






Sea grapes extract improves blood glucose, total cholesterol, and PGC-1 $\alpha$ in rats fed on cholesterol- and fat-enriched diet	
 Peneliti	 Ringkasan Eksekutif
<p>Ketua : Mury Kuswari</p> <p>Anggota : -</p>	<p><b>Latar belakang:</b> Anggur laut atau <i>Caulerpa racemosa</i> memiliki banyak kandungan fitokimia terutama asam lemak tak jenuh yang bermanfaat bagi kesehatan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh ekstrak buah anggur laut terhadap kadar glukosa darah, kolesterol total, dan peroksisom proliferasi-aktivasi reseptor-gamma koaktivator (PGC)-1<math>\alpha</math> pada tikus Wistar jantan, yang diberikan per-oral (po) kolesterol- dan diet kaya lemak karbohidrat (CFED).</p> <p><b>Metode:</b> Penelitian ini menggunakan 40 ekor tikus jantan albino Wistar dengan berat antara 200 – 250 g. Hewan secara acak dibagi menjadi empat kelompok masing-masing sepuluh hewan. Kelompok A sebagai kontrol (menerima diet pelet kering standar). Tikus kelompok B diberi makan CFED selama 4 minggu. Kelompok C dan D diberi makan CFED dan diberi 150 dan 450 mg/kg ekstrak anggur laut (po), masing-masing.</p> <p><b>Hasil:</b> Tikus kelompok C menunjukkan penurunan glukosa darah dan peningkatan serum PGC-1<math>\alpha</math>, dibandingkan dengan kelompok D (<math>p &lt; 0,05</math>). Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok C dan D dalam penurunan kolesterol darah (ekstrak dosis tinggi tidak memiliki efek yang signifikan) (<math>p = 0,222</math>), dan kedua kelompok memiliki efek yang sama dalam menurunkan kolesterol total pada tikus.</p> <p><b>Kesimpulan:</b> Ekstrak anggur laut terbukti meningkatkan kadar glukosa darah, kolesterol total, dan PGC-1<math>\alpha</math> pada tikus yang diberi CFED.</p> <p>Kata Kunci : <i>Caulerpa racemosa</i> extract, blood glucose, total cholesterol, PGC-1<math>\alpha</math>, functional food</p> <div style="background-color: #4F81BD; color: white; padding: 5px; margin-top: 10px;">  <b>HKI dan Publikasi</b> </div> <p>Publikasi di <b>Jurnal Internasional Scopus Q1 F1000Research</b> dan HAKI No. <b>EC00202214133, 25 Februari 2022</b></p>
 <b>Latar Belakang</b>	 <b>Hasil dan Manfaat</b>

 <b>Latar Belakang</b>	 <b>Hasil dan Manfaat</b>
---	--

Spesies Oksigen Reaktif (Reactive Oxygen Species/ROS) adalah jumlah dari molekul reaktif dan radikal bebas yang berasal dari oksigen dalam molekul (i.e., superoksida, peroksida, hydrogen peroksida, radikal hidroksil dll.) (Sies & Jones, 2020). Radikal berbasis oksigen adalah produk sisa dari proses rantai transpor elektron yang terjadi dalam mitokondria sebagai bagian dari respirasi aerobik yang dilakukan oleh enzim oksidoreduktase dan oksidasi yang dikatalisasi oleh logam. Studi baru-baru ini menunjukkan bahwa ROS memiliki peranan dalam apoptosis sel yang berujung pada disfungsi organ (Pizzino et al., 2017).

*Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator (PGC)-1 $\alpha$*  adalah koaktivator transkripsi yang mengatur gen-gen yang terkait dengan metabolisme energi. PGC-1 $\alpha$  adalah pengatur utama dari biogenesis mitokondria (Liang & Ward, 2006). PGC-1 $\alpha$  merangsang biogenesis mitokondria dan memicu pembentukan ulang jaringan otot menjadi jaringan yang berkomporsi tipe serat sehingga bersifat lebih oksidatif secara metabolik dan kurang bersifat glikolitik, dan juga memiliki peranan dalam pengaturan metabolisme karbohidrat dan lemak (Puigserver & Spiegelman, 2003; S. Yang et al., 2020).

Kemampuan dari pertahanan sel terhadap ROS dapat dikaitkan dengan penuaan dan berkontribusi terhadap kondisi stres oksidatif. Hal ini dapat mengganggu aktivitas enzim, terutama melalui reaksi oksidatif reversible pada kelompok fungsional thiol yang terletak pada rantai samping dari struktur enzim (Birben et al., 2012). Hal ini dapat berujung pada perubahan integritas, perubahan struktur, dan disfungsi enzim (Freitas et al., 2016). Sebagai hasilnya, resistensi insulin meningkat dan dapat berujung pada diabetes mellitus tipe 2 (Facchini et al., 2001; Meigs et al., 2003). Selain itu, efek dari penuaan terhadap perubahan massa hati dapat meningkatkan kadar kolesterol LDL (Low-Density Lipoprotein) darah, karena kematian sel hepatosit akibat stres oksidatif (Anantharaju et al., 2002; Miller, 1984). Sehingga, kontrol kadar ROS yang efektif bersifat esensial. Populasi lansia cenderung memiliki prevalensi penyakit kronis yang tinggi, sehingga terdapat permintaan yang tinggi untuk makanan peningkat kesehatan (Park, 2013). Konsumsi dan produksi dari makanan tinggi antioksidan sebagai pangan fungsional pada akhir-akhir ini cenderung populer karena kapabilitasnya untuk mengurangi ROS, selain juga memiliki dampak terhadap penyakit kronis dan penyakit yang muncul akibat penuaan (Park, 2013; Park et al., 2004). Meski begitu, terdapat beberapa tantangan yang terkait dengan pemanfaatan pangan

Penelitian ini menunjukkan bahwa suplementasi ekstrak anggur laut mampu menurunkan kadar glukosa darah dan total kolesterol darah secara signifikan pada tikus yang diberikan CFED. Meski begitu, jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, tikus yang diberikan CFED dan perlakuan ekstrak anggur laut memiliki kadar kolesterol darah yang lebih rendah dan kadar glukosa darah yang lebih rendah.

Hasil dari penelitian ini mengindikasikan bahwa anggur laut memiliki kapabilitas untuk menurunkan kadar glukosa darah (Tabel 2). Hasil ini serupa dengan penelitian Aroyehun et al. (2020), yang menunjukkan bahwa anggur laut memiliki aktivitas antidiabetic. Analisis plasma darah yang dilakukan pada penelitian ini juga mengindikasikan bahwa kelompok yang menerima perlakuan ekstrak anggur laut mengalami penurunan signifikan ( $p < 0.05$ ) pada kadar glukosa darah mereka dibandingkan dengan kelompok diabetik yang tidak diberikan perlakuan ekstrak anggur laut (Aroyehun et al. 2020). Kelompok yang diberikan perlakuan ekstrak anggur laut menunjukkan efikasi yang serupa pada penurunan glukosa darah dengan Metformin (Aroyehun et al. 2020), sehingga, anggur laut mungkin memiliki efek hipoglikemik. Kondisi hiperglikemik, yang berlawanan dengan hipoglikemik dapat menginduksi stres oksidatif yang dapat bersifat detrimental terhadap jaringan yang sensitif terhadap insulin seperti pada hati, yang dapat merusak organ tersebut (Bugianesi 2005; Manna 2010; Palsamy 2010).

Kadar PGC-1 $\alpha$  pada tikus berkurang secara signifikan setelah diberikan diet CFED bila dibandingkan dengan kelompok kontrol (Tabel 4). Meski begitu, kadar PGC-1 $\alpha$  meningkat secara signifikan pada tikus yang diberikan ekstrak anggur laut, bahkan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini mengindikasikan bahwa PGC-1 $\alpha$ , yang merupakan komponen dasar dari biogenesis mitokondria, meningkat aktivitasnya oleh ekstrak anggur laut. Diduga bahwa kandungan flavonoid serta fenol pada ekstrak anggur laut yang mungkin berperan dalam hal ini. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa suplementasi flavonoid meningkatkan performa aktivitas ketahanan melalui peningkatan ekspresi dari PGC-1 $\alpha$  sebagai "penguasa aturan" dari biogenesis dan angiogenesis otot rangka (Khani et al. 2017). Selain itu, penelitian lain juga menunjukkan bahwa komponen antioksidan dapat meningkatkan regulasi dari gen target PGC-1 $\alpha$ , yang tidak hanya berperan dalam mencegah kerusakan oksidatif, namun juga dapat menurunkan kadar ROS mitokondria, memastikan integritas mitokondria selama diferensiasi sel (Beldelli et al. 2014), dan juga mencegah efek sitotoksik dari akumulasi ROS (St-Pierre et al. 2006).

fungsi. Sebagai contoh, pangan fungsional spesifik dibutuhkan untuk dikonsumsi dalam konsentrasi yang tinggi untuk dapat bersifat aktif secara biologis, sehingga dibutuhkan informasi nilai gizi terkait dosis harian dari komponen bioaktif yang terdapat pada pangan fungsional untuk setiap takaran saji (Kang et al., 2011). Penelitian pendahuluan dibutuhkan untuk menentukan komponen bioaktif mana yang paling menguntungkan, serta untuk mengukur hubungan komponen bioaktif yang terkandung dalam pangan fungsional dengan aktivitas kuantitatif.

Anggur laut (*Caulerpa racemose*) atau lawi-lawi (terminologi lokal Indonesia) adalah spesies alga hijau yang dapat dimakan. Rumpun laut ini berasal dari famili Caulerpaceae yang tumbuh di lautan sekitar Sulawesi (Pakki et al., 2020). Anggur laut dipanen secara intensif karena pangan ini merupakan sumber zat gizi makro dan mikro yang penting, terutama di Asia Timur dan Tenggara (bahkan dikembangkan untuk kebutuhan komersial dan dikonsumsi di Filipina, Indonesia, dan Vietnam) sebagai bagian dari pola makan tradisional (Chen et al., 2019). Beberapa studi telah menunjukkan bahwa anggur laut mengandung beberapa komponen bioaktif, seperti protein, polisakarida, polifenol, flavonoid, dan antioksidan (P. Yang et al., 2015; Yep et al., 2019; Taslim & Fahrul, 2021). Selain itu, anggur laut juga memiliki kadar antioksidan yang tinggi, sehingga anggur laut memiliki potensi yang tinggi untuk menjadi pangan fungsional atau nutrasetikal (Tanna et al., 2020; Yep et al., 2019; Nurkolis et al., 2021). Ekstrak dari anggur laut dapat menurunkan kadar glukosa darah, aspartate aminotransferase (AST), dan alanine aminotransferase (ALT). Selain itu, anggur laut memiliki aktivitas hepatoprotektif pada tikus yang mengalami diabetes (Qudus B Aroyehun et al., 2020). Meninjau ulasan di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek dari ekstrak anggur laut terhadap kadar glukosa darah, kadar kolesterol total darah, dan PGC-1- $\alpha$  pada tikus jantan Wistar yang diberi diet tinggi lemak dan tinggi kolesterol (CFED/Cholesterol- and Fat- Enriched Diet).



**Metode**

**Pengumpulan dan Persiapan Tanaman Sebagai Bahan Dasar**

Anggur laut (*Caulerpa racemose*) segar dikumpulkan dari bagian dangkal (kedalaman 10 meter dari permukaan air laut) laut Mantehage, Sulawesi Utara, Indonesia. Identifikasi tumbuhan dan autentikasi dikonfirmasi oleh Departemen Farmakologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan, Universitas Sam Ratulangi, Indonesia. Spesimen-spesimen diambil untuk referensi fitur. Anggur laut kemudian dicuci bersih menggunakan air bersih, kemudian dikeringkan pada suhu ruangan dan oven bersuhu 40° Celsius, kemudian dibuat menjadi serbuk menggunakan mesin penggiling.

**Persiapan dan Pembuatan Ekstrak**

Serbuk anggur laut kering (1 kilogram) direndam dalam etanol 96% selama 72 jam dengan setiap tahap ekstraksi yang ditriplikasi, yang menghasilkan 34% ekstrak kasar. Ekstrak kasar kemudian disaring dengan kertas saring Whatman 41. Filtrat total kemudian dipadatkan konsentrasinya dan dievaporasi pada oven bersuhu 40°Celsius untuk membentuk ekstrak padat tebal. Ekstrak kemudian disimpan di kulkas bersuhu 10°C sampai digunakan untuk penelitian ini

**Penanganan Hewan dan Persetujuan Etik**

Semua tikus eksperimen dikandangkan dengan akses bebas terstandar untuk makanan dan air secara ad libitum. Penelitian ini dilakukan dalam Laboratorium Farmokologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia. Empat puluh tikus albino Wistar (*Rattus norvegicus*) (usia 4-5 minggu) dengan berat 200-250 gram diperoleh dari Peternakan Hewan Laboratorium Makassar, Indonesia, kemudian dikirim ke tempat penelitian. Tikus kemudian dikelompokkan dan dikandangkan berdasarkan kondisi standar laboratorium (suhu 27.2°Celsius) dan siklus terang/gelap (12/12 jam). Dilakukan aklimatisasi pada tikus-tikus penelitian terhadap kondisi laboratorium selama sepuluh hari sebelum eksperimen dilakukan. Protokol penelitian (penggunaan hewan eksperimen) merujuk pada Deklarasi Helsinki. *The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)* telah menyetujui aplikasi dari protokol kesehatan etis secara daring (<http://sim-epk.keppkn.kemkes.go.id>) RSUP Prof. Dr. RD. Kandou, Manado dengan No. 086/EC/KEPK-KANDOU/VI/2021. Selain itu, semua prosedur eksperimen dilakukan berdasarkan *Institutional Animal Care and Usage Committee* (panduan ARRIVE) (Nurkolis et al., 2021).

**1. Waktu dan Tempat**

Penelitian *in vivo* ini dilakukan di laborator farmakologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sam Ratulangi.

**2. Prosedur Penelitian**

**Produksi CFED**



Diet tinggi karbohidrat dan lemak (Carbohydrates- and fat-enriched diets/CFED) adalah makanan tikus standar yang mengandung 1% asam kolat, 2% bubuk kolesterol murni, 20% lemak (berasal dari hewan/minyak babi), dan 2% minyak jagung. Komponen tambahan kemudian ditambahkan secara halus pada CFED standar dan dihomogenisasi menjadi adonan dengan penambahan akuades sebanyak 1000 mL. Pelet kecil kemudian dipotong lalu dikeringkan pada suhu ruang dalam kondisi steril. CFED kemudian disiapkan setiap minggunya dan disimpan dalam suhu 4° Celsius hingga dipakai, untuk mengurangi oksidasi. CFED tersusun atas karbohidrat (43.57%), protein kasar (12.38%), serat kasar (4.73%), lemak kasar (3.17%), kolesterol (2%), asam kolat (1%), lemak hewani (20%), minyak jagung (2%), abu total (4.3%), dan air (6.85%). Dibandingkan dengan diet normal (pellet kering standar) yang mengandung 58.1% karbohidrat, 16.51% protein kasar, dan 0% lemak hewani, semua komponene seperti minyak jagung, kolesterol, dan asam folat tidak diubah secara signifikan. Produksi CFED dilakukan sebagaimana yang telah dideskripsikan oleh Harb et al., (2018).

**Skema administrasi Ekstrak Anggur Laut**

Tikus albino Wistar disebarakan secara acak pada empat kelompok yang berisi 10 hewan. Kelompok A berfungsi sebagai kontrol (menerima diet pelet kering standar). Tikus pada kelompok B diberikan CFED selama 4 minggu. Tikus pada kelompok C dan D diberikan CFED serta ekstrak anggur laut sebanyak 150 atau 450 mg/kg berat badan, secara berurutan, selama 4 minggu. CFED dan ekstrak dari anggur laut diberikan melalui jalur oral.

**Pengumpulan Sampel**

Selama eksperimen, seluruh upaya dilakukan untuk mengurangi rasa sakit dan tingkat stres hewan laboratorium. Untuk tujuan ini, setelah perlakuan pemberian ekstrak, tikus kemudian dipuasakan semalaman dan diberikan bius anestesi ketamin. 2.5 mL sampel darah dikumpulkan dari ekor dan dijaga disimpan dalam tabung kering dan bersih tanpa penambahan antikoagulan (*Tiger-top tubes*), sehingga memungkinkan untuk terjadinya penggumpalan pada suhu ruang. Sampel kemudian disentrifusi selama 20 menit pada kecepatan 3000 rpm (rotasi per menit). Kemudian serum dikumpulkan untuk menganalisis kadar glukosa darah, total kolesterol darah, dan PGC-1 $\alpha$ .

<p><b>Pengamatan/ Pengumpulan Data</b> <b>Analisis Biomedis Sampel Darah</b></p> <p>Kadar Glukosa dan total kolesterold darah diuji menggunakan COBAS Integra<sup>®</sup> 400 plus analyzer (Roche) (Nurkolis, 2021). Sampel dibilas menggunakan Phosphate Buffered Saline (PBS, pH 7.4) 1% hingga cairan terlihat transparan. Sampel kemudian disentrifusi pada 3000 rpm selama 20 menit untuk menghasilkan pelet dan supernatan. Supernatan kemudian diambil untuk pemeriksaan PGC-1<math>\alpha</math> (Nurkolis 2021). Sampel kemudian dibilas dengan <i>Phosphate Buffered Saline</i> (PBS, pH 7.4) 1% hingga cairan menjadi jernih. Sampel kemudian disentrifusi pada 3000 rpm selama 20 menit untuk mendapatkan pelet dan supernatant. Supernatan kemudian diambil untuk mengukur PGC-1<math>\alpha</math> (Nurkolis 2021). Konsentrasi PGC-1<math>\alpha</math> kemudian diukur menggunakan ELISA Kit PGC-1<math>\alpha</math> untuk tikus (Sunlong Biotech Co., Ltd, #MBS288117)</p> <p><b>3. Analisa Data</b></p> <p>Data dianalisis secara statistic dengan uji MANOVA/Multivariat ANOVA. Uji Levene digunakan untuk menentukan uji post-hoc mana yang harus dilakukan. Jika hasil uji Levene menghasilkan <i>p-value</i>&lt;0.05, Uji Games-Howell dilakukan karena varian setara tidak diasumsikan, dan sebaliknya dilakukan uji Bonferroni karena varian setara diasumsikan. Semua uji statistik dilakukan menggunakan SPSS 26.0 versi Microsoft Windows</p>	
<p> <b>Skema LITABMAS</b></p>	<p> <b>Ucapan terimakasih</b></p>

**DAFTAR PUSTAKA**

Hayyan M, Hashim MA, Al-Nashef IM (March 2016). "Superoxide Ion: Generation and Chemical Implications". *Chemical Reviews*. 116 (5): 3029–85.

Turrens JF (October 2003). "Mitochondrial formation of reactive oxygen species". *The Journal of Physiology*. 552 (Pt 2): 335–44. doi:10.1113/jphysiol.2003.049478. PMC 2343396. PMID 14561818.

Devasagayam TP, Tilak JC, Bloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD (October 2004). "Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects". *The Journal of the Association of Physicians of India*. 52: 794–804. PMID 15909857.

Herb M, Gluschko A, Schramm M (September 2021). "Reactive Oxygen Species: Not Omnipresent but Important in Many Locations". *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 9 (716406): 716406. doi:10.3389/fcell.2021.716406. PMC 8452931. PMID 34557488.

Edreva, Aglika (2 April 2005). "Generation and scavenging of reactive oxygen species in chloroplasts: a submolecular approach". *Agriculture, Ecosystems & Environment*. 106 (2): 119–133. doi:10.1016/j.agee.2004.10.022. ISSN 0167-8809.

Sosa Torres ME, Saucedo-Vázquez JP, Kroneck PM (2015). "Chapter 1, Section 3 The dark side of dioxygen". In Kroneck PM, Torres ME (eds.). *Sustaining Life on Planet Earth: Metalloenzymes Mastering Dioxygen and*

- Other Chewy Gases. Metal Ions in Life Sciences. Vol. 15. Springer. pp. 1–12. doi:10.1007/978-3-319-12415-5\_1. PMID 25707464.*
- Mittler R (January 2017). "ROS Are Good". *Trends in Plant Science*. 22 (1): 11–19. doi:10.1016/j.tplants.2016.08.002. PMID 27666517
- Walker, Rosemary and Rodgers, Jill (2006) *Type 2 Diabetes – Your Questions Answered*. Dorling Kindersley. ISBN 1-74033-550-3.
- Wasserman DH (January 2009). "Four grams of glucose". *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. 296 (1): E11–21. doi:10.1152/ajpendo.90563.2008. PMC 2636990. PMID 18840763.
- Durrington, P (August 2003). "Dyslipidaemia". *The Lancet*. 362 (9385): 717–31.
- Behrman, E. J.; Gopalan, Venkat (2005-12-01). "Cholesterol and Plants". *Journal of Chemical Education*. 82 (12): 1791.
- Biggerstaff KD, Wooten JS (December 2004). "Understanding lipoproteins as transporters of cholesterol and other lipids". *Adv Physiol Educ*. 28 (1–4): 105–06.
- Carmena R, Duriez P, Fruchart JC (June 2004). "Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis". *Circulation*. 109 (23 Suppl 1): III2–7
- Kontush A, Chapman MJ (March 2006). "Antiatherogenic small, dense HDL – guardian angel of the arterial wall?". *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 3 (3): 144–53.
- de Souza, RJ; Mente, A; Maroleanu, A; Cozma, AI; Ha, V; Kishibe, T; Uleryk, E; Budylowski, P; Schönemann, H; Beyene, J; Anand, SS (11 August 2015). "Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies". *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 351: h3978.
- Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM (June 2011). "Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia". *J Clin Lipidol*. 5 (3 Suppl): S38–45.
- Esterbauer H, Oberkofler H, Krempler F, Patsch W (Feb 2000). "Human peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 (PPARGC1) gene: cDNA sequence, genomic organization, chromosomal localization, and tissue expression". *Genomics*. 62 (1): 98–102.
- Pollard KS, Salama SR, Lambert N, Lambot MA, Coppens S, Pedersen JS, Katzman S, King B, Onodera C, Siepel A, Kern AD, Dehay C, Igel H, Ares M, Vanderhaeghen P, Haussler D (September 2006). "An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans" (PDF). *Nature*. 443 (7108): 167–72.
- Valero T (2014). "Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches". *Curr. Pharm. Des*. 20 (35): 5507–9.
- Sanchis-Gomar F, García-Giménez JL, Gómez-Cabrera MC, Pallardó FV (2014). "Mitochondrial biogenesis in health and disease. Molecular and therapeutic approaches". *Curr. Pharm. Des*. 20 (35): 5619–5633.
- Dorn GW, Vega RB, Kelly DP (2015). "Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart". *Genes Dev*. 29 (19): 1981–91.
- Klein MA, Denu JM (2020). "Biological and catalytic functions of sirtuin 6 as targets for small-molecule modulators". *Journal of Biological Chemistry*. 295 (32): 11021–11041.
- Lin J, Wu H, Tarr PT, Zhang CY, Wu Z, Boss O, Michael LF, Puigserver P, Isotani E, Olson EN, Lowell BB, Bassel-Duby R, Spiegelman BM (2002). "Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres". *Nature*. 418 (6899): 797–801
- Pilegaard H, Saltin B, Neufer PD (February 2003). "Exercise induces transient transcriptional activation of the PGC-1alpha gene in human skeletal muscle". *J. Physiol*. 546 (Pt 3): 851–8.
- Vainshtein A, Tryon LD, Pauly M, Hood DA (2015). "Role of PGC-1α during acute exercise-induced autophagy and mitophagy in skeletal muscle". *American Journal of Physiology*. 308 (9): C710-719.
- Wu J, Ruas JL, Estall JL, Rasbach KA, Choi JH, Ye L, Boström P, Tyra HM, Crawford RW, Campbell KP, Rutkowski DT, Kaufman RJ, Spiegelman BM (2011). "The unfolded protein response mediates adaptation to exercise in skeletal muscle through a PGC-1α/ATF6α complex". *Cell Metabolism*. 13 (2): 160–169.
- Ji LL, Yeo D (2019). "Mitochondrial dysregulation and muscle disuse atrophy". *F1000Research*. 8: 1621.
- Liang, H., & Ward, W. F. (2006). PGC-1α: A key regulator of energy metabolism. In *American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education* (Vol. 30, Issue 4, pp. 145–151). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/advan.00052.2006>
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. In *Clinical Interventions in Aging* (Vol. 13, pp. 757–772). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>

- Pakki, E., Tayeb, R., Usmar, U., Ridwan, I., & Muslimin, L. (2020). Effect of orally administered combination of *Caulerpa racemosa* and *Eleutherine americana* (Aubl) Merr extracts on phagocytic activity of macrophage. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 15(4), 401–409. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.293518>
- Park, S. (2013). The effects of high concentrations of vitamin C on cancer cells. In *Nutrients* (Vol. 5, Issue 9, pp. 3496–3505). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu5093496>
- Park, S., Han, S. S., Park, C. H., Hahm, E. R., Lee, S. J., Park, H. K., Lee, S. H., Kim, W. S., Jung, C. W., Park, K., Riordan, H. D., Kimler, B. F., Kim, K., & Lee, J. H. (2004). L-Ascorbic acid induces apoptosis in acute myeloid leukemia cells via hydrogen peroxide-mediated mechanisms. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 36(11), 2180–2195. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.04.005>
- Puigserver, P., & Spiegelman, B. M. (2003). Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ): Transcriptional coactivator and metabolic regulator. In *Endocrine Reviews* (Vol. 24, Issue 1, pp. 78–90). <https://doi.org/10.1210/er.2002-0012>
- Qudus B Aroyehun, A., Abdul Razak, S., Palaniveloo, K., Nagappan, T., Suraiza Nabila Rahmah, N., Wee Jin, G., Chellappan, D. K., Chellian, J., & Kunnath, A. P. (2020). Bioprospecting Cultivated Tropical Green Algae, *Caulerpa racemosa* (Forsskal) J. Agardh: A Perspective on Nutritional Properties, Antioxidative Capacity and Anti-Diabetic Potential. *Foods*, 9(9), 1313. <https://doi.org/10.3390/foods9091313>
- Tanna, B., Yadav, S., & Mishra, A. (2020). Anti-proliferative and ROS-inhibitory activities reveal the anticancer potential of *Caulerpa* species. *Molecular Biology Reports*, 47(10), 7403–7411. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05795-8>
- Yang, P., Liu, D. Q., Liang, T. J., Li, J., Zhang, H. Y., Liu, A. H., Guo, Y. W., & Mao, S. C. (2015). Bioactive constituents from the green alga *Caulerpa racemosa*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 23(1), 38–45. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.11.031>
- Yang, S., Loro, E., Wada, S., Kim, B., Tseng, W. J., Li, K., Khurana, T. S., & Arany, Z. (2020). Functional effects of muscle PGC-1 $\alpha$  in aged animals. *Skeletal Muscle*, 10(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13395-020-00231-8>
- Yap, W. F., Tay, V., Tan, S. H., Yow, Y. Y., & Chew, J. (2019). Decoding antioxidant and antibacterial potentials of Malaysian green seaweeds: *Caulerpa racemosa* and *caulerpa lentillifera*. *Antibiotics*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030152>
- Zhang, Y. J., Gan, R. Y., Li, S., Zhou, Y., Li, A. N., Xu, D. P., Li, H. Bin, & Kitts, D. D. (2015). Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. In *Molecules* (Vol. 20, Issue 12, pp. 21138–21156). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules201219753>
- Bugianesi, E.; McCullough, A.J.; Marchesini, G. Insulin resistance: A metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005, 42, 987–1000.
- Manna, P.; Das, J.; Ghosh, J.; Sil, P.C. Contribution of type 1 diabetes to rat liver dysfunction and cellular damage via activation of NOS, PARP, I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B, MAPKs, and mitochondria-dependent pathways: Prophylactic role of arjunolic acid. *Free Radic. Biol. Med.* 2010, 48, 1465–1484.
- Palsamy, P.; Sivakumar, S.; Subramanian, S. Resveratrol attenuates hyperglycemia-mediated oxidative stress, proinflammatory cytokines and protects hepatocytes ultrastructure in streptozotocin–nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *Chem. Biol. Interact.* 2010, 186, 200–210.
- Clandinin, M.T., Cook, S.L., Konard, S.D. and French, M.A., 2000. The effect of palmitic acid on lipoprotein cholesterol levels. *International journal of food sciences and nutrition*, 51(sup1), pp.s61-s71.
- Khani, M., Motamedi, P., Dehkoda, M.R., Nikukheslat, S.D. and Karimi, P., 2017. Effect of thyme extract supplementation on lipid peroxidation, antioxidant capacity, PGC-1 $\alpha$  content and endurance exercise performance in rats. *Journal of the international society of sports nutrition*, 14(1), pp.1-8.