FUKOSANTIN: KAROTENOID BERHARGA DARI MAKROALGA COKLAT

Oleh

Tri Handayani¹⁾

ABSTRACT

FUCOXANTHIN: A HIGH VALUE CAROTENOID FROM BROWN MACROALGAE. *Fucoxanthin is carotenoid that can be found in marine brown seaweed (macroalgae) and diatoms (microalgae). Fucoxanthin has been isolated from brown macroalgae for its bioactivities study, including: Cystoceira barbata, Sargassum aquifolium, Sargassum filipendula, Sargassum ilicifolium, Sargassum wightii, Alaria crassifolia, Cladosiphon okamuranus, Cystoseira hakodatensis, Eisenia bicyclis, Fucus serratus, Fucus vesiculosus, Hijikia fusiformis, Ishige okamurae, Kjellmaniella crassifolia, Laminaria japonica, Laminaria ochotensis, Myagropsis myagroides, Padina tetrastromatica, Petalonia binghamiae, Sargassum fulvellum, Sargassum heterophyllum, Sargassum horneri, Sargassum siliquastrum, Undaria pinnatifida, Sargassum longifolium, Padina sp, Turbinaria sp, and Undaria pinnatifida. The amount of fucoxanthin depends on the species of algae. Fucoxanthin has been reported to have bioactivities, i.e. antioxidant, antiinflammatory, anticancer, antiobese, antidiabetic, antiangiogenic, and pigmentation inhibitory.*

PENDAHULUAN

Laut menyimpan banyak sumber daya yang dapat kita manfaatkan bagi kehidupan manusia. Sumber daya laut tersebut dapat berupa mineral, minyak bumi, perikanan, biota laut lainnya dan pariwisata. Adapun pemanfaatannya antara lain dapat digunakan sebagai sumber energi, pangan, pakan dan farmasi. Pemanfaatan sumber daya laut dalam bidang farmasi (bahan bioaktif), saat ini sedang hangat dibahas di bidang industri. Banyak industri farmasi yang memanfaatkan bahan baku dari biota laut untuk diambil bahan bioaktifnya, salah satunya adalah bahan bioaktif yang

berasal dari makroalga.

Makroalga merupakan salah satu biota laut yang sudah sejak lama dimanfaatkan oleh industri farmasi. Fukosantin merupakan salah satu bahan bioaktif dari makroalga yang dimanfaatkan untuk industri farmasi. Fukosantin merupakan salah satu karotenoid yang hanya dihasilkan oleh makroalga coklat dan diatom (mikroalga). Bahan bioaktif ini hanya dihasilkan oleh makroalga coklat dan diatom saja, sehingga jumlah ketersediaan dengan jumlah permintaan fukosantin tidak seimbang. Kondisi ini menjadi fokus yang harus diperhatikan dan membutuhkan

¹⁾ Pusat Penelitian Oseanografi, LIPI

penyelesaian. Fukosantin sudah banyak dimanfaatkan di industri farmasi, namun belum banyak yang tahu tentang bagaimana karakteristik fukosantin, dan pemanfaatannya secara spesifik di bidang farmasi.

Tulisan ini membahas secara singkat mengenai karakteristik fukosantin, makroalga penghasil fukosantin, peranan fukosantin sebagai bahan bioaktif yang dimanfaatkan untuk kepentingan farmasi, serta bagaimana proses fukosantin dapat memberikan efek secara farmakologi.

KARAKTERISTIK FUKOSANTIN

Fukosantin merupakan pigmen warna oranye atau karotenoid terbesar dari makroalga coklat. Pigmen ini terbentuk bersama-sama dengan klorofil a, klorofil b dan β -karoten yang dihasilkan oleh makroalga coklat dari Divisi Ochrophyta (Kanazawa *et al.*, 2008; Peng *et al.*, 2011). Fukosantin memiliki sifat biologis yang luar biasa berdasarkan sifat molekulnya yang unik seperti neosantin, dinosantin dan peridinin (Kanazawa *et al.*, 2008). Fukosantin memiliki ikatan alenik yang tidak biasa dan beberapa kelompok oksigenik fungsional epoksi, hidroksil, karbonil, dan karboksil di dalam molekulnya. Struktur fukosantin dijelaskan pada Gambar 1.

Fukosantin pertama kali diisolasi dari makroalga coklat *Fucus*,

Dictyota dan *Laminaria* pada tahun 1914 (Wilstatter & Page dalam Peng *et al.*, 2011). Beberapa jenis makroalga telah diisolasi fukosantinnya sebagai senyawa yang memiliki bioaktivitas terhadap kesehatan, antara lain: *Cystoceira barbata* (Ryabushko *et al.*, 2014), *Sargassum aquifolium* (*S. binderi*) (Noviendri *et al.*, 2011), *Sargassum filipendula* (Zailanie & Purnomo, 2017), *Sargassum ilicifolium* (*S. duplicatum*) (Noviendri *et al.*, 2011; Sudhakar *et al.*, 2013), *Sargassum wightii*, *Sargassum longifolium*, *Padina* sp. *Turbinaria* sp. (Sudhakar *et al.*, 2013), *Undaria pinnatifida* (Kanda *et al.*, 2014), *Alaria crassifolia* (Arianthi *et al.*, 2011), *Cladosiphon okamuranus* (Mise *et al.*, 2011), *Cystoseira hakodatensis*, *Eisenia bicyclis* (Arianthi *et al.*, 2011), *Fucus serratus*, *Fucus vesiculosus* (Zagaroza *et al.*, 2008), *Hijikia fusiformis* (Yan *et al.*, 1999), *Ishige okamurae* (Kim *et al.*, 2010a), *Kjellmaniella crassifolia* (Arianthi *et al.*, 2011), *Laminaria japonica*, *Laminaria ochotensis* (Miyata *et al.*, 2009) *Myagropsis myagroides* (Heo *et al.*, 2010), *Padina tetrastromatica* (Sangeetha *et al.*, 2010), *Petalonia binghamiae* (Murakami *et al.*, 2002), *Sargassum siliquastrum* (Heo *et al.*, 2008), *Sargassum heterophyllum* (Afolayan *et al.*, 2008), dan *Undaria pinnatifida* (Kanda *et al.*, 2014). Makroalga coklat memiliki kandungan fukosantin yang berbeda-beda kadarnya tergantung jenisnya (Tabel 1).

Gambar 1. Struktur fukosantin (Peng *et al.*, 2011).

Tabel 1. Kandungan fukosantin dari makroalga coklat.

No	Nama Spesies	Kandungan Fukosantin (mg/g)	Sumber
1	<i>Cystoceira barbata</i>	1,34	Ryabushko <i>et al.</i> (2014)
2	<i>Sargassum aquifolium</i> (<i>S. binderi</i>)	1,01	Noviendri <i>et al.</i> (2011)
3	<i>Sargassum filipendula</i>	1,08	Zailanie & Purnomo (2017)
4	<i>Sargassum ilicifolium</i> (<i>S. duplicatum</i>)	0,23-0,73	Noviendri <i>et al.</i> (2011); Sudhakar <i>et al.</i> (2013).
5	<i>Sargassum wightii</i>	0,12	Sudhakar <i>et al.</i> (2013).
6	<i>Sargassum longifolium</i>	0,09	Sudhakar <i>et al.</i> (2013).
7	<i>Padina</i> sp.	0,23	Sudhakar <i>et al.</i> (2013).
8	<i>Turbinaria</i> sp	0,23	Sudhakar <i>et al.</i> (2013).
9	<i>Undaria pinnatifida</i>	0,39	Kanda <i>et al.</i> (2014)

POTENSI FUKOSANTIN

Fukosantin merupakan senyawa bioaktif yang banyak dimanfaatkan dalam dunia farmasi. Fukosantin memiliki kemampuan/aktivitas antara lain sebagai berikut:

a. Aktivitas antioksidan

Aktivitas antioksidan merupakan karakteristik penting dari karotenoid, begitu pula dengan fukosantin yang merupakan karotenoid dari makroalga coklat. Fukosantin juga mengumpulkan

radikal yang efektif. Radikal yang dihasilkan secara kimiawi digunakan untuk mengevaluasi aktivitas antioksidan fukosantin, antara lain: DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl), 12-DS (12-doxyl-stearic acid), NB-L (the radical adduct of nitrosobenzene with linolenic acid radical), AAPH (2,2'-azo-bis-(2-amidinopropane) dihydrochloride), ABTS (2,2'-azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonate), dan ABAP (2,2'-azo-bis-2-amidinopropane) (Sachindra *et al.*,

2007; Zaragosa *et al.*, 2008; Arianthi *et al.*, 2011).

Cladosiphon merupakan contoh marga makroalga yang memiliki aktivitas antioksidan. Ekstrak *C. okamuranus* menunjukkan aktivitas radikal DPPH yang kuat (Mise *et al.*, 2011). Ekstrak metanol *C. hakodatensis* adalah sumber yang baik untuk anti oksidan, dan tingginya aktivitas antioksidan tidak hanya disebabkan kandungan fenolat yang tinggi, tetapi juga pada keberadaan fukosantin, yang menunjukkan sinergi dalam aktivitas antioksidan fenolik dan fukosantin (Arianthi *et al.*, 2011).

Aktivitas antioksidan fukosantin dan dua metabolitnya (fukosantanol dan *halocynthiaxanthin*) berhubungan dengan pengikatan radikal (DPPH, ABTS, radikal hidroksil, dan radikal superoksida). Fukosantanol menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih tinggi atau setara dengan α -tocoferol, sedangkan *halocynthiaxanthin* menunjukkan aktivitas antioksidan yang lebih rendah (Sachindra *et al.*, 2007).

Penelitian yang membandingkan efek fukosantin dan β -karoten pada indikator stres oksidatif (katalase, *glutathione transferase*, dan $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase), dan peranan fukosantin dalam menekan peroksidasi lipid pada tikus yang mengalami defisiensi retinol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa fukosantin dan β -karoten dapat melindungi membran sel

dari penurunan aktivitas $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase. Selain itu, fukosantin dapat meningkatkan aktivitas katalase dan *glutathione transferase* pada jaringan dan mikrosom. Hasil penelitian tersebut semakin memperkuat dugaan bahwa fukosantin dan β -karoten memiliki aktivitas antioksidan dengan cara melindungi membran terhadap peroksidasi lipid yang disebabkan oleh defisiensi retinol. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa fukosantin memiliki potensi lebih besar daripada β -karoten dan lebih efektif daripada retinol dalam mengurangi peroksidasi lipid dalam plasma dan hati yang dihasilkan dari defisiensi retinol (Sangeetha *et al.*, 2008;2009).

b. Aktivitas antikanker

Penelitian aktivitas antikanker dari fukosantin telah banyak dilakukan. Fukosantin menunjukkan aktivitas antiproliferasi yang kuat dan dapat menginduksi apoptosis/kematian sel HL-60 (*human leukemia*). Dalam sel-sel HL-60, fukosantin menyebabkan pembelahan procaspase-3 dan poly-ADP-ribose polymerase. Induksi apoptosis oleh fukosantin dimediasi melalui permeabilisasi membran mitokondria dan caspase-9 dan aktivasi caspase-3 (Hosokawa *et al.*, 1999; Kotake-Nara *et al.*, 2005).

Fukosantin menginduksi pembentukan oksigen reaktif, menonaktifkan laju persinyalan Bcl-xL, menginduksi caspase-3,-7, dan poly-ADP-ribose polimerase,

serta memicu apoptosis sel-sel HL-60. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa pembentukan oksigen reaktif adalah target penting dalam apoptosis sel-sel HL-60 yang diinduksi oleh fukosantin (Kim *et al.*, 2010a).

Fukosantin, astasantin, siponasantin, neosantin, dan violasantin memiliki efek sitotoksik yang signifikan terhadap kultur sel HL-60. Aktivitas penghambatan fukosantin pada viabilitas sel-sel HL-60 lebih baik dibandingkan dengan astasantin, β -karoten, zeasantin, dan lutein. *Halocynthiaxanthin* dan *fucoxanthinol* menunjukkan induksi yang lebih baik terhadap apoptosis sel-sel HL-60, sel-sel kanker payudara MCF-7, sel-sel kanker usus Caco-2, dan efek antiproliferatif. *Halocynthiaxanthin* dan *fucoxanthinol* lebih baik dalam menginduksi apoptosis pada sel-sel tersebut daripada fukosantin (Konishi *et al.*, 2006; Ganesan *et al.*, 2011). 5,6-epoksida dalam fukosantin dan *fucoxanthinol* berperan penting dalam sitotoksitas dan mekanisme antiproliferatif *epoxycarotenoid* pada sel PC-3 (Asai *et al.*, 2004).

Peranan fukosantin lainnya adalah sebagai penghambat pertumbuhan sel *hepatocellular carcinoma* (HepG2) pada manusia (Satomi & Nishino, 2007). Fukosantin secara efektif menghambat proliferasi sel hepatoma SK-Hep-1 pada manusia, tetapi memfasilitasi pertumbuhan sel *murine embrionik hepatic* BNL CL.2. Fukosantin secara

signifikan meningkatkan protein dan ekspresi mRNA dari connexin 43 dan connexin 32 pada sel SK-Hep-1, sehingga meningkatkan perbedaan interseluler antar sel SK-Hep-1. Fukosantin juga meningkatkan kadar kalsium intraseluler yang memengaruhi siklus sel pada fase G0 / G1, fragmentasi DNA, dan apoptosis Sel SK-Hep-1 (Liu *et al.*, 2009).

Fukosantin menghambat pertumbuhan sel neuroblastoma pada manusia dengan menghambat fase G0-G1 dari siklus sel, dan menurunkan ekspresi gen N-myc. Aktivitas anti kanker dari fukosantin secara umum didasarkan pada efek regulatif dari fukosantin terhadap biomolekul yang berkaitan dengan siklus sel dan apoptosis (Miyashita *et al.*, 2011). Selain itu, fukosantin secara selektif menghambat aktivitas DNA polimerase mamalia, khususnya replikasi DNA polimerase (yaitu: pol α , δ , dan ϵ), dan memiliki aktivitas anti neoplastik (Murakami *et al.*, 2002)

c. **Aktivitas antiobesitas**

Akumulasi lemak yang berlebihan di dalam tubuh dan jaringan adiposa putih (*white adipose tissue*) menyebabkan obesitas dan gangguan sekresi sitokin dari jaringan adiposa pada manusia (Peng *et al.*, 2011). Percobaan yang dilakukan oleh Maeda *et al.* (2005) menunjukkan bahwa fukosantin memiliki aktivitas dalam menurunkan berat badan pada mencit. Penelitian tersebut dilakukan

pada mencit dengan membandingkan antara yang diberi pakan yang mengandung fukosantin, glikolipid dan kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan pakan yang mengandung fukosantin dapat menurunkan berat WAT (*white adipose tissues*) mencit (Gambar 2).

Fukosantin menjadi satu-satunya makanan konstituen di dunia yang menyebabkan ekspresi UCP1 (*uncoupling protein 1*) pada jaringan WAT. Fukoxanthin sekarang diharapkan dapat menjadi suplemen makanan dengan efek sindrom antimetabolik (Maeda *et al.*, 2005).

Fukosantin secara signifikan mengurangi konsentrasi trigliserida plasma dan hati; menurunkan

aktivitas sintesis asam lemak adipositik, sintesis asam lemak dan trigliserida hati, serta enzim pengatur kolesterol. Selain itu, fukosantin secara signifikan meningkatkan konsentrasi lipoprotein-kolesterol plasma, trigliserida dan kolesterol feces, serta aktivitas enzim oksidasi asam lemak dalam jaringan adiposa putih pada epididimis tikus. Fukosantin dapat memperbaiki profil lipid plasma, lipid hati, lipid tinja, massa lemak tubuh, metabolisme kolesterol hati, sintesis asam lemak, dan penyerapan lemak (Jeon *et al.*, 2010; Woo *et al.*, 2010). Selain itu, fukosantin secara signifikan menurunkan ekspresi mRNA dan aktivitas fosfat fosfohidrolase pada hati (Woo *et al.*, 2010).

Gambar 2. Penghambatan/penurunan berat WAT pada mencit yang diberi pakan yang mengandung fukosantin pada $P < 0,01$ (Maeda *et al.*, 2005).

d. **Efek anti inflamasi**

Fukosantin memiliki efek menghambat inflamasi sitokin dan mediator pada makrofag RAW 264.7 yang dirangsang oleh lipopolisakarida. Fukosantin menghambat induksi *nitric oxide synthase* dan ekspresi *cyclooxygenase 2*. Fukosantin juga mengurangi tingkat oksida nitrat, prostaglandin E2, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , dan interleukin-6 melalui penghambatan aktivasi faktor-kB nuklir dan fosforilasi kinase protein yang diaktifkan mitogen (Heo *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2010b). Selain itu, fukosantin secara signifikan menghambat pembengkakan dan mengurangi tingkat tumor necrosis faktor- α dan histamin. Hal ini menunjukkan bahwa fukosantin memberikan efek antiinflamasi dengan menekan degranulasi sel mast secara *in vivo* (Sakai *et al.*, 2011).

e. **Aktivitas antidiabetes**

Fukosantin merupakan senyawa yang memiliki aktivitas anti diabetes. Penambahan fukosantin (dengan kemurnian 97%) pada pakan mencit sebanyak 1% dan 2% selama 4 minggu, menunjukkan hasil bahwa terjadi penurunan konsentrasi glukosa darah, kadar insulin serum dan konsentrasi leptin serum dibandingkan dengan perlakuan kontrol (Gambar 3). Ketika leptin disekresikan dari jaringan adiposa, aktivitas fukosantin untuk menurunkan konsentrasi serum leptin diyakini dilakukan dengan mengurangi jaringan adiposa putih (WAT). Dengan demikian fukosantin diharapkan dapat mengurangi kadar

glukosa darah yang tinggi yang disebabkan oleh akumulasi lemak *visceral* (obesitas) (Maeda *et al.*, 2007).

Penelitian peran fukosantin sebagai antidiabetes memberikan hasil yang bervariasi, dipengaruhi oleh antara lain konsentrasi fukosantin, hewan uji, dan durasi perlakuan uji. Fukosantin melemahkan hiperglikemia pada mencit, tetapi tidak memengaruhi kadar glukosa darah pada mencit (Hokosawa *et al.*, 2010). Fukosantin dari *Undaria pinnatifida* dapat menurunkan konsentrasi glukosa darah, kadar insulin plasma, dan indeks resistensi insulin pada tikus obesitas yang diinduksi melalui diet/pola makan. Fukosantin memiliki indikasi dalam meningkatkan perubahan metabolisme lipid dan resistensi insulin yang diinduksi oleh diet lemak tinggi, melalui pengurangan berat lemak visceral, hiperinsulinemia, produksi glukosa hati, dan lipogenesis hati. Fukosantin juga mengubah aktivitas enzim pengatur glukosa hati (Park *et al.*, 2011).

Fukosantin secara signifikan mengurangi glukosa darah, hemoglobin A1c, insulin plasma, dan kadar resistin. Tidak ditemukannya perubahan dalam konsentrasi glukagon plasma dalam diet tinggi lemak yang diberikan pada tikus, menunjukkan bahwa pengurangan rasio insulin / glukagon bisa menjadi bagian yang bertanggung jawab untuk menurunkan konsentrasi glukosa darah oleh fukosantin (Woo *et al.*, 2010).

Gambar 3. Penurunan konsentrasi glukosa darah, kadar insulin serum dan konsentrasi leptin serum dibandingkan dengan perlakuan kontrol pada mencit yang diberi pakan yang mengandung fukosantin (Maeda *et al.*, 2007).

f. **Aktivitas penghambatan kolagenase**

Kolagen membentuk 90% dermis kulit. Kolagen didistribusikan ke seluruh dermis, membuat kulit cukup elastis dan kuat. Ketika kolagenase diaktifkan dan kolagen terdegradasi, fenomena penuaan seperti keriput dan kendur terjadi. Ekstrak *Laminaria japonica* (mengandung fukosantin 8,6%)

dapat menghambat aktivasi kolagenase, sehingga menyebabkan penghambatan degradasi kolagen (Peng *et al.*, 2011).

g. **Aktivitas penghambatan pigmentasi.**

Pigmentasi terjadi karena adanya paparan sinar UV, sehingga terjadi penggelapan pada kulit. Semakin rendah nilai L (*lightness*) akan menunjukkan warna yang

semakin gelap. Penambahan fukosantin 1% dapat menurunkan nilai L yang berarti kulit semakin terang. Dari hasil penelitian tersebut, fukosantin dapat menghambat pigmentasi dan mempercepat proses untuk menghilangkan deposit pigmen (Shimoda *et al.*, 2010).

PENUTUP

Fukosantin merupakan karotenoid yang hanya dapat diperoleh dari alga coklat (makroalga), dan diatom (mikroalga). Kandungan fukosantin akan berbeda-beda tergantung dari jenis makroalga, umumnya kadarnya sangat kecil kurang dari 3 mg/g berat kering. Penelitian fukosantin lebih banyak dilakukan pada bioaktivitasnya yang bermanfaat untuk kesehatan, antara lain: antikanker, antiinflamasi, antidiabetes, antioksidan, antiobesitas, aktivitas penghambatan enzim kolagenase, dan aktivitas penghambatan pigmentasi. Uji bioaktivitas fukosantin sudah dilakukan baik pada hewan percobaan maupun manusia, namun demikian bagaimana proses detail mengenai alur kerja bioaktivitas fukosantin dalam tubuh masih membutuhkan penelitian yang lebih mendalam.

DAFTAR PUSTAKA

- Afolayan, A. F., J. J. Bolton, C. A. Lategan, P. J. Smith, and D. R. Beukes. 2008. Fucoxanthin, tetraprenylated toluquinone and toluhydroquinone metabolites from *Sargassum heterophyllum* inhibit the in vitro growth of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Z. Naturforsch. C.* 63: 848–852.
- Airanthi, M. W. A., M. Hosokawa, and K. Miyashita. 2011. Comparative antioxidant activity of edible Japanese brown seaweeds. *J. Food Sci.* 76: C104–C111.
- Asai, A., T. Sugawara, H. Ono, and A. Nagao. 2004. Biotransformation of fucoxanthinol into amarouciaxanthin A in mice and HepG2 cells: formation and cytotoxicity of fucoxanthin metabolites. *Drug Metab. Dispos.* 32: 205–211.
- Ganesan, P., K. Noda, Y. Manabe, T. Ohkubo, Y. Tanaka, T. Maoka, T. Sugawara, and T. Hirata. 2011. Siphonaxanthin, a marine carotenoid from green algae, effectively induces apoptosis in human leukemia (HL-60) cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1810: 497–503.
- Heo, S. J., S. C. Ko, S. M. Kang, H. S. Kang, J. P. Kim, S. H. Kim, K. W. Lee, M. G. Cho, and J. Y. Jeon. 2008. Cytoprotective effect of fucoxanthin isolated from brown algae *Sargassum siliquastrum* against H₂O₂-induced cell damage. *Eur. Food Res. Technol.* 228: 145–151.
- Heo, S. J., W. J. Yoon, K. N. Kim, G. N. Ahn, S. M. Kang, D. H. Kang, A. Affan, A.; C. Oh, W. K. Jung,

- and Y. J. Jeon. 2010. Evaluation of anti-inflammatory effect of fucoxanthin isolated from brown algae in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Food Chem. Toxicol.* 48: 2045–2051.
- Hosokawa, M., S. Wanezaki, K. Miyauchi, H. Kurihara, H. Kohno, J. Kawabata, J. Kawabata, S. Odashima, and K. Takahashi. 1999. Apoptosis-inducing effect of fucoxanthin on human leukemia cell line HL-60. *Food Sci. Technol. Res.* 5: 243–246.
- Hosokawa, M., T. Miyashita, S. Nishikawa, S. Emi, T. Tsukui, F. Beppu, T. Okada, and K. Miyashita. 2010. Fucoxanthin regulates adipocytokine mRNA expression in white adipose tissue of diabetic/obese KK-Ay mice. *Arch. Biochem. Biophys.* 504: 17–25.
- Jeon, S. M., H. J. Kim, M. N. Woo, M. K. Lee, Y. C. Shin, Y. B. Park, and M. S. Choi. 2010. Fucoxanthin-rich seaweed extract suppresses body weight gain and improves lipid metabolism in high-fat-fed C57BL/6J mice. *Biotechnol. J.* 5: 961–969.
- Kanazawa, K., Y. Ozaki, T. Hashimoto, S. K. Das, S. Matsushita, M. Hirano, T. Okada, A. Komoto, N. Mori, and M. Nakatsuka. 2008. Commercial-scale preparation of biofunctional fucoxanthin from waste parts of brown sea algae *Laminaria japonica*. *Food Sci. Technol. Res.* 14: 573–582.
- Kanda H., Y. Kamo, S. Machmudah, Wahyudiono and M. Goto. 2014. Extraction of fucoxanthin from raw macroalgae excluding drying and cell wall disruption by liquefied dimethyl ether. *Mar. Drugs* 12: 2383–2396, doi:10.3390/md12052383.
- Kim, K.N., H. J. Heo, S. M. Kang, G. Ahn, G. and Y. J. Jeon. 2010a. Fucoxanthin induces apoptosis in human leukemia HL-60 cells through a ROS-mediated Bcl-xL pathway. *Toxicol. Vitro* 24: 1648–1654.
- Kim, K. N., S. J. Heo, W. J. Yoon, S. M. Kang, G. Ahn, T. H. Yi, T.H. and Y. J. Jeon. 2010b. . Fucoxanthin inhibits the inflammatory response by suppressing the activation of NF- κ B and MAPKs in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages. *Eur. J. Pharmacol.* 649: 369–375.
- Konishi, I, M. Hosokawa, T. Sashima, H. Kobayashi, and K. Miyashita. 2006. Halocynthiaxanthin and fucoxanthinol isolated from *Halocynthia roretzi* induce apoptosis in human leukemia, breast and colon cancer cells. *Comp. Biochem. Phys. C.* 142: 53–59.

- Kotake-Nara, E., M. Terasaki and A. Nagao. 2005. Characterization of apoptosis induced by fucoxanthin in human promyelocytic leukemia cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 69: 224–227.
- Liu, C.L., Y. S. Huang, M. Hosokawa, K. Miyashita, and M. L. Hu. 2009. Inhibition of proliferation of a hepatoma cell line by fucoxanthin in relation to cell cycle arrest and enhanced gap junctional intercellular communication. *Chem. Biol. Interact.* 182: 165–172.
- Maeda H., M. Hosokawa, T. Sashima, K. Funayama, and K. Miyashita. 2005. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipose tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 332(2): 392–397.
- Maeda H., M. Hosokawa, T. Sashima, and K. Miyashita. 2007. Dietary combination of fucoxanthin and fish oil attenuates the weight gain of white adipose tissue and decreases blood glucose in obese/diabetic KK-Ay mice. *J. Agric. Food. Chem.* 55(19): 7701–7706.
- Mise, T., M. Ueda, and T. Yasumoto. 2011. Production of fucoxanthin-rich powder from *Cladosiphon okamuranus*. *Adv. J. Food Sci. Technol.* 3: 73–76.
- Miyashita, K., S. Nishikawa, F. Beppu, T. Tsukui, M. Abe, and M. Hosokawa. 2011. The allenic carotenoid fucoxanthin, a novel marine nutraceutical from brown seaweeds. *J. Sci. Food Agric.* 91: 1166–1174.
- Miyata, M., T. Koyama, T. Kamitani, T. Toda, and K. Yazawa. 2009. Anti-obesity effect on rodents of the traditional Japanese food, tororokombu, shaved *Laminaria*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 73: 2326–2328.
- Murakami, C., M. Takemura, Y. Sugiyama, S. Kamisuki, H. Asahara, M. Kawasaki, T. Ishidoh, S. Linn, S. Yoshida, F. Sugawara, H. Yoshida, K. Sakaguchi, and Y. Mizushima. 2002. Vitamin A-related compounds, all-trans retinal and retinoic acids, selectively inhibit activities of mammalian replicative DNA polymerases. *Biochim. Biophys. Acta* 1574: 85–92.
- Noviendri D., I. Jaswir, H. M. Salleh, M. Taher, K. Miyashita and N. Ramli. 2011. Fucoxanthin extraction and fatty acid analysis of *Sargassum binderi* and *S. duplicatum*. *Journal of Medicinal Plants Research* 5 (11): 2405–2412.
- Park, H. J., M. K. Lee, Y. B. Park, Y. C. Shin, and M. S. Choi. 2011. Beneficial effects of *Undaria pinnatifida* ethanol extract on

- diet-induced-insulin resistance in C57BL/6J mice. *Food Chem. Toxicol.* 49: 727–733.
- Peng J., J.P. Yuan, C. F. Wu and J. H. Wang. 2011. Fucoxanthin, a marine carotenoid present in brown seaweeds and diatoms: metabolism and bioactivities relevant to human health. *Marine Drugs* 9: 1806-1828, doi:10.3390/md9101806.
- Ryabushko V. I., A. V. Prazukin, E. V. Popova and M. V. Nekhoroshev. 2014. Fucoxanthin of the brown alga *Cystoseira barbata* (Stackh.) C. Agardh from the Black Sea. *J. Black Sea/ Mediterranean Environment* 20 (2): 108-113.
- Sachindra, N.M., E. Sato, H. Maeda, M. Hosokawa, Y. Niwano, M. Kohno, and K. Miyashita. 2007. Radical scavenging and singlet oxygen quenching activity of marine carotenoid fucoxanthin and its metabolites. *J. Agric. Food Chem.* 55: 8516–8522.
- Sakai, S., T. Sugawara, and T. Hirata. 2011. Inhibitory effect of dietary carotenoids on dinitrofluorobenzene-induced contact hypersensitivity in mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 75: 1013–1015.
- Sangeetha, R. K., N. Bhaskar, and V. Baskaran, V. 2008. Fucoxanthin restrains oxidative stress induced by retinol deficiency through modulation of Na⁺K⁺-ATPase and antioxidant enzyme activities in rats. *Eur. J. Nutr.* 47: 432–441.
- Sangeetha, R. K., N. Bhaskar, and V. Baskaran. 2009. Comparative effects of β-carotene and fucoxanthin on retinol deficiency induced oxidative stress in rats. *Mol. Cell. Biochem.* 331: 59–67.
- Sangeetha, R. K., N. Bhaskar, S. Divakar, and V. Baskaran. 2010. Bioavailability and metabolism of fucoxanthin in rats: structural characterization of metabolites by LC-MS (APCI). *Mol. Cell. Biochem.* 333: 299–310.
- Satomi, Y. and H. Nishino. 2007. Fucoxanthin, a natural carotenoid, induces G1 arrest and GADD45 gene expression in human cancer cells. *Vivo*, 21: 305–309.
- Shimoda H., J. Tanaka, S. Shan, and T. Maoka. 2010. Antipigmentary activity of fucoxanthin and its influence on skin mRNA expression of melanogenic molecules. *J. Pharmacy Pharmacol.* 62:1137-1145.
- Sudhakar M. P., J. S. Ananthalakshmi and B. N. Beena. 2013. Extraction, purification and study on antioxidant properties of fucoxanthin from brown seaweeds. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5 (7): 169-175.

- Woo, M. N., S. M. Jeon, H. J. Kim, M. K. Lee, S. K. Shin, Y. C. Shin, Y. B. Park, and M. S. Choi. 2010. Fucoxanthin supplementation improves plasma and hepatic lipid metabolism and blood glucose concentration in high-fat fed C57BL/6N mice. *Chem. Biol. Interact.* 186: 316–322.
- Yan, X., Y. Chuda, M. Suzuki, and T. Nagata. 1999. Fucoxanthin as the major antioxidant in *Hijikia fusiformis*, a common edible seaweed. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 63: 605–607.
- Zailanie, K. and H. Purnomo. 2017. Identification of fucoxanthin from brown algae (*Sargassum filipendula*) from Padike village, Talango district, Sumenep regency, Madura islands, using nuclear magnetic resonance (NMR). *International Food Research Journal*, 24 (1): 372-378.
- Zaragoza, M. C., D. Lopez, M. P. Saiz, M. Poquet, J. Perez, P. Puig-Parellada, F. Marmol, P. Simonetti, C. Gardana, Y. Lerat, P. Burtin, C. Inisan, I. Rousseau, M. Besnard, and M. T. Mitjavila. 2008. Toxicity and antioxidant activity in vitro and in vivo of two *Fucus vesiculosus* extracts. *J. Agric. Food Chem.* 56: 7773–7780.