

Tinjauan Pustaka

Potensi Suplementasi Spirulina (*Arthrospira* sp.) sebagai Obat Herbal Agen Kardioprotektif

Ni Komang Ayu Krisma Suriatha Putri¹, Rini Noviyani^{2*}

¹Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana,
ayukrismasuriarthaputri053@student.unud.ac.id

²Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana,
rini.noviyani@unud.ac.id

* Penulis Korespondensi

Abstrak– Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyakit yang dapat menyebabkan kematian global. Penyakit kardiovaskular menurut data World Health Organization (WHO) tahun 2019 merupakan penyebab kematian sebesar 32%, yakni sebanyak 17,9 juta jiwa. Penyakit kardiovaskular adalah kelompok penyakit yang terjadi akibat adanya gangguan pada jantung dan pembuluh darah. Perkembangan penyakit kardiovaskular disebabkan oleh beberapa faktor, seperti interaksi faktor genetik individu, lingkungan, dan pilihan gaya hidup individu. Salah satu upaya pencegahan yang dapat dilakukan adalah dengan pemberian penunjang berupa obat herbal atau suplemen herbal. Spirulina atau *Arthrospira* sp. merupakan salah satu contoh tumbuhan yang sudah banyak dijadikan suplemen herbal yang penting bagi kesehatan dan memiliki berbagai aktivitas farmakologi, salah satunya adalah sebagai agen kardioprotektif. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji potensi suplementasi spirulina (*Arthrospira* sp.) sebagai obat herbal agen kardioprotektif. Metode pembuatan artikel dilakukan dengan bentuk literature review atau kajian pustaka ilmiah dengan melakukan penelusuran artikel secara online pada database PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi dipilih dengan meninjau judul, abstrak, dan hasil artikel lalu dianalisis secara naratif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ditemukannya potensi suplementasi spirulina (*Arthrospira* sp.) sebagai obat herbal agen kardioprotektif, dikarenakan memiliki aktivitas sebagai penurun konsentrasi lipid dan kolesterol, penurun gula darah, penurun efek kardi toksitas, antioksidan, antitrombotik, antiinflamasi, dan antihipertensi.

Kata Kunci– *Arthrospira* sp., kardioprotektif, suplemen, spirulina.

1. PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyakit yang dapat menyebabkan kematian global. Penyakit kardiovaskular menurut data World Health Organization (WHO) tahun 2019 merupakan penyebab kematian sebesar 32%, yakni sebanyak 17,9 juta jiwa. Kematian tersebut terdiri dari 85% disebabkan oleh serangan jantung dan stroke (WHO, 2021). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar tahun 2018, angka kejadian penyakit kardiovaskular ini mengalami kenaikan setiap tahunnya, yaitu tercatat sebesar 1,5% pada tahun 2018 (Risikesdas, 2018). Penyakit kardiovaskular adalah kelompok penyakit yang terjadi akibat adanya gangguan pada jantung dan pembuluh darah, yang terdiri dari berbagai penyakit, seperti penyakit arteri koroner, hipertensi, kardiomiopati, gagal jantung, aterosklerosis, dislipidemia, hiperglikemia, stroke dan serangan iskemik transien, dan penyakit terkait lainnya. Perkembangan penyakit kardiovaskular ini biasanya dikaitkan dengan peningkatan bekuan darah ataupun timbunan lemak di dalam arteri yang disebut sebagai aterosklerosis. Penyakit kardiovaskular pada umumnya rentan menyerang kelompok orang dewasa dengan usia tua dengan angka tingkat kejadian yang lebih tinggi (Gou & Hou, 2023).

Perkembangan penyakit kardiovaskular disebabkan oleh beberapa faktor, seperti interaksi faktor genetik individu, lingkungan, dan pilihan gaya hidup individu, tetapi, faktor yang lebih dominan dalam perkembangan penyakit kardiovaskular ini adalah lingkungan dan gaya hidup (Gou & Hou, 2023). Berbagai faktor risiko khususnya dalam gaya hidup individu tersebut meliputi faktor yang menimbulkan stres oksidatif yang parah, seperti merokok, minum alkohol berlebihan, kurang olahraga, pola makan yang buruk, obesitas, dan kurang tidur. Tekanan darah tinggi, kolesterol darah tinggi, dan diabetes melitus juga merupakan faktor risiko yang terkait dengan penyakit kardiovaskular. Berkaitan dengan hal tersebut, peningkatan pilihan gaya hidup merupakan salah satu pencegahan penyakit kardiovaskular ini. Peningkatan pilihan gaya hidup ini mencakup kepatuhan terhadap pola makan sehat, aktivitas fisik teratur, menghindari atau menghentikan kebiasaan merokok, mengurangi atau tidak mengonsumsi alkohol, dan mempertahankan berat badan normal (Figueiro & Pedler, 2023). Selain itu, salah satu upaya pencegahan juga dapat dilakukan dengan pemberian penunjang berupa obat herbal atau suplemen herbal (Nyulas *et al.*, 2024).

Obat herbal atau obat bahan alam merupakan bahan, ramuan bahan, atau produk yang berasal dari sumber daya alam atau campuran yang telah digunakan secara turun temurun, atau sudah dibuktikan berkhasiat, aman, dan bermutu (BPOM, 2023). Penggunaan obat herbal ini meningkat secara drastis di seluruh dunia dikarenakan penggunaan obat herbal dikenal aman, memiliki efek samping yang minimal, murah, dan memiliki kompatibilitas yang baik dalam masyarakat dan budaya (Gou & Hou, 2023). Dewasa ini, sudah sangat banyak tumbuhan yang dimanfaatkan sebagai obat ataupun suplemen produk herbal, salah satunya adalah spirulina atau *Arthrospira* sp. yang sudah banyak dijadikan suplemen herbal. Spirulina merupakan salah satu jenis mikroalga yang memiliki berbagai khasiat penting bagi kesehatan. Spirulina diketahui memiliki banyak aktivitas farmakologi, seperti antioksidan, antiinflamasi, hipolipidemik, antidiabetes, dan pelindung otak. Selain itu, spirulina juga sudah terbukti memiliki manfaat dalam pencegahan dan pengobatan hipertensi (Cacciola *et al.*, 2024). Berdasarkan aktivitas farmakologi yang dimiliki, dapat diketahui bahwa penggunaan suplementasi spirulina memiliki potensi yang tinggi sebagai obat herbal dengan efek kardioprotektif dalam pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular, tetapi masih diperlukan data-data ilmiah pendukung, sehingga *review* artikel ini ditulis untuk mengetahui dan mengkaji potensi suplementasi spirulina (*Arthrospira* sp.) sebagai obat herbal agen kardioprotektif.

2. METODE

Artikel ini disusun dalam bentuk *literature review* atau kajian pustaka ilmiah menggunakan pustaka primer baik artikel-artikel nasional maupun internasional yang didapatkan melalui penelusuran secara *online* pada *database* PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Proses pencarian melalui *database* tersebut, digunakan kombinasi kata kunci, seperti "Spirulina", "*supplementation*", "*cardioprotective*", dan "*cardio*". Kriteria artikel yang digunakan adalah artikel yang diterbitkan dalam rentang waktu 5 tahun terakhir (2020-2024) dan mencakup penelitian yang berkaitan dengan efek kardioprotektif dari Spirulina terhadap subjek manusia dan hewan uji. Artikel dipilih dengan meninjau judul, abstrak, dan hasil artikel yang membahas potensi efek kardioprotektif dari suplementasi Spirulina.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Spirulina

Spirulina (*Arthrospira* sp.) merupakan salah satu mikroalga yang keberadaannya dapat ditemukan di berbagai tipe lingkungan, seperti di perairan laut, tawar, dan payau. Spirulina merupakan jenis alga biru-hijau atau *cyanobacteria* yang berfilamen. Spirulina diketahui memiliki kandungan protein yang tinggi sebesar 70% sehingga digunakan sebagai sumber protein. Spirulina diketahui memiliki kandungan mineral, vitamin B12, dan pro-vitamin A (β -karoten). Selain itu, spirulina juga memiliki banyak kandungan yang kaya manfaat bagi kehidupan manusia, seperti asam fenolat, asam γ -linolenat, dan tokoferol (Kamaludin & Holik, 2022). Spirulina dikenal sebagai senyawa yang memiliki peran terapeutik pada pengobatan penyakit kardiovaskular (CVD), kolesterol tinggi, gula darah tinggi, obesitas, tekanan darah tinggi, tumor, dan penyakit inflamasi (AlFadhly *et al.*, 2022).

3.2. Suplemen Spirulina

Spirulina telah lama dikenal sebagai suplemen makanan *nutraceutical* karena kandungan proteinnya yang tinggi dan kandungan senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas antioksidan yang kuat (Calella *et al.*, 2022). Saat ini Spirulina dikomersialkan dengan Spirulina eksogen dalam berbagai bentuk, seperti bubuk kering, kapsul, dan tablet, dengan dosis harian standar dan yang direkomendasikan, termasuk yang ditetapkan oleh produsen, adalah 0,25 g hingga 5 g. Minat pasar terhadap Spirulina saat ini semakin meningkat, bahkan produksi tahunannya mencapai sekitar 10.000 ton dan sebagian besar diproduksi di Tiongkok. Hal tersebut dikarenakan kandungan protein yang dimiliki Spirulina lebih tinggi dibandingkan sumber protein nabati atau hewani yang umum digunakan, seperti kacang kedelai (35%), kacang tanah (25%), sereal (8–14%), daging dan ikan (15–25%), telur (12%), susu bubuk (35%) dan susu murni (3%) (Fernandes *et al.*, 2023).

Spirulina juga dikenal sebagai obat alami dan digunakan dalam pembuatan makanan fungsional dan suplemen gizi di seluruh dunia karena kualitas nutrisi yang dimiliki sangat baik. Food and Drug Administration (FDA) telah mengakui Spirulina sebagai salah satu makanan ideal bagi manusia dan menyebutnya "makanan super" karena kandungan yang dimilikinya, yakni beta(β)-karoten, vitamin B12, zat besi, elemen jejak, dan asam gamma(γ)-linolenat esensial yang sangat langka (AlFadhly *et al.*, 2022).

3.3. Temuan Potensi Suplemen Spirulina sebagai Agen Kardioprotektif

Berdasarkan pencarian melalui PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar, dan menerapkan kriteria inklusi, ditemukan sebanyak 2 penelitian RCT (*Randomized Clinical Trial*), 5 penelitian dengan desain eksperimen *in vivo* dengan hewan uji, dan 1 penelitian dengan desain eksperimen *in vitro*. Hasil kajian dari seluruh artikel terpilih dalam studi ini ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil Penelusuran Pustaka tentang Potensi Suplemen Spirulina sebagai Agen Kardioprotektif

Jenis Penelitian	Penulis	Perlakuan	Hasil
RCT	Supriya <i>et al.</i> , 2023	Peserta dibagi ke dalam 4 kelompok dengan masing-masing berisi 16 peserta. Kelompok kontrol (CG)	Terjadi peningkatan konsentrasi HDL (<i>High-density lipoprotein</i>), penurunan LDL (<i>Low-density</i>

Jenis Penelitian	Penulis	Perlakuan	Hasil
		diberikan intervensi berupa placebo, kelompok pelatihan (TG) diberikan intervensi placebo dan pelatihan fisik, kelompok suplemen (SG) diberikan suplemen spirulina dengan dosis 3 g, dan kelompok pelatihan dan suplemen (TSG) diberikan intervensi suplemen spirulina dengan dosis 3 g dan pelatihan fisik	<i>lipoprotein</i>), TC (<i>Total Cholesterol</i>), dan TGL (<i>Triglyceride</i>) yang signifikan pada kelompok SG, TG, dan TSG.
RCT	Lympaki <i>et al.</i> , 2022	Penelitian dilakukan dengan 2 uji klinis randomisasi. Uji klinis pertama dilakukan dengan memberikan peserta intervensi berupa konsumsi kue kering dengan dan tanpa penambahan spirulina. Uji klinis kedua dilakukan dengan memberikan peserta intervensi berupa pemberian spirulina dengan berbagai macam dosis, yakni sebesar 4 g, 6 g, dan 8 g.	Uji klinis pertama menunjukkan bahwa terjadi penurunan glukosa darah jika dibandingkan dengan kontrol, tetapi tidak ada perbedaan yang diamati dalam parameter tekanan darah subjek. Uji klinis kedua terjadi penurunan konsentrasi glukosa darah lebih rendah dan terjadi perubahan yang signifikan terhadap tekanan darah sistolik pada pemberian dosis 8 g spirulina.
<i>In Vivo</i>	Shaman <i>et al.</i> , 2024	Penelitian menggunakan 48 tikus albino jantan dewasa dari <i>strain Sprague-Dawley</i> yang dibagi menjadi delapan kelompok. Kelompok 1 adalah kelompok kontrol negatif dan diberi garam secara teratur. Kelompok 2 diberi aloksan untuk menginduksi diabetes. Spirulina diberikan kepada kelompok 3, 4, dan 5 dengan dosis masing-masing 100, 200, dan 300 mg/kg berat badan, setelah induksi diabetes.	Kelompok yang diberikan Spirulina menunjukkan kadar insulin, HDL, dan fosfolipid yang jauh lebih tinggi dan kadar glukosa darah, kolesterol, VLDL (<i>Very Low Density Lipoprotein</i>), LDL, dan trigliserida yang secara signifikan lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Jenis Penelitian	Penulis	Perlakuan	Hasil
		Demikian pula, kelompok 6, 7, dan 8 menerima dosis masing-masing 100, 200, dan 300 mg/kg berat badan <i>Chlorella</i> .	
<i>In Vivo</i>	Albtoosh <i>et al.</i> , 2022	30 ekor tikus albino jantan dewasa dibagi secara acak menjadi tiga kelompok yang masing-masing terdiri dari 10 ekor. Kelompok I (kontrol) dibagi menjadi dua sub kelompok dengan kelompok Ia menerima diet normal dan kelompok Ib diberikan <i>Spirulina platensis</i> dengan dosis 200 mg/kgBB per hari selama 4 minggu, Kelompok II diberikan natrium arsenit (dosis 10 mg/kg berat badan/hari/oral gavage) selama 4 minggu, dan Kelompok III diberikan <i>Spirulina platensis</i> dengan dosis 200 mg/kg per hari melalui oral <i>gavage</i> bersamaan dengan natrium arsenit 10 mg/kg, oral <i>gavage</i>) selama 4 minggu.	Pada kelompok III terjadi penurunan aktivitas <i>Creatinine Kinase – Myocardial Band</i> (CKMB) dan troponin hampir ke tingkat semula.
<i>In Vivo</i>	Cacciola <i>et al.</i> , 2024	40 ekor tikus wistar jantan dewasa dibagi ke dalam 5 kelompok. Kelompok I (kontrol) diberikan pakan standar, kelompok II diberikan pakan standar dan perlakuan biomassa <i>strain</i> spirulina, kelompok III diberikan pakan tinggi lemak, kelompok IV diberikan pakan tinggi lemak dan biomassa <i>strain</i> spirulina (upaya preventif), dan kelompok V	Pemberian spirulina sebelum dan sesudah perkembangan hiperlipidemia secara signifikan mengurangi peningkatan TC dan LDL-C yang disebabkan oleh pemberian pakan tinggi lemak. Efek kuratif spirulina pada kadar LDL-C secara signifikan lebih nyata dibandingkan efek pencegahannya.

Jenis Penelitian	Penulis	Perlakuan	Hasil
		diberikan pakan tinggi lemak dan setelah berkembangnya hiperlipidemia pada minggu kelima, diobati dengan biomassa <i>strain</i> spirulina. Spirulina diberikan setiap hari (kelompok II, IV dan V) melalui oral <i>gavage</i> dengan dosis 650 mg/kg (disuspensikan dalam 1 mL air) selama masa percobaan 5 minggu (protokol kuratif) atau 10 minggu (protokol preventif).	
<i>In Vivo</i>	Elmorsi <i>et al.</i> , 2023	Tikus <i>Sprague Dawley</i> dewasa dibagi menjadi lima kelompok, antara lain kelompok kontrol normal, kelompok yang mendapat doxorubicin (DOX) saja, kelompok yang mendapatkan doxorubicin dan topiramate (TPM), kelompok yang mendapatkan doxorubicin dan spirulina (SP), dan kelompok yang mendapatkan doxorubicin dengan kombinasi topiramate dan spirulina.	Terjadi penurunan yang signifikan dalam Serum CK-MB, LDH, dan NT-proBNP sebagai serum <i>biomarker</i> jantung dan penurunan kadar MDA yang signifikan pada kelompok yang diobati dengan TPM, kelompok yang diobati dengan SP, dan kelompok kombinasi bila dibandingkan dengan kelompok DOX yang tidak diobati.
<i>In Vivo</i>	Seyidoglu <i>et al.</i> , 2021	Tiga puluh enam tikus jantan dewasa dipisahkan menjadi empat kelompok: kontrol (C), stres (S), <i>S. platensis</i> (Sp), dan <i>S. platensis</i> + stres (SpS). Tikus dalam kelompok Sp dan SpS diberi makan 1.500 mg/kg bb/ hari <i>S. platensis</i> selama 28 hari. Semua tikus dipaparkan pada kondisi fase cahaya yang lama (18 jam terang: 6 jam gelap) selama	Pemberian makanan dengan <i>S. platensis</i> secara signifikan mengurangi perubahan pada konsentrasi kortikosteron dengan 19% lebih rendah pada kelompok SpS dibandingkan dengan kelompok S. Selain itu, didapatkan hasil bahwa tikus yang diberi suplemen <i>S. platensis</i> menunjukkan peningkatan yang luar biasa

Jenis Penelitian	Penulis	Perlakuan	Hasil
		14 hari. Kelompok SpS dan S dipaparkan pada stres dengan cara diisolasi dan berada di lingkungan yang padat.	pada kadar TAC (<i>Total antioxidant capacity</i>) dibandingkan dengan tikus yang diinduksi stres yang hanya diberi diet basal.
<i>In Vitro</i>	Koukoura ki <i>et al.</i> , 2020	Bubuk Spirulina dikeringkan untuk memisahkan fikosianin mentah, <i>phycocyanobilin</i> (PCB), dan ekstrak polisakarida (PS). Pengujian biologis dilakukan pada trombosit kelinci yang dicuci (WRP) yang diinduksi trombin.	Ekstrak total protein, fikosianin, PCB dan PS yang berasal dari <i>Spirulina</i> sp., serta ekstrak lipid total yang berasal dari <i>Spirulina</i> (<i>A. maxima</i>) kultur, menunjukkan efek penghambatan yang kuat terhadap PAF (<i>platelet-activating factor</i>) dan trombin dalam WRP. PCB yang dimurnikan menunjukkan efek penghambatan terkuat terhadap PAF dan agregasi WRP yang diinduksi trombin bila dibandingkan dengan ekstrak protein total dan fikosianin yang dimurnikan sebagian.

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Sudah banyak ditemukan penelitian yang memperkirakan terjadinya peningkatan angka kejadian penyakit kardiovaskular di tahun-tahun berikutnya. Penyebab dari penyakit kardiovaskular ini dapat oleh faktor genetik dan faktor risiko dari luar. Faktor risiko dari luar yang dimaksud, yakni disebabkan oleh hipertensi, dislipidemia, sindrom metabolik, diabetes, obesitas, merokok, alkohol, pola makan, dan gaya hidup yang tidak banyak bergerak (Sánchez-Gloria *et al.*, 2022). Strategi terapi non farmakologis untuk mengurangi faktor risiko adalah dengan melakukan perubahan gaya hidup dan pengobatan fungsional proaktif. Salah satunya adalah penggunaan spirulina atau *Arthrospira* sp. sebagai suplemen herbal. Banyak ditemukan studi praklinis dan klinis yang telah melaporkan bahwa suplemen spirulina memberikan unsur dan mikronutrien dengan sifat kardioprotektif. Berdasarkan penelusuran yang dilakukan, didapatkan hasil pada tabel 1., bahwa *Arthrospira* sp. memiliki berbagai efek kardioprotektif, baik dalam bentuk sediaan mentah maupun suplementasi. Aktivitas yang dimiliki *Arthrospira* sp. yang dapat digunakan sebagai agen kardioprotektif meliputi penurunan konsentrasi lipid dan kolesterol, penurunan gula darah, penurunan efek kardiotosisitas, antioksidan, antitrombotik, antiinflamasi, dan antihipertensi.

Aktivitas yang dominan ditemukan adalah sebagai penurunan konsentrasi lipid dan kolesterol. Pembuktian terkait dengan aktivitas penurunan konsentrasi lipid dan kolesterol dari

Arthrospira sp. telah dilakukan oleh Supriya *et al.*, (2023) melalui penelitian *randomized clinical trial* (RCT). Penelitian tersebut dilakukan untuk menguji dampak dari latihan intensitas tinggi selama 12 minggu yang dikombinasikan dengan suplementasi Spirulina terhadap konsentrasi adipokin dan profil lipid pada individu pria dengan obesitas. Penelitian tersebut menyertakan 64 peserta yang dibagi ke dalam 4 kelompok dengan masing-masing berisi 16 peserta. Kelompok kontrol (CG) diberikan intervensi berupa placebo, kelompok pelatihan (TG) diberikan intervensi placebo dan pelatihan fisik, kelompok suplemen (SG) diberikan suplemen spirulina dengan dosis 3 g, dan kelompok pelatihan dan suplemen (TSG) diberikan intervensi suplemen spirulina dengan dosis 3 g dan pelatihan fisik. Hasil yang didapatkan adalah terjadinya peningkatan konsentrasi HDL (*High-density lipoprotein*) dan penurunan LDL (*Low-density lipoprotein*), TC (*Total Cholesterol*), dan TGL (*Triglyceride*) yang signifikan pada kelompok SG, TG, dan TSG jika dibandingkan dengan *baseline*. Kemudian pada nilai IL-8, IL-6, MCP-1, Semaphorin3c, dan CRP yang merupakan indikator untuk mengetahui adanya peningkatan adipokin dan sitokin yang bersirkulasi terkait obesitas mengalami penurunan yang signifikan pada kelompok SG, TG, dan TSG jika dibandingkan dengan *baseline* (Supriya *et al.*, 2023).

Riset dari Supriya *et al.* (2023) juga didukung oleh riset lainnya, yakni riset *in vivo* yang dilakukan oleh Cacciola *et al.* (2024) yang bertujuan untuk mengevaluasi efek spirulina yang diberikan sebelum dan sesudah induksi hiperkolesterolemia pada tikus dewasa dengan diet tinggi lemak, untuk membandingkan efek pencegahan dan kuratif. Penelitian tersebut menyertakan 40 ekor tikus wistar jantan dewasa yang dibagi ke dalam 5 kelompok. Kelompok I (kontrol) diberikan pakan standar, kelompok II diberikan pakan standar dan perlakuan biomassa *strain* spirulina, kelompok III diberikan pakan tinggi lemak, kelompok IV diberikan pakan tinggi lemak dan biomassa *strain* spirulina (upaya preventif), dan kelompok V diberikan pakan tinggi lemak dan setelah berkembangnya hiperlipidemia pada minggu kelima, diobati dengan biomassa *strain* spirulina. Spirulina diberikan setiap hari (kelompok II, IV dan V) melalui oral *gavage* dengan dosis 650 mg/kg (disuspensikan dalam 1 mL air) selama masa percobaan 5 minggu (protokol kuratif) atau 10 minggu (protokol preventif). Hasil yang didapatkan adalah pemberian spirulina sebelum dan sesudah perkembangan hiperlipidemia secara signifikan mengurangi peningkatan TC dan LDL-C yang disebabkan oleh pemberian pakan tinggi lemak. Kemudian pada penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa efek kuratif spirulina pada kadar LDL-C secara signifikan lebih nyata dibandingkan efek pencegahannya. Selain itu, spirulina yang diberikan pada hewan sehat tidak berpengaruh signifikan terhadap kadar lipid. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa efek antihiperlipidemia spirulina lebih terasa ketika ditambahkan ke dalam makanan ketika sudah mengalami hiperlipidemia (Cacciola *et al.*, 2024).

Selain itu, ditemukan pula penelitian *in vivo* lainnya yang dilakukan oleh Shaman *et al.*, (2024) yang bertujuan untuk mengetahui efek hipoglikemik dan penurunan lipid dari *Spirulina platensis* dan *Chlorella*, baik tunggal maupun dalam kombinasi, pada parameter anti-inflamasi dan biokimia darah pada tikus dengan diabetes melitus. Penelitian tersebut menyertakan 48 tikus albino jantan dewasa dari *strain Sprague-Dawley* yang dibagi menjadi delapan kelompok. Kelompok 1 adalah kelompok kontrol negatif dan diberi garam secara teratur. Kelompok 2 diberi aloksan untuk menginduksi diabetes. Spirulina diberikan kepada kelompok 3, 4, dan 5 dengan dosis masing-masing 100, 200, dan 300 mg/kg berat badan, setelah induksi diabetes.

Demikian pula, kelompok 6, 7, dan 8 menerima dosis masing-masing 100, 200, dan 300 mg/kg berat badan *Chlorella*. Hasil yang didapatkan adalah khususnya pada kelompok yang diberi perlakuan *Spirulina* menunjukkan kadar insulin, HDL, dan fosfolipid yang jauh lebih tinggi dan kadar glukosa darah, kolesterol, VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), LDL, dan trigliserida yang secara signifikan lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. Semakin tinggi dosis yang diberikan, maka semakin baik efek yang diberikan pada hasil yang ditemukan (Shaman *et al.*, 2024).

Berdasarkan hasil yang didapatkan dari ketiga riset yang membuktikan aktivitas penurunan konsentrasi lipid dan kolesterol dari *Arthrospira* sp. dapat diinterpretasikan bahwa pemberian *Spirulina* baik sebagai suplementasi ataupun tidak, dapat meningkatkan profil lipid darah, meskipun pada riset yang dilakukan Supriya *et al.* (2023), apabila suplemen *Spirulina* diberikan sendiri tanpa latihan fisik memiliki pengaruh yang kecil pada faktor kardiometabolik. Riset yang dilakukan Cacciola *et al.* (2024) juga didapatkan hasil serupa bahwa pemberian *Spirulina* lebih efektif sebagai anti hiperlipidemia ketika subjek yang diteliti sudah mengalami hiperlipidemia. Riset yang dilakukan Shaman *et al.*, (2024) juga didapatkan hasil serupa bahwa pemberian *Spirulina* dapat meningkatkan kadar HDL dan fosfolipid, serta dapat menurunkan kolesterol, VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), LDL, dan trigliserida. *Spirulina* dengan dosis 300 mg menunjukkan hasil yang lebih baik jika dibandingkan dengan dosis lainnya. Efek hipolipidemia dari *Spirulina* ini akan berhubungan dengan efek hipokolesterolemia dari *Spirulina* yang mungkin disebabkan oleh konsentrasi asam g-linolenat (GLA) yang dimiliki oleh *Spirulina* yang dapat mengurangi akumulasi lipid hati. Selain itu, *phycocyanin* kemungkinan berperan dalam meningkatkan profil lipid karena *phycocyanin* telah terbukti mengurangi penyerapan kolesterol usus dan meningkatkan *lipoprotein lipase* (LPL) yang terlibat dalam hidrolisis LDL dan selanjutnya mengurangi kadar LDL (Supriya *et al.*, 2023).

Aktivitas lainnya yang berkaitan dengan efek kardioprotektif yang ditemukan adalah sebagai penurun gula darah dan antihipertensi. Pembuktian terkait dengan aktivitas penurunan gula darah dan antihipertensi dari *Arthrospira* sp. telah dilakukan oleh Lympaki *et al.* 2022 melalui penelitian *randomized clinical trial* (RCT). Penelitian tersebut dilakukan untuk mengevaluasi efek jangka pendek konsumsi spirulina dari makanan terhadap respons glikemik postprandial, tekanan darah, dan nafsu makan subyektif, pada orang dewasa yang sehat secara metabolik. Penelitian dilakukan dengan 2 uji klinis randomisasi. Uji klinis pertama dilakukan dengan memberikan peserta intervensi berupa konsumsi kue kering dengan dan tanpa penambahan spirulina. Uji klinis kedua dilakukan dengan memberikan peserta intervensi berupa pemberian spirulina dengan berbagai macam dosis, yakni sebesar 4 g, 6 g, dan 8 g. Hasil yang didapatkan adalah pada uji klinis pertama menunjukkan bahwa terjadi penurunan glukosa darah jika dibandingkan dengan makanan referensi D-glukosa, tetapi tidak ada perbedaan yang diamati dalam parameter tekanan darah subjek. Uji klinis kedua terjadi penurunan konsentrasi konsentrasi glukosa *postprandial* secara signifikan pada 90 hingga 120 menit setelah konsumsi dan terjadi perubahan yang signifikan terhadap tekanan darah sistolik sebesar 4,2 mmHg atau sekitar 4% pada setelah konsumsi minuman 120 menit pada pemberian dosis 8 g spirulina. Hiperglikemia dan hipertensi merupakan faktor risiko utama berkembangnya penyakit kardiovaskular (CVD) pada manusia. Penurun glukosa darah dari penambahan spirulina kedalam makanan telah dilaporkan efektif jika dibandingkan dengan referensi makanan D-glukosa. Pada riset juga didapatkan hasil uji kedua, yakni dosis konsumsi

8 g spirulina sebagai minuman menurunkan respons glikemik postprandial secara signifikan lebih akut, dibandingkan dengan dosis lainnya, 2,5 g dalam kue, 4 g sebagai minuman, dan 6 g sebagai minuman. Parameter antihipertensi pada riset ditemukan hasil bahwa dosis 8 g spirulina sebagai minuman yang menurunkan SBP (*Systolic Blood Pressure*) secara signifikan, namun tidak DBP (*Diastolic Blood Pressure*), secara akut dalam 120 menit konsumsi minuman. Sehingga, hasil riset menunjukkan bahwa spirulina menyebabkan perbaikan respon glikemik dan SBP yang dapat digunakan sebagai alternatif makanan sehat untuk kontrol glikemik dan hipertensi (Lympaki *et al.*, 2022). Hasil riset mengenai penurunan glukosa darah juga ditemukan pada riset Shaman *et al.*, (2024), yakni pemberian spirulina menunjukkan dapat meningkatkan kadar insulin dan menurunkan nilai glukosa darah pada tikus yang diinduksi diabetes dengan aloksan. Diabetes yang disebabkan oleh aloksan merupakan diabetes yang bergantung dengan insulin. Mekanisme kerja aloksan dalam menginduksi diabetes adalah dengan aloksan yang diserap cepat oleh sel beta pankreas sehingga terjadi pelepasan insulin sebentar sebelum dihambat dan menyebabkan kadar glukosa yang tinggi. Berdasarkan hasil yang diperoleh, dapat dikatakan bahwa Spirulina memiliki efek hipoglikemik dan berpotensi meningkatkan sensitivitas insulin atau meningkatkan produksi insulin (Shaman *et al.*, 2024).

Aktivitas lainnya yang berkaitan dengan efek kardioprotektif yang ditemukan adalah sebagai penurunan efek kardiotositas. Pembuktian terkait dengan aktivitas penurunan efek kardiotositas dari *Arthrospira* sp. telah dilakukan oleh Albtoosh *et al.* 2022 melalui penelitian secara *in vivo*. Penelitian tersebut dilakukan untuk mengevaluasi dampak Spirulina terhadap kardiotositas yang diinduksi arsenik pada tikus albino jantan muda. Penelitian dilakukan dengan menyertakan 30 ekor tikus albino jantan dewasa yang dibagi secara acak menjadi tiga kelompok yang masing-masing terdiri dari 10 ekor. Kelompok I (kontrol) dibagi menjadi dua sub kelompok dengan kelompok Ia menerima diet normal dan kelompok Ib diberikan *Spirulina platensis* dengan dosis 200 mg/kgBB per hari selama 4 minggu, Kelompok II diberikan natrium arsenit (dosis 10 mg/kg berat badan/hari/oral *gavage*) selama 4 minggu, dan Kelompok III diberikan *Spirulina platensis* dengan dosis 200 mg/kg per hari melalui oral *gavage* bersamaan dengan natrium arsenit 10 mg/kg, oral *gavage*) selama 4 minggu. Hasil yang didapatkan adalah pada kelompok III terjadi penurunan aktivitas CKMB dan troponin hampir ke tingkat awal apabila dibandingkan dengan kelompok II (intoksikasi arsenik). Arsenik adalah racun kardiovaskular berbahaya yang terkait dengan banyak biomarker penyakit kardiovaskular. Pada penelitian tersebut digunakan natrium arsenit yang dapat menyebabkan aktivitas kreatin kinase (CKMB) dan troponin meningkat, yang menandakan adanya gangguan fungsi kardiomyosit. *Creatine Kinase Myocardial Band* atau CKMB adalah salah satu dari isoenzim kreatin kinase yang sebagian besar terdapat di otot jantung dan berkontribusi sekitar 25–46% dari total aktivitas CK di miokardium, dengan jumlah kecil ditemukan di otot rangka. Tingkat CKMB dalam serum yang tinggi digunakan sebagai respons terhadap kerusakan jaringan kardiogenik atau nonkardiogenik, dengan pelepasan sejumlah besar enzim otot ke dalam aliran darah (Li *et al.*, 2023). Sedangkan, troponin adalah protein yang mengatur kontraksi otot. Kadar troponin yang tinggi dalam darah menandakan terjadinya cedera jantung dan biasanya digunakan untuk mendiagnosis sindrom koroner akut (Potter *et al.*, 2022). Berdasarkan hasil yang didapatkan dari penelitian, yakni penurunan aktivitas CKMB dan troponin pada kelompok yang diberikan Spirulina membuktikan bahwa pemberian Spirulina

melindungi integritas miosit jantung setelah terpapar arsenik, sehingga menurunkan CKMB dan pelepasan troponin, serta memfasilitasi penghabisan arsenik (Albtoosh *et al.*, 2022).

Aktivitas Spirulina sebagai penurun efek kardiotoxik juga ditemukan dalam riset *in vivo* yang dilakukan oleh Elmorsi *et al.*, 2023 yang bertujuan untuk menyelidiki potensi efek antiinflamasi, antiapoptosis, dan antioksidan dari topiramate (TPM), baik sendiri atau dalam kombinasi dengan Spirulina, pada kardiotoxik yang diinduksi *Doxorubicin* (DOX) pada tikus. Penelitian tersebut menyertakan Tikus *Sprague Dawley* dewasa yang dibagi menjadi lima kelompok, antara lain kelompok kontrol normal, kelompok yang mendapat *doxorubicin* (DOX) saja, kelompok yang mendapatkan *doxorubicin* dan topiramate (TPM), kelompok yang mendapatkan *doxorubicin* dan spirulina (SP), dan kelompok yang mendapatkan *doxorubicin* dengan kombinasi topiramate dan spirulina. Hasil yang didapatkan pada penelitian tersebut yang berkaitan dengan kardiotoxik adalah terjadinya penurunan yang signifikan dalam Serum CKMB, laktat dehidrogenase (LDH), dan *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP) sebagai serum biomarker jantung, penurunan kadar *malondialdehyde* (MDA), dan peningkatan *glutathione* (GSH) yang signifikan pada kelompok yang diobati dengan TPM, kelompok yang diobati dengan SP, dan kelompok kombinasi bila dibandingkan dengan kelompok DOX yang tidak diobati. LDH merupakan salah satu penanda penting untuk menilai cedera kardiomyosit dan NT-proBNP adalah salah satu penanda yang dilepaskan dari ventrikel jantung sebagai respons terhadap ekspansi volume dan tekanan yang berlebihan. Selain itu, berdasarkan hasil yang didapatkan dalam menurunkan MDA dan meningkatkan kadar GSH, dapat dibuktikan bahwa Spirulina juga memiliki aktivitas antioksidan. *Malondialdehyde* atau MDA merupakan senyawa yang berasal dari peroksidasi asam lemak tak jenuh ganda yang digunakan sebagai biomarker untuk mengukur stres oksidatif. Sedangkan, GSH merupakan antioksidan yang diproduksi alami oleh tubuh yang dapat melindungi terhadap stres oksidatif dan radikal bebas (Handayani *et al.*, 2021).

Aktivitas antioksidan Spirulina juga ditemukan dalam riset *in vivo* yang dilakukan oleh Seyidoglu *et al.*, 2021 yang bertujuan untuk mengevaluasi efek antioksidan suplemen Spirulina platensis (*Arthrospira platensis*) dalam model tikus yang diinduksi stres. Penelitian tersebut menyertakan tiga puluh enam tikus jantan dewasa yang dibagi menjadi empat kelompok: kontrol (C), stres (S), *S. platensis* (Sp), dan *S. platensis* + stres (SpS). Tikus dalam kelompok Sp dan SpS diberi makan 1.500 mg/kg bb/ hari *S. platensis* selama 28 hari. Semua tikus dipaparkan pada kondisi fase cahaya yang lama (18 jam terang: 6 jam gelap) selama 14 hari. Kelompok SpS dan S dipaparkan pada stres dengan cara diisolasi dan berada di lingkungan yang padat. Hasil yang didapatkan pada penelitian tersebut adalah penurunan konsentrasi kortikosteron dengan 19% lebih rendah pada kelompok SpS dibandingkan dengan kelompok S. Selain itu, didapatkan hasil bahwa tikus yang diberi suplemen *S. platensis* menunjukkan peningkatan pada kadar TAC (*Total antioxidant capacity*) dibandingkan dengan tikus yang diinduksi stres yang hanya diberi diet basal. Kadar kortikosteron serum yang tinggi mengindikasikan tikus mengalami stress dan setelah pemberian *S. Platensis* terbukti bahwa terjadi penurunan kortikosteron. Peningkatan kadar TAC juga diamati pada penelitian tersebut yang berkorelasi dengan efek perlindungan dari stress oksidatif. Efek perlindungan *S. Platensis* terhadap stres oksidatif sebagian besar disebabkan oleh tingginya kandungan fikosianin (Seyidoglu *et al.*, 2021).

Aktivitas lainnya yang berkaitan dengan efek kardioprotektif yang ditemukan adalah aktivitas antitrombotik. Pembuktian terkait dengan aktivitas antitrombotik dari *Arthrospira* sp. telah dilakukan oleh Koukouraki *et al.*, 2020 melalui penelitian secara *in vitro*. Penelitian tersebut dilakukan untuk mengetahui sifat antitrombotik senyawa yang diekstrak dari spirulina yang dinilai dalam trombosit kelinci yang dicuci (WRP) yang diaktifkan oleh PAF (*platelet-activating factor*) dan trombin. Hasil yang didapatkan dari penelitian ini adalah terjadi penghambatan agregasi trombosit yang kuat terhadap PAF dan trombin pada ekstrak total protein, fikosianin, *phycocyanobilin* (PCB), dan ekstrak polisakarida (PS) yang berasal dari *Spirulina* sp., serta ekstrak lipid total yang berasal dari *Spirulina* (*A. maxima*) kultur. Efek penghambatan terkuat adalah pada PCB yang dimurnikan. PAF merupakan aktivitas biokimia yang dilepaskan oleh basofil aktif yang menyebabkan trombosit beragregasi. Kadar PAF yang meningkat dapat diukur sebagai respons terhadap hampir setiap jenis patologi yang melibatkan peradangan dan kerusakan/kematian sel (Travers *et al.*, 2021). Sedangkan, trombin merupakan enzim yang mampu menjalankan fungsi prokoagulan dan antikoagulan yang sangat penting dalam proses hemostatik (Troisi *et al.*, 2021). Berdasarkan hasil yang didapatkan pada penelitian tersebut, melalui penghambatan agregasi trombosit yang kuat terhadap PAF dan trombin dari *Spirulina* sp. dapat mencegah terjadinya penyakit kardiovaskular dikarenakan aktivasi dan agregasi trombosit merupakan penanda penting manifestasi inflamasi yang terlibat dalam timbulnya, perkembangan dan perkembangan beberapa penyakit kronis termasuk aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular (Koukouraki *et al.*, 2020).

4. KESIMPULAN

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Salah satu strategi dalam terapi non farmakologis untuk menurunkan faktor risiko penyakit kardiovaskular adalah dengan melakukan perubahan gaya hidup dan pengobatan fungsional proaktif yang memiliki sifat kardioprotektif. Salah satunya adalah dengan menggunakan penunjang berupa obat herbal atau suplemen herbal *Spirulina*. Berdasarkan sejumlah studi eksperimental yang sudah dikaji, diketahui bahwa *Spirulina* memiliki berbagai aktivitas yang dapat menjadikan spirulina sebagai agen kardioprotektif. *Spirulina* mampu berperan sebagai penurun konsentrasi lipid dan kolesterol, penurun gula darah, penurun efek kardiotositas, antioksidan, antitrombotik, antiinflamasi, dan antihipertensi. Oleh karena itu, penggunaan suplemen spirulina dinilai berpotensi baik sebagai agen kardioprotektif untuk pencegahan penyakit kardiovaskular. Akan tetapi, penelitian lebih lanjut diperlukan, terutama terkait aktivitas antihipertensi spirulina dalam menurunkan tekanan darah sistolik (SBP) dan diastolik (DBP), sehingga dapat digunakan sebagai pedoman dalam pencegahan hipertensi, yang merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada dosen pembimbing dan seluruh pihak yang terlibat dan memberikan dukungan dalam penulisan artikel ini sehingga penulis dapat menyelesaikan artikel dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abudalo, R., Abudalo, R., Alqudah, A., Abuqamar, A., Abdelaziz, A., Alshawabkeh, M., & Taha, L. (2022). Pharmacy practitioners' attitudes and practice towards herbal products in Jordan: Exploring their knowledge about herbal products potential interactions with cardiovascular medications. *F1000Research*, 11, 912.
- Albtoosh, A., Karawya, F., Al-Naymat, W., & Al-Qaitat, A. (2022). Potential Protective Effect of *Spirulina Platensis* on Sodium Arsenite Induced Cardiotoxicity in Male Rats. *Tissue Barriers*, 10(2).
- AlFadhly, N. K. Z., Alhelfi, N., Altemimi, A. B., Verma, D. K., Cacciola, F., & Narayanankutty, A. (2022). Trends and Technological Advancements in the Possible Food Applications of *Spirulina* and Their Health Benefits: A Review. *Molecules*, 27(17), 1–40.
- BPOM. (2023). *Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Nomor 25 Tahun 2023 tentang Kriteria dan Tata Laksana Registrasi Obat Bahan Alam*. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia.
- Cacciola, N. A., De Cicco, P., Milanović, M., Milovanović, I., Mišan, A., Kojić, D., Simeunović, J., Blagojević, D., Popović, T., Arsić, A., Pilija, V., Mandić, A., Borrelli, F., & Milić, N. (2024). Role of *Arthrospira Platensis* in Preventing and Treating High-Fat Diet-Induced Hypercholesterolemia in Adult Rats. *Nutrients*, 16(12), 1–12.
- Calella, P., Cerullo, G., Di Dio, M., Liguori, F., Di Onofrio, V., Gallè, F., & Liguori, G. (2022). Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory effects of spirulina in exercise and sport: A systematic review. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1–13.
- Cordiano, R., Di Gioacchino, M., Mangifesta, R., Panzera, C., Gangemi, S., & Minciullo, P. L. (2023). Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update. *Molecules*, 28(16), 1–22.
- Elmorsi, R. M., Kabel, A. M., El Saadany, A. A., & Abou El-Seoud, S. H. (2023). The protective effects of topiramate and spirulina against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 42, 1–13.
- Fernandes, R., Campos, J., Serra, M., Fidalgo, J., Almeida, H., Casas, A., Toubarro, D., & Barros, A. I. R. N. A. (2023). Exploring the Benefits of Phycocyanin: From *Spirulina* Cultivation to Its Widespread Applications. *Pharmaceuticals*, 16(4), 1–34.
- Figueiro, M. G., & Pedler, D. (2023). Cardiovascular disease and lifestyle choices: Spotlight on circadian rhythms and sleep. In *Progress in Cardiovascular Diseases*, 77, 70–77.
- Gao, J., & Hou, T. (2023). Cardiovascular disease treatment using traditional Chinese medicine: Mitochondria as the Achilles' heel. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 164, 1–12.
- Handayani, N., Permatasari, N., Sujuti, H., & Rudijanto, A. (2021). The role of reduced glutathione on oxidative stress, reticulum endoplasmic stress and glycation in human lens epithelial cell culture. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*, 9(2), 175–181.
- Kamaludin, A. M. R., & Holik, H. A. (2022). Artikel Ulasan: Kandungan Senyawa Kimia dan Aktivitas Farmakologi *Spirulina* sp. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 2(2), 59–66.

- Koukouraki, P., Tsoupras, A., Sotiroidis, G., Demopoulos, C. A., & Sotiroidis, T. G. (2020). Antithrombotic properties of Spirulina extracts against platelet-activating factor and thrombin. *Food Bioscience*, 37(January 2019), 100686.
- Li, Y., Chen, Y., Shao, B., Liu, J., Hu, R., Zhao, F., Cui, X., Zhao, X., & Wang, Y. (2023). Evaluation of creatine kinase (CK)-MB to total CK ratio as a diagnostic biomarker for primary tumors and metastasis screening. *Practical Laboratory Medicine*, 37, 1–10.
- Lympaki, F., Giannoglou, M., Magriplis, E., Bothou, D. L., Andreou, V., Dimitriadis, G. D., Markou, G., Zampelas, A., Theodorou, G., Katsaros, G., & Papakonstantinou, E. (2022). Short-Term Effects of Spirulina Consumption on Glycemic Responses and Blood Pressure in Healthy Young Adults: Results from Two Randomized Clinical Trials. *Metabolites*, 12(12), 1–18.
- Nyulas, K. I., Simon-Szabó, Z., Pál, S., Fodor, M. A., Dénes, L., Cseh, M. J., Barabás-Hajdu, E., Csipor, B., Szakács, J., Preg, Z., Germán-Salló, M., & Nemes-Nagy, E. (2024). Cardiovascular Effects of Herbal Products and Their Interaction with Antihypertensive Drugs—Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(12), 1–25.
- Potter, J. M., Hickman, P. E., & Cullen, L. (2022). Troponins in myocardial infarction and injury. *Australian Prescriber*, 45(2), 53–57.
- Riskesdas. (2018). *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Sánchez-Gloria, J. L., Arellano-Buendía, A. S., Juárez-Rojas, J. G., García-Arroyo, F. E., Argüello-García, R., Sánchez-Muñoz, F., Sánchez-Lozada, L. G., & Osorio-Alonso, H. (2022). Cellular Mechanisms Underlying the Cardioprotective Role of Allicin on Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 1–21.
- Seyidoglu, N., Köseli, E., Gurbanli, R., & Aydin, C. (2021). The preventive role of Spirulina platensis (*Arthrospira platensis*) in immune and oxidative insults in a stress-induced rat model. *Journal of Veterinary Research (Poland)*, 65(2), 193–200.
- Shaman, A. A., Zidan, N. S., Alzahrani, S., AlBishi, L. A., Sakran, M. I., Almutairi, F. M., & Keshk, A. A. (2024). Anti-diabetic Activity of Spirulina and Chlorella in In vivo Experimental Rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 17(2), 903–913.
- Supriya, R., Delfan, M., Saeidi, A., Samaie, S. S., Al Kiyumi, M. H., Escobar, K. A., Laher, I., Heinrich, K. M., Weiss, K., Knechtle, B., & Zouhal, H. (2023). Spirulina Supplementation with High-Intensity Interval Training Decreases Adipokines Levels and Cardiovascular Risk Factors in Men with Obesity. *Nutrients*, 15(23), 1–16.
- Travers, J. B., Rohan, J. G., & Sahu, R. P. (2021). New Insights Into the Pathologic Roles of the Platelet-Activating Factor System. *Frontiers in Endocrinology*, 12(March), 1–12.
- Troisi, R., Balasco, N., Autiero, I., Vitagliano, L., & Sica, F. (2021). Exosite binding in thrombin: A global structural/dynamic overview of complexes with aptamers and other ligands. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 1–23.
- WHO. (2021). *Cardiovascular diseases (CVDs)*. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).