

Pengaruh Ekstrak *Holothuria nobilis* pada kejadian *Cardio Vascular Disease* pada Tikus Obesitas dengan Gambaran Histopatologi Pembuluh Darah

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obesitas secara umum dikenal sebagai suatu kondisi medis yang berpenyebab pada peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (CVD).[1] Obesitas berhubungan dengan sejumlah faktor risiko CVD seperti dislipidemia, hipertensi, resistensi insulin dan diabetes.[2]

Faktor penting lainnya antara obesitas dan CVD adalah stres oksidatif, suatu kondisi di mana terjadi ketidakseimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan kemampuan tubuh untuk mendetoksifikasi efek merusaknya.[3] Stres oksidatif telah terbukti berkontribusi terhadap disfungsi endotel dan pembentukan aterosklerosis, patologi utama yang mendasari sejumlah besar CVD.[4]

Dalam konteks penelitian "Pengaruh Ekstrak *Holothuria nobilis* pada kejadian *Cardio Vascular Disease* pada Tikus Obesitas dengan Gambaran Histopatologi Pembuluh Darah", ada beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa *Holothuria nobilis* mungkin memiliki potensi sebagai agen terapeutik.

Kajian sebelumnya menunjukkan *Holothuria nobilis* berkhasiat sebagai antioksidan dan anti-inflamasi.[5] Oleh karena itu, konsumsi *Holothuria nobilis* dapat menurunkan stres oksidatif, yang pada gilirannya dapat mengurangi disfungsi endotel dan membantu dalam mencegah CVD.[6] Namun, penelitian spesifik dan mendalam mengenai efek ekstrak *Holothuria nobilis* pada histopatologi pembuluh darah dalam konteks CVD masih diperlukan.

1.2 mohon berikan Rumusan Masalah, tujuan khusus, manfaat, urgensi, temuan yang ditargetkan, kontribusi riset terhadap ilmu pengetahuan pada Pengaruh Ekstrak *Holothuria nobilis* pada kejadian *Cardio Vascular Disease* pada Tikus Obesitas dengan Gambaran Histopatologi Pembuluh Darah

Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak *Holothuria nobilis* terhadap pembentukan penyakit kardiovaskular pada model tikus obesitas dengan gambaran histopatologi pembuluh darah?

1.3 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi dan memahami efek *Holothuria nobilis* pada faktor-faktor risiko CVD seperti: dislipidemia dan stres oksidatif pada pembuluh darah
2. Melakukan analisis histopatologis untuk mengevaluasi efek ekstrak *Holothuria nobilis* terhadap struktur pembuluh darah tikus obes.
3. Menilai potensi *Holothuria nobilis* sebagai terapi alternatif untuk terapi pada CVD dalam konteks obesitas.

1.4 Manfaat

Hasil dari penelitian ini berpotensi mempromosikan penggunaan ekstrak *Holothuria nobilis* sebagai solusi alami dan alternatif untuk terapi CVD yang dihubungkan dengan obesitas.

1.5 Urgensi

Adanya kaitan yang kuat antara obesitas dan CVD, bersamaan dengan kurangnya alternatif perawatan yang efektif, memperlihatkan urgensi untuk penelitian lebih lanjut pada potensi terapeutik dari ekstrak *Holothuria nobilis*

1.6 Temuan Yang ditargetkan

Temuan yang ditargetkan dalam penelitian ini meliputi peningkatan pemahaman tentang mekanisme aksi dari ekstrak *Holothuria nobilis* terhadap perbaikan gambaran histopatologi pembuluh darah dan penurunan risiko CVD pada model tikus obesitas.

1.7 Kontribusi Riset Terhadap Ilmu Pengetahuan

Riset ini akan memberikan wawasan baru dalam konteks pemanfaatan sumber daya alam, khususnya *Holothuria nobilis*, dalam mencegah atau mengobati penyakit kardiovaskular yang dihubungkan dengan obesitas. Temuan ini akan berkontribusi dalam pengembangan intervensi terapeutik yang lebih aman dan efektif untuk mengatasi tantangan kesehatan global ini.

1.8 Luaran

1. Laporan Kemajuan
2. Laporan Akhir
3. Artikel Ilmiah

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Obesitas dan CVD

Obesitas menjadi faktor risiko utama dalam pengembangan penyakit kardiovaskular (CVD).[6] Salah satu mekanisme penting yang dapat menjelaskan hubungan ini adalah peningkatan stres oksidatif terkait obesitas pada sistem pembuluh darah.[7] Stres oksidatif mengacu pada ketidakseimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan kapasitas sistem pertahanan antioksidan dalam tubuh.[8] Obesitas dikaitkan dengan peningkatan produksi ROS dan penurunan kapasitas antioksidan dalam tubuh, menghasilkan stres oksidatif yang berkelanjutan.[9]

Pada pembuluh darah, stres oksidatif dapat memicu peradangan dan kerusakan endotel, yang merupakan lapisan dalam pembuluh darah. Perubahan ini menyebabkan kekakuan pembuluh darah, penurunan elastisitas, dan gangguan fungsi endotel - semua ini bisa mempercepat perkembangan penyakit kardiovaskular.[10] Selain itu, stres oksidatif berperan dalam peradangan sistemik, juga dikaitkan dengan obesitas, yang dapat mempromosikan aterosklerosis, suatu proses di mana penumpukan plak pada dinding pembuluh darah terjadi dan berpotensi menghambat aliran darah.[11]

Karena stres oksidatif terkait obesitas juga berkontribusi terhadap perkembangan dan penyebaran penyakit kardiovaskular, pendekatan terapeutik yang ditargetkan untuk mengurangi stres oksidatif dapat menjadi opsi berguna dalam mengelola obesitas dan mencegah penyakit kardiovaskular.

2.2 Holothoroidea nobilis

Teripang, seperti Holothuroidea nobilis, dikenal memiliki berbagai manfaat kesehatan. Mereka kaya akan protein, asam amino esensial, dan juga memiliki konsentrasi tinggi kondroitin sulfat, suatu jenis glikosaminoglikan yang dikenal memiliki manfaat anti-inflamasi dan kesehatan sendi.[12] Selain itu, mereka mengandung nutrisi penting seperti vitamin A, vitamin B1 (tiamin), dan vitamin B2 (riboflavin).[13] Manfaat kesehatan teripang berpotensi memiliki efek tidak langsung pada kesehatan kardiovaskular. Misalnya, sifat anti-inflamasi mungkin menguntungkan dalam mengurangi peradangan kronis, yang dikenal sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular.[14] Tetapi, lebih banyak penelitian yang spesifik dan komprehensif diperlukan untuk menetapkan secara langsung hubungan antara Holothuroidea nobilis dan penyakit kardiovaskular.

Efek anti-inflamasi, pemulihan luka, dan efek vasodilatasi. Selangkah lebih dekat ke kesehatan kardiovaskular, penelaahan in-vitro menunjukkan bahwa ekstrak teripang juga memiliki potensi mengurangi tekanan darah dan menurunkan laju denyut jantung. Namun, lebih banyak penelitian diperlukan untuk menyelidiki hubungan langsung antara teripang seperti *Holothuroidea nobilis* dan penyakit kardiovaskular.[15]

BAB 3. METODE RISET

3.1 Waktu dan Tempat Pelaksanaan

Penelitian ini akan dilakukan dalam jangka waktu satu tahun, dimulai dari Februari hingga Juli 2024 di laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Prof.Dr.Hamka.

Penelitian ini merupakan penelitian dengan studi eksperimental *in vivo* menggunakan hewan coba tikus Sprague Dawley jantan usia 8-10 minggu yang dibagi secara acak ke dalam kelompok, yaitu: (1) kelompok kontrol normal (KN), (2) kelompok obes tanpa latihan fisik (NF1), (3) kelompok obes tanpa ekstrak *H.nobilis*, (4) kelompok diet tinggi lemak yang diberi latihan fisik dan (5) kelompok diet tinggi lemak yang diberi ekstrak *H.nobilis*

3.2 Bahan dan Alat

Penentuan jumlah sampel penelitian dihitung dengan menggunakan Research Equation Method, yaitu $E = \text{jumlah total hewan coba} - \text{jumlah total kelompok}$. Nilai E harus terletak antara 10 dan 20 untuk ukuran sampel yang adekuat. Total kelompok dalam penelitian ini ada 6 kelompok, sehingga jika jumlah minimal sampel untuk masing-masing kelompok adalah 4 ekor tikus, maka jumlah total tikus keseluruhan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 24 ekor. Nilai E yang diperoleh adalah 18, sehingga masih dalam rentang ukuran sampel yang adekuat. Adapun kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus galur Sprague-Dawley usia 8-10 minggu dengan berat badan 90-190 gram, sehat, dan dapat mengikuti latihan fisik. Kriteria eksklusi yang digunakan adalah hewan coba sakit, dan mati.

Model hewan coba tikus Sprague dawley jantan obesitas dengan resistensi insulin dapat dilakukan dengan induksi 1 g fruktosa cair /hari dan 2 g lemak sapi cair/hari selama 35 hari perlakuan.

3.3 Variabel

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah diet tinggi lemak dan ekstrak *H. nobilis*. Sedangkan, variabel terikat penelitian ini adalah aktivitas GSH dan gambaran histopatologi pembuluh darah dengan staining Hematoxilin Eosin

3.4 Tahapan

Tahap pertama dari penelitian ini adalah penyiapan dan perawatan tikus Sprague-Dawley. Kemudian, tikus tersebut akan diinduksi dengan diet tinggi lemak. Selanjutnya, tikus tersebut akan diberikan ekstrak *H. nobilis* dan diobservasi untuk menyelidiki perubahan

dalam aktivitas GSH dan gambaran histopatologi pembuluh darah dengan staining Hematoxilin Eosin

3.5 Prosedur

Prosedur yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode eksperimental dengan model hewan.

3.6 Luaran dan Indikator Capaian

Indikator capaian dari penelitian ini adalah publikasi laporan hasil penelitian dan publikasi artikel ilmiah di jurnal nasional terakreditasi

3.7 Analisis Data

Sebelum dilakukan uji parametrik, dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk, dan uji homogenitas dengan Levene's Test. One way ANOVA digunakan untuk menganalisa efek utama diet, formula latihan fisik dan efek interaksi terhadap variabel dependen. Statistik deskriptif disajikan dalam bentuk rerata±SD. Nilai $p<0,05$ dinilai signifikan secara statistik. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan software SPSS Windows Version 21.0.

3.8 Penafsiran dan Penyimpulan Hasil Riset

Hasil riset ini diharapkan bisa membuka wawasan baru tentang penggunaan *H. nobilis* dalam pengobatan obesitas dan menjadi referensi bagi peneliti selanjutnya dalam kajian yang sama.

Referensi

1. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*. 2003;108(13):1546-1551. doi:10.1161/01.CIR.0000088846.10655.E0
2. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88. doi:10.1186/1471-2458-9-88
3. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-1761. doi:10.1172/JCI21625
4. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004;84(4):1381-1478. doi:10.1152/physrev.00047.2003
5. Suleria HAR, Osborne S, Masci P, Gobe G. Marine-Based Nutraceuticals: An Innovative Trend in the Food and Supplement Industries. *Marine Drugs*. 2015;13(10):6336-6351. doi:10.3390/MD13106336
6. Aune, D., Sen, A., Prasad, M., Norat, T., Janszky, I., Tonstad, S., ... & Vatten, L. J. (2016). BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *bmj*, 353, i2156.
7. Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., ... & Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 114(12), 1752-1761.
8. Sies, H. (1991). Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American journal of medicine*, 91(3), S31-S38.
9. Vincent, H. K., & Taylor, A. G. (2006). Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International journal of obesity*, 30(3), 400-418.
10. Shimabukuro, M., Higa, N., & Asahi, T. (2018). Cardiovascular pathophysiology: tie between obesity and hypertension. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 25(11), 959-968.
11. Virdis, A., Duranti, E., Rossi, C., Dell'Agnello, U., Santini, E., Anselmino, M., ... & Taddei, S. (2015). Tumour necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue. *European heart journal*, 36(13), 784-794.

12. Nutritional value and health benefits of sea cucumber. SpringerLink (2019.)
13. Sea Cucumbers: A Global Review of Fisheries and Trade." FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper (2010).
14. "Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: Implications for longevity." NCBI (2017)
15. Phan, T. K., Black, D. S. C., Papadimitrakis, T., &(ii), (2009). Sea cucumber (*Holothuria scabra*, Pasukan)erv oil extracts exhibit vasodilatory and heart rate lowering properties in-vitro. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 6(S1),