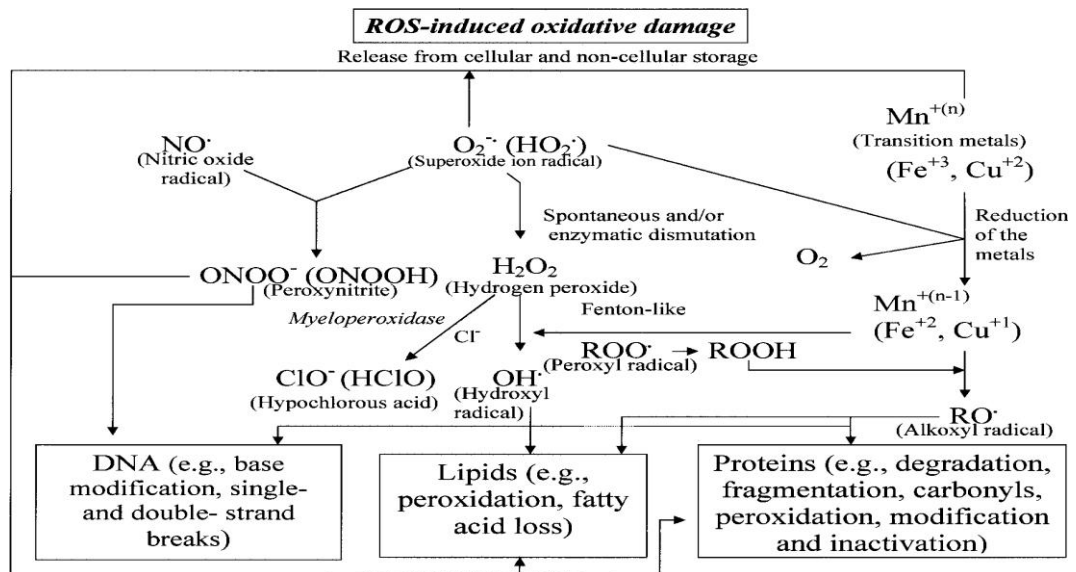
1) Iskemia plasenta

Invasi sel trofoblas akan merubah arteri spiralis (*remodeling* arteri spiralis) menjadi pembuluh darah dengan resistensi rendah dan aliran darah yang besar dalam mensuplai plasenta, kegagalan invasi trofoblas dan *remodeling* arteri spiralis menyebabkan terjadinya iskemia, kurangnya pasokan darah dan adanya restriksi vaskular menjadi pemicu terjadinya hipoksia. Adanya hipoksia plasenta menyebabkan dihasilkannya radikal bebas yang melebihi kapasitas sehingga memicu stres oksidatif.

2) Radikal bebas dan stres oksidatif

Radikal bebas merupakan molekul yang memiliki satu atau lebih elektron, radikal bebas mirip dengan oksidan yang bersifat sebagai penerima elektron, namun keduanya tidak dapat disamakan. Radikal bebas dapat melepaskan elektron sedangkan oksidan menerima elektron (Winarsi, 2007; Mitchell and Conran, 2008; Ruder *et al.*, 2005). Radikal bebas dibedakan menjadi endogen dan eksogen, endogen terbentuk ketika proses metabolisme aerob dimana oksigen direduksi menjadi air pada autooksidasi, oksidasi enzimatis, transfer elektron di mitokondria sedangkan eksogen berasal dari luar tubuh seperti polusi, radiasi, sinar UV (Rohmatussolihat, 2009). Radikal bebas terdiri atas *Reaktif Oksigen Spesies* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Spesies* (RNS), target dari radikal bebas meliputi protein, asam lemak tak jenuh dan lipoprotein, serta unsur DNA termasuk karbohidrat (Agarwal, *et al.*, 2005). ROS mampu merusak DNA/RNA, protein maupun lipid. Sumber dari terbentuknya ROS dibagi menjadi dua endogenous misalnya dari sel (neutrofil), *direct-producing ROS enzymes* (*NO synthase*), *indirect-producing ROS enzymes* (*xanthin oxidase*), metabolisme (mitokondria), serta penyakit (kelainan metal, proses iskemia). Eksogenous

berasal dari iradiasi gamma, iradiasi UV, ultrasound, makanan, obat-obatan, polutan, xenobiotik dan toksin (Kohen, *et al.*, 2002).



Gambar 2.2 Kerusakan Akibat Reaktif Oksigen Spesies

Keterangan : ROS mampu merusak DNA, protein maupun lipid.

Kerusakan lipid disebut juga peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid terjadi secara enzimatis dan non-enzimatis.

a). Enzimatis

Secara enzimatis dilakukan oleh dua macam enzim yaitu Lipoxygenase dan Cyclooxygenase

b). Non enzimatis

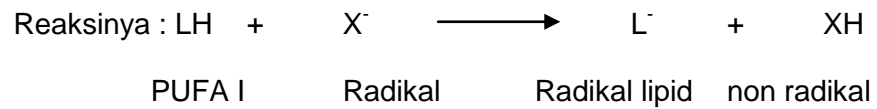
Secara non enzimatis terjadi melalui 2 tahap yaitu

1. Autooksidasi

a. Tahap inisiasi

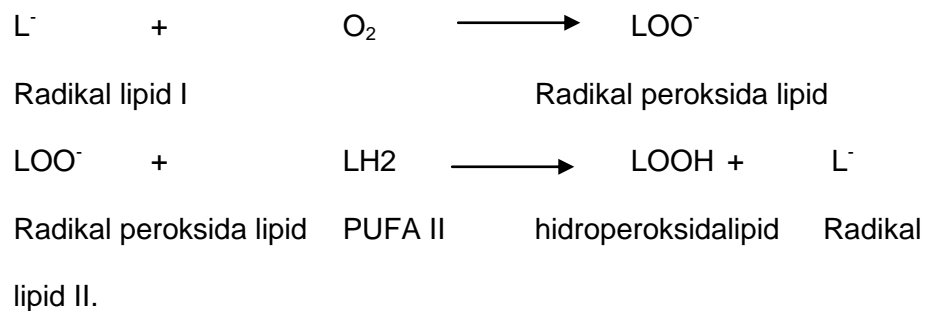
Radikal bebas mengambil hidrogen dari gugus metilen (-CH₂-) menghasilkan radikal bebas pada asam lemak tidak jenuh tersebut. ·OH lebih reaktif dari pada O₂· pada proses ini. Proses peroksidasi ini dihambat oleh tocopherol, mannitol, dan format. y Ikatan rangkap membuat ikatan atom H pada atom C yang berikatan dengan atom C

berikatan rangkap menjadi lemah sehingga membuat H lebih mudah lepas. y Radikal karbon menjadi stabil setelah terjadi pengaturan molekular rantai asam lemak menjadi diene konjugat. y Pada kondisi aerobik, diene dapat berkombinasi membentuk peroxy (atau peroxy) radikal, ROO[·].



b. Tahap propagasi

Pada tahap ini, radikal peroksi dapat menarik H dari molekul lipid yang lain, terutama bila terdapat tembaga atau besi, sehingga menyebabkan terjadinya reaksi rantai autokatalisis. Radikal peroksil tersebut berkombinasi dengan H membentuk lipid hidroperoksida (peroksida). Reaksinya adalah:



c. Tahap terminasi

Terhentinya pembentukan hidroperoksida, dicapai bila peroksi radikal bereaksi dengan α-tocopherol. Selebihnya radikal bebas lipid (L[·]) dapat beraksi dengan peroksida lipid (LOO[·]) membentuk senyawa yang tidak dapat diinisiasi atau dipropagasi karena telah membentuk senyawa dimer yang stabil (LOOL) atau dua molekul peroksida saling berikatan membentuk turunan yang terhidroksilasi (LOH).



2. Foto-oksigenasi

Beberapa produk dari peroksidasi lipid menghasilkan produk baik turunan langsung maupun dari proses peroksidasi lipid yang berperan penting dalam proses biologis diantaranya :

1) Isoprostan (IsoP)

Isoprostan merupakan hasil dari peroksida asam arakhidonat oleh radikal bebas melalui mekanisme autooksidasi, yang berperan sebagai mediator inflamasi. Isoprostan merupakan vasokonstriktor yang berpengaruh besar pada pembuluh darah, menstimulasi proliferasi sel dan pelepasan endothelin-1.

2) Oksisterol (*Oxysterols*)

Merupakan derivat oksidatif kolesterol dimana ketika tubuh mengalami peningkatan oksisterol terutama 7-beta hidroksi kolesterol, 7-ketokolesterol, 5-beta 6-beta epoksikolesterol dapat menyebabkan penyakit jantung maupun atherosklerosis pembuluh darah.

3) Aldehid (*Aldehydes*)

Aldehid bersifat sangat reaktif dan bereaksi pada protein, DNA dan fosfolipid. Aldehid terdiri dari malondialdehid (MDA) dan 4-hidroksi-2-nonenal (HNE).

a. *Malondialdehyde* (MDA)

Merupakan penyebab stres toksik pada sel dan membentuk produk protein kovalen yaitu Advance Lipoxidation End Products (ALE). MDA merupakan salah satu biomarker yang disebabkan oleh radikal bebas dan juga penanda biologis peroksidasi lipid. MDA menjadi biomarker stres oksidatif dengan beberapa alasan yang mendasar diantaranya : (1). Pembentukan MDA meningkat

sesuai dengan stres oksidatif, (2) ekspresi MDA dapat diukur secara akurat dengan metode yang telah tersedia, (3) MDA stabil dalam sampel cairan tubuh yang diisolasi, (4) pengukuran MDA tidak dipengaruhi oleh variasi diurnal maupun lemak dalam diet, (5) MDA merupakan produk spesifik dari peroksidasi lemak, (6) MDA terdapat dalam jumlah yang dapat dideteksi pada jaringan maupun cairan tubuh.

b. *4-hydroxynonenal* (HNE)

Merupakan produk pembusukan peroksidasi lemak dalam sel, *4-hydroxynonenal* (HNE) mudah sekali ditemukan pada jaringan tubuh ketika tubuh mengalami stres oksidatif. HNE menimbulkan penyakit inflamasi kronik, neurodegeneratif, sindrom distress pernafasan, diabetes dan kanker.

Stres oksidatif merupakan suatu keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Stres oksidatif mengganggu keseimbangan tromboksan dan prostasiklin dengan meningkatkan peroksidasi lipid dan menurunkan proteksi antioksidan sehingga menyebabkan disfungsi endotel. Stres oksidatif juga diyakini menyebabkan lepasnya fragmen microvilous ke sirkulasi maternal yang berakibat apoptosis sinsitiotrofoblas.

3) Disfungsi endotel

Endotel merupakan lapisan sel yang melapisi dinding vaskular yang melekat pada jaringan subendotel yang terdiri atas kolagen dan berbagai glikosaminoglikan termasuk fibronectin. Endotel berfungsi mengatur tonus vaskular, mencegah trombosis, mengatur aktivitas sistem fibrinolisis, mencegah perlekatan leukosit dan mengatur pertumbuhan vaskular. Substansi yang dikeluarkan endotel antara lain *Endothelium Derived Relaxing Factors* (EDRFs)

(Sowinski, 2000) diantaranya *Nitric Oxide* (NO), prostasiklin, dan faktor relaksasi hiperpolarisasi (*Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor*, EDHF). *Nitric Oxide* diproduksi atas pengaruh asetilkolin, bradikinin, serotonin, dan bertindak sebagai reseptor endotel spesifik, Pada pembuluh darah, sintesis NO mempengaruhi tonus pembuluh darah sehingga berperan pada pengaturan tekanan darah. Prostrasiklin dihasilkan endotel sebagai respons adanya stres dan hipoksia. Prostrasiklin meningkatkan cAMP pada otot polos dan trombosit (Taddei et al, 2002). Selain berkurangnya substansi EDRFs juga terjadi peningkatan faktor kontraksi atau yang disebut *Endothelium Derived Contracting Factors* (EDCFs) seperti ET-1 (endotelin-1), tromboksan A2 (TXA2), prostaglandin H2 (PGH2) , dan angiotensin II. ET-1 (endotelin-1) menimbulkan kontraksi pada konsentrasi tinggi sehingga dapat menyebabkan iskemi. Angiotensin II menyebabkan proliferasi dan migrasi sel otot polos melalui reseptor AT1 menyebabkan vasokonstriksi poten dan menstimulasi retensi garam dan air (Sowinski, 2000; Goligorsky and Gross, 2001). Disfungsi endotel menyebabkan vasokonstriksi diseluruh arteri dalam tubuh dimana vasokonstriksi ini menyebabkan tekanan regulasi dalam jangka panjang dalam arteri, hal inilah yang menyebabkan penurunan pembentukan vasodilator seperti *nitric oxide* (NO). Kondisi dimana penurunan pembentukan vasodilator akan memicu pembentukan vasokonstriktor seperti endotelin-1, angiotensin II yang memicu terjadinya hipertensi maupun retensi air dan garam yang menjadi tanda dari preeklampsia (Ana et al, 2013).

2.1.5 Teori inflamasi

Preeklampsia dianggap sebagai suatu keadaan inflamasi yang berlebihan dalam merespon peningkatan sekresi sitokin inflamasi, tidak seimbang nya sitokin pro dan anti inflamasi terlibat dalam patogenesis preeklampsia. Peningkatan ekspresi serum berbagai sitokin seperti Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α),

interleukin -6 (IL-6), Interferon Gamma (INF- γ) dan transformasi faktor pertumbuhan beta1 (TGF β 1). Sebuah studi menyebutkan bahwa IL-6 merupakan penanda disfungsi endotel, selain itu terlibat dalam proliferasi trofoblas, invasi dan stres oksidatif yang terjadi pada preeklampsia (Xiao et al, 2012).

1). Interferon Gamma (INF- γ)

Interferon adalah salah satu dari beberapa protein terkait yang diproduksi oleh sel-sel tubuh sebagai respon defensif untuk virus. Mereka adalah modulator penting dari respon imun. Interferon gamma disekresi oleh sel T teraktivasi yang mengaktivasi sel uterin Natural Killer (uNK) yang berperan meregulasi invasi trofoblas pada desidua. Interferon gamma menghambat invasi trofoblas dengan cara meningkatkan apoptosis *extravilous trofoblast* (EVT), menurunkan ekspresi protease. IFN gamma disekresi oleh sel uNK untuk remodeling arteria spiralis, pada kehamilan patologis proses ini tidak berlangsung. Pada sistem imunitas sel yang termediasi akan dihasilkan suatu sitokin-sitokin yang berasal dari sel T-helper yakni Th1 memproduksi sitokin pro inflamasi diantaranya Interferon Gamma (INF- γ), TNF- α , IL-6 sedangkan Th2 memproduksi sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-6, IL-10 (Mor, 2006; Saito, 2010). Sitokin tipe Th1, terutama INF- γ dan TNF- α tampak dapat mengganggu perkembangan embrio dan pertumbuhan trofoblas secara *in vitro*. Dominasi respon Th1 pada hubungan maternal-fetal dikaitkan penyebab abortus pada kehamilan, sementara dominasi respon Th2 dikaitkan dengan kemampuan fetus untuk bertahan selama kehamilan (Mor, 2006). Pergeseran keseimbangan sistem imun (*Cytokine shift*) pada pertengahan kehamilan (trimester 2), di akibatkan karena produksi hormone-hormone plasenta, hormone progesteron, dan pergeseran menurun dari Treg, sehingga pada pertengahan kehamilan sistem Th2 (antiinflamasi) lebih dominan pada kehamilan normal. Pada kehamilan trimester 2 patologis, sistem Th1 lebih

dominan, misal pada kondisi preeklampsia. (Redman, *et al.*, 2010; Mor, *et al.*, 2010; Saito, *et al.*, 2010).

2). Interleukin 6 (IL-6)

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin pleiotropik yang diproduksi oleh berbagai jenis lymphoid dan nonlymphoid, seperti sel T, sel B, monosit, fibroblas, keratinosit, sel endotel, sel mesangial dan beberapa sel-sel tumor. Interleukin-6 merangsang berbagai respon seluler dan fisiologis (Bravo & Heath, 2000; Heinrich *et al.*, 2003; Abbas *et al.*, 2012).

Interleukin-6 juga merupakan sitokin multifungsi yang berperan dalam respon inflamasi yang banyak diekspresikan dalam saluran reproduksi wanita dan jaringan kehamilan, dan berfungsi meregulasi dalam implantasi embrio dan perkembangan plasenta, serta adaptasi kekebalan tubuh yang diperlukan untuk selama kehamilan. IL-6 beserta family IL-6 juga dapat mengaktifkan gen target yang terlibat dalam diferensiasi, kelangsungan hidup, apoptosis dan proliferasi sel (Kamimura, *et al.*, 2003; Hoebe *et al.*, 2004; Jones, 2005; Jelmer *et al.*, 2012).

Pada trimester pertama, IL-6 banyak terdapat pada jaringan desidua, plasenta, selaput fetus dan cairan amniotik. Sitotrophoblas, sinsitiotrophoblas dan extravillous trophoblast diidentifikasi sebagai asal sintesa IL6 pada plasenta. (Kameda, *et al.*, 1990; Stephanou, *et al.*, 1995; Jauniaux, *et al.*, 1996). Peningkatan ekspresi IL-6 plasma telah diketahui terjadi pada kehamilan preeklampsia (Madazli, *et al.*, 2003, Freeman, *et al.*, 2004; Sorokin, *et al.*, 2010). Interleukin-6 dapat menurunkan sintesa prostasiklin dengan cara menghambat enzim siklooksigenase, Interleukin-6 juga dapat meningkatkan rasio tromboksan A2 terhadap prostasiklin IL-6 juga disintesa oleh endothelium yang diinduksi oleh radikal bebas, hal inilah yang menyebabkan kerusakan endotel (Lockwood, 2008; Leber, 2010).

Penelitian yang dilakukan pada tikus putih bunting yang diberikan IL-6 pada hari ke-10 selama 5 hari berturut-turut dengan dosis 5 ng/hari 100gram/hari terbukti dengan meningkatkan tekanan darah pada arteri uterus dan peningkatan ekskresi protein urin. (Orshal & Khalil, 2004; Gadonski, *et al.*, 2006). Pemberian IL-6 pada tikus putih bunting merupakan suatu upaya pembuatan model tikus preeklampsia dimana pemberian IL-6 dapat mengubah fungsi endotel dengan meningkat faktor kontraksi diantaranya ET-1 (endotelin-1), tromboksan A2 (TXA2), prostaglandin H2 (PGH2) , dan angiotensin II. Peningkatan ET-1 dapat menyebabkan iskemi.

Angiotensin II menyebabkan proliferasi dan migrasi sel otot polos melalui reseptor AT1 juga memproduksi vasokonstriktor poten yang menyebabkan retensi garam dan air (Sowinski, 2000; Goligorsky and Gross, 2001). Pemberian IL-6 selain meningkatkan faktor kontraksi juga mampu menurunkan faktor relaksasi diantaranya nitric oxide (NO), prostasiklin, dan faktor relaksasi hiperpolarisasi (Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor, EDHF). sintesis NO mempengaruhi tonus pembuluh darah sehingga berperan pada pengaturan tekanan darah. Prostrasiklin dihasilkan endotel sebagai respons adanya stress dan hipoksia. Prostrasiklin meningkatkan cAMP pada otot polos dan trombosit (Taddei et al, 2002).

2.2 C-Phycocyanin (CPC)

Phycocyanin merupakan protein pigmen utama warna biru pada spirulina yang dibagi menjadi tiga spektrum yaitu *Phycoerythrin* (γ_{max} -565 nm), *Phycocyanin* (γ_{max} -620 nm) dan *alloPhycocyanin* (γ_{max} -650 nm) (Kumar, 2014). Pada spirulina *Phycocyanin* dibagi menjadi dua senyawa protein yaitu C - *Phycocyanin* (C-PC) dan *Alpha Phycocyanin* (A-PC) dengan perbandingan 10:1. *C-Phycocyanin* terdiri dari protein dan chromphore. *C-Phycocyanin* memiliki efek

farmakoterapi, misal sebagai anti oksidan, anti inflamasi dan anti tumor (Colla, 2007; Milasius, 2009; Bellay, 2012).

C-Phycocyanin yang memiliki berat molekul melebihi 10 juta Da. *Phycocyanin* dimana bisa menyebabkan aktivitas biologis *in vivo* oleh karena proteinnya berubah menjadi asam amino tunggal kecil sebelum penyerapan. Kromofor phycocyanobilin, secara struktural menyerupai pigmen empedu bilirubin, yang dapat diserap dari setiap bagian usus kecil atau besar selama tidak terkonjugasi.

2.2.1 *Phycocyanin* dan Imunoregulasi

Penelitian tentang khasiat *Phycocyanin* terhadap kesehatan telah banyak diteliti baik studi *in vitro* maupun *in vivo*. Pemberian *Phycocyanin* telah diteliti terbukti mempunyai efek imunoregulasi. Evaluasi efek imunoregulasi dari *C-Phycocyanin* menggunakan metode uji sitotoksik MTT assay (Chen, *et al.*, 2014) didapatkan bahwa pemberian *C-Phycocyanin* rentang dosis 0 - 400 µg pada sel line J774A.1 macrophages yang telah diberi LPS mampu menurunkan TNF-α, IL-6 dan IL-1β. (Qunader, 2013; Kumar 2010).

Phycocyanin sebagai inhibitor selektif COX-2, menunjukkan sifat hepatoprotektif, anti-radang, dan antiarthritis tertentu. Efek anti-radang dari C-PC bersifat *dose-dependent* dan dapat mengurangi edema jaringan peradangan pada 12 jenis sel peradangan dalam model eksperimental. Preparasi nutrisi yang mengandung C-PC yang digunakan untuk menangani osteoarthritis menurunkan berbagai sitokin peradangan (seperti TNF-α, IL-6, MMP-3, NO, dan *sulfated glycosaminoglycans*) yang terkait erat dengan timbulnya dan berkembangnya inflamasi. C-PC menyebabkan *downregulation* ekspresi mRNA *inducible NO synthase* (iNOS), COX-2, TNF-α, dan IL-6, dan penurunan signifikan rilis.

laktat dehidrogenase pada sel mikroglia dipicu-LPS, maka, C-PC dapat menghambat ekspresi gen-gen terkait inflamasi. (Liu et al., 2016).

2.2.2 *Phycocyanin* sebagai Antioksidan

Phycocyanin telah diteliti secara *in vitro* maupun *in vivo* mampu memberikan efek antioksidan yang berguna untuk kesehatan. Penelitian melaporkan bahwa *Phycocyanin* mampu dengan signifikan menghambat 65 % peroksidasi lipid lebih tinggi jika dibandingkan dengan antioksidan sintesis *alpha-tokopherol*, BHA dan beta caroten. (Qunader, 2013; Andrea, 2008).

Phycocyanin memiliki struktur kimia billi Kromosphere menyerupai bilirubin yang antioksidan penting dalam melawan senyawa reaktif. Serupa dengan bilirubin, *Phycocyanin* juga mampu menghambat senyawa reaktif radikal bebas. Sifat antioksidan dari *Phycocyanin* telah dibuktikan pada berbagai penelitian *in vitro* dan dapat disimpulkan bahwa *Phycocyanin* merupakan sebuah protein scavenger (penetral) yang efisien dari radikal bebas dan juga bereaksi dengan oksidan lainnya yang berhubungan dengan keadaan patologis seperti HCOL dan ONOO- (Qunader, 2013).

Pemberian *Phycocyanin* melalui intraperitoneal dengan dosis 20 -200 mg/Kg BB pada 3 jam sebelum pemberian CCL4 (agen pembentuk radikal bebas) pada tikus putih mampu secara signifikan menurunkan ekspresi *malondialdehyde* (MDA) serum darah dan jaringan hepar. Pemberian *Phycocyanin* juga mampu melindungi organ seperti ginjal dan jantung dari stres oksidatif akibat induksi obat-obatan. Pemberian *Phycocyanin* dosis 500, 1000 dan 1500 ng/ kgBB per oral pada tikus putih yang diberi obat cisplatin yang akan berakibat pada stress oksidatif (peningkatan ROS) mampu meningkatkan antioksidan tubuh seperti glutathion, superoxide dismutase (SOD) dan katalase dan menurunkan ekspresi *malondialdehyde* (MDA) ginjal (Bochers, 2008; Colla, 2008).

2.2.3 *Phycocyanin* sebagai anti inflamasi

Efek *Phycocyanin* sebagai anti inflamasi pertama kali diteliti pada model penelitian inflamasi *in vivo* menggunakan induksi peroxida pada kaki hewan coba tikus putih (Romay, 2008). Pada model ini sejumlah glukosa peroksidase diinduksikan kedalam kaki tikus putih sehingga bereaksi dengan glukosa endogenous dan akan menimbulkan pembentukan H₂O₂ dan radikal OH* yang kedua senyawa tersebut bertanggung jawab terhadap terjadinya kerusakan jaringan yang disertai respon inflamasi dengan ciri fisik terjadinya edema kaki (Haliwell, 1990). *Phycocyanin* pada dosis 100 dan 200 mg/kg p.o secara signifikan menghambat edema kaki (Romay, 2008).

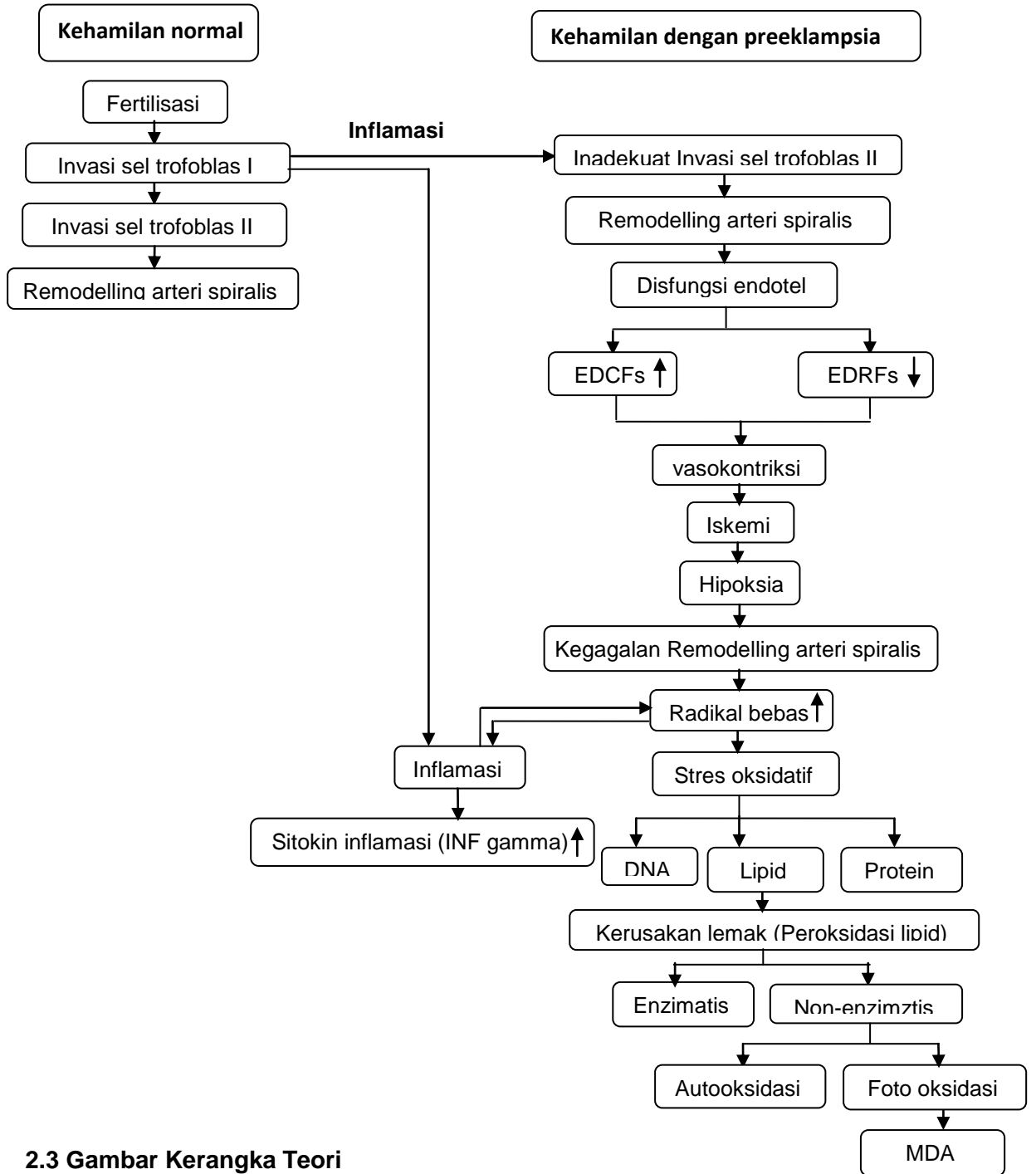
Penelitian terkait efek anti inflamasi juga telah dilakukan dengan menggunakan berbagai model penelitian seperti dengan induksi karagenan dan asam arakidonat yang juga dapat menyebabkan edema dan peningkatan respon inflamasi. Uji efek anti inflamasi dapat dilakukan dengan mengukur penghambatan cyclooxygenase 2 (COX2) maupun Lipoxygenase (LOX) (Nantel, *et al.*, 2000). Hasil penelitian (Redy, *et al.*, 2000) menunjukkan bahwa *Phycocyanin* mampu memberikan efek penghambatan yang selektif pada COX2 dan LOX. IC₅₀ dari *Phycocyanin* terhadap penghambatan COX2 didapatkan lebih rendah yakni 180 nM jika dibandingkan obat standart anti inflamasi celecoxib (255 nM) dan rofecoxib (401nM).

2.2.4 Toksisitas *Phycocyanin*

Sampai saat ini penelitian toksisitas *Phycocyanin* pada manusia belum dilaporkan. Pada penelitian pada pengukuran nilai LD 50 diperkirakan lebih tinggi dari dosis 3 g/ Kg pada hewan coba tikus dan mencit. Pada dosis yang lebih tinggi dari 3 g/ Kg p.o tidak ditemukan kematian, hewan coba yang telah diobservasi selama 14 hari tidak ditemukan kelainan sifat/ tingkah laku. Hasil

yang sama juga tidak ditemukan perubahan pada berat badan yang signifikan antara kelompok hewan coba yang diberi *Phycocyanin* dengan kelompok kontrol tanpa diberi *Phycocyanin*. Pada penelitian histopathologi juga tidak ditemukan kerusakan organ atau jaringan. Lebih jauh penelitian pre klinik terkait farmakokinetik, metabolisme, farmakologi dan toksikologi diperlukan untuk menentukan keamanan *Phycocyanin* sebagai obat potensial (Cevallos, 2008; Romy, 2008).

2.3 Kerangka teori



2.3 Gambar Kerangka Teori

Keterangan :

▭ = variabel diteliti
→ = memicu

Pada kehamilan normal proliferasi trofoblas akan menginvasi decidua dan miometrium terjadi dalam 2 tahap, invasi tahap pertama dimulai dengan sel-sel trofoblas endovaskuler melakukan invasi pada arteri spiralis, sedangkan invasi tahap kedua sel-sel trofoblas menginvasi arteri spiralis hingga miometrium. Invasi sel-sel trofoblas menyebabkan perubahan arteri spiralis diantaranya kerusakan lapisan otot, lapisan elastik, dan jaringan syaraf yang terdapat pada dinding arteri spiralis dan penggantian sel endotel dengan sel sitotrofoblas. *Remodelling* pada arteri spiralis ini mengakibatkan arteri spiralis mempunyai dinding yang tipis, lemas, berdiameter lebih besar, sehingga dapat menyesuaikan kebutuhan aliran darah yang meningkat selama kehamilan dan fetus yang sedang berkembang (Granger *et al*, 2001). Pada preeklampsia invasi sel-sel trofoblas tidak terjadi secara sempurna, invasi sel trofoblas I akan menyebabkan terjadinya inflamasi dan berakibat inadekuat invasi sel trofoblast yang ke II dimana inadekuat invasi sel trofoblast I ini membuat endotel tidak berfungsi sebagaimana mestinya (disfungsi endotel). Arteri spiralis yang terdapat pada miometrium tidak mengalami *remodelling* sehingga masih memiliki komponen otot maupun jaringan elastik (Fisher, 2004) yang ditandai oleh beberapa bukti diantaranya dengan berkurangnya substansi yang disekresikan oleh plasenta yaitu substansi yang tergolong *Endothelium Derived Relaxing Factors* (EDRFs) dan peningkatan faktor kontraksi atau yang disebut *Endothelium Derived Contracting Factors* (EDCFs) (Sowinski, 2000). Berkurangnya faktor relaksasi yang diikuti meningkatnya faktor kontraksi berakibat iskemia plasenta dengan hasil akhir hipoksia, kondisi hipoksia inilah yang menyebabkan dihasilkannya radikal bebas dalam jumlah besar (Sowinski, 2000; Goligorsky and Gross, 2001; Lidapraja, 2013) .

Radikal bebas yang produksinya lebih banyak daripada antioksidan menyebabkan suatu keadaan yang disebut stres oksidatif (Roberts and

Hubel, 2009). Radikal bebas dapat merusak semua komponen biokimia sel yaitu lipid dengan cara mengambil elektron lipid pada membran sel yang dinamakan peroksidasi lipid. Proses peroksidasi lipid menghasilkan beberapa produk diantaranya *Malondialdehyde (MDA)* (Niki *et al*, 2009). Beberapa penelitian yang telah dilakukan mengenai peroksidasi lipid pada preeklampsia, mendapatkan ekspresi MDA yang lebih tinggi secara signifikan pada penderita preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal. MDA merupakan biomarker yang menunjukkan radikal bebas dan digunakan untuk menilai stres oksidatif (Niki *et al*, 2005; Niki, 2009). Stres oksidatif disamping merusak komponen biokimia yang salah satunya adalah lipid juga memediasi pengeluaran sitokin pro inflamasi diantaranya Interferon Gamma (IFN- γ), TNF- α , IL-6. (Pinheiro, 2014).