

## Anti-cancer on carrageenan from red algae

### Anti-kanker pada *carrageenan* dari alga merah

<sup>1</sup>Dian Rafika Sari D., <sup>1</sup>Ema, <sup>1</sup>Melinda, <sup>1</sup>Meuthia Narissa A, <sup>1</sup>Surianti, <sup>2</sup>Irene E. Rieuwpassa

<sup>1</sup>Mahasiswa Klinik

<sup>2</sup>Departemen Oral Biologi

Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

Corresponding author: Irene Edith Rieuwpassa, e-mail: drgirene@yahoo.com

#### ABSTRACT

Cancers are serious diseases with various etiologies mainly due to unhealthy dietary habits and lifestyles. However, almost all drugs used for anti-cancer therapy are usually toxic and generally affect normal healthy cells, hence the search for new compounds that are effective, non-toxic and natural. In particular, algae contain many valuable components with great anti-cancer potential. Carrageenan is a general term describing a group of sulphated polysaccharides in red algae that present a major component of the cell wall and interstitial space functioning as a forming compound and providing intercellular adhesion and intercellular signalling. Carrageenan isolated from red algae has been the object of drug discovery over the past few decades as it exhibits anti-cancer capabilities

**Keywords:** red algae, carrageenan, anti-cancer

#### ABSTRAK

Kanker adalah penyakit serius dengan berbagai etiologi terutama akibat kebiasaan makan dan gaya hidup yang tidak sehat. Namun, hampir semua obat-obatan yang digunakan untuk terapi anti-kanker biasanya beracun dan umumnya memengaruhi sel-sel normal yang sehat sehingga dilakukan pencarian senyawa baru yang efektif, tidak beracun dan alami. Secara khusus, alga mengandung banyak komponen berharga dengan potensi anti-kanker yang besar. *Carrageenan* adalah istilah umum yang menggambarkan sekelompok polisakarida sulfat dalam alga merah yang menyajikan komponen utama dari dinding sel dan ruang interstisial yang berfungsi sebagai senyawa pembentuk dan memberikan adhesi antar sel dan sinyal antar sel. *Carrageenan* yang diisolasi dari alga merah telah menjadi objek penemuan obat selama beberapa dekade terakhir karena menunjukkan kemampuan anti-kanker.

**Kata kunci:** alga merah, *carrageenan*, anti-kanker

Received: 10 January 2023

Accepted: 1 June 2023

Published: 1 August 2023

#### PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit serius dengan berbagai etiologi terutama akibat kebiasaan makan dan gaya hidup yang tidak sehat. Pada tahun 2018, sekitar 9,6 juta kematian terkait dengan kanker dan 18 juta kasus baru diperkirakan oleh WHO.<sup>1</sup>

Perkembangan tumor menyebabkan kematian sel terprogram yang tidak seimbang, jalur pensinyalan yang tidak teratur, angiogenesis dan respon imun buruk yang mengganggu berbagai jalur homeostatis. Jalur deregulasi seperti itu merupakan target utama pengobatan kanker dengan kemoterapi.<sup>2</sup>

Kemoterapi umumnya efektif untuk terapi kanker dengan mengerahkan sitotoksitas pada sel yang berkembang biak dengan cepat, tidak hanya pada sel ganas, tetapi juga sel normal dengan potensi proliferasi tinggi sehingga kemoterapi memiliki efek samping yang serius termasuk anemia, kehilangan nafsu makan, delirium, alopecia, neuropati perifer, dan kerusakan permanen pada organ vital.<sup>2</sup>

Saat ini kanker dianggap sebagai salah satu patologi paling parah yang menimbulkan ancaman nyata bagi kesehatan dan kehidupan manusia. Namun, hampir semua obat-obatan yang digunakan untuk terapi anti-kanker biasanya beracun dan umumnya memengaruhi sel-sel normal yang sehat; karena itu dilakukan penca-

rian senyawa baru yang efektif, tidak beracun dan alami. Produk alami adalah sumber yang menarik untuk dikembangkan sebagai agen obat dan terapeutik baru untuk sel selektif dan efek samping yang lebih sedikit.<sup>3</sup>

Sebanyak 60% bahan alami adalah bahan yang disetujui dalam pengobatan kanker. Meskipun pengembangan hasil laut masih dalam tahap awal dan masih terus diamati, diperkirakan hasil alam laut akan menjadi sumber yang tak ternilai untuk pengembangan agen obat dan terapeutik baru dalam pengobatan kanker karena habitatnya yang mencapai 70% dari permukaan bumi, keanekaragaman hayati yang mencapai 95% dari keanekaragaman hayati dunia, dan kondisi spesifik dengan beberapa spesies hidup.<sup>2</sup>

Alga mengandung banyak komponen berharga dengan potensi anti-kanker yang besar. *Carrageenan* yang diisolasi dari alga merah telah menjadi objek penemuan obat selama beberapa dekade terakhir. Penelitian yang berkembang menunjukkan kemampuan anti-kanker *carrageenan* yang dilakukan pada tikus coba dan didapatkan aktivitas anti-inflamasi dan mampu menginduksi trombosis pada model. Struktur kimia *carrageenan* didasarkan pada polisakarida, yang terdiri dari residu D-galaktosa yang dihubungkan dengan ikatan glikosidik  $\beta$ -(1-4) dan  $\alpha$ -(1-3).<sup>5,6</sup>

*Carrageenan* adalah istilah umum yang menggam-

barkan sekelompok polisakarida sulfat dalam alga merah yang menyajikan komponen utama dari dinding sel dan ruang interstisial yang berfungsi sebagai senyawa pembentuk dan pemberi adesi dan sinyal antar sel.<sup>3</sup>

Di antara polisakarida laut, *carrageenan* ditemukan memberikan berbagai efek menguntungkan karena variabilitas struktur dan sifat fisiknya. Efek yang paling banyak dipelajari pada *carrageenan* laut termasuk aktivitas antivirus, merangsang kekebalan, antioksidan, antiplatelet, dan antikoagulan.<sup>3</sup>

Kajian ini dikhususkan untuk membahas sifat anti-kanker *carrageenan* dari alga merah dan menjelaskan mekanisme aktivitas antiproliferasinya.

## TINJAUAN PUSTAKA

### Alga merah (*Rhodophyta*)

Alga diklasifikasikan menjadi tiga divisi menurut pigmen spesifiknya yaitu alga coklat (*Phaeophyta*), alga merah (*Rhodophyta*) dan alga hijau (*Chlorophyta*). Alga merah merupakan salah satu filum dalam kerajaan *Plantae* yang diklasifikasikan menjadi dua kelas, *Bangiophyceae* dan *Florideophyceae*. Alga merah mengandung klorofil a dan d, *phycoerythrin*, dan *phycobilin* serta bertahan di tempat yang lebih dalam, yang penetrasi sinar matahari terbatas.<sup>8,9</sup>

Alga merah diketahui telah berkembang pesat secara signifikan sejak abad ke 20 di berbagai negara karena berkembangnya permintaan berbagai industri. Indonesia telah membudidayakan beberapa spesies utama seperti *Kappaphycus*, *Eucheuma*, *Gracilaria*, dan *Porphyphyra*.<sup>2</sup> Alga merah merupakan organisme autotrof karena mampu berfotosintesis. Namun, tidak seperti organisme autotrof lainnya, anggota dari alga merah memiliki warna dominan merah, mulai dari warna merah muda hingga merah pekat.<sup>10</sup> Warna alga merah berasal dari hasil penutupan klorofil oleh pigmen *phycobilin* (*phycoerythrin* dan *phycocyanin*).<sup>10</sup>

Bentuk dari alga merah termasuk filamen, bercabang, berbulu dan seperti lembaran.<sup>10</sup> Alga merah tidak memiliki sel berflagela yang menyimpan cadangan makanan berupa pati. Ukuran alga merah dapat mencapai ukuran paling besar jika berada pada daerah dengan suhu dingin, sedangkan pada daerah tropis ukurannya cenderung kecil. Alga merah dapat hidup pada kedalaman hingga 200 m karena pigmen asesorinya.<sup>11</sup>

Dinding sel dalam disusun oleh selulosa dan dinding sel luar disusun oleh mukopolisakarida, seperti *agar*, *carrageenan*, *porphyron* dan lain-lain. Komponen ini dimanfaatkan untuk berbagai keperluan di bidang industri, obat-obatan, dan makanan.<sup>11</sup> Selain itu, kandungan dalam memiliki aktivitas anti-kanker yang bisa sebagai nutrisi dan sifat sitotoksik. Sebagai sumber nutrisi, alga membatasi perkembangan kanker dengan meningkatkan sifat antioksidan.<sup>12</sup>

Melalui mekanisme karsinogenesis yang didorong oleh proses oksidatif, bahwa antioksidan berperan penting dalam tahap akhir perkembangan kanker. Dengan demikian, antioksidan dianggap sebagai cara yang baik untuk meregresi lesi premaligna dan menghambat perkembangan kanker.<sup>12</sup>

Senyawa utama yang berguna untuk aplikasi bioteknologi terdapat dalam alga merah tampak pada Tabel 1.

**Tabel 1** Senyawa biologis yang diisolasi dari alga merah<sup>13</sup>

Tipe Alga	Senyawa yang diisolasi	Tipe Senyawa
	<i>Carrageenan</i>	Polisakarida sulfat
	<i>Agar</i>	
Alga Merah ( <i>Rhodophyta</i> )	<i>Sesquiterpenes</i>	Campuran agarosa polisakarida dan molekul kecil Terpenes
	<i>Diterpenes</i>	Terpenes
	<i>Tripernes</i>	Terpenes

Alga merah juga menunjukkan tingkat epifit dan parasitisme yang tinggi. Spesies epifit memiliki bentuk dan pigmentasi normal, tetapi spesies parasit menunjukkan penurunan bentuk dan pigmentasi yang besar.<sup>9</sup>

Polisakarida dapat diperoleh dari berbagai sumber seperti tumbuhan, misalnya pektin; alga, misalnya alginat; hewan, misalnya kitosan; mikroba, misalnya dekstran; serangga, krustasea, dan bahkan manusia. Polisakarida yang umum dikembangkan untuk aplikasi biomedis adalah alginat, guar gum, selulosa, kitin, asam hialuronat dan pati. Potensi polisakarida, kelas polimer alami, untuk penghantaran obat yang ditargetkan dan dikendalikan seperti kemoterapi, protein, dan antibiotik, dengan peningkatan indeks terapeutik telah diteliti secara signifikan. Beberapa sifat menguntungkan dari polisakarida yang masih kurang diteliti yaitu efektif menghambat proliferasi dan pembentukan koloni sel kanker dan menekan pertumbuhan keganasan dan laju metastasis pada hewan coba.<sup>3,14</sup>

*Carrageenan* adalah polisakarida sulfat tinggi yang ditemukan di *Chondrus*, *Gigartina*, dan berbagai spesies *Eucheuma* dalam famili alga merah *Rhodophyta*. *Carrageenan* adalah istilah umum yang menggambarkan sekelompok polisakarida tersulfatasi yang terkandung dalam alga merah laut yang merupakan komponen utama dinding sel dan ruang interstisial.<sup>2,3</sup>

*Carrageenan* digunakan sebagai penstabil, pembentuk gel, pengental, pengikat dan aditif dalam berbagai industri makanan dan farmasi. Meskipun tidak memberikan manfaat nutrisi saat dikonsumsi, *carrageenan* memiliki aplikasi luas dalam industri makanan sebagai pengental, pengikat pasta gigi, pembentuk gel dan bahan penstabil, juga tersedia dalam susu, pengolahan daging, dan kosmetik. Dalam industri farmasi, formulasi tablet yang dibuat dengan menggunakan *carrageenan* sebagai eksipien menunjukkan hasil yang baik dalam hal sifat tekan, biokompatibilitas, viskoelastisitas, dan

kekuatan. Dengan demikian, menunjukkan kesesuaiannya sebagai eksipien untuk formulasi pelepasan terkontrol dan berkelanjutan.<sup>14,15</sup>

*Carrageenan* menunjukkan berbagai sifat biologis termasuk anti-HIV, antikoagulan, antitrombotik, anti-virus, anti-kanker, imunomodulator, antioksidan, dan aktivitas antihiperlipidemia. *Carrageenan* juga memiliki berbagai bioaktivitas, antara lain antibakteri, penurunan kolesterol, dan anti-tumor; juga digunakan dalam pengobatan sakit maag dan sebagai antioksidan.<sup>14,16</sup>

*Carrageenan* adalah penginduksi inflamasi yang kuat sehingga digunakan untuk membuat model eksperimen edema, peritonitis, dan radang selaput dada. Selain itu, *carrageenan* juga memiliki potensi penghambat terhadap *human papillomavirus* (HPV) yang ditularkan secara seksual dengan menghalangi perlekatan virion ke membran sel. Efek *carrageenan* ditemukan sebagai antiproliferasi ketika diteliti pada sel kanker awal dan antitumor pada tikus. Juga telah dilaporkan bahwa aktivitas penghambatan  $\lambda$ -*carrageenan* terhadap pembentukan radikal superoksida dan hidroksida cukup tinggi, bertentangan dengan tipe  $\kappa$  dan  $\iota$ .<sup>14,16</sup>

Efek anti-tumor diberikan oleh *carrageenan* molekul tinggi dan molekul rendah yang diperoleh melalui berbagai metode degradasi polisakarida asli. Tetapi efek yang lebih kuat dan khas yaitu dari *carrageenan* molekul rendah. Efek *carrageenan* alami tersebut tidak disebabkan oleh pengaruh langsung pada sel tumor tetapi merupakan akibat dari aktivasi mekanisme kekebalan tubuh. Selanjutnya mengenai mekanisme *carrageenan* dalam mempengaruhi siklus sel tumor. *Carrageenan* berpotensi menghentikan siklus sel pada tahapan tertentu seperti fase G2 atau S. Banyak pengobatan anti-kanker konvensional membunuh sel, terlepas dari apakah sel ini normal atau kanker. Berdasarkan penemuan bahwa karakteristik siklus sel-sel kanker berbeda dengan sel normal, potensi agen antitumor yang mampu memengaruhi siklus sel dapat menjadi target penelitian obat anti-tumor yang baik. *Carrageenan* adalah adakah agen anti-tumor potensial. Mengingat salah satu ciri khas kanker adalah proliferasi yang tidak terkendali, akibat hilangnya kontrol siklus sel normal, telah terjadi peningkatan pada agen antikanker potensial yang memengaruhi siklus sel-sel kanker.<sup>3,15</sup>

Dalam beberapa aktivitas anti-oksidan *carrageenan* paling luar biasa karena antioksidan akan menghilangkan radikal bebas dan berkontribusi dalam meningkatkan daya tahan dan meminimalkan penyakit dalam tubuh manusia. Oleh karena itu, *carrageenan* memiliki potensi dalam makanan fungsional dan obat-obatan dan umumnya diterapkan dalam industri makanan dan farmasi, dan digunakan terutama untuk pemberian obat (tablet, supositoria, insert cepat larut, suspensi-oral, mikro-/nanopartikel, sistem intranasal, wafer, hidrogel,

dan rekayasa jaringan (tulang atau tulang rawan, dan aplikasi *bio-printing* 3D). Kebanyakan publikasi terutama pada *kappa carrageenan* dari *Eucheuma Denticulatum* dan *kappa-phycus Alverazii*.<sup>16</sup>

Meskipun *carrageenan* umumnya dianggap aman, dilaporkan menyebabkan colitis, menginduksi edema kaki dan radang selaput dada pada tikus coba, yang banyak digunakan untuk mempelajari aktivitas anti-inflamasi dan mekanisme yang terlibat dalam peradangan.<sup>12</sup>

## PEMBAHASAN

Mekanisme pertahanan anti-kanker alami pada host memainkan peran penting dalam pengobatan kanker yang dikombinasikan dengan berbagai pendekatan terapeutik termasuk obat anti-kanker baru yang meningkatkan imunitas. Polisakarida alga dilaporkan mengatur respon imun dengan mengaktifkan sel imun dan respon imun umum lainnya. Aktivitas imunomodulasi yang diinduksi oleh *carrageenan* telah dipelajari oleh beberapa peneliti dalam pengobatan tumor,  $\lambda$  *carragenan* dilaporkan menghambat pertumbuhan tumor pada tikus yang mengandung B16-F10 dan 4T1 melalui injeksi intra tumor. Sementara itu, respon imun terhadap tumor ditingkatkan dengan mempromosi makrofag M1 yang menginfiltrasi tumor di limpa, yang mengeluarkan tingkat IL17A yang lebih tinggi di limpa dan TNF- $\alpha$  di tumor. Kekebalan yang dimediasi sel dan humoral pada tikus yang mengandung S180 juga dilaporkan ditingkatkan oleh oligosakarida *carrageenan* yang diekstraksi dari *Kappaphycus striatum* dan menyebabkan aktivitas terapeutik tumor yang manjur.<sup>2</sup>

Efek sitotoksik selektif *carrageenan* pada sel kanker telah dibuktikan dalam beberapa penelitian, yaitu konsentrasi 250-2500 g/mL *k-carrageenan* dan  $\lambda$ -*carrageenan* menghambat sel karsinoma serviks manusia dengan tidak hanya menahan siklus sel pada fase tertentu, tetapi juga dengan menunda waktunya.<sup>17</sup>

*k-carrageenan* menunda siklus sel pada fase G2/M sementara  $\lambda$ -*carrageenan* menunda fase G1 dan G2/M. Namun, *k-seleno carrageenan* (yaitu, *k-carrageenan* dengan selenium) adalah antiproliferatif pada garis sel hepatoma manusia.<sup>2,18</sup>

Haltersebut memblokir siklus sel dalam fase S. Namun,  $\iota$ -*carrageenan* tidak menunjukkan antiproliferasi yang signifikan dalam garis sel osteosarcoma manusia baik dalam pengujian *in vitro* atau *in vivo*. *Carrageenan* terdegradasi menekan pertumbuhan tumor, menginduksi apoptosis dan menghentikan fase G1, yang menaikkan kelangsungan hidup tikus pembawa tumor.<sup>2,18</sup>

Dalam beberapa penelitian, yang menggunakan variabel  $\lambda$ -*carrageenan*,  $\kappa$ -*carrageenan*, dan  $\iota$ -*carrageenan* ditemukan beberapa hasil yang berbeda; ada yang menyatakan  $\lambda$ -*carrageenan* menunjukkan efek anti-tumor yang lebih kuat, sebaliknya ada juga yang menyatakan

bahwa  $\kappa$ -carrageenan atau  $\iota$ -carrageenan memiliki efek yang lebih kuat.

Menurut penelitian oleh Sunarwidhi, dkk, ditunjukkan bahwa carrageenan secara signifikan menghambat pertumbuhan *human cervical carcinoma cells* (HeLa) tidak hanya dengan menghentikan siklus sel dalam fase tertentu tetapi juga dengan memperlambat kemajuan siklus sel. Selain itu,  $\lambda$ -carrageenan dan  $\kappa$ -carrageenan memiliki efek yang berbeda pada siklus sel dalam sel HeLa  $\kappa$ -carrageenan terlihat menunda siklus sel dalam fase G2/M sementara  $\lambda$ -carrageenan menghentikan siklus sel pada fase G1 dan G2/M, menghasilkan siklus sel yang lebih lama dibandingkan dengan sel yang diberi perlakuan  $\kappa$ -carrageenan dan yang tidak diberi perlakuan. Selain itu,  $\lambda$ -carrageenan memberikan penekanan pada kemampuan sel untuk membelah dan menunjukkan efek anti-proliferatif yang kuat.<sup>19</sup>

Menurut Khotimchenko, *et al*, ditunjukkan bahwa efek carrageenan alami tidak menyebabkan pengaruh langsung pada sel tumor tetapi akibat dari aktivasi mekanisme imun. Eksperimen yang dilakukan dalam kondisi *in vitro*, dengan jelas menunjukkan korelasi bahwa aktivitas antiproliferatif oligocarrageenan meningkat sesuai dengan pengurangan berat molekulnya hingga ukuran disakarida. Oleh karena itu, carrageenan molekul rendah dan oligosakarida carrageenan dianggap sebagai agen anti-kanker yang lebih menjanjikan daripada produk alami molekul tinggi yang termasuk dalam kelas polisakarida yang sama. Mengenai peran derajat sulfasi, pengaruhnya terhadap sifat anti-kanker carrageenan kurang jelas, telah dikonfirmasi bahwa kandungan sulfat dalam polisakarida sulfat adalah fitur struktur yang ideal yang memberikan aktivitas biologis yang substansial termasuk efek anti-kanker.<sup>3</sup>

Sejalan dengan penelitian menurut Yunhua Fu, *et al* bahwa aktivitas anti-kanker dan anti-tumor yang signifikan ditemukan pada  $\kappa$ -carrageenan dan  $\lambda$ -carrageenan dengan berat molekul rendah, disebabkan oleh efek anti-virus dan anti-oksidannya serta stimulasi kekebalan terhadap tumor.<sup>19</sup>

Selain itu, penelitian Qureshia, *et al* menunjukkan efek carrageenan ditemukan sebagai anti-proliferatif ketika diselidiki pada jalur sel kanker secara *in vitro* dan anti-tumor pada tikus. Mikropartikel  $\lambda$ -carrageenan menahan pertumbuhan sel kanker usus besar dengan viabilitas sel sebesar 62,11%.<sup>14</sup>

Menurut penelitian Min Luo, *et al*, carrageenan menghambat pertumbuhan tumor dan meningkatkan sistem kekebalan tubuh dengan cara meningkatkan jumlah makrofag M1 yang menginfiltrasi tumor, DC, dan limfosit T CD4+ CD8+ yang lebih aktif dan meningkatkan sekresi IL17A di limpa, dan secara signifikan meningkatkan level TNF- $\alpha$  di tumor. Meningkatkan fagositosis makrofag, berupa antibodi yang disekresikan

oleh sel limpa, proliferasi limfosit limpa, aktivitas sel NK, kadar serum IL-2 dan TNF- $\alpha$ .<sup>12</sup>

Menurut Kim, *et al*, penambahan 15 kDa  $\lambda$ -carrageenan dengan kandungan sulfasi 28% dari *C. ocellatus* menunjukkan aktivitas antitumor yang lebih tinggi (68,97%) dibandingkan dengan berat molekul yang lebih tinggi.<sup>20</sup>

Menurut Liu, *et al*, angiogenesis memainkan peran penting dalam perkembangan kanker. Oleh karena itu, aktivitas anti-angiogenik banyak dieksplorasi dalam pengobatan kanker. Karena mereka memiliki aktivitas anti-angiogenik yang lebih baik daripada senyawa standar suramin, carrageenan telah didefinisikan sebagai penghambat angiogenesis. Aktivitas anti-angiogenik  $\kappa$ -Carrageenan oligosaccharides ditunjukkan dalam sel ECV304 dan model *chicken chorioallantoic membrane* (CAM) untuk menghambat proliferasi, migrasi, dan pembentukan tabung sel.<sup>2</sup>

Menurut Cotas, *et al*,  $\kappa$ -carrageenan diuji untuk mengangkut kurkumin dalam pengobatan sel kanker paru-paru (A59) dan desain sistem penghantaran obat terbukti efisien. Hasil menunjukkan bahwa kurkumin yang terkait dengan pemberian obat carrageenan lebih aktif melawan sel kanker daripada kurkumin dalam bentuk bebasnya. Demikian pula, penelitian menggunakan fucoidan hibrida-poli (asam laktat-ko-glikolat) untuk merangkum senyawa anti-kanker hidrofobik.<sup>21</sup>

Menurut Cotas, *et al*, karya ini menunjukkan bahwa carrageenan yang diekstraksi dari dua fase siklus hidup *G. pistillata*, khususnya  $\iota$ -carrageenan, memiliki potensi melawan sel mirip sel batang kanker kolorektal. Hal ini dapat dijelaskan dengan kandungan eter sulfat yang lebih tinggi pada  $\iota$ -carrageenan ( $\lambda/\xi$ ) dibandingkan dengan carrageenan FG ( $\kappa/\iota$ ) yang didukung oleh identifikasi melalui FTIR-ATR.<sup>22</sup>

Menurut Jazzara, *et al*,  $\lambda$ -carrageenan telah menunjukkan aktivitas anti-proliferatif dalam sel kanker payudara manusia MDA-MB-231 melalui promosi apoptosis yang bergantung pada caspase, dan dengan kontribusi rasio Bax/Bcl-2 yang tidak seimbang dan fragmentasi nuklir. Penelitian ini telah mencontohkan bahwa  $\lambda$ -carrageenan memiliki mekanisme anti karsinogenik yang umum dan khas.<sup>23</sup>

Menurut Sayın, *et al*, carrageenan menyebabkan efek sitotoksik pada sel ganas dan non ganas. Oleh karena itu, carrageenan dapat dianggap sebagai pendekatan baru dalam pengobatan antikanker.<sup>24</sup>

Disimpulkan bahwa carrageenan yang diisolasi dari alga merah telah menjadi objek penemuan obat selama beberapa dekade terakhir. Di antara polisakarida laut, carrageenan ditemukan memberikan berbagai efek menguntungkan karena variabilitas struktur dan sifat fisiknya. Efek yang paling banyak pada carrageenan laut termasuk aktivitas antivirus, merangsang kekebalan, an-

tioksidan, antiplatelet, dan antikoagulan, antitrombotik, antikanker, imunomodulator, antibakteri, antitumor dan aktivitas antihiperlipidemia. *Carrageenan* molekul rendah dan oligosakarida *carrageenan* dianggap sebagai

agen antikanker yang lebih adekuat daripada produk alami molekul tinggi yang termasuk dalam kelas polisakarida yang sama, disebabkan oleh efek antivirus dan antioksidannya, dan stimulasi kekebalan terhadap tumor.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Global Cancer Observatory. Available online: <http://gco.iarc.fr/> (accessed on 18 November 2019).
2. Liu Z, Gao T, Yang Y. Anti-cancer activity of porphyran and carrageenan from red seaweeds. *Molecules* 2019;24(4286):1-14
3. Khotimchenko M, Tiasto V, Kalitnik A. Antitumor potential of carrageenans from marine red algae. *Carbohydrate Polymers* 2020; 246:1-17
4. Appeltans W, Ah Yong ST, Anderson G, Angel MV, Artois T, Bailly N, et al. The magnitude of global marine species diversity. *Curr Biol* 2012; 22: 2189-202.
5. Ma N, Liu XW, Yang YJ, Li JY, Mohamed I, Liu GR, et al. Preventive effect of aspirin eugenol ester on thrombosis in  $\kappa$ -carrageenan-induced rat tail thrombosis model. *PLoS ONE* 2015; 10: e0133125.
6. Tiasto VA, Goncharov NV, Romanishin AO.  $\kappa$ - and  $\lambda$ -carrageenans from marine alga *chondrus armatus* exhibit anticancer in vitro activity in human gastrointestinal cancers models. *Mar Drugs* 2022;20(741):1-15
7. Fidencio GC, Goncalves AG, Nosedá, MD. Effects of carboxyl group on the anticoagulant activity of oxidized carrageenans. *Carbohydrate Polymers* 2019; 214: 286-93.
8. Gutiérrez-Rodríguez, Anllely G, Juárez-Portilla, Claudia, Olivares-Bañuelos, Tatiana, et al. Anticancer activity of seaweeds. *Drug Discovery Today* 2017:3
9. Sahoo D, Seckbach J. The algae word. New Delhi: Springer; 2012. p.205-6, 208
10. Rogers K. Fungi, algae and protist. New York: Britannica Educational Publishing; 2011. p.191
11. Oryza D, Mahanal S, Sari MS. Identifikasi *Rhodophyta* sebagai bahan ajar di perguruan tinggi. *Jurnal Pendidikan* 2017; 2(3):309, 312
12. Luo M, Shao B, Nie W, Wei XW, Li YL, Wang BL. Antitumor and adjuvant activity of  $\lambda$ -carrageenan by stimulating immune response in cancer immunotherapy. *Sci Rep* 2015;5:1-12.
13. Lomartire, Marques JC, Goncalves A. An overview to the health benefits of seaweed consumption. *Marine drugs* 2017;19: 5-6
14. Qureshi D, Nayak SK, Maji S, Kim D, Banerjee I, Pal K. Carrageenan: a wonder polymer from marine algae for potential drug delivery applications. *Curr Pharm Des* 2019;25(11):1172-86.
15. Prasedya ES, Miyake M, Kobayashi D, Hazama A. Carrageenan delays cell cycle progression in human cancer cells in vitro demonstrated by FUCCI imaging. *BMC Complement Altern Med [Internet]* 2016;16(1):1-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-016-1199-5>
16. Ha, Hoang Thai, Cuong, Dang XT, Le HT, Pham TT, Dang TT, Mo VT, Dong DH. Carrageenan of red algae *Eucheuma gelatinae*. *Extraction* 2022; 27: 1-26
17. Prasedya ES, Miyake M, Kobayashi D, Hazama A. Carrageenan delays cell cycle progression in human cancer cells in vitro demonstrated by FUCCI imaging. *BMC Complement Altern Med [Internet]* 2016;16(1):1-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-016-1199-5>
18. Jin Z, Han YX, Han XR. Degraded iota-Carrageenan can induce apoptosis in human osteosarcoma cells via the wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Nutr Cancer*. 2013;65(1):126-31.
19. Fu Y, Xie D, Zhu Y, Zhang X, Yue H, Zhu K, et al. Anti-colorectal cancer effects of seaweed-derived bioactive compound. *Journal Frontiers in Medicine* 2022:1-14.
20. Kim HJ, Kim WJ, Kon BW, Kim DW, Lee JH, Nugroho WSK. Anticancer activity of sulfated polysaccharides isolated from the antarctic red seaweed *iridaea cordata*. 2016;38(2):129-37
21. Cotas J, Pacheco D, Goncalves AMM, Silva P, Calvalho LG, Pereira L. Seaweeds' nutraceutical and biomedical potential in cancer therapy: a concise review. *J Cancer Metastasis Treat* 2021;7(13):1-24.
22. Cotas J, Marques V, Afonso MB, Rongrigues CMP, Pereira L. Antitumor potential of *Gigartina pistillata* carrageenans against colorectal cancer stem cell-enriched tumourspheres. *Journal MDPI marine drugs* 2020;18(50):1-13.
23. Jazara M, Ghannam A, Soukkaieh C, Murad H. Anti-proliferative activity of  $\lambda$ -Carrageenans through the introduction of apoptosis in human breast cancer cells. *Iran J Cancer Prev* 2016;9(4):1-8.
24. Sayin M, Akan HS, Atalay O, Kubat E, Gupinar OA. Cytotoxic activity of carrageenan on malignant MCF-7 breast cancer and the non-malignant SUCT breast epithelial cell lines. *J Med Sci* 2022;2:35-9.