

REVIEW: POTENSI QUERCETIN NANOENKAPSULASI CHITOSAN-ALGINAT SEBAGAI KARDIOPROTEKTOR MELALUI MODULASI Nrf-2

I Gede Bayu Somanrata^{1*}, Ameilia¹, Sriwidodo²

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

²Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

gedebayusoma@gmail.com

diserahkan 25/04/2023, diterima 31/05/2023

ABSTRAK

Quercetin telah dilaporkan dapat berperan sebagai modulator *Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2 (Nrf2-2)* untuk mengaktivasi antioksidan endogen. Sayangnya, quercetin memiliki stabilitas dan bioavailabilitas buruk. Nanoenkapsulasi digunakan untuk meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas bahan aktif. Penyalut yang dapat digunakan diantaranya kombinasi chitosan-alginate. Untuk mengetahui potensi quercetin dengan nanoenkapsulasi chitosan-alginate sebagai modulator Nrf2 untuk kandidat terapi penyakit kardiovaskular perlu dilakukan kajian lebih mendalam. Data dikumpulkan dari artikel ilmiah dengan rentang publikasi 2013-2023 pada *Google Scholar*, *PubMed*, dan *Science Direct*. Kemudian dianalisis dengan teknik deskriptif kualitatif secara deduktif. Quercetin terenkapsulasi dalam skala nano dengan chitosan-alginate dapat meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas quercetin yang lebih baik tanpa sitotoksitas. Aktivasi Nrf2 secara nyata dapat memperbaiki dan menurunkan keparahan hipertensi, hipertrofi jantung, serta cedera iskemia dan reperfusi. Aktivasi Nrf2 memiliki peran penting untuk penghambatan kerusakan jantung, regulator inflamasi sistemik, dan proteksi endothelial. Maka dapat disimpulkan bahwa quercetin nanoenkapsulasi chitosan-alginate berpotensi sebagai kardioprotektor dengan modalitas antioksidan yang lebih stabil.

Kata Kunci: Quercetin, Nanoenkapsulasi, Chitosan-Alginate, Kardioprotektor.

ABSTRACT

Quercetin has been reported to act as a Nuclear factor-erythroid-2 related factor (Nrf-2) modulator to activate endogenous antioxidants. Unfortunately, quercetin has poor stability and bioavailability. Nanoencapsulation is used to increase the stability and bioavailability of active ingredients. Coatings that can be used include a combination of chitosan-alginate. To find out the potential of quercetin with chitosan-alginate nanoencapsulation as an Nrf2 modulator for cardiovascular disease therapy candidates, a more in-depth study is needed. Data was collected from scientific articles with publication ranges of 2013-2023 on Google Scholar, PubMed, and Science Direct. Then analyzed with deductive qualitative descriptive techniques. Quercetin encapsulated in nanoscale with chitosan-alginate can improve the stability and better bioavailability of quercetin without cytotoxicity. Nrf2 activation can significantly improve and reduce the severity of hypertension, cardiac hypertrophy, ischemia, and reperfusion injury. Nrf2 activation has an important role in the inhibition of cardiac damage, systemic inflammation regulator, and endothelial protection. So it can be concluded that quercetin nanoencapsulated chitosan-alginate has the potential as a cardioprotector with a more stable antioxidant modality.

Keywords: Quercetin, Nanoencapsulation, Chitosan-Alginate, Cardioprotector.

PENDAHULUAN

World Health Organization (2016) mencatat sampai saat ini penyakit kardiovaskular masih menjadi ancaman global (*global threat*) yang berperan sebagai penyebab kematian nomor satu di dunia dengan setidaknya menyebabkan 31% (lebih dari 17,9 juta orang) kematian secara global (WHO, 2020). Salah satu strategi terapi yang ideal untuk menekan severitas penyakit kardiovaskular adalah dengan menggunakan kardioprotektor. Pilihan kardioprotektor ideal dalam penanganan penyakit kardiovaskular adalah dengan menggunakan antioksidan (Khan et al., 2021).

Mekanisme antioksidan sebagai kardioprotektor dengan meredam *reactive oxygen species* (ROS). ROS dapat menyebabkan hipertrofi pada sel otot polos dan dinding arteri, kerusakan sel kardiomyosit, apoptosis dan kerusakan miokard. Hal ini dapat terjadi dan dikaitkan dengan peningkatan denyut jantung (aritmia) serta kenaikan tekanan darah sistolik (Santosa et al., 2020).

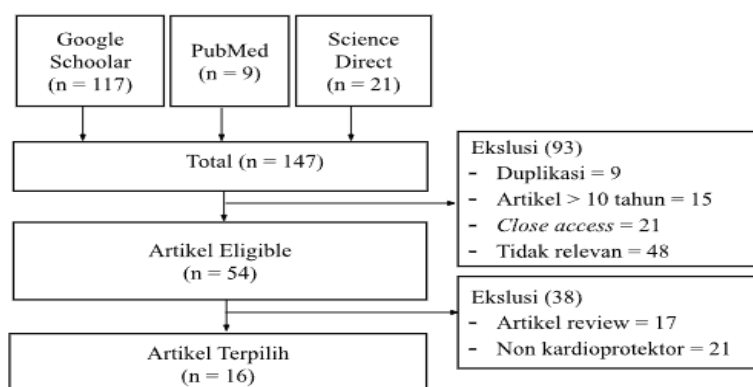
Senyawa antioksidan potensial yang telah banyak dikaji efek farmakologisnya hingga ke tahap molekuler yaitu quersetin. Senyawa ini memiliki peran aktif dalam memodulasi ekspresi *protein nuclear factor erythroid 2–related factor 2* (Nrf2) yang merupakan faktor transkripsi penting dengan meregulasi ekspresi protein sitoprotektif

berupa enzim antioksidan endogen untuk menjaga homeostasis redoks sel yang berkaitan dengan stres oksidatif (Perdhana et al., 2019).

Namun quersetin memiliki sifat mudah rusak karena sensitifitasnya yang tinggi terhadap cahaya, suhu, pH, dan oksigen, kelarutan dalam air yang buruk (hidrofobik) waktu paruhnya singkat, dan bioavailabilitasnya rendah jika diberikan secara oral sehingga perlu dilakukan upaya untuk meningkatkan kestabilannya (Nurlaela., 2020). Salah satu upaya ideal yang dapat dilakukan yaitu dengan cara dibuat nanoenkapsulasi. Penyalut chitosan dan natrium alginate dapat digunakan sebagai nanoenkapsulasi karena kedua polimer tidak toksik, biokompatibel, *biodegradable*, dan tidak beracun sehingga aman untuk dikonsumsi (Sandi., 2018). Upaya nanoenkapsulasi quersetin dengan chitosan-alginat dapat menjadi solusi ideal untuk meningkatkan stabilitas dan mengoptimalkan aktivitas kardioprotektifnya.

METODE

Pencarian data dilakukan dengan menggunakan *search engine Google Scholar, PubMed, ScienceDirect*. Kata kunci yang dituliskan adalah *Quercetin Nanoencapsulation, Chitosan-Alginate, Quercetin and Cardiovascular Disease, Quercetin and Chitosan-alginate, Quercetin nanoencapsulation as cardioprotector, Quercetin and Nrf2, Nrf2 and Cardioprotector*.



Gambar 1. Skema Seleksi Literatur

Kriteria inklusi meliputi publikasi artikel dari 2013-2023, berbahasa Indonesia atau Inggris. Kriteria eksklusi meliputi *close access*, tidak *full text*, dan artikel *review*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Terkumpul sejumlah 147 artikel yang diperoleh dari Google Scholar (117), *PubMed* (9), dan *Sciencedirect* (21). Dari hasil skrining terpilih artikel *eligible* sebanyak 54 artikel, namun 17 diantaranya berupa artikel *review*, dan 21 artikel yang membahas non kardioprotektor. Setelah dilakukan telaah relevansi diperoleh 16 artikel terpilih untuk menjawab topik yang diteliti.

Formulasi Nanoenkapsulasi Quercetin dengan Gelasi Ionik menggunakan Chitosan-Alginate sebagai Enkapsulat

Chitosan dan natrium alginate banyak digunakan untuk proses enkapsulasi berbagai jenis senyawa bioaktif (Choiri et al., 2016). Nanoenkapsulasi dengan menggunakan penyalut chitosan dan natrium alginate termasuk kedalam metode gelasi ionik. Pada metode ini penggabungan penyalut chitosan dan natrium alginate akan membentuk ikatan silang karena adanya ion yang berbeda muatan. Alginate yang bermuatan negatif

yang berasal dari gugus karboksil akan berikatan dengan gugus amino yang bermuatan positif pada chitosan. Keuntungan metode ini adalah aplikasi metode yang mudah sederhana, tidak membutuhkan pelarut organik dalam jumlah yang banyak, memiliki sifat biokompatibilitas yang baik, serta biaya yang dibutuhkan relatif murah (Sandi et al., 2018).

Nanoformulasi quercetin dengan enkapsulat chitosan-alginate dapat secara efektif meningkatkan stabilitas zat inti dari perlakuan panas, cahaya, serta dapat meningkatkan umur simpan antioksidan yang lebih lama pada suhu ruang, serta meningkatkan profil bioavailabilitasnya. Penggunaan penyalut chitosan-alginate dapat menghasilkan nanoenkapsulat yang sferis, ukuran partikel pada rentang nano, serta efisiensi enkapsulasi yang besar (Ferdiansyah et al., 2017; Nalini et al., 2019).

Formulasi penggunaan enkapsulat untuk membuat nanoenkapsulasi pada quercetin dapat dilakukan dengan menggunakan sistem nanoenkapsulasi *single biopolymer nanoparticles*, maupun *complexed biopolymer nanoparticles*. Perbandingan terbaik penggunaan natrium alginat 0,5-3 % dengan kitosan 1% dapat menghasilkan

Tabel 1. Nanoenkapsulasi dengan Enkapsulat Chitosan-Alginate

Bahan Aktif	Enkapsulat	Bioaktivitas/Pengujian	Referensi
Quercetin	Chitosan	Antioksidan <i>In Vitro</i>	(Tavemeh et al., 2020)
Quercetin	Chitosan	Karakteristik dan Stabilitas <i>In Vivo</i>	(Assadpour & Mahdi, 2019)
Quercetin	Alginate	Antuoksidan <i>In Vitro</i>	(Mirpoor et al., 2017)
Quercetin	Chitosan-Alginate	Antidiabetes <i>In Vivo</i>	(Mukhopadhyay et al., 2018)
Quercetin	Chitosan-Alginate	Karakteristik dan Stabilitas <i>In Vitro</i>	(Nalini et al., 2019)
Quercetin	Chitosan-Alginate	Stabilitas <i>In Vitro</i>	(Aluani et al., 2017)
Quercetin	Chitosan-Alginate	Antioksidan <i>In Vitro</i>	(Kailaku, 2014)
Quercetin	Chitosan-Alginate-CaCl ₂	Stabilitas <i>In Vitro</i>	(Suryani et al., 2016)

Tabel 2. Kardioproteksi Quersetin melalui Mekanisme yang Berikatan dengan Modulasi Nrf2

Aktivitas	Model/Subjek Penelitian	Mekanisme	Ref.
Proteksi cedera reperfusi iskemia	Studi <i>ex vivo</i> dan <i>in vitro</i> terhadap isolat jantung tikus H9C2 dari jaringan jantung embrionik tikus yang mengalami <i>ischemia/reperfusion</i>	Penghambatan stres oksidatif dan apoptosis yang diinduksi stres retikulum endoplasma melalui jalur PI3K/AKT. Meningkatkan ekspresi HO-1 dan pengikatan Nrf2 pada <i>antioxidant response element</i>	(Shu et al., 2019)
Kardioproteksi pada Cedera Hipoksia-Reoksigenasi	Sel myoblast H9C2 ventrikel tikus neonates	Terjadi penurunan ekspresi <i>reactive oxygen species</i> (ROS) akibat kemungkinan stimulasi ekspresi Nrf2 dan antioksidan endogen superoksida dismutase dan glutathione, mempertahankan <i>oxygen consumption rate</i> (OCR) dan membran potensial ($\Delta\Psi_m$) yang mempertahankan fungsi mitokondria	(Lozano et al., 2019)
Proteksi endothelial	Individu dengan penyakit kardiovaskular	Proteksi endothelial dengan meningkatkan bioavailabilitas nitric oxide, stimulasi endothelial nitric oxide synthase dan Nrf2	(Bhavnani et al., 2018)
Anti-kardioraksik	Tikus jantan wistar diinduksi doxorubicin 1.25 mg/kg/48 jam intra peritoneal selama 2 minggu	Aktivasi Nrf2, antioksidan endogen, meningkatkan ekspresi PPAR γ -mRNA, menurunkan kadar sitokin proinflamasi TNF-, IL-1B, dan caspase-3.	(Soliman et al., 2023)
Anti-kardiomiopati	Tikus jantan wistar diinduksi doxorubicin 2 mg/kg intra peritoneal setiap hari selama 4 minggu	Meningkatkan ekspresi mRNA Nrf2 dan mengurangi abnormalitas histologis, mencegah perubahan kadar elektrolit dan aktivitas ATPase, mencegah kenaikan tekanan darah dan disfungsi ventrikular kiri, mengurangi <i>Creatinin Kinase Myocard Band</i> (CK-MB), dan <i>Lactat Dehydrogenase</i> (LDCH).	(Sharma et al., 2020)
Anti-remodeling dan anti-fibrotik pasca infark miokard	Tikus jantan wistar pasca infark miokard	Stimulasi Nrf2, superoksida dismutase, dan glutathione, <i>bone morpho- genetic protein 7</i> (BMP7), reduksi angiotensin II, NF- $\kappa\beta$, dan TGF- β 1	(Albadrani et al., 2021)

efisiensi enkapsulasi sebesar 58,94% hingga 82,51% dengan ukuran partikel pada rentang 68,06 nm hingga 295,40 nm. Selain dari itu penggunaan CaCl₂ sebagai *crosslinker* pada konsentrasi CaCl₂ 0,15 M dapat menghasilkan nanoenkapsulat dengan bentuk bulat yang stabil.

Quersetin sebagai Kardioprotektor dengan modulasi Nrf2

Quersetin merupakan senyawa bioaktif golongan polifenol flavonoid. Quersetin memiliki potensi antioksidan yang empat kali lebih tinggi dibandingkan dengan analog vitamin E Trolox

(Lee et al., 2015). Quersetin mengaktivasi Nrf2 (*Nuclear factor erythroid 2-related*) untuk berinteraksi dengan ARE (*Antioxidant Respons Element*) yang berdampak pada peningkatan kadar antioksidan endogen (Mansuri et al., 2014). Aktivasi Nrf2 oleh quersetin diyakini dapat melalui beberapa situs pensinyalan sel seperti jalur protein kinase (PKC, PI3K/Akt, GSK-3 β , JNK) dan jalur epigenetik (mikroRNA-144, mikroRNA-28, mikroRNA-200, dan metilasi promoter) (Canning et al., 2015).

Pemberian dosis 10 dan 25 uM selama 4 jam mampu meningkatkan translokasi Nrf2 ke

dalam nukleus secara bermakna, sementara dosis 50 μ M justru menurunkannya. Pada pemberian kuersetin selama 18 jam, peningkatan translokasi Nrf2 ke dalam nukleus terjadi pada pemberian kuersetin dosis 5-10 μ M. Pemberian quercetin skala nano dengan penyalut chitosan-alginate (mengandung quercetin setara dengan 0,18 mg/kg) mampu mengaktivasi Nrf2 secara efektif yang menunjukkan status viabilitas sel yang baik (tidak menimbulkan sitotoksitas), meningkatkan *glutathione sulph hydri*l (GSH).

Berdasarkan beberapa studi di atas, diketahui bahwa Nrf2 dapat berperan sebagai kardioprotektor dengan mekanisme proteksi cedera reperfusi iskemia, proteksi cedera hipoksia reoksigenasi, proteksi endothelial, anti-kardiotoksik, anti-kardiomiopati, anti-remodeling dan anti fibrotik pasca infark miokard. Modulasi Nrf2 dapat bersifat vasoprotektif kardioprotektif pada hipertensi (Silva-palacios et al., 2016). Pemberian aktivator Nrf2, seperti resveratrol, mengurangi stres oksidatif dan mengurangi keparahan dan perkembangan hipertensi (Javkhedkar et al., 2015). Defisiensi Nrf2 menyebabkan hipertrofi jantung ventrikel kiri, disfungsi diastolik ventrikel kiri, dan gangguan homeostasis Ca^{2+} (Erkens et al., 2015). Nrf2 telah diidentifikasi sebagai target terapeutik yang menjanjikan melawan hipertrofi jantung dan gagal jantung yang dimediasi AngII (Hybertson et al, 2011). Nrf2 berpotensi menjadi molekul kunci dalam mempertahankan fungsi ventrikel kanan dalam upaya membatasi kerusakannya (MacRichie et al, 2016).

Cedera iskemia dan reperfusi (I/R) merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas setelah operasi jantung dan infark miokard. Cedera I/R sangatterkaitdengandisfungsi mitokondria dan peningkatan stres oksidatif. Stres oksidatif yang diinduksi I/R mempengaruhi jalur

pensinyalan yang berkontribusi pada apoptosis, stres retikulum endoplasma, migrasi sel yang berubah dan proliferasi (Barančik et al., 2016). Jalur Nrf2/ARE mempengaruhi kelangsungan hidup sel melalui berbagai mediator, termasuk protein apoptosis seperti Bcl-2 dan Bax dan enzim fase II seperti HO-1, protein stres yang dianggap sensitif (Das et al., 2012). Nrf2 merupakan faktor penting dalam mengontrol ekspresi konstitutif dan terinduksi dari spektrum luas antioksidan dan enzim fase II dalam sel jantung dan bertanggung jawab untuk melindungi sel-sel ini dari stres oksidatif. Hal ini didukung oleh temuan bahwa Nrf2 terlibat dalam perlindungan fibroblas jantung dan kardiomyosit terhadap stres oksidatif dengan meningkatkan jalur detoksifikasi dan potensi antioksidan (Barančik et al., 2016). Studi ini juga membuktikan bahwa Nrf2 mungkin juga terlibat dalam perlindungan kardioproteksi yang ditawarkan oleh prekondisi iskemik (IP). Stimulasi Nrf2 selama proteksi jantung ini dihubungkan dengan aktivasi jalur PI3K/Akt kinase yang terbukti berperan dalam mekanisme peningkatan toleransi miokard terhadap cedera I/R dan pengurangan stres oksidatif (Griecsova et al., 2015).

Mekanisme perlindungan fungsi kardiovaskuler oleh Nrf2 juga ditunjukkan melalui proteksi sel endothelial oleh Nrf2 dimediasi dengan penghambatan sitokin proinflamasi via penekanan pensinyalan p38-VCAM-1. Nrf2 berperan langsung dengan menargetkan jalur pensinyalan MAP kinase pada 2 level, yaitu dengan mengurangi pensinyalan MKK3/6 top38 dan dengan meningkatkan aktivitas MKP-1, molekul anti-inflamasi yang menonaktifkan sp38 dengan defosforilasi (Zakkar et al., 2009). Aktivasi jalur Nrf2 secara signifikan meningkatkan viabilitas kardiomyosit, mengurangi pembentukan ROS dan meningkatkan enzim antioksidan. Nrf2

melindungi status oksidatif miosit jantung dengan meningkatkan aktivitas antioksidan jantung, seperti GSH, SOD, dan CAT. Protein kinase seperti ERK, GSK3 β , MAPK, dan PI3K/AKT dapat memediasi fosforilasi Nrf2 yang meningkatkan stabilitas Nrf2, sehingga mendorong aktivitas translokasi dan transaktivasi Nrf2 (Huang et al., 2022).

Mekanisme aktivasi dan stimulasi antioksidan endogen oleh Nrf2 memperantarai fungsi Nrf2 dalam memberi proteksi pada kardiomiopati dan anti-remodeling jantung. Penghambatan sitokin proinflamasi TNF-, IL-1B, dan caspase-3 masih menjadi target potensial dalam perlindungan sel jantung dari cedera (Liu et al., 2019). Ekspresi mRNA Nrf2 memberi perlindungan aktif pada keadaan anti-remodeling jantung. Amplifikasi Nrf2 memberi perlindungan pada sel jantung, dan mengurangi abnormalitas histologis, mencegah perubahan kadar elektrolit dan aktivitas ATPase, mencegah kenaikan tekanan darah dan disfungsi ventricular kiri, mengurangi *Creatinin Kinase Myocard Band* (CK-MB), dan *Lactat Dehydrogenase* (LDCH) (Yang et al., 2018).

SIMPULAN

Dari uraian pembahasan diatas, dapat disimpulkan bahwa aktivasi Nrf2 memiliki peran penting untuk penghambatan kerusakan jantung, quersetin dengan sistem hantaran nanoenkapsulasi menggunakan chitosan-alginat sebagai enkapsulat sangat berpotensi untuk digunakan sebagai kardioprotektor melalui modulasi Nrf2 yang dapat menjadi kandidat kuat terapi pada penyakit kardiovaskular dengan memperbaiki dan menurunkan keparahan hipertrofi jantung, cedera iskemia/reperfusi, dan keadaan hipertensi.

DAFTAR PUSTAKA

- Albadrani, G.M., BinMowyna, M.N., Bin-Jumah, M.N., El-Akabawy, G., Aldera, H., Al-Farga, A.M. 2021. Quercetin Prevents Myocardial Infarction Adverse Remodeling in Rats by Attenuating TGF-B1/Smad3 Signaling: Different Mechanisms of Action. *Saudi J Biol Sci.* Vol. 28(5):2772–82. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.02.007>.
- Aluani D, Tzankova V, Kondeva-Burdina M, Yordanov Y, Nikolova E, Odzhakov F, et al. 2017. Evaluation of Biocompatibility and Antioxidant Efficiency of Chitosan-Alginate Nanoparticles Loaded With Quercetin. *Int J Biol Macromol.* 2017;103:771–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.05.062>
- Assadpour, E., Mahdi, J. S. 2018. A Systematic Review On Nanoencapsulation Of Food Bioactive Ingredients And Nutraceuticals By Various Nanocarriers. *Crit Rev Food Sci Nutr.* Vol. 59(19):3129–51. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1484687>.
- Canning, P., Sorrell, F.J, Bullock, A.N. 2015. Structural Basis of Keap1 Interactions with Nrf2. *Free Radic Biol Med.* Vol. 88(Part B):101–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.034>.
- Barančík, M., Grešová, L., Barteková, M., dan Dovinová, I. 2016. Nrf2 as a Key Player of Redox Regulation in Cardiovascular Diseases. *Physiol Res.* Vol. 65:S1–10
- Bhavnani, B.R., Cecutti, A., Gerulath, A., Woolever, A.C., dan Berco, M. 2018. Comparison of The Antioxidant Effects Of Equine Estrogens, Red Wine Components, Vitamin E, and Probucol on Low-Density Lipoprotein Oxidation in Postmenopausal Women. *Menopause.* Vol. 25(11):1214–23.
- Choiri, Martien, Dono, N.D, Zuprizal, Z. 2016. Biosintesis dan Karakterisasi Nanoenkapsulasi Ekstrak Buah Mengkudu

- (*Morinda citrifolia*) dengan kitosan-Sodium Tripolifosfat Sebagai Kandidat Antioksidan Alami. In: Prosiding Simposium Nasional, *Penelitian dan Pengembangan Tropik*. p. 22–8.
- Das, A., Bhavani, G., Voss, O.H., Doseff, A.I., Villamena, F.A. 2012. Inhibition of ROS-Induced Apoptosis in Endothelial Cells By Nitron Spin Traps Via Induction of Phase II Enzymes and Suppression of Mitochondria-Dependent Pro-Apoptotic Signaling. *Biochem Pharmacol.* Vol. 84(4):486-
- Erkens, R., Kramer, C.M, Lückstädt, W, Panknin, C., Krause, L., Weidenbach M, et al. 2015. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Nrf2 Knock Out Mice is Associated With Cardiac Hypertrophy, Decreased Expression Of SERCA2a, And Preserved Endothelial Function. *Free Radic Biol Med* Vol. 89:906–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.10.409>.
- Ferdiansyah, F., Heriyanto, H., Wijaya, C.H, Limantara L. 2017. Pengaruh Metode Nanoenkapsulasi terhadap Stabilitas Pigmen Karotenoid dan Umur Simpan Minyak dari Buah Merah (*Pandanus conoideus* L). *Agritech*. Vol.37(4):369.
- Griecsová, L., Farkašová, V., Gáblöský, I., Khandelwal, V.K.M., Bernátová, I., Tatarková, Z., et al. 2015. Effect of Maturation on The Resistance of Rat Hearts Against Ischemia. Study of Potential Molecular Mechanisms of Rats Hearts Against Ischemia. Study of Potential Molecular Mechanisms. *Physiol Res*. Vol. 64:S685–96.
- Huang, Z., Wu, M, Zeng, L., Wang D. 2022. The Beneficial Role of Nrf2 in The Endothelial Dysfunction of Atherosclerosis. *Cardiol Res Pract.*
- Hybertson, B.M., Gao, B., Bose, S.K., dan McCord, J.M. 2011. Oxidative Stress In Health And Disease: The Therapeutic Potential Of Nrf2 Activation. *Mol Aspects Med.* Vol. 32(4–6):234–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.006>.
- Javkhedkar, A.A., Quiroz, Y., Rodriguez-Iturbe, B., Vaziri, N.D., Lokhandwala, M.F., dan Banday, A.A. 2015. Resveratrol Restored Nrf2 Function, Reduced Renal Inflammation, And Mitigated Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. Vol. 308(10):R840–6.
- Kailaku, S.I, Mulyawanti, I., dan Alamsyah, A.N. 2014. Formulation of Nanoencapsulated Catechin with Chitosan as Encapsulation Material. *Procedia Chem* Vol. 9:235–241
- Lee, Y.J., Lee, D.M., dan Lee, S.H. Nrf2. 2015. Expression and Apoptosis In Quercetin-Treated Malignant Mesothelioma Cells. *Mol Cells*. Vol. 38(5):416–25.
- Liu, C., Wu, Q.Q., Cai, Z.L., Xie, S.Y., Duan, M.X., Xie, Q.W. 2019. Zingerone Attenuates Aortic Banding-Induced Cardiac Remodelling Via Activating The Enos/Nrf2 Pathway. *J Cell Mol Med*. Vol. 23(9):6466–78.
- Khan J, Deb PK, Priya S, Medina KD, Devi R, Walode SG, et al. 2021. Cardioprotective Potential with Antioxidant Effects and Their Pharmacokinetic, Toxicological and Therapeutic Concerns. *Molecules. Dietary Flavonoids*. Vol 26(13):1–24.
- Lozano, O., Lázaro-Alfaro, A., Silva-Platas, C., Oropeza-Almazán, Y., Torres-Quintanilla, A., Bernal-Ramírez, J., et al. 2019. Nanoencapsulated Quercetin Improves Cardioprotection During

- Hypoxia-Reoxygenation Injury Through Preservation of Mitochondrial Function. *Oxid Med Cell Longev*.
- MacRitchie, N., Volpert, G., AlWashih, M., Watson, D.G., Futerman, A.H., Kennedy, S, et al. 2016. Effect of The Sphingosine Kinase 1 Selective Inhibitor, PF-543 on Arterial and Cardiac Remodelling in A Hypoxic Model of Pulmonary Arterial Hypertension. *Cell Signal*. Vol. 28(8):946–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2016.03.014>.
- Mansuri, M.L., Parihar, P., Solanki, I., dan Parihar, M.S. 2014. Flavonoids in Modulation of Cell Survival Signalling Pathways. *Genes Nutr*. Vol. 9(3).
- Mirpoor, S.F, Hosseini, S.M.H., dan Nekoei, A.R. 2017. Efficient Delivery Of Quercetin After Binding To Beta-Lactoglobulin Followed By Formation Soft-Condensed Core-Shell Nanostructures. *Food Chem* Vol. 233:282–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.04.126>.
- Mukhopadhyay P, Maity S, Mandal S, Chakraborti AS, Prajapati AK, Kundu PP. 2018. Preparation, Characterization And In Vivo Evaluation Of Ph Sensitive, Safe Quercetin-Succinylated Chitosan-Alginate Core-Shell-Corona Nanoparticle For Diabetes Treatment. *Carbohydr Polym* Vol. 182:42–51.<http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.10.098>
- Nalini T, Basha, S.K, Mohamed, Sadiq, A.M, Kumari, V.S, dan Kaviyarasu, K. 2019. Development and Characterization of Alginate/Chitosan Nanoparticulate System for Hydrophobic Drug Encapsulation. *J Drug Deliv Sci Techno*. Vol 52:65–72
- Nurlaela S, Aryani R, Hidayat AF. 2020. Studi Literatur Penggunaan Kitosan dan Natrium Alginat pada Nanoenkapsulasi Senyawa Antioksidan. *Pros Farm*. Vol 6(2):388–93.
- Perdhana, I.S., dan Suzana, D. 2020. Peran Kuersetin Terhadap Ekspresi Nrf2 Pada Stres Oksidatif Akibat Penyakit Ginjal Kronik. *Jurnal Inform Kedokteran*. Vol 100:27–36.
- Sandi, S., Miksusanti, Mardiyanto, Yosi, F., dan Liana, S.M. 2018. Preparation and Characterization of Bio-Polymeric Nano Feed Incorporating Silage-Derived Organic -Acids and the Polar Fraction of Papaya Leaf Extract. *J Phys Conf Ser*. Vol. 1095(1).
- Santosa WN, Baharuddin B. 2020. Penyakit Jantung Koroner dan Antioksidan. *KELUWIH J Kesehat dan Kedokt*. Vol 1(2):98–103.
- Sharma , A., Parikh, M., Shah, H., dan Gandhi, T. 2020. Modulation Of Nrf2 By Quercetin In Doxorubicin-Treated Rats. Vol. 6(4). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03803>.
- Shu Z, Yang Y, Yang L, Jiang H, Yu X, Wang Y. 2019. Cardioprotective Effects Of Dihydroquercetin Against Ischemia Reperfusion Injury By Inhibiting Oxidative Stress And Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis: Via The PI3K/Akt Pathway. *Food Funct*. Vol. 10(1):213–5.
- Silva-Palacios, A., Königsberg, M., dan Zazueta, C. 2016. Nrf2 Signaling And Redox Homeostasis in The Aging Heart: A Potential Target to Prevent Cardiovascular Diseases. *Ageing Res Rev*. 2016;26:81–95.
- Suryani, Wahyuni, Ariastika D, Rahmanpiu. 2016. Formulasi Nanopartikel Kurkumin dengan Teknik Gelasi Ionik Menggunakan Kitosan, Tripolifosfat dan Natrium Alginat serta Uji Stabilitasnya Secara In Vitro. *Pharmauho*. Vol. 2(1):17–21.
- Soliman, A.G., Mahmoud, B., Eldin, Z.E.,

- El-Shahawy, A.A.G., dan Abdel-Gabbar, M. 2023. Optimized Synthesis Characterization and Protective Activity Of Quercetin and Quercetin–Chitosan Nanoformula Against Cardiotoxicity That Was Induced in Male Wister Rats Via Anticancer Agent: *Doxorubicin*. *Cancer Nanotechnol*. Vol. 14(1):1–29. <https://doi.org/10.1186/s12645-023-00158-x>.
- Tayemeh MB, Kalbassi MR, Paknejad H, Joo HS. 2020. Dietary Nanoencapsulated Quercetin Homeostated Transcription of Redox-Status Orchestrating Genes In Zebrafish (*Danio Rerio*) Exposed To Silver Nanoparticles. *Environ Res*. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109477>.
- WHO. 2020. *Risk-based CVD Management*. 80 p.
- Yang, B., Xu, B., Zhao, H., Wang, Y. B., Zhang, J., Li, C.W. 2018. Dioscin Protects Against Coronary Heart Disease By Reducing Oxidative Stress And Inflammation Via Sirt1/Nrf2 And P38 MAPK Pathways. *Mol Med Rep*. Vol. 18(1):973–80.
- Zakkar, M., Van, D.H.K., Luong, L.A., Chaudhury, H., Cuhlmann, S., Hamdulay, S.S. 2019. Activation of Nrf2 in Endothelial Cells Protects Arteries From Exhibiting A Proinflammatory State. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Vol. 29(11):1851–7.