

Tinjauan Pustaka

Fukoidan Ekstrak Alga Cokelat Dienkapsulasi Nanopartikel sebagai Potensi Terapi Spesifik Aterosklerosis

Mahlil Jibran,¹ Riza D. Firdaus,¹ Maryatun Hasan^{2,3*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia

²Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia

³Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia

*Penulis korespondensi: maryatun.hasan@usk.ac.id

Diterima 8 Desember 2025; Disetujui 30 Januari 2026

<https://doi.org/10.23886/ejki.13.1305.1>

Abstrak

Atherosclerosis merupakan penyebab utama kematian akibat penyakit kardiovaskular secara global, dengan prevalensi yang terus meningkat di Indonesia akibat tingginya angka hipercolesterolemia, diabetes melitus, dan hipertensi. Meskipun terapi konvensional seperti statin efektif dalam menurunkan kadar LDL, keterbatasan efikasi jangka panjang dan efek samping yang serius seperti rhabdomyolysis, miopati, dan risiko diabetes tetap menjadi tantangan utama. Literatur ini mengulas potensi fukoidan, polisakarida tersulfat yang berasal dari alga cokelat, sebagai agen terapi inovatif untuk atherosclerosis, terutama ketika dikombinasikan dengan sistem penghantaran berbasis nanopartikel. Tinjauan dilakukan terhadap empat studi eksperimental yang relevan, dengan metode pencarian sistematis menggunakan database Science Direct, Elsevier, Wiley Online Library, dan Google Scholar, serta pemilihan artikel lima tahun terakhir yang membahas penggunaan fukoidan dan sistem nanopartikel pada model atherosclerosis. Hasil analisis menunjukkan bahwa fukoidan memiliki efek antiinflamasi, antioksidan, dan imunomodulator yang kuat, serta afinitas tinggi terhadap P-selectin dan SR-A, menjadikannya ligand ideal untuk penargetan spesifik ke jaringan vaskular yang meradang. Kombinasi fukoidan dengan nanopartikel seperti liposom dan kitosan meningkatkan stabilitas penghantaran, memungkinkan pelepasan obat yang responsif terhadap kondisi mikro lingkungan plak, dan menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Temuan ini menunjukkan bahwa penggunaan fukoidan dalam sistem penghantaran nanopartikel memiliki potensi signifikan dalam terapi presisi atherosclerosis, dengan keuntungan dalam efikasi, spesifikasi, dan keamanan. Kajian ini menyimpulkan bahwa fukoidan berpotensi menjadi alternatif atau pelengkap dari terapi konvensional serta membuka arah baru dalam pengembangan pengobatan atherosclerosis berbasis bioteknologi kelautan.

Kata kunci: alga cokelat, atherosclerosis, fukoidan, nanopartikel.

Fucoidan Brown Algae Extract Encapsulated in Nanoparticles as a Specific Therapeutic Solution for Atherosclerosis

Abstract

Atherosclerosis is the leading cause of death from cardiovascular disease globally, with prevalence continuing to increase in Indonesia due to high rates of hypercholesterolemia, diabetes mellitus, and hypertension. Although conventional therapies such as statins are effective in lowering LDL levels, limitations in long-term efficacy and serious side effects such as rhabdomyolysis, myopathy, and diabetes risk remain major challenges. This literature review examines the potential of fucoidan, a sulfated polysaccharide derived from brown algae, as an innovative therapeutic agent for atherosclerosis, especially when combined with nanoparticle-based delivery systems. A review of four relevant experimental studies was conducted using systematic search methods across the ScienceDirect, Elsevier, Wiley Online Library, and Google Scholar databases, as well as selecting articles published in the past five years that discussed the use of fucoidan and nanoparticle systems in atherosclerosis models. The results of the analysis showed that fucoidan has strong anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects, as well as a high affinity for P-selectin and SR-A, making it an ideal ligand for specific targeting to inflamed vascular tissue. The combination of fucoidan with nanoparticles such as liposomes and chitosan improves delivery stability, enables drug release responsive to the microenvironment of plaques, and reduces the expression of proinflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6. These findings suggest that the use of fucoidan in nanoparticle delivery systems has significant potential in precision atherosclerosis therapy, with advantages in efficacy, specificity, and safety. This study concludes that fucoidan has the potential to be an alternative or complement to conventional therapy and opens up new avenues in the development of marine biotechnology-based atherosclerosis treatments.

Keywords: brown algae, atherosclerosis, fucoidan, nanoparticles.

Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama kematian global dengan aterosklerosis sebagai faktor utamanya. Berdasarkan studi epidemiologi hingga tahun 2020, penyakit kardiovaskular telah memengaruhi 422,7 juta orang dan menyebabkan lebih dari 17 juta kematian pada tahun 2015. Tren prevalensi aterosklerosis terus meningkat secara global, dengan lebih dari 50% kasus penyakit peredaran darah berujung pada kematian.¹ Data menunjukkan bahwa 12% penduduk Indonesia memiliki kadar kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) yang tergolong tinggi hingga sangat tinggi. Selain itu, prevalensi diabetes melitus mencapai 10,9%, sementara prevalensi hipertensi pada penduduk berusia di atas 18 tahun sebesar 34,11%.² Berbagai faktor risiko ini berkontribusi pada meningkatnya kasus aterosklerosis di Indonesia.

Pada saat ini, sudah banyak terapi untuk aterosklerosis yang memiliki keunggulan dan kelemahannya masing-masing. Namun, permasalahan utama yang dihadapi para pasien dalam pengobatan aterosklerosis adalah efek samping yang ditimbulkan oleh pengobatan, seperti statin. Efek samping yang timbul dari penggunaan statin berkepanjangan ialah gangguan pada otot hingga menyebabkan rhabdomyolysis yang dapat mengancam jiwa dan meningkatkan risiko terjadinya diabetes.³ Selain itu, pengobatan dengan menggunakan statin yang memiliki tujuan pada penurunan kadar kolesterol LDL pada pencegahan penyakit jantung koroner hanya menjangkau 30-35% penderita, 65-70% pasien masih tetap berisiko walaupun kadar LDL mereka telah berhasil diturunkan ke tingkat normal atau lebih rendah.⁴

Saat ini, sedang dikembangkan metode pengobatan inovatif menggunakan nanopartikel sebagai sistem penghantaran obat, yang menawarkan keunggulan dalam menargetkan pembuluh darah yang mengalami aterosklerosis secara lebih presisi dan efisien. Dalam konteks ini, fukoidan polisakarida tersulfat dari alga cokelat memiliki peran penting karena mampu menurunkan kadar LDL dengan cara menghambat enzim 3-Hidroksi-3-metil glutaryl koenzim A (HMG-

CoA) reduktase dan meningkatkan ekspresi reseptor LDL di hati. Selain itu, fukoidan juga mengurangi stres oksidatif, mencegah pembentukan LDL teroksidasi dan sel busa, serta menghambat migrasi sel imun ke dinding pembuluh darah. Aktivitas antiinflamasinya ditunjukkan melalui penghambatan jalur *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), *Nuclear Factor-kappaB* (NF- κ B), dan *Activator Protein-1* (AP-1), sehingga menurunkan produksi mediator inflamasi seperti *Interleukin-6* (IL-6), *Tumor Necrosis Factor* (TNF), *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), dan Nitrogen Monoksida (NO), serta meningkatkan kadar IL-10.⁵

Penggunaan nanopartikel untuk mengantarkan fukoidan memungkinkan penghantaran yang lebih spesifik ke area yang dituju. Nanopartikel sendiri merupakan strategi terapi baru yang menjanjikan, karena selain dapat meningkatkan efektivitas pengobatan, juga berpotensi memperbaiki kerusakan vaskular akibat stres oksidatif dan meminimalkan efek samping yang tidak diinginkan.⁶ Tinjauan literatur ini bertujuan mengeksplorasi potensi fukoidan, senyawa alami dari alga cokelat, yang dikombinasikan dengan teknologi penghantaran berbasis nanopartikel. Pendekatan ini diharapkan dapat secara spesifik menargetkan area pembuluh darah yang terdampak aterosklerosis, sehingga meningkatkan efektivitas terapi, mengurangi efek samping, dan mendorong terciptanya pengobatan yang lebih presisi dan berkelanjutan.

Metode

Tinjauan literatur dikumpulkan dengan mencari, mengumpulkan, dan menganalisis berbagai penelitian yang menyelidiki pemberian fukoidan dan nanopartikel. Literatur yang digunakan diperoleh melalui penelusuran pada database ScienceDirect, Elsevier, Wiley Online Library, dan Google Scholar menggunakan kata kunci ("fucoidan" OR "brown algae") AND ("nanoparticle" OR "drug delivery") AND "atherosclerosis". Literatur diseleksi berdasarkan publikasi lima tahun terakhir, studi yang relevan terhadap penggunaan fukoidan dan sistem penghantaran nanopartikel, serta fokus terhadap penyembuhan aterosklerosis.

Hasil

Setelah melakukan pencarian pada *database* yang relevan, didapatkan empat penelitian yang dianggap sesuai dengan topik. Keempat penelitian tersebut merupakan studi eksperimental yang mengeksplorasi fukoidan dari alga cokelat dalam sistem penghantaran nanopartikel, baik liposom maupun kitosan, untuk pengobatan aterosklerosis. Secara keseluruhan, studi-studi tersebut menunjukkan heterogenitas dalam hal spesies alga cokelat sebagai sumber fukoidan, target seluler (endotel, makrofag, otot polos), dan senyawa aktif yang dikombinasikan (seperti

Epigallocatechin Gallate (EGCG), berberin, sirolimus). Namun demikian, terlepas dari variasi tersebut, semua studi menunjukkan efek terapeutik yang konsisten dalam menghambat progresi aterosklerosis, melalui mekanisme antiinflamasi, antioksidan, dan targeting yang presisi terhadap jaringan vaskular yang rusak. Hal ini mengindikasikan bahwa fukoidan apabila dikombinasikan dengan sistem nanopartikel memiliki potensi luas sebagai terapi presisi untuk aterosklerosis. Semua penelitian yang relevan dengan tinjauan ini dapat dilihat pada Tabel 1.⁶⁻⁹

Tabel 1. Ringkasan Studi yang Terinklusikan

Penulis (Tahun)	Judul	Metode	Temuan utama	Kelebihan	Kekurangan	Relevansi
Lin et al. ⁶ (2024)	<i>Dual-Targeting EGCG/NO-Supplying protein assembled nanoparticles with Multi-Synergistic effects against atherosclerosis</i>	EGCG/Protamine/Fukoidan NPs, uji in vivo pada tikus Apolipoprotein E (ApoE -/-)	Penurunan ukuran plak, peningkatan fungsi endotel, efek sinergis antiinflamasi	- Dual targeting (<i>P-selectin & SR-A</i>) - Kombinasi EGCG, NO, dan fukoidan - Responsif terhadap stres oksidatif & protease	Kompleksitas tinggi dan sulit diaplikasikan klinis langsung	Validasi fukoidan sebagai <i>ligand targeting</i> dan bahan antiinflamasi multi-fungsi
Liu et al. ⁷ (2022)	<i>Synthesis and Characterization of Fucoidan-Chitosan Nanoparticles Targeting P-Selectin for Effective Atherosclerosis Therapy</i>	Pembuatan CFNs, TEM, FTIR, uji stres oksidatif dan ELISA, uji in vivo	Menurunkan stres oksidatif, IL-6, dan TNF- α , serta menargetkan <i>P-selectin</i> di plak target	- Menggunakan bahan alami non-toksik - Validasi in vivo baik - Sederhana dan efisien	Fokus pada penghantaran dan tidak menunjukkan efek klinis langsung	Mendukung spesifikasi fukoidan terhadap endotel inflamasi
Liu et al. ⁸ (2023)	<i>Low molecular weight fukoidan modified nanoliposomes for the targeted delivery of the anti-inflammation natural product berberine</i>	Low Molecular Weight Fucoidan (LMWF) -Lip/BBR, uji pada HUVEC, model inflamasi tikus	Penyerapan meningkat, ekspresi <i>P-selectin</i> & IL-6 menurun, toksisitas turun, berkurang	- Penargetan <i>P-selectin</i> dengan LMWF - Uji toksisitas organ lengkap	Tidak fokus pada aterosklerosis secara spesifik	Menunjukkan efektivitas LMWF dalam sistem liposom
Han and Yu. ⁹ (2023)	<i>Development and Evaluation of Fucoidan-Based Liposomes: Targeting Smooth Muscle Cells for Atherosclerosis Treatment</i>	Pengembangan dan Evaluasi Liposom Berbasis Fukoidan dalam Menargetkan Sel Otot Polos untuk Pengobatan Aterosklerosis	FCU-Lip dan FCU-Sir-Lip dirancang untuk menargetkan hAoSMC, dan diuji dalam konteks inflamasi serta pembentukan sel busa.	Mengurangi proliferasi sel otot polos, pembentukan sel busa, dan sitokin inflamasi	Fokus pada jenis sel yang jarang disar	Belum dilakukan pengujian in vivo

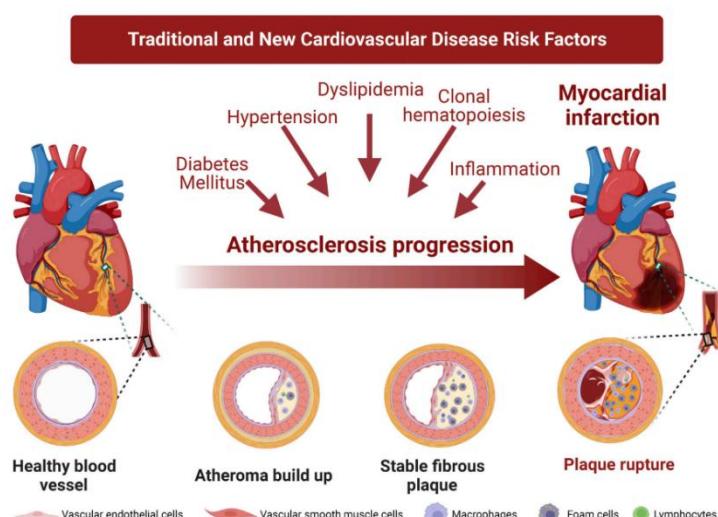
Aterosklerosis

Patofisiologi dan Mekanisme Patogenesis Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah keadaan yang berhubungan dengan penumpukan lemak dan pengerasan dinding arteri pada dua lapisan membran yaitu intima dan media. Pada awalnya, aterosklerosis hanya membentuk lesi berupa plak, plak yang tidak stabil dapat menyebabkan gangguan pada organ baik kardiovaskular maupun otak. Aterosklerosis disebabkan oleh kolesterol, dampak akumulasi kolesterol dapat membentuk plak dan secara progresif plak tersebut merusak pembuluh darah.¹⁰

Disfungsi endotelium yang mengarah pada aktivasi endotelial menjadi peristiwa awal

aterosklerosis, diikuti oleh retensi lipoprote, inflamasi intimal, nekrosis, fibrosis, serta kalsifikasi yang menyebabkan pembentukan plak dan stenosis arteri.¹¹ Pada saat plak terbentuk di arteri, plak dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah sehingga berkurangnya aliran darah ke otot jantung menjadi awal penyebab penyakit jantung koroner.¹⁰ Melalui sederetan patofisiologi aterosklerosis, beberapa manifestasi klinis aterosklerosis yang dapat terjadi terutama pada arteri koroner berupa sindrom koroner akut seperti infark miokard, angina pektoris (stabil dan tidak stabil), dan kematian koroner mendadak.¹² Patofisiologi lebih lanjut mengenai aterosklerosis dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Patofisiologi Aterosklerosis¹³

Terapi Konvensional dan Keterbatasannya

Terdapat dua jenis pengobatan klinis utama untuk Aterosklerosis. Pengobatan aterosklerosis tahap lanjutan dengan tingkat stenosis lebih dari 75%, terutama yang terjadi di arteri koroner, dilakukan angioplasti dan pemasangan stent sebagai pilihan pertama. Namun, restenosis dan trombosis masih menjadi komplikasi utama dari pemasangan stent dan hal ini secara signifikan membatasi efikasi jangka panjang stent.¹⁴ Sementara itu, strategi pengobatan oral seperti statin dan fibrat kurang memiliki kemampuan terapi

yang ditargetkan dan memiliki tingkat penggunaan obat yang terbatas.¹⁵

1) Statin

Statin menjadi terapi lini pertama untuk penanganan aterosklerosis dan pengelolaan penyakit kardiovaskular secara klinis. Statin efektif baik pada pencegahan primer maupun sekunder pada penyakit jantung. Mekanisme utama statin adalah penghambatan kompetitif dan reversibel terhadap HMG-CoA reduktase, enzim pembatas laju dalam jalur biosintesis kolesterol. Penurunan kadar kolesterol

menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor LDL dan peningkatan pembersihan kolesterol LDL dalam aliran darah, mengurangi kadar LDL beredar sebesar 20–55%.¹⁵ Meskipun memiliki manfaat yang luas, statin tidak cukup efektif dalam menurunkan kadar LDL pada semua pasien dan banyak pasien tidak toleran terhadap terapi statin karena efek samping berupa miopati dan rhabdomyolisis.¹³

2) Fibrat

Obat anti kolesterol ini mengurangi atherosklerosis dini dan risiko kardiovaskular pada dislipidemia aterogenik, termasuk yang disebabkan oleh diabetes tipe II dan sindrom metabolik.¹⁶ Fibrat dianggap sebagai strategi terapeutik yang efektif pada pasien dengan risiko kardiovaskular, terutama yang memiliki hipertrigliseridemia dan nilai *High-Density Lipoprotein* (HDL) rendah.¹⁷ Fibrat yang paling dikenal adalah fenofibrat, gemfibrozil, dan bezafibrat. Efek samping yang terkait dengan fibrat meliputi gangguan gastrointestinal, hati, dan muskuloskeletal.¹⁸

Fukoidan Sebagai Agen Terapi Atherosklerosis Struktur dan Aktivitas Biologis Fukoidan

Fukoidan adalah polisakarida sulfat yang tersusun atas fukosa yang terdiri dari sulfat dan tersusun atas monosakarida seperti galaktosa, manosa, xilosa, dan glukosa. Struktur penyusun fukoidan didominasi oleh fukosa dibandingkan monosakarida. Fukoidan merupakan polisakarida yang termuat dalam alga cokelat.¹⁹ *Inflammasome Nucleotide-binding oligomerization domain* (NLRP3) memiliki peran aktif pada patogenesis atherosklerosis. Penelitian yang telah dilakukan untuk meneliti sejumlah obat dan molekul kecil menunjukkan bahwa penghambatan NLRP3 memiliki pengaruh signifikan terhadap penghambatan progresivitas dan inflamasi atherosklerosis.²⁰

Fukoidan memiliki kemampuan secara signifikan dalam menghambat aktivasi inflamasome NLRP3 dan produksi IL-1β pada model mencit ApoE-/− pada mencit yang mengalami atherosklerosis. Sehingga fukoidan dapat diindikasikan sebagai pengobatan tambahan yang dapat menurunkan progresivitas

aterosklerosis melalui penurunan NLRP3, *Apoptosis-Associated Speck* (ASC), dan caspase-1.²¹ Hasil kajian menunjukkan bahwa fukoidan, polisakarida tersulfat yang diekstrak dari alga cokelat dari kelas *Phaeophyceae* seperti *Undaria pinnatifida* dan *Laminaria japonica*, memiliki potensi besar sebagai agen terapi atherosklerosis. Fukoidan terbukti mampu menghambat penyerapan oksidasi LDL oleh *vascular smooth muscle cells* (SMC), menurunkan proliferasi SMC, serta menekan pembentukan sel busa yang merupakan salah satu kunci dalam perkembangan plak atherosklerosis. Selain itu, fukoidan juga menurunkan sekresi sitokin proinflamasi seperti IL-1β dan IL-6, yang berperan penting dalam progresivitas peradangan vaskular.⁶

Keunggulan Fukoidan Dibandingkan Marine Drug lainnya

Fukoidan memiliki afinitas tinggi terhadap P-selectin dan Scavenger Receptor Class A (SR-A), dua molekul kunci yang secara selektif diekspresikan pada sel endotel yang mengalami inflamasi dan makrofag berbusa dalam plak atherosklerosis. Hal ini membuat fukoidan sangat efektif sebagai ligan penarget, memberikan kemampuan dual-targeting yang lebih unggul dibandingkan marine drug lain yang biasanya hanya memiliki satu target.⁸

Selain itu, fukoidan menunjukkan aktivitas antiinflamasi, antioksidan, antikoagulan, dan imunomodulator, yang sangat relevan dalam patogenesis atherosklerosis. Sebagai contoh, fukoidan terbukti mampu menurunkan ekspresi IL-6, IL-1β, dan TNF-α, serta meningkatkan IL-10, sekaligus menghambat pembentukan sel busa dan adhesi monosit.^{6,7} Hal ini menjadikannya lebih unggul dibandingkan marine drug lain seperti berberine, yang meskipun memiliki efek antiinflamasi kuat, namun kurang spesifik dalam penargetan dan lebih toksik bila tidak dimodifikasi penghantarnya.⁹

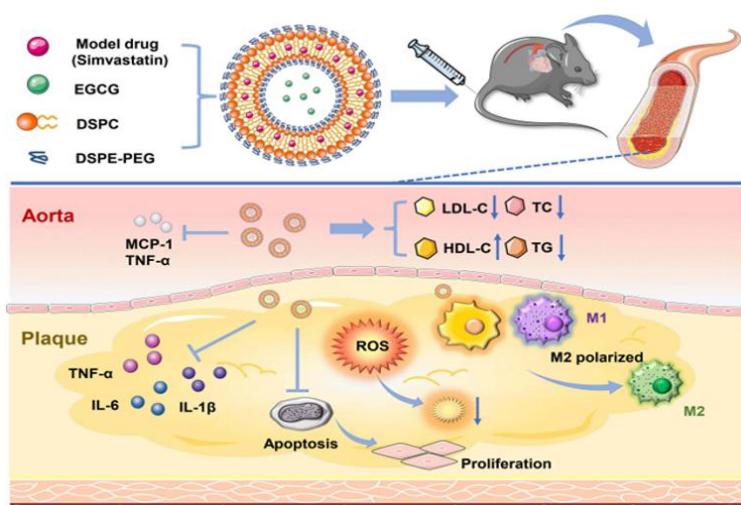
Keunggulan lain fukoidan adalah kemampuannya dalam menstabilkan nanopartikel dan mengontrol pelepasan obat secara responsif terhadap lingkungan mikro inflamasi, seperti pH rendah, stres oksidatif tinggi, dan aktivitas protease. Hal ini belum ditemukan secara optimal

pada bahan marine drug yang umumnya memerlukan tambahan senyawa stabilisator atau hanya berfungsi sebagai pembungkus pasif.⁸

Nanopartikel sebagai Enkapsulasi Fukoidan

Nanopartikel adalah partikel berukuran nanometer yang mampu menembus ruang antar sel dan dinding sel melalui difusi dan opsonisasi. Keunggulannya meliputi fleksibilitas kombinasi dengan teknologi lain, serta peningkatan afinitas sistem karena luas permukaan kontak yang lebih besar.⁷ Dengan keunggulan tersebut, fukoidan dapat diinkorporasikan ke dalam sistem

penghantaran obat berbasis nanopartikel untuk mencapai ligand targeting secara lebih efektif. Nanopartikel memiliki berbagai jenis seperti Nanopartikel Liposom, Kitosan, Emas A, Silika B, Oksida Besi, dan Silika E. Setiap nanopartikel memiliki perbedaan pada luas, ukuran, laju pelepasan obat, kapasitas muatan, dan kecepatan pengiriman. Pemilihan nanopartikel terbaik tentunya diperlukan terutama pada karakteristik ukuran dan laju pelepasan obat untuk menyeimbangkan kapasitas muatan dan kecepatan pengiriman.²²



Gambar 2. Ilustrasi Mekanisme Kerja Nanopartikel Liposom²³

Gambar 2 menggambarkan struktur dan fungsi salah satu nanopartikel yaitu liposom yang digunakan dalam terapi atherosklerosis. Liposom ini mampu membawa fukoidan, yang memiliki sifat antioksidan dan anti-inflamasi, sehingga berkontribusi pada pengurangan plak atherosklerosis.²³ Penelitian menunjukkan bahwa liposom yang mengandung fukoidan efektif dalam menargetkan sel otot polos aorta manusia untuk pengobatan atherosklerosis, dengan cara menghambat proliferasi sel dan mengurangi proses peradangan.⁷ Selain itu, penggunaan nanopartikel kitosan yang membawa fukoidan mempunyai sifat mudah menempel pada mukosa, meningkatkan waktu penyerapan obat, meningkatkan pelepasan obat secara perlahan, mudah dimodifikasi untuk meningkatkan

spesifikasi target, dan meningkatkan efektivitas terapi.²⁴

Potensi Pemberian Fukoidan sebagai Terapi Spesifik Atherosklerosis: Nanopartikel sebagai Enkapsulasi Fukoidan

Fukoidan memiliki potensi kuat sebagai terapi spesifik atherosklerosis karena mampu secara selektif menarget area plak melalui afinitas tinggi terhadap P-selectin dan SR-A yang diekspresikan pada endotel meradang dan makrofag berbusa. Selain berfungsi sebagai ligan penarget, fukoidan juga memiliki aktivitas biologis langsung seperti antiinflamasi, antioksidan, menghambat pembentukan sel busa, serta meningkatkan produksi NO. Dalam bentuk nanopartikel, fukoidan meningkatkan stabilitas

sistem penghantaran obat dan memungkinkan pelepasan muatan yang responsif terhadap kondisi mikro lingkungan plak, seperti stres oksidatif dan enzim protease. Kombinasi fungsi penargetan dan aktivitas terapeutik ini menjadikan fukoidan sebagai kandidat unggul dalam terapi presisi aterosklerosis.⁶⁻⁹

Pada saat fukoidan sampai di pembuluh darah target, fukoidan yang dienkapsulasi oleh nanopartikel liposom, kitosan, dan sebagainya akan memudahkan dalam penyerapan obat, mengurangi proses peradangan, dan meningkatkan spesifikasi target.²⁴ Selanjutnya, fukoidan juga akan menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 serta menekan pembentukan sel busa yang memiliki keterkaitan dengan progresivitas plak aterosklerosis.³ Melalui serangkaian mekanisme tersebut fukoidan mampu mengurangi progresivitas inflamasi dan pembentukan plak aterosklerosis secara signifikan, menjadikannya salah satu terapi yang menjanjikan di masa yang akan datang dalam penanganan aterosklerosis.

Keterbatasan dan Arah Penelitian Lanjutan

Tinjauan literatur ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu dicermati dalam menafsirkan temuan yang ada. Sebagian besar studi yang dianalisis masih berada pada tahap eksperimental *in vitro* dan *in vivo*, terutama menggunakan model hewan aterosklerosis, sehingga efektivitas dan keamanan fukoidan yang dienkapsulasi dalam sistem nanopartikel pada manusia belum dapat disimpulkan secara definitif. Selain itu, terdapat heterogenitas yang signifikan antar penelitian, meliputi variasi sumber dan struktur molekul fukoidan, jenis dan karakteristik nanopartikel, strategi penargetan, serta parameter evaluasi, yang mencerminkan belum adanya konsensus mengenai formulasi dan sistem penghantaran yang paling optimal. Beberapa studi juga masih berfokus pada mekanisme antiinflamasi dan penargetan spesifik tanpa disertai evaluasi komprehensif mengenai farmakokinetik, biodistribusi, toksisitas jangka panjang, serta potensi interaksi imunologis.

Oleh karena itu, penelitian lanjutan diperlukan untuk melakukan standarisasi

fukoidan, optimalisasi sistem nanopartikel yang aman dan efisien, serta pengujian praklinis lanjutan dan uji klinis terkontrol pada manusia guna memvalidasi manfaat klinisnya. Kajian di masa depan juga diharapkan dapat mengeksplorasi potensi fukoidan berbasis nanopartikel sebagai terapi adjuvan atau alternatif pada pasien yang tidak merespons optimal terhadap terapi konvensional, sehingga mendukung pengembangan pendekatan terapi presisi aterosklerosis yang lebih aplikatif dan berkelanjutan.

Kesimpulan

Fukoidan dari alga cokelat merupakan kandidat terapi inovatif untuk aterosklerosis dengan efek antiinflamasi, antioksidan, antikoagulan, dan imunomodulator. Keunggulan uniknya terletak pada kemampuan dual-targeting melalui afinitas tinggi terhadap P-selectin dan SR-A pada area peradangan vaskular. Enkapsulasi dalam nanopartikel liposom dan kitosan meningkatkan efisiensi penghantaran obat yang terarah dengan efek samping minimal. Dibandingkan marine drug lainnya, fukoidan unggul sebagai agen terapi sekaligus penarget molekuler. Berdasarkan bukti eksperimental yang menjanjikan, fukoidan-nanopartikel berpotensi menjadi alternatif terapi presisi aterosklerosis, khususnya bagi pasien yang tidak responsif terhadap terapi konvensional, meskipun masih memerlukan penelitian klinis lebih lanjut.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala atas dukungan akademik yang diberikan selama proses penyusunan naskah ini. Penulis juga menyampaikan apresiasi kepada para reviewer dan editor atas masukan serta saran konstruktif yang sangat membantu dalam penyempurnaan dan peningkatan kualitas artikel ini.

Kontribusi Penulis

Artikel ini merupakan hasil kolaborasi ketiga penulis dengan pembagian peran yang terstruktur. Mahlil Jibran dan Riza Daffa Firdaus merancang konsep dan strategi pencarian literatur. Riza Daffa Firdaus bersama Maryatun Hasan melakukan penelusuran sistematis di

berbagai database ilmiah. Mahlil Jibran dan Maryatun Hasan menganalisis dan menginterpretasikan data dari studi yang terinklusi. Mahlil Jibran menyusun draf awal naskah secara keseluruhan. Ketiga penulis secara kolaboratif melakukan revisi kritis untuk memastikan akurasi ilmiah dan kesesuaian dengan standar akademik. Seluruh penulis telah membaca, memverifikasi, dan menyetujui naskah final untuk dipublikasikan.

Pendanaan

Penelitian ini tidak menerima dukungan pendanaan dari sumber mana pun, baik dari lembaga pemerintah, swasta, maupun organisasi nirlaba.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

Deklarasi Penggunaan Kecerdasan Buatan

Dalam penyusunan artikel ini, kecerdasan buatan digunakan secara terbatas pada tahap awal penulisan, yaitu untuk membantu penyusunan kerangka artikel serta memberikan saran kata kunci dan strategi penelusuran literatur yang relevan. Seluruh proses analisis, interpretasi, penulisan substansi ilmiah, dan penarikan kesimpulan dilakukan sepenuhnya oleh para penulis. Semua isi naskah telah diperiksa, diverifikasi, dan disetujui oleh seluruh penulis, sehingga tanggung jawab penuh atas keakuratan ilmiah dan integritas akademik artikel ini tetap berada pada para penulis.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2025. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Siswanto S. Laporan nasional riskesdas. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018.
3. Sadviqa IGAS, Wulansari NWA, Suryaningsih NPE, Mahendra AN. Potensi *Padina australis* sebagai marine drug untuk aterosklerosis. SMedJour. 2022; 5:1-10. doi: 10.13057/smj.v5i1.55479
4. Erizon E, Karani Y. HDL dan Aterosklerosis. Hum Care. 2020;5:1123. doi: 10.32883/hcj.v5i4.851
5. Braga WF, Aguilar EC, Alvarez-Leite JL. Fucoidans as a potential nutraceutical in combating atherosclerotic cardiovascular diseases. Biomed J Scie & Tech Rest. 2019;21:15953-8. doi: 10.26717/BJSTR.2019.21.003616
6. Liu M, Zhang Y, Ma X, Zhang B, Huang Y, Zhao J, et al. Synthesis and characterization of fucoidan-chitosan nanoparticles targeting p-selectin for effective atherosclerosis therapy. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:8006642. doi: 10.1155/2022/8006642
7. Han L, Yu L. Development and evaluation of fucoidan-based liposomes: targeting smooth muscle cells for atherosclerosis treatment. JPI. 2023;18:2120-30. doi: 10.1007/s12247-023-09778-7
8. Lin C, Cheng TM, Liu YC, Hsu FY, Shih CM, Tsai ML, et al. Dual-targeting EGCG/NO-supplying protein-assembled Nanoparticles with Multi-synergistic Effects Against Atherosclerosis. Chem Eng J. 2024;493:152755. doi: 10.1016/j.cej.2024.152755
9. Liu L, Xing R, Xue J, Fan J, Zou J, Song X, et al. Low molecular weight fucoidan-modified nanoliposomes for targeted delivery of berberine. Int J Pharm. 2023;642:123102. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123102.
10. Meidayanti D. Manfaat likopen dalam tomat sebagai pencegahan terhadap timbulnya aterosklerosis. JMH. 2021;2:906-10. Available from:<http://jurnalmedikahutama.com/>
11. Feng Y, Li C, Chen J, Xiao X, Mao Q, Zhao H, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerosis: from classical pathways to emerging mechanisms. Vessel Plus. 2025;9:8. doi: 10.20517/2574-1209.2025.39
12. Kawai K, Finn AV, Virmani R, Garg P, Bhatia H, Allen T, et al. Subclinical atherosclerosis: part 1—what is it and can it be defined histologically? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44:12–23. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.319932
13. Hetherington I, Totary-Jain H. Anti-atherosclerotic therapies: milestones, challenges, and emerging innovations. Mol Ther. 2022;30:3106–17. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.08.024
14. Luo T, Zhang Z, Xu J, Liu H, Cai L, Huang G, et al. Atherosclerosis treatment with nanoagents: potential targets, stimulus signals, and drug delivery mechanisms. Front Bioeng Biotechnol. 2023;11:1205751. doi: 10.3389/fbioe.2023.1205751
15. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin toxicity: mechanistic insights and clinical implications. Circ Res. 2019;124:328–350. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312782
16. Aprotosoaie AC, Costache AD, Costache II. Therapeutic strategies and chemoprevention of atherosclerosis: what do we know and where do we go? Pharmaceutics. 2022;14:722. doi: 10.3390/pharmaceutics14040722
17. Kim NH, Kim SG. Fibrates revisited: potential role in cardiovascular risk reduction. Diabetes Metab J. 2020;44:213-21. doi: 10.4093/dmj.2020.0001
18. Gupta KK, Ali S, Sanghera RS. Pharmacological options in atherosclerosis: a review of existing evidence. Cardiol Ther. 2019;8:5–20. doi: 10.1007/s40119-019-0128-3
19. Sinurat E, Peranganingin R, Saepudin E. Purification and characterization of fucoidan from the brown seaweed *Sargassum binderi* Sonder. Squalen Bull Mar Fish Postharvest Biotechnol. 2015;10:79-87. doi: 10.15578/squalen.v10i2.133
20. Sukmawati D. Peran penting inflammasome NLRP3 pada Aterosklerosis. JPDI. 2023;10. doi: DOI: 10.7454/jpdi.v10i2.1417
21. Cheng Y, Pan X, Wang J, Li X, Yang S, Yin R, et al. Fucoidan inhibits NLRP3 inflammasome activation

- by enhancing p62/SQSTM1-dependent selective autophagy to alleviate atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1–13. doi: 10.1155/2020/3186306
22. Hasyim DM, Fujita M, Vandika AY. Inorganic Nanoparticles for Drug Delivery Systems: Design and Challenges. *RSN.* 2024;1:228–37. doi: 10.70177/scientia.v1i4.1578
23. Wan J, Yang J, Lei W, Xiao Z, Zhou P, Zheng S, et al. Anti-oxidative, anti-apoptotic, and M2-polarized DSPC liposome nanoparticles for selective treatment of atherosclerosis. *Int J Nanomedicine.* 2023;18:579–94. doi: 10.2147/IJN.S384675
24. Garg U, Chauhan S, Nagaich U, Jain N. Current advances in chitosan nanoparticles based drug delivery and targeting. *Adv Pharm Bull.* 2019;9:195–204. doi: 10.15171/apb.2019.023