



Potensi Senyawa Bioaktif Xyloketal B dan Asperlin dalam Menghambat Proses Aterosklerosis pada Penyakit Jantung Koroner

Ananda Rizkia¹, Andhito Rafid Chusaeri¹, Legis Oktaviana Saputri²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, NTB.

² Staf Pengajar Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, NTB.

DOI: 10.29303/lmj.v3i1.3188

Article Info

Received : 4 Agustus 2023

Revised : 16 Januari 2024

Accepted : 26 Januari 2024

Abstract: Coronary heart disease is a cardiovascular disease that has a high disability and mortality rate in the world. The most common underlying cause of this disease is the blockage of the coronary arteries that supply blood to the heart due to plaque buildup, commonly known as atherosclerosis. Currently, conventional treatment options available have many severe side effects, such as statins which have side effects on the liver. The number of side effects caused provides an opportunity for the discovery of new drugs, one of which is derived from marine natural materials. Marine natural materials have a function as a reservoir for new bioactive metabolites with various pharmacological activities in them such as xyloketal B and asperlin. This review summarizes the benefits of xyloketal B and asperlin in the process of atherosclerosis in coronary heart disease.

Keywords: coronary heart disease, atherosclerosis, marine resources, xyloketal B, asperlin

Citation: Rizkia, A., Chusaeri, A.R., & Saputri, L. O. (2024). Potensi Senyawa Bioaktif Xyloketal B dan Asperlin dalam Menghambat Proses Aterosklerosis pada Penyakit Jantung Koroner. *Lombok Medical Journal*, 1(2), 30-33. <https://doi.org/10.29303/lmj.v3i1.3188>

Pendahuluan

Penyakit jantung koroner (PJK) atau dikenal juga dengan penyakit arteri koroner adalah penyakit dengan kondisi arteri jantung tidak mampu mengalirkan darah yang kaya oksigen ke jantung (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2022). Penyakit ini menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan baik di negara maju maupun negara berkembang (Malakar & Paul, 2019; Sanchis-gomar et al., 2016). Pada tahun 2016, di Amerika Serikat dilaporkan kasus PJK sebesar 15,5 juta untuk usia ≥ 20 tahun dan prevalensinya meningkat seiring dengan bertambahnya usia (Sanchis-gomar et al., 2016). Di Indonesia sendiri, berdasarkan data Riskesdas, pada tahun 2018 kasus PJK menempati urutan ke 3 prevalensi penyakit kardiovaskular yaitu sebesar 1,5% dengan angka kematian per tahunnya mencapai 245.343 penduduk (RISKESDAS, 2018; Kemenkes 2021). Tingginya prevalensi PJK ini dipengaruhi oleh tingginya kasus gaya hidup yang tidak sehat seperti merokok,

jarang olahraga, dan obesitas (Khan et al., 2020). Serta tingginya prevalensi faktor risiko PJK seperti hipertensi, diabetes melitus, hiperlipidemia, *homocystinuria*, stress psikososial, dan penuaan populasi global (Khan et al., 2020; Malakar & Paul, 2019).

Penumpukan plak di arteri atau yang dikenal dengan aterosklerosis merupakan salah satu penyebab PJK (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2022). Penumpukan plak ini terjadi selama bertahun-tahun, sehingga mengakibatkan arteri menjadi sempit dan mengeras, yang mengakibatkan berkurangnya aliran darah yang kaya oksigen ke jantung (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2022). Aterosklerosis ini disebabkan karena adanya inflamasi dan disfungsi pada endotel pembuluh darah (PAPDI, 2014). Sehingga pengobatan untuk PJK ini memiliki hubungan dengan proses tersebut.

Pengobatan PJK saat ini dapat meningkatkan prognosis yang baik pada pasien. Namun, faktor risiko penyakit ini masih tinggi dan penekanan perkembangan

Email: anandarrzk02@gmail.com (*Corresponding Author)

penyakit menggunakan obat seperti aspirin, statin, dan β -blocker hanya berdampak pada beberapa pasien saja (Malakar & Paul, 2019). Selain itu, pengobatan sintetik penyakit jantung seperti PJK ini memiliki efek samping yang parah, seperti statin yang memiliki efek samping terhadap liver (Akram et al., 2023; PAPDI, 2014). Dengan adanya efek samping tersebut diperlukan obat yang memiliki efek samping minimal seperti obat dari bahan alami laut.

Bahan alami laut yang dapat digunakan untuk mengurangi plak aterosklerosis pada PJK diantaranya ialah xyloketal B dan asperlin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Zhao et al., (2015) menemukan bahwa xyloketal B dapat mengurangi lesi aterosklerotik di seluruh aorta dan sinus aorta pada hewan coba tikus. Oleh karena itu, xyloketal B ini memiliki potensi dalam pengobatan aterosklerosis. Selain xyloketal B, asperlin juga memiliki potensi dalam mengurangi lesi aterosklerosis. Hal tersebut dapat dilihat pada penelitian yang dilakukan oleh Zhou et al., (2017) yang menemukan bahwa pemberian asperlin secara oral selama 12 minggu pada hewan coba tikus mengakibatkan berkurangnya area lesi aterosklerosis. Dengan demikian, kami mengajukan ulasan mengenai senyawa bioaktif xyloketal B dan asperlin, dalam mengatasi proses aterosklerosis karena banyaknya literatur yang membahas mengenai potensi senyawa ini sebagai obat.

Patofisiologi Aterosklerosis pada Penyakit Jantung Koroner

Secara patofisiologi, terbentuknya plak aterosklerosis disebabkan karena adanya disfungsi endotel dan inflamasi (PAPDI, 2014). Adanya faktor risiko seperti obesitas dan hiperlipidemia dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis. Proses aterosklerosis diinisiasi dengan adanya disfungsi endotel, retensi *low density lipoprotein* (LDL), dan terjadinya modifikasi pada tunika intima. LDL yang terakumulasi dalam plasma, mengakibatkan infiltrasi LDL secara transendotel ke tunika intima (ruang subendotelial). Di dalam tunika intima, LDL akan teroksidasi menjadi LDL yang teroksidasi (Ox-LDL) (Jebari-benslaiman et al., 2022; PAPDI, 2014). Ox-LDL akan menarik leukosit ke dalam tunika intima sehingga terjadi proses inflamasi. Adanya proses inflamasi ini merekrut monosit ke dalam dinding pembuluh darah, kemudian monosit ini akan berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag akan terpolarisasi menjadi M1 (pro-inflamasi) dan M2 (anti-inflamasi). Polarisasi M1 akan mendominasi dalam perkembangan aterosklerosis dan akan melepas sitokin inflamasi dan kemokin yang akan menghasilkan nitrit oksida (NO) dan *reactive oxygen species* (ROS) yang berperan dalam proses inflamasi sedangkan M2 akan berperan sebagai regresi (Jebari-benslaiman et al., 2022). Makrofag akan

menangkap Ox-LDL dan berubah menjadi sel busa (*foam cell*) (Malakar & Paul, 2019). Sel busa kemudian akan berkembang menjadi inti lemak (*lipid core*) dan memiliki pelindung fibrosa (*fibrouse cap*). Pelindung fibrosa (PF) ini bisa rapuh dan memicu proses trombogenesis. Endotel yang tidak mampu berdilatasi dalam proses ini disebut sebagai disfungsi endotel (PAPDI, 2014). Disfungsi endotel ini akan mengakibatkan penurunan bioavailabilitas nitrit oksida (NO) dan penurunan kemampuan otot polos dalam melakukan relaksasi sehingga menyebabkan terjadinya proses atherogenesis yang dapat membentuk plak aterosklerosis yang dapat menyebabkan PJK (Jebari-benslaiman et al., 2022).

Selain menangkap Ox-LDL dan mengubahnya menjadi sel busa, proliferasi makrofag juga dapat meningkatkan akumulasi sel busa (Jebari-benslaiman et al., 2022). Tingginya akumulasi sel busa ini dapat membentuk plak ateroma/plak aterosklerosis. Adanya plak aterosklerosis ini menyebabkan penyempitan luminal arteriosklerotik sehingga menyebabkan penurunan aliran darah di arteri koroner dan mengakibatkan arteri tidak mampu mengalirkan darah yang kaya oksigen ke jantung. Oleh karena itu, hal tersebut yang menyebabkan terjadinya PJK (Jebari-benslaiman et al., 2022). Bagan patofisiologi proses aterosklerosis pada PJK dapat dilihat pada gambar 3.

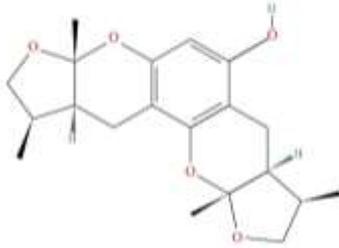
Senyawa Bioaktif pada Bahan Alam Laut yang Memiliki Efek Anti-aterosklerotik

a. Xyloketal B

Xyloketal B adalah senyawa laut yang memiliki struktur kimia yang unik dengan rumus molekul $C_{20}H_{26}O_5$ (Cao et al., 2020; National Center for Biotechnology Information, 2023). Senyawa ini dapat diisolasi dari jamur mangrove *Xylaria sp.*, yang dapat ditemukan di Laut Cina Selatan (Gong et al., 2022). Xyloketal B ini memiliki kemampuan dalam mengurangi area plak aterosklerosis (Cao et al., 2020).

Hal yang berperan penting dalam pembentukan lesi aterosklerotik adalah disfungsi endotel oksidatif dan penurunan bioavailabilitas *Nitric Oxide* (NO). Berkurangnya bioavailabilitas NO disebabkan karena berkurangnya sintesis NO dan peningkatan akumulasi *reactive oxygen species* (ROS). Keduanya merupakan ciri utama dari disfungsi endotel selama perkembangan aterosklerosis. Oleh karena itu, kedua hal tersebut menjadi target pengobatan aterosklerotik (Zhao et al., 2015). Xyloketal B adalah senyawa antioksidan yang efektif dalam mempertahankan bioavailabilitas NO dengan adanya peningkatan ROS (Li et al., 2013; Zhao et al., 2015). Selain itu, xyloketal B juga dapat memperbaiki disfungsi endotel yang mampu

meningkatkan produksi dan bioavailabilitas NO (Zhao *et al.*, 2015). Selain karena ketidakseimbangan NO, peningkatan produksi ROS dalam sel endotel juga disebabkan karena peningkatan ekspresi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH). Pada jalur ini, xyloketal B juga dapat menurunkan produksi ROS sehingga dapat memperbaiki disfungsi endotel yang dapat menyebabkan aterosklerosis (Gong *et al.*, 2022).



Gambar 1. Struktur Kimia Xyloketal B

Stress oksidatif juga terlibat dalam perkembangan disfungsi endotel dan plak aterosklerotik. Radikal bebas dengan *low density lipoprotein* (LDL) di dalam darah diubah menjadi *oxidized low density lipoprotein* (ox-LDL) dan kemudian memasuki dinding pembuluh darah. Status oksidatif pada LDL ini memiliki peran dalam disfungsi endotel dan permulaan proses aterosklerosis (Gong *et al.*, 2022). Pada kondisi ini, xyloketal B memiliki peran anti-oksidatif dengan menekan autoantibodi ox-LDL dan menekan oksidasi dari LDL (Zhao *et al.*, 2015).

Disfungsi endotel juga dapat disebabkan karena peningkatan tekanan darah yang mengakibatkan terjadinya ketidakseimbangan NO. Dalam kondisi normal, NO memasuki otot polos dan mengaktifkan *soluble guanylate cyclase* (sGC), menghasilkan peningkatan produksi cGMP yang mengaktifkan proses vasodilatasi (Gong *et al.*, 2022). Dalam kondisi disfungsi endotel, ketidakseimbangan NO ini menyebabkan aterosklerosis karena ketidakmampuannya dalam melebarkan pembuluh darah dan terjadi penyumbatan (Matei *et al.*, 2022). Pada kondisi seperti ini xyloketal B memiliki efek vasorelaksan yang mengurangi ketegangan dari pembuluh darah (Gong *et al.*, 2022).

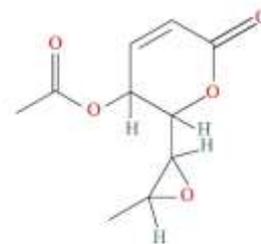
Selain berperan penting dalam peningkatan bioavailabilitas NO dan memperbaiki disfungsi endotel, xyloketal B juga memiliki pengaruh dalam mengurangi area lesi aterosklerotik. Hal tersebut dapat dilihat pada penelitian yang dilakukan oleh Zhao *et al.*, (2015) yang menemukan bahwa xyloketal B dapat mengurangi area lesi

aterosklerotik aorta di seluruh aorta dan sinus aorta pada tikus yang diberi diet tinggi lemak selama 16 minggu. Selain itu, pada penelitian ini juga menemukan pada pemberian xyloketal dengan dosis sebesar 14 mg/kg/hari dan 28 mg/kg/hari memiliki efek yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian simvastatin 10 mg/kg/hari (Zhao *et al.*, 2015; Gong *et al.*, 2022)

b. Asperlin

Genus *Aspergillus* tersebar luas di lingkungan darat dan laut. Di lingkungan laut, beberapa spesies *Aspergillus* telah terbukti memiliki potensi untuk menghasilkan beragam metabolit sekunder termasuk poliketida, sterol, asam lemak, peptida, alkaloid, terpenoid, dan senyawa lainnya, yang menunjukkan berbagai aktivitas farmakologis seperti antimikroba, sitotoksik, anti-peradangan, dan antioksidan (Orfali *et al.*, 2021). Salah satu spesies dari genus ini adalah *Aspergillus versicolor*, spesies ini bisa ditemukan tumbuh di laut menempel pada *Pseudopterogorgia* di lingkungan terumbu karang (Orfali *et al.*, 2021).

Aspergillus versicolor mengandung senyawa bioaktif bernama asperlin. Asperlin memiliki nama lain [2-(3-methyloxiran-2-yl)-6-oxo-2,3-dihydropyran-3-yl] acetate, dan memiliki struktur molekuler C₁₀H₁₂O₅ (NCBI, 2023).



Gambar 2. Struktur kimia asperlin

Kandungan asperlin pada *Aspergillus versicolor* ini memiliki efek untuk mencegah terjadinya penyakit jantung coroner dengan mencegah pembentukan plak aterosklerosis. Mekanisme dari asperlin untuk mencegah terbentuknya plak aterosklerosis adalah dengan menghambat inflamasi pembentukan plak aterosklerosis dan menurunkan faktor resiko pembentukan plak aterosklerosis (Wu *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2017).

Dalam proses aterosklerosis, sel busa secara bertahap berkumpul di dinding arteri, secara progresif menyebabkan lesi oksidatif dan pembentukan trombogenesis. Makrofag

menyebabkan peradangan lesi melalui sekresi sitokin. Sitokin seperti interleukin-1 β (IL-1 β), faktor nekrosis tumor α (TNF α), dan interferon- γ (IFN γ) menghasilkan ekspresi sitokin pro-peradangan dan kemokin serta mengganggu metabolisme lipid dalam makrofag, yang menyebabkan ruptur plak dalam pembuluh darah (Zhou et al., 2017). Pada penelitian (Zhou et al., 2017) Asperlin dapat menghentikan serangkaian proses aterosklerosis ini dengan cara:

1. Supresi pembentukan sel busa oleh LPS pada makrofag

LPS atau lipopolysaccharides dapat menyebabkan supresi kolesterol efflux pada makrofag dan menyebabkan pembentukan sel busa. Suplementasi asperlin secara signifikan menurunkan pembentukan sel busa akibat LPS dengan efikasi setara dengan obat simvastatin.

2. Meningkatkan kolesterol efflux pada makrofag
Selain mengembalikan efek penurunan kolesterol efflux akibat LPS, asperlin juga meningkatkan proses kolesterol efflux pada makrofag. Sehingga dapat mencegah pembentukan sel busa aterosklerosis.

3. Merubah polaritas makrofag M1 menjadi M2

Makrofag memiliki 2 polaritas, Makrofag yang distimulasi dengan interferon-gamma (IFN γ) dan lipopolisakarida (LPS) mengadopsi fenotipe M1 yang melepaskan sitokin yang menghambat proliferasi sel-sel sekitar dan merusak jaringan yang berdekatan. Makrofag yang distimulasi dengan interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-13 (IL-13) mengadopsi fenotipe M2 yang memiliki sifat anti-peradangan dan melepaskan sitokin yang mempromosikan proliferasi sel-sel berdekatan dan perbaikan jaringan. Suplementasi asperlin menurunkan M1 yang bersifat pro inflamatorik dan meningkatkan M2 yang bersifat anti inflamatorik.

Salah satu faktor resiko dari terjadinya aterosklerosis adalah obesitas, obesitas menyebabkan peradangan dan aterosklerosis melalui aktivasi adipokin/sitokin dan peningkatan aldosteron dalam peredaran darah. Adipokin leptin, resistin, IL-6, dan protein kemotaktik monosit mengaktifkan dan mengundang monosit/makrofag ke jaringan adiposa yang menyebabkan peradangan pada jaringan adiposa visceral dan sistemik, stres oksidatif, metabolisme lipid yang tidak normal, resistensi insulin, disfungsi endotel, dan hiperkoagulabilitas yang berkontribusi pada aterosklerosis. Selain itu, obesitas juga menyebabkan adipokin/sitokin IL-1 β , IL-18,

dan TNF teraktifasi dan menyebabkan disfungsi sel endotel serta hiperpermeabilitas pada pertemuan endotel vaskular. Peningkatan aldosteron dalam peredaran darah memperluas volume darah dan mempromosikan agregasi platelet, disfungsi endotel vaskular, trombosis, dan fibrosis (Henning, 2021).

Pada penelitian (Wu et al., 2018), asperlin dapat membantu mengoreksi kondisi obesitas melalui beberapa mekanisme:

1. Memperbaiki serum profil lipid

Pada orang dengan kondisi obesitas cenderung mengalami hiperlipidemia, yaitu peningkatan *total cholesterol* (TC), *triglycerides* TAG) dan *low-density lipoprotein* (LDL-c), dengan suplementasi asperlin peningkatan ini dapat diturunkan menuju rentang normal.

2. Meningkatkan pembakaran energi

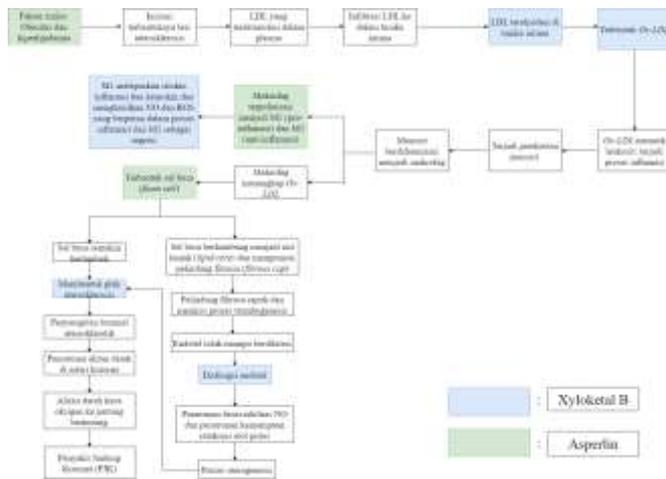
Dengan suplementasi asperlin didapatkan tingkat konsumsi oksigen yang lebih tinggi (VO₂), tingkat produksi karbon dioksida yang meningkat (VCO₂), dan peningkatan pengeluaran energi selama 24 jam (EE) dan asperlin secara signifikan meningkatkan tingkat transkripsi gen seperti PGC1 α yang merupakan gen pengatur transkripsi termogenik utama. Hal ini menunjukkan bahwa asperlin dapat meningkatkan termogenesis melalui peningkatan transkripsi gen-gen pemrograman termogenik.

3. Merubah struktur gut microbiota

Di dalam saluran pencernaan terdapat banyak microbiota, dengan jumlah yang paling banyak adalah Bacteroidetes dan fimicutes, pada kondisi normal perbandingan antara ke 2 mikrobiota ini seimbang, namun pada obesitas terjadi pergeseran peningkatan fimicutes dan penurunan Bacteroidetes. Asperlin mengembalikan ketidakseimbangan antara jumlah microbiota ini ke rasio normal.

Titik Kerja Xyloketal B dan Asperlin dalam Proses Aterosklerosis pada Penyakit Jantung Koroner

busa pada proses aterosklerosis (Zhou et al., 2017).



Gambar 3. Patofisiologi PJK dan titik kerja xyloketal B dan asperlin pada peroses aterosklerosis pada PJK

Xyloketal B dan asperlin memiliki peran dalam mengurangi plak aterosklerosis pada PJK. Adapun peran xyloketal B adalah sebagai berikut:

- Xyloketal B berperan dalam proses teroksidasinya LDL menjadi LDL yang teroksidasi (Ox-LDL) di dalam tunika intima dengan menekan autoantibodi ox-LDL dan menekan oksidasi dari LDL (Zhao *et al.*, 2015)
- Xyloketal B berperan dalam pembentukan NO dan ROS yang terlibat dalam proses inflamasi dengan mempertahankan bioavailabilitas NO dengan adanya peningkatan ROS (Li *et al.*, 2013; Zhao *et al.*, 2015).
- Pada kondisi terjadinya disfungsi endotel yang dapat menyebabkan berkurangnya bioavailabilitas NO dan peningkatan akumulasi ROS, xyloketal B berperan dalam mempertahankan bioavailabilitas NO dan menurunkan produksi ROS (Gong *et al.*, 2022).

Adapun peran asperlin dalam proses aterosklerosis pada PJK adalah sebagai berikut:

- Asperlin berperan dalam proses pengkoreksian obesitas dan hiperlipidemia sebagai faktor risiko PJK (Wu *et al.*, 2018).
- Pada proses terpolarisasinya makrofag menjadi M1 dan M2, asperlin memiliki peran dalam menurunkan M1 yang bersifat pro inflamatorik dan meningkatkan M2 yang bersifat anti inflamatorik (Zhou *et al.*, 2017).
- Asperlin secara signifikan menurunkan pembentukan sel busa akibat LPS dan meningkatkan proses kolesterol efflux pada makrofag yang dapat mencegah terbentuknya sel

Kesimpulan

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyakit kardiovaskular yang dapat menyebabkan kecacatan dan kematian yang tinggi di seluruh dunia. Salah satu penyebab dari PJK ini adalah adanya proses aterosklerosis yang terjadi pada pembuluh darah. Dalam mengatasi hal tersebut, tentunya diperlukan obat yang efektif. Obat yang digunakan saat ini memiliki banyak efek samping, sehingga memberikan celah untuk menemukan obat baru yang berasal dari bahan alami laut yang memiliki efek samping minimal seperti bahan alami yang memiliki senyawa bioaktif xyloketal B dan asperlin.

Daftar Pustaka

Akram, W., Rihan, M., Ahmed, S., Arora, S., Ahmad, S., & Vashishth, R. (2023). Marine-Derived Compounds Applied in Cardiovascular Diseases: Submerged Medicinal Industry. *Marine Drugs*, 21(3). <https://doi.org/10.3390/md21030193>

Cao, Q., Zhao, J., Xing, M., Xiao, H., Zhang, Q., Liang, H., & Ji, A. (2020). Current Research Landscape of Marine-Derived Anti-Atherosclerotic Substances. *Marine Drugs*, 18(9). <https://doi.org/10.3390/md18090440>

Gong, H., Bandura, J., Wang, G. L., Feng, Z. P., & Sun, H. S. (2022). Xyloketal B: A marine compound with medicinal potential. *Pharmacology and Therapeutics*, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107963>

Henning, R. J. (2021). Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *American Journal of Cardiovascular Disease*, 11(4), 504-529. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8449192/>

Jebari-benslaiman, S., Galicia-garc, U., Larrea-sebal, A., & Olaetxea, J. R. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 1-38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8954705/>

Kemendes RI (2021) *Peringatan Hari Jantung Sedunia 2021: Jaga Jantungmu untuk Hidup Lebih Sehat*. Available at: <https://promkes.kemkes.go.id/peringatan-hari-jantung-sedunia-2021-jaga-jantungmu-untuk-hidup-lebih-sehat>.

- Khan, M. A. B., Hashim, M. J., Mustafa, H., Baniyas, M. Y., Khalid, S., Mohamad, B., Suwaidi, A., Alkathieri, R., Khalfan, F. M., Eisa, M., Hassan, A., Eisa, M., Alzaabi, H., & Saif, R. (2020). Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*, 12(7). <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
- Li, Z. X., Chen, J. W., Yuan, F., Huang, Y. Y., Zhao, L. Y., Li, J., Su, H. X., Liu, J., Pang, J. Y., Lin, Y. C., Lu, X. L., Pei, Z., Wang, G. L., & Guan, Y. Y. (2013). Xyloketal B exhibits its antioxidant activity through induction of HO-1 in vascular endothelial cells and zebrafish. *Marine Drugs*, 11(2), 504-522. <https://doi.org/10.3390/md11020504>
- Malakar, A. K., & Paul, P. (2019). A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Cellular Physiology*, January, 1-12. <https://doi.org/10.1002/jcp.28350>
- Matei, D., Buculei, I., Luca, C., Corciova, C. P., Andritoi, D., Fuior, R., Iordan, D. A., & Onu, I. (2022). Impact of Non-Pharmacological Interventions on the Mechanisms of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16). <https://doi.org/10.3390/ijms23169097>
- National Center for Biotechnology Information. (2023). *Asperlin*. PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Asperlin>
- National Center for Biotechnology Information. (2023). *Xyloketal B*. PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=xyloketal%20B>
- National Heart, Lung, and Blood Institute. (2022). *What causes coronary heart disease?*. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/coronary-heart-disease/causes>
- National Heart, Lung, and Blood Institute. (2022). *What Is Coronary Heart Disease?*. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/coronary-heart-disease>
- Orfali, R., Aboseada, M. A., Abdel-Wahab, N. M., Hassan, H. M., & Perveen, S. (2021). Recent updates on the bioactive compounds of the marine-derived genus *Aspergillus*. *Royal Society of Chemistry*. <https://doi.org/10.1039/d1ra01359a>
- PAPDI. (2014). *BUKU AJAR ILMU PENYAKIT DALAM (enam)*. Interna Publishing.
- RISKESDAS. (2018). RISKESDAS 2018. *Hasil Utama RISKESDAS 2018*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8954705/>
- Sanchis-gomar, F., Perez-quilis, C., Leischik, R., & Lucia, A. (2016). *Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome*. 4(13), 1-12. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.06.33>
- Wu, C., Zhou, Y., Qi, G., Liu, D., Cao, X., & Yu, J. (2018). Asperlin Stimulates Energy Expenditure and Modulates Gut Microbiota in HFD-Fed Mice. *Marine Drugs*. <https://doi.org/10.3390/md17010038>
- Zhao, L. Y., Li, J., Yuan, F., Li, M., Zhang, Q., Huang, Y. Y., Pang, J. Y., Zhang, B., Sun, F. Y., Sun, H. S., Li, Q., Cao, L., Xie, Y., Lin, Y. C., Liu, J., Tan, H. M., & Wang, G. L. (2015). Xyloketal B attenuates atherosclerotic plaque formation and endothelial dysfunction in apolipoprotein E deficient mice. *Marine Drugs*, 13(4), 2306-2326. <https://doi.org/10.3390/md13042306>
- Zhou, Y., Chen, R., Liu, D., Wu, C., Guo, P., & Lin, W. (2017). Asperlin Inhibits LPS-Evoked Foam Cell Formation and Prevents Atherosclerosis in ApoE Mice. *Marine Drugs*. <https://doi.org/10.3390/md15110358>