



## Potensi Senyawa Bioaktif dari Makroalga Hijau: Eksplorasi dan Implementasinya dalam Aplikasi Industri (Studi pada Ulvan)

### The Potential of Bioactive Compound from Green Macroalgae: Exploring and Implementation In Industrial Applications (Study of Ulvan)

Bima SyifaAznur 1<sup>1\*</sup>, Mutiara Darlingga 2<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitas Jenderal Soedirman, Jl. Profesor DR. HR Boenyamin No.708, Dukuh Bandong, Grendeng, Kec. Purwokerto Utara, Kanupaten Banyumas, Jawa Tengah 53122, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Biologi, Fakultas Pertanian Perikanan dan Biologi, Universitas Bangka Belitung, Bangka Belitung 33172, Indonesia

\*Corresponding author, e-mail: [bima.aznur@mhs.unsoed.ac.id](mailto:bima.aznur@mhs.unsoed.ac.id)

Diterima: 2 September 2023, Disetujui: 27 September 2023

#### ABSTRAK

Ekosistem laut menyimpan kekayaan sumber daya alam yang dapat diubah menjadi produk bernilai tinggi, dengan alga hijau, khususnya ulvan, menjadi fokus penelitian. Ulvan, polisakarida sulfat unik dari makroalga hijau, menawarkan potensi sebagai senyawa bioaktif dengan berbagai aktivitas. Analisis struktur kimia ulvan mengungkap aplikasi potensialnya di industri. Teknik ekstraksi ulvan menjadi langkah kritis dalam mendapatkan hasil optimal, sementara pemisahan dan karakterisasi fraksi-fraksi ulvan melalui kromatografi dan spektroskopi memungkinkan identifikasi senyawa-senyawa spesifik. Eksperimen menunjukkan bahwa ulvan memiliki aktivitas antioksidan yang kuat, mendukung perannya dalam formulasi pangan fungsional dan suplemen nutrasetikal. Dalam industri farmasi, ulvan digunakan untuk pengembangan obat antitumor dan imunostimulan, dengan uji klinis menunjukkan efek positif pada respons imun dan penghambatan pertumbuhan sel tumor. Di bidang kosmetik, formulasi dengan ulvan menunjukkan efek anti-aging dan hidrasi pada kulit. Penerapan ulvan dalam bioteknologi melibatkan produksi biomaterial dan biofuel. Proses konversi ulvan menjadi biofuel melalui fermentasi mikroba menunjukkan potensi sebagai sumber energi terbarukan. Ulvan juga digunakan dalam pembuatan biomaterial untuk aplikasi medis, seperti pembalut luka. Eksplorasi potensi antihiperlipidemia ulvan membuka peluang untuk terapi diabetes. Tantangan terkait efisiensi produksi ulvan dan karakterisasi yang lebih mendalam perlu diatasi. Pemahaman mendalam tentang potensi ulvan sebagai sumber daya alam berkelanjutan diharapkan mendorong inovasi di berbagai sektor industri. Penelitian ini memberikan gambaran komprehensif tentang sumber daya alam yang dapat membentuk masa depan produk berkelanjutan dan ramah lingkungan.

**Kata kunci:** *Antioksidan, Antitumor, Bioteknologi dan Biomaterial, Energi Terbarukan, Ulvan*

## ABSTRACT

The marine ecosystem harbors a wealth of natural resources that can be transformed into high-value products, with green algae, particularly ulvan, being the focus of research. Ulvan, a unique sulfated polysaccharide from green macroalgae, offers potential as a bioactive compound with various activities. Chemical structure analysis of ulvan reveals its potential applications in the industry. Ulvan extraction techniques are critical steps in achieving optimal yields, while separation and characterization of ulvan fractions through chromatography and spectroscopy allow for the identification of specific compounds. Experiments indicate that ulvan possesses strong antioxidant activity, supporting its role in functional food formulations and nutraceutical supplements. In the pharmaceutical industry, ulvan is used in the development of anti-tumor drugs and immunostimulants, with clinical trials showing positive effects on immune responses and inhibition of tumor cell growth. In the cosmetic field, formulations containing ulvan demonstrate anti-aging effects and skin hydration. The application of ulvan in biotechnology involves the production of biomaterials and biofuels. The conversion of ulvan into biofuel through microbial fermentation shows potential as a renewable energy source. Ulvan is also utilized in the production of biomaterials for medical applications, such as wound dressings. Exploring the potential anti-hyperglycemic properties of ulvan opens opportunities for diabetes therapy. Challenges related to ulvan production efficiency and in-depth characterization need to be addressed. A profound understanding of ulvan's potential as a sustainable natural resource is expected to stimulate innovation across various industrial sectors. This research provides a comprehensive overview of natural resources that can shape the future of sustainable and environmentally friendly products.

**Keywords:** *Antioxidant, Antitumor, Biotechnology and Biomaterial, Renewable Energy, Ulvan*

## PENDAHULUAN

Ekosistem laut memiliki keanekaragaman hayati tinggi serta menghasilkan sumber senyawa bioaktif yang berlimpah dengan beragam struktur dan sifat biologis (Macedo *et al.* 2021). Diantaranya biomaterial, termasuk polisakarida banyak ditemukan di semua organisme laut, melayani fungsi biologis dan struktural. Biomaterial sering diisolasi dari berbagai organisme laut salah satunya adalah Chlorophyta. Chlorophyta atau *green macroalgae* (seaweed) merupakan sumber daya alami yang kaya akan senyawa bioaktif dengan potensi besar untuk aplikasi industri (Widyartini *et al.* 2023). Alga hijau sering ditemukan di berbagai ekosistem perairan, termasuk laut, danau, dan sungai. Mereka telah

menarik perhatian para peneliti dan industri karena kandungan senyawa bioaktif yang beragam dan aktivitas biologis yang menjanjikan (Thiyagarasaiyar *et al.* 2020). Salah satu senyawa bioaktif yang menonjol dari alga hijau adalah ulvan. Ulvan adalah polisakarida sulfat yang ditemukan dalam dinding sel alga hijau. Senyawa ini terdiri dari rantai gula dengan struktur unik yang meliputi residu D-glukuronat, residu sulfat, dan residu gula anhidro uronat (Tziveleka *et al.* 2019).

Ulvan memiliki sifat biologis dan fisikokimia yang menarik, seperti kemampuan antioksidan, antikoagulan, antitumor, dan anti-inflamasi (Mo'o *et al.* 2020). Penelitian terbaru telah menyoroti potensi ulvan dalam berbagai aplikasi

industry (Mo'o et al. 2020). Ulvan dapat digunakan dalam industri makanan sebagai pengemulsi, pengental, dan penstabil (Chudasama et al. 2021). Selain itu, ulvan juga menunjukkan sifat bioaktivitas yang menjanjikan dalam industri farmasi, kosmetik, dan bioteknologi (Lomartire et al. 2021). Penggunaan ulvan dapat membantu mengurangi penggunaan bahan kimia sintetis dan membuka peluang untuk pengembangan produk yang lebih ramah lingkungan dan berkelanjutan (Lakshmi et al. 2020). Meskipun potensi ulvan sebagai senyawa bioaktif yang menarik telah diakui, pembahasan lebih lanjut diperlukan untuk memahami secara mendalam struktur, sifat, dan potensinya dalam berbagai aplikasi industri. Berbagai teknik ekstraksi dan karakterisasi ulvan telah dikembangkan, tetapi tantangan tetap ada dalam hal efisiensi dan skalabilitas produksi. Selain itu, studi yang membandingkan ulvan dari berbagai sumber dan kondisi ekologi juga perlu dilakukan untuk mengeksplorasi variasi komposisi dan aktivitas biologisnya.

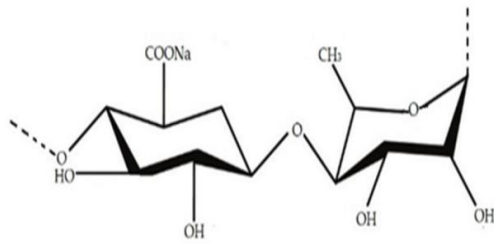
Dalam konteks ini, artikel ini bertujuan untuk menjelajahi potensi senyawa bioaktif dari alga hijau, khususnya ulvan, dan menerapkan penemuan ini dalam aplikasi industri. Artikel ini akan menganalisis struktur kimia ulvan, aktivitas biologisnya, serta teknik ekstraksi dan karakterisasi yang digunakan. Selain itu, artikel ini akan membahas perkembangan terbaru dalam penggunaan ulvan dalam industri makanan, farmasi, kosmetik, dan bioteknologi. Dengan memahami potensi ulvan secara mendalam, diharapkan dapat mengembangkan strategi yang lebih efektif untuk memanfaatkannya dalam industri dan menghasilkan produk yang bermanfaat secara komersial. Selain itu, studi ini diharapkan dapat memberikan wawasan yang berharga dalam pengembangan bahan baku alami yang

berkelanjutan dan ramah lingkungan serta memperluas pemahaman tentang potensi alga hijau sebagai sumber daya bernilai tinggi. Dengan memanfaatkan ulvan dan senyawa bioaktif lainnya dari alga hijau, kita dapat mempromosikan inovasi dan pengembangan produk yang lebih berkelanjutan dalam berbagai industri.

## ISI

### a. Karakteristik struktur kimia senyawa ulvan

Ulvans adalah kelompok polisakarida sulfat yang ditemukan dalam alga hijau, terutama dari genus *Ulva* dan *Monostroma* (Mo'o et al. 2020). Struktur kimia ulvans dapat bervariasi antara spesies dan jenis alga hijau tertentu, tetapi umumnya terdiri dari polimer yang terdiri dari unit gula yang berulang. Struktur dasar ulvans terdiri dari dua jenis gula utama, yaitu glukosa dan galaktosa, yang terhubung bersama melalui ikatan glikosidik (Kidgell et al. 2019). Namun beberapa spesies ulva memiliki ulvans dengan struktur yang lebih kompleks, seperti ulvans yang mengandung rantai samping bercabang atau struktur fosfat. Beberapa ulvans juga dapat mengandung gula-gula tambahan seperti manosa, xilosa, arabinosa, dan asam glukuronat (Ibrahim et al. 2022). Selain itu, ulvans juga memiliki gugus sulfat yang terikat pada residu gula tertentu di dalam rantai polisakarida (Tako et al. 2015). Gugus sulfat memberikan muatan negatif pada ulvans dan memainkan peran penting dalam aktivitas biologisnya, termasuk aktivitas antikoagulan, antitrombotik, dan antitumor. Struktur kimia ulvans sangat kompleks dan dapat bervariasi dalam panjang rantai polisakarida, urutan gula, dan tingkat sulfatasi. Perbedaan struktur ini dapat mempengaruhi sifat fisik dan aktivitas biologis ulvans.



Gambar 1. Struktur kimia ulvan (Lomartire & Gonçalves, 2022)

#### b. Aplikasi di bidang industri

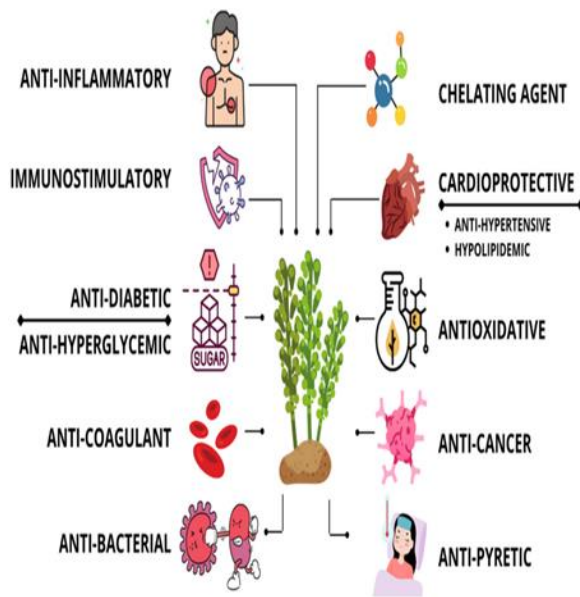
Pemanfaatan senyawa bioaktif ulvan yang dihasilkan oleh kelompok mikroalga *Ulva* dalam bidang ekologi sangat luas, terutama di bidang farmasi. Senyawa ulvan dalam bidang farmasi berperan sebagai imunostimulan, antioksidan, antimikroba, antigenotoxic, antiviral, antitumor, dan antihiperglikemik (Tabel 1 dan Gambar 1).

**Tabel 1. Potensi senyawa ulvan**

| No . | Jenis senyawa | Kelompok senyawa    | Spesies                                      | Fungsi senyawa bioaktif | Aplikasi                                                 | References                                                                  |
|------|---------------|---------------------|----------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 1    | Ulvan         | Polisakarida sulfat | <i>Ulva armoricana</i> (Chlorophyta)         | Pertahanan Alga         | Imunostimulan                                            | (Berri et al., 2017; Dahms & Dobretsov, 2017)                               |
| 2    | Ulvan         | Polisakarida sulfat | <i>Ulva lactuca</i>                          | Sumber Nutrisi          | Chemical, Value-added biomaterials                       | (Lakshmi et al., 2020; Xu et al., 2017)                                     |
| 3    | Ulvan         | Polisakarida sulfat | <i>Ulva lactuca</i>                          | Interaksi Ekologis      | Cytotoxicity, anti tumoural activity                     | (Alves et al., 2013; Dumas et al., 2010)                                    |
| 4    | Ulvan         | Polisakarida sulfat | <i>Ulva lactuca</i>                          | Pengikat Nutrisi        | Antiviral activity                                       | (Chi et al., 2021; Ivanova et al., 1994)                                    |
| 5    | Ulvan         | Polisakarida sulfat | <i>Ulva lactuca</i>                          | Pertahanan Alga         | Antioxidants                                             | (Dahms & Dobretsov, 2017; Ramu Ganesan et al., 2018a; R. Wang et al., 2013) |
| 6    | Ulvan         | Polisakarida sulfat | <i>Ulva lactuca</i>                          | Sumber Nutrisi          | Biomethane potential                                     | (Mhatre et al., 2019; Xu et al., 2017)                                      |
| 7    | Ulvan         | Polisakarida sulfat | <i>Ulva lactuca</i>                          | Pengikat Nutrisi        | Biodiesel                                                | (Chi et al., 2021; Kalavathy & Baskar, 2019)                                |
| 8    | Ulvan         | Polisakarida sulfat | <i>Ulva rigida</i> C. Agardh (Chlorophyceae) | Pengikat Nutrisi        | Antilastogenicity; Antigenotoxicity                      | (Celikler et al., 2008; Chi et al., 2021)                                   |
| 9    | Ulvan         | Polisakarida sulfat | <i>Ulva rigida</i>                           | Sumber Nutrisi          | Anti-oxidative, Antigenotoxic effect, Anti-hyperglycemic | (Celikler et al., 2009; Xu et al., 2017)                                    |
| 10   | Ulvan         | Polisakarida sulfat | <i>Ulva fasciata</i>                         | Sumber Nutrisi          | Antiviral activity                                       | (Mendes et al., 2010; Xu et al., 2017)                                      |
| 11   | Ulvan         | Polisakarida sulfat | <i>Ulva lactuca</i>                          | Sumber Nutrisi          | Biofuels                                                 | (Xu et al., 2017)                                                           |

Ulvan dari *Ulva fasciata* (Gambar 2) menghadirkan antioksidan kuat aktivitas menjadikan polisakarida ini kandidat yang sempurna untuk produksi novel, bioplastik yang berkelanjutan dan ramah lingkungan (Ramu *et al.* 2018). Senyawa ulvan juga berperan dalam bidang industri sebagai

biomaterial, biometana, biofuel, dan bioenergi. Senyawa ulvan dapat digunakan sebagai agen antimikroba untuk melawan infeksi bakteri, virus, dan jamur. Senyawa aktif ulvan juga telah terbukti memiliki aktivitas antivirus terhadap Semeliki Forest Virus (SFV).



Gambar 1. Potensi Aplikasi di Bidang Industri

*Ulva fasciata* secara signifikan dapat menghambat reproduksi virus influenza (A/Aichi (H3N2) (Farhan et al. 2022). Beberapa penelitian tentang potensi antibakteri ulvan, ulvan telah menunjukkan persentase penghambatan moderat terhadap *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., dan *Bordetella* sp., dan persen penghambatan yang lemah terhadap *Bacillus subtilis*, *Proteus* sp., *Salmonella* sp., dan *Bacillus cereus*.



Gambar 2. *Ulva fasciata* (Stirk et al. 2006)

Ekstrak kasar *Ulva rigida* (URE) (Gambar 3) juga memiliki aktivitas anti genotoksik dan antigenotoksisitas in vitro terhadap kerusakan DNA yang disebabkan oleh agen mutagenik MMC secara in vitro. Ulvam dapat digunakan sebagai bahan baku dalam produksi biogas dan biometana. Ulvan juga dapat difermentasi oleh mikroorganisme tertentu dalam proses anaerobik, menghasilkan

gas metana yang dapat digunakan sebagai sumber energi. Ulvan juga memiliki potensi sebagai bahan baku dalam produksi bioetanol. Dalam proses fermentasi, ulvan dapat diubah menjadi gula dan kemudian difermentasi oleh mikroorganisme, seperti ragi, menjadi etanol (Mhatre et al. 2019).



Gambar 3. *Ulva rigida*

Dalam beberapa studi, ulvan telah digunakan sebagai katalisator dalam reaksi transesterifikasi minyak nabati untuk menghasilkan biodiesel.(Kalavathy & Baskar 2019).

Aplikasi ulvan dalam bidang kesehatan, terkhusus mekanismenya dalam imunostimulan adalah stimulasi produksi sitokin, aktivasi sel-sel imun, peningkatan respon imun adaptif, dan antiinflamasi (Marian et al. 2020). Ulvan memiliki potensi dalam bidang biomaterial, misalnya dalam pembalut luka dan rekayasa jaringan, serta dalam aplikasi farmasi dan biomedis karena aktivitas antioksidan, aktivitas biologis, dan komposisi dan struktur yang khas. Bahan berbasis bio yang menggunakan polisakarida ulvan sebagai sumbernya seperti *hydrogel*, *films*, *nanofibers*, dan *3D porous scaffolds*. Ulvan dapat menunjukkan efek sitotoksik terhadap beberapa jenis sel kanker, termasuk sel kanker kolon, payudara, dan leukemia (Bhuyan et al. 2023).

Pemanfaatan aplikasi senyawa bioaktif dalam bidang farmasi dan industri telah memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pengembangan obat-obatan baru. Senyawa bioaktif menawarkan berbagai manfaat terapeutik dan memiliki potensi besar untuk

pengembangan obat baru di masa depan. Penggabungan penelitian lanjutan tentang senyawa bioaktif dengan pendekatan ilmiah dan teknologi farmasi yang inovatif akan membuka peluang baru dalam pengobatan penyakit dan perawatan kesehatan manusia.

### **Immunostimulant**

Ulvan adalah polisakarida alami yang dihasilkan oleh beberapa spesies alga hijau, termasuk *Ulva armoricana* (Gambar 4) (Berri et al, 2017), *Ulva* sp. (Margareta et al. 2020), *Ulva lactuca* (Gambar 5) ((Alves et al. 2013; Ivanova et al. 1994; Kalavathy & Baskar 2019; Lakshmi et al. 2020; Mhatre et al. 2019; R. Wang et al. 2013), *Ulva fasciata* ((Mendes et al. 2010; Ramu Ganesan et al. 2018a), dan *Ulva rigida* (Celikler et al. 2009).



Gambar 4. *Ulva armoricana*

Ulvan telah menarik perhatian dalam bidang kesehatan karena potensinya sebagai imunostimulan, yaitu zat yang dapat merangsang atau meningkatkan respons imun dalam tubuh. Mekanisme utama ulvan sebagai imunostimulan melibatkan interaksi dengan sel-sel sistem kekebalan tubuh, seperti sel-sel imun, seperti makrofag, limfosit, dan sel dendritik (Berri et al. 2017). Aplikasi ulvan dalam bidang kesehatan, terkhusus mekanismenya dalam imunostimulan adalah stimulasi produksi sitokin, aktivasi sel-sel imun, dan peningkatan respon imun adaptif.



Gambar 5. *Ulva lactuca*

Ulvan dapat merangsang produksi sitokin, yaitu molekul sinyal yang mempengaruhi aktivitas dan komunikasi sel-sel imun (Li et al. 2023). Sitokin-sitokin ini, seperti interleukin dan interferon, dapat meningkatkan respon imun, termasuk aktivasi dan proliferasi sel-sel imun (Habanjar et al. 2023). Ulvan dapat mengaktifkan sel-sel imun, seperti makrofag, yang berperan penting dalam mengenali dan memerangi patogen (Berri et al. 2017). Aktivasi makrofag meningkatkan kemampuan mereka dalam memfagositosis (menelan dan mencerna) patogen, serta merangsang produksi faktor-faktor imun lainnya (Daque dan Descoteaux 2014). Selain itu, ulvan juga mempengaruhi sistem imun adaptif, yang melibatkan limfosit, seperti sel T dan sel B. Ulvan dapat meningkatkan proliferasi dan aktivasi sel-sel T, serta meningkatkan produksi antibodi oleh sel B, yang dapat meningkatkan kemampuan tubuh dalam melawan infeksi.

Interaksi antara ulvan dengan sel imun memicu peristiwa seluler dan molekuler dan mengarah pada sistem kekebalan atau kontrol proses inflamasi (Vairappan et al. 2013). Studi terbaru menunjukkan bahwa ulvan mampu meningkatkan fagositosis dan fungsi makrofag lainnya, seperti sebagai produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan oksida nitrat (NO) dan sekresi sitokin pro-inflamasi seperti tumor faktor nekrosis (TNF $\alpha$ ), interleukin IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, dan interferon (IFN) (Na et al. 2010). Selain itu, ulvan telah terbukti



memiliki efek anti-inflamasi dikarenakan adanya garis sel makrofag yang diaktifkan oleh lipopolisakarida (LPS) dan menunjukkan penurunan yang signifikan pada LPS yang dipicu oleh sekresi sitokin pro-inflamasi, termasuk IL-1 $\beta$ , IL-6 dan TNF- $\alpha$ , dan produksi NO (Vo et al. 2012).

### **Chemical, Value-added biomaterials**

Ulván telah dianggap sebagai bahan yang menarik untuk makanan, aplikasi farmasi, pertanian, dan medis karena sifat fisikokimianya yang bervariasi dan aktivitas biologis penting (Lakshmi et al. 2020). Ulván memiliki struktur disakarida berulang dari asam uronat terkait dengan gula netral sulfat. Oleh karena itu, ulván merupakan kandidat potensial untuk aplikasi dalam ilmu biomaterial, misalnya dalam pembalut luka dan rekayasa jaringan, serta dalam aplikasi farmasi dan biomedis karena aktivitas antioksidan, aktivitas biologis, dan komposisi dan struktur yang khas (Kidgell et al 2019).

Bahan berbasis bio yang menggunakan polisakarida ulván sebagai sumbernya seperti *hydrogel*, *films*, *nanofibers*, dan *3D porous scaffolds* (Morelli et al. 2010). Hidrogel ulván berikatan silang secara enzimatik cocok digunakan sebagai kendaraan untuk sel-sel yang layak dalam penerapan sistem pengiriman sel injeksi (Morelli et al. 2015). Penggunaan biodegradable dan film aktif untuk kemasan telah mendapatkan perhatian yang intensif karena terhadap masalah lingkungan. Film yang menggunakan polimer seperti polisakarida ulván dari alam sumber terbarukan tidak beracun dan ramah lingkungan. Selain itu, mereka memiliki properti antioksidan yang sangat penting untuk kemasan makanan (Guidara et al. 2019). Film berbasis polisakarida ulván menunjukkan antioksidan yang kuat kegiatan, yang juga sangat penting untuk kemasan makanan (Ramu Ganesan et al. 2018).

Nano fiber dari ulván/PEO dapat memberikan sifat antitrombogenik dan dapat digunakan sebagai pelepasan obat dan media penyembuhan luka (Kikionis et al. 2015). Serat nano ulván/PCL dapat digunakan sebagai scaffolding rekayasa jaringan bahan karena lama biodegradasi periode PCL. Polisakarida sulfat yang mengandung ekstrak dari *Ulva rigida* telah terbukti melindungi sel HeLa dari stres oksidatif yang diinduksi hidrogen peroksida in vitro (Lakshmi et al. 2020). Selanjutnya, ulváns kaya akan residu rhamnosyl, dapat mempromosikan sel proliferasi dan biosintesis kolagen, dan adanya asam glukuronat memberikan pelembab sifat yang membantu untuk mencegah kerusakan kulit dari lingkungan kering (Alves et al. 2013).

Ulván sebagai biomaterial bernilai tambah digunakan sebagai bahan pengental dan stabilisator, bahan penyerap logam berat, bahan pengemas dan pereduksi, bahan film dan kertas (Khrunyk et al. 2020). Ulván memiliki sifat pengental yang kuat dan dapat digunakan sebagai bahan pengental dalam berbagai produk industri, seperti makanan, kosmetik, dan produk farmasi (Mishra et al. 2021). Mekanisme pengentalan ulván melibatkan pembentukan jaringan gel yang stabil, di mana molekul-molekul ulván saling berinteraksi membentuk struktur yang mengental (Lakshmi et al., 2020). Ulván memiliki kemampuan untuk menyerap logam berat dari lingkungan. Ini menjadikannya bahan yang menarik untuk digunakan dalam pemulihan logam berat dari limbah industri atau dalam pengobatan air limbah (Niklas et al. 2020). Mekanisme penyerapan logam berat oleh ulván melibatkan interaksi antara gugus fungsional ulván dengan ion-ion logam melalui ikatan kimia atau penyerapan fisik.

Ulván dapat digunakan sebagai bahan pengemas dalam berbagai produk makanan dan farmasi (Wang et al. 2023). Ulván juga memiliki aktivitas pereduksi,



yang berarti ia dapat mengurangi senyawa kimia tertentu, seperti senyawa oksidatif atau senyawa logam berat, yang dapat membantu dalam berbagai aplikasi industri, seperti pengawetan makanan atau pemulihan logam berat. Selain itu, ulvan dapat digunakan untuk membuat film dan kertas biodegradable (Guidara et al. 2020). Film ulvan dapat digunakan sebagai bahan kemasan yang ramah lingkungan, sedangkan kertas ulvan dapat digunakan dalam berbagai aplikasi, seperti pembungkus makanan atau bahan isolasi (Wang et al. 2023).

### ***Cytotoxicity, antitumoural activity***

Aktivitas sitotoksitas dan antitumor dari senyawa ulvan terdiri dari sitotoksitas terhadap sel kanker, modulasi sinyal seluler, aktivitas imunomodulator dan penghambatan angiogenesis. Beberapa penelitian in vitro menunjukkan bahwa ulvan dapat menunjukkan efek sitotoksik terhadap beberapa jenis sel kanker, termasuk sel kanker kolon, payudara, dan leukemia (Pradhan et al. 2023). Mekanisme terlibat dalam sitotoksitas ulvan melibatkan penghambatan proliferasi sel kanker, induksi apoptosis (kematian sel terprogram), dan penghambatan invasi dan migrasi sel kanker (Bhuyan et al., 2023)

Ulvan dapat mempengaruhi jalur sinyal seluler yang terlibat dalam pertumbuhan dan proliferasi sel kanker (Zhao et al. 2020). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ulvan dapat menghambat jalur sinyal mitogen-activated protein kinase (MAPK) dan jalur faktor pertumbuhan epidermal (EGF), yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi sel kanker (Shan et al. 2009). Ulvan memiliki aktivitas imunomodulator, yaitu kemampuannya untuk mempengaruhi respons imun tubuh terhadap kanker (Pradhan et al. 2023). Ulvan dapat merangsang sel-sel imun,

seperti sel NK (Natural Killer) dan sel T sitotoksik, yang berperan dalam membunuh sel kanker (Hu et al. 2019). Selain itu, ulvan juga dapat merangsang produksi sitokin anti-kanker, seperti interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) dan interleukin-2 (IL-2). Ulvan juga dapat menghambat proses angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru, penting dalam pertumbuhan tumor. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ulvan dapat menghambat pembentukan pembuluh darah baru dengan menghambat faktor-faktor angiogenesis, seperti vascular endothelial growth factor (VEGF) atau basic fibroblast growth factor (bFGF) (Alves et al. 2013).

### ***Antiviral activity***

Beberapa polisakarida yang diisolasi dari sumber alami memiliki aksi antitumor, antivirus, dan imunomodulator (Chakraborty et al. 2019). Mekanisme senyawa polisakarida termasuk ulvan dalam aktivitas antiviral terdiri dari inhibisi penyebaran virus, modulasi respons imun, penghambatan replikasi virus, dan penghambatan adsorpsi virus. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ulvan dapat menghambat penyebaran virus dengan mengganggu tahap replikasi dan perkembangan virus di dalam sel (Geetha dan Tuvikene 2021). Ulvan dapat menghambat penempelan dan masuknya virus ke dalam sel target dengan berinteraksi dengan permukaan virus atau reseptor sel inang (Bussy et al., 2022).

Ulvan juga dapat mempengaruhi respons imun tubuh terhadap infeksi virus (Wei et al. 2022). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ulvan dapat merangsang sistem kekebalan tubuh untuk meningkatkan produksi sitokin dan interferon, yang berperan penting dalam memerangi infeksi virus (Mertowska et al. 2023). Ulvan juga dapat merangsang aktivitas sel-sel imun, seperti sel NK (Natural Killer) dan sel makrofag, yang

bertanggung jawab dalam menghancurkan virus (Razizadeh et al. 2023). Selain itu, ulvan dapat menghambat replikasi virus dengan mengganggu proses replikasi dan transkripsi genetik virus di dalam sel (Wang et al. 2012). Hal ini dapat menghambat produksi partikel virus baru dan penyebaran infeksi. Ulvan dapat menghambat adsorpsi virus ke permukaan sel inang dengan berinteraksi dengan komponen permukaan virus atau reseptor sel inang. Hal ini mencegah virus untuk masuk dan menginfeksi sel target (Hans et al. 2021).

### **Antioxidants**

Ulvan memiliki aktivitas antioksidan yang menjadikannya kandidat potensial untuk terlibat dalam berbagai aplikasi, seperti aplikasi farmasi, pertanian, medis dan pembuatan biomaterial alternatif (Tziveleka et al. 2019). Ulvan dari *Ulva fasciata* menghadirkan antioksidan kuat aktivitas menjadikan polisakarida ini kandidat yang sempurna untuk produksi novel, bioplastik yang berkelanjutan dan ramah lingkungan (Ramu et al. 2018b). Aktivitas antioksidan dari senyawa ulvan terdiri dari perlindungan dari kerusakan oksidatif, peningkatan aktivitas enzim antioksidan, inhibisi peroksidasi lipid, penghambatan aktivitas enzim oksidatif, dan penyumbangan gugus fungsional antioksidan (Wang et al. 2013).

Ulvan berperan sebagai agen antioksidan dengan menetralkan radikal bebas yang dapat merusak sel dan DNA (Michalak et al. 2022). Ulvan dapat menyumbangkan elektron atau molekul hidrogen untuk menangkap radikal bebas, sehingga melindungi sel dari kerusakan oksidatif. Ulvan juga dapat meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen dalam tubuh, seperti superoksida dismutase (SOD), glutathione peroksidase (GPx), dan katalase. Enzim-enzim ini bekerja untuk menghilangkan spesies

oksigen reaktif dan melindungi sel dari stres oksidatif (Chaudhary et al. 2023). Ulvan juga dapat menghambat peroksidasi lipid, yaitu proses di mana radikal bebas merusak lemak dalam membran sel. Hal ini membantu menjaga integritas membran sel dan mencegah kerusakan seluler (Abd-Elatef et al. 2017). Ulvan menghambat aktivitas enzim oksidatif, seperti xanthine oksidase atau lipooxygenase, yang terlibat dalam produksi spesies oksigen reaktif (Mateus et al. 2015). Ulvan mengurangi produksi radikal bebas dalam tubuh dengan menghambat aktivitas enzim ini (Nagaraj et al. 2023). Ulvan mengandung gugus fungsional seperti gugus hidroksil dan gugus karboksilat, yang memiliki aktivitas antioksidan. Gugus-gugus ini dapat menetralkan radikal bebas dan memberikan perlindungan antioksidan (Wang et al. 2013).

### **Biomethane potential**

*U. lactuca* merupakan sumber karbohidrat yang kaya (55-60 %) tersusun dari berbagai jenis 231 gula monomer seperti rhamnose, glukosa, asam glukuronat, xilosa dan arabinosa yang 232 menjadikannya substrat potensial untuk produksi biometana (Mhatre et al. 2019). Aktivitas potensial biometana terdiri dari co-substrate dalam produksi biogas, peningkatan ketersediaan nutrisi, mekanisme degradasi dan mengatasi inhibisi (Nwokolo et al. 2020). Ulvan dapat digunakan sebagai ko-substrat dalam produksi biogas melalui proses fermentasi anaerobik (Manikandan dan Lens 2023). Fermentasi anaerobik adalah proses di mana mikroorganisme, seperti bakteri metanogenik, menguraikan bahan organik menjadi metana dan karbon dioksida (Vítězová et al. 2020). Penambahan ulvan ke dalam sistem fermentasi sebagai ko-substrat dapat meningkatkan produksi metana (Mhatre et al. 2019).

Ulván mengandung berbagai nutrisi yang diperlukan oleh mikroorganisme dalam sistem fermentasi (Manikandan dan Lens 2023). Komponen seperti nitrogen, fosfor, dan unsur jejak lainnya dalam ulvân dapat berperan sebagai nutrisi tambahan yang meningkatkan pertumbuhan dan aktivitas mikroorganisme metanogenik, sehingga meningkatkan produksi metana (Morais et al. 2020). Ulvân dapat diuraikan oleh mikroorganisme metanogenik dalam sistem fermentasi anaerobik. Enzim-enzim yang dihasilkan oleh mikroorganisme ini memecah ikatan kimia dalam ulvân menjadi senyawa yang lebih sederhana, yang kemudian dapat digunakan sebagai sumber karbon untuk produksi metana (Cheong et al. 2023). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ulvân dapat mengurangi efek inhibisi terhadap mikroorganisme metanogenik dalam sistem fermentasi anaerobik (Jung et al. 2016). Zat-zat dalam ulvân dapat mengikat senyawa-senyawa inhibitor, seperti asam lemak volatil dan amonia, sehingga mengurangi toksisitasnya terhadap mikroorganisme metanogenik (Mhatre et al. 2019).

#### ***Antilastogenicity; Antigenotoxicity***

Ekstrak kasar *Ulva rigida* (URE) memiliki aktivitas antigenotoksik dan antigenotoksisitas in vitro terhadap kerusakan DNA yang disebabkan oleh agen mutagenik MMC secara in vitro (Celikler et al. 2008). Ulvân memiliki potensi sebagai agen antilastogenik, yaitu mampu mencegah pembentukan lesi kanker pada sel. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ulvân dapat menghambat aktivitas enzim peroksidase, yang terlibat dalam aktivasi senyawa karsinogenik menjadi bentuk yang merusak DNA (Abd-Elatef et al. 2017). Ulvân dapat mengurangi potensi karsinogenik senyawa-senyawa tersebut dengan menghambat aktivitas enzim

peroksidase (Qi dan San, 2015). Ulvân juga menunjukkan potensi sebagai agen antigenotoksik, yaitu dapat melindungi DNA dari kerusakan genetik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ulvân dapat melindungi DNA dari kerusakan yang disebabkan oleh agen mutagenik dan karsinogenik, seperti sinar ultraviolet (UV), logam berat, atau senyawa kimia tertentu (Xu et al. 2023). Mekanisme yang mungkin terlibat meliputi penghambatan aktivitas enzim oksidatif, perbaikan kerusakan DNA, dan perlindungan struktur DNA (Celikler et al. 2008).

#### ***Anti-oxidative, Antigenotoxic effect, Anti-hyperglycemic***

Ulvân memiliki aktivitas antioksidan yang dapat membantu melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas. Ulvân dapat menetralkan radikal bebas dan menghambat reaksi berantai yang dapat merusak sel (Yang et al. 2021). Mekanisme yang mungkin terlibat dalam aktivitas antioksidan ulvân meliputi penangkapan radikal bebas, peningkatan aktivitas enzim antioksidan endogen, dan perlindungan membran sel dari oksidasi (Michalak et al. 2022). Ulvân juga memiliki potensi sebagai agen antigenotoksik, yang berarti dapat melindungi DNA dari kerusakan dan mutasi yang disebabkan oleh faktor genotoksik seperti radiasi atau zat kimia berbahaya (Rodrigues-Souza et al. 2022). Mekanisme antigenotoksik ulvân meliputi peningkatan kapasitas detoksifikasi sel, peningkatan aktivitas enzim antioksidan, dan perlindungan langsung terhadap kerusakan DNA. Ulvân juga dapat menghambat penyerapan glukosa dari saluran pencernaan atau meningkatkan sensitivitas sel insulin, yang membantu mengatur kadar gula darah. Mekanisme yang mungkin terlibat dalam efek antihiperlikemik ulvân meliputi peningkatan sekresi insulin, peningkatan aktivitas transport glukosa, dan modulasi

jalur sinyal yang terlibat dalam metabolisme glukosa (Celikler et al. 2009).

### **Biofuels**

Potensi senyawa ulvan yang dihasilkan oleh mikroalga *Ulva* dapat digunakan di bidang biogas, biometana, bioetanol dan biodiesel (Sharmila et al. 2023). Ulvan dapat digunakan sebagai bahan baku dalam produksi biogas dan biometana. Ulvan difermentasi oleh mikroorganisme tertentu dalam proses anaerobik, menghasilkan gas metana yang dapat digunakan sebagai sumber energi (Maneein et al. 2018). Mekanisme utama dalam produksi biogas dari ulvan melibatkan aktivitas mikroba yang memecah ulvan menjadi senyawa yang dapat difermentasi, kemudian menghasilkan metana (Kalavathy dan Baskar, 2019).

Ulvan juga memiliki potensi sebagai bahan baku dalam produksi bioetanol. Dalam proses fermentasi, ulvan dapat diubah menjadi gula dan kemudian difermentasi oleh mikroorganisme, seperti ragi, menjadi etanol (Offei et al. 2018). Mekanisme utama dalam produksi bioetanol dari ulvan melibatkan hidrolisis ulvan menjadi gula melalui perlakuan enzimatis atau kimia, kemudian difermentasi menjadi etanol oleh mikroorganisme (Mhatre et al. 2019). Beberapa penelitian awal telah mengeksplorasi potensi ulvan dalam produksi biodiesel. Dalam beberapa studi, ulvan telah digunakan sebagai katalisator dalam reaksi transesterifikasi minyak nabati untuk menghasilkan biodiesel (Miyuranga et al. 2023). Mekanisme yang terlibat dalam penggunaan ulvan sebagai katalisator biodiesel masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk dipahami secara rinci (Kalavathy dan Baskar, 2019).

### **c. Fungsi senyawa bioaktif dalam ekologi**

Ulvan merupakan komponen utama dalam dinding sel alga laut, seperti alga cokelat dan hijau (Li et al. 2023). Sebagai polisakarida yang dapat dicerna, ulvan menjadi sumber makanan bagi berbagai organisme laut, termasuk moluska, krustasea, dan ikan (Ponce et al. 2020). Konsumsi ulvan oleh organisme ini penting untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup mereka (Xu et al. 2017). Ulvan berperan sebagai pengikat nutrisi di lingkungan perairan. Senyawa ini memiliki sifat adsorpsi yang kuat terhadap ion logam dan nutrisi seperti fosfat (Cunha dan Grenha, 2016). Dalam ekologi laut, ulvan dapat mengikat nutrisi yang ada dalam perairan, membantu menjaga keseimbangan nutrisi di ekosistem dan mengurangi eutrofikasi (Chi et al. 2021). Ulvan juga memiliki peran dalam interaksi ekologis antara organisme. Beberapa organisme laut menggunakan ulvan sebagai feromon atau senyawa sinyal untuk berkomunikasi dengan anggota spesies yang sama atau spesies lain (Jaulneau et al. 2010). Hal ini dapat mempengaruhi perilaku, reproduksi, dan distribusi organisme di lingkungan (Dumas et al. 2010).

Ulvan berperan dalam pertahanan alga terhadap herbivora. Senyawa ini dapat membentuk lapisan pelindung pada permukaan alga yang berfungsi sebagai anti-fouling dan anti-mikroba (Coiai et al. 2021). Ulvan dapat menghambat penempelan organisme laut pada permukaan substrat dengan mengganggu proses adhesi atau penempelan mereka (Ibrahim et al. 2022). Ulvan dapat membentuk lapisan tipis yang menghalangi kontak langsung antara organisme laut dan substrat, sehingga mengurangi kemungkinan penempelan sedangkan sebagai anti-mikroba, ulvan memiliki aktivitas antimikroba yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri dan mikroorganisme lainnya yang berperan dalam pembentukan biofilm (Toskas et al.

2012). Biofilm adalah lapisan organisme mikroba yang menempel pada permukaan substrat dan menjadi dasar bagi pertumbuhan organisme laut lainnya (Sharma et al.2023). Ulvan membantu mencegah penempelan organisme laut pada permukaan substrat dengan menghambat pembentukan biofilm (Dahms dan Dobretsov, 2017).

### Kesimpulan

Ulvan adalah salah satu senyawa bioaktif yang dihasilkan oleh makroalga *Ulva* yang memiliki hal potensial dalam bidang farmasi dan industri. Senyawa ulvan dalam bidang farmasi berperan sebagai imunostimulan, antioksidan, antimikroba, antigenotoxic, antiviral, antitumor, dan antihiperlipidemia. Senyawa ulvan juga berperan dalam bidang industri sebagai biomaterial, biometana, biofuel, dan bioenergi. Pemanfaatan aplikasi senyawa bioaktif dalam bidang farmasi dan industri telah memberikan kontribusi yang signifikan terhadap pengembangan obat-obatan baru. Penggunaan ulvan dalam bidang industri dapat membantu mengurangi penggunaan bahan kimia sintetis dan membuka peluang untuk pengembangan produk yang lebih ramah lingkungan dan berkelanjutan. Fungsi senyawa bioaktif dalam ekologi yaitu sebagai sumber makanan, interaksi ekologi, pengikat nutrisi, dan pertahanan alga. Penggabungan penelitian lanjutan tentang senyawa bioaktif dengan pendekatan ilmiah dan teknologi farmasi yang inovatif akan membuka peluang baru dalam pengobatan penyakit dan perawatan kesehatan manusia, serta inovasi dalam industri berbasis biomaterial.

Manfaat kesehatan yang dihasilkan dari senyawa ulvan yang dilaporkan dalam penelitian sebelumnya, seperti sifat imunostimulan, antioksidan, antimikroba, antigenotoxic, antiviral, antitumor, dan antihiperlipidemia.

Kedepannya, penulis berharap bahwa lebih banyak penelitian tentang pengembangan senyawa ulfan dalam bidang industri dan teknik ekstraksi senyawa ulvan secara optimal akan dilakukan, karena dapat menjadi solusi untuk masalah keamanan pangan dan gizi di seluruh dunia. Selain itu, penelitian yang luas tentang isolat dan senyawa bioaktif dari *Ulva* sangat penting. Hal ini diperlukan untuk memahami bioaktivitas dan mekanisme kerjanya sambil menyoroti potensi komersialisasinya, terutama untuk penggunaan nutrasetikal, farmasi, dan industri.

### Daftar Pustaka

- Abd-Elatef, G. F., Ahmed, O. M., Abdel-Reheim, E. S., & Abdel-Hamid, A. Z. (2017). *Ulva lactuca* polysaccharides prevent Wistar rat breast carcinogenesis through the augmentation of apoptosis, enhancement of antioxidant defense system, and suppression of inflammation. *Breast cancer (Dove Medical Press)*, 9, 67–83. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S125165>
- Alves, A., Sousa, R. A., & Reis, R. L. (2013). In vitro cytotoxicity assessment of ulvan, a polysaccharide extracted from green algae. *Phytotherapy Research*, 27(8), 1143–1148. <https://doi.org/10.1002/ptr.4843>
- Arango, D. G., & Descoteaux, A. (2014). Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Frontiers in immunology*, 5, 491.
- Berri, M., Olivier, M., Holbert, S., Dupont, J., Demais, H., Le Goff, M., & Collen, P. N. (2017). Ulvan from *Ulva armoricana* (Chlorophyta) activates the PI3K/Akt signalling

- pathway via TLR4 to induce intestinal cytokine production. *Algal Research*, 28, 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2017.10.008>
- Bhuyan, P. P., Nayak, R., Patra, S., Abdulabbas, H. S., Jena, M., & Pradhan, B. (2023). Seaweed-Derived Sulfated Polysaccharides; The New Age Chemopreventives: A Comprehensive Review. In *Cancers*, 15 (3). <https://doi.org/10.3390/cancers15030715>
- Bussy, F., Rémy, S., Le Goff, M. *et al.* (2022). The sulphated polysaccharides extract ulvans from *Ulva armoricana* limits Marek's disease virus dissemination in vitro and promotes viral reactivation in lymphoid cells. *BMC Vet Res* 18,155. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03247-y>
- Celikler, S., Tas, S., Vatan, O., Ziyank-Ayvalik, S., Yildiz, G., & Bilaloglu, R. (2009). Anti-hyperglycemic and antigenotoxic potential of *Ulva rigida* ethanolic extract in the experimental diabetes mellitus. *Food and Chemical Toxicology*, 47(8), 1837–1840. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.04.039>
- Celikler, S., Yildiz, G., Vatan, O., & Bilaloglu, R. (2008). In vitro antigenotoxicity of *Ulva rigida* C. Agardh (Chlorophyceae) extract against induction of chromosome aberration, sister chromatid exchange and micronuclei by mutagenic agent MMC. *Biomedical and environmental sciences : BES*, 21(6), 492–498. [https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(09\)60008-8](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(09)60008-8)
- Chaudhary, P., Janmeda, P., Docea, A. O., Yeskaliyeva, B., Abdull Razis, A. F., Modu, B., Calina, D., & Sharifi-Rad, J. (2023). Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Frontiers in chemistry*, 11, 1158198. <https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1158198>
- Cheong, K. L., Zhang, Y., Li, Z., Li, T., Ou, Y., Shen, J., Zhong, S., & Tan, K. (2023). Role of Polysaccharides from Marine Seaweed as Feed Additives for Methane Mitigation in Ruminants: A Critical Review. *Polymers*, 15(15), 3153. <https://doi.org/10.3390/polym15153153>
- Chi, Y., Li, H., Fan, L., Du, C., Zhang, J., Guan, H., Wang, P., & Li, R. (2021). Metal-ion-binding properties of ulvan extracted from *Ulva clathrata* and structural characterization of its complexes. *Carbohydrate Polymers*, 272, 118508. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2021.118508>
- Chudasama, N. A., Sequeira, R. A., Moradiya, K., & Prasad, K. (2021). Seaweed polysaccharide based products and materials: An assessment on their production from a sustainability point of view. *Molecules*, 26(9). <https://doi.org/10.3390/molecules26092608>
- Coiai, S., Campanella, B., Paulert, R., Cicogna, F., Bramanti, E., Lazzeri, A., Pistelli, L., Coltelli, M. B. (2021). Rosmarinic Acid and Ulvan from Terrestrial and Marine Sources in

- Anti-Microbial Bionanosystems and Biomaterials. *Appl. Sci*, 11, 9249. <https://doi.org/10.3390/app11199249>
- Cunha, L., & Grenha, A. (2016). Sulfated Seaweed Polysaccharides as Multifunctional Materials in Drug Delivery Applications. *Marine drugs*, 14(3), 42. <https://doi.org/10.3390/md14030042>
- Dahms, H. U., & Dobretsov, S. (2017). Antifouling compounds from marine macroalgae. *Marine Drugs*, 15(9). <https://doi.org/10.3390/md15090265>
- Dumas, B., Jaulneau, V., Lafitte, C., Jacquet, C., Fournier, S., Salamagne, S., Briand, X., & Esquerré-Tugayé, M. T. (2010). Ulvan, a sulfated polysaccharide from green algae, activates plant immunity through the jasmonic acid signaling pathway. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. <https://doi.org/10.1155/2010/525291>
- Farhan, A. M., Hanifan, A. Z., Ismi, R., Al Fikriyani, Maulita, C. T., & Rieuwpassa, I. E. (2022). Potential extract of green algae (*Ulva lactuca*) as antimicrobial in mouthwash: literature review. *Makassar Dental Journal*, 11(3), 270–274. <https://doi.org/10.35856/mdj.v11i3.640>
- Geetha Bai, R., & Tuvikene, R. (2021). Potensi Sifat Antivirus dari Polisakarida Alga Laut yang Penting Secara Industri dan Signifikansinya dalam Memerangi Pandemi Virus di Masa Depan. *Virus*, 13 (9), 1817. <https://doi.org/10.3390/v13091817>
- Guidara, M., Yaich, H., Richel, A., Blecker, C., Boufi, S., Attia, H., & Garna, H. (2019). Effects of extraction procedures and plasticizer concentration on the optical, thermal, structural and antioxidant properties of novel ulvan films. *International Journal of Biological Macromolecules*, 135, 647–658. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2019.05.196>
- Habanjar, O., Bingula, R., Decombat, C., Diab-Assaf, M., Caldefie-Chezet, F., & Delort, L. (2023). Crosstalk of Inflammatory Cytokines within the Breast Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 1–40. <https://doi.org/10.3390/ijms24044002>
- Hans, N., Malik, A., & Naik, S. (2021). Antiviral activity of sulfated polysaccharides from marine algae and its application in combating COVID-19: Mini review. *Bioresource technology reports*, 13, 100623. <https://doi.org/10.1016/j.biteb.2020.100623>
- Jung, H., Kim, J., Lee, C. (2016). Continuous anaerobic co-digestion of *Ulva* biomass and cheese whey at varying substrate mixing ratios: Different responses in two reactors with different operating regimes. *Bioresource Technology*, 221, 366–374.
- Hu, W., Wang, G., Huang, D., Sui, M., & Xu, Y. (2019). Cancer Immunotherapy Based on Natural Killer Cells: Current Progress and New Opportunities. *Frontiers in immunology*, 10, 1205. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01205>
- Ibrahim, M. I. A., Amer, M. S., Ibrahim, H. A. H., & Zaghloul, E. H. (2022). Considerable Production of Ulvan from *Ulva lactuca* with Special



- Emphasis on Its Antimicrobial and Anti-fouling Properties. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 194(7), 3097–3118. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-03867>
- Chakraborty, I., Sen, I. K., Mondal, S., Rout, D., Bhanja, S. K., Maity, G. N., Maity, P. (2019). Bioactive polysaccharides from natural sources: A review on the antitumor and immunomodulating activities. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 22.
- Ivanova, V., Rouseva, R., Kolarova, M., Serkedjieva, J., Rachev, R., & Manolova, N. (1994). Isolation of a polysaccharide with antiviral effect from *ulva lactuca*. *Preparative Biochemistry*, 24(2), 83–97. <https://doi.org/10.1080/10826069408010084>
- Jaulneau, V., Lafitte, C., Jacquet, C., Fournier, S., Salamagne, S., Briand, X., Esquerré-Tugayé, M. T., & Dumas, B. (2010). Ulvan, a sulfated polysaccharide from green algae, activates plant immunity through the jasmonic acid signaling pathway. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 525291. <https://doi.org/10.1155/2010/525291>
- Kalavathy, G., & Baskar, G. (2019). Synergism of clay with zinc oxide as nanocatalyst for production of biodiesel from marine *Ulva lactuca*. *Bioresource Technology*, 281(February), 234–238. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.02.101>
- Khrunyk, Y., Lach, S., Petrenko, I., Ehrlich H. (2020). Progress in Modern Marine Biomaterials Research. *Marine Drugs*, 18(12), 589.
- Kidgell, J. T., Magnusson, M., de Nys, R., & Glasson, C. R. K. (2019). Ulvan: A systematic review of extraction, composition and function. *Algal Research*, 39, 101422. <https://doi.org/10.1016/J.ALGAL.2019.101422>
- Kikionis, S., Ioannou, E., Toskas, G., Roussis, V. (2015). Electrospun biocomposite nanofibers of ulvan/PCL and ulvan/PEO. *Journal of Applied Polymer Science*, 132.
- Lakshmi, D. S., Sankaranarayanan, S., Gajaria, T. K., Li, G., Kujawski, W., Kujawa, J., & Navia, R. (2020). A short review on the valorization of green seaweeds and ulvan: Feedstock for chemicals and biomaterials. *Biomolecules*, 10(7), 1–20. <https://doi.org/10.3390/biom10070991>
- Li, C., Tang, T., Du, Y. *et al.* (2023)Ulvan and *Ulva* oligosaccharides: a systematic review of structure, preparation, biological activities and applications. *Bioresour. Bioprocess.* 10, 66. <https://doi.org/10.1186/s40643-023-00690-z>
- Lomartire, S., & Gonçalves, A. M. M. (2022). An Overview of Potential Seaweed-Derived Bioactive Compounds for Pharmaceutical Applications. In *Marine Drugs*, 20(2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/md20020141>
- Lomartire, S., Marques, J. C., & Gonçalves, A. M. M. (2021). An overview to the health benefits of seaweeds consumption. In *Marine Drugs*, 19(6).. <https://doi.org/10.3390/md19060341>

- Maneein, S., Milledge, J. J., Nielsen, B. V., Harvey, P. J. (2018). A Review of Seaweed Pre-Treatment Methods for Enhanced Biofuel Production by Anaerobic Digestion or Fermentation. *Fermentation*, 4(4):100. <https://doi.org/10.3390/fermentation4040100>
- Manikandan, N. A., & Lens, P. N. L. (2023). Sustainable biorefining and bioprocessing of green seaweed (*Ulva* spp.) for the production of edible (ulvan) and non-edible (polyhydroxyalkanoate) biopolymeric films. *Microbial cell factories*, 22(1), 140. <https://doi.org/10.1186/s12934-023-02154-7>
- Margareta, W., Nagarajan, D., Chang, J. S., & Lee, D. J. (2020). Dark fermentative hydrogen production using macroalgae (*Ulva* sp.) as the renewable feedstock. *Applied Energy*, 262(January), 114574. <https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2020.114574>
- de Freitas, M. B., Stadnik, M. J., (2015). Ulvan-induced resistance in *Arabidopsis thaliana* against *Alternaria brassicicola* requires reactive oxygen species derived from NADPH oxidase. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 90, 49-56.
- Mendes, G. D. S., Soares, A. R., Martins, F. O., De Albuquerque, M. C. M., Costa, S. S., Yoneshigue-Valentin, Y., Gestinari, L. M. D. S., Santos, N., & Romanos, M. T. V. (2010). Antiviral activity of the green marine alga *Ulva fasciata* on the replication of human metapneumovirus. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 52(1), 3–10. <https://doi.org/10.1590/S0035-46742010000200002>
- Mertowska, P., Smolak, K., Mertowski, S., & Grywalska, E. (2023). Immunomodulatory Role of Interferons in Viral and Bacterial Infections. *International journal of molecular sciences*, 24(12), 10115. <https://doi.org/10.3390/ijms241210115>
- Mhatre, A., Gore, S., Mhatre, A., Trivedi, N., Sharma, M., Pandit, R., Anil, A., & Lali, A. (2019). Effect of multiple product extractions on bio-methane potential of marine macrophytic green alga *Ulva lactuca*. *Renewable Energy*, 132, 742–751. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2018.08.012>
- Michalak, I., Tiwari, R., Dhawan, M., Alagawany, M., Farag, M. R., Sharun, K., Emran, T. B., & Dhama, K. (2022). Antioxidant effects of seaweeds and their active compounds on animal health and production - a review. *The veterinary quarterly*, 42(1), 48–67. <https://doi.org/10.1080/01652176.2022.2061744>
- Miyuranga, K.A.V., Arachchige, U.S.P.R., Marso, T.M.M., Samarakoon, G. (2023). Biodiesel Production through the Transesterification of Waste Cooking Oil over Typical Heterogeneous Base or Acid Catalysts. *Catalysts*, 13, 546. <https://doi.org/10.3390/catal13030546>
- Mo'o, F. R. C., Wilar, G., Devkota, H. P., & Wathoni, N. (2020). Ulvan, a polysaccharide from Macroalga *Ulva* sp.: A review of chemistry, biological activities and potential for food and biomedical applications. In *Applied*

- Science*, 10(16).  
<https://doi.org/10.3390/app10165488>
- Morais, T., Inácio. A., Coutinho. T., Ministro. M., Cotas, J., Pereira, L., Bahcevandziev, K. (2020). Seaweed Potential in the Animal Feed: A Review. *Journal of Marine Science and Engineering*, 8(8), 559.  
<https://doi.org/10.3390/jmse8080559>
- Morelli, A., Betti, M., Puppi, D., Bartoli, C., Gazzarri, M., Federica, C. (2015). Enzymatically Crosslinked Ulvan Hydrogels as Injectable Systems for Cell Delivery. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 217.
- Morelli, A., Federica, C. (2010). Ulvan as a New Type of Biomaterial from Renewable Resources: Functionalization and Hydrogel Preparation. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 211, 821 – 832.
- Na, Y. S., Kim, W. J., Kim, S. M., Park, J. K., Lee, S. M., Kim, S. O., Synytsya, A., & Park, Y. Il. (2010). Purification, characterization and immunostimulating activity of water-soluble polysaccharide isolated from *Capsosiphon fulvescens*. *International Immunopharmacology*, 10(3), 364–370.  
<https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2009.12.011>
- Nagaraj, P. V. S., Ashok, S. J., Ravi, S. B., Temjensangba, I, Cathrine, S. M. (2023). Chapter 28 - Elucidation of the antioxidant potential of marine macroalgal biomolecules for healthcare applications: current status and future prospects. *Marine Antioxidants*, 365-377.
- Neha, M., Ena, G., Priyanka, S., Ranu, P. (2021) Chapter 22 - Application of microalgae metabolites in food and pharmaceutical industry. *Preparation of Phytopharmaceuticals for the Management of Disorders*, 391-408.
- Niklas, W., Sophie, S., Gunilla, T., Henrik, P., Ulrica, E. (2020). Ulvan dialdehyde-gelatin hydrogels for removal of heavy metals and methylene blue from aqueous solution. *Carbohydrate Polymers*, 249.
- Nwokolo, N., Mukumba, P., Obileke, K., Enebe M. (2020) Waste to Energy: A Focus on the Impact of Substrate Type in Biogas Production. *Processes*, 8(10), 1224.  
<https://doi.org/10.3390/pr8101224>
- Offei, F., Mensah, M., Thygesen, A., Kemausuor, F. (2018). Seaweed Bioethanol Production: A Process Selection Review on Hydrolysis and Fermentation. *Fermentation*, 4(4), 99.  
<https://doi.org/10.3390/fermentation4040099>
- Ponce, M., Zuasti, E., Anguís, V., Fernandez-diaz, C. (2020). Effects of the sulfated polysaccharide ulvan from *Ulva ohnoi* on the modulation of the immune response in Senegalese sole (*Solea senegalensis*). *Fish & Shellfish Immunology*, 100.
- Pradhan, B., Bhuyan, P. P., & Ki, J. S. (2023). Immunomodulatory, Antioxidant, Anticancer, and Pharmacokinetic Activity of Ulvan, a Seaweed-Derived Sulfated Polysaccharide: An Updated Comprehensive Review. *Marine drugs*, 21(5), 300.  
<https://doi.org/10.3390/md21050300>

- Qi, H., & Sun, Y. (2015). Antioxidant activity of high sulfate content derivative of ulvan in hyperlipidemic rats. *International journal of biological macromolecules*, 76.
- Ramu Ganesan, A., Shanmugam, M., & Bhat, R. (2018a). Producing novel edible films from semi refined carrageenan (SRC) and ulvan polysaccharides for potential food applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 112, 1164–1170.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.02.089>
- Ramu Ganesan, A., Shanmugam, M., & Bhat, R. (2018b). Producing novel edible films from semi refined carrageenan (SRC) and ulvan polysaccharides for potential food applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 112, 1164–1170.  
<https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2018.02.089>
- Razizadeh, M.H., Zafarani, A., Taghavi-Farahabadi, M. et al. (2023). Natural killer cells and their exosomes in viral infections and related therapeutic approaches: where are we?. *Cell Commun Signal*, 21, 26.  
<https://doi.org/10.1186/s12964-023-01266-2>
- Rodrigues-Souza, I., Pessatti, J., Silva, L., de Lima, B. D., Souza, I., Cestari, M & Silva de Assis, H., Rocha, H., Simas, F., Trindade, E., Leme, D. (2022). Protective potential of sulfated polysaccharides from tropical seaweeds against alkylating- and oxidizing-induced genotoxicity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 211.
- Shan, J. Z., Xuan, Y. Y., Zheng, S., Dong, Q., & Zhang, S. Z. (2009). Ursolic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of HT-29 colon cancer cells by inhibiting the EGFR/MAPK pathway. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 10(9), 668–674.  
<https://doi.org/10.1631/jzus.B0920149>
- Sharma, S., Mohler, J., Mahajan, S.D., Schwartz, S.A., Bruggemann, L., Aalinkeel, R. (2023). Microbial Biofilm: A Review on Formation, Infection, Antibiotic Resistance, Control Measures, and Innovative Treatment. *Microorganisms*, 11, 1614.  
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11061614>
- Sharmila, G. S., Kumar, M. D., Pugazhendhi, A., Bajhaiya, A. K., Gugulothu, P., & J, R. B. (2021). Biofuel production from Macroalgae: present scenario and future scope. *Bioengineered*, 12(2), 9216–9238.  
<https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1996019>
- Stirk W A, Reinecke D L, Staden J V. (2006). Seasonal variation in antifungal, antibacterial and acetylcholinesterase activity in seven South African seaweeds. *J Appl Phycol* (2007) 19:271–276.  
[DOI 10.1007/s10811-006-9134-7](https://doi.org/10.1007/s10811-006-9134-7)
- Tako, M., Tamanaha, M., Tamashiro, Y., & Uechi, S. (2015). Structure of Ulvan Isolated from the Edible Green Seaweed, *Ulva pertusa*. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 06(10), 645–655.  
<https://doi.org/10.4236/abb.2015.610068>

- Thiyagarasaiyar, K., Goh, B. H., Jeon, Y. J., & Yow, Y. Y. (2020). Algae metabolites in cosmeceutical: An overview of current applications and challenges. In *Marine Drugs*, 18(6).
- Toskas, G., Heinemann, S., Heinemann, C., Cherif, C., Hund, R., Roussis, V., Hanke, T. (2012). Ulvan and ulvan/chitosan polyelectrolyte nanofibrous membranes as a potential substrate material for the cultivation of osteoblasts. *Carbohydrate Polymers*, 89(997–1002)
- Tziveleka, L. A., Ioannou, E., & Roussis, V. (2019). Ulvan, a bioactive marine sulphated polysaccharide as a key constituent of hybrid biomaterials: A review. *Carbohydrate Polymers*, 218, 355–370. <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2019.04.074>
- Vairappan, C. S., Kamada, T., Lee, W. W., & Jeon, Y. J. (2013). Anti-inflammatory activity of halogenated secondary metabolites of *Laurencia snackeyi* (Weber-van Bosse) Masuda in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Journal of Applied Phycology*, 25(6), 1805–1813. <https://doi.org/10.1007/s10811-013-0023-6>
- Vítězová, M., Kohoutová, A., Vítěz, T., Hanišáková, N., Kushkevych, I. (2020). Methanogenic Microorganisms in Industrial Wastewater Anaerobic Treatment. *Processes*, 8(12), 1546. <https://doi.org/10.3390/pr8121546>
- Vo, T. S., Ngo, D. H., & Kim, S. K. (2012). Potential targets for anti-inflammatory and anti-allergic activities of marine algae: An overview. *Inflammation and Allergy - Drug Targets*, 11(2), 90–101. <https://doi.org/10.2174/187152812800392797>
- Wang, H., Cao, Z., Yao, L., Feng, T., Song, S., & Sun, M. (2023). Insights into the Edible and Biodegradable Ulvan-Based Films and Coatings for Food Packaging. *Foods*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/foods12081622>
- Wang, R., Paul, V. J., & Luesch, H. (2013). Seaweed extracts and unsaturated fatty acid constituents from the green alga *Ulva lactuca* as activators of the cytoprotective Nrf2-ARE pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, 57, 141–153. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.12.019>
- Wang, W., Wang, S. X., & Guan, H. S. (2012). The antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides: an overview. *Marine drugs*, 10(12), 2795–2816. <https://doi.org/10.3390/md10122795>
- Wei, Q., Fu, G., Wang, K., Yang, Q., Zhao, J., Wang, Y., Ji, K., & Song, S. (2022). Advances in Research on Antiviral Activities of Sulfated Polysaccharides from Seaweeds. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(5), 581. <https://doi.org/10.3390/ph15050581>
- Widyartini, D. S., Hidayah, H. A., & Insan, A. I. (2023). Diversity and distribution pattern of bioactive compound potential seaweed in Menganti Beach, Central Java, Indonesia. *Biodiversitas*, 24(2), 1125–1135. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d240252>



- Xu, J., Liao, W., Liu, Y., Guo, Y., Jiang, S., & Zhao, C. (2023). An overview on the nutritional and bioactive components of green seaweeds. *Food Production, Processing and Nutrition*, 5(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s43014-023-00132-5>
- Xu, S. Y., Huang, X., & Cheong, K. L. (2017). Recent advances in marine algae polysaccharides: Isolation, structure, and activities. *Marine Drugs*, 15(12), 1–16. <https://doi.org/10.3390/md15120388>
- Yang, Q., Jiang, Y., Fu, S., Shen, Z., Zong, W., Xia, Z., Zhan, Z., & Jiang, X. (2021). Protective Effects of *Ulva lactuca* Polysaccharide Extract on Oxidative Stress and Kidney Injury Induced by D-Galactose in Mice. *Marine drugs*, 19(10), 539. <https://doi.org/10.3390/md19100539>
- Zhao, C., Lin, G., Wu, D., et al. (2020) The algal polysaccharide ulvan suppresses growth of hepatoma cells. *Food Frontiers*, 1, 83–101. <https://doi.org/10.1002/fft2.13>