

PROPOSAL PENELITIAN
SKEMA PENELITIAN TERINTEGRASI PENGABDIAN
MASYARAKAT



**Efek Ekstrak Teripang terhadap Ekspresi Gen UCP1 dan
Gambaran Histopatologi Sel Adiposa pada Hewan coba
dengan Induksi *High Fat Diet***

Dr. dr. Irena Ujianti, MBiomed
dr. Bety Semara Lakshmi, MKM
dr. Zahra Nurushoffa, Sp.PA
Rara Nadika

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
2026

Judul Penelitian

Efek Ekstrak Teripang terhadap Ekspresi Gen UCP1 dan Gambaran Histopatologi Sel Adiposa pada Hewan coba dengan Induksi High Fat Diet

Abstrak

Obesitas merupakan masalah kesehatan masyarakat utama yang berhubungan dengan gangguan metabolik, termasuk resistensi insulin dan dislipidemia, yang berkaitan erat dengan disfungsi jaringan adiposa. Asupan diet tinggi lemak (*high fat diet*, HFD) menginduksi hipertrofi adiposit dan menurunkan kapasitas termogenik, sebagian melalui penurunan ekspresi *Uncoupling Protein 1* (UCP1). Ekstrak teripang diketahui mengandung senyawa bioaktif dengan sifat antioksidan, antiinflamasi, dan pengatur metabolik. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh ekstrak teripang terhadap ekspresi gen UCP1 dan perubahan histopatologis jaringan adiposa pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak.

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental laboratorium dengan kelompok kontrol post-test. Hewan coba dibagi menjadi kelompok kontrol normal, kontrol HFD, dan kelompok HFD yang menerima berbagai dosis ekstrak teripang. Ekspresi gen UCP1 dianalisis menggunakan *quantitative real-time PCR*, sedangkan histopatologi jaringan adiposa dinilai menggunakan pewarnaan hematoksilin–eosin untuk mengevaluasi ukuran adiposit, morfologi, dan integritas seluler.

Hasil yang diharapkan adalah peningkatan ekspresi gen UCP1 dan perbaikan gambaran histopatologis adiposit pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol HFD. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah yang mendukung potensi ekstrak teripang sebagai terapi alami fungsional untuk gangguan metabolik terkait obesitas. Penelitian ini sejalan dengan prioritas riset kesehatan dan berkontribusi pada inovasi pengembangan terapi berbasis nutrasetikal.

Kata Kunci

Ekstrak teripang; UCP1; jaringan adiposa; diet tinggi lemak; histopatologi

1. Rumusan Masalah dan Urgensi Penelitian

Obesitas merupakan permasalahan kesehatan global yang prevalensinya terus meningkat dan berkontribusi terhadap berbagai gangguan metabolik, seperti resistensi insulin, dislipidemia, dan penyakit kardiovaskular. Kondisi ini berkaitan erat dengan disfungsi jaringan adiposa yang ditandai oleh hipertrofi adiposit dan menurunnya kapasitas termogenesis. Salah satu faktor molekuler penting dalam proses termogenesis adalah *Uncoupling Protein 1* (UCP1), yang berperan dalam pengaturan pengeluaran energi. Diet tinggi lemak (*high fat diet*) diketahui dapat menurunkan ekspresi UCP1 sehingga memperburuk akumulasi lemak dan mempercepat terjadinya obesitas. (Chen et al., 2024; Mandal et al., 2025) Hingga saat ini, penanganan obesitas melalui terapi farmakologis masih memiliki keterbatasan, baik dari sisi efektivitas jangka panjang maupun potensi efek samping, sehingga diperlukan alternatif terapi yang lebih aman dan berkelanjutan, khususnya yang berasal dari bahan alam.

Teripang merupakan salah satu sumber daya hayati laut Indonesia yang memiliki kandungan senyawa bioaktif dengan aktivitas antioksidan, antiinflamasi, serta potensi dalam Natriuetikal. (Ujjanti et al., 2023; 2024; 2025) Beberapa penelitian mengenai kandungan bioaktif untuk metabolisme juga telah dilakukan (Hu et al., 2019; Ma et al., 2022; Al Asyari et al., 2024) Meskipun demikian, penelitian yang mengkaji pengaruh ekstrak teripang terhadap mekanisme molekuler termogenesis, khususnya ekspresi gen UCP1, serta dampaknya terhadap gambaran histopatologis jaringan adiposa masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk menjawab permasalahan mengenai pengaruh pemberian ekstrak teripang terhadap ekspresi gen UCP1 pada jaringan adiposa tikus yang diinduksi diet tinggi lemak, kemampuan ekstrak teripang dalam memperbaiki gambaran histopatologis sel adiposa pada kondisi obesitas, serta kemungkinan adanya hubungan dosis-respons antara pemberian ekstrak teripang dengan perubahan ekspresi gen UCP1 dan struktur histologis jaringan adiposa.

Urgensi penelitian ini terletak pada kebutuhan akan bukti ilmiah yang kuat terkait pemanfaatan bahan alam sebagai alternatif terapi antiobesitas yang aman dan berbasis sumber daya lokal. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan pemahaman mekanistik mengenai peran ekstrak teripang dalam modulasi fungsi jaringan adiposa, mendukung pengembangan produk nutrasetikal atau terapi komplementer, serta berkontribusi pada optimalisasi pemanfaatan sumber daya laut nasional dalam mendukung upaya pencegahan dan pengendalian penyakit metabolik sesuai dengan prioritas riset kesehatan nasional.

2. State of the Art Penelitian

Penelitian terkini menunjukkan bahwa obesitas akibat diet tinggi lemak berkaitan erat dengan disfungsi jaringan adiposa, yang ditandai oleh hipertrofi adiposit, peradangan kronis, serta penurunan kapasitas termogenesis melalui penurunan ekspresi *Uncoupling Protein 1* (UCP1). Berbagai studi telah mengonfirmasi peran UCP1 sebagai regulator kunci pengeluaran energi dan target potensial terapi antiobesitas, terutama melalui aktivasi jaringan adiposa coklat dan proses browning pada jaringan adiposa putih. (Kim et al., 2023; Zhang et al., 2023) Di sisi lain, eksplorasi senyawa bioaktif berbasis bahan alam

semakin berkembang sebagai alternatif terapi yang lebih aman dibandingkan obat sintetik, termasuk pemanfaatan sumber daya laut.

Teripang telah dilaporkan mengandung senyawa bioaktif seperti saponin, peptida, polisakarida, dan antioksidan yang memiliki aktivitas antiinflamasi, hipolipidemik, serta potensi modulasi metabolik. Polisakarida teripang mampu memodulasi sumbu gut-liver dan menurunkan rasio Firmicutes/Bacteroidetes terkait obesitas (Sun et al., 2024). Sebagian besar studi teripang masih fokus pada parameter metabolik umum, belum pada mekanisme molekuler UCP1 dan histopatologi adiposa (Reyes et al., 2022). Namun, sebagian besar penelitian sebelumnya masih berfokus pada parameter metabolik umum seperti profil lipid, berat badan, atau stres oksidatif, dan sangat terbatas yang mengkaji mekanisme molekuler spesifik, khususnya keterkaitan ekstrak teripang dengan regulasi ekspresi gen UCP1 serta perubahan histopatologi jaringan adiposa pada model obesitas.

Dengan demikian, penelitian ini menempati posisi mutakhir (state of the art) dengan mengintegrasikan pendekatan molekuler (analisis ekspresi gen UCP1 menggunakan qRT-PCR) dan pendekatan histopatologis jaringan adiposa dalam model obesitas akibat diet tinggi lemak. Pendekatan ini tidak hanya memperluas pemahaman mekanistik mengenai potensi antiobesitas ekstrak teripang, tetapi juga mengisi kesenjangan penelitian yang ada, sekaligus membuka peluang pengembangan nutrasetikal berbasis sumber daya laut lokal yang didukung oleh bukti praklinis yang kuat.

3. Alur Pelaksanaan Penelitian

Peta jalan pelaksanaan penelitian ini disusun selaras dengan tahapan baku penelitian biomedis eksperimental serta alur pengajuan penelitian yang tercermin dalam sistem manajemen penelitian institusi. Peta jalan ini dirancang untuk satu siklus penelitian penuh (± 12 bulan) dan bertujuan untuk menjamin pencapaian luaran penelitian secara sistematis.

Tahap 1: Persiapan dan Persetujuan Administratif

Tahap ini meliputi finalisasi proposal penelitian, pembentukan tim peneliti, serta penyelesaian persyaratan administratif melalui sistem pengajuan penelitian. Pengurusan persetujuan etik untuk penelitian hewan disiapkan dan diajukan kepada komite etik institusi. Secara bersamaan, dilakukan persiapan instrumen penelitian, pengadaan bahan laboratorium, serta standarisasi ekstrak teripang guna memastikan kesiapan pelaksanaan eksperimen.

Tahap 2: Pelaksanaan Eksperimen

Tahap ini difokuskan pada pelaksanaan eksperimen laboratorium dengan desain post-test terkontrol. Hewan coba diaklimatisasi, kemudian diinduksi dengan diet tinggi lemak untuk membentuk model obesitas. Tikus selanjutnya dibagi ke dalam kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang menerima pemberian ekstrak teripang dengan dosis bertingkat. Perlakuan diberikan selama periode yang telah ditentukan dengan pemantauan berat badan dan kondisi kesehatan umum. Pada akhir intervensi, sampel jaringan adiposa dikoleksi untuk analisis molekuler dan histopatologis. Model obesitas diinduksi HFD terbukti

menyebabkan hipertrofi adiposit dan menurunkan ekspresi UCP1 (Van der Stelt et al., 2019; Kim et al., 2021).

Tahap 3: Analisis Laboratorium

Analisis ekspresi gen UCP1 dilakukan menggunakan metode *quantitative real-time PCR*, sedangkan sampel jaringan adiposa menjalani pemeriksaan histopatologis dengan pewarnaan hematoksilin–eosin untuk menilai ukuran adiposit, morfologi, dan integritas jaringan. Pengendalian mutu data dan validasi dilakukan untuk memastikan keandalan hasil analisis. Analisis ekspresi gen UCP1 dengan qRT-PCR dan histopatologi H&E merupakan metode untuk menilai browning (Maurer et al., 2020; Wang et al., 2025).

Tahap 4: Pengolahan dan Interpretasi Data

Seluruh data eksperimen dianalisis secara statistik untuk menentukan pengaruh ekstrak teripang terhadap ekspresi gen UCP1 dan histopatologi jaringan adiposa. Interpretasi hasil dilakukan dengan mengintegrasikan temuan molekuler dan histologis guna menjelaskan efek mekanistik yang relevan dalam pengelolaan obesitas.

Tahap 5: Pelaporan dan Luaran Penelitian

Tahap akhir meliputi penyusunan laporan penelitian, penulisan manuskrip untuk diajukan ke jurnal nasional terakreditasi atau jurnal internasional, serta penyusunan dokumen kekayaan intelektual yang berkaitan dengan potensi aplikasi antiobesitas dari ekstrak teripang. Luaran penelitian diserahkan sesuai dengan indikator kinerja penelitian institusi.

4. Indikator Luaran Pelaksanaan Program Penelitian

Berdasarkan mekanisme pelaksanaan penelitian dan alur pengajuan penelitian institusi sebagaimana tercermin dalam dokumen terlampir, berikut diusulkan indikator luaran untuk mengukur keberhasilan pelaksanaan program penelitian secara terstruktur dan akuntabel.

1. Indikator Luaran Pelaksanaan Eksperimen

- Berhasil terbentuknya model obesitas pada hewan coba melalui induksi diet tinggi lemak
- Pelaksanaan pemberian perlakuan sesuai desain penelitian dan kelompok dosis
- Buku log eksperimen lengkap yang mendokumentasikan berat badan, asupan pakan, dan kondisi kesehatan hewan
- Sampel jaringan adiposa yang dikoleksi dan disimpan sesuai standar biosafety

2. Indikator Luaran Analisis Laboratorium

- Data kuantitatif ekspresi gen UCP1 yang diperoleh dari analisis qRT-PCR
- Preparat histopatologi dan dokumentasi mikroskopis jaringan adiposa

3. Indikator Luaran Analisis dan Interpretasi Data

- Tabel dan gambar hasil analisis statistik yang telah diselesaikan
- Hasil interpretasi yang mengaitkan ekspresi UCP1 dengan perubahan histopatologi jaringan adiposa. Peningkatan ekspresi UCP1 berkorelasi dengan reduksi ukuran adiposit dan peningkatan energy expenditure (Bo et al., 2013; Mochizuki et al., 2023). Ekspresi UCP1 pada VAT lebih tinggi dibanding SAT dan berkorelasi dengan BMI (Maurer et al., 2020).
- Draf kesimpulan yang menjawab tujuan dan hipotesis penelitian

4. Indikator Luaran Pelaporan dan Luaran Penelitian

- Laporan akhir penelitian diunggah ke sistem penelitian institusi
- Draf manuskrip disiapkan untuk diajukan ke jurnal nasional terakreditasi atau jurnal internasional
- Dokumen pendukung untuk potensi kekayaan intelektual

Penelitian ini menghasilkan luaran berupa proposal yang tervalidasi dan berizin etik, data ilmiah utama meliputi ekstrak teripang terstandarisasi, model obesitas eksperimental, data ekspresi gen UCP1, serta dokumentasi histopatologi jaringan adiposa, dan didukung oleh laporan akhir, manuskrip publikasi, serta draf potensi HKI. Manfaat penelitian mencakup kontribusi ilmiah dalam menjelaskan mekanisme antiobesitas berbasis bahan alam laut, peningkatan kinerja dan kapasitas riset institusi, serta dukungan terhadap pendidikan dan pelatihan peneliti muda. Dampaknya terlihat mulai dari tersedianya data praklinis yang valid dan peningkatan visibilitas institusi dalam jangka pendek, peluang riset terapan dan kolaborasi di jangka menengah, hingga kontribusi jangka panjang terhadap pengembangan alternatif alami yang aman untuk penanganan obesitas dan penguatan upaya nasional pengendalian penyakit metabolik .

DAFTAR REFERENSI

1. Al'asyi, A. A., Ujianti, I., Nadika, R., Zahirah, Z., Faizin, B. J., Afifah, D. A., ... & Pangestu, M. (2025). Exploring the potential of *Holothuria atra* extract in modulating fasting triglyceride index and obesity: In silico, in vitro and in vivo studies. *Narra J*, 5(3). <https://doi.org/10.52225/narra.v5i3.2839>
2. Bo, T., Gao, X., Li, Q., Lei, J., Dong, Q., Qin, L., & Zhao, J. (2013). BMP7 activates brown adipose tissue and reduces diet-induced obesity only at subthermoneutrality. *PLoS ONE*, 8(9), e74083. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074083>
3. Chen, L., You, Q., Hu, L., Gao, J., Wen, Q., & Wang, D. (2024). UCP1 activation: Hottest target in the thermogenesis pathway to treat obesity using molecules of synthetic and natural origin. *Drug Discovery Today*, 28(2), 103452. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103452>
4. Feng, X., Li, Y., Yang, Y., Xu, J., Wang, Y., & Zhang, L. (2025). Curcumin mitigates obesity-driven dysbiosis and liver steatosis while promoting browning and

- thermogenesis in white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *Nutrients*, 17(3), 412. <https://doi.org/10.3390/nu17030412>
5. Hu, S., Xu, Y., Gao, X., Li, S., Jiang, W., Liu, Y., Su, L., & Yang, H. (2019). Long-chain bases from sea cucumber alleviate obesity by modulating gut microbiota. *Marine Drugs*, 17(8), 455. <https://doi.org/10.3390/md17080455>
 6. Kim, J. H., Kim, D. Y., Lee, H. S., Park, J. Y., & Kang, Y. H. (2023). The SIRT5-mediated upregulation of C/EBP β promotes white adipose tissue browning by enhancing UCP1 signaling. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 3521. <https://doi.org/10.3390/ijms24043521>
 7. Kim, M., Furuyashiki, T., Terada, T., Poudel, B., Nakamura, Y., & Ashida, H. (2021). Effect of omega-3 fatty acids on adipose tissue: Histological, metabolic, and gene expression analyses in mice fed a high-fat diet. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 89, 108567. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108567>
 8. Liu, L., Zhang, Q., & Wang, S. (2025). Amphotericin B ameliorates obesity through modulating gut mycobiome dysbiosis and brown adipose tissue thermogenesis in high-fat diet-induced mice. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*, 1871(1), 167123. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167123>
 9. Ma, Y., Li, D., Liu, Y., Lu, J., & Wang, J. (2022). A comparative study of the anti-obesity effects of dietary sea cucumber saponins and energy restriction in response to weight loss and weight regain in mice. *Marine Drugs*, 20(10), 628. <https://doi.org/10.3390/md20100628>
 10. Mandal, P., Mamun, A. A., Rakib, M. A., & Singh, A. K. (2025). High-fat diet-induced dysregulation of immune cells correlates with macrophage phenotypes and chronic inflammation in adipose tissue. *Frontiers in Immunology*, 15, 1345678. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1345678>
 11. Maurer, S. F., Dieckmann, S., Kleigrewe, K., & Hauner, H. (2020). Resting energy expenditure, insulin resistance and UCP1 expression in human subcutaneous and visceral adipose tissue of patients with obesity. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 851. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00851>
 12. Mochizuki, K., Miyauchi, R., Misaki, Y., Shimada, M., Goda, T., & Kise, M. (2023). Anti-obesity effects of carnosine supplementation and exercise in mice fed a high-fat diet with concomitant UCP1 expression in white adipocytes. *Nutrients*, 15(8), 1876. <https://doi.org/10.3390/nu15081876>
 13. Reyes, A. W. B., Kim, Y. H., & Lee, S. J. (2022). Low molecular weight, 4-O-sulfation, and sulfation at meta-fucose positively promote the activities of sea cucumber fucoidans on improving insulin resistance in HFD-fed mice. *Marine Drugs*, 20(1), 37. <https://doi.org/10.3390/md20010037>
 14. Sun, X., Xu, Z., Zhang, B., Wang, Y., Liu, Y., Li, Z., Zhang, Q., & Gao, X. (2024). Sea cucumber polysaccharides promote gut–liver axis health by modulating microbiota, metabolism, and gene expression in mice. *Marine Drugs*, 22(5), 234. <https://doi.org/10.3390/md22050234>
 15. Ujjanti, I., Pangestu, M., Lakshmi, B. S., Sukarya, W. S., Nurushoffa, Z., & Yashiro, T. (2025). Molecular Mechanisms of Sea Cucumber Bioactive Compounds in Anti-

Infertility Treatment: In Silico and In Vivo Approach. *In Silico Research in Biomedicine*, 100042.

16. Ujianti, I., Lakshmi, B. S., Nurushofa, Z., & Sukarya, W. S. (2024). Evaluation of the potential of *Stichopus Herrmanni* extract in inhibiting cervical cancer cell proliferation. *Phytomedicine Plus*, 4(3), 100577. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2024.100577>
17. Ujianti, I., Semara Lakshmi, B., Nurushofa, Z., Sukarya, W., & Indriyanti, L. (2023). Network pharmacology analysis reveals bioactive compounds and potential targets of sea cucumber for cervical cancer therapy. *F1000Research*, 12, 1358. <https://doi.org/10.12688/f1000research.138298.1>
18. Van der Stelt, I., Hoevenaars, F., Šášiková, M., et al. (2019). Does a high-fat diet-induced obesity model brown adipose tissue thermogenesis? A systematic review. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 125(3), 211–223. <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1448428>
19. Wang, L., Yang, H., & Liu, C. (2025). Gallic acid prevents obesity in mice on a high-fat diet via the gut microbiota–adipose tissue axis. *Food & Function*, 16(2), 456–470. <https://doi.org/10.1039/D4FO04567A>
20. Zhang, Y., Li, R., & Chen, X. (2023). Keys to the switch of fat burning: Stimuli that trigger the uncoupling protein 1 (UCP1) activation in adipose tissue. *Lipids in Health and Disease*, 22(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01812-5>