

Literature Review

Potensi *Fucoidan* dan *Fucoxanthin* pada Alga Cokelat sebagai Agen Kardioprotektif

Kadek Indra Aryani¹, Rini Noviyani^{1*}

¹ Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana Indonesia

* Penulis Korespondensi: rini.noviyani@unud.ac.id

ABSTRAK: Penyakit kardiovaskular (CVD) adalah penyakit jantung dan sistem pembuluh darah yang berkembang secara bertahap dan tidak menunjukkan gejala. Selama beberapa dekade, penyakit ini telah menjadi penyebab kematian utama di seluruh dunia dan pada tahun 2021, menyebabkan 20,5 juta kematian yang mencakup sekitar sepertiga dari seluruh kematian global. Penerapan pola hidup sehat dan konsumsi rumput laut dikaitkan dengan pencegahan CVD. Rumput laut jenis alga cokelat mengandung *fucoidan* dan *fucoxanthin* yang diketahui memiliki aktivitas kardioprotektif. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk menggali informasi lebih lanjut terkait potensi *fucoidan* dan *fucoxanthin* pada alga cokelat sebagai agen kardioprotektif sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas akibat penyakit jantung. Metode pembuatan artikel dengan meninjau berbagai literatur ilmiah yang diterbitkan sejak lima tahun terakhir melalui penelusuran *database*, seperti PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library, dan Google Scholar. Literatur ilmiah yang ditinjau berupa studi *Randomized Clinical Trial* (RCT), *in vivo*, *in vitro*, dan *in silico*, kemudian hasilnya disajikan secara deskriptif. Hasil kajian menunjukkan bahwa *fucoidan* dan *fucoxanthin* dapat dimanfaatkan sebagai agen kardioprotektif, baik secara tunggal, maupun kombinasi, karena memiliki aktivitas antiinflamasi, antidiabetik, antioksidan, antihiperlipidemia, antiobesitas, perlindungan dan perbaikan sel, serta penghambatan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE).

KATA KUNCI: Alga Cokelat, Fucoidan, Fucoxanthin, Kardioprotektif

1. PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular (CVD) adalah penyakit jantung dan sistem pembuluh darah yang berkembang secara bertahap dan tidak menunjukkan gejala dalam jangka waktu lama (Frak *et al.*, 2022). Menurut World Heart Report Tahun 2023, selama beberapa dekade, penyakit kardiovaskular menjadi penyebab kematian utama dunia dan pada tahun 2021, menyebabkan 20,5 juta kematian yang mencakup sekitar sepertiga dari seluruh kematian global (Mariachiara *et al.*, 2023). American Heart Association memperkirakan bahwa angka kematian akibat penyakit kardiovaskular akan terus meningkat hingga 23,3 juta pada tahun 2030 (Tsao *et al.*, 2023). Menurut laporan Riset Kesehatan Dasar (Risnidas) tahun 2018, sebanyak 15 dari 1000 orang, atau sekitar 2.784.064 orang di Indonesia menderita penyakit kardiovaskular (Balitbangkes, 2018). Selain itu, menurut data Institute for Health Metrics and Evaluation tahun 2019, kematian akibat penyakit kardiovaskular di Indonesia mencapai 651.481 penduduk setiap tahunnya (Wardiyana & Herawati, 2023).

Berbagai pengobatan farmakologi dilakukan untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular. Pemberian obat-obatan juga berpotensi memberikan efek samping yang dapat memperburuk kondisi pasien. Maka dari itu, salah satu upaya yang aman dilakukan untuk mengurangi tingginya angka morbiditas dan mortalitas akibat penyakit

kardiovaskular adalah dengan menerapkan pola hidup sehat dan mengonsumsi makanan yang bergizi. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa mengonsumsi rumput laut, sayuran, produk kedelai, dan jamur dapat mencegah penyakit kardiovaskular dan diabetes tipe dua (Yamagata, 2021). Rumput laut atau makroalga adalah kelompok organisme akuatik yang beragam dan telah dimanfaatkan oleh manusia untuk berbagai keperluan selama ribuan tahun (Rahikainen *et al.*, 2021). Rumput laut dapat dikategorikan sebagai alga hijau (*Chlorophyta*), alga cokelat (*Phaeophyta*), dan alga merah (*Rhodophyta*) menurut pigmentasi, nutrisi, dan komposisi kimianya (Baghel *et al.*, 2023). Kandungan dalam rumput laut, seperti mineral, vitamin, serat, karoten, dan peptida bersifat kardioprotektif dan dapat mencegah penyakit kardiovaskular (Murai *et al.*, 2019). Alga cokelat merupakan spesies yang paling banyak dikonsumsi (66,5%), diikuti oleh alga merah (33%) dan hijau (5%). Alga cokelat memiliki kandungan berbagai macam fikokimia yang tinggi dan telah diketahui memiliki sifat terapeutik yang penting (Afonso *et al.*, 2019).

Alga cokelat mengandung *fucoidan* dan *fucoxanthin* yang memiliki aktivitas kardioprotektif. *Fucoidan* adalah polisakarida sulfat yang terdapat pada dinding sel alga cokelat (Yamagata, 2021). Struktur *fucoidan* terdiri dari banyak molekul fukosa dan gula dengan konstituen yang mencakup sejumlah kecil monosakarida, seperti glukosa, galaktosa, xilosa, dan manosa. *Fucoidan* dapat berkontribusi dalam menjaga stabilitas sel dan retensi air sel melalui ikatan silang antara selulosa dan hemiselulosa (Zayed & Ulber, 2020). *Fucoidan* juga diketahui dapat menghambat peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida (TG), dan kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL) dalam serum, serta meningkatkan kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL) (Yang *et al.*, 2019). Selain itu, *fucoidan* juga diketahui memiliki aktivitas antikoagulan, antitrombotik, dan antiinflamasi, serta dapat memodulasi perilaku sel vaskular (Yao & Yim, 2023).

Berbeda dengan *fucoidan*, *fucoxanthin* merupakan pigmen karotenoid yang memberikan warna cokelat pada alga cokelat (Yamagata, 2021). Struktur *fucoxanthin* berkaitan erat dengan peridinin, neoxanthin, dinoxanthin, dan gugus fungsi oksigenik yang terdiri dari gugus epoksi, hidroksil, karboksil, dan karbonil. *Fucoxanthin* diketahui memiliki beberapa aktivitas farmakologis seperti antikanker dan antitumor, antibesitas, antidiabetes, antiinflamasi, antioksidan, dan kardioprotektif (Mohibullah *et al.*, 2022). Beberapa literatur telah menyatakan bahwa kandungan *fucoidan* dan *fucoxanthin* pada alga cokelat memiliki efek kardioprotektif, tetapi masih tetap diperlukan riset yang lebih mendalam terkait potensi yang dimiliki keduanya. Review artikel ini ditulis untuk menggali informasi lebih lanjut terkait potensi *fucoidan* dan *fucoxanthin* pada alga cokelat sebagai agen kardioprotektif sehingga dapat mencegah dan menurunkan angka morbiditas serta mortalitas akibat penyakit kardiovaskular.

2. METODE

Penyusunan *review* artikel ini dilakukan melalui penelusuran pustaka. Pustaka yang digunakan adalah berupa jurnal nasional dan internasional yang dipublikasikan secara *online* selama 5 tahun terakhir (2020-2024), serta membahas mengenai potensi *fucoidan* dan *fucoxanthin* sebagai agen kardioprotektif. Penelusuran pustaka dilakukan melalui empat *database*, yakni PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library, dan Google Scholar dengan kata kunci “Alga Cokelat”, “*Fucoidan*”, “*Fucoxanthin*”, dan “Kardioprotektif”. Pustaka dipilih

dengan meninjau judul, abstrak, metode, dan hasil riset yang telah dilakukan. Pustaka yang diperoleh kemudian dikaji untuk mendapatkan paduan data yang menggambarkan potensi *fucoidan* dan *fucoxanthin* sebagai agen kardioprotektif. Hasil pengkajian kemudian dinarasikan dan disajikan dalam bentuk tabel.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Alga cokelat (*Phaeophyceae*) merupakan kelas alga dengan warna cokelat keemasan dan ukuran yang cukup beragam, mulai dari filamen yang berukuran kecil hingga ganggang laut kompleks yang berukuran besar (Hakim & Patel, 2020). Alga cokelat mudah ditemukan di daerah pesisir berbatu yang dangkal, terutama saat air surut (Bringloe *et al.*, 2021). Alga cokelat diklasifikasikan ke dalam 19 ordo dengan jumlah total 2.110 spesies (Martínez *et al.*, 2024). Ordo utama dari alga cokelat yang sering ditemukan di seluruh dunia adalah Fucales, Dictyotales, dan Laminariales, diketahui pula terdapat lebih dari 1140 metabolit sekunder yang dimiliki oleh alga cokelat (Blunt *et al.*, 2024). Alga cokelat mengandung senyawa fenolik yang signifikan, yaitu jenis senyawa kompleks polisakarida dengan aktivitas biologis yang sangat tinggi dan antioksidan yang lebih efektif dibandingkan dengan alga hijau dan merah (Mekinić *et al.*, 2019). *Fucoidan* dan *fucoxanthin* adalah dua kandungan pada alga cokelat yang memiliki banyak efek farmakologis, salah satunya adalah sebagai agen kardioprotektif. *Fucoidan* adalah polisakarida sulfat yang terdapat pada dinding sel alga cokelat, sedangkan *fucoxanthin* merupakan pigmen karotenoid yang memberikan warna cokelat pada alga cokelat (Yamagata, 2021). Telah diperoleh 10 artikel sebagai hasil dari pencarian pustaka melalui PubMed, ScienceDirect, Cochrane Library, dan Google Scholar. Hasil penelusuran pustaka terkait *fucoidan* dan *fucoxanthin* sebagai agen kardioprotektif tersebut dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Penelusuran Pustaka

Jenis Penelitian	Ref.	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
<i>In vivo</i>	(Puhari <i>et al.</i> , 2023)	<i>Fucoidan</i> diekstrasi dari <i>Sargassum wightii</i> (SwF). 36 tikus dibagi menjadi 6 kelompok. Terdapat kelompok kontrol normal, kontrol diabetes (DM), DM + SwF 150 mg/kg ⁻¹ , DM + SwF 300 mg/kg ⁻¹ , Non DM + SwF 150 mg/kg ⁻¹ , dan Non DM + SwF 300 mg/kg ⁻¹ . Sampel darah dan jaringan ventrikel kiri diambil untuk uji histopatologi dan ekspresi gen.	<i>Fucoidan</i> mampu menurunkan kadar glukosa darah; kadar enzim CK-NAC dan CKMB; dan tingkat peroksidasi lipid. <i>Fucoidan</i> juga menurunkan asupan pakan dan air serta meningkatkan ekspresi gen Nrf2, HO-1, SOD, Katalase, dan NQO1. Tikus yang mendapatkan SwF menunjukkan berkurangnya kerusakan jaringan jantung.
<i>In vivo</i> dan <i>In vitro</i>	(Zhang <i>et al.</i> , 2020)	Subjek uji <i>in vivo</i> adalah 30 tikus dan subjek uji <i>in vitro</i> adalah sel H9C2. Masing-masing subjek dibagi menjadi	<i>Fucoidan</i> menunjukkan perlindungan efektif terhadap kardiotoksitas yang diinduksi DOX. <i>Fucoidan</i> menekan

Jenis Penelitian	Ref.	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
		5 kelompok. DOX dosis tinggi diberikan untuk menginduksi cedera jantung akut. <i>Fucoidan</i> diberikan oral sebelum injeksi DOX dan AG490. Penghambat JAK2 berperan untuk memverifikasi partisipasi jalur JAK2 / STAT3.	apoptosis dan meningkatkan autofagi untuk melindungi jantung terhadap induksi DOX. Penambahan AG490 efektif membalikkan aktivasi jalur JAK2/STAT3. <i>Fucoidan</i> melindungi jantung melalui jalur JAK2/STAT3.
<i>In vivo</i> dan <i>In vitro</i>	(Wang et al., 2023)	Tikus C57BL/6 diberi <i>fucoidan</i> (FO) (300 mg/kg/hari) atau PBS (kontrol), dan infus Ang II atau saline selama 14 hari. Sel AC-16 diobati dengan si-USP22 selama 4 jam dan Ang II (100 nM) selama 24 jam. Tekanan darah, ekokardiografi, patologis jaringan jantung, kadar apoptosis, mRNA gen, dan ekspresi protein dinilai.	<i>Fucoidan</i> (FO) dapat meningkatkan fungsi jantung. FO berhasil meningkatkan ekspresi USP22 dan mengurangi kejadian hipertrofi jantung, fibrosis, peradangan, dan respons oksidatif. FO juga menurunkan ekspresi p53 dan apoptosis sambil meningkatkan ekspresi Sirt 1 dan Bcl-2.
<i>Randomized, double-blind, active-controlled clinical study</i>	(Mc Fadden et al., 2023)	8 peserta laki-laki dan 8 peserta perempuan aktif secara fisik. Subjek penelitian diberi suplemen <i>fucoidan</i> 1 g/hari dari <i>Undaria pinnatifida</i> (UPF) atau plasebo (PL) berupa kapsul selulosa mikrokristalin 500 mg selama 2 minggu.	<i>Fucoidan</i> mempengaruhi respons inflamasi tubuh dengan meningkatkan kadar IL-6 dan IL-10. <i>Fucoidan</i> mempengaruhi jumlah dan aktivitas limfosit dan makrofag serta mempercepat proses pemulihan.
<i>In vitro</i> dan <i>In silico</i>	(Raji et al., 2020)	Ekstraksi <i>fucoxanthin</i> dari <i>Sargassum wightii</i> dengan sokletasi dan ekstraksi ultrasonik. Uji <i>in vitro</i> metode Cush-Man dan Cheung dengan sedikit modifikasi. Uji <i>in silico</i> dengan docking molekuler. <i>Fucoxanthin</i> dikonfigurasi ke dalam model tiga dimensi dari struktur molekuler ACE untuk	<i>Fucoxanthin</i> menunjukkan aktivitas antioksidan dan penghambatan ACE dengan IC50 sebesar $822,64 \pm 17,69$ μM . <i>Fucoxanthin</i> membentuk ikatan hidrogen dengan Tyr523 di situs aktif ACE pada jarak 1.6 Å. <i>Fucoxanthin</i> sangat stabil sepanjang simulasi MD dan bertindak sebagai donor

Jenis Penelitian	Ref.	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
<i>In vitro</i> dan <i>In vivo</i>	(Chiang et al., 2021)	memprediksi interaksi dan afinitasnya terhadap enzim.	Asp415 dan akseptor Lys451 di ACE.
<i>In vivo</i>	(Wang et al., 2020)	Uji <i>in vitro</i> dengan sel interstisial katup (VIC) jantung tikus yang diinduksi H ₂ O ₂ dan diobati dengan <i>fucoxanthin</i> (Fx). Metode histologis untuk menilai tingkat kalsifikasi sel. Uji <i>in vivo</i> dengan 26 anjing yang didiagnosis penyakit jantung dan diberikan 60 mg/kg Fx 2x sehari. Pemeriksaan ekokardiografi dan Doppler standar untuk mengetahui fungsi katup.	<i>Fucoxanthin</i> efektif melindungi bahaya stres oksidatif yang diinduksi H ₂ O ₂ . Fx memulihkan gangguan viabilitas sel, menghambat jalur Akt/ERK untuk mengurangi kalsifikasi katup jantung, dan membatalkan apoptosis melalui pengurangan ekspresi protein. Penggunaan <i>fucoxanthin</i> jangka panjang juga dapat memulihkan fungsi katup jantung pada anjing.
<i>In vivo</i>	(Dickers on et al., 2024)	24 tikus sehat dikelompokkan menjadi 4 kelompok, yakni kelompok kontrol, <i>fucoxanthin</i> , diinduksi infark miokard, dan diinduksi infark miokard yang diobati dengan <i>fucoxanthin</i> . Enzim miokardial, status antioksidan, Na ⁺ /K ⁺ ATPase, dan histopatologi dinilai.	<i>Fucoxanthin</i> mengurangi berat jantung, status troponin T dan I jantung, serta kadar zat reaktif asam tiobarbiturat (TBARS) pada tikus. <i>Fucoxanthin</i> juga meningkatkan status antioksidan, menurunkan aktivitas Na ⁺ /K ⁺ ATPase, dan kerusakan histologis.
<i>Randomized, double-blind, active-controlled clinical study</i>	(Dickers on et al., 2024)	37 wanita dibagi ke dalam 2 kelompok secara acak. Subjek uji diberikan plasebo (kelompok kontrol) atau ekstrak mikroalga <i>Phaeodactylum tricornutum</i> yang distandarisasi dengan 4,4 mg <i>fucoxanthin</i> (FX) (kelompok uji) selama 12 minggu	Suplementasi <i>fucoxanthin</i> terbukti mempertahankan massa tulang, meningkatkan kepadatan tulang, denyut jantung istirahat, kapasitas aerobik, profil lipid darah, kepatuhan terhadap tujuan diet, toleransi aktivitas fungsional, dan ukuran kualitas hidup subjek uji.
<i>In vivo</i>	(Deng et al.,	60 tikus C57BL/6JGpt dibagi ke dalam 6 kelompok. Kontrol	Fx&LF2 meningkatkan sensitivitas insulin,

Jenis Penelitian	Ref.	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
	2022	diberi pakan 10% lemak, dan 5 kelompok lainnya diberi pakan HFD 60% lemak. Sampel Fx&LF2 (campuran <i>fucoxanthin</i> dan <i>fucoidan</i>) diberikan selama 8 minggu. Berat badan, asupan energi, dan glukosa darah puasa (GDP) tikus dipantau setiap minggu.	memperbaiki dislipidemia, meningkatkan fungsi hepatorenal, melindungi hati dari cedera <i>High Fat Diet</i> (HFD), dan meningkatkan metabolisme lipid. Fx&LF2 juga mampu mengurangi penumpukan lemak hati, respons inflamasi, dan stres oksidatif pada tikus HFD.
<i>Randomized, double-blind, active-controlled clinical study</i> dan <i>In vivo</i>	(Shih et al., 2021)	Uji RCT dilakukan dengan 42 pasien NAFLD (<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>) yang dibagi kedalam 2 kelompok acak. Subjek uji mendapatkan 3 kapsul LMF-HSFx (<i>Low Molecular Weight Fucoidan and High Stability Fucoxanthin</i>) atau plasebo selama 24 minggu. Keparahan steatosis hati, fibrosis, AST, ALT, TC, TG, kreatin, dan gula darah puasa dipantau. Uji <i>In vivo</i> dilakukan dengan tikus lipotoksitas hati yang dibagi kedalam 6 kelompok. Kelompok uji mendapatkan LMF-HSFx 200 atau 400 mg/kg/BB/hari atau plasebo.	Dalam uji RCT, LMF-HSFx mampu memperbaiki steatosis hati, peradangan, fibrosis, dan resistensi insulin. LMF-HSFx juga dapat memodulasi aksis leptin-adiponektin pada adiposit dan hepatosit dan jalur SIRI-PCG-1 pada sel hepaRG; mengatur metabolisme lipid dan glikogen; dan menurunkan resistensi insulin pada pasien dengan NAFLD. Dalam uji <i>In vivo</i> , LMF-HSFx secara signifikan menghambat akumulasi lipid di hati, menurunkan kadar glukosa serum, dan menurunkan lipotoksitas yang diinduksi HFD (<i>High Fat Diet</i>).

Berdasarkan hasil penelusuran pustaka pada tabel 1, dapat dikatakan bahwa *fucoidan* dan *fucoxanthin* dapat dimanfaatkan sebagai agen kardioprotektif, baik secara tunggal, maupun kombinasi, karena memiliki aktivitas antiinflamasi, antidiabetik, antioksidan, antiobesitas, perlindungan dan perbaikan sel, serta penghambatan *Angiotensin Converting Enzym* (ACE). *Fucoidan* merupakan polisakarida yang berada pada dinding sel alga cokelat dan telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, penurun lipid, serta antiangiogenik. Riset oleh Puhari *et al.*, (2023) yang merupakan studi *in vivo* bertujuan untuk menyelidiki potensi terapeutik *fucoidan* yang diekstraksi dari SwF (*Sargassum wightii*) terhadap kardiomiopati diabetik (DCM) pada tikus yang diinduksi aloksan. Hasil riset ini menunjukkan bahwa tikus diabetes yang diberikan SwF dosis tinggi menunjukkan penurunan kadar glukosa darah yang signifikan dibandingkan dengan tikus diabetes ($p<0,001$). Penurunan kadar glukosa

ini disebabkan oleh peningkatan ekspresi gen antioksidan seperti Nrf2 (*Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2*), HO-1 (*Heme Oxygenase-1*), SOD (*Superoxide Dismutase*), dan Katalase yang berkontribusi pada perbaikan fungsi pankreas dan peningkatan sensitivitas insulin sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Selain itu, peningkatan ekspresi gen antioksidan tersebut juga membantu mengurangi stres oksidatif dan melindungi jantung. Dalam kondisi kardiomiopati diabetik, terjadi peroksidasi lipid atau proses oksidatif lipid pada membran sel yang merusak sel-sel jantung dan berkontribusi pada disfungsi jantung. Proses peroksidasi lipid tersebut juga meningkatkan produksi malondialdehida (MDA). Pemberian SwF pada tikus DCM terbukti dapat menurunkan produksi MDA. Dalam kondisi stres oksidatif, Nrf2 akan menghilangkan protein Keap-1, berikatan dengan elemen respons antioksidan (ARE) di nukleus, dan mengaktifkan banyak gen antioksidan. Tikus DCM yang diinduksi aloksan dan diobati dengan SwF juga menunjukkan penurunan TC (*Total Cholesterol*), TG (*Triglyceride*), LDL (*Low-Density Lipoprotein*), VLDL (*Very-Low-Density Lipoprotein*) dan peningkatan kadar HDL (*High-Density Lipoprotein*) yang berperan penting dalam menjaga kesehatan jantung. Selain itu, pemberian SwF pada tikus diabetes juga menunjukkan penurunan aktivitas enzim CK-NAC (*Creatine Kinase with N-acetylcysteine*) dan CKMB (*Creatine Kinase-MB*). Kedua enzim tersebut merupakan parameter untuk mengetahui adanya kerusakan jantung dan kematian kardiomiosit (Wu *et al.*, 2020). Uji histopatologi pada tikus DCM yang diberikan SwF dalam riset ini juga menunjukkan adanya *fucoidan* memberikan perlindungan terhadap fungsi jantung melalui penurunan kerusakan miokard dan fibrosis dibandingkan dengan tikus diabetes (Puhari *et al.*, 2023).

Riset *in vivo* lainnya yang mempelajari aktivitas kardioprotektif dari *fucoidan* adalah riset oleh Zhang *et al.* (2020). Namun, selain melakukan uji *in vivo* dengan tikus, riset ini juga melakukan uji *in vitro* dengan sel H9C2. Riset ini bertujuan untuk mengidentifikasi peran kardioprotektif *fucoidan* dalam kardiotoksitas akut yang diinduksi Doxorubicin (DOX). DOX (Doxorubicin) merupakan agen kemoterapi yang efektif untuk mengobati berbagai jenis kanker, tetapi menyebabkan kardiotoksik yang signifikan, seperti kardiomiopati akut dan kronis, myocarditis, perikarditis, dan lainnya (Wenningmann *et al.*, 2019). Hasil riset menunjukkan bahwa, DOX secara signifikan dapat merusak jaringan jantung secara *in vivo* dan sel H9C2 secara *in vitro*, sedangkan *fucoidan* dapat memperbaiki gangguan ini dengan mengatur apoptosis dan autofagi. Apoptosis dan autofagi masing-masing merupakan kematian sel terprogram tipe 1 dan tipe 2 (Dong *et al.*, 2019). *Fucoidan* dapat secara efektif menghambat apoptosis yang diinduksi DOX dan meningkatkan autofagi untuk mengurangi kerusakan miokard *in vivo* atau *in vitro* melalui aktivasi jalur JAK2/STAT3. JAK2 (Janus kinase 2) dan STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) adalah komponen dari jalur sinyal yang berperan dalam berbagai proses seluler, termasuk proliferasi sel, apoptosis, dan respons terhadap stres (Hu *et al.*, 2021). Penambahan AG490 (inhibitor spesifik JAK2) secara efektif membalikkan aktivasi jalur JAK2/STAT3. Hal ini menegaskan bahwa *fucoidan* melindungi jantung dari kardiotoksitas DOX melalui jalur JAK2/STAT3 (Zhang *et al.*, 2020).

Aktivitas kardioprotektif *fucoidan* juga dipelajari dalam riset oleh Wang *et al.*, tahun 2023 yang merupakan studi *in vitro* dan *in vivo*. Riset tersebut bertujuan untuk mengetahui mekanisme *fucoidan* dalam menghambat aktivasi transkripsi *tumor protein 53* (p53) melalui *Ubiquitin Specific Peptidase 22* (USP22) /Sirtuin-1 (Sirt-1) dalam kondisi hipertrofi jantung yang diinduksi oleh Angiotensin II (Ang II). Hasil riset Wang *et al.* (2023) menunjukkan bahwa

terjadi penurunan ekspresi USP22 pada tikus C57BL/6 dan sel AC-16 yang diberikan Ang II sehingga jumlah protein p53 menjadi berlebih dan memicu terjadinya disfungsi serta remodeling jantung. P53 adalah protein yang berperan mengatur siklus dan kematian sel, aktivitas berlebihan dari protein ini akan memperburuk kerusakan jantung. USP22 adalah anggota subfamili dari *enzim deubiquitinating* (DUB) yang berperan penting dalam penyakit kardiovaskular seperti hipertrofi jantung, infark miokard, fibrilasi atrium, dan gagal jantung (Kliza & Husnjak, 2020). USP22 mampu menghilangkan ubiquitin dari p53, yang biasanya menandai p53 untuk dihancurkan. Protein deasetilase sirtuin-1 (Sirt-1) dideubiquitinasi secara khusus oleh USP22, dan deubiquitinasi ini menyebabkan stabilisasi protein tumor p53 yang ditekan oleh Sirt1, yang memengaruhi aktivitas transkripsi dan proapoptotik (Wang *et al.*, 2023). Pengobatan dengan *fucoidan* secara signifikan dapat meningkatkan ekspresi USP22 dan mengurangi kejadian hipertrofi jantung, fibrosis, peradangan, dan respons oksidatif. Selain itu, pengobatan dengan *fucoidan* juga menurunkan ekspresi p53 dan apoptosis sekaligus meningkatkan ekspresi Sirt 1. Pengobatan dengan *fucoidan* terbukti mampu mengurangi tingkat apoptosis yang diinduksi oleh Ang II dengan menghambat p53 dan memodulasi regulasi ekspresi USP22 dan SIRT1 yang berkontribusi pada pengaturan aktivitas p53 (Wang *et al.*, 2023).

Telah ditemukan pula riset *Randomized Clinical Trial* (RCT) yang mempelajari potensi *fucoidan*, yakni riset oleh McFadden *et al.* (2023) yang bertujuan untuk mengetahui efek *fucoidan* dalam mengurangi respons inflamasi (antiinflamasi) setelah latihan fisik intensitas tinggi. Subjek penelitian dibagi kedalam dua kelompok secara acak dan diberikan suplemen *fucoidan* 1 g/hari dari *Undaria pinnatifida* (UPF) atau placebo (PL) berupa kapsul selulosa mikrokristalin 500 mg selama 2 minggu. Hasil riset ini menunjukkan bahwa *fucoidan* terbukti dapat mengurangi tanda-tanda inflamasi yang ditunjukkan dengan penurunan kadar *C-reactive protein* (CRP) dan sitokin inflamasi lainnya seperti TNF- α , IL-6 (Interleukin-6), dan IL-10 (Interleukin-10). Mekanisme antiinflamasi *fucoidan* adalah dengan menghalangi adhesi limfosit dan diapedesis, menghambat beberapa enzim yang terlibat dalam proses inflamasi, dan menginduksi apoptosis (Raj *et al.*, 2024). Inflamasi menyebabkan perkembangan gagal jantung dan meningkatkan risiko cedera miokard akut (Riehle & Bauersachs, 2019). Selain itu, inflamasi kronis juga dapat merusak jantung dan pembuluh darah, sehingga pengurangan inflamasi dapat melindungi dan memperbaiki kesehatan jantung. *Fucoidan* juga dapat memodulasi respons kekebalan tubuh yang terlihat dari perubahan jumlah dan aktivitas limfosit dan makrofag serta mempercepat proses pemulihan setelah latihan intensitas tinggi (McFadden *et al.*, 2023).

Kandungan lainnya dari alga cokelat yang memiliki aktivitas kardioprotektif adalah *fucoxanthin*, yaitu molekul karotenoid kecil yang mengandung oksigen dan memberikan warna cokelat keemasan pada alga cokelat (Zhao *et al.*, 2020). Terdapat beberapa riset yang mempelajari aktivitas kardioprotektif yang dimiliki *fucoxanthin*, salah satunya adalah riset oleh Raji *et al.* (2020) yang bertujuan untuk memahami aktivitas dan mekanisme *fucoxanthin* sebagai inhibitor enzim ACE secara *in vitro* dan *in silico*. Riset ini menunjukkan bahwa *fucoxanthin* memiliki aktivitas antioksidan yang disebabkan oleh adanya ikatan allen (C=C=C) dalam strukturnya. Ikatan allen dapat memfasilitasi resonansi elektron di sepanjang struktur molekul yang memungkinkan senyawa untuk mengaktifkan radikal bebas lebih efisien. Selain itu, ikatan allen juga meningkatkan stabilisasi radikal bebas yang terbentuk selama

reaksi oksidatif, sehingga mengurangi potensi kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas tersebut (Nisa *et al.*, 2020).

Hasil uji *in vitro* dalam riset ini menunjukkan bahwa *fucoxanthin* dapat menghambat enzim ACE dengan nilai IC₅₀ (Inhibitory Concentration 50) sebesar $822,64 \pm 17,69 \mu\text{M}$. Hal ini menunjukkan bahwa, diperlukan *fucoxanthin* dengan konsentrasi $822,64 \pm 17,69 \mu\text{M}$ untuk mencapai penghambatan 50% terhadap aktivitas ACE sehingga *fucoxanthin* memiliki potensi penghambatan yang moderat terhadap ACE. Selain itu, hasil uji *in silico* menunjukkan bahwa *fucoxanthin* dapat membentuk ikatan kuat, yaitu ikatan hidrogen dengan residu tirosin (Tyr523) pada situs aktif enzim ACE. Ikatan ini berpotensi mengurangi aktivitas ACE dengan mengganggu proses normal enzim. Selain itu, *fucoxanthin* dapat berperan sebagai donor residu aspartat (Asp415) dan akseptor lisin (Lys451) di ACE. Interaksi ini menambah stabilitas kompleks *fucoxanthin*-ACE sepanjang simulasi dinamika molekuler (MD). *Fucoxanthin* juga dapat berinteraksi dengan Zn ion ACE yang dianggap signifikan untuk kestabilan pengikatan dan hambatan aktivitas katalitik ACE seperti yang terjadi pada kaptopril, enalaprilat dan lisinopril. Kemampuan *fucoxanthin* dalam menghambat ACE akan menyebabkan terblokirnya RAAS (*Renin Aldosteron-Angiotensin System*) dan memberikan efek menguntungkan pada pasien dengan faktor risiko kardiovaskular seperti hipertensi, gagal jantung, penyakit arteri koroner (Mehta *et al.*, 2023).

Riset lain yang mempelajari aktivitas kardioprotektif dari *fucoxanthin* adalah riset oleh Chiang *et al.*, tahun 2021 yang bertujuan untuk mengeksplorasi efek perlindungan *fucoxanthin* pada katup jantung pada kondisi stres oksidatif tinggi secara *in vitro* dan *in vivo*. Stres oksidatif dan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dapat merusak sel, protein, lipid, dan DNA serta berkontribusi secara signifikan terhadap patogenesis kardiovaskular. Selain itu, stres oksidatif dapat menyebabkan disfungsi endotel dan menginduksi pro-fibrotik dan pro-osteoblastik sehingga terjadi kalsifikasi (penumpukan kalsium) pada katup aorta yang berdampak buruk pada kesehatan jantung (Bian *et al.*, 2021). Hasil riset menunjukkan bahwa pengobatan *fucoxanthin* dapat meringankan tingkat ROS yang diinduksi stres oksidatif dan mengurangi kalsifikasi perkembangan melalui jalur pensinyalan terkait Akt dan MAPK (Chiang *et al.*, 2021). Selain itu, *fucoxanthin* juga menunjukkan efek perlindungan potensial terhadap kerusakan VIC yang diinduksi stres oksidatif tinggi melalui pengurangan apoptosis dan ROS serta modulasi fosforilasi Akt dan ERK untuk mengurangi kalsifikasi dan akumulasi ECM. Rasio E/e' digunakan untuk menilai aliran masuk katup mitral dan menganalisis kebocoran katup mitral dan diastolik ventrikel kiri disfungsi (Watanabe *et al.*, 2022). Hasil riset menunjukkan bahwa *fucoxanthin* dapat membalikkan katup mitral dan kebocoran katup trikuspid pada anjing. Suplementasi jangka panjang Fx juga dapat meningkatkan hipertrofi jantung kompensasi dan fungsi katup (Chiang *et al.*, 2021)

Aktivitas *in vivo* sebagai kardioprotektif juga dipelajari dalam riset oleh Wang *et al.* (2020) yang bertujuan untuk menilai kemanjuran *fucoxanthin* sebagai antioksidan alami terhadap infark miokard yang diinduksi isoprenalin. Isoprenalin menginduksi infark miokard melalui peningkatan kebutuhan oksigen kardiomiosit dan kelebihan kalsium dalam miosit. Gugus hidroksil yang terdapat dalam katekolamin isoprenalin teroksidasi masing-masing membentuk kuinon dan adrenokrom, sehingga menginduksi nekrosis kardiomiosit (Radhakrishnan *et al.*, 2023). Isoprenalin menyebabkan peningkatan massa jantung tikus infark miokard disebabkan oleh hipertrofi dan peradangan kardiomiosit yang disebabkan oleh

isoprenalin, sedangkan pretreatment *fucoxanthin* telah mengais radikal bebas yang dihasilkan oleh isoprenalin, sehingga mencegah hipertrofi, edema kardiomiosit (Wang *et al.*, 2020). Hasil riset menunjukkan bahwa tikus yang diberi *fucoxanthin* mengalami penurunan berat jantung dibandingkan dengan tikus kontrol. Enzim CK, terutama CKMB, memainkan peran penting dalam konversi ATP menjadi ADP selama pengangkutan fosfat berenergi tinggi dari mitokondria ke miofibril jantung. Enzim tersebut merupakan parameter untuk mengetahui adanya kerusakan jantung dan kematian kardiomiosit (Wu *et al.*, 2020). Enzim tersebut menurun secara signifikan pada tikus yang diberi *fucoxanthin* sebelumnya. Hal ini membuktikan bahwa *fucoxanthin* adalah pelindung jantung ampuh yang menghambat nekrosis kardiomiosit yang disebabkan oleh isoprenalin (Wang *et al.*, 2020). *Thiobarbituric Reactive Substances* (TBARS) dan LOOH merupakan biomarker yang sensitif untuk diperkirakan pada kondisi stres oksidatif. Terdapat penurunan kadar TBARS dan LOOH yang signifikan pada tikus yang diberi *fucoxanthin*. Hal ini mungkin disebabkan oleh aksi antioksidan *fucoxanthin* yang terdapat pada ikatan allen, epoksida, dan gugus hidroksi yang secara efisien mengais radikal bebas, sehingga mencegah peroksidasi lipid pada jaringan jantung (Mumu *et al.*, 2022). Selain itu, *fucoxanthin* juga dapat mencegah peroksidasi lipid dengan menurunkan aktivitas Na⁺K⁺-ATPase serta meningkatkan aktivitas katalase dan *glutathione transferase* (Yang *et al.*, 2021). Hasil uji histopatologis juga menunjukkan bahwa *fucoxanthin* dapat mengurangi edema dan sel nekrotik karena sifat antiinflamasi *fucoxanthin* dapat menangkap radikal bebas dan mencegah sel menginduksi sitokin inflamasi (Wang *et al.*, 2020).

Aktivitas *fucoxanthin* sebagai agen kardioprotektif, lebih tepatnya antiobesitas, dipelajari dalam riset oleh Dickerson *et al.* (2024) yang bertujuan untuk menyelidiki efek suplementasi *fucoxanthin* yang diekstraksi dari mikroalga *Phaeodactylum tricornutum* (Mi136) dalam mempengaruhi berat badan pada wanita yang kelebihan berat badan. Hasil riset menunjukkan bahwa suplementasi *fucoxanthin* mampu mempertahankan massa dan kepadatan tulang dan mendorong peningkatan dalam jumlah langkah/hari, denyut jantung saat istirahat, kapasitas aerobik, profil lipid darah, kepatuhan terhadap tujuan diet, toleransi aktivitas fungsional, nyeri, dan ukuran kualitas hidup. Alga laut dan rumput laut yang mengandung *fucoxanthin* memiliki sifat anti-obesitas dengan meningkatkan oksidasi lemak melalui peningkatan ekspresi UCP1 (*Uncoupling Protein 1*) dalam jaringan adiposa putih, meningkatkan aktivitas enzim lipopolitik, dan menekan peradangan terkait obesitas (Bae *et al.*, 2020; Dickerson *et al.*, 2024). Selain itu, berdasarkan hasil riset, diketahui bahwa suplementasi *fucoxanthin* mendorong peningkatan profil lipid yang lebih baik. Dalam hal ini, setelah 12 minggu intervensi, kadar HDL cenderung lebih tinggi (7,7 mg/dL atau 14,5%), dan rasio LDL-HDL cenderung lebih rendah (-0,488 atau -21%) (Dickerson *et al.*, 2024). Dengan berkurangnya berat badan dan terkontrolnya profil lipid, individu dapat mengurangi risiko penyakit jantung dan meningkatkan kesehatan kardiovaskular secara keseluruhan (Ghodeshwar *et al.*, 2023).

Tidak hanya dapat digunakan secara tunggal, *fucoidan* dan *fucoxanthin* juga dapat dikombinasikan untuk mendapatkan efek kardioprotektifnya. Penggunaan kombinasi *fucoidan* dan *fucoxanthin* diteliti dalam riset *in vivo* oleh Deng *et al.* (2022). Riset tersebut bertujuan untuk mengetahui efek *fucoxanthin* (FX) dan *low molecular weight fucoidan fraction* (LF2) pada sindrom metabolik yang diinduksi oleh diet tinggi lemak (HFD) pada tikus. Diet tinggi lemak jangka dapat memicu resistensi insulin, meningkatkan kadar insulin, dan berkontribusi pada masalah kesehatan jantung melalui dislipidemia, inflamasi, dan stres oksidatif. Hasil riset

ini menunjukkan bahwa *fucoidan* dan *fucoxanthin* dapat membantu mengatasi beberapa masalah metabolismik yang disebabkan oleh diet tinggi lemak dengan memperbaiki sensitivitas insulin, profil lipid, dan mengurangi inflamasi serta stres oksidatif. Sumbu pensinyalan *Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase* (AMPK) adalah target utama dari FX dan LF2 dalam upaya memperbaiki sindrom metabolismik. Aktivasi AMPK oleh FX dan LF2 mengurangi adipogenesis, meningkatkan oksidasi lemak, dan mengatur metabolisme energi. Kombinasi FX dan LF2 menunjukkan efek antiinflamasi, antioksidan yang lebih tinggi, dan aktivitas yang lebih baik untuk melindungi fungsi hepatorenal dibandingkan pemberian tunggal (Deng *et al.*, 2022).

Kegunaan kombinasi *fucoidan* dan *fucoxanthin* juga diteliti pada riset *Randomized Clinical Trial* (RCT) dan *In vivo* oleh Shih *et al.*, tahun 2021. Riset tersebut bertujuan untuk mengetahui kelayakan efek kombinasi *fucoidan* dengan berat molekul rendah dan *fucoxanthin* stabilitas tinggi (LMF-HSFx) sebagai pendekatan terapeutik terhadap *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD). NAFLD adalah kondisi penumpukan lemak di hati tanpa adanya konsumsi alkohol yang signifikan dan seringkali berkaitan dengan penyakit karena memiliki faktor risiko yang sama. NAFLD akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dengan merusak dinding pembuluh darah, menyebabkan kalsifikasi pada dinding pembuluh darah, dan mengganggu kerja otot jantung sehingga pengelolaan NAFLD juga penting untuk menjaga kesehatan jantung (Francque *et al.*, 2021). Hasil riset oleh Shih *et al.*, tahun 2021 ini menunjukkan bahwa kombinasi *fucoidan* dan *fucoxanthin* terbukti dapat memperbaiki kondisi NAFLD melalui beberapa mekanisme. Kombinasi keduanya dapat mengurangi steatosis hepatis yang ditunjukkan dengan penurunan kadar trigliserida dan perbaikan histologis hati serta mengurangi peradangan hepatis dengan mengurangi biomarker peradangan seperti TNF- α dan IL-6 dalam hati. Selain itu, kombinasi keduanya juga memodulasi kadar leptin dan adiponectin, yaitu dua hormon yang diproduksi oleh jaringan lemak (adiposa) dan memiliki peran penting dalam regulasi metabolisme energi, nafsu makan, dan kesehatan metabolismik secara keseluruhan (Frühbeck *et al.*, 2019). *Fucoidan* dan *Fucoxanthin* juga dapat memodulasi ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme lemak dan proses inflamasi (Shih *et al.*, 2021).

4. KESIMPULAN

Alga cokelat (*Phaeophyceae*) merupakan kelas alga dengan warna cokelat keemasan yang mengandung banyak metabolit sekunder. *Fucoidan* dan *fucoxanthin* pada alga cokelat dapat dimanfaatkan sebagai agen kardioprotektif, baik secara tunggal, maupun kombinasi. Kedua kandungan tersebut memberikan efek farmakologis sebagai agen kardioprotektif melalui beberapa mekanisme. *Fucoidan* dan *fucoxanthin* terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi, antidiabetik, antioksidan, antihiperlipidemia, antiobesitas, perlindungan dan perbaikan sel, serta penghambatan terhadap *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang dapat melindungi kesehatan jantung dan menurunkan risiko morbiditas serta mortalitas akibat penyakit kardiovaskular.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada dosen pembimbing yang memberikan saran dan masukan pada penulisan serta membantu publikasi *review artikel* ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Afonso, N. C., Catarino, M. D., Silva, A. M. S., & Cardoso, S. M. (2019). Brown macroalgae as valuable food ingredients. *Antioxidants*, 8(9). <https://doi.org/10.3390/antiox8090365>
- Bae, M., Kim, M. B., Park, Y. K., & Lee, J. Y. (2020). Health benefits of fucoxanthin in the prevention of chronic diseases. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1865(11), 158618. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158618>
- Baghel, R. S., Choudhary, B., Pandey, S., Pathak, P. K., Patel, M. K., & Mishra, A. (2023). Rehashing Our Insight of Seaweeds as a Potential Source of Foods, Nutraceuticals, and Pharmaceuticals. *Foods*, 12(19), 1–39. <https://doi.org/10.3390/foods12193642>
- Balitbangkes. (2018). Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf. In *Lembaga Penerbit Balitbangkes* (p. hal 156). https://repository.badankebijakan.kemkes.go.id/id/eprint/3514/1/Laporan_Riskesdas_2018_Nasional.pdf
- Bian, W., Wang, Z., Sun, C., & Zhang, D. M. (2021). Pathogenesis and Molecular Immune Mechanism of Calcified Aortic Valve Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8(December), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.765419>
- Blunt, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H. G., & Prinsep, M. R. (2024). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 31(2), 160–258. <https://doi.org/10.1039/c3np70117d>
- Bringloe, T. T., Sauermann, R., Krause-Jensen, D., Olesen, B., Klimova, A., Klochkova, T. A., & Verbruggen, H. (2021). High-throughput sequencing of the kelp Alaria (Phaeophyceae) reveals epi-endobiotic associations, including a likely phaeophycean parasite. *European Journal of Phycology*, 56(4), 494–504. <https://doi.org/10.1080/09670262.2021.1882704>
- Chiang, Y. F., Tsai, C. H., Chen, H. Y., Wang, K. L., Chang, H. Y., Huang, Y. J., Hong, Y. H., Ali, M., Shieh, T. M., Huang, T. C., Lin, C. I., & Hsia, S. M. (2021). Protective effects of fucoxanthin on hydrogen peroxide-induced calcification of heart valve interstitial cells. *Marine Drugs*, 19(6). <https://doi.org/10.3390/md19060307>
- Deng, Z., Wang, J., Wu, N., Geng, L., Zhang, Q., & Yue, Y. (2022). Co-activating the AMPK signaling axis by low molecular weight fucoidan LF2 and fucoxanthin improves the HFD-induced metabolic syndrome in mice. *Journal of Functional Foods*, 94(May), 105119. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105119>
- Dickerson, B., Maury, J., Jenkins, V., Nottingham, K., Xing, D., Gonzalez, D. E., Leonard, M., Kendra, J., Ko, J., Yoo, C., Johnson, S., Pradelles, R., Purpura, M., Jäger, R., Sowinski, R., Rasmussen, C. J., & Kreider, R. B. (2024). Effects of Supplementation with Microalgae Extract from *Phaeodactylum tricornutum* (Mi136) to Support Benefits from a Weight Management Intervention in Overweight Women. *Nutrients*, 16(7). <https://doi.org/10.3390/nu16070990>
- Dong, Y., Chen, H., Gao, J., Liu, Y., Li, J., & Wang, J. (2019). Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 136(July), 27–41. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.09.001>
- Frąk, W., Wojtasińska, A., Lisińska, W., Mlynarska, E., Franczyk, B., & Rysz, J. (2022). Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081938>

- Francque, S. M., Marchesini, G., Kautz, A., Walmsley, M., Dorner, R., Lazarus, J. V., Zelber-Sagi, S., Hallsworth, K., Busetto, L., Frühbeck, G., Dicker, D., Woodward, E., Korenjak, M., Willemse, J., Koek, G. H., Vinker, S., Ungan, M., Mendive, J. M., & Lionis, C. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *JHEP Reports*, 3(5), 100322. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100322>
- Frühbeck, G., Catalán, V., Rodríguez, A., Ramírez, B., Becerril, S., Salvador, J., Colina, I., & Gómez-Ambrosi, J. (2019). Adiponectin-leptin ratio is a functional biomarker of adipose tissue inflammation. *Nutrients*, 11(2), 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu11020454>
- Ghosheshwar, G. K., Dube, A., & Khobragade, D. (2023). Impact of Lifestyle Modifications on Cardiovascular Health: A Narrative Review. *Cureus*, 15(Ldl). <https://doi.org/10.7759/cureus.42616>
- Hakim, M. M., & Patel, I. C. (2020). A review on phytoconstituents of marine brown algae. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00147-6>
- Hu, X., li, J., Fu, M., Zhao, X., & Wang, W. (2021). The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
- Kliza, K., & Husnjak, K. (2020). Resolving the Complexity of Ubiquitin Networks. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7(February). <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00021>
- Mariachiara Di Cesare, Honor Bixby, Thomas Gaziano, Lisa Hadeed, Chodzwadziwa Kabudula, Diana Vaca McGhie, Jeremiah Mwangi, Borjana Pervan, Pablo Perel, Daniel Piñeiro, Sean Taylor, F. P. (2023). *World Heart Report 2023 Confronting the World 'S Number*.
- McFadden, B. A., Vincenty, C. S., Chandler, A. J., Cintineo, H. P., Lints, B. S., Mastrofini, G. F., & Arent, S. M. (2023). Effects of fucoidan supplementation on inflammatory and immune response after high-intensity exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 20(1). <https://doi.org/10.1080/15502783.2023.2224751>
- Mehta, J. K., Kaur, G., Buttar, H. S., Bagabir, H. A., Bagabir, R. A., Bagabir, S. A., Haque, S., Tuli, H. S., & Telessy, I. G. (2023). Role of the renin–angiotensin system in the pathophysiology of coronary heart disease and heart failure: Diagnostic biomarkers and therapy with drugs and natural products. *Frontiers in Physiology*, 14(February). <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1034170>
- Mekinić, I. G., Skroza, D., Šimat, V., Hamed, I., Čagalj, M., & Perković, Z. P. (2019). Phenolic content of brown algae (Phaeophyceae) species: Extraction, identification, and quantification. *Biomolecules*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/biom9060244>
- Mohibbulah, M., Haque, M. N., Sohag, A. A. M., Hossain, M. T., Zahan, M. S., Uddin, M. J., Hannan, M. A., Moon, I. S., & Choi, J. S. (2022). A Systematic Review on Marine Algae-Derived Fucoxanthin: An Update of Pharmacological Insights. *Marine Drugs*, 20(5), 1–35. <https://doi.org/10.3390/md20050279>
- Mumu, M., Das, A., Emran, T. Bin, Mitra, S., Islam, F., Roy, A., Karim, M. M., Das, R., Park, M. N., Chandran, D., Sharma, R., Khandaker, M. U., Idris, A. M., & Kim, B. (2022). Fucoxanthin: A Promising Phytochemical on Diverse Pharmacological Targets. *Frontiers in Pharmacology*, 13(August), 1–25. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.929442>
- Murai, U., Yamagishi, K., Sata, M., Kokubo, Y., Saito, I., Yatsuya, H., Ishihara, J., Inoue, M.,

- Sawada, N., Iso, H., & Tsugane, S. (2019). Seaweed intake and risk of cardiovascular disease: The Japan Public Health Center-based Prospective (JPHC) Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 110(6), 1449–1455. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz231>
- Nisa, A. A., Sedjati, S., & Yudiat, E. (2020). Quantitative fucoxanthin extract of tropical *Padina* sp. And *Sargassum* sp. (Ocophyta) and its' radical scavenging activity. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 584(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/584/1/012044>
- Puhari, S. S. M., Yuvaraj, S., Vasudevan, V., Ramprasath, T., Arunkumar, K., Amutha, C., & Selvam, G. S. (2023). Fucoidan from *Sargassum wightii* reduces oxidative stress through upregulating Nrf2/HO-1 signaling pathway in alloxan-induced diabetic cardiomyopathy rats. *Molecular Biology Reports*, 50(11), 8855–8866. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08780-z>
- Radhakrishnan, A., Ensam, B., Moody, W. E., & Ludman, P. F. (2023). Isoprenaline induced myocardial infarction in a patient with high-grade atrioventricular block: A case report. *European Heart Journal - Case Reports*, 7(8), 1–5. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytad358>
- Rahikainen, M., Samson, R., & Yang, B. (2021). Global production of macroalgae and uses as food , dietary supplements and food additives. *European Regional Development Fund*, 1–20.
- Raj, P. P., Gopal, R. K., & Sanniyasi, E. (2024). Investigating the anti-inflammatory and anti-arthritis effects of fucoidan from a brown seaweed. *Current Research in Biotechnology*, 7(April). <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2024.100220>
- Raji, V., Loganathan, C., Sadhasivam, G., Kandasamy, S., Poomani, K., & Thayumanavan, P. (2020). Purification of fucoxanthin from *Sargassum wightii* Greville and understanding the inhibition of angiotensin 1-converting enzyme: An in vitro and in silico studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 148, 696–703. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.140>
- Riehle, C., & Bauersachs, J. (2019). Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Herz*, 44(2), 96–106. <https://doi.org/10.1007/s00059-019-4785-8>
- Ruiz Martínez, E., Schroeder, D. C., Thuestad, G., & Hoell, I. A. (2024). Brown algae (Phaeophyceae) stressors and illnesses: a review for a sustainable aquaculture under climate change. *Frontiers in Aquaculture*, 3(June), 1–22. <https://doi.org/10.3389/faquc.2024.1390415>
- Shih, P. H., Shiue, S. J., Chen, C. N., Cheng, S. W., Lin, H. Y., Wu, L. W., & Wu, M. S. (2021). Fucoidan and fucoxanthin attenuate hepatic steatosis and inflammation of nafld through modulation of leptin/adiponectin axis. *Marine Drugs*, 19(3), 1–17. <https://doi.org/10.3390/md19030148>
- Tsao, C. W., Aday, A. W., Almarzooq, Z. I., Anderson, C. A. M., Arora, P., Avery, C. L., Baker-Smith, C. M., Beaton, A. Z., Boehme, A. K., Buxton, A. E., Commodore-Mensah, Y., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Eze-Nliam, C., Fugar, S., Generoso, G., Heard, D. G., Hiremath, S., Ho, J. E., ... Martin, S. S. (2023). Heart Disease and Stroke Statistics - 2023 Update: A Report from the American Heart Association. In *Circulation* (Vol. 147, Issue 8). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001123>
- Wang, F., Zhang, H., Lv, G., Zhenguo, L., Zheng, X., & Wu, X. (2020). Fucoxanthin Averts Isoprenaline Hydrochloride-Induced Myocardial Infarction in Rats. *Pharmacognosy*

- Magazine*, 16(69), 214–220. <https://doi.org/10.4103/pm.pm>
- Wang, S., Bai, J., Che, Y., Qu, W., & Li, J. (2023). Fucoidan inhibits apoptosis and improves cardiac remodeling by inhibiting p53 transcriptional activation through USP22/Sirt 1. *Frontiers in Pharmacology*, 14(May), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1164333>
- Wardiyana, W., & Herawati, T. (2023). Literature Review: Perubahan Perilaku Hidup Sehat pada Pasien Penyakit Jantung Berbasis Aplikasi Game Smartphone. *JHCN Journal of Health and Cardiovascular Nursing*, 3(2). <https://doi.org/10.36082/jhcn.v3i2.1462>
- Watanabe, T., Iwai-Takano, M., Saitoh, H., Kanazawa, K., Igarashi, T., Fujimiya, T., & Ohira, T. (2022). A normal pattern of mitral inflow predicts a better prognosis following cardiovascular events in early advanced-age patients. *Scientific Reports*, 12(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13802-0>
- Wenningmann, N., Knapp, M., Ande, A., Vaidya, T. R., & Ait-Oudhia, S. (2019). Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: Molecular mechanisms, preventive strategies, and early monitoring. *Molecular Pharmacology*, 96(2), 219–232. <https://doi.org/10.1124/mol.119.115725>
- Wu, Y. W., Ho, S. K., Tseng, W. K., Yeh, H. I., Leu, H. B., Yin, W. H., Lin, T. H., Chang, K. C., Wang, J. H., Wu, C. C., & Chen, J. W. (2020). Potential impacts of high-sensitivity creatine kinase-MB on long-term clinical outcomes in patients with stable coronary heart disease. *Scientific Reports*, 10(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61894-3>
- Yamagata, K. (2021). Prevention of cardiovascular disease through modulation of endothelial cell function by dietary seaweed intake. *Phytomedicine Plus*, 1(2). <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100026>
- Yang, H., Xing, R., Liu, S., Yu, H., & Li, P. (2021). Role of Fucoxanthin towards Cadmium-induced renal impairment with the antioxidant and anti-lipid peroxide activities. *Bioengineered*, 12(1), 7235–7247. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1973875>
- Yang, Z., Liu, G., Wang, Y., Yin, J., Wang, J., Xia, B., Li, T., Yang, X., Hou, P., Hu, S., Song, W., & Guo, S. (2019). Fucoidan A2 from the Brown Seaweed *Ascophyllum nodosum* Lowers Lipid by Improving Reverse Cholesterol Transport in C57BL/6J Mice Fed a High-Fat Diet [Research-article]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(20), 5782–5791. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01321>
- Yao, Y., & Yim, E. K. F. (2023). mediating its activities. *Figure 1*, 1–40. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118347.Fucoidan>
- Zayed, A., & Ulber, R. (2020). Fucoidans: Downstream processes and recent applications. *Marine Drugs*, 18(3), 1–22. <https://doi.org/10.3390/md18030170>
- Zhang, J., Sun, Z., Lin, N., Lu, W., Huang, X., Weng, J., Sun, S., Zhang, C., Yang, Q., Zhou, G., Guo, H., & Chi, J. (2020). Fucoidan from *Fucus vesiculosus* attenuates doxorubicin-induced acute cardiotoxicity by regulating JAK2/STAT3-mediated apoptosis and autophagy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 130(May), 110534. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110534>
- Zhao, J., Cao, Q., Xing, M., Xiao, H., Cheng, Z., Song, S., & Ji, A. (2020). Advances in the study of marine products with lipid-lowering properties. *Marine Drugs*, 18(8). <https://doi.org/10.3390/MD18080390>