



Terapi Alternatif Penyakit Kardiovaskular dengan Pigmen Alami

Katarina Purnomo Salim, Renny Indrawati, Leenawaty Limantara
Ma Chung Research Center for Photosynthetic Pigments, Universitas Ma Chung,
Malang, Indonesia

ABSTRAK

Pola diet dan gaya hidup kurang sehat menyebabkan berbagai kasus hiperkolesterol dan obesitas. Berbagai pengobatan untuk mengatasi permasalahan tersebut masih terus diperbaharui, tak hanya dengan obat-obatan sintetik, namun juga obat alam berbasis senyawa bioaktif tumbuhan tingkat tinggi. Sejumlah studi juga menunjukkan bahwa pigmen alami, yang diproduksi oleh tumbuhan tingkat tinggi ataupun rendah, juga mampu memberikan manfaat terapi hampir serupa untuk membantu menurunkan prevalensi penyakit kardiovaskular. Beberapa pigmen seperti *fucoxanthin*, *astaxanthin*, lutein, dan *phycoerythrin* dibuktikan memiliki sifat antioksidan alami serta bioaktivitas spesifik dalam metabolisme lemak tubuh, sehingga dapat digunakan untuk terapi penyakit yang disebabkan oleh kerusakan oksidatif, termasuk penyakit kardiovaskular.

Kata kunci: Kardiovaskular, pigmen alami, terapi

ABSTRACT

The unhealthy life style and poor diet become the reason of most hypercholesterol and obesity cases. Numerous studies are still continuously conducted to overcome heart conditions, not only with synthetic drugs but also natural herbals from bioactive compounds of higher plants. Several natural pigments studies showed comparable activities in decreasing cardiovascular disease prevalence. Fucoxanthin, astaxanthin, lutein, and phycoerythrin are natural antioxidants, playing beneficial role in the metabolism of body fats. They can be applied for diseases associated with oxidative stress, including cardiovascular problems. **Katarina Purnomo Salim, Renny Indrawati, Leenawaty Limantara.** **Alternative Therapy for Cardiovascular Diseases with Natural Pigments**

Keywords: Cardiovascular, natural pigments, therapy

PENDAHULUAN

Menurut data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2012, dari 58 juta kematian di seluruh dunia, 38 juta disebabkan oleh penyakit tidak menular.¹ Penyakit kardiovaskular menempati peringkat pertama sebesar 17,5 juta atau 46% dari seluruh kematian akibat penyakit tidak menular.¹ Di Indonesia, 71% kematian adalah akibat penyakit tidak menular dengan peringkat utama adalah penyakit kardiovaskular sebesar 37%.¹ Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas), prevalensi penyakit kardiovaskular meningkat dari 8,3 per mil pada tahun 2007 menjadi 12,1 per mil pada tahun 2013.² Penyebab penyakit degeneratif ini adalah gaya hidup kurang sehat mengakibatkan hiperkolesterolemia dan obesitas yang berdampak pada menurunnya kesehatan jantung.³

Keanekaragaman hayati Indonesia membuka peluang bagi ilmuwan dan industri untuk melakukan pengembangan dan inovasi produk kesehatan yang berasal dari bahan alami. Sejumlah senyawa aktif telah berhasil diisolasi dari tumbuhan tingkat tinggi dan dimanfaatkan untuk terapi kardiovaskular, seperti golongan tanin, alkaloid, dan flavonoid, yang banyak terdapat pada daun jati belanda (*Guazuma ulmifolia* Lamk), daun salam (*Syzygium polyanthum*), daun ceremai (*Phyllanthus acidus*), serta buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) untuk bahan baku jamu antihiperkolesterol.^{4,5} Perkembangan riset menunjukkan bahwa metabolit sekunder lain berupa pigmen alami terutama golongan karotenoid xantofil, seperti *fucoxanthin* dan *astaxanthin*, terbukti juga memiliki bioaktivitas yang berperan memperbaiki profil lemak tubuh.⁶

Pemanfaatan pigmen alami tak hanya menjadi alternatif bahan aktif, namun juga memiliki tingkat ketersediaan dan variasi sumber bahan baku yang lebih banyak. Sumber pigmen alami tidak terbatas pada tumbuhan tingkat tinggi, namun juga berbagai jenis mikroalga dan makroalga. Deteksi dan isolasi pigmen lebih mudah, karena konsentrasinya pada tumbuhan cenderung lebih tinggi dibanding metabolit sekunder lain serta memberikan warna khas dari hasil alam potensial.

ASTAXANTHIN

Astaxanthin merupakan golongan karotenoid xantofil termasuk senyawa antioksidan. Aktivitas antioksidan *astaxanthin* 550 kali lebih tinggi dari vitamin E, dan 11 kali lebih baik dibandingkan beta-karoten.⁷ Sejumlah penelitian menunjukkan aktivitas *astaxanthin* sebagai antioksidan dan anti-inflamasi.⁷ Peran



astaxanthin sebagai antioksidan dibuktikan dengan menggunakan kelompok obesitas, berat badan berlebih, dan perokok.⁸ Secara umum, *astaxanthin* memberikan efek positif terhadap kesehatan karena mampu menurunkan tingkat stres oksidatif serta memperbaiki profil lemak melalui peningkatan *high density lipoprotein* (HDL) dan penurunan oksidasi *low density lipoprotein* (LDL) serta trigliserida.⁹ Selain itu, *astaxanthin* juga berperan dalam sistem imun, sirkulasi darah, fungsi otak, indera penglihatan, performa otot, sistem reproduksi, fungsi mitokondria, dan penyakit gastrointestinal.^{10,11}

Suplementasi *astaxanthin* 5-20 mg/hari pada pasien obesitas dan kelebihan berat badan (n = 23) selama tiga minggu, menurunkan signifikan stres oksidatif melalui penurunan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan *isoprostane* (ISP) serta peningkatan kadar *superoxide dismutase* (SOD) dan *total antioxidant capacity* (TAC).⁸ Choi, *et al*,¹² meneliti profil lipid (total kolesterol, trigliserida, HDL, LDL, ApoB, dan ApoA1) pada subjek obesitas yang diberi *astaxanthin* selama 12 minggu, hasilnya terdapat penurunan signifikan kadar LDL dan *apolipoprotein-B* (ApoB).

Kemampuan antioksidan *astaxanthin* dapat menghambat oksidasi LDL,¹³⁻¹⁵ sehingga tidak terjadi inflamasi yang menimbulkan plak pembentuk trombus yang dapat menyebabkan arterosklerosis dan serangan jantung. Selain melalui mekanisme penghambatan oksidasi LDL, *astaxanthin* juga mampu berperan menghambat sekresi beberapa sitokin pro-inflamasi karena mampu menangkal radikal bebas sehingga tidak merusak makrofag.¹⁶ Tabel 1 mencantumkan beberapa spesies tumbuhan tingkat rendah

yang kaya pigmen *astaxanthin*.

FUCOXANTHIN

Fucoxanthin merupakan golongan karotenoid xantofil seperti *astaxanthin*, banyak ditemukan pada kelompok makroalga seperti rumput laut coklat. Peran utama *fucoxanthin* adalah aktivitas antioksidan dan antiobesitas.²⁰

Obesitas merupakan salah satu faktor penyebab yang ikut meningkatkan prevalensi penyakit kardiovaskular karena akumulasi lemak berlebih akan meningkatkan kadar lipid darah. Peningkatan kadar lemak darah memungkinkan terjadinya oksidasi LDL yang akhirnya menimbulkan timbunan plak dan gangguan kardiovaskular. Tubuh manusia memiliki dua jenis jaringan lemak, yaitu adiposa coklat dan putih. Jaringan adiposa coklat mengandung gen *uncoupling protein-1* (UCP-1) yang bertanggung jawab terhadap proses termogenesis, berbeda dengan adiposa putih, meskipun memiliki gen UCP-1 namun bersifat non-aktif. *Fucoxanthin* ternyata mampu mengaktifasi gen UCP-1 di lemak putih, sehingga akumulasi lemak putih tubuh dapat menurun melalui mekanisme termogenesis.²⁰ Peran *fucoxanthin* sebagai antiobesitas dapat dilihat melalui kemampuannya menurunkan jumlah akumulasi adipose putih pada abdomen subjek obesitas.

Pemberian *fucoxanthin* 0,2% pada komposisi pakan tikus obesitas/diabetes selama 4 minggu mampu meningkatkan kadar HDL kolesterol melalui peningkatan *sterol regulatory element-binding protein* (SREBP) serta menurunkan serapan kolesterol ke dalam hati melalui penurunan *low density lipoprotein receptor* (LDLR) dan *scavenger receptor class B member 1* (SR-B1).²¹ Selain itu, pemberian

fucoxanthin 0,1% selama 3 minggu pada tikus obesitas/diabetes menurunkan stres oksidatif dan kadar lemak dalam hati.²² Iwasaki (2012)²² menggunakan dua model tikus normal dan tikus obesitas/diabetes, keduanya diberi pakan tinggi kolesterol kemudian diberi suplementasi *fucoxanthin*. Hasilnya, terjadi penurunan stres oksidatif dan kadar lemak hati tikus obesitas/diabetes hingga hampir sama dengan tikus normal. Sifat antioksidan *fucoxanthin* menghambat oksidasi LDL dan produksi sitokin pro-inflamasi. Tabel 2 mencantumkan beberapa spesies yang kaya pigmen *fucoxanthin*.

LUTEIN

Golongan karotenoid xantofil berikutnya yang termasuk senyawa antioksidan dan anti-inflamasi adalah lutein. Lutein dikenal sebagai terapi kesehatan retina mata.²⁷ Sumber yang banyak mengandung lutein adalah kuning telur, wortel, dan sayuran berwarna hijau seperti bayam.²⁸ Secara alami, lutein terdapat di dalam tubuh yaitu pada retina mata. Hubungan lutein dengan penyakit kardiovaskular dapat ditunjukkan melalui kemampuannya mencegah akumulasi kolesterol serta menurunkan oksidasi LDL dan produksi sitokin pro-inflamasi dalam aorta babi hiperkolesterol.²⁸

Kim, *et al*,²⁸ menunjukkan bahwa pada tikus hiperkolesterol, lutein 0,1 g/100 g selama 2 minggu mampu menurunkan kadar LDL dan MDA serta oksidasi LDL menjadi lebih rendah. Dengan adanya penurunan oksidasi LDL maka produksi sitokin pro-inflamasi juga menjadi turun. Peran lutein terdapat pada kemampuannya sebagai antioksidan, sehingga dapat menangkap radikal bebas agar tidak menyebabkan oksidasi LDL. Selain itu, lutein juga berperan melindungi membran makrofag karena radikal bebas dapat ditangkap oleh lutein. Jika membran makrofag terlindungi, produksi sitokin pro-inflamasi akan menurun karena tidak terjadi inflamasi.

PHYCOCYANIN

Phycocyanin tidak termasuk golongan karotenoid, melainkan pigmen yang memberi warna biru pada beberapa mikroalga seperti *cyanobacteria*. Namun, *phycocyanin* juga memiliki aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi. Hampir serupa dengan lutein dan *astaxanthin*, kemampuan *phycocyanin* dalam

Tabel 1. Beberapa spesies kaya *astaxanthin*¹⁷⁻¹⁹

Golongan Spesies	Nama Spesies	Kandungan <i>Astaxanthin</i> (mg/kg)
Mikroalga	<i>Haematococcus pluvialis</i>	10 000–30 000
	<i>Chlorella zonghiensis</i>	416,67–950
Makroalga	<i>Catenella repens</i>	104,31–172,73
	<i>Enteromorpha intestinalis</i>	121,36–177,78
	<i>Ulva lactuca</i>	111,25–144,43

Tabel 2. Beberapa spesies kaya *fucoxanthin*²³⁻²⁶

Golongan Spesies	Nama Spesies	Kandungan <i>Fucoxanthin</i> (mg/g)
Mikroalga	<i>Isochrysis galbana</i>	5,230–18,230
	<i>Phaeodactylum tricorutum</i>	1,810–15,330
Makroalga	<i>Padina australis</i>	0,637
	<i>Undaria pinnatifida</i>	0,084–0,111



menurunkan kadar kolesterol dan stres oksidatif membuat biopigmen ini berkhasiat bagi terapi penyakit kardiovaskular.²⁹

Suplementasi *phycoyanin* pada *hamster* hiperkolesterol selama 8 minggu ternyata mampu menurunkan kadar total kolesterol, trigliserida, LDL, *glutamic oxaloacetic transaminase* (GOT), dan *glutamic pyruvic transaminase* (GPT) serta menurunkan stres oksidatif melalui indikator penurunan MDA, peningkatan *catalase* (CAT), SOD, *glutathione peroxidase* (GPx).³⁰ Mekanisme *phycoyanin* dalam menurunkan oksidasi LDL dan menurunkan produksi sitokin inflamasi terletak pada kemampuan antioksidannya. *Phycocyanin* mampu menurunkan kadar GOT dan GPT pada *hamster* hiperkolesterol, sehingga menunjukkan peran *phycoyanin* sebagai antioksidan.³⁰

PROSPEK STANDARISASI PIGMEN SEBAGAI OBAT ALAM

Khasiat rumput laut bagi kesehatan, termasuk sebagai sumber potensial pigmen alami. Pemanfaatan rumput laut coklat dalam negeri, yang sesungguhnya kaya akan *fucoxanthin*, masih terbatas diekspor mentah untuk industri alginat, sedangkan kandungan pigmennya terbuang. Dengan teknologi ekstraksi yang ada, perlu dikembangkan

tahapan isolasi *fucoxanthin* terlebih dulu dan baru kemudian dilakukan ekstraksi alginat, sehingga seluruh komponen alga dapat dimanfaatkan. Teknologi ekstraksi ini juga memungkinkan untuk pengembangan obat herbal terstandar melalui uji praklinis *in vivo* ataupun *in vitro*.²³ Contoh produk terstandar yang menggunakan bahan ekstrak pigmen alami adalah *Liquid Chlorophyll* dari daun *mulberry* (*Morus alba* L.) atau daun alfalfa (*Medicago sativa*), produk ekstrak *astaxanthin* dari mikroalga *Haematococcus pluvialis*, *fucoxanthin* dari rumput laut coklat *Undaria pinnatifida* yang telah mulai diproduksi secara massal.^{24,25}

Kombinasi pigmen alami dengan bahan aktif lain juga mampu memberikan hasil yang lebih efektif, misalnya suplementasi *astaxanthin* dengan vitamin E (α -tokoferol dan tokotrienol) atau vitamin C.³¹ Kombinasi *astaxanthin* (0,1 g/kg) dengan α -tokoferol (0,1 g/kg) selama 20 minggu menunjukkan hasil signifikan pada tikus diabetes, yaitu penurunan stres oksidatif yang tampak melalui penurunan oksidasi lemak pada hati dan ginjal (*thiobarbituric acid reacting substances*/TBARS) yang diikuti dengan perbaikan fungsi ginjal melalui penurunan kadar kreatinin, albumin urin, protein urin, dan bersihan kreatinin.³¹ Penelitian lain menggunakan

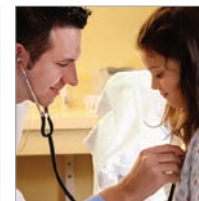
astaxanthin dikombinasikan dengan asam lemak omega-3 lebih efektif sebagai anti-inflamasi dan antioksidan. Efek sinergis *astaxanthin* dan omega-3 ditunjukkan dengan adanya peningkatan TAC melalui jalur *nuclear erythroid related factor 2-antioxidant response element* (Nrf2-ARE).³² Dengan demikian, upaya inovasi pengobatan dan terapi penyakit kardiovaskular dapat dilakukan dengan memanfaatkan senyawa biopigmen ataupun mengombinasikan dengan tumbuhan tingkat tinggi yang telah diketahui memiliki aktivitas serupa.

RINGKASAN

Pigmen alami memiliki potensi sebagai terapi alternatif penyakit kardiovaskular. Mekanisme biologisnya bertumpu pada aktivitas antioksidan yang dapat menghambat oksidasi akibat radikal bebas dan menekan produksi sitokin pro-inflamasi. Pigmen alami memiliki kelebihan variasi dan sebaran bahan baku dari tumbuhan tingkat tinggi hingga alga, prospek efek sinergis apabila dikombinasikan dengan bahan aktif lainnya, serta metode skrining dan teknologi isolasinya telah diketahui dengan baik. Analisis lebih lanjut membuka peluang produksi jamu, obat herbal terstandar, hingga fitofarmaka melalui serangkaian uji klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Cardiovascular disease [Internet]. 2014. [cited 2014 Nov 11]. Available from: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta; 2013.
3. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Prim Care*. 2013;40(1):195–211.
4. Soni A, Sosa S. Phytochemical analysis and free radical scavenging potential of herbal and medicinal plant extracts. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2013;2(4):22–9.
5. Hamiwanto. Kendalikan Kolesterol [Internet]. 2010. [cited 2014 Nov 11]. Available from: <https://sites.google.com/site/hamiwanto/Home/kolesterol>.
6. Gammone MA, Riccioni G, D'Orazio N. Marine carotenoids against oxidative stress: Effects on human health. *Mar Drugs*. 2015;13:6226–46.
7. Capelli B, Cysewski G. Astaxanthin in "natural astaxanthin: king of the carotenoids". USA: Cyanotech Corporation; 2007.
8. Choi HD, Kim HJ, Chang MJ, Kyu-Youn Y, Shin WG. Effects of astaxanthin on oxidative stress in overweight and obese adults. *Phytother Res*. 2011;25:1813–8.
9. Guerin M, Huntley ME, Olaizola M. Haematococcus astaxanthin: Applications for human health and nutrition. *TRENDS in Biotechnology*. 2003;21(5):210–6.
10. Kidd PM. Astaxanthin, cell membrane nutrient with diverse clinical benefits and anti-aging potential. *Alternative Medicine Review*. 2011;16(4):355–64.
11. Robert GF, Jeff SC. Review: Astaxanthin in cardiovascular health and disease. *Molecules*. 2012;17:2030–48.
12. Choi HD, Youn YK, Shin WG. Positive effects of astaxanthin on lipid profiles and oxidative stress in overweight subjects. *Plant Foods Hum Nutr*. 2011;66(4):363–9.
13. Khan SK, Malinski T, Mason RP, Kubant R, Jacob RF, Fujioka K, et al. Novel astaxanthin prodrug (CDX-085) attenuates thrombosis in a mouse model. *Thromb. Res*. 2010;126:299–305. doi: 10.1016/j.thromres.2010.07.003.
14. Nakano M, Onodera A, Saito E, Tanabe M, Yajima K, Takahashi J, et al. Effect of astaxanthin in combination with alpha-tocopherol or ascorbic acid against oxidative damage in diabetic ODS rats. *J Nutr Sci Vitaminol*. (Tokyo). 2008;54:329–34.
15. Choi SK, Park YS, Choi DK, Chang HI. Effects of astaxanthin on the production of NO and the expression of COX-2 and iNOS in LPS-stimulated BV2 microglial cells. *J Microbiol Biotechnol*. 2008;18:1990–6.
16. Kishimoto Y, Tani M, Uto-Kondo H, Iizuka M, Saita E, Sone H, et al. Astaxanthin suppresses scavenger receptor expression and matrix metalloproteinase activity in macrophages. *Eur J Nutr*. 2010;49:119–26.
17. Goksan T, Ilknur A, Cenker K. Growth characteristics of the alga *Haematococcus pluvialis* floc as affected by nitrogen source, vitamin, light, and aeration. *Turkish J Fisheries and Aquatic Sciences*. 2011;11:377–83.



18. Banerjee K, Ghosh R, Homechaudhuri S, Mitra A. Biochemical composition of marine macroalgae from Gangetic Delta at the apex of bay of Bengal. *African J Basic & Applied Sci.* 2009;1(5-6):98-104.
19. Wang Y, Peng J. Growth-associated biosynthesis of astaxanthin in heterotrophic *Chlorella zofingiensis* (Chlorophyta). *World J Microbiol Biotechnol.* 2008;24:1915-22.
20. Miyashita K. Anti-obesity therapy by food component: Unique activity of marine carotenoid, fucoxanthin. *Obes Control Ther.* 2014;1(1):1-4.
21. Beppu F, Masashi H, Yoshimi N, Kazuo M. Effects of dietary fucoxanthin on cholesterol metabolism in diabetic/obese KK-Ay mice. *Lipids in Health and Disease.* 2012;11:112-20.
22. Iwasaki S, Made AKW, Ai K, Takerou K, Seita N, Fumiaki B, Masashi H, Kazuo M. In vivo antioxidant activity of fucoxanthin on obese/diabetes KK-Ay mice. *Food and Nutrition Sci.* 2012;3:1491-9.
23. Limantara L, Heriyanto. Optimasi proses ekstraksi fukosantin rumput laut coklat *Padina australis* Hauck menggunakan pelarut organik polar. *Ilmu Kelautan* 2011;16(2):86-94.
24. Kim SM, Jung YJ, Kwon O, Cha KH, Um BH, Chung D, et al. A potential commercial source of fucoxanthin extracted from the microalga *Phaeodactylum tricornutum*. *Appl Biochemistr Biotechnol.* 2012;166:1843-55.
25. Fung AYC. The fucoxanthin content and antioxidant properties of *Undaria pinnatifida* from Marlborough sound [Thesis]. New Zealand: Auckland University of Technology; 2012.
26. Kim SM, Kang S, Kwon O, Chung D, Pan C. Fucoxanthin as a major carotenoid in *Isochrysis aff. galbana*: Characterization of extraction for commercial application. *J Korean Soc Appl Biol Chemistr.* 2012;55(4):477-83.
27. Tanjung C, Sjarif DR. Manfaat penambahan lutein dalam susu formula: Tinjauan sistematis. *CDK.* 2013;40(1):22-6.
28. Kim JE, Jose OL, Ryan D, Joan AS, Richard MC, Maria LF. A lutein-enriched diet prevents cholesterol accumulation and decreases oxidized LDL and inflammatory cytokines in the aorta of Guinea pigs. *J Nutr.* 2011;141(8):1458-63.
29. Bertolin TE, Farias D, Guarienti C, Petry FTS, Colla LM, Costa JAV. Antioxidant effect of phycocyanin on oxidative stress induced with monosodium glutamate in rats. *Braz Arch Biol Technol.* 2011;54(4):733-8.
30. Sheu MJ, Yao-Yuan H, Ching-Hsiu L, Chi-Chen C, Chieh-Hsi W. Antihyperlipidemic and antioxidant effects of c-phycocyanin in Golden Syrian hamster fed with a hypercholesterolemic diet. *J Traditional and Complementary Med.* 2013;3(1):41-7.
31. Nakano M, Aya O, Emi S, Miyako T, Kazue Y, Jiro T, et al. Effect of astaxanthin combination with α -tocopherol or ascorbic acid against oxidative damage in diabetic ODS rats. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2008;54:329-34.
32. Saw CL, Yang AY, Guo Y, Kong AN. Astaxanthin and omega-3 fatty acids individually and in combination protect against oxidative stress via the Nrf2-ARE pathway. *Food Chem Toxicol.* 2013;62:869-75.