

Review Article

## **Potential of Fucoidan From Brown Seaweeds (*Sargassum sp.*) as Innovation Therapy on Breast Cancer**

**Agung B S Satyarsa**

*Medical Education Study Program  
Faculty of Medicine Udayana University Denpasar Bali  
Jl. P.B. Sudirman, Denpasar, Bali  
Email : abssatyarsa@student.unud.ac.id*

### **Abstract**

*Breast cancer is a non-communicable disease and a major health problem in the world. Based on the data from WHO in 2012, the incidence of breast cancer is reported as 1.67 million cases. One cause of the highest morbidity and mortality in breast cancer is chemoresistance. Various attempts were made to solve this problem. The purpose of this review is to describe the potential of fucoidan from brown seaweeds (*Sargassum sp.*) as innovation therapy on breast cancer. Fucoidan as proapoptotic agents affect many target cells (multi-targets) to induce apoptosis. Fucoidan has a potential for a new treatment of breast cancer because of its potent proapoptotic and anti-metastatic properties. However, no research has yet evaluated this in clinical trial. Hence, further studies are needed to confirm the true potential of fucoidan from brown seaweeds as therapy for breast cancer.*

**Keywords:** *anti-proliferative agents, pro-apoptotic agents, fucoidan, breast cancer*

## **Studi Pustaka: Potensi *Fucoidan* dari Rumput Laut Coklat (*Sargassum* sp.) sebagai Inovasi Terapi pada Kanker Payudara**

**Agung B S Satyarsa**

Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Denpasar Bali  
Jl. P.B. Sudirman, Denpasar, Bali  
Email : abssatyarsa@student.unud.ac.id

### **Abstrak**

Kanker payudara adalah penyakit tidak menular dan menjadi permasalahan kesehatan terbesar di dunia. Berdasarkan data dari WHO tahun 2012, insiden kanker payudara dilaporkan sebesar 1,67 juta kasus. Salah satu penyebab tingginya morbiditas dan mortalitas dari kanker payudara adalah kemoresistensi. Berbagai upaya dilakukan untuk menangani hal ini. Selain itu, pengobatan kemoterapi sebagai upaya utama dalam penyembuhan kanker menimbulkan banyak efek samping. Tujuan dari karya tulis ini adalah untuk mendeskripsikan potensi *fucoidan* dari rumput laut coklat (*Sargassum* sp.) sebagai inovasi terapi pada kanker payudara. *Fucoidan* sebagai agen pro-apoptotik memiliki banyak target kerja (multitarget) dalam menginduksi apoptosis. *Fucoidan* memiliki potensi yang menjanjikan sebagai terapi terbaru untuk kanker payudara, dikarenakan potensinya sebagai agen pro-apoptotik dan agen antimetastasis; namun, belum ada penelitian yang mengevaluasi dalam uji coba klinis. Oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan potensi *fucoidan* dari rumput laut coklat sebagai terapi pada kanker payudara.

**Kata Kunci:** agen antiproliferasi, agen proapoptotik, *fucoidan*, kanker payudara

Review Article

**Pendahuluan**

Kanker adalah kondisi yang disebabkan karena hilangnya kontrol sel, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak terkendali.<sup>1</sup> Salah satu kanker yang berhubungan dengan tingginya mortalitas di dunia adalah kanker payudara. Kanker payudara juga menempati urutan pertama penyebab kematian akibat kanker pada wanita.<sup>2</sup> Tahun 2018 sebanyak 627.000 wanita meninggal akibat kanker payudara. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), kejadian kanker payudara pada tahun 2012 terdata sejumlah 1.677.000 kasus. Berdasarkan data dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012, insidensi kanker payudara sebesar 40 per 100.000 perempuan.<sup>1</sup>

Di Indonesia, kanker payudara merupakan kanker dengan prevalensi tertinggi pada perempuan setelah kanker mulut rahim. Berdasarkan data pada Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) Nasional tahun 2010, terdapat kasus rawat inap kanker payudara sebesar 12.014 kasus (28,7%) dan disusul kanker serviks dan leukemia. Tahun 2030 WHO memperkirakan adanya peningkatan insiden kanker payudara yaitu mencapai 26 juta orang dan 17 juta diantaranya meninggal akibat kanker payudara.<sup>3</sup>

Berbagai upaya dilakukan untuk menangani kasus kanker payudara ini. Upaya pencegahan telah dilakukan seperti melakukan SADARI (Periksa Payudara Sendiri), Biopsi, dan *Mammography*.<sup>2,3</sup> Walaupun demikian, kasus kanker payudara masih banyak ditemukan, hal ini dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko terjadinya kanker payudara yang belum dapat dieliminasi sepenuhnya. Sebagai bagian dari terapi kanker payudara, saat ini banyak dikembangkan berbagai modalitas terapi seperti terapi endokrin, kemoterapi, terapi biologi, radiasi, hingga pembedahan. Modalitas terapi kanker payudara yang digunakan sangat bergantung dari jenis, lokasi dan tingkat penyebarannya. Kemoterapi merupakan modalitas terapi kanker payudara yang banyak digunakan dan melibatkan penggunaan obat-obatan khusus untuk mematikan sel-sel kanker.<sup>4</sup>

Menurut *Breast Cancer Organization*, kemoterapi memiliki efek samping yang dapat timbul bergantung dari jumlah obat yang didapatkan, masa pengobatan dan keadaan kesehatan umum penderita. Efek samping umum terjadi berupa mual-mual, muntah, kelelahan, anemia, diare, rambut rontok, infeksi, infertilitas, menopause, dan perubahan berat badan. Berbagai efek samping kemoterapi menyebabkan banyak wanita tidak ingin melakukan pengobatan kemoterapi. Banyak penderita memilih pengobatan alternatif yang tidak menimbulkan efek samping salah satunya adalah pengobatan konvensional dengan obat herbal. Salah satu jenis tanaman herbal yang dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan adalah rumput laut.<sup>5</sup>

Rumput laut merupakan alga laut yang banyak dibudidayakan oleh masyarakat di

### Review Article

Indonesia. Rumput laut diketahui dapat diolah menjadi berbagai produk baik makanan, minuman, obat serta berbagai produk lainnya. Saat ini, penelitian zat aktif dari rumput laut terus dikembangkan. Penelitian sebelumnya telah dilaksanakan untuk menemukan senyawa aktif yang dapat dimanfaatkan sebagai obat herbal. Dari beberapa hasil penelitian didapati bahwa kandungan zat aktif *fucoidan* dalam *Sargassum* sp. memiliki bioaktivitas sebagai antikanker, antiaterosklerosis, antiinflamasi, antikoagulan, imunomodulator dan antioksidan. Selain itu, *Sargassum* sp. juga memiliki senyawa aktif seperti flavonoid, steroid, fenol, antioksidan, dan lain-lain.

Berdasarkan hasil dari penelitian Senthilkumar diperoleh bahwa *Sargassum* sp. memiliki bahan aktif berupa *fucoidan* yang memiliki efektivitas pada sel kanker.<sup>6</sup> Pada penelitian dengan menggunakan *cell line* MCF-7, *fucoidan* dapat menghentikan metastases sel, dengan mempengaruhi proses Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, dan Bad, sehingga menurunkan imortalitas, transformasi dan timbulnya keganasan pada sel.<sup>7</sup> Potensi *fucoidan* dalam *Sargassum* sp. dapat menjadi terobosan terbaru sebagai terapi pada kanker payudara, maka diperlukan pembahasan secara komprehensif mengenai *fucoidan* dari *Sargassum* sp sehingga dapat menambah kajian dan penelitian terbaru tentang peranan *fucoidan* sebagai inovasi terapi payudara.

### Kanker Payudara

Pada kanker, sel telah kehilangan fungsi normalnya sehingga mengalami proliferasi secara terus menerus, cepat dan tidak terkendali. Kanker payudara (*Carcinoma mammae*) adalah suatu penyakit neoplasma ganas yang berasal dari *parenchyma mammae*. Sampai saat ini, penyebab kanker payudara belum diketahui secara pasti. Kanker payudara digolongkan ke dalam *multifactorial disease*, yaitu banyak faktor yang mempengaruhi terjadinya kanker. Beberapa faktor yang diperkirakan mempunyai pengaruh besar dalam terjadinya kanker payudara adalah riwayat keluarga, hormonal, dan faktor lain yang bersifat eksogen.<sup>1</sup>

Kanker payudara bermula dari sel epitelial, sehingga kebanyakan kanker payudara dikelompokkan ke dalam kanker karsinoma. Pertumbuhan sel payudara termasuk dalam kategori tidak cepat dan berupa *ductal breast cancer* yang invasif. Banyak faktor risiko penyebab kanker payudara salah satunya adalah aktivasi onkogen karena adanya mutasi genetik. Beberapa onkogen telah diketahui bersifat karsinogenesis dan menyebabkan kanker, seperti mutasi pada gen *BCRA1*, *BCRA2*, *p53/PI3/pRB*, dan *HER-2*. Mutasi pada *p53/p13/pRB* meningkatkan pembentukan Bcl-2 dan Bad dan menurunkan Bax sebagai proapoptosis pada sel

*Review Article*

epitel di payudara. Mutasi pada siklus pembelahan sel payudara juga dapat menyebabkan terbentuknya sel kanker atau onkogen di payudara.<sup>4</sup>

**Potensi *Fucoidan* dari Rumput Laut Coklat (*Sargassum* sp.)**

*Sargassum* sp. adalah alga coklat yang banyak ditemukan di perairan Indonesia. Terdapat 200 Jenis *Sargassum* sp. di dunia. Di Indonesia rumput laut coklat telah dibudayakan di beberapa kepulauan, dikarenakan manfaatnya yang baik bagi kesehatan tubuh dan bahan kosmetik. Terdapat persebaran yang merata terhadap budidaya rumput laut coklat di Indonesia. Berikut adalah klasifikasi dari *Sargassum* sp. menurut Blankenhorn tahun 2007.

Kingdom : *Plantae*  
Divisi : *Phaeophyta*  
Kelas : *Phaeophyceae*  
Ordo : *Fucales*  
Famili : *Sargassaceae*  
Genus : *Sargassum*  
Spesies : *Sargassum* sp.



**Gambar 1 Rumput laut coklat (*Sargassum* sp.).<sup>13</sup>**

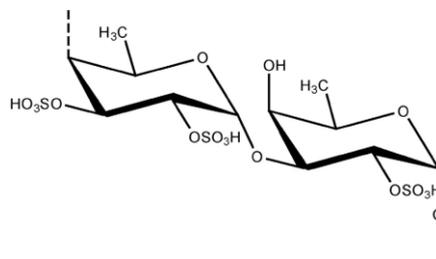
Ekstrak *Sargassum* sp. mengandung air 12,59 %, abu 51,30 %, lemak 22,90 %, serat 0,89 % dan nitrogen 20,94%, protein, mineral, polisakarida, vitamin dan beberapa senyawa yakni laminaran, *fucoidan*, selulosa, manitol, fenolat, kompleks diterpenoid, terpenoid aromatik, saponin dan flavonoid<sup>5,6</sup> Peranan struktur molekul polisakarida pada *fucoidan* sebagai agen imunomodulator telah diketahui dari beberapa penelitian. *Fucoidan* merupakan polisakarida tersulfatasi yang memiliki berat molekul rata-rata 2000Da dan banyak ditemukan pada beberapa

Review Article

jenis alga coklat. *Fucoidan* pada umumnya tersedia dalam dua bentuk, yaitu glikosaminoglikan (GAGs) yaitu *F-fucoidan*, yang terdapat lebih dari 95% *fucoidan* di laut yang tersusun dari ester tersulfatasi L-fucose dan U-*Fucoidan*, tersusun sekitar 20% asam glukoronat. Fulkan tersulfatasi merupakan karakteristik utama *fucoidan*.<sup>5</sup>

**Metoda Ekstraksi Fucoidan dari *Sargassum* sp.**

Rumput laut coklat (*Sargassum* sp.) basah 2 kg dikeringkan pada suhu kamar atau dikeringkan dalam oven vacuum (60°C) lalu digiling dan disimpan dalam kemasan plastik dalam keadaan vacuum sebelum digunakan. Tepung alga direndam dengan campuran pelarut MeOH-CHCl<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O dengan perbandingan 4:2:1 pada suhu ruang selama 3 jam lalu dibilas dengan aseton, kemudian dikeringkan. Tepung alga direndam dengan HCl 0,1N (1:10) (b/v) lalu distirer selama 6 jam pada suhu ruang, kemudian disaring menggunakan planktonet 500mesh, dan filtrat yang terbentuk ditampung. Filtrat kemudian dinetralisasi dengan menggunakan NaOH 0,5M.<sup>11</sup> dan ke dalam filtrat ditambahkan larutan CaCl<sub>2</sub> 4M (1:10) secara mekanik sambil diaduk selama 30 menit pada suhu ruang lalu disentrifugasi dengan kecepatan 300 rpm selama 15 menit. Filtrat yang terbentuk selanjutnya diencerkan dengan penambahan air sampai konsentrasi CaCl<sub>2</sub> 0,5 M lalu ditambah CPC 5% sampai terbentuk endapan. Kedalam endapan ditambah CaCl<sub>2</sub> 3M lalu disentrifugasi dengan kecepatan 300 rpm selama 15 menit, dan ditambah etanol dengan perbandingan 1:2. Hasil endapan yang diperoleh dilarutkan dengan air dan disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit. Larutan yang dialisis dengan 0,5M NaCl dan aquades sehingga diperoleh ekstrak *fucoidan*.<sup>11</sup> Penelitian oleh Ale mendapatkan *fucoidan* dari *Sargassum* sp. diekstrak dengan 0,03M HCl pada suhu 90°C selama 4 jam.<sup>5</sup> Pemurnian ekstrak *fucoidan* dilakukan dengan menggunakan kromatografi penukaran ion, sehingga diperoleh 7% ekstrak *fucoidan*.<sup>12,13</sup>



**Gambar 2 Struktur kimia *fucoidan* dalam rumput laut coklat (*Sargassum* sp.).<sup>20</sup>**

Review Article

**Farmakokinetik Fucoidan dari *Sargassum* sp. sebagai Inovasi Terapi Kanker Payudara.**

Pada pemberian secara intravena, *fucoidan* masuk ke pembuluh darah dan disirkulasi ke seluruh tubuh.<sup>16</sup> *Fucoidan* dapat menempel pada ligan reseptor makrofag kelas A untuk menuju target terapi. Target terapi pada sel kanker dapat dicapai melalui jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Pada jalur ekstrinsik, *fucoidan* akan berdifusi ke reseptor sel kanker. *Fucoidan* yang berdifusi, menginduksi signal PI3K/Akt dan reseptor EGF-R yang spesifik terhadap sel kanker payudara.<sup>6</sup> Pada jalur instrinsik *Fucoidan* pada makrofag kelas A memroduksi IL-12 yang menginduksi pembentukan sel *Natural Killer* (NK) yang menuju ke mitokondria sel target.<sup>17,18</sup>

Waktu paruh yang dimiliki *fucoidan* dalam proses penghambatan proliferasi dan apoptosis sel secara maksimal yakni selama 48 jam hingga 72 jam. Dosis *fucoidan* secara intravena 200 µg/mL, waktu paruh *fucoidan* dengan dosis efektif selama 48 jam. Waktu paruh tersebut diperlukan dalam farmakokinetik dan farmakodinamik serta memberikan efek klinis berupa terjadinya apoptosis pada sel kanker payudara.<sup>10,15,19</sup> *Fucoidan* yang tersusun dari polisakarida, dalam bentuk ekstrak tidak meninggalkan residu asing yang abnormal di dalam tubuh.<sup>20</sup> Ekstrak *fucoidan* akan tetap menginduksi sinyal PI3K/AKT dalam sel kanker dan bertahan sampai mengalami apoptosis.<sup>6,19</sup>

Penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa *fucoidan* dalam dosis normal dapat menyebabkan apoptosis pada sel kanker dan tidak menyebabkan toksisitas pada sel normal. Efek sitotoksik *fucoidan* pada sel kanker payudara menyebabkan apoptosis sel dan penghambatan proliferasi sel kanker.<sup>21</sup>

**Farmakodinamik *Fucoidan* dalam *Sargassum* sp. sebagai Inovasi Terapi pada Kanker Payudara**

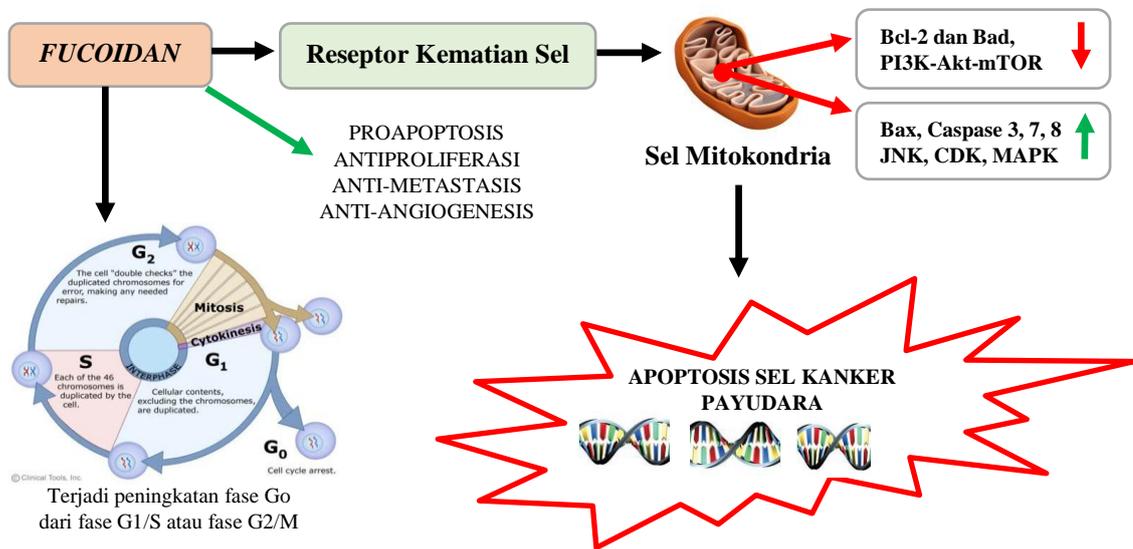
*Fucoidan* memiliki bioaktivitas sebagai agen anti-proliferatif sebesar 80%-85,3%, yang bekerja menghambat proliferasi sel di *cell line* MDA-MB-231, MCF-7 dan 4T1.<sup>15,22</sup> Hal tersebut dibuktikan dari penelitian Zhang dimana terjadi penurunan pertumbuhan sel kanker setelah pemberian *fucoidan* pada hewan coba.<sup>15</sup> Didukung oleh hasil penelitian Atashrazm, yang menemukan bahwa *fucoidan* dapat menurunkan secara signifikan regulasi *cyclin* D1, *cyclin* D2 and CDK4 pada sel kanker payudara secara *in vivo*.<sup>9</sup> Hal tersebut terjadi karena terjadi peningkatan pada sub-G0/G1 mengakibatkan fase G0/G1 tertahan sehingga terjadi penekanan aktivitas CDK dan diikuti penghambatan CDK2 serta CDK4 pada proses proliferasi sel kanker payudara.<sup>19</sup> Agen anti-proliferasi dari *fucoidan* juga menekan aktivitas MMP-2 serta menurunkan PI3K-Akt-mTOR pada jalur ERK1/2 dalam menghentikan metastasis kanker.

Review Article

Dengan demikian, *fucoidan* dapat menghambat proliferasi sel kanker payudara baik secara *in vivo* maupun *in vitro*.<sup>6,15</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *fucoidan* dapat berperan sebagai agen proapoptotik sampai 68% pada kanker payudara. Efek sebagai agen pro-apoptotik ditunjukkan dengan penurunan ekspresi protein Bcl-2 yang signifikan dan tidak memodulasi ekspresi protein Bax pada sel 4T1.<sup>22</sup> Agen pro-apoptotik *fucoidan* dapat meningkatkan produksi IFN- $\gamma$ , IL-12, and TNF- $\alpha$  yang menyebabkan apoptosis pada sel BCR A1/A2 pada kanker payudara dan penurunan ekspresi Bcl-2 protein, Bid dan Bad.<sup>6</sup>

Pada gambar 3, dipaparkan mekanisme kerja *fucoidan* dalam menginduksi apoptosis melalui aktivasi kaspase-kaskade, regulasi *c-Jun N-terminal Kinase (JNK)*, *Extracellular signal Regulation Kinase (ERK)* dan p38 signaling, Bcl-2 protein dan Akt signaling, penghambatan angiogenesis dengan menekan *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* dan penghambatan transformasi sel yang disebabkan oleh reseptor faktor pertumbuhan epidermal,<sup>15,16,23</sup> mengakibatkan apoptosis sel kanker dikarenakan sel kanker tidak dapat invasi dan kekurangan nutrisi.<sup>24,25</sup> Berdasarkan penelitian Zhang ditemukan bahwa *fucoidan* menginduksi apoptosis *cell line* MCF-7 kanker payudara melalui aktivasi JNK ROS-dependent dan jalur mitokondria.<sup>7</sup>



**Gambar 3 Mekanisme potensi *fucoidan* dari *Sargassum* sp. dalam menginduksi apoptosis sel kanker payudara.**

Keterangan :

Siklus sel terhadap *fucoidan*, terjadi penangkapan di fase G1/S atau G2/M. Apoptosis terjadi melalui jalur intrinsik (mitokondria) dan jalur ekstrinsik. *Fucoidan* dapat mengaktifkan jalur dimediasi apoptosis pada sel kanker payudara. Warna merah panah kecil menunjukkan *downregulation* dan panah atas hijau kecil menunjukkan *upregulation* oleh *fucoidan*.

Review Article

*Fucoidan* juga dapat menginduksi apoptosis *cell line* MCF-7 dan MDA-MB-231 pada kanker payudara secara *in vivo*. Efektor kaspase seperti kaspase 3, 7, dan 8 mengaktivasi DNase yang menyebabkan fragmentasi DNA sebagai respon terhadap stimulus THP-1 untuk menginduksi apoptosis.<sup>25,26</sup> *Fucoidan* juga meningkatkan depolarisasi mitokondria dengan mengatur peningkatan ekspresi protein proapoptotik Bax dan Bad, dan menurunkan ekspresi dari protein antiapoptotik Bcl-2 dan Bcl-x1 pada *cell line* MCF-7 dan MDA-MB-231 kanker payudara secara *in vivo*.<sup>15,27</sup> Hal tersebut juga didukung dengan hasil penelitian Zhang dan Shirahata, yang menyatakan terjadi penurunan diameter tumor dan apoptosis sel kanker payudara setelah pemberian *fucoidan* serta efek kombinasinya dengan beberapa agen kemoterapi.<sup>15,24</sup> Menurut hasil penelitian tersebut diperoleh juga kombinasi *fucoidan* dengan Tamoxifen dengan hasil induksi apoptosis *cell line* MCF-7 yang signifikan secara *in vivo*. Selain itu, ditunjukkan juga penurunan proliferasi sel MDA-MB-231 pada kanker payudara secara signifikan dari pemberian *fucoidan* dikombinasikan dengan Cisplatin dan Tamoxifen dibandingkan kelompok kontrol.<sup>15</sup>

*Fucoidan* juga memiliki bioaktivitas sebagai imunomodulator yang dapat menstimulasi perbaikan imunitas pada tubuh. *Fucoidan* dapat memicu THP-1 dengan meningkatnya kadar IFN- $\gamma$ , p53, Bax, TNF $\alpha$ , IL-12. *Fucoidan* juga menginduksi produksi dari *interleukin-1* (IL-1) dan IFN- $\gamma$  secara *in vitro*, peningkatan fungsi dari Limfosit T, sel B, makrofag dan sel NK serta memberikan respon antibodi utama di *Sheep Red Blood Cells* (SRBC) secara *in vivo*.<sup>28</sup> Berdasarkan hasil penelitian tersebut *fucoidan* dapat berfungsi efektif sebagai imunomodulasi dan imunoprevensi terhadap kanker payudara.<sup>15,16,28</sup>

Keunggulan *fucoidan* dalam *Sargassum* sp. yakni dapat berperan sebagai zat aktif yang dapat digunakan sebagai terapi kanker.<sup>21-25</sup> Hal ini telah dibuktikan dari beberapa hasil penelitian tentang efek bioaktivitas dari *fucoidan*.<sup>21,24</sup> Terdapat juga beberapa keunggulan lain dari *fucoidan*, yaitu bekerja pada banyak target (multitarget) untuk menginduksi apoptosis secara maksimal pada sel kanker payudara.<sup>9,17,26</sup> Hal ini terjadi melalui regulasi dari Bcl-2, Bad, Bax, kaspase 8-7-3, pI3k/Akt/mTOR, jalur MAPK, MMP-2, THP-1, JKN, ERK1/2 serta CDKs pada siklus sel kanker.<sup>8,9,18,25</sup> Selain itu, *fucoidan* memiliki potensi anti-metastasis pada sel kanker payudara.<sup>22</sup> Sampai saat ini belum terdapat obat anti-metastasis sel kanker, sehingga hal ini dapat menjadi unsur kebaruan pada penggunaan *fucoidan*.<sup>8,9,16-19</sup>

Keunggulan lain dari *fucoidan* yakni tidak meninggalkan residu asing yang berbahaya di dalam tubuh, karena *fucoidan* dapat didegradasi oleh makrofag.<sup>22,23</sup> Tidak terjadi efek toksik pada jaringan normal pada dosis terapi, sedangkan pada jaringan kanker payudara terjadi efek sitotoksik hingga terjadi apoptosis sel.<sup>24</sup> Pemanfaatan bioaktivitas dari *fucoidan* ini secara

### Review Article

maksimal dapat meningkatkan potensi alam dan kekayaan hayati maritim di Indonesia. Namun terdapat beberapa keterbatasan dari *fucoidan* sebagai modalitas terapi kanker yakni bioavailabilitas berkurang jika dikonsumsi secara oral. Selain itu, masih belum dilakukan uji coba secara klinis dan uji toksisitas dari *fucoidan* dalam *Sargassum* sp.

### Simpulan

*Fucoidan* dalam rumput laut coklat terbukti dalam beberapa penelitian mampu menurunkan aktivitas Bcl-2, Bad, Bcl-xL yang dilihat dari menurunnya mutasi gen *BCRA1/2* pada *cell line* MCF-7. Secara klinis, *fucoidan* dapat menginduksi terjadinya apoptosis pada sel kanker baik melalui jalur apoptosis intrinsik maupun ekstrinsik serta mencegah terjadinya metastasis sel kanker. Dengan demikian, *Fucoidan* dari rumput laut coklat memiliki potensi yang sebagai inovasi terapi pada kanker payudara. Diperlukan penelitian lanjutan pada fase klinis untuk menambahkan bukti *fucoidan* dari *Sargassum* sp. dapat dimanfaatkan sebagai terapi kanker payudara.

### Daftar Pustaka

1. International Agency for Research on Cancer (IARC)/WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012 - [cited 2018 May 22]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx).
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Depkes RI). Angka kejadian kanker payudara. [Cited 2018 May 22]. Available from: <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/pressrelease/170-angka-kejadian-kanker-payudara.html>.
3. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). Jakarta: Badan Litbang Kemenkes RI. 2013.
4. Breast Cancer Organization. What are the Side Effects of Chemotherapy? - [Cited 2018 May 23]. Available from: <http://www.breastcancer.org/questions/chemotherapy>.
5. Ale MT, Mikkelsen JD, Meyer AS. Important Determinants for Fucoidan Bioactivity: A Critical Review of Structure-Function Relations and Extraction Methods for Fucose-Containing Sulfated Polysaccharides from Brown Seaweeds. *Marine Drug*. 2011;9:2106-30.
6. Senthilkumar K, Manivasagan P, Venkatesan J, Kim SK. Brown seaweed fucoidan: biological activity and apoptosis, growth signaling mechanism in cancer. *International journal of biological macromolecules*. 2013;60:366-74.
7. Zhang Z, Teruya K, Eto H, Shirahata S. Fucoidan extract induces apoptosis in MCF-7 cells via a mechanism involving the ROS-dependent JNK activation and mitochondria-mediated pathways. *PLoS One*. 2011;6:e27441.
8. Vishchuk OS, Ermakova SP, Zvyagintseva TN. The fucoidans from brown algae of Far-Eastern seas : Anti-tumor activity and structure function relationship. *Food Chemistry*. 2013;141(2):1211-17.
9. Atashrazm F, Lowenthal RM, Woods GM, Holloway AF, Dickinson JL. Fucoidan and Cancer: A Multifunctional Molecule with Anti-Tumor Potential. *Marine Drugs*. 2015;13(1):2327-46.
10. Kwak JY. Fucoidan as a marine anticancer agent in preclinical development. *Marine Drugs*. 2014;12:851-70.
11. Junaidi L. Simple Extraction and Molecular Weight Characterization of Fucoidan From Indonesian *Sargassum* sp. *Biopropal Industri*. 2013;4(2):49-57.
12. Ruocco N, Costantini S, Guariniello S, Costantini M. Polysaccharides from the Marine Environment with Pharmacological, Cosmeceutical and Nutraceutical Potential. *Molecules*. 2016;21(551):1-16.
13. Budiyanto. Klasifikasi *Sargassum* sp. - [Cited 2018 May 22]. Available from: <http://www.biologionline.info/2014/03/klasifikasi-sargassum-sp.html>.
14. Morya VK, Kim J, Kim EK. Algal fucoidan: structural and size-dependent bioactivities and their perspectives. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2012;93:71-82.
15. Zhang Z, Teruya K, Yoshida T, Eto H, Shirahata S. Fucoidan extract enhances the anti-cancer activity of chemotherapeutic agents in MDA-MB-231 and MCF-7 breast cancer cells. *Marine drugs*. 2013;11(1):81-98.

**Review Article**

16. Huang T, Chiu YH, Chan YL, Chiu YH, Wang H, Huang KC, et al. Prophylactic Administration of Fucoidan Represses Cancer Metastasis by Inhibiting Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Lewis Tumor-Bearing Mice. *Marine Drugs*. 2015;13:1882–900.
17. Moussavou G, Kwak DH, Obiang-Obonou BW, Maranguy CAO, Dinzouna-Boutamba SD, Lee DH, et al. Anticancer Effects of Different Seaweeds on Human Colon and Breast Cancers. *Marine Drugs*. 2014: 4898–4911.
18. Hsu H, Lin TY, Hwang PA, Tseng LM, Chen RH, Tsao SM, Hsu J. Fucoidan induces changes in the epithelial to mesenchymal transition and decreases metastasis by enhancing ubiquitin-dependent TGF  $\beta$  receptor degradation in breast cancer. *Carcinogenesis*. 2013;34(4):874–84.
19. Banafa AM, Yanagi, Chen H, Chen M, Xiao X. Fucoidan Induces G1 Phase Arrest and Apoptosis through Caspases-dependent Pathway and ROS Induction in Human Breast Cancer MCF-7 Cells. *J Huazhong Univ Sci Technol*. 2013;33(5):717–24.
20. Kim S. *Functional Properties of Brown Algal Sulfated Polysaccharides, Fucoidans* 1st ed., Elsevier Inc. 2011.
21. Song MK, Ku SK, Han JS. Genotoxicity Testing of Low Molecular Weight Fucoidan from Brown Seaweeds. *Food and Chem Toxicology*. 2012;50(3–4):790–6.
22. Xue M, Ge Y, Zhang J, Liu Y, Wang Q, Hou L, et al. Fucoidan Inhibited 4T1 Mouse Breast Cancer Cell Growth In Vivo and In Vitro Via Downregulation of Wnt /  $\beta$  -Catenin Signaling Fucoidan Inhibited 4T1 Mouse Breast Cancer Cell Growth In Vivo and In Vitro Via Downregulation of Wnt Catenin. *Nutrition and Cancer*. 2013;37–41.
23. 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 fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology*. 2007; 17:541-52.
24. Shirahata S, Zhang Z, Yoshida T, Eto H, Teruya K. Fucoidan extract enhances the anti-cancer activity of chemotherapeutic agents in breast cancer cells. *BioMed Central*. 2013;7(6):P70.
25. Fitton JH. Therapies from Fucoidan; Multifunctional Marine Polymers. *Marine Drugs*. 2011;9(1):1731–60.
26. Fitton JH, Stringer DN, Karpinić SS. Therapies from Fucoidan: An Update. *Marine Drugs*. 2015;13:5920–46.
27. Xue M, Ge Y, Zhang J, Wang Q, Hou L, Liu Y, et al. Anticancer Properties and Mechanisms of Fucoidan on Mouse Breast Cancer In Vitro and In Vivo. *PLOS*. 2012;7(8):3–11.
28. Yamasaki Y, Yamasaki M, Tacibana H, Yamada K. Fucoidan Induces Apoptosis through Activation of Caspase-8 on Human Breast Cancer MCF-7 Cells. *J. Agric. Food Chem*. 2009;57:8677–82.