

Potensi *Padina australis* sebagai *Marine Drug* untuk Aterosklerosis: Tinjauan Pustaka

I Gusti Ayu Stiti Sadvika¹, Ni Wayan Ari Wulansari², Ni Putu Elsinthia Suryaningsih¹, Agung Nova Mahendra^{3*}

1.Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

2.Program Studi Pendidikan Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

3.Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Korespondensi: novamahendra@unud.ac.id

ABSTRAK

Aterosklerosis ditandai oleh disfungsi endotel, akumulasi lipid yang terganggu, adanya inflamasi dan *foam cells*. *Fucoxanthin* dan *fucoïdan* yang terkandung di dalam *Padina australis* diketahui memiliki efek anti-aterosklerosis yang potensial. Tinjauan ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas dan potensi *Padina australis* sebagai *marine drug* anti-aterosklerosis. Artikel tinjauan pustaka diperoleh melalui *database* ilmiah berbasis daring menggunakan istilah atau frasa yang relevan dengan topik. *Fucoxanthin* memiliki efek dalam menurunkan ROS serta inhibisi terhadap produksi NO, PGE₂, TNF- α , IL-6, dan IL-1 β . Sementara itu *fucoïdan* dapat meregulasi perkembangan aterosklerosis dengan mencegah SMC membentuk *foam cells*, menurunkan ekspresi LOX-1, dan molekul proinflamasi secara signifikan. Penurunan total kolesterol, trigliserida, LDL-c dan peningkatan HDL-c juga ditunjukkan sebagai salah satu efek *fucoïdan* dalam memodulasi metabolisme lipid. *Fucoxanthin* dapat meningkatkan termogenesis melalui peningkatan PRDM16, UCP-1, UCP-3 pada BAT dan penurunan ukuran adiposit, leptin, peningkatan adiponektin pada WAT. *Fucoïdan* mampu menurunkan indeks total kolesterol, trigliserida, LDL-C, dan meningkatkan ekspresi PPAR γ yang dapat meningkatkan metabolisme lipid dan menghambat hiperlipidemia. Berdasarkan temuan yang ada maka dapat disimpulkan bahwa *Padina australis* berpotensi untuk dikembangkan menjadi anti-aterosklerosis melalui aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, modulasi metabolisme lipid, dan jaringan adiposa yang ditunjukkan oleh *fucoxanthin* dan *fucoïdan*.

Kata Kunci: *Padina australis*, *fucoxanthin*, *fucoïdan*, aterosklerosis, *marine drug*

ABSTRACT

Atherosclerosis is characterized by endothelial dysfunction, altered lipid accumulation, inflammation, and foam cells deposition. Fucoxanthin and fucoïdan that are contained in Padina australis are known to have potential anti-atherosclerotic effects. This review aims to see the activity and potential of Padina australis as an anti-atherosclerotic marine drug. This literature review article was obtained through online-based scientific databases using terms or phrases relevant to the topic. Fucoxanthin reduces ROS and inhibits production of NO, PGE₂, TNF- α , IL-6, and IL-1 β . Meanwhile, fucoïdan can regulate the development of atherosclerosis by preventing SMC from forming foam cells, LOX-1 expression, and proinflammatory molecules significantly. A decrease in total cholesterol, triglycerides, LDL, and increased HDL-c also shown to be one of the effects of fucoïdan in modulating lipid metabolism. Fucoxanthin can increase thermogenesis by increasing PRDM16, UCP-1, and UCP-3 in BAT and decreasing adipocyte size, leptin, and increasing adiponectin in WAT. Fucoïdan can lower the cholesterol index, triglycerides, LDL, and increase the expression of PPAR γ which can increase lipid metabolism and inhibit hyperlipidemia. In conclusion, Padina australis is potential anti-atherosclerosis agent due to its fucoxanthin and fucoïdan exhibiting antioxidant, anti-inflammatory effects, and modulation of lipid metabolism.

Keywords: *Padina australis*, *fucoxanthin*, *fucoidan*, *atherosclerosis*, *marine drug*

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler masih menjadi penyebab kematian yang sering ditemukan di seluruh dunia, salah satunya terjadi di Indonesia. Menurut WHO, 39,5 juta kematian di dunia disebabkan oleh penyakit tidak menular, diantaranya 17,7 juta kematian disebabkan oleh penyakit jantung coroner.¹ Salah satu faktor penyebab utamanya adalah aterosklerosis.² Perkembangan aterosklerosis dimulai dengan peningkatan kadar LDL (*low-density lipoprotein*) dan TG (trigliserida) di dalam darah. Kondisi tersebut menimbulkan disfungsi endotel dengan adanya peningkatan permeabilitas terhadap monosit dan lipid darah. LDL yang tertangkap pada dinding pembuluh darah masuk ke dalam makrofag melalui *scavenger receptor* yang nantinya akan membentuk *foam cells*. *Foam cells* akan mengaktifasi sel otot polos dalam mensekresikan sitokin pro-inflamasi yang meningkatkan proses inflamasi pada aterosklerosis.³

Sebagai *first line* dalam penatalaksanaan aterosklerosis yang digunakan hingga saat ini adalah statin yang berperan dalam menurunkan kadar kolesterol dengan menghambat HMG-CoA *reductase* dan memiliki manfaat efek pleiotropik antara lain sebagai antiinflamasi, antiproliferasi, dan antitrombosis.^{4,36} Terlepas dari manfaatnya, ditemukan efek samping pada penatalaksanaan obat ini, salah satunya adalah timbulnya gangguan pada otot hingga menimbulkan *rhabdomyolysis* yang dapat mengancam jiwa dan dapat meningkatkan resiko diabetes.⁵ Berdasarkan hal tersebut, maka diperlukan terapi yang sama efektifnya dalam mengobati penyakit aterosklerosis dengan menggunakan bahan baku yang memiliki efikasi serta menimbulkan risiko komplikasi yang minimal.

Penemuan senyawa obat baru dari bahan alam saat ini semakin intens dilakukan oleh multidisiplin ilmu. Pencarian senyawa kimia baru dengan memanfaatkan kekayaan hayati laut menjadi sumber yang menjanjikan sebagai kandidat *marine drug* untuk berbagai penyakit.⁶ Keanekaragaman hayati dan kimiawi yang tinggi sebagai sumber biosfer terbesar di dunia, menjadi keunggulan dari pemanfaatan sumber daya laut.³¹ Indonesia sebagai negara maritim memiliki potensi laut yang tinggi, salah satunya terdapat dalam rumput laut yang memiliki senyawa bioaktif potensial untuk dimanfaatkan dalam bidang kesehatan.³²

Rumput laut di Bali tersebar pada beberapa daerah yaitu perairan Kabupaten Badung, Klungkung, Buleleng, dan Denpasar.³³ Terdapat beragam jenis rumput laut berdasarkan pigmen yang terkandung, salah satunya adalah rumput laut coklat. Rumput laut coklat merupakan rumput laut liar yang dapat dikonsumsi. Rumput laut ini belum banyak dimanfaatkan oleh masyarakat meskipun memiliki efek terapeutik yang potensial.^{10,32} *Padina australis* merupakan jenis rumput laut coklat yang paling banyak ditemukan di perairan Pulau Serangan, Denpasar.³³

Padina australis diketahui memiliki beragam aktivitas terapeutik meliputi antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, antidiabetik, antihipertensi, dan efek larvasida.^{6,10} Rumput laut jenis ini memiliki senyawa aktif yang khas yaitu adanya *fucoxanthin* dan *fucoidan* yang memiliki efek farmakologi potensial.¹⁰ *Fucoxanthin* merupakan karotenoid yang paling banyak ditemukan di *Padina australis*, sedangkan *fucoidan* merupakan senyawa yang hanya dapat ditemukan di rumput laut coklat.^{34,35} Akan tetapi, belum banyak penelitian yang meneliti aktivitas terapeutik yang dimiliki oleh

Padina australis secara spesifik.¹⁰ Berdasarkan latar belakang tersebut, maka tinjauan ini disusun dengan tujuan mengetahui aktivitas dan potensi dari *Padina australis* sebagai *marine drug* untuk anti-aterosklerosis.

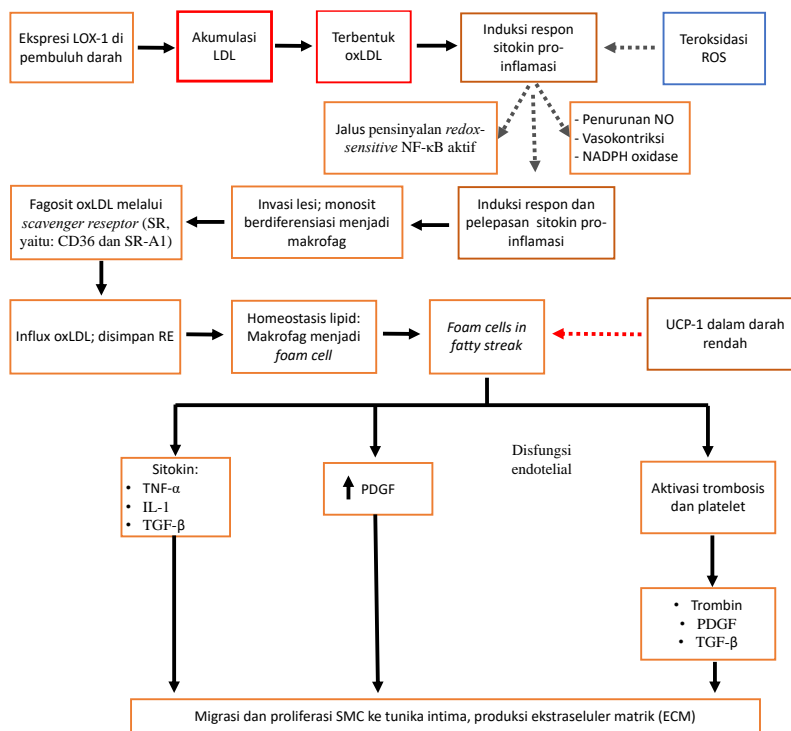
METODE

Penulisan tinjauan pustaka ini menggunakan metode studi pustaka. Penelusuran awal artikel dilakukan pada *database* ilmiah yang berbasis daring seperti *PubMed*, *Science Direct*, *ResearchGate*, dan *Google Scholar* menggunakan istilah atau frasa yang relevan dengan topik pada tinjauan pustaka. Frasa yang digunakan berupa “*Padina australis*, *marine drug*, *atherosclerosis*, *fucoidan*, dan *fucoxanthin*.” Kriteria inklusi dari tinjauan ini adalah seluruh studi yang sesuai dengan frasa yang digunakan serta referensi tidak melebihi sepuluh tahun terakhir, kecuali tidak ada penelitian terkini yang membahas topik serupa dan tidak ada penelitian yang menentang isi referensi tersebut. Literatur yang digunakan merupakan artikel penelitian dan juga tinjauan literatur yang memiliki topik relevan serta dipublikasi dalam bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia. Setelah didapatkan artikel yang sesuai dengan topik tinjauan pustaka, penelusuran dilanjutkan dengan meninjau bagian judul, abstrak, metode, serta hasil dari literatur di penelusuran awal. Selanjutnya dilakukan kategorisasi terhadap literatur yang telah melalui penelusuran lanjutan sehingga didapatkan jumlah literatur yang sesuai dengan topik yaitu sebanyak 36 literatur.

PATOFISIOLOGI ATEROSKLEROSIS

Disfungsi endotel merupakan tahap awal pembentukan lesi aterosklerosis, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas *junctional* yang memudahkan migrasi trans endotel dari lipoprotein aterogenik ke dalam tunika intima.³ Aterogenesis diawali dengan peningkatan IAP yang memicu ekspresi LOX-

1 dalam pembuluh darah. LOX-1 berperan sebagai transporter yang mengakumulasi LDL pada tunika intima. LDL yang terakumulasi akan teroksidasi oleh ROS menjadi oxidized LDL (oxLDL). LDL yang terakumulasi menurunkan sekresi NO dan peningkatan inhibitor PAI-1 dan CAMs yang menyebabkan vasokonstriksi serta mengaktifkan NADPH oxidase yang berkontribusi terhadap disfungsi vaskuler lebih lanjut.² Hal tersebut juga mengaktifkan jalur pensinyalan NF- κ B yang dapat menginduksi peningkatan ekspresi VCAM-1, ICAM-1, reseptor sitokin pro-inflamasi (TLR2, MCP-1, IL-8).³ Sitokin pro-inflamasi ini akan membantu monosit untuk menginvasi lesi aterosklerosis dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag pada lesi secara aktif memfagosit oxLDL melalui *scavenger receptor* (SR) yaitu CD36 dan SRA. Influx oxLDL selanjutnya akan mengubah makrofag menjadi *foam cells*. *Foam cells* pada lesi akan meningkatkan respon proinflamasi melalui pelepasan IL-1, TNF- α , TGF- β , serta meningkatkan sekresi PDGF yang merangsang migrasi dan proliferasi SMC ke intima dan memproduksi ekstraseluler matriks untuk membentuk plak fibrosa.⁷ Selain itu adanya faktor terhambatnya pengekspresian UCP-1 dalam thermogenesis yang menyebabkan kadar UPC-1 dalam darah menjadi rendah dan menyebabkan perkembangan aterosklerosis menjadi lebih cepat.⁸



Gambar 1. Patogenesis Aterosklerosis^{8,9}

PADINA AUSTRALIS

Padina australis merupakan salah satu bagian dari alga coklat yang jumlahnya cukup melimpah di Indonesia sehingga mudah untuk ditemukan karena rumput laut ini tersebar hampir di seluruh pantai berbatu yang ada di perairan nusantara.⁹ Klasifikasi dari *Padina australis* sendiri yaitu berasal dari kingdom *Chromista*, filum *Ochrophyta*, kelas *Phaeophyceae*, ordo *Dictyotales*, family *Dictyotaceae*, genus *Padina* dan termasuk spesies *Padina australis*.¹⁰ Rumput laut coklat umumnya mengandung pigmen karotenoid khususnya *fucoxanthin*. Suatu penelitian sebelumnya menyatakan kandungan *fucoxanthin* dalam *Padina australis* adalah sebesar 0,638 mg/g berat basah dengan nilai absorbansi pada ekstrak etanol sebesar 0,9558.¹¹ *Fucoxanthin* merupakan substansi yang dinilai memiliki efek toksisitas yang lemah pada tikus selama 4 minggu dengan

pemberian ekstrak yang mengandung 0,0012% *fucoxanthin*. Selain *fucoxanthin*, *Padina australis* juga memiliki substansi zat bioaktif seperti *fucooidan*. *Fucooidan* merupakan suatu polisakarida yang disebut *phyocolloid*, terbentuk dari L-fukosa dengan beberapa komponen lain seperti galaktosa, *fuco*se, dan *mannose*.^{12,13} *Fucooidan* merupakan salah satu komponen yang memiliki berbagai manfaat dalam aspek kesehatan seperti antioksidan, antikoagulan, imunostimulan, anti-kanker dan potensinya sebagai anti-aterosklerosis.^{14,15} *Fucooidan* tidak memberikan efek toksisitas yang tinggi dibuktikan melalui studi dengan memberikan suatu ekstrak yang mengandung *fucooidan* pada tikus *Sprague-Dawley* selama 4 minggu.

AKTIVITAS FUCOXANTHIN DAN FUCOIDAN PADA PADINA AUSTRALIS SEBAGAI ANTI-ATEROSKLEROSIS

Efek *Fucoxanthin* dan *Fucoidan* sebagai Anti-inflamasi dan Antioksidan

Fucoxanthin merupakan pigmen karotenoid pada alga coklat yang memiliki struktur berupa ikatan alenik dan memiliki beberapa manfaat di bidang kesehatan.¹⁶

Inflamasi merupakan salah satu proses yang penting dalam proses aterogenesis. Adapun beberapa penelitian yang menunjukkan aktivitas *fucoxanthin* dan *fucoidan* sebagai anti-inflamasi dan antioksidan dirangkum dalam tabel 1.

Tabel 1. Aktivitas *Fucoxanthin* dan *Fucoidan* sebagai Anti-inflamasi

Aktivitas yang ditimbulkan	Subjek	Hasil Penelitian	Pustaka
Efek anti-inflamasi pada <i>fucoxanthin</i>	Sel makrofag 264.7	- <i>Fucoxanthin</i> secara signifikan menghambat produksi NO, TNF- α , IL-6, IL-1 β	17
	Mencit strain Kunming	- <i>Fucoxanthin</i> dapat menghambat produksi IL-1 β , TNF- α , IL-6	18
Efek antioksidan pada <i>fucoxanthin</i>	Tikus <i>Sprague-Dawley</i>	-Kapasitas total antioksidan pada plasma meningkat signifikan pada kelompok tikus dengan <i>Fucoxanthin</i> -Ekspresi mRNA Nrf2 NQO1 meningkat secara signifikan	16
	Sel 3T3-L1	- <i>Fucoxanthin</i> menurunkan pembentukan ROS dan regulasi SOD1	19
Efek anti-inflamasi pada <i>fucoidan</i>	Mencit apoE (-/-)	- <i>Fucoidan</i> menurunkan IL-6 pada liver mencit apoE (-/-) - <i>Fucoidan</i> memiliki efek inhibisi pada ox-LDL di dalam aorta secara signifikan - <i>Fucoidan</i> menurunkan pembentukan <i>foam cells</i> melalui inhibisi makrofag	20
	Mencit LDLR-/-	- <i>Fucoidan</i> sebanyak 100 mg/kg dapat mereduksi ekspresi LOX-1 dan mediator proinflamasi (NF- α , IL-6, IL-1 β) secara signifikan - <i>Fucoidan</i> mereduksi infiltrasi makrofag dan proliferasi SMC pada perkembangan plak aterosklerosis di mencit LDLR-/- secara signifikan melalui ekspresi MAC-2 dan SM-22	21
	Sel RAW 264.7	- <i>Fucoidan</i> mereduksi ekspresi mRNA LOX-1 dan mediator proinflamasi pada sel RAW 264.7	21
	Mencit ApoE-/-	- <i>Fucoidan</i> memiliki efek inhibisi pada aktivitas NLRP3 <i>Inflammasome</i>	22
Efek antioksidan pada <i>fucoidan</i>	Sel RAW 264.7	- <i>Fucoidan</i> 100 mg/kg mampu inhibisi ekspresi ROS-berhubungan dengan protein (eNOS, SOD1, p67, PAI1, NOX-2, NOX-4) secara signifikan	21

Efek *Fucoxanthin* dan *Fucoidan* dalam Metabolisme Lipid

Jaringan adiposa berperan penting dalam metabolisme. *White adipose tissue* (WAT) berfungsi dalam menyimpan senyawa berenergi tinggi seperti trigliserida, *brown adipose tissue* (BAT) secara aktif memetabolisme lemak dan glukosa untuk memproduksi panas.²³ UCP-1 merupakan protein termogenik mitokondria yang biasanya diekspresikan di BAT. *Fucoxanthin* dapat menstimulasikan ekspresi UCP-1 dalam WAT. Adanya UCP-1 dalam WAT akan menginduksi terjadinya *browning* WAT yang menyebabkan peningkatan termogenesis seiring dengan berkurangnya berat WAT.²⁴ Pemberian *fucoxanthin* pada hewan coba dapat meningkatkan ekspresi mRNA dan level protein dari reseptor $\beta 3$ -adrenergic ($\beta 3$ Ad) dan pada WAT. Peningkatan regulasi PGC-1 juga dapat menginduksi biogenesis mitokondria. Oleh karena itu *fucoxanthin* berhubungan dengan peningkatan derajat metabolik yang diinduksi oleh UCP-1 dan aktivitas mitokondria.²⁵ Penelitian secara *in vivo* pada hewan coba menunjukkan adanya peningkatan termogenesis melalui peningkatan PRDM16, UCP-1, dan UCP-3 pada BAT. Sedangkan pada WAT terjadi penurunan ukuran adiposit, penurunan TNF- α , IL-1 β , IL-6, leptin, dan peningkatan adiponectin.^{26,27} Penelitian pada pasien obesitas ringan menunjukkan adanya penurunan berat badan relatif, indeks massa tubuh, dan *visceral fat area* secara signifikan setelah konsumsi 3 mg *fucoxanthin* dalam 4 minggu.²⁸

Selain *fucoxanthin*, *fucoidan* juga memiliki kemampuan dalam menurunkan indeks total kolesterol, TG, LDL-C, dan meningkatkan HDL-C serta menghambat efek inflamasi dan stress oksidatif. *Fucoidan* meningkatkan ekspresi mRNA dari gen-gen seperti LDLR, *scavenger receptor* (SR)-B1, *cholesterol 7 alpha-hydroxylase* A1 (CYP7A1), liver X receptor (LXR)-beta, *ATP-*

binding cassette transporter (ABC) A1, dan SREBP-1c. Terjadi peningkatan ekspresi PPAR γ pada WAT, peningkatan regulasi *transport* lipid dari plasma ke hati, sehingga meningkatkan metabolisme lipid dan menghambat hiperlipidemia.²⁹ Studi lain menunjukkan bahwa pemberian *fucoidan* mampu menurunkan kadar total kolesterol, TG, dan LDL-c serta meningkatkan HDL-c secara signifikan pada mencit model aterosklerosis yang diinduksi *poloxamer-407* (P-407) yang terinduksi hiperlipidemia. Studi ini juga mengevaluasi indeks aterogenik dimana *fucoidan* memiliki nilai yang signifikan dalam menurunkan nilai indeks aterogenik jika dibandingkan dengan kelompok non-P-407.³⁰ Dalam studi ini juga ditunjukkan bahwa *fucoidan* dengan dosis 50 mg/kg memiliki efek yang sama baiknya dengan kelompok atorvastatin 10 mg/kg dalam memodulasi metabolisme lipid.

KESIMPULAN

Aterosklerosis identik dengan stres oksidatif, tingginya kadar LDL dalam darah, adanya sel busa (*foam cells*), dan inflamasi. Hasil studi mengenai kandungan *fucoxanthin* dan *fucoidan* pada *Padina australis* menunjukkan jika bahan alam dari ekosistem laut ini berpotensi dikembangkan sebagai anti-aterosklerosis melalui efek antioksidan melalui peranannya dalam menginduksi peningkatan ekspresi faktor transkripsi kunci dalam memperkuat *antioxidant defense machinery* dan menurunkan ROS. Studi-studi juga menunjukkan bahwa bahan alam ini menunjukkan efek anti-inflamasi melalui peranannya dalam supresi aktivitas *inflammasome*, menurunkan ekspresi IL-6, dan berbagai mediator proinflamasi lainnya, serta sebagai agen antidislipidemia yang potensial melalui modulasi metabolisme lipid seperti menurunkan LDL, TG, TC, dan meningkatkan jumlah HDL.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Direktorat Pembelajaran dan Kemahasiswaan Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan yang telah mendanai penulisan *Narrative Review* ini melalui pendanaan PKM-PE tahun anggaran 2020. Terima kasih juga disampaikan kepada tim USCC Universitas Udayana yang telah memfasilitasi penyusunan artikel ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pengendalian Penyakit Tidak Menular Direktorat Jenderal Pencegahan Dan Pengendalian Penyakit [serial online] 2019 [sitasi 21 November 2020]. Diunggah dari: [URL:http://P2ptm.Kemkes.Go.Id/Infographic-P2ptm/Hipertensipenyakit-Jantung-Dan-Pembuluh-Darah](http://P2ptm.Kemkes.Go.Id/Infographic-P2ptm/Hipertensipenyakit-Jantung-Dan-Pembuluh-Darah)
2. Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [serial online] 2020 [sitasi 21 November 2020]. Diunggah dari: [URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/)
3. Linton MRF, Yancey PG, Davies, SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, Doran AC, VickersKC. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. South Dartmouth (MA): MDText.com [serial online] 2019 [sitasi 20 November 2020]. Diunggah dari: [URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/).
4. Grundy SM, Feingold KR. Guidelines for the Management of High Blood Cholesterol. Endotext South Dartmouth (MA): MDText.com [serial online] 2019 [sitasi 23 November 2020]. Diunggah dari: [URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305897/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305897/)
5. Feingold KR. Cholesterol Lowering Drugs. Endotext South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 27809434 [serial online] 2020 [sitasi 23 November 2020]. Diunggah dari: [URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395573/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395573/)
6. Peng J, Yuan JP, Yuang CF, Wu, JH, Wang. Fucoxanthin, a marine carotenoid present in brown seaweeds and diatoms: Metabolism and bioactivities relevant to human health. *Marine Drugs* [serial online] 2011 [sitasi 30 September 2020];9(10):1806–1828. Diunggah dari: [URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210606/pdf/marinedrugs-09-01806.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3210606/pdf/marinedrugs-09-01806.pdf)
7. Lilly LS. Pathophysiology of Heart Disease 6th edition. Harvard Medical School: Boston, Massachusetts [serial online] 2016 [sitasi 30 September 2020]. Diunggah dari: [URL:https://www.amazon.com/Pathophysiology-Heart-Disease-Collaborative-PATHOPHYSIOLOGY/dp/1605477230](https://www.amazon.com/Pathophysiology-Heart-Disease-Collaborative-PATHOPHYSIOLOGY/dp/1605477230).
8. Peterson CM, Lecoultre V, Frost EA, Simmons J, Redman LM, Ravussin E. The thermogenic responses to overfeeding and cold are differentially regulated. *Obesity (Silver Spring)* [serial online] 2016 [sitasi 17 November 2020];24(1):96-101. Diunggah dari: [URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26592725/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26592725/)
9. Nursid M, Noviendri D, Rahayu L, Novelita V. Isolasi Fucoxanthin dari Rumput Laut Coklat *Padina Australis* dan Sitotoksitasnya Terhadap Sel MCF7 dan Sel Vero. *JPB Kelautan dan Perikanan* [serial online] 2016 [sitasi 18 November 2020];11(1): 83-90. Diunggah dari: [URL:https://www.researchgate.net/publication/314091784_ISOLASI_FUKOSANTI_N_DARI_RUMPUT_LAUT_COKLAT_Padina_australis_DAN_SITOTOKSISITASNYA_TERHADAP_SEL_MCF7_DAN_SEL_VERO_Isolation_of_Fucoxanthin_from_Padina_australis_Brown_Algae_and_Its_Cytotoxicity_against](https://www.researchgate.net/publication/314091784_ISOLASI_FUKOSANTI_N_DARI_RUMPUT_LAUT_COKLAT_Padina_australis_DAN_SITOTOKSISITASNYA_TERHADAP_SEL_MCF7_DAN_SEL_VERO_Isolation_of_Fucoxanthin_from_Padina_australis_Brown_Algae_and_Its_Cytotoxicity_against)
10. Chellappan D, Chellian J, Leong J, Liaw Y, Gupta G, Dua K, Kunnath A, Palaniveloo K. Biological and Therapeutic Potential of the Edible Brown Marine Seaweed *Padina australis* and their pharmacological mechanisms. *Journal of Tropical and Biology*

- and Conservation[serial online] 202 [sitasi 18 November 2020];17:251-71. Diunggah dari: [URL:https://jurcon.ums.edu.my/ojums/index.php/jtbc/article/view/2667](https://jurcon.ums.edu.my/ojums/index.php/jtbc/article/view/2667)
11. Limantara L, Heriyanto. Optimasi proses ekstraksi *fucoxanthin* rumput laut coklat *Padina australis* Hauck menggunakan pelarut organik polar. Indonesian Journal of Marine Sciences [serial online] 2011[sitasi 22 November 2020];16(2): 86–94. Diunggah dari: [URL:https://ejournal.undip.ac.id/index.php/ijms/article/view/1851](https://ejournal.undip.ac.id/index.php/ijms/article/view/1851)
 12. Yuguchi Y, Tran V, Bui L, Takebe S, Suzuki S. Primary structure, conformation in aqueous solution, and intestinal immunomodulating activity of *fucoidan* from two brown seaweed species *Sargassum crassifolium* and *Padina australis*. Carbohydrate Polymers [serial online] 2016 [sitasi 21 Oktober 2020];147: 69-78. Diunggah dari: [URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27178910/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27178910/)
 13. Purbomartono C, Mulia D, Priyambodo D. Respons Imun Non-Spesifik Ikan Gurami (*Osphronemus gouramy*) yang Diberi *Fucoidan* dari Ekstrak Rumput Laut Cokelat *Padina* sp. SAINTEKS [serial online] 2019 [sitasi 21 Oktober 2020];16(1): 9-17. Diunggah dari: [URL:http://jurnalnasional.ump.ac.id/index.php/SAINTEKS/article/download/7012/3005](http://jurnalnasional.ump.ac.id/index.php/SAINTEKS/article/download/7012/3005)
 14. Thinh P, Menshova R, Ermakova S, Anatsyuk S, Ly B, Zvyagintseva T. Structural Characteristics and Anticancer Activity of *Fucoidan* from the Brown Alga *Sargassum mcclurei*. Marine Drugs [serial online] 2013 [sitasi 21 Oktober 2020];11:1456-1476. Diunggah dari: [URL:https://www.mdpi.com/1660-3397/11/5/1456/htm](https://www.mdpi.com/1660-3397/11/5/1456/htm)
 15. Lutfia F, Isnansetyo A, Susidarti R, Nursid M. Chemical composition diversity of *fucoidans* isolated from three tropical brown seaweeds (Phaeophyceae) species. Biodiversitas [serial online] 2020 [sitasi 22 Oktober 2020]; 21(7): 3170-3177. Diunggah dari: [URL:https://smujo.id/biodiv/article/view/5361](https://smujo.id/biodiv/article/view/5361)
 16. Ha AW, Na SJ, Kim WK. Antioxidant effects of fucoxanthin rich powder in rats fed with high fat diet. Nutrition Research and Practice [serial online] 2013 [sitasi 27 September 2020];7(6):475–480. Diunggah dari: [URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865270/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865270/)
 17. Heo SJ, Yoon WJ, Kim KNOC, Choi YU, Yoon KT, Kang DY, Qian ZJ, Choi IW, Jung WK. Anti-inflammatory effect of fucoxanthin derivatives isolated from *Sargassum siliquastrum* in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophage. Food and Chemical Toxicology [serial online] 2012 [sitasi 28 September 2020];50(9):3336–3342. Diunggah dari: [URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2735499/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2735499/)
 18. Tan CP, Hou YH. First evidence for the anti-inflammatory activity of fucoxanthin in high-fat-diet-induced obesity in mice and the antioxidant functions in PC12 cells. Inflammation [serial online] 2014 [sitasi 28 September 2020];37(2):443–450. Diunggah dari: [URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24146106/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24146106/)
 19. Seo MJ, Seo YJ, Pan CH, Lee OH, Kim KJ, Lee BY. Fucoxanthin Suppresses Lipid Accumulation and ROS Production During Differentiation in 3T3-L1 Adipocytes. Phyther Res [serial online] 2016 [sitasi 22 November 2020];30(11):1802–8. Diunggah dari: [URL:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27406217/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27406217/)
 20. Xu Y, Xu J, Ge K, Tian Q, Zhao P, Guo Y. Anti-inflammatory effect of low molecular weight *fucoidan* from *Saccharina japonica* on atherosclerosis in apoE-knockout mice. International Journal of Biological Macromolecules [serial online] 2018 [sitasi 28 September 2020];118:365–374. Diunggah dari: [URL:https://europepmc.org/article/med/29906534](https://europepmc.org/article/med/29906534)
 21. Wang X, Pei L, Liu H, Qv K, Xian W, Liu J, Zhang G. *Fucoidan* attenuates atherosclerosis in LDLR $-/-$ mice through inhibition of inflammation and oxidative stress. Int J Clin

- Pathol [serial online] 2016 [sitasi 18 November 2020];9(7): 6896-6904. Diunggah dari:URL:<http://www.ijcep.com/files/ijcep0020114.pdf>
22. Cheng Y, Xudong P, Jing W. *Fucoxidan* Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation by Enhancing p62/SQSTM1-Dependent Selective Autophagy to Alleviate Atherosclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [serial online] 2020 [sitasi 22 November 2020]. ID: 3186306. Diunggah dari:URL:<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/3186306/>
23. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nature Medicine* [serial online] 2013 [sitasi 22 November 2020];19(10):1338–1344. Diunggah dari:URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23995282/>
24. Gille A, Stojnic B, Derwenskus F, Trautmann A, Schmid-Staiger U, Posten C, Ribot J. A Lipophilic Fucoxanthin-Rich *Phaeodactylum tricornutum* Extract Ameliorates Effects of Diet-Induced Obesity in C57BL/6J Mice. *Nutrients* [serial online] 2019 [sitasi 22 November 2020];11(4):796. Diunggah dari:URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6521120/>
25. Nishikawa S, Hosokawa M, Miyashita K. Phytomedicine Fucoxanthin promotes translocation and induction of glucose transporter 4 in skeletal muscles of diabetic / obese KK- A y mice. *Eur J Integr Med* [serial online] 2012 [sitasi 22 November 2020];9(5):389–94. Diunggah dari:URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2305278/>
26. Park EY, Kim EH, Kim MH, Seo YW, Lee JI, Jun HS. Polyphenol-Rich Fraction of Brown Alga *Ecklonia cava* Collected from Gijang, Korea, Reduces Obesity and Glucose Levels in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [serial online] 2012 [sitasi 26 April 2020];1–11. Diunggah dari:URL:<https://europepmc.org/article/med/22844333>
27. Grasa-Lopez A, Miliar-Garcia A, Quevedo-Corona L, Paniagua-Castro N, Escalona-Cardoso G, Reyes-Maldonado E, Jaramillo-Flores ME. *Undaria pinnatifida* and Fucoxanthin Ameliorate Lipogenesis and Markers of Both Inflammation and Cardiovascular Dysfunction in an Animal Model of Diet-Induced Obesity. *Marine Drugs* [serial online] 2016 [sitasi 26 Agustus 2020];14(8): 148. Diunggah dari:URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4999909/>
28. Hitoe S, Shimoda H. Seaweed fucoxanthin supplementation improves obesity parameters in mildly obese Japanese subjects. *Functional Foods in Health & Disease* [serial online] 2017 [sitasi 22 Oktober 2020];7(4):246–262. Diunggah dari:URL:<https://ffhdj.com/index.php/ffhd/article/view/333>
29. Yang Z, Yin J, Wang Y, Xia B, Li T, Yang X, Hu S, Ji C, Guo S. The *fucoxidan* A3 from the seaweed *Ascophyllum nodosum* enhances RCT-related genes expression in hyperlipidemic C57BL/6J mice. *International Journal of Biological Macromolecules* [serial online] 2019 [sitasi 27 Agustus 2020];134:759-769. Diunggah dari:URL:<https://europepmc.org/article/med/31100394>
30. Park J, Yeom M, Hahm DH. *Fucoxidan* improves serum lipid levels and atherosclerosis through hepatic SREBP-2-mediated regulation. *Journal of Pharmacological Sciences* [serial online] 2019 [sitasi 27 Agustus 2020];131(2):84–92. Diunggah dari:URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7094367/>
31. Lindequist, Ulrike. *Marine-Derived Pharmaceuticals – Challenges and Opportunities*. *Biomolecules & Therapeutics* [serial online] 2016 [sitasi 6 Desember 2021]; 24(6): 561-571. Diunggah dari: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5098534/>
32. Mantou, S. H., Nurjanah, & Nurhayati, T. (2018). Karakteristik Rumput Laut Cokelat (*Sargassum polycystum* dan *Padina minor*)

- Dari Perairan Pohuwato Provinsi Gorontalo. *Jphpi* [serial online] 2018 [sitasi 6 Desember 2021]; 21(3): 396–405. Diunggah dari: URL: <https://jurnal.ipb.ac.id/index.php/jphpi/article/view/24709/16089>
33. Maharany, F., Nurjanah, Suwandi, R., Anwar, E., Hidayat, T. Kandungan Senyawa Bioaktif Rumput Laut *Padina Australis* dan *Eucheuma Cottonii* Sebagai Bahan Baku Krim Tabir Surya. *Journal of Marine and Aquatic Sciences* [serial online] 2017 [sitasi 6 Desember 2021]; 20(1). Diunggah dari: URL: <https://jurnal.ipb.ac.id/index.php/jphpi/article/view/16553/12133>
34. Limantara, L. dan H. Studi Komposisi Pigmen dan Kandungan Fukosantin Rumput Laut Cokelat dari Perairan Madura dengan Kromatogra Cair Kinerja Tinggi. *Ilmu Kelautan: Indonesian Journal of Marine Sciences* [serial online] 2010 [sitasi 6 Desember 2021]; 15(1) Diunggah dari: URL: <https://ejournal.undip.ac.id/index.php/ijms/article/view/1406>
35. Padua, D., Rocha, E., Gargiulo, D., & Ramos, A. A. Bioactive compounds from brown seaweeds: Phloroglucinol, fucoxanthin and fucoidan as promising therapeutic agents against breast cancer. *Phytochemistry Letters* [serial online] 2015 [sitasi 6 Desember 2021]; 14: 91–98. Diunggah dari: URL: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-fc9c656e-2ee9-3d31-8877-69d004d694ba>
36. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017 Jan 6;120(1):229-243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537. Erratum in: *Circ Res.* 2018 Sep 28;123(8):e20. PMID: 28057795; PMCID: PMC5467317.