

TINJAUAN EFEK NEUROPROTEKTIF FUKOIDAN TERHADAP MODEL TIKUS STROKE ISKEMIK

Fidha Rahmayani^{1*}, Muhammad Irsan Saleh², Nur Arfian³, Zen Hafy⁴

¹⁻⁴Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Email Korespondensi: fidha0704@gmail.com

Disubmit: 19 Januari 2026 Diterima: 12 Agustus 2026 Diterbitkan: 01 September 2026
Doi: <https://doi.org/10.33024/mahesa.v6i9.24593>

ABSTRACT

Ischemic stroke is the most common type of stroke and remains the leading cause of disability and the second leading cause of death worldwide. The definitive therapies recommended by the Food and Drug Administration (FDA) for acute ischemic stroke are tissue plasminogen activator (t-PA) and mechanical thrombectomy, which have a very narrow therapeutic window. Therefore, additional supportive therapy is needed to achieve more optimal functional improvement and reduce post-stroke morbidity. Fucoidan, as one of the active compounds in brown algae, plays a role as an antioxidant, anti-inflammatory, anti-adhesive, and anti-apoptotic agent in management of ischemic stroke. to study the pharmacological properties of the active compound fucoidan derived from brown algae and analyze the neuroprotective role of fucoidan in ischemic stroke through a systematic review of various studies that have been conducted. The literature review method used the narrative review technique. Literature searches were conducted in the PubMed Central, Google Scholar, EMBASE/Elsevier, and Wiley Library databases for articles published between 2015 and 2025. The keywords used were a combination of disease terms, exposure, and molecular pathways combined with Boolean operators (AND/OR) and adjusted for each database. The synthesis results show that fucoidan belongs to the sulfated polysaccharide group, which is rich in a L-fucose and sulfate groups that determine various biological activities of fucoidan. The molecular mechanism of fucoidan in complementary therapy for ischemic stroke has been studied in various in vitro experimental, plays a role as an anti-inflammatory, antioxidant, antiapoptotic, mitochondrial damage protection, blood-brain barrier repair, and neurogenesis enhancement. Fukoidan has neuroprotective effects against ischemic stroke through anti-inflammatory, antioxidant, anti-apoptotic, mitochondrial damage protection, blood-brain barrier repair, and neurogenesis enhancement mechanisms. However, further research is needed on the molecular pathways involved to aid in the development of comprehensive management of ischemic stroke.

Keywords: Cerebral Ischemia, Fucoidan, Molecular Pathways.

ABSTRAK

Stroke iskemik adalah klasifikasi stroke dengan jumlah kasus terbanyak dan masih menjadi penyebab utama kecacatan dan penyumbang angka kematian tertinggi kedua di seluruh dunia. Terapi definitif yang direkomendasikan oleh *Food and*

Drug Administration (FDA) untuk stroke iskemik akut adalah *tissue plasminogen activator* (t-PA) dan trombektomi mekanis, yang memiliki jendela terapeutik yang sangat sempit. Sehingga diperlukan terapi tambahan yang bersifat suportif untuk memperoleh perbaikan fungsional yang lebih optimal dan mengurangi morbiditas paska stroke. Fukoidan sebagai salah satu senyawa aktif alga cokelat memiliki peranan sebagai antioksidan, antiinflamasi serta anti adesif serta antiapoptosis dalam tatalaksana stroke iskemik. untuk mempelajari sifat farmakologi senyawa aktif fukoidan yang bersumber dari alga cokelat serta menganalisis peran neuroprotektif fukoidan pada stroke iskemik melalui sistematik review dari berbagai penelitian yang sudah dilakukan. metode literatur review menggunakan teknik narrative review. Pencarian literatur dilakukan pada basis data *PubMed Central*, *Google Scholar*, *EMBASE/Elsevier*, dan *Wiley Library* pada artikel yang terbit dalam periode 2015-2025. Kata kunci yang digunakan adalah kombinasi istilah penyakit, paparan, dan jalur molekular yang digabungkan dengan operator Boolean (*AND/OR*) dan disesuaikan dengan masing-masing database. Hasil sintesis menunjukkan bahwa fukoidan termasuk dalam golongan polisakarida tersulfatisasi yang kaya akan α L-fukosa dan gugus sulfat yang berperan sebagai penentu berbagai aktivitas biologis fukoidan. Mekanisme molekular fukoidan dalam terapi komplementer stroke iskemik telah dibuktikan dalam berbagai penelitian in vitro yaitu berperan sebagai anti inflamasi, antioksidan, antiapoptosis, perlindungan kerusakan mitokondria, perbaikan sawar darah otak serta meningkatkan neurogenesis. Fukoidan memiliki efek neuroprotektif terhadap stroke iskemik melalui mekanisme anti inflamasi, antioksidan, antiapoptosis, perlindungan kerusakan mitokondria, perbaikan sawar darah otak serta meningkatkan neurogenesis. Namun, dibutuhkan penelitian lanjutan terkait jalur molekular yang terlibat sehingga dapat membantu pengembangan tatalaksana komprehensif pada stroke iskemik.

Kata Kunci: Stroke Iskemik, Fukoidan, Jalur Molekular.

PENDAHULUAN

Stroke iskemik menempati jumlah kasus stroke terbanyak dan masih menjadi penyebab utama kecacatan dan penyumbang angka kematian tertinggi kedua di seluruh dunia. Diperkirakan sejumlah 101 juta orang di seluruh dunia terkena stroke dan menyisakan kecacatan serta jutaan lainnya mengalami kejadian stroke berulang (Saini et al.,2021; Feigin et al.,2019). Menurut data Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas) tahun 2018 menyatakan bahwa prevalensi stroke di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter sebesar 10,9 per mil (Riskesmas.,2018). Studi mengenai epidemiologi stroke di Asia melaporkan 70% kejadian stroke dan 87% kematian akibat stroke terjadi di negara berpenghasilan

rendah dan menengah kebawah. Selain itu beban ekonomi yang ditimbulkan akibat stroke cukup tinggi dan bervariasi di Asia. Pertimbangan jumlah beban ekonomi yang besar membuat stroke menjadi sangat penting untuk mendapatkan perhatian lebih dan perencanaan perawatan kesehatan yang lebih efektif (Turana et al.,2021). Terapi definitif yang direkomendasikan *Food and Drug Administration* (FDA) untuk stroke iskemik akut adalah *tissue plasminogen activator* (t-PA) dan trombektomi mekanis. Namun kedua terapi tersebut memiliki jendela terapeutik yang sangat sempit sehingga utilisasi cukup rendah (Gajurel et al.,2023). Maka diperlukan terapi

tambahan bersifat suportif yang dapat diberikan dalam jangka waktu lebih lama sejak onset stroke, sehingga mencapai perbaikan fungsional stroke yang lebih optimal dan mengurangi morbiditas paska stroke (Rahman et al.,2021)

Penelitian terkini tentang stroke menargetkan terapi molekuler yang didasarkan pada pendekatan kaskade iskemik dan neurogenesis yang diinduksi cedera iskemik. Penelitian ini menggunakan kandungan yang terdapat dalam tanaman atau bahan alami (Deniaud et al.,2017). Rumput laut coklat (*brown algae*) seperti jenis *Sargassum sp*, *Laminaria digitata*, *Ascophyllum nodosum* dan *Fucus vesiculosus* banyak mengandung senyawa aktif fukoidan yang memiliki bioaktivitas sebagai antidiabetes, antikanker, anti-atherosklerosis, antiinflamasi, antikoagulan, imunomodulator dan antioksidan (Cumashi et al.,2010).

Fukoidan juga memiliki peranan sebagai neuroprotektor dan terapi adjuvant stroke melalui beberapa mekanisme antara lain peningkatan peran antioksidan melalui jalur antioksidan enzimatis, perlindungan terhadap mitokondria melalui sirtuin-3, penghambatan sinyal inflamasi (NF- κ B, MAPK, Akt), penurunan mediator proinflamasi seperti interleukin (IL)-1 β , IL-6, myeloperoxidase (MPO), and tumor necrosis factor (TNF)- α ; serta adanya efek anti adesif melalui pengikatan bersifat tinggi afinitas terhadap P-selektin yang akan membatasi agregasi leukosit dan trombosit pada pembuluh darah yang cedera (Ahn et al.,2019;Che et al., 2017; Dimitrova et al.,2020; Nambi et al.,2023). Fukoidan juga disebutkan memiliki efek pro-survival mitokondria melalui jalur aktivasi sinyal sitoprotektif yang menurunkan apoptosis pada hewan

model iskemik (Ri et al.,2023; Dimitrova et al.,2020).

Pemberian fukoidan intraperitoneal dengan dosis 50mg/kgBB pada tikus model iskemik serebri global transient (tGCI) dapat menurunkan ekspresi IL1 β , IL6, TNF α , NF κ -B, CD68 dan HIF α , sebaliknya dapat meningkatkan faktor angiogenik VEGFR2 dan angiopoietin-1 sehingga dapat memperbaiki fungsi kognitif dan memori pada hewan coba (Kharkongorn et al.,2024).

Namun demikian, penerapan hasil penelitian preklinis fukoidan ke dalam praktik klinis masih belum banyak dilakukan dikarenakan berbagai kendala yang dihadapi. Antara lain optimalisasi berat molekul, pola sulfasi, formulasi dan rute pemberian yang diperlukan sebelum uji coba pada manusia. Maka diperlukan tinjauan pustaka lebih lanjut yang akan menganalisis efektivitas fukoidan sebagai terapi komplementer pada stroke serta dapat mengawali penelitian lebih lanjut.

KAJIAN PUSTAKA

Stroke didefinisikan sebagai suatu episode defisit neurologis yang disebabkan oleh kerusakan fokal akut pada sistem saraf pusat (SSP), contohnya pada otak, retina, atau medula spinalis, akibat penyebab vaskular (Campbell et al.,2019;Salaudeen et al 2024). Pada keadaan iskemia serebri, sintesis *adenosine triphosphate* (ATP) dalam mitokondria sangat menurun dan ATP rusak menjadi *adenosine diphosphate* (ADP), *adenosine monophosphate* (AMP) dan adenosine. Kemudian terjadi degradasi menjadi inosin, hypoxanthine dan xanthine. Reaksi ini dikatalisis oleh *xanthine oxidase* (XO), yang dikonversi dari *xanthine dehydrogenase* oleh Ca dependent

process. Pembentukan xanthine dari hypoxanthine menghasilkan anion superoxide yaitu suatu *Reactive Oxygen Species* (ROS). Radikal bebas ini sangat memengaruhi daerah penumbra. Terjadi pembentukan rantai reaksi yang dapat menghancurkan membran sel serta merusak sawar darah otak (Yang et al 2019). Stres oksidatif yang terjadi paska iskemia menyebabkan gangguan keseimbangan oksidan-antioksidan terutama pada sel-sel otak yang kaya akan asam lemak polyunsaturated. Stroke iskemik akut akan mengganggu homeostasis kalsium sehingga melepaskan kalsium di otak dan mengaktifasi jalur yang menghasilkan ROS dan kerusakan oksidatif. Hal ini akan semakin menyebabkan kerusakan otak yang lebih berat (Maida et al.,2019).. Cedera iskemik dan apoptosis neuronal merangsang reaksi inflamasi yang merupakan respon normal untuk pembersihan debris sel, namun di lain hal cenderung meningkatkan kerusakan jaringan serebral. Aktivasi *brain resident cells* yaitu mikroglia dan astrosit mendorong infiltrasi sel-sel inflamasi seperti neutrophil, monosit, makrofag dan limfosit ke jaringan iskemik. Setiap sel inflamasi memproduksi mediator pro inflamasi baik sitokin maupun kemokin antara lain tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1 β , interferon (IF)- β , transforming growth factor (TGF)- β 1, vascular endothelial growth factor (VEGF), dan lain sebagainya (Jayaraj et al.,2024). Berbagai peristiwa di atas menghasilkan akumulasi kalsium dan kemudian eksitotoksisitas, peradangan saraf, stres oksidatif, apoptosis, dan autofagi, yang masing-masing terjadi secara terpisah dan saling mendukung satu sama lain untuk menyebabkan kematian sel.

Fukoidan termasuk dalam golongan polisakarida sulfat yang

tersusun dari L-fukosa dengan berbagai tingkat sulfasi. Selain kaya akan α L-fukosa sebagai komponen monomer inti, juga mengandung molekul kimia lainnya seperti gugus sulfat dan asetil, monosakarida misalnya manosa, galaktosa, glukosa, xilosa, serta komponen asam uronat dan protein. Keberadaan gugus sulfat memberikan sifat bermuatan negatif serta larut dalam air dan larutan asam. Gugus sulfat juga sebagai penentu berbagai aktivitas biologis fukoidan (Luthuli et al.,2019). Metode ekstraksi sangat penting karena menentukan rendemen dan kemurnian fukoidan yang diperoleh dari rumput laut sehingga menentukan pula bioaktivitas fukoidan. Metode ekstraksi ini terbagi atas teknik konvensional dan inovatif.

Selanjutnya tahapan purifikasi yang bertujuan untuk menghilangkan kontaminan sehingga didapatkan ekstrak fukoidan murni yang tinggi dan memiliki bioaktivitas yang optimal.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian ini merupakan narrative review dimana penulis menggunakan beberapa situs pencari akademis yaitu (1) *PubMed Central*, (2) *Google Scholar*, (3) *Wiley Library*, dan (4) *EMBASE/Elsevier*. Lima subtopik dari pertanyaan penelitian ditelusuri di ke-empat situs pencari dengan kata kunci berbeda menggunakan *Boolean Operator* sebagai berikut: rujukan mengenai peranan fukoidan dalam tatalaksana stroke iskemik ditelusuri dengan kata kunci ((fucoidan) AND ischemic stroke) AND complementary therapy, serta rujukan mengenai peranan fukoidan dalam tatalaksana komplementer stroke iskemik ditelusuri dengan kata kunci ((fucoidan AND (ischemic stroke OR therapy)).

HASIL PENELITIAN

Tinjauan naratif ini menggunakan 6 artikel yang dipublikasikan pada kurun waktu 2011-2025. Artikel yang direview

merupakan artikel penelitian fukoidan pada model hewan coba stroke. Tabel ekstraksi data dari ke 6 artikel tersebut, disajikan pada tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Ringkasan Studi Efek Fukoidan Terhadap Stroke Iskemik Berdasarkan Model Hewan Coba, Sumber Fucoidan, Biomarker dan Mekanisme Kerja

Model	Sumber	Dosis	Biomarker	Mekanisme kerja
Model gerbil tGCI	Fucus vesiculosus	Fukoidan (dosis 25 dan 50mg/kgB B), intraperitoneal, diberikan sekali sehari selama 5 hari	marker neuron dan degenerasi neuron : NeuN dan F-JB, marker gliosis dan stres oksidatif : GFAP, Iba-1, HNE, SOD1, dan SOD2	menghambat aktivasi astrosit dan mikroglia pada daerah iskemik CA1, mengurangi peningkatan produksi radikal bebas pada daerah iskemik, dan meningkatkan ekspresi SOD1 dan SOD2 di neuron piramidal sebelum dan sesudah tGCI (Kim et al.,2019)
BV2 sel mikroglial distimulasi lipopolisakarid	Fucus vesiculosus	Fukoidan dosis 25, 50, dan 100 µg/ml	penurunan kadar dan ekspresi mRNA IL-1b dan TNF-a, menghambat sintesis NO dan PGE2, downregulate ekspresi iNOS dan COX-2, mencegah aktivasi NF-κB,Akt,dan MAPK	menekan produksi agen proinflamasi, menghambat fosforilasi jalur pengaktifan mikroglia melalui penghambatan jalur MAPK, p38,ERK,dan JNK sehingga mencegah aktivasi mediator inflamasi (Park et al.,2011)
Model tikus tGCI	USA	Fukoidan 50mg/kgB B, intraperitoneal, satu jam setelah induksi tGCI	penurunan ekspresi GFAP, penurunan kadar LPO, peningkatan marker antioksidan (SOD, CAT,GSH, GST, dan GPX), penurunan kadar mediator inflamasi (NF-κB, TNF α, IL-6 and IL-1B),	menurunkan aktivasi sel astroglial, meningkatkan kadar antioksidan, meningkatkan ekspresi penanda inflamasi (Kharkongor et al.,2025)

			peningkatan ekspresi BDNF	
Model tikus MCAO	Fucoidin,U SA	Fukoidan 50mg/kgB B, intraperitoneal, satu jam setelah induksi MCAO	penurunan ekspresi TNF- α , MPO, IL-8 dan iNOS, penurunan volume infark	efek neuroprotektif dengan menurunkan aktivasi sitokin dan kemokine proinflamasi sehingga turut berpengaruh terhadap penurunan volume infark (Kang et al.,2012)
Sprague-Dawley (SD) model IRI	Crude fucoidan	Fukoidan dosis 80 mg/kg dan 160 mg/kg , intraperitoneal sejak hari ke tujuh sebelum perlakuan MCAO	penurunan kadar IL-1b, IL-6, MPO, TNF-a. Penurunan kadar MDA dan SOD. Penurunan kadar p-p53 dan Bax dan peningkatan kadar Bcl-2. Penurunan kadar p-p38,p-ERK dan p-JNK melalui penghambatan jalur persinyalan MAPK. Pengurangan volume infark.	Menurunkan aktivasi sitokin proinflamasi. Menurunkan kadar protein terkait stres oksidatif. Menghambat jalur persinyalan apoptosis (MAPK) (Che et al.,2017)
Sprague-Dawley (SD) rats model rMCAO	Fucus vesiculo+Cerebrolysin	Fukoidan 50mg/kgB B, intraperitoneal, segera setelah induksi MCAO	penurunan kadar : TNF-a , NFkB, COX2, IL-1a,, IL-1b, IL-6,ekspresi CD-31, peningkatan kadar IL-10, memperbaiki integritas BBB	melihat efikasi kombinasi Fukoidan dan Cerebrolysin dalam memperbaiki fungsional saraf dan membatasi proses inflamasi serta meminimalkan perluasan zona inti iskemik setelah cedera reperfusi iskemik (Nambi et al.,2023)

Secara tematik, artikel-artikel yang diinklusi menunjukkan bahwa pengaruh pemberian fukoidan pada model hewan coba stroke iskemik menargetkan satu atau lebih titik kunci dari kaskade iskemik yang menyebabkan penurunan kerusakan jaringan otak. Meskipun kaskade ini saling terkait dan berinteraksi satu

sama lain, terdapat beberapa jalur biokimia yang berperan dalam kaskade iskemik yang dapat sebagai target neuroprotektor, yaitu senyawa yang beraksi pada hemodinamik sistemik, neuroinflamasi, stres oksidatif, eksitotoksisitas, kerusakan sawar darah-otak dan edem vasogenik.

PEMBAHASAN

Patomekanisme neuroinflamasi

Jaringan otak sangat sensitif terhadap hipoksia, selanjutnya hipoksia yang disebabkan oleh iskemia merupakan penyebab penting cedera I/R otak. Dalam proses iskemik dan reperfusion serebral, sejumlah besar ROS dihasilkan. Selanjutnya, produksi ROS akan mengubah reaktivitas vaskular, merusak sel endotel, dan menghancurkan sawar darah otak. Selanjutnya ROS menyebabkan degenerasi dan kerusakan membran sel dengan menginduksi peroksidasi lipid asam lemak tak jenuh. ROS terakumulasi di jaringan otak ini akan mengaktifkan molekul adhesi dan mendorong infiltrasi sel imun, kemudian memicu respons inflamasi dari sistem imun perifer dan sistem saraf pusat. Astrosit reaktif dan proliferasi, sel glial, infiltrasi leukosit dan neutrofil yang terinfiltrasi menghasilkan sejumlah besar faktor pro-inflamasi, termasuk sitokin, kemokin, dan molekul adhesi (Yuan et al.,2021).

Peranan Fukoidan Dalam Jalur Interaksi Sirtuin 3 (SIRT3)

SIRT3 adalah protein pada manusia yang dikodekan oleh gen SIRT3, merupakan anggota keluarga protein sirtuin mamalia. SIRT3 menunjukkan aktivitas yang bergantung pada NAD⁺ deacetylase yang berperan dalam penuaan, ketahanan stres, dan regulasi metabolik (Verma et al.,2019). Penelitian pada hewan coba model oklusi sementara arteri serebri media yaitu tikus jantan dewasa SIRT3 KO ditemukan bahwa kadar SIRT3 menurun pada daerah infark setelah stroke iskemik. Selain itu juga ditemukan bahwa pada tikus SIRT3 KO menunjukkan defisit neurobehavioural yang lebih buruk disertai dengan penurunan neurogenesis dan angiogenesis yang

ditunjukkan oleh berkurangnya jumlah sel DCX+/BrDU+, sel NeuN+/BrDU+ dan sel CD31+/BrDU+ di daerah perifokal selama masa pemulihan paska stroke iskemik. Defisit SIRT3 juga mengurangi aktivitas jalur persinyalan faktor pertumbuhan vaskular (VEGF), Akt dan ERK (Yang et al.,2021; Sundaresan et al.,2008). Sehingga dapat disimpulkan bahwa SIRT3 berpengaruh dalam pemulihan vaskular dan fungsional paska stroke iskemik. Di dalam sel, fukoidan juga berinteraksi dengan sirtuin 3 (SIRT3) pada sel otak, yang berperan memodulasi aktivitas mitokondria dan ekspresi gen nukleus sel.

Peranan Fukoidan Melalui Jalur Neuroprotektif Pada Stres Oksidatif Dan Radikal Bebas

Aktivasi astrosit dan mikroglia yang menetap di daerah iskemik menjadi ciri patologis dari iskemia serebral, dan astrosit serta mikroglia yang teraktivasi menghasilkan berbagai zat neurotoksik secara kuat, termasuk radikal bebas dan sitokin pro-inflamasi, berperan dalam patogenesis cedera iskemik serebral. Kim et al. (2019) melaporkan bahwa pemberian fukoidan intraperitoneal (50 mg/kg/hari selama 3 hari sebelum (I/R) secara signifikan mengurangi kematian neuron hipokampus pada gerbil yang diinduksi cedera I/R serebral global sementara. Efek perlindungan ini terkait dengan pengurangan aktivasi astrosit dan mikroglia yang dilihat dari penurunan imunoreaktivitas protein asam fibrilar glial /GFAP sebagai penanda astrosit, dan penurunannya Iba-1 sebagai penanda mikroglia, penurunan penanda stres oksidatif dengan marker lipid peroksidasi (4-hidroksi-2-nonenal/4-HNE) (Kim et al.,2019). Saat induksi iskemik serebral global transient (tGCI) maka

terjadi akumulasi HNE pada daerah hipokampus, suatu produk peroksidasi lipid yang terbentuk saat membran sel mengalami stres oksidatif. Pemberian fukoidan sebelum induksi tGCI menurunkan kadar protein HNE dan radikal anion superoksida melalui fluoresensi DHE pada neuron piramidal CA1. Mekanisme paska stroke meliputi peningkatan kadar radikal bebas dan stres oksidatif, enzim seperti SOD1/SOD2 sangat penting sebagai pertahanan anti-oksidan. Studi menunjukkan bahwa kadar atau aktivitas SOD sering menurun setelah iskemia. Pemberian fukoidan sebelum induksi iskemik serebral dapat meningkatkan kadar SOD1 dan SOD2 sebagai mekanisme neuroprotektif.

Dalam studi lain yang menggunakan gerbil obesitas yang diinduksi diet tinggi lemak, regimen dosis fukoidan 50mg/kgBB intraperitoneal yang diberikan 5 hari berturut-turut pada model hewan coba iskemik serebral global sementara memberikan efek neuroprotektif dengan mengurangi stres oksidatif dilihat dari ekspresi SOD1 dan SOD2, menunjukkan efikasi perlindungan fukoidan dalam kondisi stres metabolik. Sejumlah besar bukti menunjukkan bahwa stres oksidatif yang dimediasi ROS menyebabkan kerusakan pada makromolekul, termasuk DNA, protein, dan lipid, yang secara langsung atau tidak langsung terkait dengan kematian neuron yang diinduksi oleh iskemia sementara. Selain itu, telah dilaporkan bahwa obesitas yang diinduksi diet tinggi lemak disertai dengan peningkatan stres oksidatif di otak mengakibatkan disfungsi otak (Ahn et al., 2019). Kadar DHE (probe selektif untuk anion superoksida), 8-OHG (penanda kerusakan radikal hidroksil pada RNA), dan 4-HNE (produk akhir peroksidasi lipid)

sebagai indikator stres oksidatif meningkat secara signifikan di area CA1 dan CA2 dan 3 pada model hewan coba iskemik serebral sementara.

Peranan Fukoidan Pada Jalur Mediator Proinflamasi Paska Stroke Iskemik

Penelitian pada model tikus dengan cedera iskemia-reperfusion serebral yang diperberat oleh peradangan sistemik, menganalisis pemberian fukoidan (50 mg/kg, i.p.) 1 jam sebelum cedera iskemia-reperfusion serebral fokal sementara. Terapi ini secara signifikan mengurangi infiltrasi neutrofil ke korteks iskemik (ditunjukkan oleh penurunan aktivitas MPO) dan menekan ekspresi sitokin inflamasi (TNF- α dan IL-8), yang pada akhirnya menyebabkan penurunan volume infark dan perbaikan defisit neurologis (Kang et al., 2012). Selain itu, pemberian fukoidan dapat memberikan efek perbaikan fungsi kognitif. Pemberian fukoidan (50 mg/kg/hari, i.p.) pada tikus selama 7 dan 30 hari setelah cedera iskemia-reperfusion serebral global sementara, baik secara tunggal maupun dikombinasikan dengan pengayaan lingkungan. Pemberian fukoidan berulang secara signifikan memperbaiki defisit fungsi kognitif, melindungi neuron hipokampus, mengurangi penanda inflamasi (GFAP, IL-1 β , IL-6, NF- κ B, dan TNF- α), dan stres oksidatif (peroksidasi lipid [LPO]), meningkatkan aktivitas enzim antioksidan (SOD, CAT, GSH, glutathione-S-transferase (GST), dan glutathione peroxidase [GPX]), serta meningkatkan marker protein sinaptogenik seperti BDNF, synaptophysin, dan PSD-95. Efek terapeutik ini bersinergi dengan stimulasi sensoris, motorik dan kognitif dalam memperbaiki defisit fungsi kognitif dan mempertahankan

ketahanan neuron (Kharkongor et al., 2025).

Efek fukoidan terhadap peradangan yang diperantarai oleh kerja mikroglia dapat dilihat pada penelitian *in vitro* menggunakan sel mikroglia BV2. Peradangan sebagai respons kompleks terhadap cedera akibat berbagai patologi, melibatkan peningkatan cepat aktivasi dari beberapa gen. Di antara gen-gen tersebut, NF- κ B adalah faktor transkripsi penting yang terlibat dalam respons ini, dan biasanya ada di sitoplasma karena hubungannya dengan protein penghambat, I kappa B (I κ B). Selain itu ada jalur persinyalan Akt dan MAPK. Setelah diaktifkan oleh rangsangan inflamasi seperti LPS, I κ B cepat mengalami fosforilasi dan degradasi oleh I κ B kinase (IKK). Dari penelitian ini didapatkan hasil fukoidan menghambat aktivasi NF- κ B pada sel mikroglia BV2 dengan menekan degradasi I κ B dan translokasi NF- κ B, memengaruhi down-regulation dari fosforilasi Akt, dan menghambat fosforilasi MAPK (Park et al., 2011).

Peranan Fukoidan Terhadap Neurogenesis Induced Stroke Iskemik

Penelitian yang menunjukkan pengaruh fukoidan terhadap neurogenesis pada model stroke belum banyak diteliti, sebagian besar masih mengukur efek protective dan modulasi inflamasi dan oksidatif. Studi oleh Lee et al, 2012 menunjukkan pengaruh fukoidan dalam memperbaiki defisit fungsi memori dan meningkatkan ekspresi mRNA BDNF dan CREB di hipokampus pada model coba tikus yang diinduksi skopolamin. Selain itu, fukoidan secara signifikan menurunkan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β) dan faktor nekrosis tumor- α (TNF- α) mRNA di hipokampus. Kedua mekanisme kerja ini dapat

memperbaiki fungsional hipokampus (Lee et al., 2012). Penelitian lain menyebutkan peranan fukoidan-chitosan dalam meningkatkan bFGF dan melindungi degradasi bFGF sehingga meningkatkan fungsi neurogenesis. Faktor neurotropik dan angiogenik bFGF menginduksi neurogenesis dengan cara mengaktifkan reseptor FGF-R1 pada sel progenitor saraf di SVZ dan DG sebagai pusat neurogenesis sehingga merangsang proliferasi dan diferensiasi NSCs. Faktor ini juga dapat mengaktifkan jalur MAPK/ERK dan PI3K/Akt yang menghambat pro-apoptotik seperti Bax dan meningkatkan ekspresi Bcl-2 (Huang et al., 2013).

KESIMPULAN

Menurut WHO tahun 2022 menyebutkan stroke merupakan penyebab kematian kedua terbanyak di dunia dan salah satu penyumbang utama kecacatan. Pilihan terapi yang tersedia saat ini untuk stroke iskemik akut, yaitu recombinant Tissue Plasminogen Activator (rTPA) maupun trombektomi mekanis, memiliki jendela terapeutik yang sempit sehingga hanya sedikit pasien stroke yang dapat memanfaatkan pengobatan ini. Terapi neuroproteksi dapat dicapai dengan obat yang menargetkan satu atau lebih titik kunci dari kaskade iskemik yang menyebabkan penurunan kerusakan jaringan otak. Meskipun kaskade ini saling terkait dan berinteraksi satu sama lain, terdapat beberapa jalur biokimia yang berperan dalam kaskade iskemik yang dapat sebagai target neuroprotektor, yaitu senyawa yang beraksi pada hemodinamik sistemik, neuroinflamasi, stres oksidatif, eksitotoksisitas, kerusakan sawar darah-otak dan edem vasogenik.

Fukoidan umumnya diekstraksi dari rumput laut coklat sebagai

Fucans dan sebagian besar ditemukan dalam *Fucus* spp. Fukoidan termasuk dalam golongan polisakarida tersulfatisasi yang kaya akan α L-fukosa dan gugus sulfat asam. Gugus sulfat sebagai penentu berbagai aktivitas biologis fukoidan. Potensi fukoidan sebagai antikanker, antioksidan, antiarthritis, antibakteri, antivirus, serta modulasi respon inflamasi dengan menekan ekspresi sitokin pro-inflamasi, menurunkan stress oksidatif dan meregulasi infiltrasi sel imun telah dibuktikan melalui berbagai penelitian in vitro maupun in vivo. Mekanisme molekular fukoidan dalam terapi stroke iskemik antara lain sebagai anti inflamasi, antioksidan, antiapoptosis, perlindungan kerusakan mitokondria, perbaikan sawar darah otak serta meningkatkan neurogenesis.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahn JH, Shin MC, Kim DW, Kim H, Song M, Kim J dai, et al. Antioxidant Properties of Fucoïdan Alleviate Acceleration and Exacerbation of Hippocampal Neuronal Death Following Transient Global Cerebral Ischemia in High-Fat Diet-Induced Obese Gerbils. 2019
- Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendszus M, et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019;394(10193):139-47.
- Che N, Ma Y, Xin Y. Protective role of fucoïdan in cerebral ischemia-reperfusion injury through inhibition of MAPK signaling pathway. *Biomol Ther*. 2017;25(3):272-8.
- Cumashi A, Ushakova NA, Preobrazhenskaya ME, D'Incecco A, Piccoli A, Totani L, et al. A comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoïdins from brown seaweeds. *Glycobiology*. 2007;17(5):541-52.
- Deniaud-Bouët E, Hardouin K, Potin P, Kloareg B, Hervé C. A review about brown algal cell walls and fucoïde-containing sulfated polysaccharides: Cell wall context, biomedical properties and key research challenges. Vol. 175, *Carbohydrate Polymers*. Elsevier Ltd; 2017. p. 395-408.
- Dimitrova-Shumkovska J, Krstanoski L, Veenman L. Potential beneficial actions of fucoïdan in brain and liver injury, disease, and intoxication-potential implication of sirtuins. *Mar Drugs*. 2020;18(5):1-26.
- Feigin VL, Nichols E, Alam T, Bannick MS, Beghi E, Blake N, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):459-80.
- Gajurel BP, Nepal G, Jaiswal V, Ang SP, Nain P, Shama N, et al. Utilization rates of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Asian countries:: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2023;102(42):E35560.
- Huang YC, Yang YT. Effect of basic fibroblast growth factor released from chitosan-fucoïdan nanoparticles on

- neurite extension. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2013;12(3):181-204.
- Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, Jalal FY, Rosenberg GA. Neuroinflammation: Friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):1-24.
- Kang GH, Yan BC, Cho GS, Kim WK, Lee CH, Cho JH, et al. Neuroprotective effect of fucoidin on lipopolysaccharide accelerated cerebral ischemic injury through inhibition of cytokine expression and neutrophil infiltration. *J Neurol Sci* [Internet]. 2012 Jul 15;318(1):25-30.
- Kementerian Kesehatan RI. Riskendas 2018. *Lap Nas Riskendas 2018* [Internet]. 2018;44(8):181-222.
- Kharkongor R, Nambi P, Radhakrishnan R. Fucoidan protects CA1 pyramidal neurons of the hippocampus and preserves the cognitive profile of rats subjected to transient forebrain ischemia. *Brain Res*. 2024 Apr 1;1828.
- Kharkongor R, Stephen J, Khan U, Radhakrishnan R. Exposure to an enriched environment and fucoidan supplementation ameliorate learning and memory function in rats subjected to global cerebral ischemia. *Neurosci Lett* [Internet]. 2025;847:138094.
- Kim H, Ahn JH, Song M, Kim DW, Lee TK, Lee JC, et al. Pretreated fucoidan confers neuroprotection against transient global cerebral ischemic injury in the gerbil hippocampal CA1 area via reducing of glial cell activation and oxidative stress. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;109(November 2018):1718-27.
- Lee B, Sur B, Park J, Shin H, Kwon S, Yeom M, et al. Fucoidan ameliorates scopolamine-induced neuronal impairment and memory dysfunction in rats via activation of cholinergic system and regulation of cAMP-response element-binding protein and brain-derived neurotrophic factor expressions. *J Korean Soc Appl Biol Chem*. 2012;55(6):711-20.
- Luthuli S, Wu S, Cheng Y, Zheng X, Wu M, Tong H. Therapeutic effects of fucoidan: A review on recent studies. Vol. 17, *Marine Drugs*. MDPI AG; 2019.
- Maida CD, Norrito RL, Rizzica S, Mazzola M, Scarantino ER, Tuttolomondo A. Molecular Pathogenesis of Ischemic and Hemorrhagic Strokes: Background and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2024;25(12).
- Nambi P, Sathyamoorthy Y, Kaliyappan K, Radhakrishnan R. Fucoidan (A Sulfated Polysaccharide) and Cerebroprotein in Combination Alleviate the Neuroinflammation-mediated Neural Damage and Functional Deficits in the Focal Cerebral Ischemia Model of Rat. *Neuroscience* [Internet]. 2023;524(2023):52-64.
- Park HY, Han MH, Park C, Jin CY, Kim GY, Choi IW, et al. Anti-inflammatory effects of fucoidan through inhibition of NF- κ B, MAPK and Akt activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia cells. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2011;49(8):1745-52.
- Rahman AA, Amruta N, Pinteaux E, Bix GJ. Neurogenesis After Stroke: A Therapeutic

- Perspective. *Transl Stroke Res*. 2021;12(1):1-14.
- Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021;97(20):S6-16.
- Salaudeen MA, Bello N, Danraka RN, Ammani ML. Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. *Biomolecules*. 2024;14(3):1-24.
- Sundaresan NR, Samant SA, Pillai VB, Rajamohan SB, Gupta MP. SIRT3 Is a Stress-Responsive Deacetylase in Cardiomyocytes That Protects Cells from Stress-Mediated Cell Death by Deacetylation of Ku70. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2008 Oct 1;28(20):6384-401.
- Turana Y, Teng kawan J, Chia YC, Nathaniel M, Wang JG, Sukonthasarn A, et al. Hypertension and stroke in Asia: A comprehensive review from HOPE Asia. *J Clin Hypertens*. 2021;23(3):513-21.
- Verma R, Ritzel RM, Crapser J, Friedler BD, McCullough LD. Evaluation of the Neuroprotective Effect of Sirt3 in Experimental Stroke [Internet]. Vol. 10, *Translational stroke research*. New York : Springer US ; 2019. p. 57-66.
- Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2019;316(2):C135-53.
- Yang X, Zhang Y, Geng K, Yang K, Shao J, Xia W. Sirt3 Protects Against Ischemic Stroke Injury by Regulating HIF-1 α /VEGF Signaling and Blood-Brain Barrier Integrity. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. 2021;41(6):1203-15.
- Yuan Q, Yuan Y, Zheng Y, Sheng R, Liu L, Xie F, et al. Anti-cerebral ischemia reperfusion injury of polysaccharides: A review of the mechanisms. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021;137(January):111303.