

FUCOXANTHIN SEBAGAI ANTI OBESITAS

[Fucoxanthin as Antiobesity]

Agustina D. R. Nurcahyanti dan Kris H. Timotius

Magister Biologi, Universitas Kristen Satya Wacana, Salatiga
Jl. Diponegoro 52-60 Salatiga 50711

Diterima 17 September 2007 / Disetujui 11 Februari 2008

ABSTRACT

Fucoxanthin is a member of pigment of xanthophyll-carotenoid and a major pigment found in some brown algae. Studies about this pigment revealed the advantages of fucoxanthin as active biological component. One of them is a antiobesity activity. The mechanism of this activity was described as increasing UCP1 protein expression in white adipose tissue. Increasing UCP1 protein expression associated with thermogenesis process which lead the releasing energy carries fatty acids to out of membrane and converted as heat. In addition, fucoxanthin can lead liver to produce DHA although the mechanism was not understood clearly. Antiobesity activity of fucoxanthin direct to create the new natural antiobesity supplement which low in side effects.

Key words : antiobesitas, fucoxanthin, Uncoupling Protein (UCP)

PENDAHULUAN

Dalam kehidupan sehari-hari, manusia selalu berharap mengonsumsi makanan yang kaya akan zat gizi guna pertumbuhan dan kesehatannya. Makanan yang dikonsumsi, seperti karbohidrat, protein, dan lemak digunakan oleh tubuh untuk memelihara jaringan serta memproduksi energi. Biasanya jika karbohidrat yang dikonsumsi berlebihan, maka kelebihan karbohidrat tersebut dapat diubah menjadi glikogen dan lemak yang ditimbun di dalam jaringan adiposa. Penumpukan lemak yang terjadi di sekitar organ dan di bawah kulit dapat menyebabkan tubuh menjadi gemuk atau sering disebut obesitas (Tan dan Rahardja, 2002).

Obesitas berasal dari bahasa latin "ob" yang berarti gemuk atau lemak. Secara umum penderita obesitas dapat didiagnosis hanya dengan melihat kondisi fisiknya. Banyak ahli yang berpendapat bahwa obesitas terkait dengan berbagai penyakit, misalnya penyakit diabetes melitus dan kardiovaskuler (Bloomgarden, 2000).

Terjadinya obesitas ditentukan oleh faktor internal/genetik dan/atau faktor eksternal/lingkungan. Faktor lingkungan yang paling berpengaruh adalah pola konsumsi makan yang melebihi kebutuhan Angka Kecukupan Gizi (AKG) per hari. Apabila kelebihan ini terjadi dalam jangka waktu lama dan tidak diimbangi dengan aktivitas yang cukup untuk mengurangi kelebihan tersebut, lambat laun kelebihan tersebut akan menghasilkan energi yang disimpan sebagai lemak yang ditimbun di dalam sel lemak di bawah kulit (Azwar, 2004). Faktor lingkungan lain yang cukup besar pengaruhnya adalah tingkat stres yang dialami oleh seseorang. Faktor genetik/keturunan juga sangat

mempengaruhi terjadinya obesitas. Faktor genetik tersebut menentukan tingginya indeks gula darah, ketidakseimbangan hormon, ketidakteraturan metabolisme (Ganiswarna et al., 1995).

Ada beberapa metode yang disarankan untuk mengatasi obesitas. Olah raga yang diimbangi dengan pola makan yang benar dapat meningkatkan penggunaan energi di dalam tubuh. Di samping itu, disarankan juga produksi dan penggunaan obat antiobesitas dikembangkan di dunia kedokteran untuk menangani penderita obesitas. Obat adrenergik dan obat anoreksik adalah dua jenis obat paling populer yang digunakan untuk mengatasi obesitas yang penggunaannya dikombinasikan dengan pola makan seseorang. Namun, ternyata obat-obatan tersebut mempunyai efek samping terutama jika digunakan secara berlebihan (Ganiswarna et al., 1995).

Hal tersebut di atas mendorong upaya untuk mencari obat alternatif menggunakan bahan-bahan alami yang lebih aman dan tanpa efek samping. Salah satu bahan alami yang dilaporkan dapat digunakan sebagai obat antiobesitas adalah fucoxanthin (Maeda et al., 2005). Fucoxanthin terbukti dapat menurunkan berat badan karena adanya penurunan akumulasi lemak. Aktivitas fucoxanthin sebagai antiobesitas tersebut telah terbukti melalui uji pada mencit dan tikus. Senyawa tersebut mampu mengurangi 5-10% berat badan hewan uji. Meskipun digunakan tikus percobaan sebagai model, tetapi hasilnya dapat diekstrapolasikan untuk manusia dengan beberapa modifikasi sesuai dengan berat badan manusia dan perbedaan sifat-sifat biologis, seperti faktor genetik, keseimbangan hormon, dan pola makan. Dengan demikian fucoxanthin merupakan senyawa yang

sangat potensial untuk dapat dikembangkan sebagai obat antiobesitas di masa mendatang.

Berdasarkan latar belakang di atas, artikel ini ditulis dengan tujuan untuk memahami fucoxanthin dan ciri-cirinya, mekanisme kerja fucoxanthin sebagai antiobesitas yang sangat terkait dengan peningkatan kinerja UCP/uncoupling protein (UCP) yang terdapat di jaringan adiposa dan dengan peningkatan sintesis asam dekosahexanoat (decosahexanoic acid = DHA) sehingga dapat mengurangi dan menghambat pembentukan jaringan adiposa.

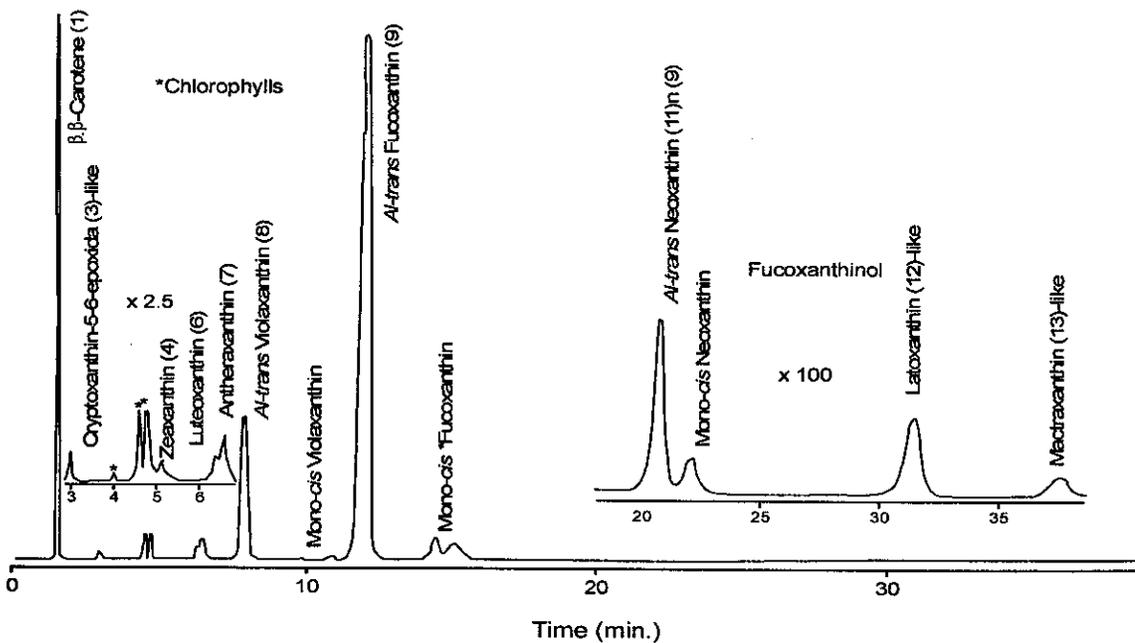
FUCOXANTHIN

Fucoxanthin berwarna oranye, termasuk kelompok santofil dari karotenoid. Pigmen ini banyak ditemukan pada beberapa spesies alga coklat, termasuk spesies yang sering digunakan sebagai makanan tradisional di Jepang, nori. Fucoxanthin juga ditemukan pada alga hijau dan merah namun tidak ditemukan pada tumbuhan tingkat tinggi (Ballard et al., 1989). Dalam alga coklat, fucoxanthin merupakan karotenoid utama (Asai et al., 2004) karena kandungan fucoxanthin dapat mencapai lebih dari 50% dari total karotenoid (Tabel 2 dan Gambar 1). Pada jalur biosintesis santofil, fucoxanthin diturunkan pertama-tama dari likopen yang disintesis menjadi β,β -karoten melalui proses siklisasi

atau pembentukan cincin pada posisi β . β,β -karoten yang telah terbentuk mengalami hidroksilasi menjadi zeaxanthin. Dari zeaxanthin, tahap selanjutnya adalah proses epoksidasi menjadi antheraxanthin yang dilanjutkan menjadi violaxanthin. Violaxanthin yang terbentuk mengalami pengaturan struktur menjadi suatu bentuk pigmen baru yang disebut neoxanthin. Selain membentuk neoxanthin, violaxanthin juga membentuk diadinoxanthin yang selanjutnya mengarah pada pembentukan diotaxanthin dan fucoxanthin (Gambar 2) (Jeffrey et al., 1997).

Tabel 1. Penyakit-penyakit yang berhubungan dengan obesitas (Fujioka, 2002)

Penyakit jantung koroner atau aterosklerosis
Diabetes tipe 2
Gangguan pernafasan (<i>sleep apnea</i>)
Osteoarthritis
Penyakit kantung empedu
Stres
Sindrom Metabolik
Lingkar pinggang, >102 cm (pria) atau > 88 cm (wanita)
Trigliserida darah, ≥ 150 mg/dL (106.9 mM)
Tekanan darah, $\geq 130/85$ mm Hg
Glukosa darah, ≥ 110 mg/dL (6.1 mM)



Gambar 1. Kromatogram HPLC ekstrak alga coklat (Haugan dan Liaen, 1994)

Tabel 2. Berbagai karotenoid (%) dari 6 jenis alga coklat yang dianalisis menggunakan HPLC (Haugan dan Liaaen, 1994)

Karotenoid	<i>F. serratus</i> *	<i>F. vesiculosus</i> *	<i>P. canaliculata</i>	<i>A. nodosum</i>	<i>L. digitata</i> *	<i>L. saccharina</i>
β,β-Carotene	3-7	3-12	16	11	4-6	6
Cryptoxanthin	-	-	0.04	-	-	0.03
Cryptoxanthin-5-6-epoxida	-	-	0.4	-	0.3-0.7	0.3
Zeaxanthin	0.01-0.02	0.05-0.07	1	0.6	0.4-2	0.5
Antheraxanthin	-	-	-	-	0.7-1.5	1
Luteoxanthin	13-14	7-8	6	8	0.5-3	1
Violaxanthin	11-12	3-14	34	3	3-13	13
Fucoxanthin**	51-68	70-73	43	77	78-83	79
Neochrom	0.2	0.4	-	0.2	0.3-0.4	-
Neoxanthin	0.2-0.5	0.2	0.7	0.2	0.1-0.2	0.5
Latoxanthin	trace	-	0.01	-	0.2-0.3	0.2
Mactraxanthin	trace	-	0.04	-	0.1	0.003
Fucoxanthinol	0.2-0.4	0.2-0.3	0.2	0.3	0.1	-

Keterangan : * Data dari 2 panen yang berbeda

** Campuran antara *trans* dan *cis* dengan perbandingan 9:1

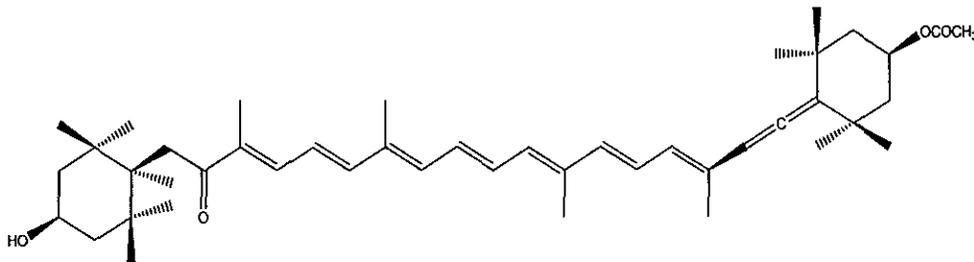
Fucoxanthin memiliki struktur kimia yang unik karena memiliki sebuah ikatan alenat dan 5,6-monoepoksida di dalam molekulnya (Gambar 3). Fucoxanthin yang terdapat pada alga coklat berupa *trans*-fucoxanthin (Haugan dan Liaaen-Jensen, 1992). Fucoxanthin yang merupakan golongan karotenoid berfungsi sebagai pigmen tambahan pada proses fotosintesis. Aktivitas fucoxanthin tersebut ditunjukkan oleh sifat absorpsi pada panjang gelombang 400–540 nm (Gambar 4). Fucoxanthin bersifat labil pada suasana basa, sehingga pada saat mengekstraksi pigmen tersebut, lingkungan basa harus dihindari (Britton et al., 1995).

Fucoxanthin memiliki beberapa efek farmakologik yang sangat penting. Pigmen ini sangat potensial sebagai obat dan suplemen, karena dapat berperan sebagai antioksidan (Nomura et al., 1997). Hasil penelitian menunjukkan bahwa fucoxanthin juga mampu menghambat pertumbuhan sel kanker usus dan menyebabkan kematian sel leukemia HL-60. Fucoxanthin mampu mereduksi sel kanker prostat dengan induksi apoptosis yang lebih besar jika dibandingkan dengan karotenoid lain yang terkandung di dalam bahan makanan (Sugawara et al., 2002). Menurut

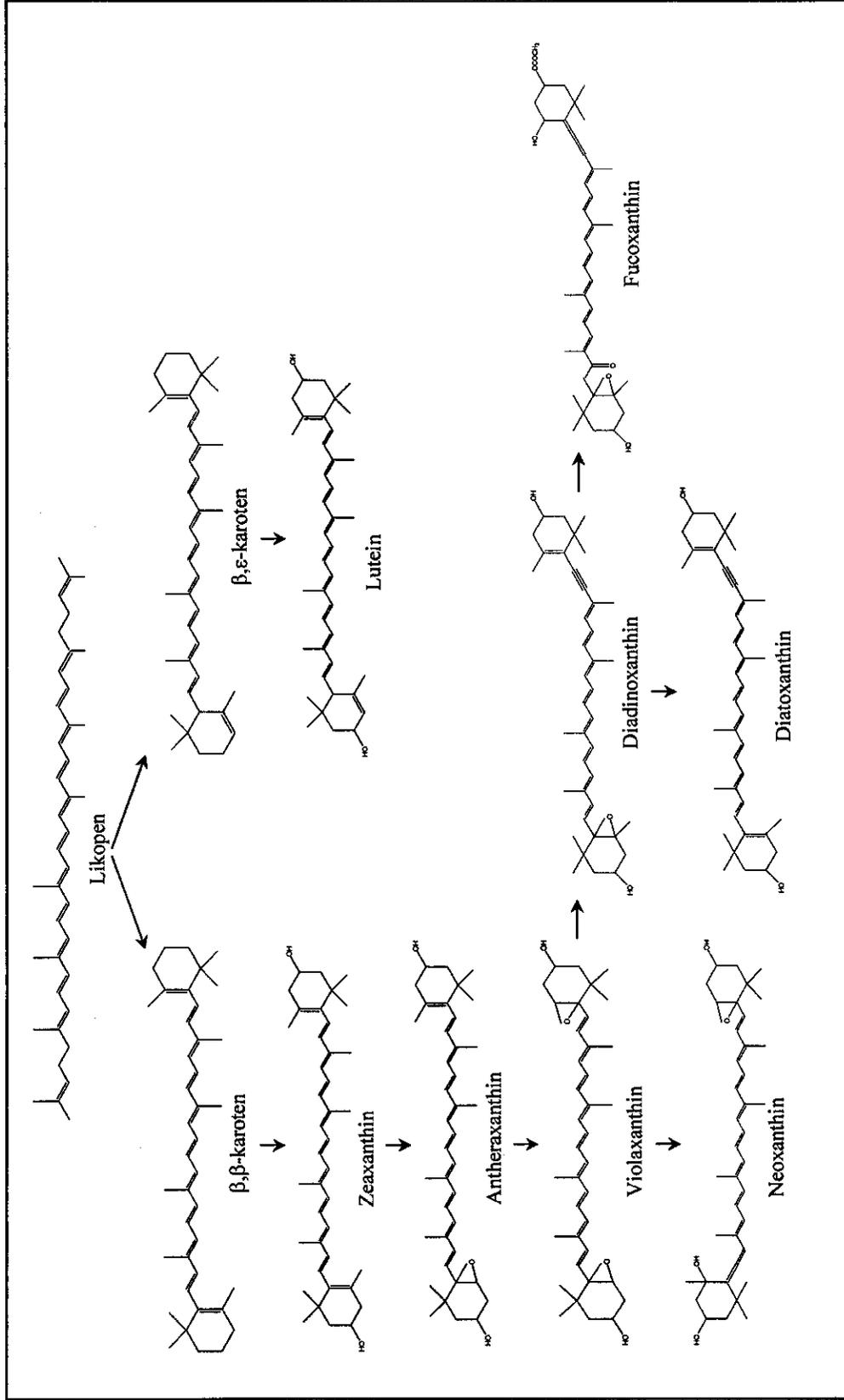
Shiratori et al., (2005), fucoxanthin juga berpotensi sebagai anti-inflamasi.

PERAN JARINGAN ADIPOSA DALAM OBESITAS

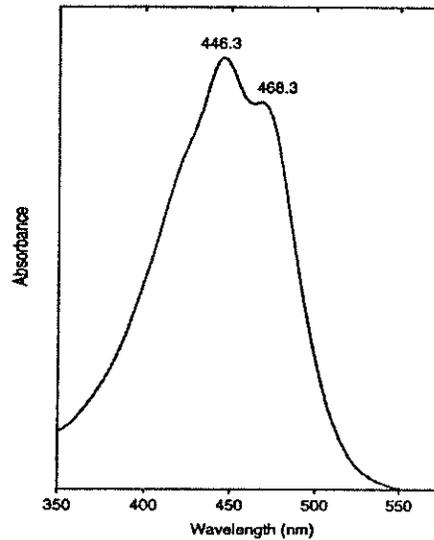
Jaringan adiposa adalah suatu jaringan yang terdiri dari sel-sel lemak yang digunakan untuk menyimpan lemak tubuh. Secara morfologi, ada dua jenis jaringan adiposa yaitu jaringan adiposa coklat dan jaringan adiposa putih (Gambar 5). Struktur jaringan adiposa coklat terdiri dari beberapa vakuola kecil dan mitokondria yang berkembang dengan baik sedangkan struktur jaringan adiposa putih terdiri dari satu vakuola lemak yang besar dan sedikit mitokondria (Nechad et al., 1986). Jumlah dan distribusi setiap jaringan tergantung pada spesiesnya dan yang paling banyak dijumpai ialah jaringan adiposa putih. Pada manusia, jaringan adiposa putih menyusun lebih dari 20% berat badan pria dan 25% berat badan wanita. Jaringan adiposa ini terutama terletak di bawah kulit dan jaringan adiposa lainnya terletak di organ bagian dalam.



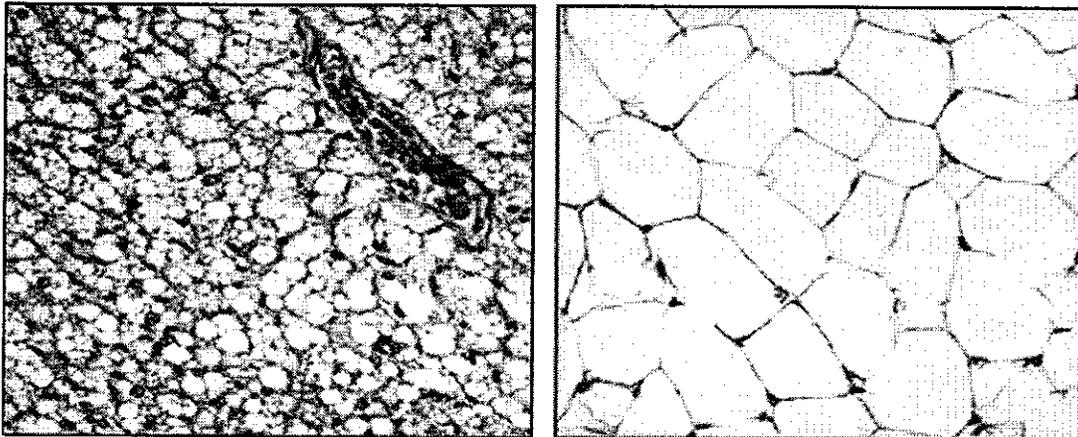
Gambar 3. Struktur kimia fucoxanthin (Britton et al., 1995).



Gambar 2. Biosintesis beberapa santofli. (Jeffy et al., 1997)



Gambar 4. Spektra fucoxanthin sebagai fungsi panjang gelombang (Jeffrey et al., 1997).



Gambar 5. Struktur jaringan Adipos : a. Coklat; b. Putih (Wikipedia, Juli 2007).

Pada kulit, jaringan ini berkumpul di tingkat yang paling dalam dan berfungsi sebagai pelindung terhadap panas dan dingin. Di sekeliling organ-organ bagian dalam, jaringan adiposa dapat melindungi organ dari kerusakan dan juga berfungsi sebagai cadangan energi. Sel-sel lemak mengandung enzim khusus yang terletak di bagian permukaan, yaitu lipoprotein lipase yang dapat menguraikan trigliserida dan lipoprotein, menghidrolisisnya dan meneruskan hasil hidrolisis ke dalam sel (Almatsier, 2005).

Fungsi biokimia jaringan adiposa yang berhubungan dengan mekanisme obesitas ialah jaringan adiposa putih yang mampu menyimpan sejumlah energi sedangkan jaringan adiposa coklat mampu melepaskan energi, baik dalam bentuk energi panas maupun energi kimia (ATP). Pelepasan energi yang terjadi di dalam jaringan adiposa coklat yang penting untuk mengatur

suhu tubuh dan konversi asam-asam adiposa menjadi energi panas disebut termogenesis (Klaus et al., 1995).

PENINGKATAN KINERJA UCP1 OLEH FUCOXANTHIN

Salah satu kelompok protein yang mendapat perhatian besar karena perannya sebagai regulator termogenesis adalah UCP. Jenis-jenis UCP diberi nomor, misalnya UCP1, UCP2, UCP3, UCP4, dan UCP5. Tidak semua jaringan atau organ mempunyai semua jenis UCP tersebut. Jaringan adiposa coklat mempunyai UCP1, UCP2, dan UCP3. Jaringan adiposa putih mempunyai UCP2. Otot tulang mempunyai UCP2 dan UCP3. Otak mempunyai UCP4 dan UCP5 (Maeda et al., 2005).

UCP adalah protein pembawa proton yang terdapat di membran-dalam mitokondria. UCP berfungsi sebagai salah satu komponen penting dalam sistim transfer proton dari luar ke dalam membran untuk

mengatasi perbedaan gradien proton yang terjadi sebagai akibat dari sistem pernafasan seluler yang memompakan proton dari dalam ke luar membran-dalam mitokondria (Lowell, 2002). Berbeda dengan sintetase ATP, UCP mampu menghasilkan panas bersama dengan pemompaan proton dari luar ke dalam membran-dalam. Sintetase ATP mampu menghasilkan ATP atau energi kimia melalui proses pemompaan yang serupa.

Peran UCP satu dengan lainnya tidak selalu sama tergantung pada organ tempat UCP tersebut. Dibandingkan dengan jenis UCP lainnya, UCP1 secara khas ditemukan dalam jumlah banyak pada jaringan adiposa coklat. Fungsinya terutama untuk ikut melakukan melepas energi pada respirasi seluler yang berasal dari degradasi asam lemak. Uncoupling adalah suatu istilah untuk menjelaskan produksi energi akibat adanya perbedaan gradien ion pada membran-dalam mitokondria. Energi yang dihasilkan dapat merupakan energi panas dan energi kimia (ATP) (Conn dan Stumpf, 1972 ; Mahler dan Cordes, 1996). UCP1 terdapat dalam jumlah banyak dalam jaringan adiposa coklat, yaitu mencapai 4% dari protein total atau 8% dari protein mitokondria. Adanya UCP1 dalam jumlah besar tersebut mungkin terkait dengan fungsi UCP1 dalam proses termogenesis, termasuk termogenesis adaptif (Rousset et al., 2004). Misalnya lingkungan dengan suhu dingin dapat menginduksi UCP1 untuk melakukan proses termogenesis yang dapat menghasilkan panas.

Aktivitas UCP1 dapat dijelaskan melalui kemampuannya untuk mengangkut proton khususnya jika asam-asam lemak di suatu membran-dalam mitokondria berikatan dengan protein. Aktivitas katalitik UCP1 masih diperdebatkan, apakah UCP1 merupakan pengangkut proton murni yang diaktivasi oleh asam-asam lemak, atau UCP1 memediasi uncoupling asam lemak melalui pergerakan membran bilayer dari asam lemak yang terprotonasi di sitosol ke permukaan matriks membran-dalam, yang diikuti dengan pengembalian anion ke sitosol. Adanya senyawa atau hormon tertentu dapat menginduksi UCP1. UCP2 dan UCP3 berbeda dengan UCP1, karena mereka tidak berperan dalam termogenesis adaptif, tetapi mungkin berperan dalam pengendalian kecepatan metabolisme istirahat.

Obesitas dikendalikan oleh masukan energi dan pengeluaran energi. Aktivitas UCP mampu meningkatkan pengeluaran energi melalui proses termogenesis yang menghasilkan energi panas dari proses pemompaan proton. Peningkatan kerja UCP dapat berperan dalam mengurangi penimbunan energi karena adanya proses termogenesis tersebut.

Penderita obesitas yang diberi fucoxanthin akan mengalami penurunan akumulasi lemak yang salah satunya terdapat di dalam jaringan adiposa putih. Penurunan berat jaringan adiposa putih tersebut terjadi karena fucoxanthin mampu menginduksi UCP1 yang memicu terjadinya proses termogenesis. Dengan adanya proses termogenesis maka terjadi proses pelepasan

energi yang berasal dari pemompaan proton yang membawa asam lemak keluar dari membran-dalam dan dikonversi menjadi energi panas.

Eksresi UCP1 pada jaringan adiposa coklat tidak tampak secara signifikan pada penderita obesitas yang diberi fucoxanthin. Ketidakaktifan ekspresi UCP1 dalam jaringan adiposa coklat menyebabkan peningkatan berat jaringan adiposa coklat. Hasil ini menunjukkan bahwa fucoxanthin, melalui ekspresi UCP1, merupakan suatu komponen aktif untuk antiobesitas yang berperan aktif dalam menurunkan akumulasi lemak hanya di jaringan adiposa putih (Maeda et al., 2005).

Hasil penelitian melalui hewan uji, menunjukkan ekspresi UCP1 pada jaringan adiposa putih menjadi sasaran menarik yang dapat dikembangkan dalam terapi antiobesitas. Hal ini menunjukkan, analisis senyawa-senyawa makanan berdasarkan komponen molekulernya, yaitu yang dapat meningkatkan termogenesis menjadi sangat penting untuk dilakukan. Aktivitas fucoxanthin dari alga coklat mampu mengatur ekspresi protein UCP1 di dalam jaringan adiposa putih sehingga meningkatkan proses oksidasi lemak yang diubah menjadi energi dan panas. Mekanisme ini merupakan laporan pertama yang menunjukkan bahwa komponen makanan alami, yaitu fucoxanthin mampu mereduksi lemak melalui UCP1.

PENINGKATAN SINTESIS DHA OLEH FUCOXANTHIN

Asam dekosahexanoat adalah salah satu tipe asam lemak omega 3 berantai panjang (C₂₂). Beberapa peran DHA dalam sistem metabolisme tubuh ialah: DHA penting bagi kesehatan karena dapat mencegah penyakit kanker dan juga mampu mengurangi kandungan kolesterol dan lipoprotein densitas rendah (low density lipoprotein = LDL) yang merupakan penyebab utama penyakit jantung (Almatsier, 2005). Di samping itu, DHA juga mampu menekan pertumbuhan sel-sel lemak pada jaringan adiposa sehingga mampu mengurangi akumulasi lemak di dalam tubuh. DHA juga dilaporkan dapat berperan dalam mengurangi obesitas karena kemampuannya dalam mengurangi kandungan LDL yang diketahui sebagai salah satu penyebab obesitas (Anonim, 2006).

Kekurangan DHA dalam tubuh dapat menyebabkan perubahan komposisi asam-asam lemak penyusun membran-dalam, termasuk membran-dalam mitokondria. Perubahan komposisi tersebut mempengaruhi efisiensi produksi energi yang dilakukan oleh sistem transpor elektron yang berbasis pada oksidasi asam-asam lemak (Almatsier, 2005). Apabila hal tersebut terjadi maka akumulasi lemak di dalam tubuh akan semakin meningkat dan hal ini mengakibatkan timbulnya obesitas.

Asam lemak omega-3, khususnya DHA dapat ditemukan terutama dalam minyak ikan salmon. Namun,

mengingat mahalnnya ikan salmon dan DHA, penggunaan DHA sebagai antiobesitas dapat disubstitusi oleh fucoxanthin, karena setelah diuji pada hewan, fucoxanthin dilaporkan mampu mendorong hati untuk meningkatkan produksi DHA (Anonim, 2006), walaupun belum diketahui dengan pasti bagaimana mekanisme kerja fucoxanthin dalam menstimulasi produksi DHA.

FUCOXANTHIN DALAM SISTEM PENCERNAAN

Fucoxanthin yang dikonsumsi langsung dari alga akan diubah menjadi bentuk lain (senyawa turunan) yang disebut fucoxanthinol saat berada di dalam saluran pencernaan. Hal ini telah dibuktikan melalui beberapa penelitian menggunakan hewan uji. Pada sel usus manusia dan mencit, fucoxanthin terbukti dihidrolisis menjadi fucoxanthinol dan dibawa menuju ke sistem sirkulasi darah (Sugawara, 2002). Fucoxanthinol terdeteksi pada plasma mencit 1 jam setelah inkubasi menggunakan 40 nmol fucoxanthin. Hasil ini mengindikasikan bahwa fucoxanthin yang tergabung bersama fucoxanthinol, yaitu bentuk terdeasetilasi dari saluran pencernaan masuk dalam sistem sirkulasi darah pada mamalia.

Penelitian lain membuktikan bahwa fucoxanthin mengalami hidrolisis menjadi fucoxanthinol dalam lambung sebelum diserap oleh usus. Asai et al., (2004) menyatakan bahwa setelah melalui pencernaan di mulut, fucoxanthin menghasilkan dua metabolit yang dapat ditemukan di plasma dan hati. Dua senyawa metabolit tersebut salah satunya adalah fucoxanthinol. Selanjutnya, fucoxanthinol diubah menjadi amarouciaxanthin A yang dapat ditemukan pada mikrosom hati. Penelitian lain menunjukkan bahwa fucoxanthin diubah menjadi fucoxanthinol dalam sel 3T3-L1. Fucoxanthinol tersebut memiliki aktivitas lebih besar dalam menghambat akumulasi lemak selama pembelahan sel 3T3-L1 dibanding aktivitas fucoxanthin (Maeda et al., 2006). Sifat inilah yang selanjutnya dimanfaatkan sebagai senyawa antiobesitas.

KESIMPULAN

Manfaat fucoxanthin yang sangat menarik tentu akan memberi dampak positif bagi dunia kesehatan. Hal ini dapat mengarah pada penciptaan obat antiobesitas yang alami dengan meminimalkan efek samping. Konsumsi rutin alga coklat juga sangat dianjurkan namun konsumsi yang sangat banyak mungkin bukan jalan terbaik untuk mengurangi berat badan. Hal ini dikarenakan fucoxanthin terikat kuat pada protein dalam alga. Fucoxanthin harus diekstraksi dari alga untuk memperoleh bentuk fucoxanthin yang paling aktif, sehingga akan lebih efektif terserap dalam tubuh. Hal ini dapat dikembangkan menjadi obat antiobesitas dalam bentuk pil sehingga orang dapat mengonsumsinya

dengan mudah setiap hari atau saat dibutuhkan dengan efek samping yang lebih rendah dari pada obat antiobesitas yang lain. Dengan demikian obat antiobesitas baru yang aman dan efektif dapat diciptakan.

DAFTAR PUSTAKA

- Almatsier, S. 2005. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. PT. Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Anonim. 2006. Brown seaweed contains promising fat fighter, weight reducer.
www.physorg.com/news7720173.html
- Asai, A., T. Sugawara, H. Ono, and A. Nagao. 2004. Biotransformation of fucoxanthinol into amarouciaxanthin in mice and HEPG2 cells : formation and cytotoxicity of fucoxanthin metabolites. *Drug Metabolism and Disposition* 32; 205-211.
- Azwar, A. 2004. Tubuh Sehat Ideal dari Segi Kesehatan. Seminar Kesehatan Obesitas. Senat Mahasiswa Fakultas Kesehatan Masyarakat UI, Sabtu 15 Februari 2004 di Kampus UI Depok.
- Ballard, L. J., L. A. Glasgow, L. C. Hoskins, dan T. Krohe. 1989. The resonance raman excitation profile of fucoxanthin. *Spectrochimica Acta* 45A (12); 1235-1238.
- Bloomgarden, Z. T., 2000. Diabetes and obesity. *Diabetes Care*, 23(1); 118-124
- Britton., Liaaen-Jensen, and Pfander. 1995. Carotenoids Analysis and Isolation. Vol 1A. Birkhauser, Berlin.
- Conn, E. E., and P. K. Stumpf. 1972. *Outlines of Biochemistry*. 3rd Edition. Wiley International Edition.
- Fujioka, Ken. 2002. Management of obesity as a chronic disease : nonpharmacologic, pharmacologic, and surgical option. *Obesity Research*, 10; 116-123.
- Ganiswarna, S. G., Rianto S, Frans D S, Purwastyastuti, dan Nafrialdi. 1995. Farmakologi dan Terapi. Edisi 4. Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta.
- Haugan J. A., Aakermann T, and Liaaen-Jensen S. 1992. Isolation of fucoxanthin and periduin. *Methods Enzymol*, 213; 231-245. dalam Asai, A., T. Sugawara, H. Ono, dan A. Nagao. 2004. Biotransformation of fucoxanthinol into amarouciaxanthin a in mice and HEPG2 cells :

- formation and cytotoxicity of fucoxanthin metabolites. *Drug Metabolism and Disposition* 32; 205-211.
- Haugan, J. A., dan Liaaen-Jensen, S. 1992. Naturally occurring stereoisomers of fucoxanthin. *Phytochemistry* 31; 1359-1361
- Haxo, F. T., and L. R. Blinks. 1950. Photosynthetic action spectra of marine algae. *J. Gen. Physiol*, 33; 389-422. dalam Bold, H. C., dan Michael J. W., 1985. *Introduction to the Algae*. 2nd Edition. New Jersey, Prentice Hall, Inc.
- Jeffrey, S. W., R. F. C Mantoura, and S. W. Wright. 1997. *Phytoplankton Pigments in Oceanography*. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, Paris.
- Ježek, P. 2002. Possible physiological roles of mitochondrial uncoupling proteins-UCPn. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 34; 1190-1206.
- Klaus, S., Ely, M., Encke D., dan Heldmaier, G., 1995. Functional assessment of white and brown adipocyte development and energy metabolism in cell culture. *Journal of Cell Science* 108; 3171-3180
- Lowell, B. B., 2002. Regulation of Energy Expenditure. (<http://www.endotext.org/obesity/obesity4/obesity4.htm>), 24 April 2002.
- Maeda, Hayato., Masashi H., Tokutake S., Katsura F., and Kazuo M. 2005. Fucoxanthin from edible seaweed, *Undaria pinnatifida*, shows antiobesity effect through UCP1 expression in white adipos tissues. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 332; 392-397.
- Maeda, H., Masashi, H., Tokutake, S., Nobuyuki, T., Teruo, K., and Kazuo, M. 2006. Fucoxanthin and its metabolite, fucoxanthinol, suppress adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *International Journal of Molecular Medicine* 18; 147-152.
- Mahler, H. R dan Cordes. 1996. *Basic Biological Chemistry*. Wiley International Edition.
- Nechad M., Kuusela P., Carneheim C., Björntorp P., Nedergaard J., dan Cannon B. 1983. Development of brown fat cells in monolayer cultur. I. Morphological and biochemical distinction from white fat cells in culture. *Exp. Cell Res.* 149; 105-118.
- Nicholls, D. G., dan Locke R. M. 1984. Thermogenic mechanisms in brown fat. *Rev.* 64; 2-40.
- Nomura T, Kikuchi M, Kubodera A, Kawakami Y. 1997. Proton-dontive antioxidant activity of fucoxanthin with 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH). *Biochem. Mol. Biol. Int.* 42(2); 361-370.
- Rousset, S., Marie-Clotilde, Alves-Guerra, Julien Mozo, Bruno Miroux, Anne-Marie, Cassard-Doucier, Frederic Bouillaud, and Daniel Ricquier. 2004. The biology of mitochondrial uncoupling proteins. *Diabetes* 53 ; S130-S135.
- Shiratori, K., K. Ohgami, I. Ilieva, X.-H. Jin, Y. Koyama, K. Miyashita, K. Yoshida, S. Kase, dan S. Ohno. 2005. Effect of fucoxanthin on lipopolysaccharide-induced inflammation in vitro and in vivo. *Exp. Eye Res.* 81; 442-428.
- Sugawara, T., Vallikannan B, Wakako T, dan Akihiko N. 2002. Brown algae fucoxanthin is hydrolyzed to fucoxanthinol during absorption by caco-2 human intestinal cells and mice. *Journal of Nutrition* 132 : 946-951.
- Tan H. T., dan Kirana Rahardja. 2002. *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-efek Sampingnya*. Edisi Kelima. Cetakan Pertama. Penerbit PT. ELEX Media Komputindo, Kelompok Gramedia, Jakarta.