

SKRIPSI



**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK *HOLOTHURIA ATRA*
TERHADAP PENCEGAHAN KERUSAKAN STRUKTUR
AORTA BERDASARKAN PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI
PADA TIKUS OBESITAS YANG DIINDUKSI *HIGH FAT DIET*
(HFD)**

SALSABILA PUTRI RAHMADINA

2210015071

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
TANGERANG**

2026

SKRIPSI



**EFEK PEMBERIAN EKSTRAK *HOLOTHURIA ATRA*
TERHADAP PENCEGAHAN KERUSAKAN STRUKTUR
AORTA BERDASARKAN PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI
PADA TIKUS OBESITAS YANG DIINDUKSI *HIGH FAT DIET*
(HFD)**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
sarjana kedokteran**

**SALSABILA PUTRI RAHMADINA
2210015071**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
TANGERANG
2026**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Salsabila Putri Rahmadina

NIM : 2210015071

Tanda Tangan :

Tanggal : 04 Juni 2026

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Salsabila Putri Rahmadina

NIM : 2210015071

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran

Jenis karya : Skripsi

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Efek Pemberian Ekstrak *Holothuria atra* terhadap Pencegahan Kerusakan Struktur Aorta Berdasarkan Pemeriksaan Histopatologi pada Tikus Obesitas yang Diinduksi *High Fat Diet* (HFD)

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Tangerang

Pada tanggal : 20 Juni 2026

Yang menyatakan

(Salsabila Putri Rahmadina)

PERSETUJUAN SKRIPSI

Nama : Salsabila Putri Rahmadina
NIM : 2210015071
Program Studi : Pendidikan Dokter
Judul : Efek Pemberian Ekstrak *Holothuria atra* terhadap Pencegahan Kerusakan Struktur Aorta Berdasarkan Pemeriksaan Histopatologi pada Tikus Obesitas yang Diinduksi *High Fat Diet* (HFD)

Skripsi dari mahasiswa tersebut diatas telah diperiksa dan disetujui untuk disidangkan di hadapan Tim Penguji Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA

Tangerang, 04 Juni 2026

Pembimbing II

Pembimbing I

dr. Zahra Nurushofa, Sp.PA

Dr. dr. Irena Ujianti, M.Biomed

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Salsabila Putri Rahmadina
NIM : 2210015071
Program Studi : Pendidikan Dokter
Judul Skripsi : Efek Pemberian Ekstrak *Holothuria atra* terhadap Pencegahan Kerusakan Struktur Aorta Berdasarkan Pemeriksaan Histopatologi pada Tikus Obesitas yang Diinduksi *High Fat Diet* (HFD)

Telah dipertahankan dihadapan Dewan Penguji serta dapat diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dr. dr. Irena Ujianti, M.Biomed ()
Pembimbing II : dr. Zahra Nurushhofa, Sp.PA ()
Penguji I : dr. Dewi Jantika Djuarna, Sp.PA ()
Penguji II : dr. Cici Julia Sri Dewi, Sp.PK ()

Diketahui dan disetujui

Kepala Program Studi Sarjana

dr. Zahra Nurushhofa, Sp.PA

Ditetapkan di : Tangerang

Tanggal : 20 Juni 2026

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala penulis panjatkan segala rahmat, karunia, pertolongan, dan kemudahan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi berjudul "Efek Pemberian Ekstrak *Holothuria atra* terhadap Pencegahan Kerusakan Struktur Aorta Berdasarkan Pemeriksaan Histopatologi pada Tikus Obesitas yang Diinduksi *High Fat Diet* (HFD)" sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA. Shalawat serta salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah Shallallahu'alaihi wasallam yang telah membawa umat manusia menuju zaman yang penuh ilmu pengetahuan. Penulis menyadari bahwa penelitian dan penulisan skripsi tidak dapat terselesaikan tanpa doa, dukungan, bantuan, bimbingan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan setulus-tulusnya kepada seluruh pihak yang berkontribusi selama proses pendidikan dan penelitian ini.

1. Terima kasih kepada Prof. Gunawan Suryoputro selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA beserta jajaran pimpinan universitas yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan di Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA;
2. Terima kasih penulis sampaikan kepada Dr. dr. Wawang S. Sukarya, Sp.OG(K)., MARS., MH.Kes., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA Periode 2018-2026; Dr. Anisia Kumala, Lc., M.Psi., Psikolog, selaku Plt. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA beserta jajarannya atas dukungan serta fasilitas yang diberikan selama proses pendidikan sampai penyusunan skripsi ini;
3. Terima kasih tak terhingga penulis sampaikan kepada dr. Zahra Nurushhofa, Sp.PA selaku Kepala Program Studi Sarjana Kedokteran sekaligus sebagai dosen pembimbing II yang telah memberikan arahan, masukan, dan dukungan kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini;
4. Terima kasih sebesar-besarnya dan penulis menyampaikan rasa hormat kepada Dr. dr. Irena Ujianti, M.Biomed selaku dosen pembimbing I yang

senantiasa memberikan perhatian, bimbingan, serta motivasi kepada penulis selama proses penelitian hingga penyusunan skripsi ini;

5. Terima kasih turut penulis sampaikan kepada dr. Dewi Jantika Djuarna, Sp.PA dan dr. Cici Julia Sri Dewi, Sp.PK selaku dosen penguji atas segala kritik, saran maupun evaluasi yang beliau berikan sehingga skripsi ini dapat tersusun dengan baik;
6. Terima kasih penulis ucapkan kepada Bagian Laboratorium Hewan Pusat Departemen Kimia Universitas Indonesia, yakni Bapak Syahrul dan Bagian Laboratorium Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. HAMKA, khususnya Mba Nisrina yang telah banyak membantu serta mendampingi penulis selama proses penelitian berlangsung;
7. Terima kasih secara khusus dengan penuh rasa cinta dan hormat penulis ucapkan kepada kedua orang tua terkasih, Ayah dan Ibu atas segala doa yang tidak pernah putus, kasih sayang, pengorbanan, dukungan, dan kepercayaan yang selalu menyertai setiap langkah penulis. Atas kegigihan merekalah yang kemudian memberi tekad bagi penulis untuk terus bersemangat dan bertanggung jawab dalam menempuh pendidikan ini;
8. Terima kasih pula kepada adik tercinta, Almas Farihadina, yang selalu memberikan keceriaan dan sebagai salah satu alasan bagi penulis untuk terus bertahan serta berkembang dalam setiap proses pendidikan yang penulis jalani;
9. Terima kasih sedalam-dalamnya penulis sampaikan kepada Rara Nadika, Raisya Zahira Nathania Lubis, Sakinah Ghaisani, dan Kiflan Arkananta selaku rekan seperjuangan penulis dalam Program Kreativitas Mahasiswa (PKM) yang telah kebersamai, mendukung, berjuang bersama penulis baik saat proses penelitian sampai proses penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan. Segala pengalaman yang dilalui bersama menjadi bagian berharga dalam perjalanan pendidikan penulis;
10. Terima kasih teruntuk Dwi Novita Lestari, Giffandini Rizki Rahmatika, Ardelia Amorita Hasibuan, Khaerun Nisa Febriyanti, Rara Nadika, dan Raisya Zahira Nathania Lubis yang telah menjadi teman penyemangat penulis selama masa pendidikan preklinik, penelitian, hingga penyusunan

skripsi ini. Terima kasih atas segala doa, dukungan dan kebersamaan yang senantiasa hadir menemani proses pendidikan penulis. Besar harapan penulis agar kami dapat terus bertumbuh di masa mendatang;

11. Terima kasih penulis sampaikan kepada Shafa Tasya Kamila, Muhammad Deri Saputro, Shafaa Alyaa, Najwa Nabila Nugraha, dan Renasya Fadhilla Utami yang telah kebersamai penulis selama menjalani proses berorganisasi pada CIMSA FK UHAMKA di tengah penyusunan skripsi ini. Atas pengertian, bantuan, kerja sama maupun komitmen yang senantiasa diberikan, penulis merasa sangat terbantu dalam menjalani kegiatan berorganisasi saat ini. Kehadiran mereka turut mengisi hari-hari penulis dengan dukungan dan tawa di tengah proses penyusunan skripsi ini;
12. Terima kasih kepada seluruh pihak yang telah kebersamai dan mendukung penulis selama penyusunan skripsi ini, baik secara langsung ataupun tak langsung yang belum dapat disebutkan satu per satu;

Akhir kata, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat serta menjadi satu nilai kebaikan yang dapat berkontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan dan kedokteran.

Tangerang, 20 Juni 2026

Salsabila Putri Rahmadina
(2210015071)

ABSTRAK

Obesitas merupakan faktor risiko utama gangguan kardiovaskular yang dapat memicu kerusakan struktur aorta melalui peningkatan stres oksidatif dan inflamasi kronis, sehingga berkontribusi terhadap disfungsi endotel, akumulasi lipid, dan pembentukan lesi aterosklerotik. *Holothuria atra* diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid, fenolik, dan saponin, yang berpotensi memberikan efek protektif terhadap kerusakan vaskular. Penelitian ini bertujuan menganalisis efek pemberian ekstrak *Holothuria atra* terhadap kerusakan struktur aorta berdasarkan gambaran histopatologi pada tikus obesitas yang diinduksi *High Fat Diet* (HFD). Penelitian eksperimental *in vivo* ini menggunakan tikus jantan galur Sprague Dawley yang diinduksi HFD selama 6 minggu. Analisis dilakukan pada kelompok HFD dan kelompok HFD yang diberikan ekstrak *Holothuria atra* dosis 300 mg/kgBB/hari. Preparat aorta dibuat dengan metode parafin dan diwarnai Hematoxylin-Eosin (HE). Lesi histopatologi dinilai menggunakan sistem skoring aterosklerosis skala 0–6 dan dianalisis menggunakan uji Mann–Whitney. Hasil menunjukkan bahwa kelompok HFD memiliki median skor lesi 6, ditandai defek permukaan endotel yang dapat disertai hematom atau trombus, sedangkan kelompok HFD yang diberikan ekstrak *Holothuria atra* memiliki median skor 1 yang ditandai keberadaan sel busa (*foam cell*) pada tunika intima. Uji Mann–Whitney menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok ($p=0,008$). Pemberian ekstrak *Holothuria atra* secara signifikan menurunkan skor lesi histopatologi aorta pada tikus obesitas yang diinduksi HFD dan berpotensi memberikan efek protektif terhadap kerusakan struktur aorta akibat obesitas.

Kata kunci: *Holothuria atra*, obesitas, *High Fat Diet*, aorta, histopatologi, aterosklerosis.

ABSTRACT

*Obesity is a major risk factor for cardiovascular disease and may induce aortic structural damage through increased oxidative stress and chronic inflammation, contributing to endothelial dysfunction, lipid accumulation, and the development of atherosclerotic lesions. *Holothuria atra* contains various bioactive compounds, including flavonoids, phenolic compounds, and saponins, which may exert protective effects against vascular damage. This study aimed to analyze the effect of *Holothuria atra* extract on aortic structural damage based on histopathological findings in obese rats induced by a High-Fat Diet (HFD). This in vivo experimental study used male Sprague Dawley rats induced with HFD for six weeks. The analysis was conducted on an HFD group and an HFD group treated with *Holothuria atra* extract at a dose of 300 mg/kg body weight/day. Aortic specimens were prepared using the paraffin method and stained with Hematoxylin-Eosin (HE). Histopathological lesions were assessed using an atherosclerosis lesion scoring system ranging from 0 to 6 and analyzed using the Mann–Whitney test. The results showed that the HFD group had a median lesion score of 6, characterized by endothelial surface defects that may be accompanied by hematoma or thrombus, whereas the HFD group treated with *Holothuria atra* extract had a median score of 1, characterized by the presence of foam cells in the tunica intima. The Mann–Whitney test demonstrated a significant difference between the two groups ($p = 0.008$). Administration of *Holothuria atra* extract significantly reduced aortic histopathological lesion scores in HFD-induced obese rats and may exert a protective effect against obesity-related aortic structural damage*

Keywords: *Holothuria atra*, obesity, High Fat Diet, aorta, histopathology, atherosclerosis.

DAFTAR ISI

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	iii
PERSETUJUAN SKRIPSI.....	v
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK	x
<i>ABSTRACT</i>	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah Penelitian	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Akademis	3
1.4.2 Manfaat Metodologis	3
1.4.3 Manfaat Praktis	3
1.4.4 Manfaat Sosial.....	4
1.5 Ruang Lingkup Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Obesitas	5
2.1.1 Epidemiologi Obesitas	5
2.1.2 Penyebab Obesitas	6
2.2 Aorta.....	8
2.2.1 Perubahan Histopatologi Aorta pada Obesitas.....	11

2.3 <i>Holothuroidea</i>	13
2.3.1 <i>Holothuria atra</i>	14
2.4 Tikus Obesitas sebagai Model Hewan Penelitian	17
2.4.1 Kriteria Obesitas Tikus Sprague Dawley	19
2.5 Kerangka Teori	20
2.6 Kerangka Konsep	20
2.7 Hipotesis Penelitian.....	20
BAB III METODE PENELITIAN.....	22
3.1 Definisi Operasional.....	22
3.2 Desain Penelitian.....	23
3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	23
3.4 Sampel Penelitian.....	23
3.4.1 Sampel Tikus Sprague Dawley	23
3.4.2 Sampel <i>Holothuria atra</i>	25
3.5 Pengumpulan Data	25
3.5.1 Persiapan Alat dan Bahan	25
3.5.2 Prosedur Ekstraksi.....	26
3.5.3 Prosedur Pembuatan Sediaan Parafin Aorta.....	26
3.5.4 Prosedur Pewarnaan <i>Hematoxylin-Eosin</i>	27
3.5.5 Gambaran Histopatologi Jaringan Aorta.....	28
3.6 Pengolahan Data.....	29
3.7 Alur Kerja Penelitian.....	29
3.8 Etika Penelitian	30
3.9 Penjadwalan Penelitian	30
3.10 Pembiayaan	31
BAB IV HASIL PENELITIAN	32
4.1 Gambaran Histopatologi Aorta	32
4.1.1 Sel Busa Kelompok HFD.....	32
4.1.2 Defek Permukaan Kelompok HFD	33
4.1.3 Trombus Kelompok HFD.....	34
4.1.4 Sel Busa Kelompok HFD + Ekstrak <i>H. atra</i>	34
4.2 Skor Lesi Histopatologi Aorta.....	36

BAB V PEMBAHASAN	37
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	41
6.1 Simpulan	41
6.2 Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN.....	52

DAFTAR TABEL

Tabel 2.4 Taksonomi <i>Holothuria atra</i>	14
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	22
Tabel 3.2 Jadwal Penelitian.....	30
Tabel 3.3 Biaya Penelitian.....	31
Tabel 4.1 Tabel Perbandingan Skor Histopatologi Aorta pada Kelompok Perlakuan.....	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Mekanisme Perubahan PVAT Pada Kondisi Obesitas.....	8
Gambar 2.2 Anatomi Aorta Normal	9
Gambar 2.3 Histologi Aorta Normal.....	10
Gambar 2.4 Histopatologi aorta tikus Sprague Dawley (HE, 100x).....	12
Gambar 2.5 Morfologi Holothuroidea Secara Umum.....	14
Gambar 2.6 Anatomi Umum <i>Holothuria atra</i>	15
Gambar 2.7 <i>Holothuria atra</i>	17
Gambar 2.8 Tikus Sprague Dawley	18
Gambar 2.9 Kerangka Teori	20
Gambar 2.10 Kerangka Konsep	20
Gambar 3.1 Alur Kerja Penelitian.....	29
Gambar 4.1 Sel Busa Kelompok HFD.....	32
Gambar 4.2 Defek Permukaan	33
Gambar 4.3 Trombus Kelompok HFD.....	34
Gambar 4.4 Sel Busa Kelompok HFD+ Ekstrak <i>H. atra</i>	34

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Lolos Kaji Etik	52
Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian	53
Lampiran 3. Analisis Data	54
Lampiran 4. Artikel Jurnal Publikasi	58
Lampiran 5. Hibah PKM-RE 2024	59
Lampiran 6. Medali Emas National Applied Science Project Olympiad 2024.....	60
Lampiran 7. Kartu Bimbingan	61
Lampiran 8. Biodata Diri	62

DAFTAR SINGKATAN

AHA	:	<i>American Heart Association</i>
apoE-/-	:	<i>Apolipoprotein E knockout mice</i>
BMI	:	<i>Body Mass Index</i>
FTO	:	<i>Fat Mass and Obesity-associated gene</i>
GBD	:	<i>Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study</i>
GPx	:	<i>Glutathione Peroxidase</i>
HE	:	<i>Hematoxylin-Eosin</i>
HeLa	:	<i>Henrietta Lacks cell line</i>
HFD	:	<i>High Fat Diet</i>
HSV	:	<i>Herpes Simplex Virus</i>
IL-6	:	<i>Interleukin-6</i>
IMT	:	<i>Indeks Massa Tubuh</i>
LC-MS	:	<i>Liquid Chromatography-Mass Spectrometry</i>
MCF-7	:	<i>Michigan Cancer Foundation-7 (breast cancer cell line)</i>
MCP-1	:	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MC4R	:	<i>Melanocortin 4 Receptor</i>
NCD-RisC	:	<i>Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration</i>
NF- κ B	:	<i>Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of Activated B cells</i>
NO	:	<i>Nitric Oxide</i>
PVAT	:	<i>Perivaskular Adipose Tissue</i>
ROS	:	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SKI	:	<i>Survei Kesehatan Indonesia</i>
SOD	:	<i>Superoxide Dismutase</i>
STJ	:	<i>Sinotubular Junction</i>
TNF- α	:	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Obesitas telah menjadi masalah kesehatan yang semakin mendapat perhatian di seluruh dunia. Data dari *Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study* (GBD) 2021 memperlihatkan prevalensi obesitas meningkat tajam dalam beberapa dekade terakhir dan diperkirakan terus naik hingga 2050 (Ng et al., 2025). Peningkatan beban obesitas juga terjadi di Indonesia, data dari Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 mengindikasikan bahwa obesitas sentral pada merupakan masalah kesehatan serius di seluruh provinsi tanah air dengan distribusi kasus yang luas dan merata (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023). Kondisi ini jelas menimbulkan kerugian ekonomi secara besar akibat biaya perawatan kesehatan, kematian dini, dan hilangnya produktivitas kerja (Ferdina et al., 2024). Oleh karena itu, obesitas menjadi ancaman kesehatan yang tidak dapat diremehkan sehingga diperlukan langkah intervensi pencegahan untuk mengatasi hal tersebut.

Obesitas memiliki dampak patologis yang luas dan salah satu sistem paling rentan terdampak adalah sistem kardiovaskular. Kondisi ini tidak hanya menyebabkan akumulasi lemak, tetapi juga memicu perubahan struktural dan fungsional pada pembuluh darah. Melalui proses yang dikenal sebagai *vascular remodeling*, tubuh berupaya melakukan adaptasi terhadap kondisi patologis tersebut. Remodeling ini umumnya bersifat hipertrofik, yang ditandai dengan penebalan dinding pembuluh darah akibat hiperplasia dan/atau hipertrofi sel serta peningkatan deposisi matriks ekstraseluler (Martínez-Martínez et al., 2021). Selain perubahan struktural, obesitas juga turut memicu aktivasi inflamasi dan stres oksidatif, terutama pada jaringan adiposa perivaskular (*Perivascular Adipose Tissue*; PVAT). Aktivasi ini berperan dalam memicu infiltrasi sel imun, fragmentasi serabut elastin, dan peningkatan kekakuan dinding aorta. Kekakuan arteri sentral seperti aorta diketahui sebagai prediktor independen kejadian dan mortalitas kardiovaskular (Chen et al., 2021). Lebih jauh lagi, peningkatan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) turut memperburuk kondisi tersebut. Kelebihan ROS dapat merangsang sintesis dan

sekresi sitokin pro-inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF- α), *Interleukin-6* (IL-6), *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), serta hormon leptin, yang secara sinergis memperkuat respons inflamasi di jaringan adiposa, pada tingkat vaskular, akumulasi radikal bebas mengganggu fungsi endotel melalui penurunan bioavailabilitas *Nitric Oxide* (NO), peningkatan peradangan, serta deposisi matriks ekstraseluler yang berkontribusi terhadap penebalan dan kekakuan dinding pembuluh darah (Martínez-Martínez et al., 2021). Dengan demikian, pendekatan yang mampu menekan stres oksidatif dan respons inflamasi guna mencegah disfungsi vaskular akibat obesitas sangat diperlukan.

Seiring dengan urgensi pengembangan yang mampu menekan stres oksidatif dan respons inflamasi pada obesitas, perhatian penelitian kini banyak diarahkan pada pemanfaatan senyawa bioaktif organisme laut. Salah satu sumber potensial adalah *Holothuria atra* yang mengandung senyawa saponin, fenolik dan flavonoid yang menunjukkan aktivitas antiinflamasi sehingga berpotensi sebagai agen nutrasetikal kardiometabolik (Puspitasari et al., 2023a). Selain itu, nilai ekonomi tinggi dengan permintaan pasar internasional yang terus meningkat di Indonesia menjadikan komoditas ini penting untuk dieksplorasi lebih lanjut (Puspitasari, 2023; Ujianti et al., 2023).

Berbagai penelitian juga mendukung potensi terapeutik senyawa bioaktif teripang. Penelitian (Li et al., 2022) menunjukkan bahwa ekstrak etanol teripang, melalui komponen Ekinosida A dan fraksi saponin mampu memperbaiki kerusakan histopatologis hati tikus obesitas akibat *High Fat Diet* (HFD), ditandai dengan infiltrasi inflamasi dan vakuola lemak berdasarkan pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE). Selain itu, penelitian Xu et al., (2018) juga membuktikan bahwa fukoidan yang terkandung dalam teripang efektif menurunkan pembentukan plak aterosklerotik, menekan inflamasi, serta menstabilkan lesi aorta pada tikus apoE^{-/-} pada pewarnaan Oil Red O dan HE. Temuan tersebut menunjukkan bahwa teripang memiliki potensi antiinflamasi dan efek kardioprotektif yang kuat. Namun, sampai saat ini belum terdapat penelitian yang secara khusus menilai potensi senyawa bioaktif *Holothuria atra*

dalam mencegah kerusakan histopatologis aorta pada kondisi obesitas. Hal inilah yang menjadikan penelitian ini penting untuk dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah Penelitian

Apakah efek pemberian ekstrak *Holothuria atra* berpengaruh terhadap pencegahan kerusakan struktur aorta berdasarkan pemeriksaan histopatologi pada tikus obesitas yang diinduksi HFD?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk menganalisis efek pemberian ekstrak *Holothuria atra* terhadap kejadian obesitas pada tikus obesitas yang diinduksi HFD.

1.3.2 Tujuan Khusus

Menilai pengaruh pemberian ekstrak *Holothuria atra* terhadap kerusakan aorta yang ditentukan melalui skor lesi histopatologi pada tikus obesitas yang diinduksi HFD.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan memperkaya pengetahuan di bidang histopatologi dan biomedis, khususnya mengenai pengaruh ekstrak *Holothuria atra* terhadap perbaikan struktur aorta pada kondisi obesitas. Temuan ini dapat menjadi rujukan bagi mahasiswa yang mempelajari senyawa alami laut dengan kesehatan kardiovaskular.

1.4.2 Manfaat Metodologis

Hasil penelitian ini diharapkan mampu menjadi acuan pengembangan rancangan penelitian eksperimental lain yang menggunakan tikus obesitas, terutama penerapan teknik pewarnaan HE untuk menilai perubahan struktur histologis aorta.

1.4.3 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan mampu memberi informasi mengenai potensi *Holothuria atra* sebagai bahan alami yang berfungsi dalam pencegahan kerusakan vaskular akibat obesitas, serta mendukung pengembangan produk nutraseutikal berbasis bahan alam laut yang aman.

1.4.4 Manfaat Sosial

Penelitian ini berpotensi meningkatkan kesadaran tentang pencegahan penyakit kardiovaskular melalui pemanfaatan bahan alam. Selain itu, penggunaan *Holothuria atra* dapat mendorong peningkatan nilai ekonomi biota laut dan membuka peluang pemberdayaan masyarakat pesisir.

1.5 Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini menitikberatkan kajian mengenai efek pemberian ekstrak *Holothuria atra* terhadap perbaikan struktur histologis aorta pada tikus model obesitas. Studi dilakukan secara kuantitatif eksperimental *in vivo* menggunakan tikus Sprague Dawley yang diinduksi HFD. Analisis perbaikan struktur vaskular dilakukan melalui pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan HE. Seluruh rangkaian penelitian bertempat di Laboratorium Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka serta Laboratorium Departemen Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obesitas

Obesitas merupakan gangguan metabolik kronik kompleks, ditandai adanya akumulasi lemak tubuh berlebihan yang berdampak negatif terhadap fungsi organ dan meningkatkan risiko berbagai penyakit degeneratif seperti diabetes melitus tipe 2, penyakit kardiovaskular, dan beberapa jenis kanker (WHO, 2025).

Penilaian obesitas umumnya menggunakan Indeks Massa Tubuh (IMT), yakni berat badan (kg) dibagi tinggi badan kuadrat (m²). Secara global, *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan *overweight* dimulai dari $IMT \geq 25$ hingga $< 30 \text{ kg/m}^2$ dan obesitas pada $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Namun dalam konteks populasi Asia, WHO Expert Consultation menetapkan batas ambang lebih rendah, yaitu *overweight* pada $IMT 23\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$, sedangkan obesitas di angka $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (World Obesity Federation, 2025). Selain itu, lingkaran pinggang turut dipakai untuk menilai status obesitas sentral yang menggambarkan akumulasi lemak visceral. Risiko tinggi ditetapkan pada pria lingkaran perut lebih dari 90 cm dan wanita lebih dari 80 cm.

2.1.1 Epidemiologi Obesitas

Laporan terbaru tahun 2024 dari *Non-Communicable Disease Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC) menunjukkan terdapat lebih dari satu miliar orang di seluruh dunia kini hidup dengan obesitas, sekitar 880 juta orang dewasa dan 159 juta anak serta remaja. Sementara itu, data WHO mencatat bahwa antara tahun 1975 hingga 2022, angka obesitas pada perempuan dewasa meningkat hampir tiga kali lipat dan pada laki-laki meningkat hampir empat kali lipat (WHO, 2025; World Obesity Federation, 2024). Hal ini berdampak besar terhadap beban kesehatan global karena obesitas berkontribusi terhadap jutaan kematian dan hilangnya tahun kehidupan sehat setiap tahunnya.

Hal ini sejalan pula dengan kondisi di tingkat nasional, studi pada 514 kabupaten/kota juga mencatat bahwa prevalensi obesitas lebih banyak ditemukan pada kelompok usia produktif 25-59 tahun. Selain itu, faktor sosial

ekonomi turut berperan, di mana wilayah dengan tingkat pendidikan, pendapatan, dan pembangunan yang lebih tinggi cenderung memiliki prevalensi obesitas lebih besar dibandingkan daerah yang kurang berkembang (Ayuningtyas et al., 2022).

2.1.2 Penyebab Obesitas

Obesitas merupakan kondisi yang muncul akibat interaksi kompleks antara faktor genetik, biologis, perilaku, dan lingkungan. Secara konseptual, obesitas berawal dari keadaan ketidakseimbangan energi jangka panjang, di mana asupan kalori secara bertahap dan terus-menerus melebihi energi yang dikeluarkan tubuh (Zahirah Putri et al., 2023). Ketika energi masuk lebih besar dari energi yang digunakan, maka kelebihan tersebut akan disimpan sebagai lemak tubuh sehingga memicu peningkatan berat badan. Asupan berlebih umumnya berasal dari konsumsi makanan tinggi kalori seperti makanan cepat saji, minuman bersoda, makanan ultra-prosesan, dan jajanan siap saji. Selain itu, rendahnya aktivitas fisik mengurangi pengeluaran energi dan memperbesar risiko obesitas (Saraswati et al., 2021). Faktor genetik juga telah lama dikaitkan dengan kecenderungan obesitas. Sebagian besar kasus obesitas bersifat poligenik, di mana banyak gen berkontribusi terhadap kerentanan tubuh terhadap lingkungan obesogenik seperti pola makan tinggi kalori atau kurang tidur. Gen yang paling menonjol adalah *FTO* (*fat mass and obesity gene*) yang mempengaruhi mekanisme regulasi asupan makanan dan pengeluaran energi. Polimorfisme gen *MC4R* (*Melanocortin 4 Receptor*) juga memiliki peran penting dalam regulasi nafsu makan, bahkan memiliki efek sinergis dengan variasi gen *FTO* terhadap peningkatan risiko obesitas (Nindrea & Thongwichian, 2024)

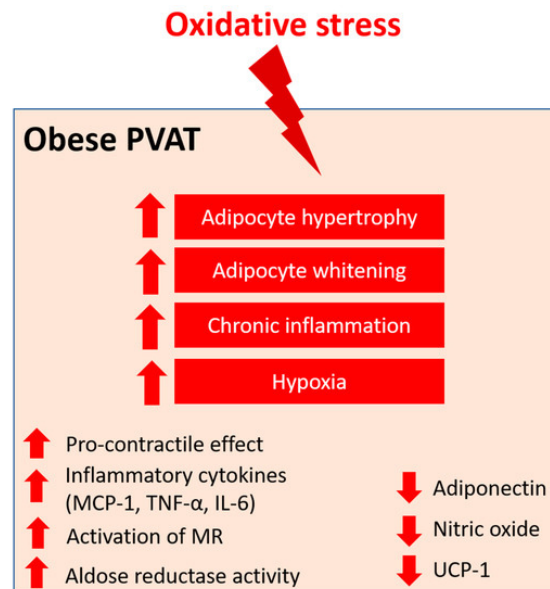
Regulasi asupan makanan secara fisiologis dikendalikan oleh hipotalamus, yang menerima sinyal hormonal dari berbagai organ perifer untuk menyeimbangkan nafsu makan dan metabolisme energi. Dua hormon utama yang berperan adalah leptin yang diproduksi oleh jaringan lemak dan berperan memberikan sinyal bahwa cadangan energi tubuh sudah cukup sehingga menurunkan nafsu makan, serta hormon ghrelin

yang merangsang rasa lapar. Dalam kondisi obesitas sering ditemukan kondisi resistensi leptin, yaitu keadaan di mana peningkatan leptin tidak lagi efektif menekan asupan makanan. Akibatnya individu tetap merasa lapar meskipun cadangan lemak sudah berlebih. Ketidakseimbangan sinyal ini memicu pola makan berlebih dan meningkatkan akumulasi lemak tubuh (Z. Liu et al., 2023). Faktor psikologis dan lingkungan dapat pula memengaruhi perilaku makan berlebihan. Individu dapat terdorong makan lebih banyak saat mengalami stres emosional, depresi, atau tekanan sosial. Makanan juga sering digunakan sebagai mekanisme *coping* terhadap stres. Selain itu, gaya hidup *sedentari* juga menjadi salah satu faktor paling penting dalam perkembangan obesitas, di mana pada pekerja aktif sekitar 60-70% energi harian dikeluarkan untuk aktivitas otot. Sebaliknya, pada individu *sedentari*, penurunan aktivitas menyebabkan penumpukan lemak progresif (Blüher, 2025).

Obesitas juga memicu perubahan biologis yang lebih kompleks di dalam tubuh. Jaringan lemak, khususnya PVAT yang mengelilingi pembuluh darah mengalami hipertrofi adiposit dan kondisi hipoksia akibat perfusi ke jaringan adiposa yang tidak mencukupi. Keadaan ini memicu peradangan kronis tingkat rendah dan meningkatkan produksi ROS yang menyebabkan timbulnya stres oksidatif, sementara dalam keadaan normal, PVAT memiliki fungsi protektif terhadap pembuluh darah dengan menghasilkan faktor vasodilator seperti NO dan adiponektin. Namun, pada obesitas peningkatan ROS, penurunan adiponektin, dan aktivasi sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan MCP-1 menyebabkan hilangnya fungsi anti-kontraktil PVAT sehingga pembuluh darah menjadi lebih kaku dan rentan terhadap vasokonstriksi (Cheng et al., 2023).

Stres oksidatif yang meningkat pada lingkungan vaskular tersebut akan memengaruhi metabolisme lipoprotein pada dinding pembuluh darah. LDL yang memasuki ruang subendotelial menjadi lebih rentan terhadap modifikasi oksidatif oleh ROS, LDL akan berubah menjadi *oxLDL* yang bersifat proinflamasi. *OxLDL* inilah yang kemudian membentuk sel busa.

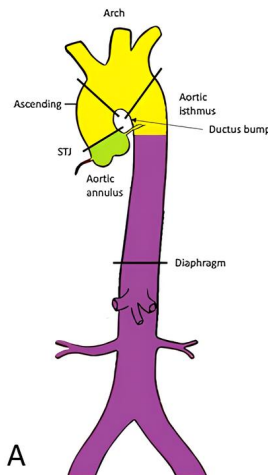
Dengan demikian, disfungsi PVAT yang dimediasi stres oksidatif dan inflamasi menjadi penghubung antara kejadian obesitas dengan munculnya komplikasi metabolik maupun kardiovaskular seperti hipertensi, aterosklerosis, diabetes tipe 2, dan penyakit jantung (Man et al., 2023).



Gambar 2. 1 Mekanisme Perubahan PVAT Pada Kondisi Obesitas
Sumber: (Man et al., 2023a)

2.2 Aorta

Aorta merupakan arteri elastis terbesar dalam tubuh manusia yang berfungsi mengalirkan darah beroksigen dari ventrikel kiri ke seluruh jaringan tubuh (Isdadiyanto & Fajar, 2023). Secara anatomi, aorta terbagi menjadi aorta toraks dan abdominalis, yang dipisahkan oleh diafragma. Aorta toraks terdiri atas akar aorta, aorta ascendens, arkus aorta, hingga aorta descendens. Akar aorta memanjang dari anulus hingga *sinotubular junction* (STJ) dan mencakup sinus Valsava, tempat melekatnya katup aorta dan asal arteri koroner. Aorta ascendens berlanjut menuju arkus aorta yang bercabang menjadi arteri brakiosefalika, arteri karotis komunis kiri, dan arteri subklavia kiri. Setelah melewati isthmus, aorta berubah menjadi aorta descendens torakal dan kemudian berlanjut sebagai aorta abdominalis (di Gioia et al, 2023).



Gambar 2.2 Anatomi Aorta Normal

Sumber: (di Gioia et al., 2023)

Secara fungsional, segmen proksimal aorta memiliki komplians tinggi yang berperan mempertahankan tekanan diastolik dan kontinuitas aliran darah menuju perifer, suatu karakteristik yang mencerminkan perbedaan sifat fisiologis dan struktur anatominya dibandingkan segmen lain (di Gioia et al., 2023).

Sedangkan secara histologi, dinding aorta tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia. Tunika intima terdiri dari endotel selapis dan lapisan subendotel, serta dapat mengandung sel otot polos, sementara lamina elastika interna sering tidak tampak jelas karena tersamarkan oleh dominasi lamela elastis pada lapisan tunika media (Mescher, 2018).

VASCULAR BED	COMPONENT	STRUCTURE
ELASTIC ARTERY	Endothelium Elastic tissue Smooth muscle Fibrous tissue	

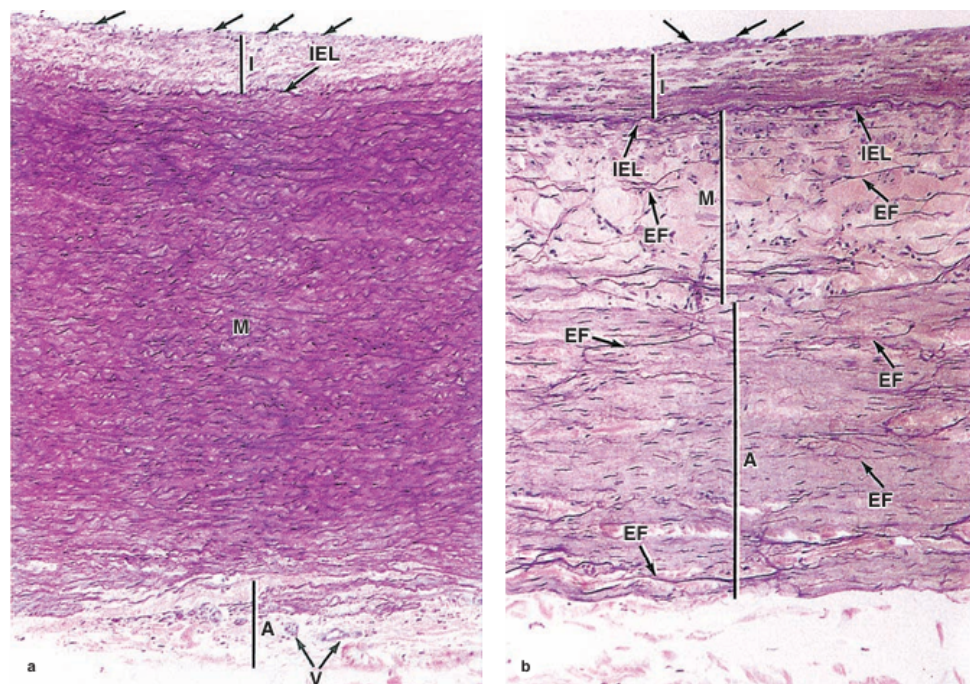
Gambar 2.2.1 Komponen Histologi Aorta Normal

Sumber: (Mescher, 2018)

Tunika media merupakan lapisan paling tebal dan menjadi ciri khas aorta sebagai arteri elastis. Lapisan ini tersusun atas lamela elastis berfenestra yang

tersusun konsentris dan bergantian dengan lapisan sel otot polos; jumlahnya dapat mencapai sekitar 50 lapis pada aorta dewasa dan dapat meningkat pada kondisi seperti hipertensi. Kandungan elastin yang melimpah memungkinkan terjadinya regangan selama sistol dan penguncupan kembali pada diastol, menghasilkan efek *Windkessel* yang mempertahankan aliran darah kontinu (di Gioia et al., 2023; Mescher, 2018)

Tunica adventisia terdiri dari jaringan ikat longgar, fibroblas, serta vasa vasorum yang menyuplai oksigen dan nutrisi ke bagian dinding pembuluh (Martínez-Martínez et al., 2021). Secara umum, mikrostruktur aorta didominasi oleh serat elastin dan kolagen sebagai komponen struktural utamanya (Surman et al., 2021), yang bersama-sama memberikan kekuatan mekanik dan elastisitas tinggi pada dinding pembuluh.



Comparison of the three major layers or tunics in the largest artery and vein. **(a)** Aorta, **(b)** vena cava. Simple squamous endothelial cells (arrows) line the intima (I) that also has subendothelial connective tissue and in arteries is separated from the media by an internal elastic lamina (IEL), a structure absent in all but the largest veins. The media (M) contains many elastic lamellae and elastic fibers (EF)

alternating with layers of smooth muscle. The media is much thicker in large arteries than veins, with relatively more elastin. Elastic fibers are also present in the outer tunica adventitia (A), which is relatively thicker in large veins. Vasa vasorum (V) are seen in the adventitia of the aorta. The connective tissue of the adventitia always merges with the less dense connective tissue around it. (Both X122; Elastic stain)

Gambar 2.3 Histologi Aorta Normal

Sumber: (Mescher, 2018)

2.2.1 Perubahan Histopatologi Aorta pada Obesitas

Kondisi obesitas ditandai oleh akumulasi jaringan adiposa yang meningkatkan pelepasan radikal bebas dan memicu stres oksidatif selanjutnya menyebabkan kerusakan dan disfungsi endotel pada dinding aorta. Peningkatan produksi ROS mengakibatkan oksidasi partikel *Low Density Lipoprotein* (LDL) di ruang ekstraseluler dinding pembuluh darah. LDL teroksidasi ini bersifat proinflamasi dan proaterogenik sehingga menjadi pemicu penting dalam perkembangan aterosklerosis. Partikel LDL teroksidasi kemudian dikenali dan ditangkap oleh makrofag melalui *scavenger receptor* yang memicu akumulasi lipid di dalam sel, terutama pada makrofag dan sel otot polos vaskular di tunika intima dan sebagian tunika media, hal inilah yang disebut sebagai lipid intraseluler. Secara histopatologis ia tampak sebagai sel busa (*foam cell*) yang ditandai oleh sitoplasma berisi vakuola-vakuola jernih dengan batas sel yang masih jelas dan inti sel yang dapat diidentifikasi (Agustina et al., 2023).

Seiring progresivitas lesi aterosklerosis, kematian sel busa dan sel otot polos vaskular akan melepaskan kandungan lipid ke ruang antar sel (matriks ekstraseluler) di tunika intima. Deposisi lipid yang berada di luar sel disebut sebagai lipid ekstraseluler. Gambaran histopatologis biasanya akan tampak sebagai area jernih atau massa amorf eosinofilik tanpa batas sel maupun inti, yang menyebar secara difus di matriks jaringan. Keberadaan lipid ekstraseluler ini menunjukkan tahap lesi yang lebih lanjut dan menjadi cikal bakal pembentukan inti lipid (*necrotic core*) (Agustina et al., 2023).

Sel busa yang menumpuk akan membentuk agregat dan berkembang menjadi *fatty streak*. Keberadaan *fatty streak* memicu penebalan tunika intima dan menyebabkan perubahan morfologi dinding aorta yang tampak sebagai penebalan tidak normal pada pemeriksaan histopatologi. Penelitian eksperimental pada model hewan dengan diet tinggi lemak dapat menunjukkan bahwa sel busa dapat ditemukan pada tunika intima maupun tunika media. Hal tersebut menandakan infiltrasi lipid yang lebih dalam dan keterlibatan otot polos vaskular dalam proses aterogenesis.

Perubahan-perubahan ini menggambarkan mekanisme utama bagaimana obesitas yang berkomplikasi menjadi hiperlipidemia dapat menimbulkan lesi aterosklerotik serta perubahan struktural signifikan pada aorta (Agustina et al., 2023).

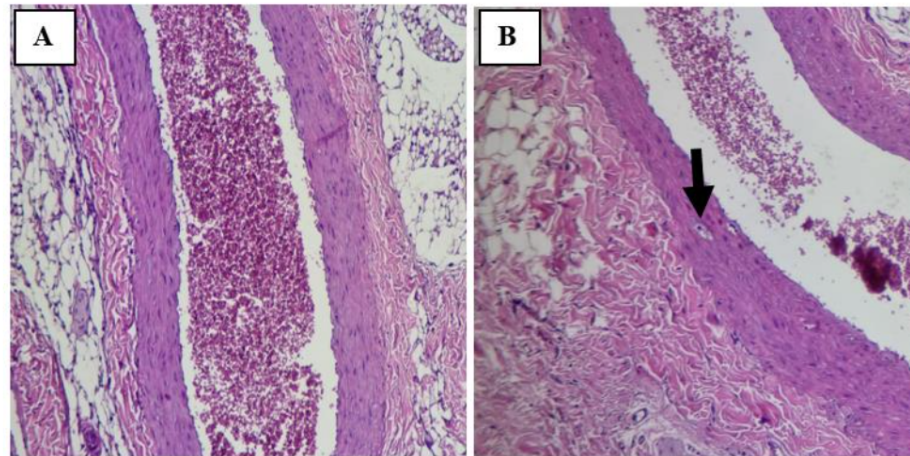


Figure 1. Histopathology of Aorta (Hematoxylin-eosin stain; original magnification: 100x). Microscopic view of a normal aorta cross section (score 0) (A), cross section of aorta containing foam cells (score 1) Histopathology showing the foam cell (arrow) within tunica intima (B).

Gambar 2.4 Histopatologi aorta tikus Sprague Dawley (HE, 100x)

Sumber: (Bintang et al., 2024)

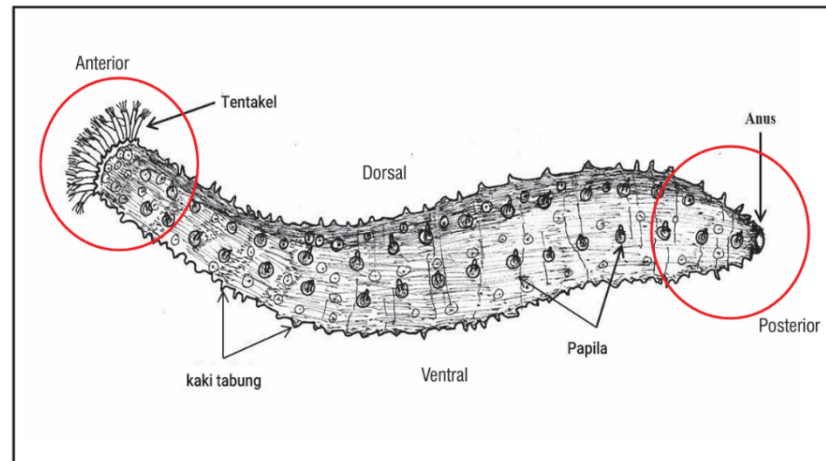
Penelitian eksperimental oleh (Bintang et al., 2024) pada tikus Sprague Dawley dengan induksi diet tinggi lemak, hasil histopatologi aorta menunjukkan adanya perubahan struktural signifikan yang mendukung proses aterogenesis akibat obesitas dan hiperlipidemia. Gambaran mikroskopis menunjukkan bahwa kelompok dengan diet tinggi lemak ditemukan adanya infiltrasi makrofag berisi lipid yang berubah menjadi sel busa (*foam cell*) pada tunika intima dan pada beberapa sampel bahkan meluas hingga tunika media. Meskipun belum ditemukan plak ateroma maupun trombus, keberadaan sel busa telah mencerminkan tahap awal proses aterogenesis melalui mekanisme inflamasi dan akumulasi lipid di lapisan dinding pembuluh darah.

Temuan ini sejalan dengan berbagai penelitian eksperimental lain yang melaporkan bahwa diet tinggi lemak dan obesitas dapat menyebabkan *vascular remodeling*, ditandai oleh penebalan tunika media aorta dan disfungsi vasodilatasi pada model tikus, yang mencerminkan gangguan struktur dan fungsi vascular (Man et al., 2023b).

2.3 *Holothuroidea*

Holothuroidea atau teripang merupakan kelompok hewan laut berbadan lunak dengan bentuk tubuh memanjang menyerupai mentimun. Permukaan tubuhnya dapat halus atau memiliki bintil yang merupakan bagian dari endoskeleton yang tersusun dari zat kapur di bawah permukaan kulit. Secara ekologis, teripang berperan sebagai *deposit feeder* yang mengolah bahan organik dan mineral di substrat dasar perairan yang membantu menjaga kualitas sedimen dan kestabilan ekosistem. Selain itu, teripang juga menjadi bagian dari rantai makanan laut melalui penyediaan telur, larva, dan juvenil bagi biota pemangsa. Teripang juga memiliki nilai ekonomis tinggi sebagai bahan pangan yang kaya nutrisi. Dalam bentuk kering, kandungan nutrisinya antara lain protein 82%, lemak 1,7%, air 8,9%, abu 8,6%, dan karbohidrat 4,8% (Hossain et al., 2022).

Indonesia memiliki keanekaragaman *Holothuroidea* yang tinggi karena berada di kawasan tropis dengan iklim yang mendukung pertumbuhan fauna laut. Kondisi iklim tropis dengan curah hujan tinggi dan suhu relatif stabil memungkinkan tingginya keragaman flora dan fauna, termasuk Filum Echinodermata. Filum ini memiliki ciri khas sistem vaskular air (*water vascular system*) yang berfungsi dalam pergerakan, respirasi, dan pengumpulan makanan melalui kaki tabung (Istiqomah et al., 2025). Secara morfologis, teripang memiliki tubuh silindris dengan bagian ventral dilengkapi kaki tabung (podia) untuk bergerak. Tak hanya itu, pada bagian anterior terdapat mulut yang dikelilingi tentakel, sedangkan bagian posterior terdapat kloaka. Warna tubuh, ukuran, dan bentuknya sangat bervariasi. *Holothuroidea* juga memiliki alat pertahanan berupa tubulus Cuvier (Istiqomah et al., 2025).



Gambar 2.5 Morfologi *Holothuroidea* Secara Umum

Sumber: (Setyastuti et al., 2021)

Habitat utama teripang berada di ekosistem pesisir seperti terumbu karang dan padang lamun, terutama pada zona intertidal hingga sublitoral (Istiqomah et al., 2025).

2.3.1 *Holothuria atra*

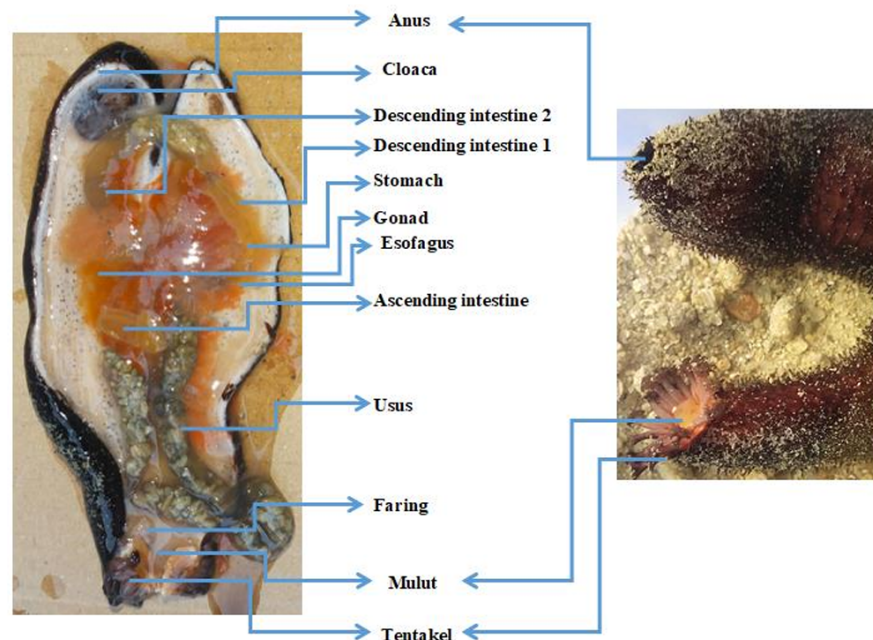
Holothuria atra yang dikenal sebagai teripang hitam merupakan salah satu spesies teripang yang paling luas dijumpai di kawasan Indo-Pasifik, termasuk perairan Indonesia. Habitat alaminya berada di perairan dangkal, terutama pada daerah berpasir, padang lamun, dan area terumbu karang yang kaya akan detritus dan mikroalga sebagai sumber nutrisi. Kemampuan *H. atra* untuk bertahan pada berbagai kondisi lingkungan menjadikannya spesies yang melimpah dan mudah diperoleh, sehingga berpotensi dimanfaatkan sebagai sumber bioaktif alami (Setyastuti et al., 2021). Untuk memperjelas klasifikasi dan kedudukan taksonominya, klasifikasi ilmiah *Holothuria atra* disajikan sebagai berikut:

Tabel 2.1 Taksonomi *Holothuria atra*

Kerajaan	<i>Animalia</i>
Filum	<i>Echinodermata</i>
Sub filum	<i>Echinozoa</i>
Kelas	<i>Holothuroidea</i>
Sub kelas	<i>Aspidochirotida</i>
Famili	<i>Holothuriidae</i>
Genus	<i>Holothuria</i>
Spesies	<i>Holothuria atra</i>

Sumber: (Istiqomah et al., 2025)

Holothuria atra memiliki tubuh silindris memanjang dengan tekstur yang cukup tebal dan kenyal, berwarna hitam pekat hingga kehitaman kemerahan. Adapun pada bagian dorsal, permukaan tubuh dipenuhi papila kecil memanjang yang tersusun rapat, sedangkan bagian ventral didominasi oleh kaki tabung (*tube feet*) yang berukuran kecil dan memanjang, berfungsi untuk bergerak dan melekat pada substrat. Bagian mulutnya terletak di ujung anterior tubuh dan dikelilingi oleh tentakel tipe peltate, yaitu tentakel berbentuk seperti payung kecil dengan ujung melebar. Tentakel-tentakel tersebut tersusun melingkar secara simetris di sekitar mulut sebagai alat pengumpul partikel makanan di dasar perairan. Struktur anatomi internalnya terdiri atas mulut, faring, esofagus, perut, usus yang memanjang, gonad, kloaka, dan anus (Istiqomah et al., 2025). Gonad pada spesies ini bersifat berkembang seiring pertambahan ukuran tubuh dan berperan dalam proses reproduksi dengan berat maksimum dicapai menjelang pemijahan. Morfologi dan struktur anatomi tersebut mendukung kemampuan *H. atra* untuk beradaptasi di lingkungan dasar perairan dangkal (I. Ujianti, Lakshmi, Nurushofa, et al., 2024).



Gambar 2.6 Anatomi Umum *Holothuria atra*

Sumber: (Istiqomah et al., 2025)

Selain bernilai ekologis, *H. atra* telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional karena dipercaya memiliki khasiat untuk

penyembuhan luka, meningkatkan imunitas, dan mempercepat regenerasi jaringan. Seiring berkembangnya penelitian farmakologi modern, diketahui bahwa manfaat tersebut berkaitan dengan keberadaan senyawa bioaktif seperti flavonoid, fenolik, saponin, alkaloid, dan steroid yang terkandung dalam jaringan tubuhnya (Puspitasari et al., 2023b) Selain itu, *H. atra* juga mengandung komponen fungsional lain seperti triterpenoid, glikosida, lektin, dan *sulfated polysaccharides*, khususnya fukoidan dan kondroitin sulfat yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, antikoagulan, dan imunomodulator (I. Ujianti, Lakshmi, Nurushofa, et al., 2024).

Kandungan senyawa bioaktif tersebut memiliki peran penting dalam modulasi stres oksidatif dan inflamasi, dua mekanisme utama yang berkontribusi terhadap disfungsi vaskular pada obesitas dan penyakit kardiometabolik. Flavonoid dan fenolik bekerja sebagai penangkap radikal bebas (*free radical scavenger*), meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen seperti *Superoxide Dismutase* (SOD) dan *Glutathione Peroxidase* (GPx), serta menurunkan pembentukan ROS. Selain aktivitas antioksidan tersebut, kedua senyawa ini diketahui memiliki sifat antibakteri, antikoagulan, antijamur, antiinflamasi, antimalaria, antivirus, serta pada flavonoid ditambahkan potensi antihipertensif (Puspitasari et al., 2023c). Bioaktif saponin dan triterpenoid dalam *H. atra* juga berpotensi menghambat aktivasi jalur nuklir NF- κ B (*Nuclear Factor Kappa of Activated B cells*) sehingga menurunkan produksi mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan MCP-1 (Bildziukevich et al., 2023).



Gambar 2.7 *Holothuria atra*

Sumber: (I. Ujianti, Lakshmi, Nurushofa, et al., 2024)

Beberapa studi eksperimental juga memperlihatkan bahwa ekstrak *H. atra* mampu menekan ekspresi sitokin proinflamasi, menghambat infiltrasi sel imun, serta mempertahankan integritas struktur jaringan vaskular. Mekanisme ini mendukung potensi *H. atra* sebagai agen protektif terhadap kerusakan endotel dan remodeling vaskular pada kondisi obesitas. Sementara itu dilaporkan bahwa ekstrak metanol pada *H. atra* mengandung sedikitnya 59 senyawa bioaktif yang telah diidentifikasi dan senyawa-senyawa tersebut tidak hanya berperan dalam modulasi inflamasi, tetapi juga menunjukkan aktivitas biologis kuat, termasuk antiproliferatif terhadap sel kanker *HeLa* (*Henrietta Lacks cell line*) dan *MCF-7* (*Michigan Cancer Foundation-7*), aktivitas antivirus terhadap *HSV* (*Herpes Simplex Virus*) tipe 1 dan 2, serta aktivitas antibakteri terhadap patogen seperti *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* (Awad et al., 2023). Oleh karena itu, *H. atra* dipandang tidak hanya sebagai sumber bahan pangan laut, tetapi juga memiliki prospek besar sebagai kandidat agen terapi alami dalam pencegahan disfungsi kardiovaskular terkait obesitas dan stres oksidatif.

2.4 Tikus Obesitas sebagai Model Hewan Penelitian

Tikus merupakan hewan laboratorium yang paling banyak digunakan dalam penelitian biomedis karena memiliki beberapa keunggulan penting, seperti masa hidup yang relatif singkat, sifat jinak, mudah dipelihara, serta latar belakang genetik dan kesehatannya sudah terdokumentasi dengan baik. Secara

genetik, tikus memiliki kemiripan sekitar 90% dengan manusia, sehingga berbagai manipulasi fisiologis dan patologis pada tikus dapat merepresentasikan kondisi penyakit pada manusia. Keunggulan ini menjadikan tikus, khususnya spesies *Rattus norvegicus* sebagai model utama studi penyakit metabolik, obesitas, kardiovaskular, endokrin, diabetes, hingga penyakit degeneratif dan inflamasi (Wati et al., 2024).

Dibandingkan mencit, tikus memiliki ukuran tubuh lebih besar sehingga memudahkan prosedur bedah, analisis histopatologi, maupun pengamatan makro terhadap organ, seperti aorta. Selain itu, tikus menunjukkan respons metabolik terhadap diet tinggi lemak (*High Fat Diet*) yang menyerupai manusia, termasuk peningkatan massa lemak, resistensi insulin, dan perubahan struktural pada pembuluh darah (Wang et al., 2023)

Strain yang paling umum digunakan ialah Sprague Dawley karena memiliki sifat jinak, tingkat stres rendah, pertumbuhan stabil, dan respons fisiologis yang konsisten terhadap diet obesogenik dan perlakuan eksperimen. Tikus Sprague Dawley juga sering dipilih dalam penelitian yang melibatkan pemeriksaan histopatologi karena ukuran organ yang ideal serta stabilitas fisiologisnya. Selain pemilihan strain, jenis kelamin juga berperan penting menjaga validitas hasil penelitian. Penggunaan tikus jantan lebih disarankan karena tidak memiliki siklus estrus yang memicu fluktuasi hormon estrogen dan progesteron yang dapat memengaruhi beberapa parameter penelitian. Kondisi hormonal yang lebih stabil ini membuat tikus jantan memiliki profil endokrin yang konsisten sehingga berbagai parameter penelitian dapat diukur secara terkontrol (Wati et al., 2024).



Gambar 2.8 Tikus Sprague Dawley
Sumber: (Rosidah et al., 2021)

2.4.1 Kriteria Obesitas Tikus Sprague Dawley

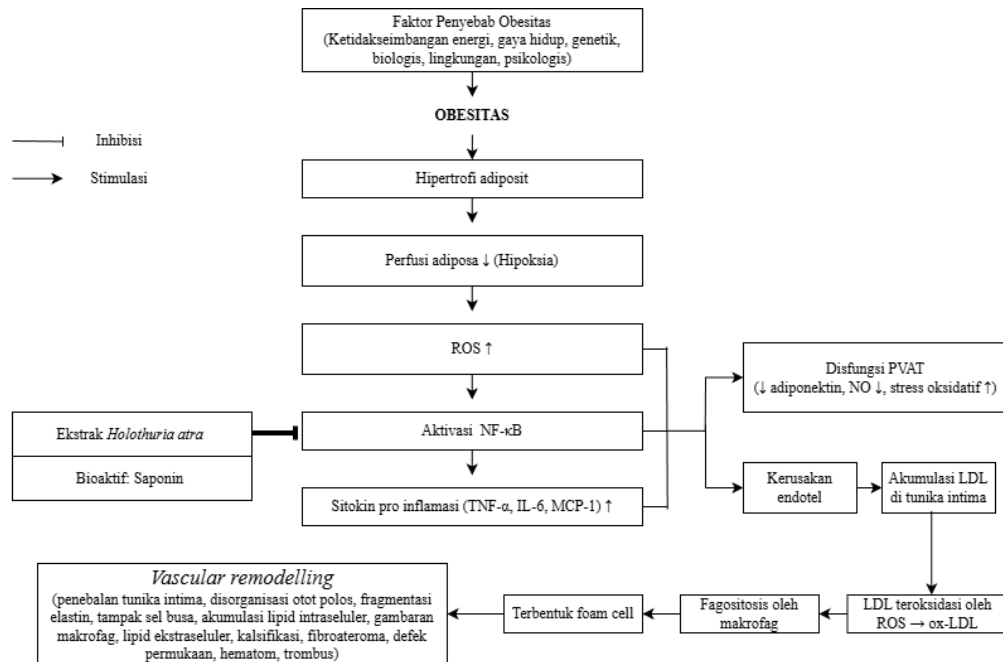
Obesitas pada tikus Sprague Dawley umumnya diinduksi menggunakan HFD karena metode ini secara konsisten mampu memicu karakteristik yang menyerupai obesitas pada manusia. Pemberian HFD dengan komposisi energi tinggi dari lemak telah terbukti menyebabkan peningkatan berat badan, dislipidemia, peningkatan jaringan adiposa visceral, serta resistensi insulin, sehingga model ini banyak digunakan dalam penelitian eksperimental obesitas (Febrianiingsih, 2021; Zaenudin et al., 2025).

Untuk menilai derajat obesitas pada tikus, Indeks Lee sering digunakan sebagai parameter yang lebih representatif karena dapat menggambarkan proporsi lemak tubuh relatif terhadap panjang tubuh, mirip dengan konsep *Body Mass Index* (BMI) pada manusia. Indeks Lee dihitung dengan rumus berikut:

$$\text{Indeks Lee} = \sqrt[3]{\frac{\text{Berat Badan (gram)}}{\text{Panjang Badan (cm)}}}$$

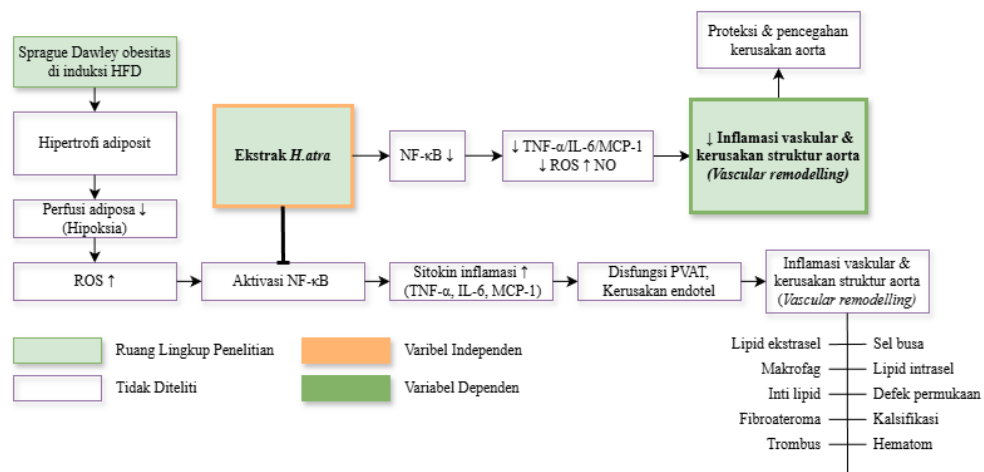
Dalam perhitungan Indeks Lee, panjang tubuh yang digunakan adalah panjang naso-anal, yaitu jarak dari ujung hidung hingga anus. Ukuran ini dianggap paling tepat untuk menggambarkan panjang badan tikus secara anatomi dan konsisten digunakan dalam penilaian antropometrik (Mujayanah et al., 2023). Tikus dengan nilai Indeks Lee $\geq 0,300$ dikategorikan sebagai obesitas (Sapturi & Muhtadi, 2022).

2.5 Kerangka Teori



Gambar 2.9 Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.10 Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis Penelitian

1. H_0 , yaitu kelompok tikus obesitas yang diberikan ekstrak *Holothuria atra* memiliki skor lesi histopatologi aorta tidak lebih rendah dibandingkan kelompok tikus obesitas yang tidak diberikan ekstrak *Holothuria atra*.

2. H₁, yaitu kelompok tikus obesitas yang diberikan ekstrak *Holothuria atra* memiliki skor lesi histopatologi aorta lebih rendah dibandingkan kelompok tikus obesitas yang tidak diberikan ekstrak *Holothuria atra*.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala
Variabel Independen					
Ekstrak <i>Holothuria atra</i>	Ekstrak <i>Holothuria atra</i> yang diberikan secara oral sebagai perlakuan	<i>Oral</i> <i>gavage</i> <i>intragastric</i>	Pemberian ekstrak sesuai dosis menggunakan <i>oral gavage</i> 1x1	Dosis pemberian 300 mg/kgBB/hari	Numerik
Variabel Dependen					
Kerusakan Struktur Aorta	Perubahan histopatologi pada dinding aorta tikus diamati melalui pewarnaan HE yang dinilai menggunakan sistem skoring lesi histopatologi berdasarkan tingkat keparahan	Mikroskop binokuler	1. Membuat preparat histopatologi dengan pewarnaan HE 2. Mengamati struktur dinding aorta pada perbesaran tertentu 3. Memberi skor sesuai kategori 0-6	Skor lesi histopatologi aorta (0-6): Skor 0 berarti struktur dinding aorta utuh, tanpa perubahan histopatologis. Skor 1 berarti terdapat makrofag dan/atau sel busa pada lapisan tunika intima. Skor 2 berarti terdapat akumulasi lipid intrasel pada sel otot polos. Skor 3 berarti terdapat akumulasi lipid intrasel pada sel otot polos yang disertai sedikit lipid ekstrasel. Skor 4 berarti terdapat akumulasi lipid intrasel pada sel otot polos yang disertai banyak lipid ekstrasel. Skor 5 berarti terbentuk inti lipid yang disertai lapisan fibrosis. Skor 6 berarti terdapat defek permukaan endotel yang dapat disertai hematom atau trombus	Ordinal

3.2 Desain Penelitian

Penelitian ini menerapkan pendekatan kuantitatif dengan desain eksperimental *in vivo*. Desain ini dipilih karena penelitian bertujuan untuk menguji pengaruh sebab-akibat antara ekstrak *Holothuria atra* (variabel independen) terhadap kerusakan struktur aorta pada tikus obesitas (variabel dependen) berdasarkan pemeriksaan histopatologi.

3.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jl. Raden Fatah No. 01, Parung Serab, Kec. Ciledug, Kota Tangerang, Banten 13460 dan Laboratorium Hewan Pusat, Departemen Kimia, Universitas Indonesia, Jl. Salemba Raya No.4, Kenari, Kec. Senen, Kota Jakarta Pusat, Daerah Khusus Ibu kota Jakarta, 10430. Penelitian ini dilaksanakan dalam kurun waktu 4 bulan, dari bulan April hingga bulan Juli 2024.

3.4 Sampel Penelitian

3.4.1 Sampel Tikus Sprague Dawley

Sampel penelitian ini adalah tikus jantan obesitas galur Sprague Dawley yang diperoleh dari Institut Pertanian Bogor (IPB) dan diaklimatisasi selama 1 minggu di Laboratorium Hewan Pusat, Departemen Kimia, Universitas Indonesia, dengan kondisi ruang terkontrol (24°C, kelembapan 50%). Tikus dibagi menjadi 5 kelompok eksperimen setelah aklimatisasi, yaitu: kelompok diet kontrol, kelompok diet tinggi lemak (HFD), kelompok HFD + ekstrak, kelompok HFD + olahraga, kelompok HFD + ekstrak + olahraga.

Meskipun terdapat lima kelompok perlakuan, pada penelitian ini analisis difokuskan hanya pada dua kelompok utama, yakni kelompok HFD sebagai kelompok pembanding dan kelompok HFD + ekstrak sebagai kelompok perlakuan. Pembatasan ini dilakukan karena penelitian ini merupakan bagian dari penelitian payung hibah RISTEKDIKTI tahun 2024, dengan demikian data dari seluruh kelompok telah digunakan dalam penelitian lain.

Dalam penelitian ini, jumlah hewan percobaan ditetapkan menggunakan rumus Federer sebagai acuan, yaitu:

$$(t - 1)(n - 1) \geq 15$$

Berdasarkan hal tersebut, diperoleh hasil sebagai berikut:

$$(t - 1)(n - 1) \geq 15$$

$$(5 - 1)(n - 1) \geq 15 = 4(n - 1) \geq 15$$

$$n - 1 \geq 3,75$$

$$n \geq 4.75 \text{ dibulatkan menjadi } 5$$

Keterangan:

t = jumlah kelompok perlakuan

n = jumlah sampel tiap kelompok

Mengacu pada hasil perhitungan menggunakan rumus Federer, jumlah hewan coba yang diperlukan pada tiap kelompok adalah lima ekor, sehingga total yang terlibat pada penelitian mencapai 25 ekor. Selain itu, sampel juga telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

- Kriteria Inklusi :

Penelitian ini memiliki kriteria inklusi meliputi tikus galur Sprague Dawley jantan berusia 8–10 minggu yang berada dalam kondisi sehat serta mampu mengikuti seluruh prosedur perlakuan sesuai dengan protokol penelitian.

- Kriteria Eksklusi :

Kriteria eksklusi pada penelitian ini mencakup tikus yang menunjukkan tanda-tanda sakit, mengalami penurunan aktivitas yang dapat mengganggu pelaksanaan perlakuan, serta tikus yang mati sebelum atau selama intervensi penelitian berlangsung.

Selain itu, periode perlakuan pada penelitian ini dilakukan selama 6 minggu. Ketika tahap pengambilan sampel selesai, euthanasia dilakukan dengan pemberian kombinasi xylazine 10 mg/kg dan ketamine 90 mg/kg secara intraperitoneal, kemudian status kematian dipastikan sesuai standar etika penelitian hewan uji.

3.4.2 Sampel *Holothuria atra*

Sampel *Holothuria atra* didapatkan melalui penyelaman yang dilakukan pada wilayah perairan Pantai Tablolong, Kupang, Nusa Tenggara Timur. Setelah diperoleh, spesimen dikenali sebagai *H. atra* berdasarkan karakter fisiknya, antara lain bentuk tubuh yang memanjang dan kokoh, warna tubuh merah gelap kehitaman, keberadaan papila pada bagian dorsal, serta kaki tabung di bagian ventral yang terlihat rapat. Selain identifikasi morfologis, penetapan sampel juga didukung oleh bukti administratif berupa surat izin pengambilan sampel dari Kementerian Kelautan dan Perikanan Republik Indonesia dengan nomor H/LHP/LYN/VI/2025/078, sehingga memastikan bahwa penggunaan *Holothuria atra* benar digunakan.

Penetapan dosis perlakuan ekstrak *Holothuria atra* sebesar 300 mg/kg berat badan didasarkan pada penelitian (Hoang et al., 2022). Dosis ini kemudian diberikan secara harian pada tikus kelompok HFD + ekstrak dan HFD + ekstrak + olahraga yang juga menerima diet tinggi lemak. Tikus diberi pakan dua kali sehari dan memiliki akses terhadap air minum yang diganti setiap dua hari.

3.5 Pengumpulan Data

3.5.1 Persiapan Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan berbagai alat laboratorium yang diperlukan dalam proses pemeliharaan hewan coba, pemberian perlakuan, serta pembuatan preparat histopatologi. Alat yang digunakan meliputi kandang pemeliharaan beserta tempat makan dan minum, spuit untuk pemberian ekstrak dan euthanasia, serta sonde untuk memastikan pemberian ekstrak secara oral. Jaringan aorta disimpan menggunakan tube penyimpanan jaringan dan difiksasi dalam wadah fiksasi khusus. Proses histoteknik dilakukan menggunakan rak dan bejana dehidrasi, wadah berisi *xylol* untuk proses clearing, inkubator *paraffin*, cetakan (mold) untuk blocking, pinset, *paraffin* dispenser (embedding station), bisturi, label, mikrotom beserta pisau, water bath, hotplate, rak pewarnaan, beaker glass, pinset, timer, serta mikroskop binokuler untuk pengamatan akhir.

Selain itu, tisu dan spatula juga digunakan dalam beberapa tahap penanganan jaringan.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi ekstrak teripang *Holothuria atra* sebagai perlakuan utama dan tikus Sprague Dawley jantan berusia 8-10 minggu sebagai hewan coba. Pakan standar dan pakan tinggi lemak (HFD) digunakan sebagai diet penelitian, yang terdiri dari 49% lemak, 21% protein, 30% karbohidrat, dan 2% garam. Prosedur euthanasia digunakan kombinasi ketamin dan xylazine. Bahan histopatologi yang digunakan meliputi jaringan aorta yang telah difiksasi dalam formalin buffer 10%, rangkaian alkohol bertingkat (etanol 70%, 80%, 90%, 95%, dan 100%) untuk proses dehidrasi, *xylol* untuk clearing, parafin cair untuk infiltrasi dan embedding, serta akuades sebagai pelarut umum. Pewarnaan jaringan dilakukan menggunakan larutan Hematoksilin Mayer dan Eosin Y, sedangkan kaca objek dan kaca penutup digunakan sebagai media akhir pembuatan preparat.

3.5.2 Prosedur Ekstraksi

Setelah identifikasi, tubuh *H. atra* dibersihkan dan bagian dinding tubuh dipisahkan. Jaringan kemudian dipotong menjadi beberapa potongan kecil berukuran kurang lebih 1 cm, lalu dikeringkan. Selanjutnya, dilakukan perendaman (maserasi) dalam etanol dengan perbandingan 1:5, tujuannya untuk mengekstraksi kandungan metabolit sekundernya. Hasil rendaman tersebut kemudian diuapkan menggunakan alat *rotary evaporator* pada suhu 40°C selama sekitar 22 jam sampai diperoleh ekstrak yang lebih pekat.

3.5.3 Prosedur Pembuatan Sediaan Parafin Aorta

Jaringan aorta yang telah difiksasi dalam larutan formalin buffer 10% kemudian melalui proses dehidrasi menggunakan seri alkohol bertingkat (70%, 80%, 90%, 95%, hingga 100%) untuk menghilangkan kandungan air dalam jaringan. Setelah tahap ini, jaringan dipindahkan ke tahap clearing dengan cara merendamnya dalam *xylol* sebanyak dua kali selama masing-masing satu jam guna memastikan sisa alkohol tersingkir sepenuhnya.

Langkah berikutnya adalah proses embedding, di mana jaringan aorta dimasukkan ke dalam parafin cair dalam beberapa tahap hingga parafin meresap dengan baik. Tahapan ini kemudian diikuti dengan proses blocking menggunakan cetakan khusus sampai terbentuk blok parafin yang siap untuk pemotongan mikrotom (Al-Sabaawy et al., 2021a)

3.5.4 Prosedur Pewarnaan *Hematoxylin-Eosin*

Proses pewarnaan HE dimulai dengan pemotongan blok parafin menggunakan mikrotom dengan ketebalan sekitar 5 μm . Pita parafin hasil pemotongan dialirkan ke dalam water bath bersuhu 37-40°C hingga mengembang sempurna, kemudian diangkat dan ditempelkan pada kaca objek. Kaca objek selanjutnya ditempatkan di atas hotplate bersuhu 40-45°C selama kurang lebih satu jam untuk memastikan jaringan melekat dengan baik. Setelah kering, preparat menjalani proses deparafinisasi dengan perendaman dalam *xylol* sebanyak dua kali, masing-masing selama lima menit.

Tahap berikutnya adalah dehidrasi menggunakan rangkaian alkohol bertingkat, dimulai dari alkohol 100% (dua kali perendaman), 95%, 90%, 80%, dan 70%, masing-masing selama dua menit, kemudian diikuti pembilasan dalam akuades selama sekitar tiga menit. Preparat kemudian diinkubasi dalam larutan Hematoksin Mayer selama kurang lebih 15 menit dan dibilas di bawah air mengalir selama 10-15 menit hingga warna inti jaringan tampak jelas. Setelah itu, preparat direndam dalam larutan eosin selama 15 detik hingga dua menit sesuai intensitas warna yang diinginkan.

Setelah proses pewarnaan selesai, preparat kembali melalui proses dehidrasi melalui rangkaian alkohol 70% hingga 100%, masing-masing selama dua menit, kemudian direndam kembali dalam *xylol* sebanyak dua kali selama dua menit hingga jaringan tampak jernih. Preparat yang telah selesai diproses kemudian siap diamati menggunakan mikroskop binokuler untuk menilai adanya perubahan atau kerusakan struktur histologis pada aorta (Al-Sabaawy et al., 2021b).

3.5.5 Gambaran Histopatologi Jaringan Aorta

Penilaian perubahan mikroskopis pada jaringan aorta dilakukan menggunakan sistem skoring yang mengacu pada klasifikasi lesi aterosklerosis *American Heart Association* (AHA). Penilaian ini terdiri atas tujuh tingkat keparahan yang menggambarkan progresi perubahan struktural dinding pembuluh darah (Verboova et al., 2026)

Skor 0 menunjukkan struktur aorta masih tampak normal dengan endotel yang utuh teratur. Skor 1 ditandai oleh keberadaan makrofag atau sel busa yang muncul secara terbatas pada tunika intima sebagai respons awal terhadap cedera endotel, dengan akumulasi lipid yang masih bersifat intraseluler dan belum membentuk penumpukan yang bermakna. Skor 2 menunjukkan peningkatan jumlah sel busa dengan akumulasi lipid intraseluler dominan di dalam sitoplasma makrofag dan/atau sel otot polos vaskular yang mencerminkan tahap *fatty streak* awal. Skor 3 ditandai oleh lesi intermediate berupa akumulasi lipid intraseluler yang masih dominan, disertai dengan mulainya deposisi lipid ekstraseluler dalam jumlah kecil pada matriks ekstraseluler tunika intima akibat awal terjadinya kematian sel busa. Skor 4 menunjukkan progresi lesi lebih lanjut dengan deposisi lipid ekstraseluler yang lebih luas dan dominan, tampak sebagai area jernih atau massa lipid amorf yang merupakan cikal bakal pembentukan inti lipid (*necrotic core*). Skor 5 menandai terbentuknya inti lipid yang jelas dan disertai dengan lapisan fibrotik (fibroatheroma). Skor 6 menunjukkan lesi aterosklerotik paling berat dengan gambaran komplikasi berupa defek permukaan endotel, hematom, dan/atau pembentukan trombus.

Pengamatan histopatologi dilakukan pada preparat jaringan aorta yang telah diwarnai dengan pewarnaan HE. Setiap parameter dinilai sebagai "ada" atau "tidak ada" untuk tiap sampel, kemudian skor akhir ditentukan berdasarkan tingkat keparahan lesi sesuai dengan 11 kategori meliputi keberadaan makrofag, sel busa, lipid intrasel, sedikit lipid ekstrasel, banyak lipid ekstrasel, inti lipid, kalsifikasi, fibroateroma, defek permukaan, hematom, trombus. Skor yang diperoleh dari tiap sampel akan

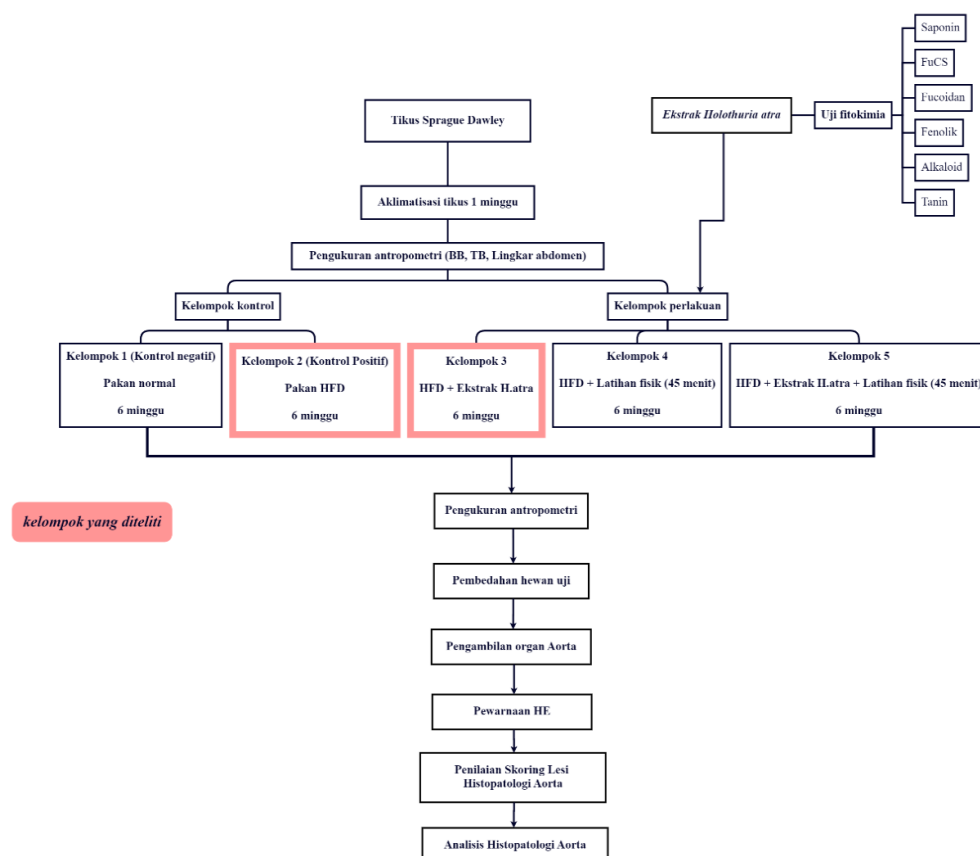
dibandingkan antara dua kelompok, yaitu kelompok yang diberikan diet tinggi lemak (HFD) dan kelompok HFD + ekstrak (Melaku & Dabi, 2021).

Gambaran histopatologi yang dihasilkan kemudian disandingkan dengan skor lesi untuk mengevaluasi sejauh mana pemberian ekstrak *Holothuria atra* dapat mempengaruhi perubahan struktural dinding aorta serta mencegah progresi kerusakan struktur aorta pada model tikus obesitas.

3.6 Pengolahan Data

Data penelitian ini disajikan dalam bentuk rerata $\pm$ standar deviasi (SD), dengan setiap kelompok perlakuan terdiri atas lima ekor tikus. Hasil uji dianalisis menggunakan uji nonparametric Mann-Whitney. Nilai $p < 0,05$ dianggap menunjukkan perbedaan signifikan secara statistik. Seluruh proses pengolahan dan analisis data akan dilakukan dengan bantuan SPSS Statistics.

3.7 Alur Kerja Penelitian



Gambar 3.1 Alur Kerja Penelitian

7.	Penyusunan draf skripsi	
8.	Sidang akhir	

3.10 Pembiayaan

Tabel 3.3 Biaya Penelitian

No.	Jenis Pengeluaran	Volume	Harga Satuan (Rp)	Total (Rp)
1.	<i>Ethical Clearance</i>	1	Rp 150.000,00	Rp 150.000,00
3.	Publikasi ilmiah	1	Rp 2.000.000,00	Rp 2.000.000,00
4.	Tikus <i>Sprague dawley</i>	25	Rp 135.000,00	Rp 3.525.000,00
5.	Ekstrak Teripang <i>Holothuria atra</i>	1	Rp 500.000,00	Rp 500.000,00
6.	Pakan HFD	2	Rp 225.000,00	Rp 510.000,00
7.	Pakan standar	2	Rp 60.000,00	Rp 120.000,00
8.	HE set staining	1	Rp 600.000,00	Rp 600.000,00
9.	Etanol 70% 1L	1	Rp 28.000,00	Rp 28.000,00
10.	Normal saline 0,9%	4	Rp 20.000,00	Rp 80.000,00
12.	Transportasi kegiatan riset	5	Rp 100.000,00	Rp 500.000,00
13.	Pendampingan <i>research assistant</i> Perizinan	56 hari	Rp 55.000/hari	Rp 3.080.000,00
14.	Laboratorium Hewan Pusat FK UI	1	Rp 2.000.000,00	Rp 2.000.000,00
15.	Sprit 3 ml	25	Rp 1.300,00	Rp 37.500,00
TOTAL				Rp 13.130.500,00

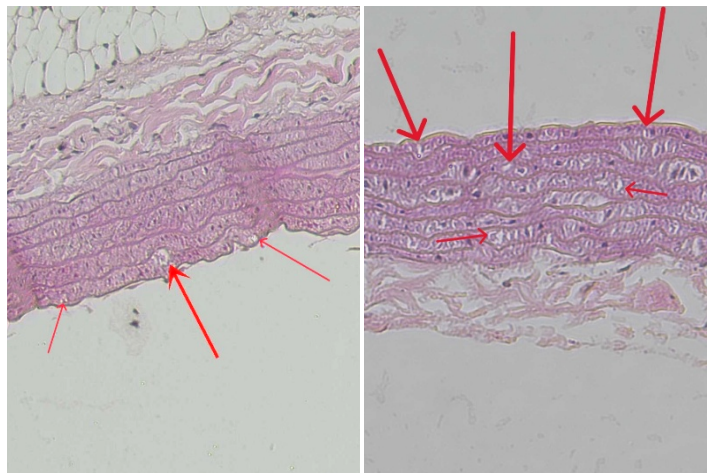
BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1 Gambaran Histopatologi Aorta

4.1.1 Sel Busa Kelompok HFD

Pengamatan histopatologi aorta pada kelompok High Fat Diet (HFD) menunjukkan adanya lesi aterosklerosis berupa sel busa (foam cell). Gambaran mikroskopis preparat aorta kelompok HFD disajikan dalam 4.1.



Gambar 4.1 Sel Busa Kelompok HFD

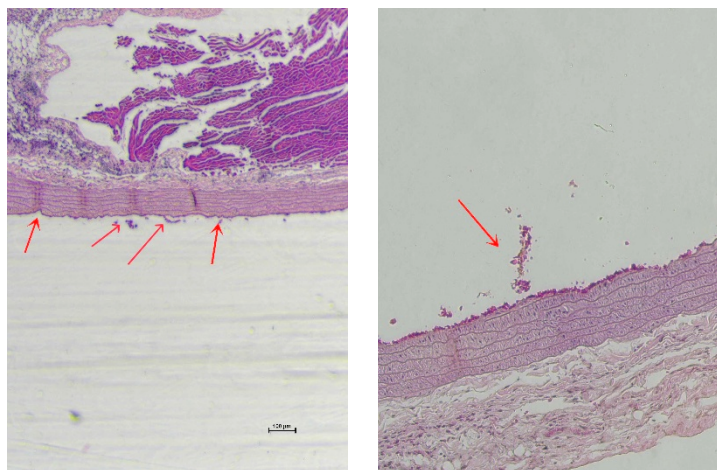
Preparat histopatologi aorta tikus obesitas kelompok HFD dengan pewarnaan HE pada perbesaran 100x dan 200x. Panah merah menunjukkan sel busa (*foam cell*) di lapisan intima dan media aorta. Keberadaan sel busa menunjukkan terjadinya infiltrasi makrofag mengandung lipid sebagai manifestasi awal proses aterosklerosis.

Pada gambar 4.1 terlihat preparat histopatologi aorta tikus obesitas kelompok *High Fat Diet* (HFD) diamati menggunakan pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE) pada perbesaran 100x dan 200x. Skala pada gambar berada di panjang 100 μm . Ketebalan dinding aorta pada preparat yang diamati berkisar antara 461,15–461,85 μm . Pada lapisan intima hingga sebagian tunika media aorta tampak adanya sel busa (*foam cell*) yang ditunjukkan oleh panah merah. Sel busa merupakan makrofag yang mengalami akumulasi lipid di dalam sitoplasma. Keberadaan sel-sel ini menandakan terjadinya infiltrasi lipid dan respons inflamasi dini pada dinding pembuluh darah, yang merupakan manifestasi awal dari proses

aterosklerosis. Temuan ini mengindikasikan bahwa pemberian diet tinggi lemak berperan dalam memicu perubahan patologis pada aorta.

4.1.2 Defek Permukaan Kelompok HFD

Pengamatan histopatologi aorta kelompok HFD juga menunjukkan adanya kerusakan permukaan endotel berupa defek permukaan. Gambaran tersebut disajikan pada Gambar 4.2.



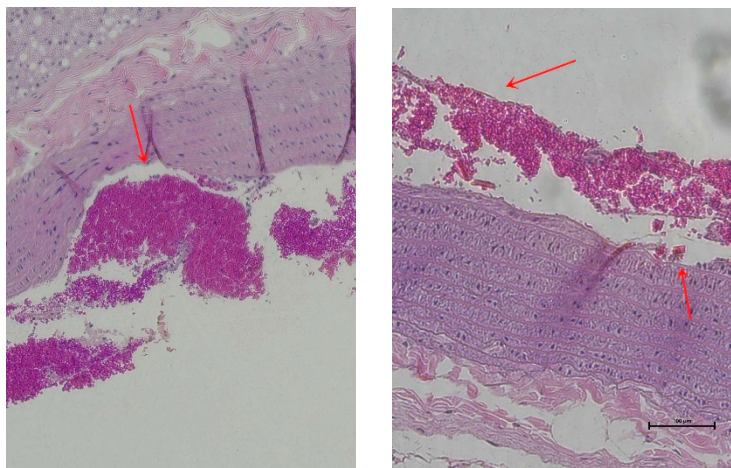
Gambar 4.2 Defek Permukaan Kelompok HFD

Kelompok HFD Gambaran histopatologi aorta tikus obesitas kelompok HFD dengan pewarnaan HE pada perbesaran 40x (kiri) dan 100x (kanan). Panah merah menunjukkan defek permukaan endotel berupa hilangnya kontinuitas lapisan endotel pada dinding aorta.

Gambar 4.2 menampilkan gambaran histopatologi aorta tikus obesitas kelompok HFD dengan pewarnaan HE pada perbesaran 40x (kiri) dan 100x (kanan). Skala pada gambar berada di panjang 100 μm . Ketebalan dinding aorta pada preparat yang diamati berkisar antara 337,15–338,35 μm . Panah merah menandai adanya defek permukaan endotel yang ditandai oleh hilangnya kontinuitas lapisan endotel pada tunika intima aorta. Pada perbesaran 40x, terlihat permukaan lumen aorta tidak rata dan terdapat area dengan deskuamasi sel endotel ke arah lumen. Pengamatan pada perbesaran 100x memperjelas gambaran tersebut, di mana lapisan tunggal sel endotel gepeng yang seharusnya utuh dan kontinu tampak terputus. Dibandingkan dengan kelompok normal yang memiliki lapisan endotel utuh dan kontinu, kelompok HFD menunjukkan perubahan morfologi yang signifikan pada permukaan lumen aorta.

4.1.3 Trombus Kelompok HFD

Selain sel busa dan defek permukaan endotel, pada beberapa preparat kelompok HFD ditemukan adanya trombus intraluminal. Gambaran histopatologi tersebut ditunjukkan pada Gambar 4.3.



Gambar 4.3 Trombus Kelompok HFD

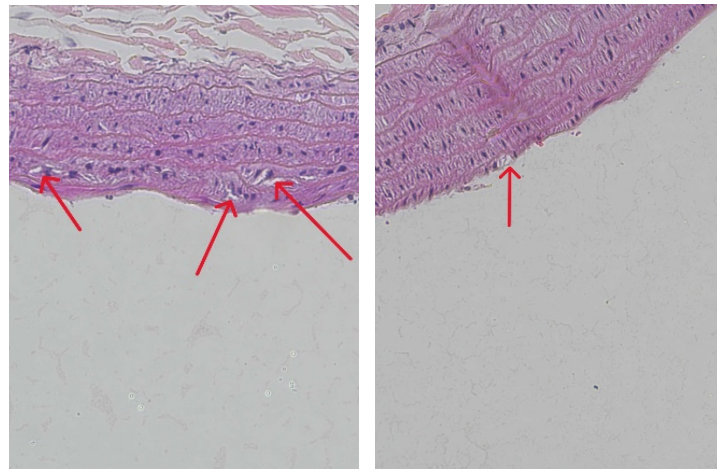
Gambaran preparat histopatologi aorta tikus obesitas kelompok HFD dengan pewarnaan HE pada perbesaran 100x (kiri) dan 200x (kanan). Panah merah menunjukkan trombus intraluminal yang tampak sebagai agregat eritrosit dan material eosinofilik pada lumen aorta.

Gambar 4.3 memperlihatkan gambaran preparat histopatologi aorta tikus obesitas kelompok *High Fat Diet* (HFD) dengan pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE) pada perbesaran 100x (kiri) dan 200x (kanan). Skala pada gambar berada di panjang 100 μm . Ketebalan dinding aorta pada preparat yang diamati berkisar antara 481,10–491,85 μm . Pada lumen aorta kelompok HFD, teramati adanya trombus intraluminal yang ditunjukkan oleh panah merah. Pada perbesaran 100x, trombus tampak sebagai massa yang melekat pada permukaan endotel. Pengamatan dengan perbesaran 200x menunjukkan bahwa trombus tersebut terdiri atas agregat eritrosit yang bercampur dengan material eosinofilik aseluler. Trombus intraluminal ini menempati sebagian lumen aorta.

4.1.4 Sel Busa Kelompok HFD + Ekstrak *H. atra*

Pengamatan histopatologi aorta pada kelompok HFD + ekstrak *H. atra* menunjukkan adanya lesi berupa sel busa tanpa disertai gambaran lesi

aterosklerosis. Gambaran mikroskopis preparat kelompok ini disajikan dalam Gambar 4.4.



Gambar 4.4 Sel Busa Kelompok HFD+ Ekstrak H. atra

Histopatologi aorta tikus obesitas kelompok HFD + Ekstrak H. atra dengan pewarnaan HE pada perbesaran 200x. Panah merah menunjukkan adanya sel busa (foam cell) di lapisan intima (kiri) dan media (kanan) aorta. Pada temuan ini tidak ditemukan gambaran lesi lanjut.

Gambar 4.4 menampilkan gambaran histopatologi aorta tikus obesitas kelompok *High Fat Diet* (HFD) + Ekstrak *H. atra* dengan pewarnaan Hematoxylin-Eosin (HE) pada perbesaran 200x. Skala pada gambar berada di panjang 100 μm . Ketebalan dinding aorta pada preparat yang diamati berkisar antara 425,90–426,75 μm . Struktur dinding aorta masih memperlihatkan tiga lapisan tunika yang dapat dibedakan dengan jelas, yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventitia. Panah merah menunjukkan adanya sel busa (*foam cell*) yang terlokalisasi di tunika intima (gambar kiri) dan sebagian meluas ke tunika media (gambar kanan). Sel-sel tersebut berukuran relatif besar dengan sitoplasma bervakuola yang terlihat kosong pada pewarnaan HE akibat akumulasi lipid. Inti sel pada sel busa tersebut tampak terdesak ke tepi sitoplasma. Keberadaan sel busa pada kedua lapisan tersebut menunjukkan masih terjadinya infiltrasi lipid pada dinding aorta. Namun, tidak ditemukan pembentukan inti lipid ekstraseluler, lapisan fibrosis, maupun trombus intraluminal sehingga lesi yang terbentuk masih termasuk tahap awal aterosklerosis.

4.2 Skor Lesi Histopatologi Aorta

Tabel 4.1 Tabel Perbandingan Skor Histopatologi Aorta pada Kelompok Perlakuan

Kelompok	n	Median	Mean Rank	<i>p-value</i>
HFD	4	6	6,50	0,008*
HFD+ Ekstrak <i>H.atra</i>	4	1	2,50	

Keterangan: HFD = *High Fat Diet* (diet tinggi lemak). Skor histopatologi: 1 = terdapat sel busa pada lapisan tunika intima, 6 = terdapat defek permukaan endotel yang dapat disertai hematom atau trombus. Seluruh hewan pada masing-masing kelompok menunjukkan skor yang sama sehingga rentang skor tidak disajikan. Analisis statistik dilakukan menggunakan uji Mann–Whitney dengan tingkat kemaknaan ($p < 0.05$).

Jumlah sampel yang dianalisis pada masing-masing kelompok sebanyak empat ekor tikus akibat adanya kematian sampel selama penelitian. Pengamatan histopatologi aorta tikus obesitas yang diinduksi HFD memperlihatkan adanya lesi aterosklerosis di setiap sampel. Karakteristik kerusakan yang ditemukan meliputi keberadaan sel busa (*foam cell*), defek permukaan endotel, hingga pembentukan trombus. Sementara itu, pada kelompok tikus obesitas yang diberikan HFD + Ekstrak *H.atra* hanya menunjukkan keberadaan sel busa (*foam cell*) tanpa disertai lesi lainnya. Kerusakan struktur jaringan tampak lebih parah akibat paparan HFD tunggal, walaupun keberadaan sel busa masih menetap pada seluruh sampel intervensi.

Jika ditinjau dari sistem skoring penilaian lesi aterosklerosis, kelompok tikus obesitas yang diinduksi HFD memiliki akumulasi nilai lebih tinggi dibandingkan kelompok HFD + Ekstrak *H.atra*. Seluruh sampel pada kelompok HFD menunjukkan skor 6, sedangkan sampel yang diberi perlakuan ekstrak *H.atra* mencatatkan skor 1 secara menyeluruh. Hasil tersebut menandakan bahwa pemberian ekstrak *H.atra* berkontribusi menurunkan tingkat kerusakan struktur aorta akibat diet tinggi lemak.

Analisis statistik menggunakan uji Mann–Whitney menunjukkan nilai $p = 0.008$ ($p < 0.05$), sehingga terdapat perbedaan bermakna antara kelompok tikus obesitas yang diberikan HFD dan kelompok HFD + Ekstrak *H.atra*. Nilai *mean rank* kelompok tikus obesitas yang diinduksi HFD lebih tinggi dibandingkan kelompok HFD + Ekstrak *H.atra*, yang menunjukkan tingkat kerusakan aorta lebih berat pada kelompok HFD.

BAB V PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan pemberian ekstrak *Holothuria atra* terbukti berpengaruh terhadap pencegahan kerusakan struktur aorta pada tikus yang diinduksi HFD. Kelompok tikus yang hanya diberikan HFD menunjukkan gambaran kerusakan histopatologi aorta yang lebih berat dibandingkan kelompok yang mendapatkan ekstrak *H. atra*. Pada kelompok tikus obesitas diinduksi HFD terdapat gambaran sel busa (*foam cell*), defek permukaan endotel serta trombus teridentifikasi pada seluruh sampel. Sebaliknya, kelompok perlakuan dengan ekstrak *H. atra* memperlihatkan gambaran histopatologi lebih baik karena derajat lesi yang ditampilkan ringan. Hal ini mengindikasikan adanya efek protektif terhadap perkembangan kerusakan aorta akibat induksi HFD.

Perubahan histopatologi yang ditemukan pada kelompok HFD berkaitan erat dengan kondisi obesitas dan hiperlipidemia yang terjadi akibat konsumsi diet tinggi lemak. Keadaan obesitas dapat meningkatkan akumulasi jaringan adiposa disertai peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species (ROS)* dan aktivasi inflamasi kronis derajat rendah. Kondisi ini menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah dan meningkatkan permeabilitas dinding vascular terhadap partikel *Low Density Lipoprotein (LDL)*. LDL yang masuk ke lapisan subendotel kemudian mengalami oksidasi menjadi *oxidized LDL (oxLDL)* akibat paparan ROS yang berlebihan. OxLDL bersifat proinflamasi dan akan difagositosis oleh makrofag melalui *scavenger receptor*, sehingga terbentuk sel busa (Jiang et al., 2022).

Temuan tersebut sejalan dengan penelitian (Bintang et al., 2024) yang melaporkan bahwa tikus Sprague Dawley diinduksi diet tinggi lemak menunjukkan infiltrasi makrofag dan pembentukan *foam cell* pada tunika intima aorta sebagai gambaran awal proses aterosklerosis. Hal serupa juga dilaporkan penelitian lain bahwa pemberian *high-fat high-fructose* diet pada tikus Sprague Dawley meningkatkan jumlah *foam cell* dan ketebalan dinding aorta sebagai karakteristik aterosklerosis dini (Handayani et al., 2021). Penelitian lain menunjukkan bahwa paparan diet aterogenik dalam jangka waktu yang lebih lama berhubungan dengan progresi aterosklerosis dari lesi awal berupa *foam cell* menjadi plak aterosklerotik yang lebih matang dan kompleks, disertai peningkatan luas lesi serta penyempitan

lumen pembuluh darah (Y. Liu et al., 2023). Perbedaan gambaran histopatologi tersebut juga dapat dipengaruhi oleh lamanya proses perkembangan aterosklerosis. Pada manusia, lesi aterosklerosis dini berupa fatty streak yang tersusun atas foam cell dapat ditemukan sejak masa kanak-kanak hingga remaja, bahkan pada usia 2–15 tahun (German & Shapiro, 2023). Lesi tersebut kemudian berkembang secara bertahap menjadi plak fibrosa dan lesi aterosklerosis lanjut pada rentang usia 15–34 tahun, sedangkan manifestasi klinis umumnya baru muncul setelah proses berlangsung selama puluhan tahun (Poznyak et al., 2024). Sebaliknya, pada model tikus yang diinduksi diet tinggi lemak, perkembangan lesi berlangsung lebih cepat. Pembentukan foam cell dan lesi aterosklerosis awal umumnya dapat diamati setelah 6–8 minggu pemberian HFD, sedangkan pembentukan lesi yang lebih lanjut seperti inti lipid nekrotik, fibrous cap, dan fibroateroma biasanya memerlukan durasi induksi minimal 12–17 minggu atau lebih (Zeng et al., 2025). Oleh karena itu, ditemukannya foam cell tanpa adanya inti lipid maupun fibroateroma pada penelitian ini menunjukkan bahwa proses aterogenesis kemungkinan masih berada pada tahap awal perkembangan lesi akibat durasi induksi yang belum cukup panjang untuk menghasilkan lesi aterosklerosis lanjut.

Meskipun demikian, penelitian sebelumnya memiliki kesamaan berupa ditemukannya sel busa sebagai gambaran awal aterosklerosis akibat kondisi hiperlipidemia dan stres oksidatif pada aorta.

Selain itu, seiring dengan progresivitas hiperlipidemia dan inflamasi vaskular, akumulasi lipid dapat melibatkan sel otot polos vaskular di tunika media. Sel otot polos ini memiliki plastisitas untuk mengubah fenotipnya dan memfagositosis lipid, sehingga bertransformasi menjadi sel busa turunan otot polos (*SMC-derived foam cells*) (Tang et al., 2022).

Selain ditemukannya foam cell, manifestasi berupa defek permukaan endotel dan adanya trombus intraluminal juga tampak pada kelompok HFD. Defek ini ditandai oleh diskontinuitas struktural lapisan endotel aorta, sedangkan trombusnya terlihat sebagai agregat eritrosit dan material eosinofilik yang melekat pada lumen vaskular. Secara patofisiologis, kondisi hiperlipidemia dan obesitas akibat HFD akan menginduksi disfungsi endotel. Kerusakan ini meningkatkan sifat trombogenik dinding pembuluh darah yang memicu adhesi trombosit, aktivasi

faktor pembekuan, hingga pembentukan trombus (Kajikawa & Higashi, 2022). HFD pun turut memperparah kondisi hiperkoagulabilitas lewat stimulasi trombosit dan gangguan sistem fibrinolisis. Oleh karena itu, trombus yang ditemukan kemungkinan besar dipicu oleh erosi permukaan endotel dan bukan karena ruptur plak aterosklerotik yang memerlukan fibrous cap dan inti nekrotik. Kondisi ini pun didukung oleh penelitian (Q. Cao et al., 2021) yang menyatakan induksi HFD pada aorta torakal tikus dapat menyebabkan disfungsi endotel melalui peningkatan stres oksidatif dan jalur inflamasi vaskular. Temuan tersebut mengindikasikan bahwa induksi HFD pada tikus terbukti memicu disfungsi vaskular dan komplikasi trombotik dini sebelum berkembang menjadi plak yang matang.

Berbeda dengan kelompok HFD, kelompok tikus obesitas yang diberikan HFD + ekstrak *H.atra* menunjukkan gambaran lesi yang ringan. Pada kelompok ini hanya ditemukan sel busa (*foam cell*) tanpa disertai defek permukaan endotel maupun trombus. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *H.atra* memiliki efek protektif terhadap kerusakan vaskular akibat induksi diet tinggi lemak. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa senyawa antiinflamasi pada model aterosklerosis mampu menghambat pembentukan sel busa dan memperbaiki patologi vaskular akibat HFD (Nagatake et al., 2021).

Melalui aktivitas antioksidan dan antiinflamasi, *H.atra* memberikan efek protektif dengan cara menekan aktivasi NF- κ B untuk mereduksi inflamasi vaskular (Andika et al., 2026). Sementara itu, penekanan terhadap jalur PPAR γ dan SREBP-1c berperan dalam membatasi adipogenesis serta lipogenesis, sehingga akumulasi lipid sistemik maupun pembentukan oxLDL ikut menurun (Omanovic Kolaric et al., 2022). Berkurangnya oxLDL akan meminimalkan pengambilan lipid oleh makrofag yang pada akhirnya menghambat pembentukan foam cell. Potensi tersebut didukung oleh kandungan bioaktif *H.atra*, terutama saponin, sarkostin, dan 6-gingerol. Saponin diketahui memiliki aktivitas hipolipidemik dan antioksidan yang dapat menurunkan kadar kolesterol serta menghambat oksidasi LDL. Penurunan pembentukan *oxidized LDL* (oxLDL) dapat mengurangi pengambilan oxLDL oleh makrofag sehingga pembentukan sel busa menjadi lebih rendah (S. Cao et al., 2024).

Selain itu, analisis *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry* (LC-MS) pada ekstrak *H. atra* mengidentifikasi adanya senyawa 6-gingerol (Al'asyi et al., 2025). Senyawa ini juga diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang kuat melalui penghambatan pembentukan reactive oxygen species (ROS) serta penurunan mediator inflamasi vaskular (Azmi et al., 2024). Aktivitas tersebut berperan membantu mempertahankan integritas endotel pembuluh darah, mengurangi disfungsi endotel dan menekan resiko pembentukan trombus. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang menunjukkan tidak ditemukannya defek permukaan endotel maupun trombus pada kelompok yang diberikan ekstrak *H. atra*.

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan, durasi induksi dan perlakuan intervensi masih relatif singkat yang kemungkinan belum mampu menunjukkan perkembangan lesi aterosklerosis lebih lanjut seperti inti lipid, fibrous cap, maupun fibroateroma secara optimal. Selain itu, jumlah hewan coba yang terbatas juga dapat memengaruhi kekuatan generalisasi hasil penelitian. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya disarankan menggunakan durasi induksi dan intervensi yang jauh lebih panjang, jumlah sampel yang lebih besar, serta parameter histopatologi yang komprehensif untuk memperkuat interpretasi efek protektif ekstrak *Holothuria atra* terhadap kerusakan struktur aorta.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

6.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak *Holothuria atra* berpengaruh terhadap pencegahan kerusakan struktur aorta berdasarkan pemeriksaan histopatologi pada tikus obesitas yang diinduksi *High Fat Diet* (HFD).

6.2 Saran

Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan durasi induksi HFD yang lebih panjang agar perkembangan lesi aterosklerosis tahap lanjut, seperti fibroateroma dan pembentukan inti lipid dapat diamati pula secara lebih optimal. Selain itu, jumlah sampel yang lebih besar juga diperlukan untuk meningkatkan kekuatan analisis statistik maupun validitas hasil penelitian.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait variasi dosis, keamanan, dan efektivitas jangka panjang bagi ekstrak *Holothuria atra* sehingga pengembangannya sebagai kandidat agen nutrasetikal alami dalam pencegahan penyakit kardiovaskular akibat obesitas dapat dikaji lebih mendalam.

DAFTAR PUSTAKA

- Agustina, E., Saraswati, T. R., & Tana, S. (2023). Respon Histologis Aorta dan Jantung Rattus Norvegicus Hiperlipidemia Setelah Pemberian Jus Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) dan Ekstrak Daun Lakum (*Cayratia trifolia* L.). *Bioma : Berkala Ilmiah Biologi*, 24(2), 96– 104. <https://doi.org/10.14710/bioma.24.2.96-104>
- Al'asyi, A., Ujianti, I., Nadika, R., Zahirah, Z., Faizin, B. J., Afifah, D. A., Farhan, R., Rahmadina, S. P., Lubis, R. ZN., Ghaisani, S., Arkananta, K., Lakshmi, B. S., & 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>
- Al-Sabaawy, H. B., Rahawi, A. M., & Al-Mahmood, S. S. (2021a). Standard techniques for formalin-fixed paraffin-embedded tissue: A Pathologist's perspective. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 35(Supplement I-III), 127– 135. <https://doi.org/10.33899/ijvs.2021.131918.2023>
- Al-Sabaawy, H. B., Rahawi, A. M., & Al-Mahmood, S. S. (2021b). Standard techniques for formalin-fixed paraffin-embedded tissue: A Pathologist's perspective. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 35(Supplement I-III), 127– 135. <https://doi.org/10.33899/ijvs.2021.131918.2023>
- Andika, M., Mile, L., & Lantu, I. S. (2026). Analisis Fitokimia Dan Aktivitas Antioksidan Teripang Hitam (*Holothuria atra*) Dengan Pelarut Berbeda. *Jambura Fish Processing Journal*, 8(1), 36– 48. <https://doi.org/10.37905/jfppj.v8i1.30150>
- Awad, S., Abd El Hafez, M., Abd Elwahab, M., Mady, R., Batiha, G., Shaheen, H., & Ghareeb, D. (2023). Anti-inflammatory properties of *Holothuria atra* extract on lipopolysaccharide induced inflammation of White blood cells. *Damanhour Journal of Veterinary Sciences*, 9(2), 9– 16. <https://doi.org/10.21608/djvs.2022.157375.1090>

- Ayunda, R. (2023). Daya Saing dan Trend Ekspor Teripang Indonesia. *Sharia Agribusiness Journal*, 3(1). <https://doi.org/10.15408/saj.v3i1.33116>
- Ayuningtyas, D., Kusuma, D., Amir, V., Tjandrarini, D. H., & Andarwati, P. (2022). Disparities in Obesity Rates among Adults: Analysis of 514 Districts in Indonesia. *Nutrients*, 14(16), 3332. <https://doi.org/10.3390/nu14163332>
- Azmi, N. A., Arsy, L., Faqih, F., Lukman, D. A., Fariztia, A. I., Haq, A. M. A. F., & Mujahid, S. I. A. (2024). Gingerol: Anti-inflammatory Compound in Ginger (*Zingiber officinale*) as Potential Drug Ingredient for Rheumatoid Arthritis. *Jurnal Biologi Tropis*, 24(1b), 349– 357. <https://doi.org/10.29303/jbt.v24i1b.7948>
- Bildziukevich, U., Wimmerová, M., & Wimmer, Z. (2023). Saponins of Selected Triterpenoids as Potential Therapeutic Agents: A Review. *Pharmaceuticals*, 16(3), 386. <https://doi.org/10.3390/ph16030386>
- Bintang, F. N., Lestari, E. S., Afifah, D. N., Muniroh, M., Anjani, G., Syauqy, A., & Djamiatun, K. (2024). Sorghum Tempeh on Cholesterol Levels and Histopathology of Aorta in High-Fat Diet-Induced Rat Model. *Journal of Biomedicine and Translational Research*, 10(2), 99– 105. <https://doi.org/10.14710/jbtr.v10i2.22689>
- Blüher, M. (2025). The past and future of obesity research. *Nature Reviews Endocrinology*, 21(11), 666– 667. <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01172-2>
- Cao, Q., Xu, D., Chen, Y., Long, Y., Dai, F., Gui, L., & Lu, Y. (2021). Sitagliptin Reduces Endothelial Dysfunction and Apoptosis Induced by High-Fat Diet and Palmitate in Thoracic Aortas and Endothelial Cells via ROS-ER Stress-CHOP Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670389>

- Cao, S., Liu, M., Han, Y., Li, S., Zhu, X., Li, D., Shi, Y., & Liu, B. (2024). Effects of Saponins on Lipid Metabolism: The Gut–Liver Axis Plays a Key Role. *Nutrients*, *16*(10), 1514. <https://doi.org/10.3390/nu16101514>
- Chen, J.-Y., Wu, Y.-P., Li, C.-Y., Jheng, H.-F., Kao, L.-Z., Yang, C.-C., Leu, S.-Y., Lien, I.-C., Weng, W.-T., Tai, H.-C., Chiou, Y.-W., Tang, M.-J., Tsai, P.-J., & Tsai, Y.-S. (2021). PPAR γ activation improves the microenvironment of perivascular adipose tissue and attenuates aortic stiffening in obesity. *Journal of Biomedical Science*, *28*(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00720-y>
- Cheng, C. K., Ding, H., Jiang, M., Yin, H., Gollasch, M., & Huang, Y. (2023). Perivascular adipose tissue: Fine-tuner of vascular redox status and inflammation. *Redox Biology*, *62*, 102683. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102683>
- di Gioia, C. R. T., Ascione, A., Carletti, R., & Giordano, C. (2023). Thoracic Aorta: Anatomy and Pathology. *Diagnostics*, *13*(13), 2166. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132166>
- Febrianiingsih, E. (2021). *Pengaruh Pemberian Diet High Fat High Fructose terhadap Jumlah Sel Busa dan Ketebalan Dinding Pada Aorta Tikus Sprague Dawley Jantan Model Obesitas* [Thesis]. Universitas Brawijaya.
- Ferdina, A. R., Arfines, P. P., & Aryastami, N. K. (2024). Obesity in urban Indonesia: evidence from the 2007 and 2018 Basic Health Research. *Medical Journal of Indonesia*, *33*(2), 119- 127. <https://doi.org/10.13181/mji.oa.247183>
- German, C. A., & Shapiro, M. D. (2023). Charting a Course for Atherosclerosis Regression. *Journal of the American College of Cardiology*, *82*(22), 2084–2086. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.003>
- Handayani, D., Febrianingsih, E., Desi Kurniawati, A., Kusumastuty, I., Nurmali tasari, S., Widyanto, R. M., Oktaviani, D. N., Maghfirotn Innayah, A., &

- Sulistyowati, E. (2021). High-Fructose Diet Initially Promotes Increased Aortic Wall Thickness, Liver Steatosis, and Cardiac Histopathology Deterioration, but Does Not Increase Body Fat Index. *Journal of Public Health Research*, 10(2). <https://doi.org/10.4081/jphr.2021.2181>
- Hoang, T. H., Liang, Q., Luo, X., Tang, Y., Qin, J. G., & Zhang, W. (2022). Bioactives From Marine Animals: Potential Benefits for Human Reproductive Health. *Frontiers in Marine Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmars.2022.872775>
- Hossain, A., Dave, D., & Shahidi, F. (2022). Antioxidant Potential of Sea Cucumbers and Their Beneficial Effects on Human Health. *Marine Drugs*, 20(8), 521. <https://doi.org/10.3390/md20080521>
- Husna, F., Suyatna, F. D., Aroza, W., & Purwaningsih, E. H. (2019). Model Hewan Coba pada Penelitian Diabetes. *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*, 6(3), 131–141.
- Isdadiyanto, S., & Fajar, S. (2023). Histopatologis Aorta Tikus Putih Setelah Pemberian Teh Kombucha Konsentrasi 75% Berdasarkan Waktu Fermentasi. *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*, 8(2), 130–137. <https://doi.org/10.14710/baf.8.2.2023.130-137>
- Istiqomah, A., Rudolf Muskananfolo, M., & Khoirun Nisak, Y. (2025a). *Identifikasi Holothuria Atra Pada Ekosistem Lamun di Pulau Cemara Kecil Taman Nasional Karimunjawa Identification of Holothuria Atra in Seagrass Ecosystems in Cemara Kecil Island, Taman Nasional Karimunjawa*. 18(2), 2476–9991. <https://doi.org/10.21107/jk.v18i2.22492>
- Jiang, H., Zhou, Y., Nabavi, S. M., Sahebkar, A., Little, P. J., Xu, S., Weng, J., & Ge, J. (2022). Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.925923>

- Kajikawa, M., & Higashi, Y. (2022). Obesity and Endothelial Function. *Biomedicines*, 10(7), 1745. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071745>
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). *Survei Kesehatan Indonesia*. <https://www.badankebijakan.kemkes.go.id/ski-2023-dalam-angka/>
- Li, X., Zeng, B., Wen, L., Zhao, Y., Li, Z., Xue, C., Zhang, T., & Wang, Y. (2022). Sea Cucumber Saponins Derivatives Alleviate Hepatic Lipid Accumulation Effectively in Fatty Acids-Induced HepG2 Cells and Orotic Acid-Induced Rats. *Marine Drugs*, 20(11), 703. <https://doi.org/10.3390/md20110703>
- Liu, Y., Croft, K. D., Mori, T. A., Gaspari, T. A., Kemp-Harper, B. K., & Ward, N. C. (2023). Long-term dietary nitrate supplementation slows the progression of established atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice fed a high fat diet. *European Journal of Nutrition*, 62(4), 1845–1857. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03127-7>
- Liu, Z., Xiao, T., & Liu, H. (2023). Leptin signaling and its central role in energy homeostasis. *Frontiers in Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1238528>
- Man, A. W. C., Zhou, Y., Xia, N., & Li, H. (2023a). Perivascular Adipose Tissue Oxidative Stress in Obesity. *Antioxidants*, 12(8), 1595. <https://doi.org/10.3390/antiox12081595>
- Man, A. W. C., Zhou, Y., Xia, N., & Li, H. (2023b). Perivascular Adipose Tissue Oxidative Stress in Obesity. *Antioxidants*, 12(8), 1595. <https://doi.org/10.3390/antiox12081595>
- Martínez-Martínez, E., Souza-Neto, F., Jiménez-González, S., & Cachoeiro, V. (2021a). Oxidative Stress and Vascular Damage in the Context of Obesity: The Hidden Guest. *Antioxidants*, 10(3), 406. <https://doi.org/10.3390/antiox10030406>
- Martínez-Martínez, E., Souza-Neto, F., Jiménez-González, S., & Cachoeiro, V. (2021b). Oxidative Stress and Vascular Damage in the Context of Obesity:

- The Hidden Guest. *Antioxidants*, 10(3), 406. <https://doi.org/10.3390/antiox10030406>
- Melaku, L., & Dabi, A. (2021). The cellular biology of atherosclerosis with atherosclerotic lesion classification and biomarkers. *Bulletin of the National Research Centre*, 45(1), 225. <https://doi.org/10.1186/s42269-021-00685-w>
- Mescher, A. L. (2018). *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas* (15th ed.). McGraw-Hill.
- Mujayanah, A. R. P. A., Sari, Y., & Listyawati, S. (2023). Potensi Teh Daun Bambu Tali terhadap Perubahan Indeks Massa Tubuh dan Kadar Trigliserida Tikus Sindrom Metabolik. *Gizi Indonesia (Journal of The Indonesian Nutrition Association)*, 46(2), 133–142.
- Nagatake, T., Shibata, Y., Morimoto, S., Node, E., Sawane, K., Hirata, S., Adachi, J., Abe, Y., Isoyama, J., Saika, A., Hosomi, K., Tomonaga, T., & Kunisawa, J. (2021). 12-Hydroxyeicosapentaenoic acid inhibits foam cell formation and ameliorates high-fat diet-induced pathology of atherosclerosis in mice. *Scientific Reports*, 11(1), 10426. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89707-1>
- Ng, M., Gakidou, E., Lo, J., Abate, Y. H., Abbafati, C., Abbas, N., Abbasian, M., Abd ElHafeez, S., Abdel-Rahman, W. M., Abd-Elsalam, S., Abdollahi, A., Abdoun, M., Abdullah, D. M., Abdulkader, R. S., Abdullahi, A., Abedi, A., Abeywickrama, H. M., Abie, A., Aboagye, R. G., ... Vollset, S. E. (2025). Global, regional, and national prevalence of adult overweight and obesity, 1990–2021, with forecasts to 2050: a forecasting study for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, 405(10481), 813–838. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00355-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00355-1)
- Nindrea, R. D., & Thongwichian, P. (2024). FTO gene polymorphisms rs9939609 and the risk of obesity among adults in Western and Asian countries: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 27, 101621. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2024.101621>

- Omanovic Kolaric, T., Kizivat, T., Mihaljevic, V., Zjalic, M., Bilic-Curcic, I., Kuna, L., Smolic, R., Vcev, A., Wu, G. Y., & Smolic, M. (2022). Liraglutide Exerts Protective Effects by Downregulation of PPAR γ , ACSL1 and SREBP-1c in Huh7 Cell Culture Models of Non-Alcoholic Steatosis and Drug-Induced Steatosis. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(8), 3465–3480. <https://doi.org/10.3390/cimb44080239>
- Poznyak, A. V., Yakovlev, A. A., Popov, M. A., Zhigmitova, E. B., Sukhorukov, V. N., & Orekhov, A. N. (2024). Atherosclerosis originating from childhood: Specific features. *The Journal of Biomedical Research*, 38(3), 233. <https://doi.org/10.7555/JBR.37.20230198>
- Puspitasari, Y. E., Tuentner, E., Foubert, K., Herawati, H., Hariati, A. M., Aulanni'am, A., Pieters, L., De Bruyne, T., & Hermans, N. (2023a). Saponin and Fatty Acid Profiling of the Sea Cucumber *Holothuria atra*, α -Glucosidase Inhibitory Activity and the Identification of a Novel Triterpene Glycoside. *Nutrients*, 15(4), 1033. <https://doi.org/10.3390/nu15041033>
- Puspitasari, Y. E., Tuentner, E., Foubert, K., Herawati, H., Hariati, A. M., Aulanni'am, A., Pieters, L., De Bruyne, T., & Hermans, N. (2023b). Saponin and Fatty Acid Profiling of the Sea Cucumber *Holothuria atra*, α -Glucosidase Inhibitory Activity and the Identification of a Novel Triterpene Glycoside. *Nutrients*, 15(4), 1033. <https://doi.org/10.3390/nu15041033>
- Puspitasari, Y. E., Tuentner, E., Foubert, K., Herawati, H., Hariati, A. M., Aulanni'am, A., Pieters, L., De Bruyne, T., & Hermans, N. (2023c). Saponin and Fatty Acid Profiling of the Sea Cucumber *Holothuria atra*, α -Glucosidase Inhibitory Activity and the Identification of a Novel Triterpene Glycoside. *Nutrients*, 15(4), 1033. <https://doi.org/10.3390/nu15041033>
- Rosidah, I., Ningsih, S., Renggani, T. N., Efendi, J., & Agustini, K. (2020). Profil Hematologi Tikus (&Rattus norvegicus) Galur &Sprague-Dawley Jantan Umur 7 Dan 10 Minggu.

Jurnal Bioteknologi & Biosains Indonesia (JBBi), 7(1). <https://doi.org/10.29122/jbbi.v7i1.3568>

- Sapturi, G. F. E., & Muhtadi, M. (2022). Aktivitas antiobesitas tepung umbi suweg (*Amorphophallus paeoniifolius*) pada model tikus obesitas. *Usadha: Journal of Pharmacy*, 1(3).
- Saraswati, S. K., Rahmaningrum, F. D., Pahsya, M. N. Z., Paramitha, N., Wulansari, A., Ristantya, A. R., Sinabutar, B. M., Pakpahan, V. E., & Nandini, N. (2021). Literature Review : Faktor Risiko Penyebab Obesitas. *Media Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 20(1), 70–74. <https://doi.org/10.14710/mkmi.20.1.70-74>
- Setyastuti, A., Wirawati, I., Permadi, S., & Vimono, I. B. (2019). *Teripang Indonesia: Jenis, Sebaran, dan Status Nilai Ekonomi*.
- Singh, D., & Chaudhuri, P. K. (2018). Structural characteristics, bioavailability and cardioprotective potential of saponins. *Integrative Medicine Research*, 7(1), 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2018.01.003>
- Surman, T. L., Abrahams, J. M., Manavis, J., Finnie, J., O'Rourke, D., Reynolds, K. J., Edwards, J., Worthington, M. G., & Beltrame, J. (2021). Histological regional analysis of the aortic root and thoracic ascending aorta: a complete analysis of aneurysms from root to arch. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 16(1), 255. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01641-5>
- Tang, H.-Y., Chen, A.-Q., Zhang, H., Gao, X.-F., Kong, X.-Q., & Zhang, J.-J. (2022). Vascular Smooth Muscle Cells Phenotypic Switching in Cardiovascular Diseases. *Cells*, 11(24), 4060. <https://doi.org/10.3390/cells11244060>
- Ujianti, I., Lakshmi, B. S., Nurushoffa, Z., & Stujanna, E. N. (2023). *Bioactive Compound of Holothoroidea* (W. S. Sukarya, Ed.; 1st ed.). Widina Media Utama.

- Ujianti, I., Lakshmi, B. S., Nurushofa, Z., & Supandi, A. (2024). *A Plethora of Benefits of Sea Cucumber*. WIDINA Media Utama.
- Ujianti, I., Lakshmi, B. S., Nurushofa, Z., & Supandi. (2024). *A Plethora of Benefits of Sea Cucumber* (W. S. Sukarya, Ed.). Widina Media Utama.
- Verboova, L., Nedoroscik, A., Kiskova-Simkova, T., Smirjakova, A., Bohus, P., Kollar, M., Virag, M., Mazarova, K., & Zavacka, M. (2026). Atherosclerosis: A Pathologist's Perspective. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 13(2), 85. <https://doi.org/10.3390/jcdd13020085>
- Wang, C., Zhou, J., Gao, D., Wang, Y., Guo, L., Liang, W., Shi, N., Cheng, R., Wang, H., Huang, J., Liao, J., & Hu, M. (2023). Effects of Long-Term Aerobic Exercise on Perivascular Adipose Tissue Function and Akt/eNOS/NO Pathway in Obese Rats. *Artery Research*, 29(2), 34–45. <https://doi.org/10.1007/s44200-023-00032-6>
- Wati, D. P., Ilyas, S., & Yurnadi. (2024). *Prinsip Dasar Tikus sebagai Model Penelitian*. USU Press.
- WHO. (2023, February 21). *Stress*. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/stress>
- World Health Organization. (2025). *Obesity and overweight*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- World Obesity Federation. (2024). *Prevalence of Obesity*. World Obesity Federation. https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/prevalence-of-obesity?utm_
- World Obesity Federation. (2025). *Obesity Classification*. World Obesity Federation. <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/obesity-classification>

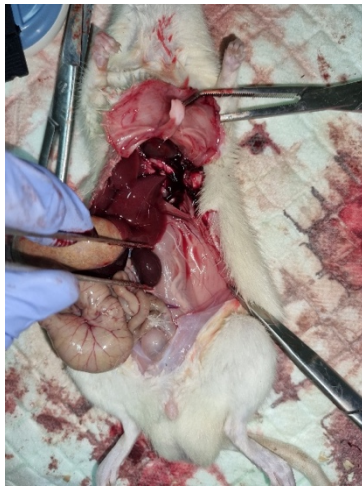
- Xu, Y., Xu, J., Ge, K., Tian, Q., Zhao, P., & Guo, Y. (2018). Anti-inflammatory effect of low molecular weight fucoidan from *Saccharina japonica* on atherosclerosis in apoE-knockout mice. *International Journal of Biological Macromolecules*, 118, 365–374. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.06.054>
- Zaenudin, Tyas, J. G., Tangkar, K. A., Sutiani, H., Farmawati, A., & Prasetyastutie. (2025). Wild stinging nettle (*Urtica dioica*) extract suppresses visceral adipose aromatase levels and improves lipid profile in male obese rats. *Journal of Food and Culinary*, 8(1), 52–63.
- Zahirah Putri, A., Juhairina, J., Istiana, I., Triawanti, T., & Setyohadi, D. (2023). Hubungan Asupan Energi Dan Serat Dengan Kejadian Obesitas Pada Mahasiswa Pskps FK Ulm Tahun 2022. *Homeostasis*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.20527/ht.v6i1.8782>
- Zeng, L., Chi, J., Zhu, M., Hao, H., Long, S., Liu, Z., & Zhang, C. (2025). Rodent Models for Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(1), 378. <https://doi.org/10.3390/ijms27010378>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Keterangan Lolos Kaji Etik

 Uhamka Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan	Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA KEPKK - UHAMKA Kodefikasi Kelembagaan KEPKK: 31750225 : http://slm-epk.keppkn.kemkes.go.id/daftar_kepk/ Sekretariat Kampus FEB, Jl. Raya Bogor Km.23 No.99 Ciracas, RT.4/RW.5, Rambutan, Ciracas, Jakarta Timur, Jakarta 13830 Kampus FK, Jl. Raden Patah No.01, RT.002/RW.006, Parung Serab, Kec. Ciledug, Kota Tangerang, Banten 13460 Telp. 081219053371, e-mail: kepkk@uhamka.ac.id
KETERANGAN KELAIKAN ETIK PENELITIAN (ETHICS COMMITTEE APPROVAL) NOMOR : EC/004/FK/KEPKK/II/2026	
Judul Penelitian	: EFEK PEMBERIAN EKSTRAK <i>HOLOTHURIA ATRA</i> TERHADAP PENCEGAHAN KERUSAKAN STRUKTUR AORTA BERDASARKAN PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI PADA TIKUS OBESITAS YANG DIINDUKSI <i>HIGH FAT DIET (HFD)</i>
Dokumen yang disetujui	: Protokol Penelitian versi.1
Peneliti Utama	: SALSABILA PUTRI RAHMADINA
Peneliti Anggota	: 1. Dr. dr. Irena Ujjanti, M.Biomed 2. dr. Zahra Nurushofa, Sp.PA
Tanggal diberikan Persetujuan	: 11 Februari 2026 (Berlaku selama 1 (satu) tahun, sejak tanggal persetujuan)
Institusi tempat penelitian	: FAKULTAS KEDOKTERAN UHAMKA
Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan (KEPKK) menyatakan bahwa protocol penelitian tersebut diatas telah lulus kaji etik, dan memenuhi prinsip-prinsip etik pemakaian hewan coba dalam penelitian yang terkandung dalam <i>Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC)</i> 2002 dan <i>Farm Animal Welfare Council (FAWC)</i> 2009, dan oleh karenanya layak untuk dilaksanakan. Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan (KEPKK) berhak melakukan pengawasan terhadap pelaksanaan penelitian tersebut seaktu-waktu. Peneliti Utama (dan Peneliti anggota) wajib memberikan: <i>Final report</i>, setelah selesainya penelitian tersebut.	
Ketua KEPKK  Dr. Dr. Erlin Listiyaningsih, M.Kes	

Lampiran 2. Dokumentasi Penelitian



Lampiran 3. Analisis Data

Tabel 3.3 Distribusi Gambaran Histopatologi Aorta pada Kelompok HFD

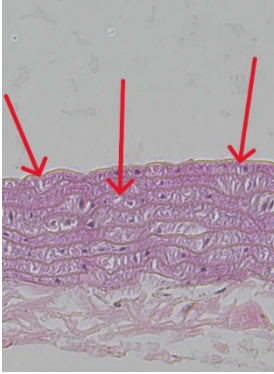
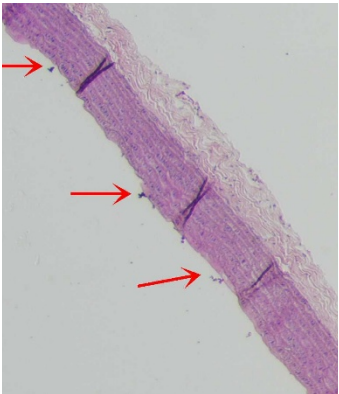
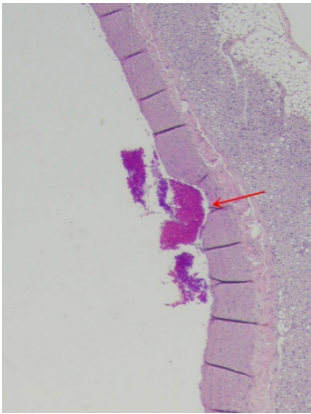
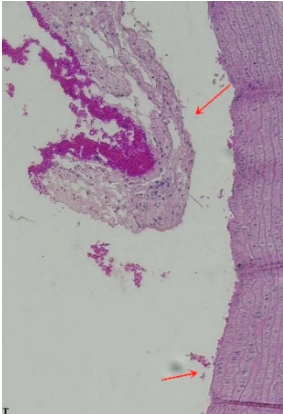
Gambaran Histopatologi	No. Sampel				Jumlah	Persentase
	1	2	3	4		
Makrofag	-	-	-	-	0	0%
Sel Busa	√	√	√	√	4	100%
Lipid Intrasel	-	-	-	-	0	0%
Sedikit Lipid Ekstrasel	-	-	-	-	0	0%
Banyak Lipid Ekstrasel	-	-	-	-	0	0%
Inti Lipid	-	-	-	-	0	0%
Kalsifikasi	-	-	-	-	0	0%
Fibroatheroma	-	-	-	-	0	0%
Defek Permukaan	√	√	√	√	4	100%
Hematoma	-	-	-	-	0	0%
Trombus	√	√	√	√	4	100%

Tabel 3.4 Distribusi Gambaran Histopatologi Aorta pada Kelompok HFD+ Ekstrak *H. atra*

Gambaran Histopatologi	No. Sampel				Jumlah	Persentase
	1	2	3	4		
Makrofag	-	-	-	-	0	0%
Sel Busa	√	√	√	√	4	100%
Lipid Intrasel	-	-	-	-	0	0%
Sedikit Lipid Ekstrasel	-	-	-	-	0	0%
Banyak Lipid Ekstrasel	-	-	-	-	0	0%
Inti Lipid	-	-	-	-	0	0%
Kalsifikasi	-	-	-	-	0	0%
Fibroatheroma	-	-	-	-	0	0%
Defek Permukaan	-	-	-	-	0	0%
Hematoma	-	-	-	-	0	0%
Trombus	-	-	-	-	0	0%

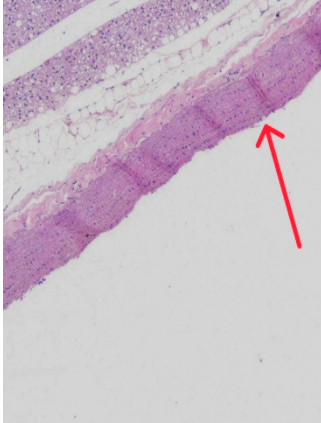
(Lanjutan)

Tabel 3.5 Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Obesitas Diinduksi HFD

	Perbesaran 4x	Perbesaran 10x	Perbesaran 20x
Foam cell			
Defek Permukaan			
Trombus			

(Lanjutan)

Tabel 3.6 Gambaran Histopatologi Aorta Tikus Obesitas Diinduksi HFD + Ekstrak *H. atra*

	Perbesaran 4x	Perbesaran 10x	Perbesaran 20x
<i>Foam cell</i>			

(Lanjutan)

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
skor	8	3.50	2.673	1	6
kelompok	8	1.50	.535	1	2

Mann-Whitney Test**Ranks**

	kelompok	N	Mean Rank	Sum of Ranks
skor	Obesitas+HFD	4	6.50	26.00
	HFD+Ekstrak H. atra	4	2.50	10.00
	Total	8		

Test Statistics^a

	skor
Mann-Whitney U	.000
Wilcoxon W	10.000
Z	-2.646
Asymp. Sig. (2-tailed)	.008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.029 ^b

a. Grouping Variable: kelompok

b. Not corrected for ties.

Lampiran 4. Artikel Jurnal Publikasi

Exploring the potential of *Holothuria atra* extract in modulating fasting triglyceride index and obesity: In silico, in vitro and in vivo studies

Assyu'ara Al'asyi

Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta, Indonesia

Irena Ujianti

Department of Physiology, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta, Indonesia

<https://orcid.org/0000-0003-2475-431X>

Rara Nadika

Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta, Indonesia

Zahirah Zahirah

Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta, Indonesia

Bimo J. Faizin

Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta, Indonesia

Devana A. Afifah

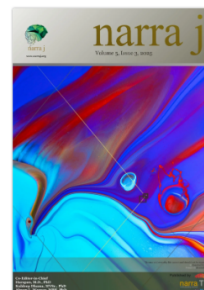
Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta, Indonesia

Randhiva Farhan

Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta, Indonesia

Salsabila P. Rahmadina

Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta, Indonesia



PDF

PUBLISHED

2025-09-18

HOW TO CITE

Al'asyi, A., Ujianti, I., Nadika, R., Zahirah, Z.

Quickmenu

[Focus and Scope](#)

[Editorial Team](#)

[List of Reviewers](#)

[Current Issue](#)

[Instructions to Authors](#)

[Publication Ethics](#)

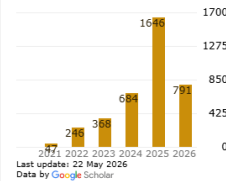
[Submissions](#)

[Article Processing Charge](#)

Statistics

Citations : 3840

h-index : 25



Page views: 503715

Tools



► Narra J. 2025 Sep 18;5(3):e2839. doi: [10.52225/narra.v5i3.2839](https://doi.org/10.52225/narra.v5i3.2839)

Exploring the potential of *Holothuria atra* extract in modulating fasting triglyceride index and obesity: In silico, in vitro and in vivo studies

[Assyu'ara Al'asyi](#)¹, [Irena Ujianti](#)^{2,*}, [Rara Nadika](#)¹, [Zahirah Zahirah](#)¹, [Bimo J Faizin](#)¹, [Devana A Afifah](#)¹, [Randhiva Farhan](#)¹, [Salsabila P Rahmadina](#)¹, [Raisya ZN Lubis](#)¹, [Sakinah Ghaisani](#)¹, [Kiflan Arkananta](#)¹, [Bety S Lakshmi](#)³, [Mulyoto Pangestu](#)⁴

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#)

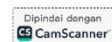
PMCID: PMC12931512 PMID: [41743878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41743878/)

Abstract

Lampiran 5. Hibah PKM-RE 2024



Lampiran 6. Medali Emas National Applied Science Project Olympiad 2024



Lampiran 7. Kartu Bimbingan


FAKULTAS KEDOKTERAN
 UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
 Jl. Raya Hutan Falak, Puring Serab Ciledug, Kota Tangerang
 Telp. (021) 27564161, www.fk.uhamka.ac.id

KARTU BIMBINGAN SKRIPSI



IDENTITAS MAHASISWA :

Nama : Salsabila Nur R.

NIM : 231001071

Program Studi : Rehabilitasi Dokter

Alamat Rumah : Taman Bayu 3 Asasid 1 No.10

No.Telp./HP : 08110001037

DATA BIMBINGAN :

JUDUL SKRIPSI : Efek Pemberian Eksternal Histamida Aero Terhadap Perilaku

Skrupur Asma Berdasarkan Pemantauan Rinosinologi Pada Teks Oralitas

PEMBIMBING I : Dr. Irna Ujianti, M. Biomed

PEMBIMBING 2 : Dr. Zahra Nurulhuda, Sp. PA

Dekan,
ttd

LEMBAR BIMBINGAN

Pembimbing I : Dr. Irna Ujianti, M. Biomed

NO	TANGGAL	DESKRIPSI BAHASAN	PARAF
1	26/08/2025	Membahas Kejuruteraan Persepsi	
2	31/10/2025	Membahas Bab 1 Premis	
3	13/11/2025	Membahas Bab 2 dan Bab 3 dan Samel penelitian	
4	11/11/2025	Membahas keseluruhan Bab 1-3	
5	23/09/2026	Membahas Bab 4	
6	02/05/2025	Review Bab 5 dan penutup	
7	18/05/2026	Membahas Simpulan	
8	29/05/2026	Membahas Saran	
9			
10			

LEMBAR BIMBINGAN

Pembimbing II : Dr. Zahra Nurulhuda, Sp. PA

NO	TANGGAL	DESKRIPSI BAHASAN	PARAF
1	22/10/2025	Membahas konsep penelitian	
2	05/11/2025	Membahas Bab 1, Review literature, Image-J, dll	
3	15/11/2025	Membahas Bab 2 dan Samel penelitian	
4	11/12/2025	Membahas keseluruhan Bab 1-3	
5	21/09/2026	Membahas 100 gambar histopatologi	
6	29/09/2026	Membahas 100 gambar histopatologi asma	
7	11/05/2026	Membahas Bab 4 dan Bab 5	
8	25/05/2026	Review Bab 4 dan Bab 5	
9			
10			

PENGERTIAN DAN BENTUK - BENTUK PLAGIARISME

A. PENGERTIAN

- Karya ilmiah yang dimaksud disini adalah makalah, laporan buku, laporan artikel jurnal, laporan bab atau bagian dari buku, laporan praktik atau penelitian lapangan, bahan sajian untuk presentasi yang dibuat dalam format transparansi untuk OHP, In-focus, LCD, proposal penelitian, tesis dan lain sebagainya yang bersifat ilmiah.
- Plagiarisme adalah mengambil atau menggunakan gagasan atau kata-kata orang lain tanpa secara jelas menyebutkan sumber informasinya atau tidak mengakui secara jujur bahwa gagasan atau kata-kata itu diambil dari orang lain.
- Sumber - sumber karya tulis adalah berupa buku, bab (chapter) atau bagian (part) dalam buku, artikel jurnal (cetak atau elektronik), ensiklopedia, laporan penelitian, prosiding seminar, makalah yang tidak dipublikasikan, home page di internet, skripsi, tesis, disertasi, buletin, majalah dan surat kabar, microfilm, dan dokumen-dokumen tertulis maupun elektronik lainnya serta ucapan-ucapan atau kata - kata yang disampaikan secara lisan.

B. BENTUK-BENTUK PLAGIARISME

- Karya tulis yang seluruhnya, sebagian besar, atau sebagian tertentu dalam jumlah di luar keizinan diambil dari karya atau pemikiran orang lain, baik dengan maupun tanpa menyebutkan sumber, mengutip apa adanya bagian-bagian tertentu dari karya tulis orang lain dalam jumlah yang di luar batas kewajaran dalam etika pengutipan, atau mengambil gagasan atau kata-kata orang lain.
- Pengutipan dengan cara-cara yang tidak benar dalam etika akademik, misalnya mengutip tanpa menyebut sumber, mengutip apa adanya bagian-bagian tertentu dari karya tulis orang lain dalam jumlah yang di luar batas kewajaran dalam etika pengutipan, atau mengambil gagasan atau kata-kata orang lain seakan-akan itu miliknya sendiri tanpa disertai tanda kutip yang disertai penyebutan sumber.
- Pengalihan bahasa atau penyaduran dari satu atau sejumlah sumber tanpa menyebutkan sumbernya, atau mengambil hasil saduran orang lain seakan-akan hal itu diadur langsung dari sumber aslinya tanpa menyebutkan sumber yang kedua.
- Mengutip sumber pertama dari sumber kedua seakan-akan penulis tidak membaca langsung karya Johnson melainkan hanya mengutip sumber tersebut dari karya orang lain (sumber kedua).

Lampiran 8. Biodata Diri

BIODATA DIRI

Nama Lengkap	: Salsabila Putri Rahmadina	
NIM	: 2210015071	
Tempat Tanggal Lahir	: Jakarta, 2 Maret 2003	
Jenis Kelamin	: Perempuan	
Agama	: Islam	
Kewarganegaraan	: Indonesia	
Alamat Rumah	: Taman Royal 3 Akasia 1 As 1/10 RT 001 Kel.Poris Plawad Utara, Kec. Cipondoh, Kota Tangerang, 15141.	
Telepon/Hp	: +62 812 1000 3037	
Email	: salsaputri1037@gmail.com	

RIWAYAT PENDIDIKAN

Sekolah	Kota	Jenjang	Tahun
MI Plus Asy-Syukriyyah	Kota Tangerang	SD	2009-2015
SMP IT Asy-Syukriyyah	Kota Tangerang	SMP	2015-2018
SMAN 1 Kota Tangerang	Kota Tangerang	SMA	2018-2021

RIWAYAT PRESTASI

Prestasi	Tahun
• Peraih Pendanaan PKM bidang PKM-RE, DIKTI	2024
• Mendali Emas NASPO (National Applied Science Project Olympiad)	2024
• IYSA (Indonesia Young Scientist Association) Special Award	2024
• Juara Favorit-KLAS PKM RE-3 PIMTANAS (Pekan Ilmiah Mahasiswa Perguruan Tinggi Muhammadiyah & Aisyiyah Tingkat Nasional ke 4)	2024

Tangerang, 20 Juni 2026

Salsabila Putri Rahmadina