

## Tinjauan Pustaka

# Potensi Karotenoid Astaxanthin pada Alga sebagai Nutrasetikal Kardioprotektif

Pande Ketut Astri Utami<sup>1</sup>, Rini Noviyani<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana,  
pandeastr24@gmail.com

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

\*Penulis Korespondensi

**Abstrak**– Penyakit kardiovaskular adalah penyakit yang terjadi di daerah jantung dan pembuluh darah yang menduduki posisi penyakit dengan kematian nomor satu di dunia. WHO menyebutkan 17 juta orang lebih meninggal akibat penyakit kardiovaskular dan di Indonesia sendiri tercatat terdapat 651.481 penduduk pertahunnya. Berbagai upaya pencegahan dilakukan untuk mengurangi resiko penyakit kardiovaskular. Astaxanthin merupakan karotenoid yang banyak ditemukan pada organisme akuatik seperti alga dengan sifat antioksidan yang kuat. Astaxanthin memiliki potensi yang kuat sebagai nutrasetikal kardioprotektif. Literature review ini memiliki tujuan untuk mengevaluasi bukti ilmiah terkait efek kardioprotektif yang dimiliki astaxanthin dengan melihat mekanisme biologisnya dalam pencegahan penyakit kardiovaskular. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode studi literatur pencarian literatur berupa artikel ilmiah yang dipublikasikan pada Google Scholar, PubMed, dan ScienceDirect dengan kata kunci spesifik seperti *Astaxanthin*, *Carotenoid*, *Alga*, *Cardioprotective*, *Cardiac*. Terdapat 5 artikel ilmiah yang memenuhi kriteria inklusi untuk direview. Hasil dari studi yang dipilih menunjukkan astaxanthin yang terdapat di alga memiliki efek kardioprotektif dengan berbagai mekanisme seperti antioksidan, perlindungan mitokondria, pengurangan fibrosis dan regulasi ekspresi microRNA. Simpulan literatur review ini menunjukkan astaxanthin berpotensi besar menjadi nutrasetikal kardioprotektif dengan mekanisme kerja yang melindungi jantung dari kerusakan, maka dari ini pengembangan nutrasetikal astaxanthin pada manusia diperlukan studi lanjutan untuk mengkonfirmasi temuan ini.

**Kata Kunci**– Astaxanthin, karotenoid, alga, kardioprotektif, jantung.

## 1. PENDAHULUAN

Sistem kardiovaskular terdiri dari sistem peredaran darah yang menjaga distribusi aliran darah dari jantung ke seluruh tubuh yang dimana melibatkan pembuluh darah seperti pembuluh darah arteri, vena dan kapiler. Sistem ini terdiri dari dua bagian, yaitu sirkulasi paru-paru dan sirkulasi sistemik. Sirkulasi paru-paru merupakan sirkulasi dimana darah yang tidak beroksigen dibawa ke paru-paru untuk memperoleh oksigen kemudian dibawa menuju jantung. Sementara, sirkulasi sistemik akan membawa darah yang mengandung oksigen dari jantung menuju seluruh tubuh seperti jaringan dan sel, kemudian kembali ke jantung (Savoji *et al.*, 2019) (Mladěnka *et al.*, 2019). Penyakit kardiovaskular adalah penyakit yang terjadi di daerah jantung dan pembuluh darah yang menduduki posisi penyakit dengan kematian nomor satu di dunia (Bae *et al.*, 2021). Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO), terdapat 17 juta orang lebih meninggal akibat penyakit kardiovaskular dan di Indonesia sendiri tercatat terdapat 651.481 penduduk pertahunnya (Kim, 2021) (Kemenkes, 2021). Meningkatnya angka prevalensi penyakit kardiovaskular yang tidak hanya di Indonesia, tetapi di dunia, mendorong berbagai upaya pencegahan untuk mengurangi resiko penyakit kardiovaskular.

Penyakit kardiovaskular itu sendiri terdiri dari beberapa penyakit seperti hipertensi, gagal jantung, gagal jantung bawaan, penyakit arteri koroner, penyakit pembuluh darah perifer, etiologi rematik, dan stroke. Kerusakan yang terjadi di pembuluh darah mengakibatkan aliran darah yang terbatas sehingga mempengaruhi jantung dan sistem saraf menjadi dasar penyakit kardiovaskular. Aterosklerosis menjadi pemicu utama terjadinya penyakit kardiovaskular, dimana aterosklerosis adalah pengerasan dan penyempitan pembuluh darah pada dinding arteri akibat terbentuknya plak sehingga mengurangi pengiriman aliran darah dan oksigen ke seluruh tubuh. Plak yang terbentuk berupa *Low-Density Lipoprotein* (LDL) yang termodifikasi sehingga lebih mudah untuk menumpuk di dalam arteri yang dapat memicu peradangan sehingga membuat aterosklerosis berkembang menjadi berbagai penyakit kardiovaskular (Gracia *et al.*, 2017). Perkembangan aterosklerosis dapat dipengaruhi oleh stres oksidatif dan radikal bebas yang berperan dalam merusak sel endotel yang melapisi pembuluh darah sehingga menyebabkan peradangan dan pembentukan plak yang bisa memperburuk kondisi sistem vaskular seseorang. Ketika stres oksidatif terjadi, radikal bebas seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat menyebabkan struktur seluler rusak termasuk sel endotel. Kerusakan tersebut akan membuat peradangan dan pembentukan plak aterosklerosis di dalam pembuluh arteri. Oleh karena itu, stres oksidatif dan radikal bebas memiliki peranan yang besar dalam penyakit vaskular termasuk dalam mengurangi risiko penyakit kardiovaskular (Gracia *et al.*, 2017) (Chaudhary *et al.*, 2023).

Senyawa yang dapat membantu untuk melawan radikal bebas adalah antioksidan. Radikal bebas merupakan molekul atau atom yang bersifat tidak stabil karena elektron yang dimiliki tidak berpasangan. Hal ini membuat ketidakstabilan elektron sehingga radikal bebas bersifat reaktif dan mampu merusak sel-sel di dalam tubuh. Salah satu kerusakan yang dapat disebabkan oleh radikal bebas adalah sistem kardiovaskular. Sementara itu stres oksidatif dapat terjadi karena produksi radikal bebas dengan kemampuan tubuh untuk menetralkannya dengan antioksidan tidak seimbang. Hal ini dapat disebabkan oleh tubuh yang tidak memiliki cukup antioksidan untuk menetralkan radikal bebas. Contoh senyawa antioksidan, yaitu vitamin C, vitamin E, beta-karoten, flavonoid, karotenoid (Martemucci *et al.*, 2022). Karotenoid merupakan pigmen alami yang banyak ditemukan pada tumbuhan seperti alga. Terdapat banyak jenis karotenoid, salah satunya yang paling menonjol potensinya adalah astaxanthin. Astaxanthin merupakan karotenoid yang banyak ditemukan pada organisme akuatik seperti alga dengan sifat antioksidan yang kuat. Hal tersebut dapat membuat senyawa ini berperan sebagai agen kardioprotektif karena mampu melindungi sel endotel dari kerusakan oksidatif dan memperlambat berkembangnya aterosklerosis sehingga menurunkan resiko penyakit kardiovaskular. Terdapat beberapa studi yang melaporkan bahwa astaxanthin dapat mengurangi peradangan, menghambat oksidasi LDL, mampu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti superoksida dismutase dan katalase yang memiliki peranan dalam perlindungan seluler terhadap stres oksidatif (Hwang *et al.*, 2020).

*Literature review* ini memiliki tujuan untuk mengevaluasi bukti ilmiah terkait efek kardioprotektif yang dimiliki astaxanthin dengan melihat mekanisme biologisnya dalam pencegahan penyakit kardiovaskular. Penelitian ini sangat penting mengingat meningkatnya angka prevalensi penyakit kardiovaskular setiap tahunnya sehingga mendorong untuk menemukan solusi pencegahan. Astaxanthin memiliki potensi yang kuat sebagai nutrasetikal

kardioprotektif. Pemahaman lebih lanjut mengenai mekanisme kerja astaxanthin sebagai agen kardioprotektif perlu ditelusuri lebih lanjut.

## **2. METODE**

Penelitian ini terdiri dari menjadi empat langkah, yaitu *identification*, *screening*, *eligibility*, dan *included*. Pencarian literatur menggunakan tiga *database*, yaitu *Google Scholar*, *PubMed*, *Scencedirect*.

### **2.1. Penelusuran Literatur**

Langkah pertama, dilakukan pencarian literatur menggunakan tiga *database*, yaitu *google scholar*, *pubmed* dan *scencedirect*. Pencarian literatur ini bertujuan untuk memperoleh artikel ilmiah yang relevan terkait topik yang ingin dicari, yaitu kandungan astaxanthin dalam alga dan potensinya sebagai agen kardioprotektif. Terdapat kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur, yaitu *Astaxanthin*, *Carotenoid*, *Alga*, *Cardioprotective*, *Cardiac*.

### **2.2. Kriteria Inklusi**

Penetapan kriteria inklusi dilakukan untuk memastikan artikel yang dipilih memiliki relevansi dengan topik yang diangkat. Artikel yang dipilih ditulis dalam bahasa inggris dengan rentang tahun 10 tahun terakhir, yaitu 2020-2024. Artikel yang dipilih merupakan artikel eksperimental dan bukan merupakan sistematik review, studi observasional serta laporan kasus. Artikel harus berkaitan dengan topik dimana mengandung atau membahas mengenai astaxanthin dalam alga dan potensinya sebagai kardioprotektif.

### **2.3. Kriteria Eksklusi**

Artikel yang tidak dimasukan untuk dilakukan tinjauan sistematis adalah artikel berupa skripsi, tesis, prosiding, tinjauan artikel, tinjauan sistematik, buku, bab atau bagian dari buku. Artikel dengan judul, abstrak dan kata kunci yang tidak memenuhi kriteria inklusi serta artikel yang membahas penyakit dan potensi lain dari astaxanthin yang bukan sebagai kardioprotektif.

### **2.4. Pemilihan Artikel Tinjauan**

Pemilihan artikel tinjauan dilakukan dengan cara melakukan kompilasi, kemudian dipilah dengan menggunakan aplikasi *Mendeley Reference Manager*.

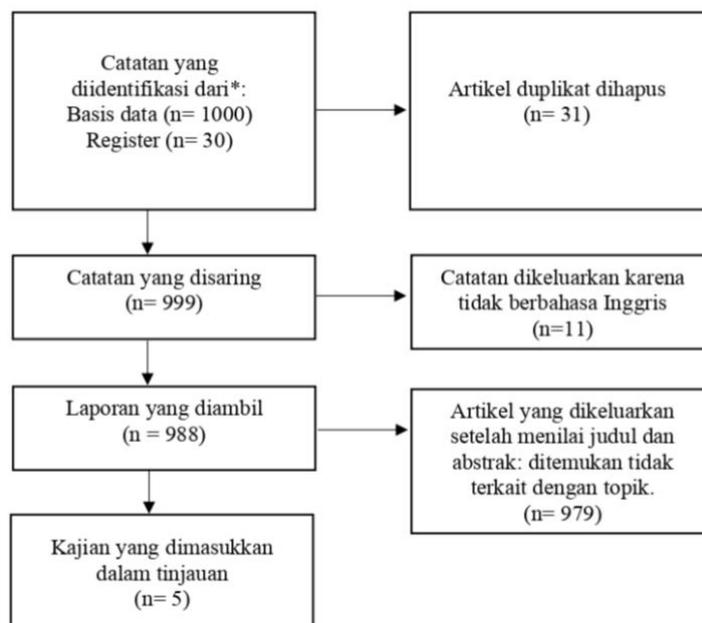
### **2.5. Review Data**

Artikel yang sudah terkumpulkan dan memenuhi kriteria inklusi, dilakukan review yang meliputi (1) Jenis Penelitian, (2) Sampel Penelitian dan (3) Mekanisme Aktivitas Kardioprotektif.

## **3. HASIL DAN PEMBAHASAN**

Studi ini mendapatkan 1030 artikel yang diperoleh dari *Google Scholar* sebanyak 1000 artikel, *PubMed* sebanyak 7 artikel dan *Scencedirect* sebanyak 23 artikel. Terdapat 31 artikel dikeluarkan karena terdeteksi duplikat sehingga menyisakan 999 artikel. Kemudian, artikel yang tidak berbahasa inggris dikeluarkan sebanyak 11 artikel sehingga menyisakan 988 artikel. Kemudian, dilakukan pengeluaran artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang

telah ditetapkan sehingga terdapat 5 artikel yang selanjutnya dilakukan tinjauan, seperti yang dapat dilihat pada gambar 1.



**Gambar 1.** Flowchart Hasil penelusuran literatur.

**Tabel 1.** Hasil Studi Mekanisme Kerja Astaxanthin sebagai Kardioprotektif.

| No | Jenis Penelitian | Dosis                                      | Sampel Penelitian   | Mekanisme Aktivitas Kardioprotektif  | Pustaka                           |
|----|------------------|--|---|--|-----------------------------------|
| 1  | <i>In Vivo</i>   | 500 mg/kg berat per hari selama tiga bulan | Tikus wistar jantan dan betina serta mencit dengan berat rata-rata sekitar 120–130 gram | <ul style="list-style-type: none"> <li>Menangkap dan menetralsir radikal bebas ROS</li> <li>Mengaktifkan enzim antioksidan endogen SOD</li> <li>Menurunkan kadar senyawa TBARS</li> </ul>  | (El-Baz <i>et al.</i> , 2022)     |
| 2  | <i>In Vivo</i>   | 150 mg/kg berat badan selama 28 hari       | Tikus jantan wistar berumur 2 bulan dengan berat 240–250 gram                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Mengurangi degenerasi dan edema</li> <li>Memulihkan fungsi mitokondria</li> <li>Melindungi kompleks rantai pernapasan</li> <li>Pengaturan produksi ROS dan integritas membran</li> <li>Penghambatan pembukaan mPTP</li> </ul> | (Krestini <i>n et al.</i> , 2020) |

| No | Jenis Penelitian                      | Dosis   | Sampel Penelitian  | Mekanisme Aktivitas Kardioprotektif   | Pustaka                         |
|----|---------------------------------------|---|--|---|---------------------------------|
| 3  | <i>In Vivo</i>                        | 150 mg/kg                                     | Enam belas tikus wistar jantan dengan berat 240–250 g (umur dua bulan)                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan Resistensi Terhadap Stres Ca<sup>2+</sup></li> <li>• Penurunan Degenerasi dan Nekrosis Otot Jantung</li> </ul>                                     | (Krestini <i>et al.</i> , 2020) |
| 4  | <i>In Vitro</i>                       | 0,312 μM, 0,625 μM, 1,25 μM, 2,5 μM, dan 5 μM | Sel kardiomyosit H9c2 tikus yang dikultur  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningkatkan aktivitas enzim antioksidan</li> <li>• Regulasi Ekspresi MicroRNA</li> <li>• Jalur Pensinyalan Nrf2/HO-1</li> <li>• Inhibisi Apoptosis</li> </ul> | (Zhang <i>et al.</i> , 2023)    |
| 5  | Penelitian Eksperimental pada manusia | 12 mg Astaxanthin per hari selama 4 minggu    | 19 individu dengan kelebihan berat badan (usia rata-rata 27,5 tahun, BMI 33,4 kg/m <sup>2</sup> , BF% 37,9%) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menangkap radikal bebas (ROS) dan mengurangi kerusakan oksidatif pada jantung</li> <li>• Mengaktifkan enzim antioksidan endogen (SOD)</li> </ul>               | (Wika <i>et al.</i> , 2023)     |

Singkatan: **ROS**: *Reactive Oxygen Species*; **SOD**: *Superoxide dismutase*; **TBARS**: *Thiobarbituric acid reactive substances*; **mPTP**: *Mitochondrial Permeability Transition Pore*; **Nrf2/HO-1**: *Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2/Heme Oxygenase-1*.

Astaxanthin (AST) merupakan salah satu karotenoid dengan potensi antioksidan yang tinggi, hal ini banyak diteliti melalui beberapa penelitian dalam berbagai model penelitian. Beberapa studi menunjukkan, AST memberikan efek kardioprotektif dengan memberikan perlindungan pada kerusakan jantung yang diinduksi oleh agan toksik tertentu, melalui berbagai mekanisme AST bekerja sebagai kardioprotektif. Penelitian *in vivo* dengan sampel penelitian tikus wistar jantan dan betina serta mencit dengan berat rata-rata sekitar 120–130 gram yang dilakukan pada tahun 2022 merancang pengujian AST sebagai agen kardioprotektif dengan menginduksi isoproterenol pada tikus. Isoproterenol (ISO) adalah agonis β-adrenergik yang menyebabkan toksisitas untuk memicu stres berat pada miokardium, sehingga mengakibatkan penurunan cadangan energi dalam sel otot jantung. Selain itu, ISO menyebabkan perubahan biokimia dan struktural yang kompleks, yang pada akhirnya berujung pada kerusakan sel dan nekrosis. Astaxanthin diberikan dengan dosis 500 mg/kg berat badan per hari selama tiga bulan. Hasil penelitian ini menunjukkan tiga mekanisme utama AST sebagai kardioprotektif, yaitu menangkap dan menetralkan radikal bebas ROS, mengaktifkan

enzim antioksidan endogen SOD dan menurunkan kadar senyawa TBARS. AST adalah salah satu antioksidan yang kuat untuk melindungi sel dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas. Hal ini merupakan mekanisme penting dalam kardioproteksi. Penelitian ini, astaxanthin dari *Haematococcus pluvialis* terbukti aman dalam dosis tinggi dan jangka panjang, memperkuat potensinya sebagai suplemen yang efektif untuk mencegah kerusakan jantung akibat stres oksidatif. AST bekerja dengan menangkap dan menetralkan radikal bebas ROS, mencegah peroksidasi lipid yang merusak struktur sel. Selain itu, astaxanthin juga mengaktifkan enzim antioksidan endogen seperti SOD, yang berperan penting dalam mengurangi ROS di dalam sel. Efek antioksidan lainnya ditunjukkan melalui penurunan kadar senyawa TBARS. TBARS merupakan produk hasil oksidasi lemak di dalam tubuh yang digunakan sebagai penanda kerusakan sel akibat stres oksidatif. Semakin tinggi kadar TBARS maka semakin besar kerusakan oksidatif yang terjadi (Oslan *et al.*, 2021). TBARS adalah indikator peroksidasi lipid, yang menunjukkan perlindungan terhadap kerusakan membran sel jantung. Astaxanthin tidak hanya melindungi sel dari oksidasi, tetapi juga memperbaiki fungsi mitokondria dan menurunkan peradangan, sehingga memberikan efek kardioprotektif yang signifikan (El-Baz *et al.*, 2022).

Penelitian pada tahun 2020 dilakukan secara *in vivo* dengan sampel penelitian tikus jantan wista berumur 2 bulan dengan berat 240–250 gram yang dibagi menjadi 4 kelompok yang terdiri dari kelompok kontrol, kelompok diberikan AST, kelompok disuntikan ISO dan kelompok diberikan AST dan disuntik ISO. Tujuan penelitian tersebut adalah untuk mengetahui pengaruh AST terhadap disfungsi mitokondria jantung setelah diinduksikan isoproterenol. Hasilnya menunjukkan bahwa AST secara signifikan mengurangi degenerasi dan edema serat otot jantung yang diakibatkan oleh induksi ISO, serta melindungi jaringan jantung dari kerusakan fibrosa yang disebabkan oleh stres oksidatif. Selain itu, AST mampu memulihkan fungsi mitokondria yang rusak, terutama dengan meningkatkan kapasitas respirasi mitokondria hingga hampir dua kali lipat, memperbaiki kapasitas retensi kalsium (CRC) dan potensi membran mitokondria. Perlindungan ini juga terlihat pada kompleks rantai pernapasan mitokondria, di mana AST mencegah penurunan konsentrasi subunit rantai respirasi dan ATP sintase yang disebabkan oleh ISO. Meskipun AST mempercepat produksi spesies oksigen reaktif (ROS), AST juga meningkatkan aktivitas antioksidan seperti Mn-SOD2 yang membantu mengurangi kerusakan mitokondria. Selain itu, AST menjaga kadar kardioprotein (CL), fosfolipid penting yang mempertahankan integritas membran mitokondria dan berperan dalam fungsi rantai respirasi. Maka dari itu, AST berpotensi menjadi agen kardioprotektif dengan memperkuat fungsi mitokondria, mencegah pembentukan pori transisi permeabilitas mitokondria (mPTP), serta meningkatkan sistem pertahanan antioksidan, meskipun terdapat peningkatan produksi ROS (Krestinin *et al.*, 2020).

Penelitian lainnya pada tahun 2020 menggunakan 16 tikus wistar jantan yang dibagi menjadi empat kelompok, yaitu dua kelompok menerima AST dan dua kelompok lainnya menerima *placebo*. Dua kelompok disuntikan isoproterenol sebagai induksi kerusakan mitokondria, sementara dua kelompok lainnya sebagai kontrol. Dua kelompok tersebut kemudian disuntikkan isoproterenol (ISO), senyawa kimia yang diketahui sebagai induktor kerusakan mitokondria dan jaringan jantung, guna memicu kondisi yang mensimulasikan stres oksidatif yang umum terjadi pada gangguan jantung. Dua kelompok lainnya bertindak sebagai kontrol, di mana mereka tidak disuntikkan ISO, sehingga memberikan perbandingan yang jelas

untuk mengukur dampak ISO dan efektivitas AST dalam menanggulangi kerusakan mitokondria yang diinduksi oleh ISO. Fokus utama dari penelitian ini adalah mengevaluasi efek protektif AST terhadap disfungsi mitokondria yang disebabkan oleh ISO pada tikus Wistar. ISO diketahui secara langsung memicu produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang pada akhirnya merusak mitokondria dan jaringan jantung melalui mekanisme stres oksidatif. Sementara itu, AST adalah senyawa antioksidan yang kuat dan dikenal memiliki potensi dalam menetralkan efek negatif ROS. Penelitian ini ingin melihat apakah pemberian AST mampu melindungi mitokondria dari kerusakan yang diakibatkan oleh ISO, serta mencegah kerusakan lebih lanjut pada jaringan jantung tikus. Lebih khusus lagi, penelitian ini bertujuan untuk menilai dampak AST terhadap aktivitas enzim-enzim kompleks pernapasan mitokondria, sintase ATP, dan protein-protein penting dalam rantai transpor elektron, yang semuanya merupakan komponen penting dalam menjaga fungsi mitokondria dan produksi energi di dalam sel. Tujuan lebih lanjut dari penelitian ini adalah untuk menentukan apakah AST memiliki efek dalam menekan kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh ISO, sekaligus menjaga integritas struktur jaringan jantung yang mengalami cedera akibat proses nekrosis dan edema yang ditimbulkan oleh stres oksidatif. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa tikus yang disuntikkan ISO mengalami kerusakan signifikan pada mitokondria dan jaringan jantung mereka, termasuk munculnya edema, nekrosis seluler, dan degradasi serat otot jantung (miolisis). Namun, pada kelompok tikus yang menerima AST, ditemukan perbaikan signifikan dalam berbagai parameter yang diukur. AST berhasil meningkatkan aktivitas kompleks pernapasan mitokondria, yang penting dalam menjaga produksi ATP, serta memperbaiki struktur jaringan jantung yang rusak. Selain itu, AST terbukti meningkatkan kadar protein antioksidan penting seperti SOD-2 (superoksida dismutase 2), yang berfungsi untuk melawan ROS, serta adenine nucleotide translocator (ANT), yang berperan dalam transportasi ATP dan ADP antar membran mitokondria. Penurunan kadar protein cyclophilin D (CyP-D), yang terkait dengan pembukaan pori transisi permeabilitas mitokondria (mPTP), juga diamati pada kelompok yang menerima AST. Pengurangan CyP-D ini penting karena mPTP adalah salah satu mekanisme utama dalam disfungsi mitokondria dan kematian sel. Selain itu, AST juga membantu meningkatkan aktivitas ATP sintase, enzim yang bertanggung jawab untuk sintesis ATP, yang terganggu oleh ISO. Secara keseluruhan, penelitian ini memberikan bukti kuat bahwa AST memiliki potensi besar sebagai agen kardioprotektif, terutama dalam konteks mencegah kerusakan mitokondria dan melindungi jantung dari efek merusak stres oksidatif yang diinduksi oleh ISO. Hasil ini membuka peluang lebih lanjut untuk menggunakan AST dalam pengobatan gangguan jantung terkait stres oksidatif pada manusia, terutama dalam penyakit yang melibatkan disfungsi mitokondria (Krestinina *et al.*, 2020).

Penelitian tahun 2023 mengujikan efek AST terhadap cedera anoksia-reoksigenasi (A/R) pada kardiomyosit tikus khususnya dalam kaitannya dengan ekspresi microRNA yang terlibat dalam proses perlindungan AST secara *in vitro*. Tujuan penelitian ini adalah memahami mekanisme kerja AST secara molekuler terhadap sel jantung yang rusak akibat cedera reperfusi iskemia. Penelitian ini menggunakan sel H9c2 kardiomyosit tikus yang diberi AST selama 24 jam sebelum simulasi cedera anoksia-reoksigenasi, penelitian ini menemukan bahwa pemberian AST meningkatkan viabilitas sel, mengurangi kadar enzim laktat dehidrogenase (LDH), meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD dan glutathione peroksidase (GPx), serta menurunkan kadar malondialdehida (MDA). Selain itu, AST menurunkan ekspresi

protein apoptosis caspase-3 dan caspase-8, serta meningkatkan rasio Bcl-2/Bax, menunjukkan efek protektif terhadap apoptosis. Ekspresi microRNA rno-miR-125b-5p dan rno-let-7c-1-3p juga berubah signifikan dengan perlakuan AST, terkait dengan jalur sinyal inflamasi dan apoptosis. Hasil penelitian ini menunjukkan potensi AST sebagai agen kardioprotektif yang bekerja dengan mengurangi stres oksidatif, apoptosis dan mengatur ekspresi microRNA yang berkaitan dengan kerusakan jantung serta mengaktifkan jalur antioksidan Nrf/HO-1 yang menghambat jalur pensinyalan TNF dan NF- $\kappa$ B yang memicu inflamasi dan apoptosis sehingga menjadikan AST sebagai agen kardioprotektif yang berkaitan dengan kerusakan mitokondria dan stres oksidatif (Zhang *et al.*, 2023).

Penelitian pada tahun 2023 dilakukan uji pada manusia yang bertujuan untuk mengevaluasi dampak AST terhadap fleksibilitas metabolik pada individu dengan kelebihan berat badan, termasuk laju oksidasi lemak, karbohidrat (CHO), detak jantung, dan kadar laktat serta glukosa selama latihan fisik. Fleksibilitas metabolik adalah kemampuan tubuh untuk beralih antara penggunaan lemak dan karbohidrat sebagai sumber energi. Penelitian ini bertujuan untuk menilai berbagai parameter fisiologis yang terkait dengan metabolisme energi, termasuk laju oksidasi lemak dan karbohidrat, detak jantung, serta kadar laktat dan glukosa selama latihan fisik. Penelitian ini dilakukan pada 19 subjek yang memiliki berat badan berlebih, semua subjek diberikan 12 mg AST per hari selama empat minggu. Selama periode pemberian AST, dilakukan pengamatan dalam beberapa aspek metabolisme energi, terutama penurunan laju oksidasi karbohidrat selama aktivitas fisik. Hal ini penting karena penurunan oksidasi karbohidrat menunjukkan adanya peningkatan kemampuan tubuh untuk menggunakan lemak sebagai sumber energi. Hal ini secara teoritis dapat membantu dalam mengelola berat badan dan meningkatkan efisiensi energi selama latihan. Hasil ini semakin didukung oleh penurunan detak jantung sebesar 7% yang ditemukan pada para subjek selama latihan fisik, menunjukkan bahwa AST membantu tubuh menjadi lebih efisien dalam menggunakan energi, sehingga mengurangi beban kerja pada jantung. Namun, meskipun ada penurunan signifikan dalam laju oksidasi karbohidrat dan penurunan detak jantung, tidak ada perubahan signifikan dalam laju oksidasi lemak, kadar laktat, atau kadar glukosa. Hal ini menandakan bahwa meskipun AST mempengaruhi cara tubuh mengolah karbohidrat, dampaknya pada metabolisme lemak dan aspek lain dari metabolisme energi mungkin lebih kompleks dan memerlukan waktu lebih lama dan penelitian lebih lanjut untuk membuktikannya. Kadar laktat dan glukosa yang tetap tidak berubah juga mengindikasikan bahwa meskipun ada peningkatan fleksibilitas metabolik, respons metabolik tubuh terhadap AST tidak sepenuhnya terfokus pada perbaikan metabolisme glukosa atau penurunan produksi laktat selama latihan. AST merupakan antioksidan yang kuat bekerja melalui mekanisme yang terlibat dalam menangkap radikal bebas seperti ROS yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada sel dan jaringan. Kerusakan oksidatif ini dikenal sebagai salah satu penyebab utama gangguan metabolisme dan peradangan, terutama pada individu dengan kelebihan berat badan yang cenderung mengalami stres oksidatif yang lebih tinggi. Mekanisme lain dari AST sebagai kardioprotektif, ditunjukkan melalui mekanismenya untuk mengaktifkan enzim antioksidan endogen dalam tubuh, seperti superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), dan glutathione peroxidase (GPx). Aktivasi enzim-enzim ini membantu dalam mengurangi tingkat stres oksidatif yang terjadi selama aktivitas fisik, yang pada gilirannya melindungi sel-sel dari kerusakan dan memperbaiki fungsi seluler. Selain itu, dampak AST pada metabolisme energi tidak hanya terbatas pada kemampuan antioksidannya.

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa AST dapat mempengaruhi mekanisme regulasi energi, terutama dengan mengurangi laju oksidasi karbohidrat dan mendorong peningkatan penggunaan lemak sebagai sumber energi. Peningkatan penggunaan lemak sebagai sumber energi ini menunjukkan bahwa AST dapat membantu memperbaiki fleksibilitas metabolik, yaitu kemampuan tubuh untuk beralih dari karbohidrat ke lemak sebagai sumber energi utama selama aktivitas fisik. Fleksibilitas metabolik yang lebih baik tidak hanya bermanfaat bagi performa fisik, tetapi juga berperan penting dalam menjaga kesehatan metabolik jangka panjang, terutama pada individu dengan kelebihan berat badan yang mungkin memiliki gangguan dalam proses metabolisme energi. Peningkatan fleksibilitas metabolik yang disebabkan oleh AST juga berhubungan dengan penurunan produksi laktat selama aktivitas fisik. Laktat adalah produk sampingan dari metabolisme anaerob yang sering kali menumpuk selama latihan intens, menyebabkan kelelahan otot dan penurunan performa fisik. Dengan mengurangi ketergantungan pada karbohidrat sebagai sumber energi utama, AST membantu menurunkan produksi laktat, memungkinkan tubuh untuk beroperasi dengan lebih efisien dan menunda kelelahan. Selain itu, suplementasi AST juga dapat meningkatkan sirkulasi oksida nitrat, yang memiliki peran penting dalam vasodilatasi, peningkatan aliran darah, dan oksigenasi jaringan selama aktivitas fisik. Dengan demikian, kombinasi dari efek-efek ini, yaitu peningkatan penggunaan lemak, pengurangan produksi laktat, dan peningkatan aliran darah, berkontribusi pada peningkatan kinerja fisik dan kesehatan kardiovaskular. Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan potensi besar AST sebagai agen kardioprotektif dan metabolik bagi individu dengan kelebihan berat badan. Dengan kemampuan untuk meningkatkan fleksibilitas metabolik, melindungi jantung dari stres oksidatif, serta meningkatkan efisiensi penggunaan energi selama aktivitas fisik, AST menawarkan solusi potensial dalam manajemen kesehatan metabolik dan kardiovaskular, terutama pada populasi yang rentan terhadap gangguan metabolik akibat obesitas. Studi lebih lanjut diperlukan untuk menggali lebih dalam efek jangka panjang AST pada metabolisme dan fungsi kardiovaskular, serta potensi aplikasinya dalam intervensi kesehatan yang lebih luas (Wika *et al.*, 2023).

#### 4. KESIMPULAN

Astaxanthin pada alga berpotensi besar menjadi nutrasetikal kardioprotektif dengan mekanisme kerja yang melindungi jantung dari kerusakan yang diinduksi oleh stres oksidatif, radikal bebas, dan agen toksik lainnya. Astaxanthin merupakan karotenoid dengan sifat antioksidan yang tinggi menunjukkan kemampuan untuk meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, mengurangi produksi ROS, mencegah apoptosis sel jantung, dan melindungi mitokondria serta integritas jaringan jantung. Melalui berbagai mekanisme ini, astaxanthin mampu mencegah pembentukan plak aterosklerosis, menghambat kerusakan sel endotel, dan menjaga fungsi mitokondria. Selain itu, astaxanthin mengurangi ketergantungan pada karbohidrat, menurunkan produksi laktat, dan mendukung fungsi jantung yang lebih efisien melalui peningkatan sirkulasi oksida nitrat. Kombinasi dari efek-efek ini memberikan potensi besar sebagai kardioprotektif bagi individu dengan kelebihan berat badan. Hasil dari berbagai penelitian yang dikaji, baik penelitian secara *in vivo*, *in vitro* hingga uji pada manusia memberikan bukti astaxanthin berpotensi sebagai solusi pencegahan terhadap risiko penyakit kardiovaskular yang prevalensinya terus mengalami peningkatan. Maka dari itu

pengembangan nutrasetikal astaxanthin pada manusia diperlukan studi lanjutan untuk mengkonfirmasi temuan ini.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana yang memberikan fasilitas dalam penerbitan artikel ini. Terimakasih kepada dosen pembimbing dan semua pihak yang telah membantu penulisan artikel ini sehingga artikel ini dapat terselesaikan dengan baik.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bae, S. A., Kim, S. R., Kim, M. N., Shim, W. J., & Park, S. M. (2021). Impact of Cardiovascular Disease and Risk Factors on Fatal Outcomes in Patients with COVID-19 According to Age: A systematic review and meta-analysis. *Journal Heart*, *107*(5), 373–380.
- Chaudhary, P., Janmeda, P., Docea, A. O., Yeskaliyeva, B., Abdull Razis, A. F., Modu, B., Calina, D., & Sharifi-Rad, J. (2023). Oxidative Stress, Free Radicals AND Antioxidants: Potential Crosstalk in The Pathophysiology of Human Diseases. *Frontiers in Chemistry*, *11*, 1–24.
- El-Baz, F. K., Aly, H. F., Ali, S. I., & Salama, A. (2022). Safety of Astaxanthin-Rich Fraction of *Haematococcus Pluvialis* Microalgae. *Egyptian Journal of Chemistry*, *65*(3), 479–489.
- Gracia, K. C., Llanas-Cornejo, D., & Husi, H. (2017). Review CVD and oxidative stress. *Journal of Clinical Medicine*, *6*, 1–22.
- Hwang, S. H., Kim, J. M., Kim, S., Yoon, M. J., & Park, K. S. (2020). Chemical Transformation of Astaxanthin from *Haematococcus pluvialis* Improves Its Antioxidative and Anti-inflammatory Activities. *ACS Omega Journal*, *5*(30), 19120–19130.
- Kemendes. (2021). Hasil Utama RISKESDAS 2018. *Kementerian Kesehatan RI*.
- Kim, H. C. (2021). Epidemiology of Cardiovascular Disease and its Risk Factors in Korea. *Global Health & Medicine*, *3*(3), 134–141.
- Krestinin, R., Baburina, Y., Odinkova, I., Kruglov, A., Fadeeva, I., Zvyagina, A., Sotnikova, L., & Krestinina, O. (2020). Isoproterenol-induced Permeability Transition Pore-Related Dysfunction of Heart Mitochondria is Attenuated by Astaxanthin. In *Jpurnal Biomedicines*, *8*(10), 1–22.
- Krestinina, O., Baburina, Y., Krestinin, R., Odinkova, I., Irina Fadeeva, & Sotnikova, L. (2020). Astaxanthin Prevents Mitochondrial Impairment Induced by Isoproterenol in Isolated Rat Heart Mitochondria. In *Journal Antioxidants*, *9*(3), 1–21.
- Martemucci, G., Costagliola, C., D'andrea, L., Napolitano, P., & D'Alessandro, A. G. (2022). Free Radical Properties, Source and Targets, Antioxidant Consumption and Health. *Journal Oxygen*, *2*(2), 48–78.
- Mladěnka, P., Applová, L., Patočka, J., Costa, V. M., Remiao, F., Pourová, J., Mladěnka, A., Karličková, J., Jahodář, L., Vopršalová, M., Varner, K. J., & Štěrba, M. (2019). Comprehensive Review of Cardiovascular Toxicity of Drugs and Related Agents. *Medicinal Research Reviews*, *38*(4), 1332–1403.
- Oslan, S. N. H., Tan, J. S., Oslan, S. N., Matanjun, P., Ruzaidi Azli Mohd Mokhtar, Shapawi, R., & Huda, N. (2021). *Haematococcus Pluvialis* as a Potential Source of Astaxanthin

- with Diverse Applications in Industrial Sectors: Current Research and Future Directions. In *Journal Molecules*, 26( 21), 1–11.
- Savoji, H., Mohammadi, M. H., Rafatian, N., Toroghi, M. K., Wang, E. Y., Zhao, Y., Korolj, A., Ahadian, S., & Radisic, M. (2019). Cardiovascular Disease Models: A Game Changing Paradigm in Drug Discovery and Screening. *Journal Biomaterials*, 198, 3–26.
- Wika, A. A., Reason, K. W., Green, J. M., Killen, L. G., Matthew J. Mcallister, & Waldman, H. S. (2023). Astaxanthin Reduces Heart Rate and Carbohydrate Oxidation Rates During Exercise in Overweight Individuals. *Journal of Exercise*, 16(2), 252–266.
- Zhang, X., Xu, M., Cai, S., Chen, B., Lin, H., & Zhiyu Liu. (2023). Effects of Astaxanthin on microRNA Expression in a Rat Cardiomyocyte Anoxia-Reoxygenation Model. In *Journal Frontiers in Pharmacology*, 14, 1–13.