



## **Scoping Review: Eksplorasi Potensi Senyawa Mangiferin dengan Efek Kardioprotektif sebagai Agen Terapi Terbaru Penyakit Kardiovaskular**

**Naufal Issan Beryldivito Iskandar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Indonesia

\*Penulis Korespondensi: [i1011231067@student.untan.ac.id](mailto:i1011231067@student.untan.ac.id)<sup>1</sup>

**Abstract.** Cardiovascular diseases (CVDs) remain a leading cause of morbidity and mortality worldwide, with increasing incidence among young adults due to unhealthy lifestyles and metabolic risk factors. Current pharmacological therapies face limitations, including suboptimal efficacy and adverse effects, highlighting the need for novel therapeutic agents. Mangiferin, a natural polyphenolic compound derived from *Mangifera indica*, has recently gained attention for its potential cardioprotective properties. This study aimed to explore the cardioprotective effects of mangiferin and its underlying mechanisms in cardiovascular diseases. This research employed a scoping review approach by systematically identifying and analyzing experimental studies published between 2020 and 2025 from databases such as Google Scholar and ResearchGate. Articles were selected based on predefined inclusion and exclusion criteria, focusing on studies investigating the cardioprotective effects of mangiferin. The findings indicate that mangiferin exerts significant cardioprotective effects through antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. It enhances cellular antioxidant defense by activating the PI3K/AKT-Nrf2 signaling pathway, suppresses inflammatory responses by inhibiting NF- $\kappa$ B and cGAS-STING pathways, and reduces apoptosis. Additionally, mangiferin improves endothelial cell viability, decreases oxidative stress biomarkers, lowers pro-inflammatory cytokines, and enhances cardiac function in experimental models. In conclusion, mangiferin demonstrates strong potential as a novel plant-derived therapeutic agent for cardiovascular diseases. Its multi-targeted mechanisms support its role in protecting cardiovascular tissues. However, further clinical studies are required to validate its efficacy, safety, optimal dosage, and bioavailability in humans, as well as to support its development into standardized therapeutic formulations.

**Keywords:** Bioactive Compound; Cardioprotective Effect; Cardiovascular Disease; Mangiferin; Scoping Review

**Abstrak.** Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia, dengan peningkatan kejadian pada usia dewasa muda akibat gaya hidup tidak sehat dan faktor risiko metabolik. Terapi farmakologis yang ada masih memiliki keterbatasan, seperti efektivitas yang belum optimal dan efek samping, sehingga diperlukan pengembangan agen terapeutik baru. Mangiferin merupakan senyawa polifenol alami dari *Mangifera indica* (L.), diketahui memiliki potensi efek kardioprotektif yang menjanjikan. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi efek kardioprotektif mangiferin beserta mekanisme kerjanya pada penyakit kardiovaskular. Penelitian ini menggunakan metode *scoping review* dengan mengidentifikasi dan menganalisis studi eksperimental yang dipublikasikan pada tahun 2020–2025 melalui *database* seperti Google Scholar dan ResearchGate. Artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan, dengan fokus pada penelitian yang membahas efek kardioprotektif mangiferin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mangiferin memiliki efek kardioprotektif melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi. Mangiferin meningkatkan sistem pertahanan antioksidan sel melalui aktivasi jalur PI3K/AKT-Nrf2, menghambat jalur inflamasi seperti NF- $\kappa$ B dan cGAS-STING, serta menurunkan apoptosis. Selain itu, mangiferin mampu meningkatkan viabilitas sel endotel, menurunkan *biomarker* stres oksidatif dan sitokin proinflamasi, serta memperbaiki fungsi jantung pada model eksperimental. Dengan demikian, mangiferin berpotensi sebagai agen terapeutik baru berbasis tanaman untuk penyakit kardiovaskular. Namun, diperlukan penelitian lanjutan berupa uji klinis pada manusia untuk memastikan efektivitas, keamanan, dosis optimal, serta bioavailabilitasnya sebelum dapat diaplikasikan secara luas dalam praktik klinis.

**Kata kunci:** Efek Kardioprotektif; Mangiferin; Penyakit Kardiovaskular; *Scoping Review*; Senyawa Bioaktif

### **1. LATAR BELAKANG**

Tren kejadian penyakit kardiovaskular saat ini kian menunjukkan perubahan, dimana individu pada usia 18-39 tahun atau usia dewasa muda dikatakan semakin rentan terhadap

insidensi penyakit ini (Zhao, 2021). Peningkatan tren tersebut erat kaitannya dengan perilaku gaya hidup yang tidak sehat, seperti kebiasaan merokok, pola makan yang kurang sehat, kurangnya aktivitas fisik, dan pola tidur yang tidak teratur. Pada akhirnya, gaya hidup yang demikian dapat memicu timbulnya faktor risiko seperti hipertensi, diabetes, dislipidemia, obesitas, aterosklerosis, dan kelainan metabolik lainnya yang mendasari patogenesis penyakit kardiovaskular (Netala *et al.*, 2024). Penyakit ini merupakan ancaman bagi kesehatan, karena dapat menyebabkan keadaan darurat mulai dari serangan jantung yang terjadi secara tiba-tiba akibat infark miokard, kecacatan seperti kerusakan otak dan kelumpuhan akibat stroke, hingga kematian. Di samping dampak bahaya pada aspek kesehatan, penyakit ini juga membawa beban bagi ekonomi dan keluarga penderita serta sistem kesehatan di dunia (Gooding *et al.*, 2020).

Oleh karena berbagai morbiditas yang ditimbulkan oleh penyakit kardiovaskular, perbaikan gaya hidup perlu segera dilakukan bagi individu dengan risiko tinggi terhadap kejadian penyakit ini. Hal tersebut dapat dilakukan dengan memperbaiki gaya hidup dan memperbaiki faktor risiko seperti dengan menerapkan pola makan dengan nutrisi seimbang, meningkatkan aktivitas fisik, dan menjauhi kebiasaan-kebiasaan buruk yang dapat memicu faktor risiko (Gooding *et al.*, 2020). Di samping perbaikan gaya hidup dan faktor risiko, individu yang telah mengalami onset penyakit ini membutuhkan intervensi medis berupa pengobatan, seperti *beta blocker*, statin, dan *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) *inhibitors* yang ditujukan untuk menurunkan kadar kolesterol, mengatur tekanan darah dan mengatasi gejala-gejala. Walaupun demikian, proses pengobatan penderita masih menghadapi tantangan seperti kurangnya respon terhadap obat-obatan yang sudah ada (Retnaningtyas *et al.*, 2020). Hal tersebut mendorong eksplorasi agen terapeutik terbaru yang potensial, lebih tertarget, dan inovatif untuk melengkapi kekurangan agen-agen terapi yang sudah ada.

Saat ini, marak dikembangkannya regimen-regimen obat terbaru yang diderivasi dari senyawa metabolit tanaman. Dari berbagai senyawa metabolit tanaman, senyawa mangiferin merupakan senyawa yang baru-baru ini dilaporkan memiliki banyak khasiat. Senyawa ini merupakan senyawa fenolik yang didapatkan dari tanaman mangga yang banyak tersebar di daerah Indonesia, khususnya Kalimantan dan dianggap sebagai tanaman lokal (Hidayati *et al.*, 2024). Senyawa ini dapat ditemukan di seluruh bagian tanaman mangga dan tercatat memiliki aktivitas antioksidan yang kuat, efek antidiabetes, antiinflamasi, kardioprotektif, dan efek regulator lemak (Jiang *et al.*, 2020). Khasiat tersebut menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki potensi sebagai agen terapi pada penyakit

kardiovaskular (Narkhede *et al.*, 2024). Meskipun demikian, masih sedikit ditemukan penelitian yang membahas mengenai potensi senyawa ini.

Oleh karena itu, *scoping review* ini membahas mengenai potensi efek kardioprotektif senyawa mangiferin pada penyakit kardiovaskular. Studi mengenai efek kardioprotektif tersebut diharapkan dapat menunjukkan potensi senyawa ini sebagai agen terapeutik terbaru untuk penyakit kardiovaskular berbasis tanaman lokal. Dengan demikian, hasil temuan tersebut dapat menjadi strategi dalam menangani masalah pengobatan penyakit kardiovaskular dan menjadi strategi dalam menurunkan beban kasus dan angka kematian akibat penyakit kardiovaskular.

## 2. KAJIAN TEORITIS

Mangiferin (*1,36,7-tetrahydroxyxanthone-C2-β-D-glucoside*) merupakan senyawa bioaktif yang diperoleh dari tanaman *Mangifera indica* L., atau biasa disebut sebagai tanaman mangga. Senyawa ini dilaporkan banyak ditemukan pada bagian kulit mangga (Minniti *et al.*, 2023). Selain itu, senyawa ini juga dilaporkan ditemukan pada tanaman herbal Cina, seperti *Anemarrhena asphodeloides* Bunge yang sering digunakan sebagai pengobatan penyakit menular (Song *et al.*, 2026). Mangiferin saat ini banyak dibahas dalam beberapa penelitian terkait potensinya sebagai agen yang berperan penting dalam menjaga kesehatan tubuh. Di antara beberapa efek terapeutik mangiferin tersebut meliputi efek kardioprotektif, antioksidan, antiinflamasi, imunomodulator, antibakteri, dan antiobesitas (Jiang *et al.*, 2020; Zivković *et al.*, 2024).

Beberapa penelitian telah menguji potensi senyawa mangiferin dalam mengatasi berbagai penyakit kardiovaskular oleh karena efek kardioprotektif yang dimilikinya. Bhatia *et al.* (2021) menguji perlakuan senyawa mangiferin pada model tikus cedera iskemia-reperfusi dan hasil menunjukkan bahwa perlakuan tersebut berhasil menekan kerusakan oksidatif miokard, menurunkan produksi beberapa sitokin proinflamasi, mengurangi ekspresi protein pemicu apoptosis dan TGF-*beta*. Temuan tersebut secara lebih lanjut divalidasi oleh penelitian lainnya yang menggunakan model tikus serupa yang menunjukkan bahwa perlakuan mangiferin pada model tikus tersebut dapat menurunkan aktivasi jalur MAPK/Nrf-2/HO-1/NF- $\kappa$ B, yaitu jalur yang sangat berperan penting dalam memicu iskemia pada otot jantung (Liu *et al.*, 2019). Selain itu, penelitian lainnya menunjukkan bahwa mangiferin berperan dalam melindungi jantung dari cedera jantung akibat sepsis dengan menghambat jalur cGAS-STING, yaitu jalur yang berperan penting dalam proses inflamasi, serta melalui aktivasi Nrf2 yang berperan penting dalam produksi antioksidan (Song *et al.*, 2026).

### 3. METODE PENELITIAN

#### Desain Penelitian

Desain penelitian ini menggunakan pendekatan *scoping review*, yaitu metode studi literatur yang dilakukan secara lebih mendalam dan menyeluruh berdasarkan sumber literatur dengan metode penelitian yang beragam dan berkaitan dengan topik penelitian (Astuti *et al.*, 2022). Langkah-langkah dalam menyusun *scoping review* ini meliputi tahap penentuan masalah/pertanyaan dan tujuan penelitian, identifikasi artikel yang relevan, pemilihan artikel, ekstraksi data, penyusunan temuan, peringkasan temuan, dan pelaporan hasil temuan. Pertanyaan pada penelitian ini adalah “Bagaimana senyawa mangiferin dapat memberikan efek kardioprotektif dalam mengatasi penyakit kardiovaskular?”.

#### Kriteria Inklusi dan Eksklusi

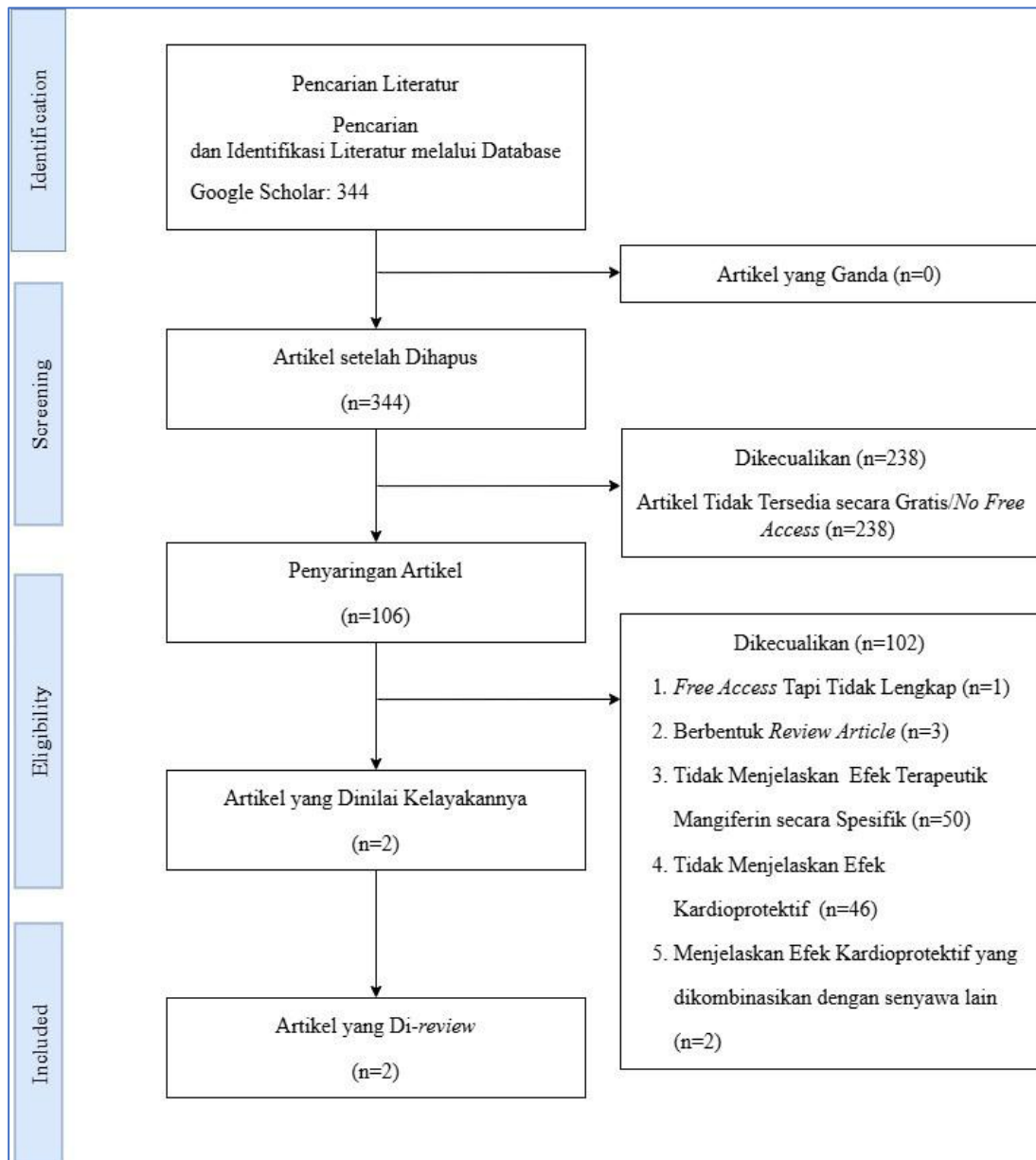
Artikel yang akan ditinjau pada *scoping review* ini merupakan literatur berbahasa Inggris. Artikel dipilih melalui kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi artikel meliputi: 1) penelitian berbahasa Inggris, 2) *free access*, 3) penelitian eksperimental, 4) Penelitian yang membahas efek kardioprotektif senyawa mangiferin. Kriteria eksklusi artikel meliputi: 1) penelitian membahas efek kardioprotektif senyawa mangiferin yang dikombinasikan dengan senyawa lain, 2) *free access* tapi tidak artikel tidak lengkap.

#### Pencarian Literatur

Pencarian artikel dilakukan melalui berbagai database seperti ResearchGate dan Google Scholar dengan rentang waktu 2020-2025. Dalam pencarian literatur digunakan *Booleon operators* “OR/AND” dengan kata kunci "*mangiferin*" AND "*cardioprotective effect*". Kemudian, dilakukan identifikasi dan pemilihan artikel dengan berpedoman pada *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA). Proses tersebut dijelaskan pada **gambar 1**.

#### Pemilihan dan Ekstraksi data

Data dipilih dengan membaca judul dan abstrak untuk menyesuaikan isi artikel dengan tujuan penelitian ini. Data kemudian ditinjau lebih lanjut dengan membaca keseluruhan isi artikel yang memuat desain penelitian, sampel penelitian, dan intervensi yang dilakukan. Literatur yang terkumpul kemudai dianalisis sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Penelitian yang lolos analisis tersebut kemudian dilanjutkan ke tahap peninjauan.



**Gambar 1.** Bagan alur ekstraksi data berdasarkan PRISMA.

#### 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

##### Hasil

Pencarian literatur dilakukan melalui database Google Scholar dan diperoleh sebanyak 344 artikel setelah dimasukkan kata kunci. Artikel-artikel yang didapatkan kemudian disaring melalui tahap screening dan sebanyak 238 artikel dieksklusikan karena tidak tersedia menyediakan akses secara gratis. Pada penyaringan kedua melalui tahap *eligibility*, terdapat beberapa artikel yang dieksklusikan karena setelah dilakukan analisis terdapat beberapa artikel yang tidak lengkap dan tidak sesuai dengan kriteria inklusi yaitu sebanyak 102 artikel.

Berdasarkan proses penyaringan tersebut, didapatkan 2 artikel yang dinilai layak untuk ditinjau dan diinklusi dalam penelitian ini.

### ***Efek Protektif Senyawa Mangiferin terhadap Sel Endotel***

Penelitian pertama membahas mengenai efek antioksidan senyawa mangiferin untuk mencegah kerusakan pada sel endotelium pembuluh darah akibat paparan terhadap stres oksidatif. Penelitian tersebut menggunakan sampel berupa sel endotelium yang diperoleh dari vena umbilikalis manusia. Untuk menginduksi stres oksidatif, peneliti menggunakan obat doxorubicin (DOX) karena kemampuannya dalam mengganggu integritas asam nukleat seluler, protein, dan molekul lemak pada sel, sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada sel (Ismail *et al.*, 2021).

Hasil percobaan menunjukkan bahwa mangiferin dapat meningkatkan viabilitas sel atau kemampuan sel untuk bertahan hidup dan mengurangi fragmentasi DNA pada sel akibat efek sitotoksik obat doxorubicin. Hasil tersebut dibuktikan dengan sampel yang diberi perlakuan DOX (1  $\mu$ m) mengalami penurunan viabilitas sel sebanyak 58%, sedangkan sampel yang diberi perlakuan DOX (1  $\mu$ m) kemudian diberikan perlakuan MGN (10 atau 20  $\mu$ m) menunjukkan peningkatan viabilitas sebesar lebih dari 80%. Hasil percobaan tersebut membuktikan bahwa senyawa mangiferin dapat memberikan efek protektif terhadap sel endotelium yang terkena efek sitotoksik doxorubicin (Ismail *et al.*, 2021).

Penelitian ini menunjukkan bahwa stres oksidatif yang diinduksi oleh DOX dapat meningkatkan aktivasi NF- $\kappa$ B, yaitu faktor transkripsi yang berperan dalam proses inflamasi dengan memicu peningkatan ekspresi molekul-molekul proinflamasi secara berlebihan. Hal tersebut dapat memicu kondisi inflamasi kronis seperti aterosklerosis. Akan tetapi, pemberian MGN pada sampel menyebabkan restorasi kadar NF- $\kappa$ B ke kadar normal. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa mangiferin dapat menurunkan faktor pencetus inflamasi pada sel (Ismail *et al.*, 2021).

Percobaan selanjutnya menunjukkan bahwa doxorubicin dapat menurunkan ekspresi Nrf2, yaitu faktor transkripsi yang berperan penting dalam menghambat proses apoptosis pada sel, sehingga memicu viabilitas sel yang terpapar stres oksidatif. Akan tetapi, setelah diberi perlakuan MGN, kadar Nrf menunjukkan peningkatan. Hal ini dibuktikan dengan hasil pewarnaan fluoresensi yang menunjukkan peningkatan agregasi molekul Nrf2 pada nukleus. Penelitian tersebut juga menjelaskan bahwa kemampuan MGN dalam meningkatkan kadar Nrf2 diasosiasikan dengan aktivasi jalur pensinyalan PI3K/AKT. Hal tersebut dibuktikan dengan percobaan lainnya yang menguji hubungan antara aktivasi Nrf2 oleh MGN dengan aktivasi jalur PI3K/AKT. Pada percobaan tersebut, sampel diberi perlakuan berupa inhibitor

PI3K/AKT dan diinkubasi selama 30 menit, kemudian diberi perlakuan MGN. Hasil menunjukkan bahwa aktivasi Nrf2 mengalami penurunan. Hal tersebut membuktikan bahwa aktivasi Nrf2 oleh MGN sangat dipengaruhi oleh aktivasi jalur pensinyalan PI3K/AKT (Ismail *et al.*, 2021).

Jalur PI3K/AKT teraktivasi ketika terdapat ancaman berupa stres oksidatif. Stres tersebut mengaktivasi tirosine kinase pada permukaan sel dan menyebabkan aktivasi kinase antiapoptosis. Akhirnya, kaskade tersebut fosforilasi Nrf2 dari gen supresornya yaitu Keap1 gene, memfasilitasi translokasinya ke nukleus dan mempromosikan enzim antioksidan fase 2. Berdasarkan percobaan tersebut, dapat disimpulkan bahwa senyawa mangiferin memberikan efek antioksidan melalui jalur pensinyalan PI3K/AKT yang mengaktivasi faktor transkripsi Nrf2, yaitu faktor transkripsi yang berperan penting dalam mencegah apoptosis (Ismail *et al.*, 2021).

### ***Efek Protektif Senyawa Mangiferin terhadap Sel Otot Jantung***

Dalam penelitian mengenai efek mangiferin terhadap miokarditis, kelompok yang mendapat perlakuan dengan mangiferin menunjukkan perbaikan yang signifikan pada fungsi jantung, berdasarkan hasil pemeriksaan ekokardiografi. Secara khusus, terjadi penurunan ketebalan dinding posterior ventrikel kiri (LVPWd) serta diameter ventrikel kiri, yang mencerminkan perbaikan struktur jantung. Selain itu, parameter fungsi jantung seperti fraksi ejsi ventrikel kiri (LVEF) dan fraksi pemendekan ventrikel kiri (LVFS) menunjukkan perbaikan di semua kelompok yang menerima pengobatan, namun peningkatan paling konsisten dan nyata ditemukan pada kelompok mangiferin (Popa *et al.*, 2024).

Dari sisi biomarker stres oksidatif, mangiferin menunjukkan efek protektif yang kuat. Total kapasitas antioksidan (TAC) meningkat secara signifikan pada kelompok mangiferin jika dibandingkan dengan kelompok kontrol positif maupun kelompok yang mendapat Prednison ( $p < 0.001$ ). Sebaliknya, kadar nitrat dan nitrit (NOx), yang mencerminkan tingkat stres oksidatif, menurun secara signifikan di kelompok mangiferin dibandingkan dengan semua kelompok lainnya ( $p < 0.001$ ), mengindikasikan penurunan stres oksidatif secara nyata. Terkait biomarker cedera jantung, pemberian mangiferin secara signifikan menurunkan kadar enzim kreatin kinase (CK) dan aspartat aminotransferase (AST) dibandingkan dengan kelompok miokarditis yang tidak mendapat pengobatan. Ini menunjukkan bahwa mangiferin mampu melindungi sel-sel otot jantung dari kerusakan (Popa *et al.*, 2024).

Dalam hal respons peradangan, mangiferin terbukti lebih efektif dibandingkan Prednison maupun Trolox dalam menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Penurunan kadar IL-1 $\beta$  secara khusus lebih besar dan signifikan pada kelompok mangiferin

dibandingkan kelompok yang diobati dengan Prednison dan Trolox ( $p < 0.05$ ), menegaskan efek anti-inflamasi mangiferin yang superior. Hasil pemeriksaan histopatologi mendukung temuan-temuan tersebut, di mana kelompok mangiferin hanya menunjukkan satu kasus dengan infiltrasi inflamasi ringan, tanpa adanya fibrosis. Sebaliknya, kelompok kontrol positif menunjukkan tanda-tanda peradangan yang lebih berat, berupa infiltrasi leukosit dan terbentuknya jaringan fibrosis. Menariknya, meskipun kelompok Prednison dan Trolox tidak menunjukkan kerusakan jaringan secara histologis, kelompok Prednison mengalami tingkat kematian tertinggi, yaitu 50% dari jumlah tikus yang diteliti (Popa *et al.*, 2024).

## Pembahasan

Berdasarkan hasil telaah terhadap dua studi eksperimental yang memenuhi kriteria inklusi, senyawa mangiferin menunjukkan potensi signifikan sebagai agen kardioprotektif yang berasal dari tanaman lokal Indonesia, khususnya mangga. Efek protektif mangiferin ditunjukkan melalui dua mekanisme utama, yaitu perlindungan terhadap sel endotel vaskular (Ismail *et al.*, 2021) dan sel otot jantung (Popa *et al.*, 2024). Pada sel endotel, mangiferin mampu menghambat kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif akibat paparan doxorubicin. Mekanisme ini dimediasi melalui aktivasi jalur PI3K/AKT–Nrf2 yang meningkatkan ekspresi enzim antioksidan, menekan aktivasi NF- $\kappa$ B, serta menurunkan respons inflamasi dan apoptosis seluler, yang dimana hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian oleh Song *et al.* (2026).

Selain itu, pada model hewan dengan miokarditis, mangiferin terbukti meningkatkan fungsi jantung (LVEF dan LVFS), menurunkan kadar biomarker kerusakan jantung seperti CK dan AST, serta mengurangi kadar sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Temuan tersebut secara lebih lanjut divalidasi oleh Bhatia *et al.* (2021) yang menjelaskan bahwa mangiferin mampu mencegah cedera iskemia-reperfusi dengan menekan produksi sitokin proinflamasi. Hasil histopatologi menunjukkan tingkat inflamasi dan fibrosis yang minimal, serta tingkat kelangsungan hidup 100% pada kelompok yang diberi mangiferin, mengindikasikan efektivitas dan profil keamanan yang lebih baik dibandingkan agen antiinflamasi konvensional seperti Prednison. Temuan-temuan tersebut secara lebih lanjut memvalidasi potensi dari senyawa mangiferin sebagai agen terapeutik terbaru terhadap penyakit kardiovaskular.

## 5. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil *scoping review* ini, dapat disimpulkan bahwa senyawa mangiferin memiliki potensi signifikan sebagai agen kardioprotektif pada beberapa kondisi penyakit

kardiovaskular melalui kemampuannya dalam meregulasi stres oksidatif, inflamasi, dan stabilitas seluler pada sistem kardiovaskular. Dengan demikian, senyawa ini perlu dipertimbangkan sebagai agen terapeutik terbaru di masa mendatang. Oleh karena keterbatasan jumlah literatur yang membahas secara komprehensif mengenai efek kardioprotektis senyawa mangiferin, diperlukan validasi secara lebih lanjut melalui studi eksperimental, baik *in vitro* maupun *in vivo* untuk mengembangkan senyawa ini sebagai agen terapeutik terbaru pada pengobatan penyakit kardiovaskular.

## DAFTAR REFERENSI

- Astuti, H. Y., Ismail, S., & Johan, A. (2022). Nurses' Resilience During Covid-19 Pandemic: A Scoping Review. *International Journal of Nursing and Health Services (IJNHS)*, 5(1), 88–95. <https://doi.org/10.35654/ijnhs.v5i1.566>
- Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., ... Virani, S. S. (2019). Heart disease and stroke statistics—2019 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
- Bhatia, J., Suchal, K., Bhargava, P., Malik, S., & Arya, D. (2021). EVALUATION OF THE CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF MANGIFERIN IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF ISCHEMIA REPERFUSION INJURY. *Journal of Hypertension*, 39(Supplement 1), e280. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000747668.48915.20>
- Gooding, H. C., Gidding, S. S., Moran, A. E., Redmond, N., Allen, N. B., Bacha, F., Burns, T. L., Catov, J. M., Grandner, M. A., Harris, K. M., Johnson, H. M., Kiernan, M., Lewis, T. T., Matthews, K. A., Monaghan, M., Robinson, J. G., Tate, D., Bibbins-Domingo, K., & Spring, B. (2020). Challenges and Opportunities for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease Among Young Adults: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *Journal of the American Heart Association*, 9(19), e016115. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016115>
- Hidayati, E. H., Yuniati, R., Lestari, R., Jumari, J., & Walujo, E. B. (2024). Mangifera spp. In the Ethnobotany Study of Tatangar Banjar Tradition in Kalimantan. *Jurnal Biodjati*, 9(2), 244–258. <https://doi.org/10.15575/biodjati.v9i2.30048>
- Imran, M., Arshad, M. S., Butt, M. S., Kwon, J. H., Arshad, M. U., & Sultan, M. T. (2017). Mangiferin: A natural miracle bioactive compound against lifestyle related disorders. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0449-y>
- Ismail, M. B., Rajendran, P., AbuZahra, H. M., & Veeraraghavan, V. P. (2021). Mangiferin Inhibits Apoptosis in Doxorubicin-Induced Vascular Endothelial Cells via the Nrf2 Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4259. <https://doi.org/10.3390/ijms22084259>

- Jiang, T., Han, F., Gao, G., & Liu, M. (2020). Mangiferin exert cardioprotective and anti-apoptotic effects in heart failure induced rats. *Life Sciences*, 249, 117476. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117476>
- Liu, K., Wang, F., Wang, S., Li, W.-N., & Ye, Q. (2019). Mangiferin Attenuates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury via MAPK/Nrf-2/HO-1/NF-κB In Vitro and In Vivo. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2019/7285434>
- Matkowski, A., Kus, P., Goralska, E., & Wozniak, D. (2013). Mangiferin—A bioactive xanthonoid, not only from mango and not just antioxidant. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 13(3), 439–455. <https://doi.org/10.2174/1389557511313030008>
- Minniti, G., Laurindo, L. F., Machado, N. M., Duarte, L. G., Guiguer, E. L., Araujo, A. C., Dias, J. A., Lamas, C. B., Nunes, Y. C., Bechara, M. D., Baldi Júnior, E., Gimenes, F. B., & Barbalho, S. M. (2023). Mangifera indica L., By-Products, and Mangiferin on Cardio-Metabolic and Other Health Conditions: A Systematic Review. *Life*, 13(12), 2270. <https://doi.org/10.3390/life13122270>
- Narkhede, M., Pardeshi, A., Bhagat, R., & Dharme, G. (2024). Review on Emerging Therapeutic Strategies for Managing Cardiovascular Disease. *Current Cardiology Reviews*, 20(4), e160424228949. <https://doi.org/10.2174/011573403X299265240405080030>
- Netala, V. R., Teertam, S. K., Li, H., & Zhang, Z. (2024). A Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Management: Cardiac Biomarkers, Imaging Modalities, Pharmacotherapy, Surgical Interventions, and Herbal Remedies. *Cells*, 13(17), 1471. <https://doi.org/10.3390/cells13171471>
- Popa, A., Usatiuc, L.-O., Scurtu, I. C., Murariu, R., Cofaru, A., Pop, R., Tabaran, F. A., Gherman, L. M., Valean, D., Bolundut, A. C., Orzan, R. I., Muresan, X. M., Morohoschi, A. G., Andrei, S., Lazea, C., & Agoston-Coldea, L. (2024). Assessing the Anti-Inflammatory and Antioxidant Activity of Mangiferin in Murine Model for Myocarditis: Perspectives and Challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(18), 9970. <https://doi.org/10.3390/ijms25189970>
- Retnaningtyas, Y., Kristiningrum, N., Renggani, H. D., & Sary, I. P. (2020). Stability Indicating RP-HPLC for Quantification Mangiferin in Extract of Three Species Mango Leaves. *Indonesian Journal of Chemical Research*, 8(1), 15–20. <https://doi.org/10.30598/ijcr.2020.8-yun>
- Song, J., Wang, M., Li, Q., Zhao, W., Chen, X., Li, C., & Guo, Q. (2026). Mangiferin inhibits cGAS-STING pathway-related inflammation via Nrf2 activation to protect against sepsis-induced heart injury. *Chinese Medicine*, 21(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s13020-026-01329-9>
- Upadhyay, S., & Dixit, M. (2015). Role of polyphenols and other phytochemicals on molecular signaling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 504253. <https://doi.org/10.1155/2015/504253>
- World Health Organization. (2023). *Cardiovascular diseases (CVDs)*. World Health Organization. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

- Zhao, D. (2021). Epidemiological Features of Cardiovascular Disease in Asia. *JACC: Asia*, 1(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jacasi.2021.04.007>
- Zivković, J., Kumar, K. A., Rushendran, R., Ilango, K., Fahmy, N. M., El-Nashar, H. A. S., El-Shazly, M., Ezzat, S. M., Melgar-Lalanne, G., Romero-Montero, A., Peña-Corona, S. I., Leyva-Gomez, G., Sharifi-Rad, J., & Calina, D. (2024). Pharmacological properties of mangiferin: Bioavailability, mechanisms of action and clinical perspectives. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(2), 763–781. <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02682-4>