

## Review: Aktivitas Farmakologi Rumput Laut Genus *Gracilaria* (*Rhodophyceae*)

### Review: Pharmacological Activity of Seaweed Genus *Gracilaria* (*Rhodophyceae*)

Siska Nurazizah <sup>(a)</sup>, Ardi Rustamsyah <sup>(a\*)</sup>, Farid Perdana <sup>(a)</sup>, Dani Sujana <sup>(b)</sup>, Mimin Kusmiyati <sup>(c)</sup>

<sup>(a)</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika & Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut, Jalan Jati No 42B, 44151, Garut, Jawa Barat, Indonesia

<sup>(b)</sup>Program Studi Diploma III Farmasi, Sekolah Tinggi Kesehatan Karsa Husada Garut, Jalan Subyadinata No.7, Tarogong Kidul, Garut, Jawa Barat, 44151, Indonesia

<sup>(c)</sup>Jurusan Farmasi, Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung, Jalan Eyckman No. 24 Sukajadi, Bandung, Jawa Barat, 40161, Indonesia

#### Article info:

Received Date : 19/11/2022

Revised Date : 03/03/2023

Accepted Date : 11/03/2023

#### Keywords:

Rumput laut

Rhodophyceae

Gracilaria

Aktivitas Gracilaria

#### Abstrak

Penyebaran rumput laut di Indonesia berada hampir di seluruh penjuru tanah air, namun produksi dan perdagangan rumput laut Indonesia sampai saat ini didominasi oleh genus *Gracilaria* dari kelas *Rhodophyceae* sebagai penghasil agar. Beberapa penelitian telah dilakukan dan menunjukkan aktivitas dari *Gracilaria*. Tujuan review artikel ini adalah memberikan informasi tentang aktivitas farmakologi genus *Gracilaria*, dengan menggunakan metode studi literatur dari beberapa penelitian mengenai aktivitas dari *Gracilaria*. Beberapa spesies dari genus ini berpotensi untuk aktivitas antioksidan, antibakteri, terapi adjuvans pada penyakit periodontal, antidiabetes, antiobesitas, antikolesterol, antiosteoklas, hepatoprotektor, antikanker, homeostatis, antikoagulan, antiulcer, dan imunostimulan.

#### Abstract

The distribution of seaweed in Indonesia is almost all over the country, but the production and trade of seaweed in Indonesia is currently dominated by the *Gracilaria* genus of the *Rhodophyceae* class as an agar producer. Several studies have been conducted and demonstrated the activity of *Gracilaria*. The purpose of this review article was to provide information about pharmacology activities of *Gracilaria*, using the literature study method from several studies on the activity of *Gracilaria*. Several species of this Genus have the potential for antioxidant, antibacterial, adjuvant therapy in periodontal disease, antidiabetic, antiobesity, anti-cholesterol, antiosteoclast, hepatoprotector, anticancer, homeostatic, anticoagulant, antiulcer and immunostimulant activity.

#### Corresponding Authors\* :

Ardi Rustamsyah

Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika & Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut, Jalan Jati No 42B, 44151, Garut, Jawa Barat, Indonesia, 081222717186

Email: [ardi@umiga.ac.id](mailto:ardi@umiga.ac.id)

## PENDAHULUAN

Panjang garis pantai Indonesia kurang lebih 99.093 km dan luas perairan kurang lebih 3,2 juta km<sup>2</sup>, yang terdiri dari kekayaan alam hayati dan non-hayati serta mineral yang terkandung di dalamnya. Salah satu sumber daya hayati yang melimpah adalah rumput laut. Alga atau biasa disebut rumput laut merupakan komoditas unggulan yang bernilai strategis dan peluang bisnis yang menjanjikan untuk dikembangkan. Secara umum alga dibagi menjadi 4 (empat) kategori yaitu: alga merah (*Rhodophyceae*), alga hijau (*Chlorophyceae*), alga coklat (*Phaeophyceae*) dan alga biru-hijau (*Cynophyceae*) (Menteri Kelautan dan Perikanan, 2019).

Rumput laut Indonesia sampai saat ini yang paling mendominasi adalah genus *Gracilaria* dari kelas *Rhodophyceae* sebagai penghasil agar-agar terbesar. Menurut Badan Pusat Statistik (2021) produksi *Gracilaria* mencapai 206,185,1 ton, sehingga sangat berpotensi untuk dikembangkan. Berdasarkan latar belakang tersebut, artikel ini membahas tentang potensi pemanfaatan *Gracilaria* di bidang farmasi, khususnya aktivitas farmakologi berdasarkan beberapa publikasi penelitian. Efek menguntungkan rumput laut sebagian besar karena adanya mineral, vitamin, fenol, polisakarida, dan sterol, serta beberapa senyawa bioaktif lainnya (El-Beltagi *et al.*, 2022).

## METODE PENELITIAN

Metodologi yang digunakan didasarkan pada pengumpulan data yang diterbitkan oleh jurnal online nasional dan internasional yang dipublikasi rentang waktu 10 tahun terakhir (2012-2022), yang diperoleh melalui situs DOAJ (*Directory of Open Access Journal*), *Google Scholar* dan *Google* dengan kata kunci alga merah, *Gracilaria*, pemanfaatan *Gracilaria*, rumput laut, *Gracilaria pharmacology activity*, *Gracilaria phytochemistry*, *Gracilaria biology activity*. Kemudian dilakukan penelaahan data dan disajikan dalam bentuk artikel.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berikut data hasil penelusuran pustaka mengenai beberapa aktivitas farmakologi dari genus *Gracilaria*.

### Aktivitas Antioksidan

Penelitian pada berbagai jenis *Gracilaria* menunjukkan bahwa ekstrak aseton *G. salicornia* memiliki nilai IC<sub>50</sub> 1,24 mg/mL (Sanger *et al.*, 2018), ekstrak metanol memiliki nilai IC<sub>50</sub> 0,73 µg/mL, ekstrak metanol *Gracilaria orticata* memiliki nilai IC<sub>50</sub> 0,54 µg/mL, sedangkan ekstrak etanol *G. bursa-pastoris* memiliki nilai EC<sub>50</sub> 0,085 mg/mL (Ramdani *et al.*, 2017). Ekstrak etil asetat *G. gracilis* memiliki nilai EC<sub>50</sub> 0,82 mg/mL. Semua jenis *Gracilaria* tersebut menunjukkan bahwa dapat digunakan sebagai antioksidan dan tergolong antioksidan sangat kuat karena nilai

IC<sub>50</sub>/EC<sub>50</sub><50, sedangkan ekstrak etil asetat *G. arcuata* tergolong antioksidan sedang karena memiliki nilai IC<sub>50</sub> 136,267 ppm (Hidayati *et al.*, 2020).

Hasil penelitian lain melaporkan bahwa ekstrak metanol *G. gracilis* memiliki nilai EC<sub>50</sub> 0,02 mg/mL (Francavilla *et al.*, 2013). Pengujian antioksidan menggunakan kapasitas antioksidan total pada *G. birdiae* yang diekstraksi dari air kemudian dilakukan modifikasi dengan sonifikasi dan proteolisis menghasilkan nilai TAC sebesar 75,9 mg/g (Fidelis *et al.*, 2014).

Antioksidan dapat menangkal radikal bebas yang bersumber dari berbagai reaksi kimia dan proses metabolisme dalam tubuh (Sujana, Wardani dan Nurul, 2020). Flavonoid dengan struktur polifenol banyak dihasilkan dari produk alam (Nurul *et al.*, 2022). Senyawa ini memiliki berbagai efek menguntungkan dalam memelihara kesehatan, termasuk sebagai antioksidan (Nugraha *et al.*, 2022; Farhamzah *et al.*, 2022). Selain itu, antioksidan dapat memperbaiki kerusakan membran sel dan protein yang merupakan tanda stres oksidatif akibat radikal bebas (Zain, Amalia dan Levita, 2018).

### Aktivitas Antibakteri

Aktivitas antibakteri diuji dengan menggunakan metode difusi agar, di mana ekstrak metanol *G. arcuata zanardini* dan *G. lichenoides* menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap bakteri gram negatif seperti *Eshericia coli* dan *Micrococcus luteus*. Dari uji hambatan minimal diperoleh data bahwa ekstrak metanol *G. arcuata zanardini* memiliki nilai MIC sebesar 7,5% terhadap *Micrococcus luteus* dan 100% terhadap *Eshericia coli* (Aprinaldi, Idacahyati dan Lestari, 2020).

Pengujian aktivitas antimikroba pada polisakarida tersulfatasi dari *G. ornata* dengan media agar hanya menunjukkan penghambatan pada *E. coli*, kandungan sulfat yang terdapat dalam ekstrak tersebut sebesar 10,3%, dan berdasarkan hasil spektrum IR polisakarida tersulfatasi yang terdeteksi merupakan galaktosa-4-sulfat (Amorim *et al.*, 2012). Pengujian aktivitas antibakteri pada fraksi *G. verrucosa* dengan eluen etanol : etil asetat (16:4) dengan metode difusi agar menunjukkan penghambatan terhadap *Aeromonas hydrophylia*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Pseudomonas putida*. Pada hasil skrining fitokimia ditunjukkan bahwa metabolit yang terkandung dalam fraksi tersebut adalah alkaloid, flavonoid, tanin, fenolik. Berdasarkan hasil analisis dengan spektrofotometri terbukti bahwa kelompok flavonoid, kuersetin 7-metil eter adalah kelompok dominan senyawa antibakteri (Maftuch *et al.*, 2016).

Pengujian aktivitas antibakteri menggunakan metode difusi agar pada ekstrak eter menunjukkan *G. verrucose* mampu menghambat

*Micrococcus sp.*, dan ekstrak metanol *G. verrucosa* memiliki aktivitas antifungi dengan menghambat *Candida sp.* (Cyril, Lakshmanan and Thiyagarajan, 2017). Pengujian aktivitas antibakteri pada *Gracilaria sp.* dengan metode difusi agar menunjukkan bahwa ekstrak etil asetat memiliki zona hambat terhadap *E. coli*, *C. perfringens* dan *S. aureus* masing-masing sebesar 33,54; 24,12; 29,14 mm dengan nilai MIC 0,51% (Kaimudin, Manduapessy, Sumarsana, 2020). Selain itu juga dilaporkan bahwa ekstrak etil asetat *Gracilaria* memiliki daya hambat terhadap bakteri pembentukan histamin jenis *enterobacter* sebesar 38±0,10 mm dengan nilai MIC sebesar 0,53% (Kaimudin dan Amahoru, 2019). Dari ketiga pelarut, hasil uji terbaik yaitu etil asetat yang bersifat membunuh bakteri dengan zona hambatan masing-masing sebesar 4,73 mm untuk *S. enterica serotipe enteritidis* dan 7,91 mm pada *P. aeruginosa*, serta memiliki nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) pada 0,51% (Kaimudin dan Amahoru, 2018).

### Aktivitas Sitotoksik

Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa ekstrak metanol *Gracilaria* pada uji viabilitas sel dengan konsentrasi masing-masing 2,5; 5, 10 dan 20% memiliki nilai viabilitas masing-masing sebesar 68,59; 29,67; 4,43, 2,5 dan 0,96%. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa ekstrak *gracilaria* konsentrasi 2,5% termasuk ke dalam kategori tidak toksik, sedangkan konsentrasi 5, 10, 20 dan 40% dengan kategori toksik. Ekstrak *Gracilaria* dengan konsentrasi 2,5% dapat digunakan sebagai pengobatan suportif peridontal. *Gracilaria* mengandung beberapa zat aktif yaitu senyawa alkaloid dan flavonoid yang bersifat sitotoksik (Irzaputri, Rizka, Sarianoferni, 2016). Nilai IC<sub>50</sub> rendah memperlihatkan bahwa agen tersebut mempunyai sifat sangat beracun daripada nilai IC<sub>50</sub> yang relatif tinggi (Renggana *et al.*, 2022).

### Aktivitas Antidiabetes

Pengujian aktivitas antidiabetes terhadap hasil ekstraksi dengan etanol 95% dan fraksinasi dari *Gracilaria gigas* secara *in vitro* menunjukkan hasil bahwa fraksi agarosa, ekstrak agar-agar, dan fraksi agaropektin mampu menghambat  $\alpha$ -glukosidase yang ditunjukkan dengan persen inhibisi atau nilai IC<sub>50</sub>. Aktivitas penghambatan terhadap  $\alpha$ -glukosidase paling tinggi adalah fraksi agarosa dengan IC<sub>50</sub> 96,86 ppm, ekstrak agar-agar 116,63 ppm, fraksi agaropektin 158,34 ppm, dan obat akarbose 213,28 ppm (Hardoko, Febriani, Siratantri, 2015). Dengan demikian ekstrak agar, fraksi agarosa, dan fraksi agaropektin berpotensi sebagai bahan pangan fungsional antidiabetes.

### Aktivitas Antiobesitas

Pengujian aktivitas antiobesitas secara *in vivo* dilakukan dengan menggunakan induksi MSG. Meskipun berat badan dari semua kelompok

tumbuh sepanjang periode, peningkatan pada kelompok yang diobati dengan ekstrak metanol *G. corticata* 200 dan 400 mg/kgBB, lebih rendah daripada kelompok kontrol. Dengan dosis 400 mg/kgBB, ekstrak metanol *G. corticata* memiliki kemampuan untuk mengurangi lemak perirenal dan perianal dibandingkan dengan kelompok yang diobati dengan orlistat. Indeks urine dan feses pada kelompok yang diobati dengan *G. corticata* 400 mg/kgBB memiliki indeks urin yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil yang sama juga diperoleh pada pengukuran indeks feses di mana ekstrak metanol *G. corticata* 400 mg/kgBB menunjukkan nilai yang lebih rendah dibandingkan kontrol, sehingga dapat digunakan sebagai salah satu rekomendasi obat antiobesitas (Shireesha, Reddy, Jayaveera, 2018).

### Aktivitas Antikolesterol

Pengujian aktivitas antikolesterol pada ekstrak etanol *Gracilaria sp.* dengan metode CHOD-PAP pada hewan percobaan yaitu tikus galur Wistar dengan dosis 20 dan 60 mg/100gBB. Hasil penelitian membuktikan bahwa dosis 60 mg/100gBB dapat meningkatkan kadar HDL plasma di atas 60 mg/mL dan dapat menurunkan kadar LDL (Sri *et al.*, 2011).

### Aktivitas Osteoklas

Pengujian aktivitas ekstrak air *G. verrucosa* yang dilakukan secara *in vitro*, kemudian dilakukan uji sitotoksik, pewarnaan, analisis *western blot* dan evaluasi erosi tulang diinduksi ovariektomi. Hasil penelitian melaporkan bahwa ekstrak *G. verrucosa* dapat menghambat keropos tulang pada tikus ovariektomi. Selain itu, ekstrak *Gracilaria* secara signifikan menghambat kehilangan tulang trabecular. Secara khusus, perubahan yang dimediasi ovariektomi dalam kepadatan mineral tulang (BMD) volume tulang atau volume jaringan (BV/TV) dan ketebalan trabecular (Tb/Th) secara signifikan dicegah oleh ekstrak *G. verrucosa*. Secara keseluruhan, ekstrak *G. verrucosa* mampu menghambat diferensiasi osteoklas dengan mengurangi NFATc1 melalui penghambatan ekspresi c-Fos, juga secara signifikan dapat mengurangi kehilangan tulang yang diinduksi OVX *in vivo* (Kim *et al.*, 2017).

### Aktivitas Hepatoprotektor

Pemberian ekstrak etanol *Gracilaria verrucosa* dengan dosis 200mg/KgBB/hari dilakukan selama 11 hari dievaluasi aktivitas hepatoprotektornya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *G. verrucosa* secara bermakna menurunkan SGPT pada *Rattus norvegicus* jantan galur Wistar yang terinduksi asetaminofen dosis tinggi. Senyawa metabolit yang terkandung yaitu *phenolic acid*, klorofil (a & b), karoten dan flavonoid (Fikri dan Tehupuring, 2018). Hasil penelitian tersebut memperkuat penelitian sebelumnya, di mana ekstrak aseton *G. crassa*

dengan dosis 200 mg/kg dilakukan secara *in vivo*. Hasil membuktikan bahwa ekstrak aseton *Gracilaria crassa* mampu menekan peningkatan yang signifikan serum GOT, GPT, ALP, dan kadar bilirubin (Senthil dan Murugan, 2013).

### Aktivitas Antikanker

Pengujian aktivitas pada ekstrak etanol *G. tenuistipita* terhadap kanker sel skuamosa oral (OSCC) yang diinduksi Ca922 dilakukan secara *in vitro*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak memiliki efek antiproliferatif terhadap kanker mulut sel dengan induksi apoptosis dan modulasi stress (Yeh *et al.*, 2012). Pengujian aktivitas polisakarida menunjukkan efek perbaikan terbaik pada 60 g/mL, sehingga polisakarida tersulfatasi rumput laut dapat digunakan untuk mencegah atau mengobati hiperoksaluria dan pembentukan batu ginjal (Bhadja *et al.*, 2016).

Pengujian aktivitas polisakarida pada *G. lemnaeformis*, ketika 60 µg/mL polisakarida memperbaiki sel HK2 yang rusak, variabilitas sel meningkat dan morfologi sel dipulihkan karena ditentukan oleh pewarnaan HE. Kemampuan perbaikan berkorelasi erat dengan BM. GLP 2 dengan BM 49,6 kDa menunjukkan efek perbaikan terkuat (Guo *et al.*, 2018). Pengujian aktivitas ekstrak air *G. tenuistipita* dalam pemulihan dari kerusakan DNA sel menunjukkan ekstrak air yang dapat dimakan dapat mencegah kerusakan DNA oksidatif juga menekan induksi H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dan respon seluler terkait (Yang *et al.*, 2012).

Pengujian aktivitas antikanker *G. verrucosa* terhadap kolorektal HCT-116 dilakukan secara *in vitro* dengan metode MTT assay. Ekstraksi menggunakan pelarut etanol, etil asetat, kloroform dan *n*-heksana. Di antara empat ekstrak pekat *G. verrucosa*, ekstrak etanol menunjukkan aktivitas antikanker terkuat terhadap sel kolorektal HCT-116 dengan IC<sub>50</sub> sebesar 43,9 µg/mL (Kurniasari *et al.*, 2018). Ekstrak etanol rumput laut *G. verrucosa* berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai agen anti kanker kolorektal yang menjanjikan.

### Homeostatis

Pengujian kekebalan udang putih terhadap amonia menunjukkan bahwa udang putih yang terendam di air laut yang mengandung ekstrak *G. tenuistipta* 400 mg/L dan 600 mg/L memiliki kemampuan untuk mempertahankan homeostatis dengan mengatur imunitas seluler dan humoral terhadap stres amonia yang dibuktikan dengan ekspresi gen yang diatur dan pemulihan parameter imunitas (Chen *et al.*, 2015).

### DAFTAR PUSTAKA

Amorim, R.N.S., Rodrigues, J.A.G., Holanda, M.L., Quinderé, A.L.G., Paula, R.C.M.D., Melo, V.M.M., Benevides, N.M.B., 2012, Antimicrobial effect of a crude sulfated polysaccharide from the red seaweed *Gracilaria ornata*, *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 55(2): 171–181.

### Aktivitas Antikoagulan

Pengujian antikoagulan pada polisakarida tersulfatasi dari *G. birdiae* dengan metode PT (Uji waktu protobin) dan PTT (uji waktu trombolastin parsial teraktivasi) menunjukkan bahwa modifikasi dalam ekstraksi mempengaruhi aktivitas biologis dan komposisi kimianya, sehingga ekstrak *G. bidiae* yang dimodifikasi dengan sonifikasi dan proteolisis (GB1sp) menunjukkan aktivitas antikoagulan terbaik (Fidelis *et al.*, 2014). Selain itu, ekstrak etanol *G. verrucosa* mempercepat penyembuhan luka-luka sayat terhadap tikus uji (pada hari ke-12 sebesar 75,2%). Ekstrak 30% merupakan konsentrasi efektif yang mampu mempercepat penyembuhan luka (Aprinaldi, Idacahyati dan Lestari, 2020).

### Aktivitas Antiulcer

Pengujian aktivitas antiulcer pada ekstrak *G. crassa* dengan dosis 200 mg/kg menunjukkan bahwa ekstrak tersebut memiliki aktivitas antiulcer yang dapat menginhibisi sebesar 75,88% (Senthil & Murugan, 2013). Pengujian aktivitas antiulcer pada ekstrak metanol *G. corticata* dengan induksi aspirin. Dalam model ini, persentase penghambatan ulserasi ditemukan masing-masing 65,25% dan 53,25% pada 200 dan 400 mg/kg (Shireesha, Reddy, Jayaveera, 2018).

### Aktivitas Imunostimulan

Pengujian aktivitas imunostimulan ekstrak *G. verrucosa* terhadap udang vaname. Hasil membuktikan bahwa ekstrak etil asetat dapat meningkatkan respon imun dan resistensi terhadap WSSV (*white spot syndrom virus*) pada dosis 4 g/kg pakan (Zahra, Sukenda, Wahjuningrum, 2017).

### KESIMPULAN

Berdasarkan jurnal yang ditemukan beberapa genus *Gracilaria* memiliki aktivitas seperti antioksidan, antibakteri, antidiabetes, antiobesitas, antikoolesterol, antiosteoklas, hepatoprotektor, antikanker, homeostatis, antikoagulan, antiulcer, dan imunostimulan sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat asal alam.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Ibu dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm., Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut atas segala dukungannya dalam pembuatan *review* artikel sehingga dapat menyelesaikan artikel ini.

Aprinaldi, B., Idacahyati, K. & Lestari, T., 2020, Skrining fitokimia dan uji aktivitas ekstrak etanol rumput laut merah (*Gracilaria verrucosa*) terhadap penyembuhan luka sayat pada tikus putih jantan galur Wistar, *Journal of Pharmacopolium*, 3(1): 36–42.

- Badan Pusat Statistik, 2021. URL <https://www.bps.go.id/statictable/2019/02/25/2025/ekspor-rumput-laut-dan-ganggang-lainnya-menurut-negara-tujuan-utama-2012-2021.html> (accessed 11.15.22).
- Bhadja, P., Tan, C.Y., Ouyang, J.M., Yu, K., 2016, Repair effect of seaweed polysaccharides with different contents of sulfate group and molecular weights on damaged HK-2 cells, *Polymers*, 8(5): 1-14.
- Chen, Y.Y., Chen, J.C., Lin, Y.C., Yeh, S.T., Huang, C.L., 2015, White shrimp *Litopenaeus vannamei* that have received *Gracilaria tenuistipitata* extract show early recovery of immune parameters after ammonia stressing, *Marine Drugs*, 13(6): 3606–3624.
- Cyril, R., Lakshmanan, R., Thiagarajan, A., 2017, In vitro bioactivity and phytochemical analysis of two marine macroalgae. *Journal of Coastal Life Medicine*, 5(10): 427–432.
- El-Beltagi, H. S., Mohamed, A. A., Mohamed, H. I., Ramadan, K. M. A., Barqawi, A. A., & Mansour, A. T., 2022, Phytochemical and potential properties of seaweeds and their recent applications: A review, *Marine drugs*, 20(6): 342.
- Farhamzah, Kusumawati, A.H., Alkandahri, M.Y., Hidayah, H., Sujana, D., Gunarti, N.S., Yuniarsih, N., Apriana, S.D., & Agustina, L.S., 2022, Sun protection factor activity of black glutinous rice emulgel extract (*Oryza sativa* var glutinosa), *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 56(1): 302–310.
- Fidelis, G.P., Camara, R.B.G., Queiroz, M.F., Costa, M.S.S.P., Santos, P.C., Rocha, H.A.O., Costa, L.S., 2014, Proteolysis, NaOH and ultrasound-enhanced extraction of anticoagulant and antioxidant sulfated polysaccharides from the edible seaweed, *Gracilaria birdiae*, *Molecules*, 19(11): 18511–18526.
- Fikri, A., Tehupuring, S., 2018, Pengaruh pemberian ekstrak alga merah (*Gracilaria verrucosa*) terhadap aktivitas SGPT pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) jantan galur Wistar yang diinduksi parasetamol dosis tinggi, *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 7(1): 75–83.
- Francavilla, M., Franchi, M., Monteleone, M., Caroppo, C., 2013, The red seaweed *Gracilaria gracilis* as a multi products source, *Marine Drugs*, 11(10): 3754–3776.
- Guo, D., Yu, K., Sun, X.Y., Ouyang, J.M., 2018, Structural characterization and repair mechanism of *Gracilaria lemaneiformis* sulfated polysaccharides of different molecular weights on damaged renal epithelial cells, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018: 1-15.
- Hardoko, H., Febriani, A., Siratantri, T., 2015, *In vitro* antidiabetic activities of agar, agarosa, and agarpectin from *Gracilaria gigas* seaweed, *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 18(2): 128-139.
- Hidayati, J.R., Yudiati, E., Pringgenies, D., Oktaviyanti, D.T., Kusuma, A.P., 2020, Comparative study on antioxidant activities, total phenolic compound and pigment contents of tropical *Spirulina platensis*, *Gracilaria arcuata* and *Ulva lactuca* extracted in different solvents polarity, *E3S Web of Conferences*, 147: 03012.
- Irzaputri, T.A., Rizka, Y., Sarianoferni, 2016, Bioviabilitas ekstrak *Gracilaria sp* terhadap stem sel mesenkimal sebagai terapi adjuvant periodontitis, *Denta: Jurnal Kedokteran Gigi*, 10(1): 1-8.
- Kaimudin, M., Amahoru, S.R., 2018, Pemanfaatan ekstrak *Gracilaria sp.* sebagai penghambat bakteri *Salmonella enteric* vs *Enteritidis* dan *Pseudomonas aeruginosa*, *Majalah Biam*, 14(1): 14–21.
- Kaimudin, M., Amahoru, S.R., 2019, Ekstraksi etil asetat *Gracilaria* terhadap penghambisi senyawa pembentukan histamin jenis *Enterobacter*, *Prosiding Seminar Nasional Inovasi Teknologi Hasil Perkebunan*, 1(1): 81–86.
- Kaimudin, M., Manduapessy, K.R.W., Sumarsana, 2020, Potential of seaweed *Gracilaria sp.* as inhibitors of *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens* and *Staphylococcus aureus*, *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 517(1): 012020.
- Kim, K.J., Lee, Y.J., Hwang, Y.H., Kang, K.Y., Yee, S.T., Son, Y.J. 2017, *In vitro* and *in vivo* effects of *Gracilaria verrucosa* extracts on osteoclast differentiation, *Journal of Clinical Medicine*, 6(3): 1-9.
- Kurniasari, K.D., Arsianti, A., Aziza, Y.A.N., Mandasari, B.K.D., Masita, R., Zulfa, F.R., Dewi, M.K., Zagloel, C.R.Z., Azizah, N.N., Putrianingsih, R., 2018, Phytochemical analysis and anticancer activity of seaweed *Gracilaria verrucosa* against colorectal HCT-116 cells, *Oriental Journal of Chemistry*, 34(3): 1257–1262.
- Maftuch, Kurniawati, I., Adam, A., Zamzami, I., 2016, Antibacterial effect of *Gracilaria verrucosa* bioactive on fish pathogenic bacteria, *The Egyptian Journal of Aquatic Research*, 42(4): 405–410.
- Menteri Kelautan dan Perikanan, 2019, Direktorat Usaha Dan Investasi Rumput Laut, <https://kkp.go.id/djpdspkp/artikel/26922-peluang-usaha-dan-investasi-komoditas-rumput-laut-tahun-2019>
- Nugraha, Y.R., Sujana, D., Faizatun, Farida, Y., 2022, Evaluation of antihyperuricemic activity of ethanol extracts suruhan herb (*Peperomia pellucida* L.), celery herb (*Apium graveolens* L.) and extract combinations: scientific evidence-based *in vivo* studies, *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 13(1): 81–89.
- Nurul, N., Sujana, D., Nugraha Y.R., Farhan, Z., Hasyim, D.M., 2022, Studi *in vivo*: efek analgesik ekstrak dan fraksi air akar pakis tangkur (*Polypodium feei* METT), *Journal of Pharmacopolium*, 4(3): 242-249.
- Ramdani, M., Elasri, O., Saidi, N., Elkhiati, N., Taybi, F.A., Mostareh, M., Zaaali, O., Haloui, B., Ramdani, M., 2017, Evaluation of antioxidant activity and total phenol content of *Gracilaria bursa-pastoris* harvested in Nador lagoon for an enhanced economic valorization, *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 4(1): 1–7.
- Renggana, H., Sadino, A., Susanti, R., & Sujana, D., 2022, Sitotoksitas ekstrak etanol dan fraksi-fraksi daun pepaya (*Carica papaya* L.) terhadap sel kanker prostat DU 145 dengan metode MTT assay, *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 7(2): 273-282.
- Sanger, G., Kaseger, B.E., Rarung, L.K., Damongilala, L., 2018, Potensi beberapa jenis rumput laut sebagai bahan pangan fungsional, sumber pigmen dan antioksidan alami, *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia* (JPHPI), 21(2): 208–217.
- Senthil, K.A., Murugan, A., 2013, Antiulcer, wound healing and hepatoprotective activities of the seaweeds *Gracilaria crassa*, *Turbinaria ornata* and *Laurencia papillosa* from the southeast coast of India, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(4): 669–678.
- Shireesha, T., Reddy, K.R., Jayaveera, K.N., 2018, Pharmacological screening of methanolic extract of red marine algae *Gracilaria corticata*, *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, 9(1): 4872–4879.
- Sri, K., Julyasih, M., Suata, K., Wirawan, I.G.P., Astawa, I.N.M., 2011, Seaweed extracts improve lipid profile of wistar rat, *Indonesian Journal of Biomedical Sciences*, 5(2): 1–8.
- Sujana, D., Wardani, D., & Nurul, 2020, Review artikel: potensi likopen dari buah tomat (*Solanum lycopersicum* L) sebagai

antiaging topical, *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 3(1): 56–65.

Yang, J.I., Yeh, C.C., Lee, J.C., Yi, S.C., Huang, H.W., Tseng, C.N., Chang, H.W., 2012, Aqueous extracts of the edible *Gracilaria tenuistipitata* are protective against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced DNA damage, growth inhibition, and cell cycle arrest, *Molecules*, 17(6): 7241–7254.

Yeh, C.C., Tseng, C.N., Yang, J.I., Huang, H.W., Fang, Y., Tang, J.Y., Chang, F.R., Chang, H.W., 2012, Antiproliferation and induction of apoptosis in Ca9-22 oral cancer cells by ethanolic

extract of *Gracilaria tenuistipitata*, *Molecules*, 17(9): 10916–10927.

Zahra, A., Sukenda, S., Wahjuningrum, D., 2017, Extract of seaweed *Gracilaria verrucosa* as immunostimulant to controlling white spot disease in Pacific white shrimp *Litopenaeus vannamei*, *Jurnal Akuakultur Indonesia*, 16(2): 174–183.

Zain, D.N., Amalia, R., Levita, J., 2018, Review: hepatoprotector compounds in plant extracts, *Indonesian Journal of Applied Sciences*, 8(1): 10–15.