

## Tinjauan Pustaka

# Potensi Terapeutik Teripang (*Sea Cucumber*) sebagai Obat Kardioprotektif

Desak Made Dewi Diantari<sup>1</sup>, Rini Noviyani<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana,  
dewidiantari577@gmail.com

<sup>2</sup>Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana,  
rini.noviyani@unud.ac.id

\* Penulis Korespondensi

**Abstrak**– Penyakit kardiovaskular atau cardiovascular disease (CVD) merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Berdasarkan data World Health Organization pada tahun 2022, penyakit kardiovaskular merupakan penyakit mematikan nomor satu di dunia hingga menyentuh angka 17,9 juta kematian setiap tahunnya. Banyaknya efek samping yang ditimbulkan akibat pengobatan konvensional memberikan peluang bagi ditemukannya obat baru, salah satunya yang berasal dari bahan alami laut. Bahan alam laut mempunyai fungsi sebagai reservoir metabolit bioaktif baru dengan berbagai aktivitas farmakologi di dalamnya, seperti teripang. Teripang telah lama dikenal dalam pengobatan tradisional Asia dan secara bertahap mendapatkan pengakuan dalam literatur medis karena khasiatnya yang potensial sebagai agen kardioprotektif. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengkaji efektivitas dan mekanisme teripang sebagai agen kardioprotektif berdasarkan studi *in vitro*, *in vivo*, dan uji klinis. Kajian ini juga mengevaluasi kandungan senyawa bioaktif dalam teripang yang berkontribusi pada efek kardioprotektifnya, seperti saponin, peptida, dan antioksidan lainnya. Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan literatur ini meliputi studi literatur yang meluas, baik pada jurnal nasional maupun internasional pada database seperti Google Scholar, PubMed, Scopus, Elsevier, ScienceDirect, dan Web of Science yang berfokus pada studi *in vitro*, *in vivo*, dan uji klinis yang telah dilakukan dari tahun 2020 hingga 2024. Hasil kajian menunjukkan bahwa teripang dapat mengurangi kadar kolesterol total, trigliserida, dan tekanan darah, serta meningkatkan fungsi endotelial melalui mekanisme antioksidan dan antiinflamasi. Implikasi penelitian ini adalah teripang dapat menjadi alternatif yang efektif untuk meningkatkan kesehatan vaskular, sehingga dapat membantu mewujudkan pengobatan holistik untuk penyakit kardiovaskular.

**Kata Kunci**– Kardioprotektif, Kardiovaskular, Sea Cucumber, Senyawa Bioaktif, Teripang.

## 1. PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular (CVD) merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia dengan prevalensi yang terus meningkat setiap tahunnya. Penyakit kardiovaskular adalah penyakit multifaktorial, yang bisa saja terjadi disebabkan oleh peradangan, hipertensi, aterosklerosis, dislipidemia, resistensi insulin, peningkatan denyut jantung dan disbakteriosis enterik (Zhou *et al.*, 2021). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2022, penyakit kardiovaskular diperkirakan telah merenggut 17,9 juta jiwa setiap tahunnya yang menyumbang 32% dari seluruh kematian global (WHO, 2022). Prevalensi penyakit kardiovaskular terus meningkat terutama di negara-negara berkembang yang menghadapi beban ganda penyakit menular dan tidak menular. Di Indonesia sendiri, CVD juga menjadi penyebab kematian tertinggi, menyumbang lebih dari 37% dari total kematian di negara ini. Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, lebih dari satu juta penduduk Indonesia didiagnosis penyakit jantung, lebih dari 700 ribu didiagnosis penyakit stroke, dan lebih dari 658 ribu didiagnosis penyakit hipertensi.

Patofisiologi utama penyakit kardiovaskular melibatkan disfungsi endothel, inflamasi, dan stress oksidatif yang berkontribusi pada perkembangan aterosklerosis (Salindeho *et al.*, 2022). Sel endotel memainkan peran krusial dalam menjaga keseimbangan sistem kardiovaskular yang merupakan komponen penting dari pembuluh darah. Endotelium vaskular yang normal dianggap sebagai pelindung kesehatan kardiovaskular, sedangkan disfungsi endotel vaskular menjadi factor penyebab utama penyakit kardiovaskular (Sun *et al.*, 2020). Banyak bukti menunjukkan bahwa inflamasi berperan penting dalam perkembangan penyakit kardiovaskular (CVD) dengan memicu aktivasi atau gangguan fungsi sel endotel. Faktanya, perubahan sel endotel (ECs) atau sel otot polos pembuluh darah (VSMCs) yang disebabkan oleh stres oksidatif merupakan salah satu faktor penting yang mengatur tekanan darah (Shaito *et al.*, 2022). Oleh karena itu, upaya pencegahan, pengelolaan yang sistematis, serta intervensi yang efektif terhadap penyakit pembuluh darah sangat diperlukan (Zhang & Cha, 2022). Namun, dewasa ini, beberapa obat sintesis telah digunakan untuk pengobatan penyakit kardiovaskular menimbulkan kekhawatiran karena adanya beberapa efek samping, seperti aritmia, hiperkalemia, dan reaksi gastrointestinal (Zhang & Cha, 2022). Berdasarkan fenomena tersebut, diperlukannya produk alami dapat menjadi alternatif yang aman dan efektif untuk pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular.

Dalam upaya untuk menemukan terapi baru yang lebih efektif dan aman, teripang telah menarik perhatian sebagai agen terapeutik potensial. Teripang juga dikenal sebagai mentimun laut (*sea cucumber*). Teripang merupakan hewan laut yang termasuk dalam kelas Holothuroidea yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional di berbagai budaya, khususnya di Asia karena khasiatnya yang diduga mampu memperbaiki kondisi kesehatan secara umum. Dalam *Traditional Chinese Medicine*, teripang telah digunakan sebagai tonik umum, sebagai pengobatan untuk kelemahan tulang dan sendi, gangguan sistem ginjal, impotensi, sembelit tinja kering, pencernaan lipid yang buruk, dan penyakit peredaran darah (Gopakumar & Gopakumar, 2020). Teripang menjadi perhatian karena kandungan nutrisi dan senyawa bioaktif yang tinggi. Secara nutrisi, teripang mengandung protein tingkat tinggi (40–60%), dan tingkat lipid yang rendah (terutama asam lemak tak jenuh ganda (PUFA)), mineral (misalnya kalsium, seng, besi, dan magnesium), dan vitamin (misalnya, A, B1, B2, dan B3) (Maskur *et al.*, 2024). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa teripang mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti triterpenoid, peptida, dan *sulfated polysaccharides*, yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antikoagulan yang kuat (Hossain *et al.*, 2020). Mengingat bahwa stres oksidatif dan inflamasi merupakan kontributor utama perkembangan penyakit kardiovaskular, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi terapeutik teripang sebagai agen kardioprotektif. Maka dari itu, penulisan tinjauan literatur ini bertujuan untuk memberikan ulasan yang akurat terkait potensi terapeutik teripang berdasarkan identifikasi senyawa bioaktifnya sehingga dapat dikembangkan menjadi alternatif terapi yang efektif sebagai kardioprotektif.

## 2. METODE

Metode yang digunakan dalam proses penulisan tinjauan literatur ini, yaitu dengan melakukan studi literatur baik menggunakan jurnal nasional maupun internasional dengan bahasa Indonesia dan bahasa Inggris dari lima (5) tahun terakhir (2019-2024) dan membahas penggunaan teripang (*sea cucumber*) sebagai kardioprotektif maupun kandungan teripang yang

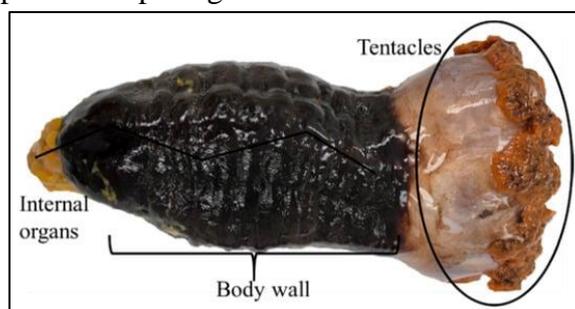
memiliki potensi sebagai kardioprotektif. Pada studi ini, jurnal yang digunakan untuk dikaji, diperoleh dari 6 *database* yaitu *Google Scholar*, *PubMed*, *Scopus*, *Elsevier*, *ScienceDirect*, dan *Web of Science* dengan kata kunci “Teripang”, “*Sea Cucumber*”, “Kardioprotektif”, dan “*Cardioprotective*”. Seluruh pustaka yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian ditelaah dan dikaji untuk menggambarkan pemanfaatan teripang sebagai kardioprotektif dan juga kandungan fitokimia teripang yang berpotensi sebagai kardioprotektif. Hasil disajikan secara sistematis dan ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel, dan gambar.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 3.1 Karakteristik Teripang (*Sea Cucumber*)

Teripang atau *sea cucumber* merupakan biota laut yang berasal dari kelas *Holothuridea* serta filum *Echinodermata*. Teripang merupakan hewan invertebrata yang mempunyai tubuh silindris memanjang dengan garis mulut dan garis aboral sebagai sumbu penghubung bagian anterior dan posterior. Bentuknya menyerupai timun yang dikenal dengan sebutan teripang. Mulut dan anus terletak di ujung sumbu yang berlawanan. Di sekitar mulut teripang, beberapa tentakel dapat memanjang dan ditarik dengan cepat. Dinding tubuh teripang memiliki sifat elastis, dengan mulut terletak di bagian depan dan anus di bagian belakang. Panjang tubuh teripang dewasa pada spesies terkecil mencapai 2,54 cm, sedangkan yang terbesar bisa mencapai 90 cm. Sebagai perbandingan, ukuran spesies teripang pasir berkisar antara 25–35 cm, dan beratnya bisa mencapai 500 g saat masih hidup (Maskur *et al.*, 2024).

Teripang adalah salah satu hewan dari filum *Echinodermata* yang memiliki kulit berduri. Namun, duri-duri pada teripang berukuran sangat kecil sehingga tidak dapat dilihat dengan mata telanjang dan hanya bisa diamati dengan bantuan mikroskop. Permukaan tubuh teripang tidak memiliki silia dan dilapisi oleh lapisan kapur yang ketebalannya bervariasi tergantung pada usia. Mulut teripang memanjang hingga ke anus dan memiliki lima baris kaki tabung (ambulakral), serta tiga baris kaki tabung penghisap (trivium) pada bagian perut yang berfungsi untuk bergerak dan menempel. Teripang bergerak perlahan dengan memanfaatkan kaki tabung atau kaki ambulakral. Sistem pernapasan teripang menggunakan insang berbentuk tabung panjang yang bercabang (Maskur *et al.*, 2024; Khatulistiani *et al.*, 2023). Gambar morfologi dan anatomi teripang dapat dilihat pada gambar 1.



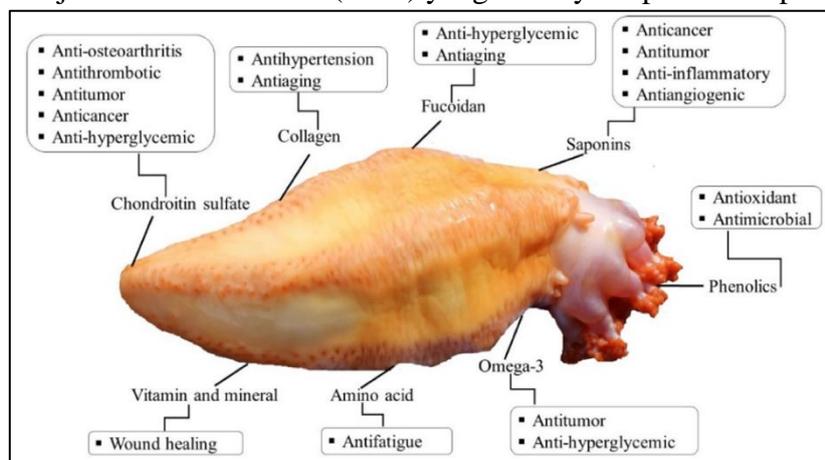
**Gambar 1.** Teripang (*Sea Cucumber*)

Sumber: (Hossain *et al.*, 2020)

#### 3.2 Senyawa Bioaktif dan Aktivitas Farmakologi Teripang (*Sea Cucumber*)

Teripang telah lama dimanfaatkan dalam sistem pangan dan pengobatan tradisional masyarakat Asia dan Timur Tengah. Teripang telah dikenal sebagai tonik dan obat tradisional dalam literatur Cina dan Malaysia karena efektivitasnya melawan hipertensi, asma, rematik,

luka sayat dan terbakar, impotensi dan sembelit. Secara nutrisi, teripang mengandung protein tingkat tinggi (40–60%), dan tingkat lipid yang rendah (terutama asam lemak tak jenuh ganda (PUFA)), mineral (misalnya kalsium, seng, besi, dan magnesium), dan vitamin (misalnya, A, B1, B2, dan B3 (Hossain *et al.*, 2022)). Beberapa aktivitas biologis dan farmakologis seperti antiangiogenik, antikanker, antikoagulan, antihipertensi, antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, antitrombotik, antitumor, dan penyembuhan luka telah dianggap berasal dari senyawa bioaktif yang diekstraksi dari spesies teripang yang beragam (Wulandari *et al.*, 2022). Manfaat farmakologis tersebut dikaitkan dengan adanya sejumlah besar senyawa bioaktif pada teripang, terutama triterpen glikosida (saponin), kondroitin sulfat, glikosaminoglikan, polisakarida sulfat., sterol (glikosida dan sulfat), fenolik, peptida, cerberosida, dan lektin. Rincian senyawa bioaktif dari teripang dan fungsi biologisnya telah dilaporkan pada tinjauan literatur yang dikaji oleh Hossain *et al.* (2020) yang hasilnya dapat dilihat pada gambar 2.



**Gambar 2.** Senyawa Bioaktif Teripang dan Aktivitas Farmakologinya  
Sumber: (Hossain *et al.*, 2020)

### 3.3 Potensi Teripang sebagai Agen Kardioprotektif dan Mekanismenya

Kandungan senyawa bioaktif dalam teripang menjadikannya objek kajian yang menarik dalam dunia farmakologi. Di antara banyaknya aktivitas farmakologi yang ditemukan, potensi terapeutik teripang sebagai agen kardioprotektif menjadi daya tarik tersendiri oleh para peneliti. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa senyawa bioaktif dari teripang berperan dalam melindungi fungsi jantung, mengurangi risiko penyakit kardiovaskular, serta mengurangi kerusakan jaringan akibat stress oksidatif. Hasil penelitian mengenai potensi terapeutik teripang sebagai agen kardioprotektif dirangkum dalam tabel 1.

**Tabel 1.** Potensi Teripang sebagai Agen Kardioprotektif

Jenis Penelitian	Tujuan Penelitian	Perlakuan	Hasil	Ref.
<i>In vitro &amp; in vivo</i>	Menyelidiki sifat antioksidan komprehensif hidrolisat enzimatis dari <i>S. japonicus</i> menggunakan sel vero dan embrio ikan zebra.	<i>S. japonicus</i> dihidrolisis menggunakan 9 jenis enzim berbeda serta air suling sebagai kontrol. Hidrolisat yang dihasilkan kemudian diuji aktivitas	Hidrolisat $\alpha$ -chymotrypsin ( $\alpha$ -chy) menunjukkan hasil terbaik dengan ekstraksi tertinggi (96,50%) dan kandungan protein tertinggi (34,05%). $\alpha$ -chy juga memiliki	(Lee <i>et al.</i> , 2021)

Jenis Penelitian	Tujuan Penelitian	Perlakuan	Hasil	Ref.
		antioksidannya secara <i>in vitro</i> menggunakan sel Vero dan secara <i>in vivo</i> pada embrio ikan zebra.	aktivitas penangkapan radikal hidroksil terkuat. Pada sel Vero yang dipapar H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , $\alpha$ -chy meningkatkan viabilitas sel dan menurunkan tingkat ROS intraselular secara signifikan. Pada embrio ikan zebra, $\alpha$ -chy menurunkan tingkat mortalitas, mengurangi malformasi, dan memulihkan detak jantung normal.	
<i>In vitro &amp; in vivo</i>	Mengevaluasi aktivitas ekstrak <i>A. japonicus</i> dalam efek perlindungan terhadap kerusakan pembuluh darah yang disebabkan oleh asam palmitat (PA).	Dalam penelitian ini, embrio ikan zebra dan sel HUVECs dipaparkan dengan palmitat untuk meniru kondisi kerusakan vaskular. Selanjutnya, ekstrak etanol 80% dari <i>Apostichopus japonicus</i> diterapkan untuk menilai efek protektifnya.	Ekstrak teripang spesies <i>Apostichopus japonicus</i> dapat mengurangi toksisitas yang diinduksi oleh palmitat dengan cara meredakan denyut jantung yang cepat, meningkatkan tingkat kelangsungan hidup, dan mengurangi ekspresi gen terkait kerusakan vaskular. Ekstrak ini juga menunjukkan aktivitas antioksidan dan antihiperlipidemik.	(Zhang & Cha, 2022)
<i>In vivo</i>	Menyelidiki efek antidiabetes <i>sea cucumber gonad hydrolysates</i> (SCGH) pada tikus diabetes tipe II yang diinduksi <i>streptozotocin</i> (STZ) dan menjelaskan mekanisme SCGH untuk meningkatkan	50 tikus SD jantan berumur 4 minggu yang diaklimatisasi selama 7 hari. Tikus dibagi menjadi kelompok kontrol normal (NC) dan kelompok diet tinggi lemak (HFD). Setelah 4 minggu HFD, diabetes diinduksi dengan injeksi STZ intraperitoneal selama	SCGH memberikan efek hipoglikemik, hipolipidemik, dan sensitisasi insulin yang kuat dan efektif pada tikus diabetes yang diinduksi STZ. Investigasi mekanisme molekuler potensial menunjukkan bahwa SCGH mengaktifkan jalur pensinyalan	(Wang <i>et al.</i> , 2022)

Jenis Penelitian	Tujuan Penelitian	Perlakuan	Hasil	Ref.
	kapasitas antidiabetes dengan mengurangi metabolisme lipid dan resistensi insulin.	3 hari, kecuali kelompok NC. Tikus dengan kadar glukosa darah puasa $\geq 10$ mmol/L dianggap diabetes. 32 tikus diabetes dibagi menjadi 4 kelompok: kontrol model (MC), perlakuan metformin, SCGH dosis rendah, dan SCGH dosis tinggi.	PI3K/Akt dan AMPK, yang selanjutnya mengatur ekspresi protein GSK-3 $\beta$ dan ACC, sehingga meningkatkan metabolisme lipid dan meningkatkan sensitivitas insulin.	
<i>In vitro &amp; In vivo</i>	Menilai aktivitas imunoregulasi <i>sulfated fucan</i> AL1-1 dari <i>A. leucoprocta</i> secara <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i> .	<i>In vitro</i> : melibatkan penggunaan sel RAW264.7 yang diinkubasi dengan <i>sulfated fucan</i> AL1-1 dari <i>A. leucoprocta</i> pada berbagai konsentrasi. Peneliti menguji produksi <i>reactive oxygen species</i> (ROS), aktivitas fagositosis, sekresi <i>inducible nitric oxide synthase</i> (iNOS), dan produksi sitokin. <i>In vivo</i> : tikus yang diinduksi immunosupresi dengan <i>cyclophosphamide</i> (CY). AL1-1 diberikan secara oral pada tikus dengan berbagai dosis.	<i>In vitro</i> : AL1-1 berhasil meningkatkan produksi ROS dan aktivitas fagositosis, meningkatkan sekresi iNOS, serta menginduksi produksi sitokin dalam jumlah yang signifikan pada sel RAW264.7. <i>In vivo</i> : AL1-1 secara signifikan meningkatkan kadar SIgA, meningkatkan T-AOC, dan menurunkan kadar MDA di usus tikus yang diinduksi CY. AL1-1 juga meningkatkan aktivitas enzim antioksidan SOD, CAT, dan GSH-PX.	(Feng <i>et al.</i> , 2021)
<i>In vivo</i>	Membandingkan efek dari saponin yang terdapat pada teripang dengan pembatasan energi dalam mengatasi obesitas pada tikus.	Metode penelitian melibatkan induksi obesitas pada tikus C57BL/6J dengan diet tinggi lemak selama 12 minggu. Tikus kemudian dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu kelompok diet tinggi lemak (HF),	Suplementasi saponin teripang 0,06% dan pembatasan energi 40% memiliki efek penurunan berat badan yang sebanding. Namun, saponin teripang menunjukkan keunggulan dalam memperbaiki toleransi	(Wen <i>et al.</i> , 2022)

Jenis Penelitian	Tujuan Penelitian	Perlakuan	Hasil	Ref.
		kelompok pembatasan energi 40% (HF-L), dan kelompok suplementasi saponin teripang 0,06% (HF-S). Perlakuan diberikan selama 4 minggu untuk fase penurunan berat badan, diikuti 2 minggu fase pemulihan dengan diet tinggi lemak untuk semua kelompok.	glukosa dan resistensi insulin. Selama fase pemulihan, kelompok saponin teripang menunjukkan penghambatan lipogenesis yang dimediasi SREBP-1c, yang dapat mengurangi penambahan berat badan kembali.	
<i>In vitro</i>	Mengoptimalkan metode ekstraksi serta mengetahui korelasi aktivitas antioksidan dan antikanker sel MCF-7 pada ekstrak <i>Holothuria edulis</i> asal Labuan Bajo, Nusa Tenggara Timur.	Penelitian tersebut menggunakan berbagai metode ekstraksi untuk memperoleh senyawa bioaktif dari <i>Holothuria edulis</i> . Metode ekstraksi yang digunakan mencakup ekstraksi pelarut organik dan air untuk mendapatkan profil senyawa yang berbeda. Aktivitas antioksidan dievaluasi menggunakan uji penangkapan radikal bebas DPPH dan uji pemutusan $\beta$ -karoten.	Ekstrak Teripang spesies <i>Holothuria edulis</i> menunjukkan kemampuan yang signifikan dalam menangkap radikal bebas DPPH, dengan hasil uji menunjukkan IC50 $2,67 \pm 0,17$ $\mu\text{g/ml}$ untuk metode maserasi, $1,89 \pm 0,20$ $\mu\text{g/ml}$ untuk ultrasonikasi, dan $0,41 \pm 0,02$ $\mu\text{g/ml}$ untuk sokshletasi. IC50 kurang dari 50 $\mu\text{g/ml}$ menunjukkan aktivitas antioksidan yang sangat kuat. Ekstrak ini juga mampu menghambat oksidasi $\beta$ -karoten yang diinduksi oleh radikal bebas linoleat.	(Misgiati <i>et al.</i> , 2024)
<i>In vitro</i>	Mengidentifikasi manfaat teripang dan mengevaluasi potensi senyawa saponin dalam teripang untuk digunakan dalam pencegahan hiperlipidemia.	-	Saponin dalam teripang efektif dalam mempengaruhi metabolisme lipid, yang pada akhirnya dapat mencegah hiperlipidemia. Dengan menurunkan kadar lipid dalam	(Syahla <i>et al.</i> , 2023)

Jenis Penelitian	Tujuan Penelitian	Perlakuan	Hasil	Ref.
			darah, saponin dapat membantu mengurangi risiko pembentukan plak di arteri, sehingga dapat mencegah kejadian kardiovaskular yang serius.	

Efek kardioprotektif dapat didefinisikan sebagai mekanisme yang melindungi jantung dari kerusakan akibat cedera iskemia-reperfusion atau stres oksidatif, serta mempertahankan fungsi jantung yang normal (Paulino, 2024). Berdasarkan tabel 1, teripang (*sea cucumber*) dapat dikatakan sebagai agen kardioprotektif karena kandungan senyawa bioaktifnya yang menunjukkan berbagai aktivitas farmakologis yang relevan dengan mekanisme kardioprotektif. Ekstrak dan senyawa yang diisolasi dari teripang telah mendemonstrasikan aktivitas antioksidan, antidiabetik, antihiperlipidemia, antiobesitas, imunomodulator, dan perbaikan fungsi jantung, yang semuanya berperan penting dalam melindungi sistem kardiovaskular dari berbagai bentuk cedera dan disfungsi. Penelitian yang dilakukan oleh Lee *et al.* (2021) mengevaluasi potensi antioksidan dari hidrolisat enzimatis *Stichopus japonicus* (teripang Jepang) terhadap stres oksidatif yang diinduksi hidrogen peroksida. Hasil penelitian menunjukkan bahwa hidrolisat enzimatis *S. japonicus*, terutama fraksi  $\alpha$ -chy dengan berat molekul rendah (<5 kDa) memiliki aktivitas antioksidan kuat yang secara signifikan melindungi terhadap kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dengan menekan pembentukan ROS intraseluler.

Molekul yang rendah dari  $\alpha$ -chy-III juga memberikan efek antioksidan dan antiapoptosis yang kuat dalam kondisi stres oksidatif melalui regulasi pembentukan ROS intraseluler dan kerusakan DNA apoptosis. Efek protektif ini dikaitkan dengan komposisi asam amino dalam hidrolisat, terutama kandungan tinggi prolin, glisin, metionin, tirosin, fenilalanin, lisin, dan arginin yang diketahui memiliki sifat antioksidan. Mekanisme antioksidan melibatkan penghambatan produksi ROS intraseluler, pencegahan kerusakan DNA, dan regulasi siklus sel pada kondisi stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan faktor penting dalam patogenesis penyakit jantung koroner. Produksi berlebihan spesies oksigen reaktif (ROS) dan spesies nitrogen reaktif (RNS) dapat merusak sel, protein, dan DNA, yang berkontribusi pada perkembangan aterosklerosis dan disfungsi kardiovaskular. Antioksidan berperan penting dalam menetralkan ROS dan RNS, sehingga dapat membantu mencegah dan mengobati penyakit jantung koroner (Santosa & Baharuddin, 2020).

Zhang & Cha (2022) melakukan penelitian terkait efek protektif ekstrak etanol teripang *Apostichopus japonicus* (AJE) terhadap kerusakan vaskular yang diinduksi oleh asam palmitat (PA) pada model *in vivo* menggunakan embrio *zebrafish*. Asam lemak jenuh (FA) seperti asam palmitat (PA) telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular. FA ini dianggap memicu peradangan kronis tingkat rendah, mengaktifkan sistem kekebalan bawaan, dan berdampak negatif pada sel-sel pembuluh darah serta jaringan dan organ lainnya melalui mekanisme inflamasi. Disfungsi vaskular terkait dengan faktor nekrosis tumor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) dan peningkatan kadar *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) di sel

endotel aorta, yang menyebabkan produksi *nitric oxide* (NO) berlebihan, mengurangi kemampuan aorta untuk berkontraksi. Karena itu, penghambat TNF- $\alpha$  berpotensi bermanfaat dalam pencegahan penyakit kardiovaskular. Selain itu, gen *LIM only 2* (Lmo2) penting untuk hematopoiesis primitif pada vertebrata dan perkembangan normal endotel, sedangkan faktor transkripsi *friend leukemia integration 1* (Flt1) memainkan peran vital dalam perkembangan pembuluh darah dan pengaturan ekspresi gen terkait darah dan endotel. Dengan demikian, menjaga keseimbangan ekspresi gen yang terkait dengan fungsi vaskular berperan penting dalam pencegahan penyakit kardiovaskular.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa AJE dapat mengurangi toksisitas yang diinduksi PA secara signifikan. Pada model *in vivo*, AJE mampu meredakan detak jantung yang cepat, meningkatkan tingkat kelangsungan hidup, dan mengurangi malformasi vaskular pada embrio ikan zebra yang dipapar PA. Hasil ini pada awalnya menunjukkan bahwa AJE mempunyai potensi untuk mencegah penyakit kardiovaskular karena efek penghambatannya terhadap toksisitas yang diinduksi PA baik secara *in vitro* dan *in vivo*. Dalam penelitian ini, kadar mRNA TNF- $\alpha$  dan NF- $\kappa$ B meningkat dengan pengobatan PA sementara sebagian besar berkurang setelah *pretreatment* AJE. Selain itu, kematian sel embrionik yang diinduksi PA juga diperbaiki dengan *pretreatment* AJE. Hasil ini menunjukkan bahwa AJE memblokir jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B dengan menghambat ekspresi berlebih TNF- $\alpha$ , dan pada akhirnya mencegah kematian sel yang disebabkan oleh PA pada embrio ikan zebra. Kesimpulan dari penelitian ini adalah AJE dapat digunakan sebagai pengganti inhibitor TNF untuk mencegah penyakit kardiovaskular dengan mengurangi ekspresi TNF- $\alpha$  yang diinduksi oleh PA.

Studi *in vivo* terkait aktivitas kardioprotektif yang dimiliki teripang juga telah dikaji oleh Wang *et al.* (2022). Penelitian tersebut bertujuan untuk menyelidiki aktivitas antidiabetes dan antihiperlipidemia efek *sea cucumber gonad hydrolysates* (SCGH) pada tikus diabetes melitus tipe II yang diinduksi *streptozotocin* (STZ), dan menjelaskan mekanisme SCGH untuk meningkatkan kapasitas antidiabetes dengan mengurangi metabolisme lipid dan resistensi insulin. Diabetes merupakan faktor risiko penting untuk penyakit kardiovaskular. Beberapa faktor berkontribusi terhadap peningkatan risiko kardiovaskular yang terkait dengan diabetes, meliputi kadar gula darah tinggi, resistensi insulin, gangguan metabolisme lemak, peradangan tingkat rendah, obesitas, tekanan darah tinggi, dan komplikasi terkait diabetes seperti gangguan ginjal dan retina. Maka dari itu, pengelolaan diabetes yang efektif sangat penting untuk mencegah penyakit kardiovaskular atau mengurangi risiko komplikasi kardiovaskular (Borén *et al.*, 2024). Diabetes tipe 2 sering disertai dengan gangguan kadar lemak darah, ditandai dengan tingginya LDL-C, trigliserida, dan kolesterol total, serta rendahnya HDL-C. HDL-C dianggap sebagai kolesterol baik yang melindungi pembuluh darah, sedangkan LDL-C dapat memicu penumpukan plak di arteri dan memperparah diabetes (Wang *et al.*, 2022). Hiperlipidemia juga memiliki kaitan erat dengan penyakit kardiovaskular. Kadar lemak yang tinggi dalam darah dapat menyebabkan penumpukan plak pada dinding arteri, yang mengarah pada aterosklerosis dan meningkatkan risiko penyakit jantung koroner, serangan jantung, dan stroke (Alloubani *et al.*, 2021).

Hasil penelitian secara *in vivo* tersebut menunjukkan bahwa SCGH secara signifikan mengurangi asupan air, menurunkan kadar glukosa darah puasa, dan menurunkan level hemoglobin terglikasi pada tikus diabetes. Selain itu, SCGH juga memperbaiki toleransi glukosa oral dan profil lipid. Pemberian SCGH meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan

resistensi insulin, dan memperbaiki fungsi sel beta pankreas. Mekanisme kerja SCGH melibatkan peningkatan sekresi insulin, perbaikan sensitivitas insulin, dan regulasi metabolisme lipid. SCGH juga menunjukkan efek antioksidan dan antiinflamasi yang berkontribusi pada perbaikan kondisi diabetes dan hiperlipidemia. Gangguan pemanfaatan karbohidrat pada pasien diabetes melitus tipe 2 menyebabkan metabolisme lipid tidak normal, yang ditandai dengan tingginya LDL-C, TG dan TC serta rendahnya HDL-C. Setelah 8 minggu pemberian SCGH dan Metformin, kondisi dislipidemia membaik, disertai dengan penurunan kadar TG, TC dan LDL-C ( $P < 0,05$ ). Dengan demikian, pengobatan SCGH dan Metformin meningkatkan metabolisme lipid pada tikus diabetes yang diinduksi STZ. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa hidrolisat gonad teripang *Cucumaria frondosa* menunjukkan potensi terapeutik yang menjanjikan sebagai agen kardioprotektif. SCGH terbukti efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah, memperbaiki profil lipid, dan meningkatkan sensitivitas insulin. Kemampuannya untuk mengatur metabolisme glukosa dan lipid menunjukkan bahwa SCGH dapat menjadi sumber baru untuk pengembangan terapi diabetes dan hiperlipidemia, yang dapat membantu mencegah komplikasi kardiovaskular. Namun, penelitian lebih lanjut pada manusia diperlukan untuk mengkonfirmasi efektivitas dan keamanan SCGH sebagai agen kardioprotektif.

Feng *et al.* (2021) telah meneliti terkait aktivitas imunoregulatori dari *sulfated fucan* AL1-1 yang diekstrak dari teripang *A. leucoprocta* melalui uji *in vitro* dan *in vivo*. Sistem imun berperan penting dalam perkembangan dan progresi penyakit kardiovaskular, terutama melalui regulasi inflamasi. Imunoregulasi yang tepat dapat membantu mengurangi inflamasi kronis yang terkait dengan aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Peningkatan aktivitas antioksidan dan penurunan stres oksidatif yang ditunjukkan oleh AL1-1 juga berpotensi memberikan perlindungan terhadap kerusakan sel-sel kardiovaskular (Chen *et al.*, 2024). Metode dan perlakuan uji *in vitro* melibatkan penggunaan sel RAW264.7 yang diinkubasi dengan *sulfated fucan* AL1-1 dari *A. leucoprocta* pada berbagai konsentrasi. Peneliti menguji produksi *reactive oxygen species* (ROS), aktivitas fagositosis, sekresi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), dan produksi sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  dan IL-12). Peran *toll-like receptor* 4 (TLR4) dalam aktivasi makrofag juga diteliti. Hasil penelitian menunjukkan bahwa AL1-1 berhasil meningkatkan produksi ROS dan aktivitas fagositosis, meningkatkan sekresi iNOS, serta menginduksi produksi sitokin dalam jumlah yang signifikan pada sel RAW264.7. Ditemukan bahwa TLR4 berperan penting dalam aktivasi makrofag yang dimediasi oleh AL1-1. AL1-1 memiliki kemampuan untuk meningkatkan aktivitas imunostimulan pada sel makrofag, yang mengindikasikan potensinya dalam mengaktifkan respons imun bawaan. Peningkatan produksi ROS, aktivitas fagositosis, dan sekresi sitokin mengindikasikan bahwa AL1-1 dapat mengaktifkan respons imun bawaan. Keterlibatan TLR4 menunjukkan salah satu mekanisme potensial bagaimana AL1-1 berinteraksi dengan sistem imun karena TLR4 berperan dalam aktivasi respons imun bawaan (Huang *et al.*, 2019).

Uji *in vivo* menggunakan model tikus yang diinduksi immunosupresi dengan *cyclophosphamide* (CY). AL1-1 diberikan secara oral pada tikus dengan berbagai dosis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *sulfated fucan* yang diberikan secara intragastrikal pada konsentrasi 50 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg selama 7 hari meningkatkan kekebalan usus secara signifikan dengan meningkatkan kadar SIgA, meningkatkan T-AOC, dan menurunkan kadar MDA di usus tikus yang diinduksi CY. AL1-1 juga meningkatkan aktivitas enzim

antioksidan SOD, CAT, dan GSH-PX. SIgA adalah imunoglobulin yang penting untuk menjaga imunitas mukosa. *Sulfated fucan* meningkatkan produksi SIgA dengan cara merangsang aktivitas sel B pada lamina propria usus, yang kemudian diferensiasi menjadi sel plasma yang mensekresikan SIgA ke dalam lumen usus. Peningkatan kadar SIgA berfungsi sebagai penghalang pertahanan pertama terhadap patogen di mukosa usus dengan cara mencegah adhesi mikroorganisme patogen pada sel epitel usus (Fonseca & Mourão, 2021).

Peningkatan T-AOC disebabkan oleh kemampuan *sulfated fucan* dalam meningkatkan ekspresi gen terkait pertahanan antioksidan, bertindak sebagai *scavenger* langsung terhadap radikal bebas, dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen (Silva *et al.*, 2023). MDA merupakan produk akhir dari peroksidasi lipid, yang sering dijadikan sebagai penanda kerusakan oksidatif pada sel. Mekanisme kerja *sulfated fucan*, yakni melalui penghambatan reaksi peroksidasi lipid dan peningkatan aktivitas enzim antioksidan yang mengurangi pembentukan MDA. *Sulfated fucan* juga meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, seperti SOD, CAT, dan GSH-PX dengan merangsang ekspresi gen yang mengkode enzim-enzim ini, memodulasi jalur sinyal seluler yang mengatur ekspresi gen antioksidan, dan melindungi enzim-enzim dari kerusakan oksidatif (Bhuyan *et al.*, 2023). Mekanisme-mekanisme ini secara kolektif berkontribusi pada peningkatan imunitas mukosa dan kapasitas antioksidan di usus yang menunjukkan potensi *sulfated fucan* sebagai agen imunomodulator dan antioksidan yang efektif.

Aktivitas antiobesitas dari teripang telah dikaji oleh Wen *et al.* (2022). Penelitian yang dilakukan bertujuan membandingkan efek antiobesitas dari saponin teripang dan pembatasan energi (*energy restriction*) pada tikus obesitas. Obesitas berhubungan langsung terhadap faktor risiko kardiovaskular, seperti dislipidemia, diabetes tipe 2, dan hipertensi. Obesitas juga menyebabkan perkembangan penyakit kardiovaskular dan kematian akibat penyakit kardiovaskular (Volpe & Gallo, 2023). Obesitas juga berkontribusi pada perkembangan resistensi insulin, disfungsi endotel, dan keadaan inflamasi serta protrombotik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa selama penurunan berat badan, penambahan 0,06% saponin teripang dan pembatasan energi 40% memiliki efek penurunan berat badan yang sebanding. Namun, saponin teripang lebih efektif dalam mengurangi gangguan toleransi glukosa dan resistensi insulin akibat diet tinggi lemak. Setelah kembali ke diet tinggi lemak, saponin teripang tetap menghambat sintesis lipid hati melalui jalur SREBP1c, bahkan tanpa konsumsi lanjutan. Hal tersebut menunjukkan potensi jangka panjang yang positif karena jalur SREBP1c memegang peranan penting dalam sintesis lipid di hati pada penderita obesitas (Powell-Wiley *et al.*, 2021). Sebaliknya, kelompok pembatasan energi cenderung meningkatkan sintesis lipid di hati dan jaringan adiposa putih serta menunjukkan gangguan sistem imun saat kembali ke diet tinggi lemak. Temuan ini menunjukkan potensi saponin teripang sebagai suplemen untuk menurunkan berat badan dan memperbaiki gangguan metabolisme glukosa serta resistensi insulin terkait obesitas. Saponin teripang juga berpotensi mengatasi kenaikan berat badan cepat dan peradangan yang sering terjadi setelah pembatasan kalori, suatu pendekatan yang sulit dipertahankan oleh manusia.

Misgiati *et al.* (2024) mengkaji potensi antikanker dan antioksidan dari teripang *Holothuria edulis* yang berasal dari ekosistem laut Labuan Bajo, Indonesia. Aktivitas antioksidan diukur menggunakan metode DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) radical scavenging assay. Analisis fitokimia juga dilakukan untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif

yang terkandung dalam ekstrak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol *H. edulis* memiliki aktivitas antioksidan yang dibuktikan dengan hasil uji DPPH dari ekstrak menunjukkan IC<sub>50</sub>  $2,67 \pm 0,17$  µg/ml untuk metode maserasi,  $1,89 \pm 0,20$  µg/ml untuk ultrasonikasi, dan  $0,41 \pm 0,02$  µg/ml untuk sokshletasi. IC<sub>50</sub> kurang dari 50 µg/ml menunjukkan aktivitas antioksidan yang sangat kuat. Analisis fitokimia mengungkapkan keberadaan senyawa bioaktif seperti alkaloid, flavonoid, saponin, dan steroid dalam ekstrak *H. edulis* yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan. Antioksidan dapat mencegah atau memperlambat stres oksidatif dalam sel, memainkan peran penting dalam mengatur berbagai penyakit, khususnya penyakit terkait dengan kardiovaskular. Mekanisme kerja alkaloid dan flavonoid adalah menyumbang atom hidrogen untuk menghambat pembentukan radikal bebas dan mencegah proses oksidasi dengan mengkelat ion logam. Sementara itu Fagbohun *et al.* (2023) menyatakan bahwa saponin bekerja dengan membentuk hidropersida sebagai sekunder antioksidan, sehingga menghambat pembentukan lipid peroksida.

Uji *in vitro* terkait potensi saponin pada teripang untuk mencegah hiperlipidemia juga telah dikaji oleh Syahla *et al.* (2023). Hiperlipidemia berhubungan erat dengan penyakit kardiovaskular. Hiperlipidemia merupakan faktor risiko utama untuk aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (Yuan *et al.*, 2019). Kadar lipid darah yang tinggi, terutama LDL-kolesterol, berkontribusi pada pembentukan plak aterosklerotik di pembuluh darah yang dapat menyebabkan penyumbatan arteri dan memicu serangan jantung atau stroke. Dengan menurunkan kadar lipid darah, saponin teripang berpotensi mengurangi risiko penyakit kardiovaskular (Su *et al.*, 2021). Berdasarkan hasil kajian dari beberapa literatur yang dilaporkan, dapat disimpulkan bahwa saponin teripang memiliki efek hipolipidemik yang signifikan. Pemberian ekstrak saponin teripang secara konsisten menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL-kolesterol dalam darah, serta meningkatkan kadar HDL-kolesterol pada model hewan hiperlipidemia. Selain itu, saponin teripang juga menunjukkan kemampuan untuk menghambat akumulasi lipid di hati dan jaringan adiposa. Dalam pembahasan, jurnal ini menguraikan beberapa mekanisme potensial yang mendasari efek antihiperlipidemia dari saponin teripang. Mekanisme utama yang diusulkan meliputi: 1) Penghambatan penyerapan kolesterol di usus melalui interaksi saponin dengan *micelle* kolesterol; 2) Peningkatan ekskresi asam empedu yang menyebabkan peningkatan konversi kolesterol menjadi asam empedu; 3) Modulasi ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme lipid seperti SREBP-1c, PPAR $\alpha$ , dan AMPK; 4) Peningkatan aktivitas reseptor LDL yang meningkatkan pengambilan LDL dari sirkulasi; dan 5) Efek antioksidan yang mencegah oksidasi LDL.

#### 4. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan baik secara uji *in vitro* maupun *in vivo*, dapat disimpulkan bahwa teripang (*sea cucumber*) memiliki potensi sebagai agen kardioprotektif. Senyawa bioaktif yang terkandung dalam teripang, seperti saponin, *sulfated fucan*, peptida bioaktif, dan asam palmitat memiliki aktivitas farmakologi sebagai antioksidan, antiobesitas, antidiabetik, antihiperlipidemia, dan imunomodulator yang erat hubungannya dengan pencegahan penyakit kardiovaskular. Temuan yang telah dikaji memiliki implikasi penting dalam pengembangan terapi kardioprotektif berbasis bahan alam. Potensi teripang sebagai agen kardioprotektif membuka peluang untuk pengembangan suplemen berbasis teripang untuk mendukung kesehatan sistem kardiovaskular. Saran yang dapat diberikan untuk

penelitian selanjutnya ialah melakukan uji klinis untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan ekstrak teripang sebagai agen kardioprotektif pada manusia serta melakukan pengujian toksisitas untuk mendukung keamanan penggunaan teripang (*sea cucumber*) sebagai alternatif yang aman dan efektif untuk pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ucapkan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa, dosen pembimbing, orang tua, dan teman-teman yang turut serta memberikan dukungan, saran, dan masukan dalam penulisan tinjauan literatur ini sehingga dapat selesai tepat waktu. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh panitia *Workshop* dan Seminar Nasional Farmasi (WSNF) 2024 telah memberikan kesempatan untuk mempublikasikan tinjauan literatur ini.

### DAFTAR PUSTAKA

- Alloubani, A., Nimer, R., & Samara, R. (2021). Relationship between Hyperlipidemia, Cardiovascular Disease and Stroke: A Systematic Review. *Current cardiology reviews*, 17(6), e051121189015. <https://doi.org/10.2174/1573403X16999201210200342>.
- Bhuyan, P. P., Nayak, R., Patra, S., Abdulabbas, H. S., Jena, M., & Pradhan, B. (2023). Seaweed-Derived Sulfated Polysaccharides; The New Age Chemopreventives: A Comprehensive Review. *Cancers*, 15(3), 715. <https://doi.org/10.3390/cancers15030715>.
- Borén, J., Öörni, K., & Catapano, A. L. (2024). The link between diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 394, 117607.
- Chen, G., Yu, L., Shi, F., Shen, J., Zhang, Y., Liu, G., Mei, X., Li, X., Xu, X., Xue, C., & Chang, Y. (2024). A comprehensive review of sulfated fucan from sea cucumber: Antecedent and prospect. *Carbohydrate Polymers*, 341, 122345. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.122345>.
- Fagbohun, O. F., Joseph, J. S., Oriyomi, O. V., & Rupasinghe, H. P. V. (2023). Saponins of North Atlantic Sea Cucumber: Chemistry, Health Benefits, and Future Prospectives. In *Marine Drugs* (Vol. 21, Issue 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/md21050262>.
- Feng, G., Laijin, S., Chen, S., Teng, W., Dejian, Z., Yin, C., & Shoudong, G. (2021). In vitro and in vivo immunoregulatory activity of sulfated fucan from the sea cucumber *A. leucoprocta*. *International journal of biological macromolecules*, 187, 931–938. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.008>.
- Fonseca, R. J. C., & Mourão, P. A. S. (2021). Pharmacological Activities of Sulfated Fucose-Rich Polysaccharides after Oral Administration: Perspectives for the Development of New Carbohydrate-Based Drugs. *Marine drugs*, 19(8), 425. <https://doi.org/10.3390/md19080425>.
- Gopakumar, K., & Gopakumar, B. (2020). Health Foods from Ocean Animals (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003084242>.
- Hossain, A., Dave, D., & Shahidi F. (2020). Northern Sea Cucumber (*Cucumaria frondosa*): A Potential Candidate for Functional Food Nutraceutical, and Pharmaceutical Sector. *Marine Drugs*, 18(5), 274. MDPI. <https://doi.org/10.3390/md18050274>.

- Hossain, A., Dave, D., & Shahidi, F. (2022). Antioxidant Potential of Sea Cucumbers and Their Beneficial Effects on Human Health. In *Marine Drugs* (Vol. 20, Issue 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/md20080521>.
- Huang, L., Shen, M., Morris, G. A., & Xie, J. (2019). Sulfated polysaccharides: Immunomodulation and signaling mechanisms. *Trends in Food Science & Technology*, 92, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.08.008>.
- Kemkes RI. (2018). *Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018*, 1<sup>st</sup> ed. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khatulistiani, T. S., Wirawati, I., Patantis, G., Yasman, Y., & Dewi, A. S. (2023). Sea cucumber biodiversity: a first report of morphological observations of sea cucumbers from Lampung and Gorontalo, Indonesia. *Biodiversity*, 25(1), 65–77. <https://doi.org/10.1080/14888386.2023.2286256>.
- Lee, H. G., Kim, H. S., Oh, J. Y., Lee, D. S., Yang, H. W., Kang, M. C., Kim, E. A., Kang, N., Kim, J., Heo, S. J., & Jeon, Y. J. (2021). Potential antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from *Stichopus japonicus* against hydrogen peroxide-induced oxidative stress. *Antioxidants*, 10(1), 1–15. <https://doi.org/10.3390/antiox10010110>.
- Maskur, M., Sayuti, M., Widyasari, F., & Setiarto. R. H. B. (2024). Bioactive Compound and Functional Properties of Sea Cucumbers as Nutraceutical Product. *Reviews in Agricultural Science*, 12, 45-64. [https://doi.org/10.7831/ras.12.0\\_45](https://doi.org/10.7831/ras.12.0_45).
- Misgiati, Winarni, I., Murniasih, T., Novriyanti, E., Tarman, K., Safithri, M., Setyaningsih, I., Cahyati, D., Pratama, B. P., & Wirawati, I. (2024). The anticancer and antioxidant potential of local sea cucumber *Holothuria edulis*, an ecology balancer of Labuan Bajo marine ecosystem. *Case Studies in Chemical and Environmental Engineering*, 9. <https://doi.org/10.1016/j.cscee.2024.100625>.
- Paulino, E. T. (2024). Development of the cardioprotective drugs class based on pathophysiology of myocardial infarction: A comprehensive review. *Current Problems in Cardiology*, 49(1), 102480. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102480>.
- Powell-Wiley, T. M., Poirier, P., Burke, L. E., Després, J. P., Gordon-Larsen, P., Lavie, C. J., Lear, S. A., Ndumele, C. E., Neeland, I. J., Sanders, P., St-Onge, M. P., & American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council (2021). Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 143(21), e984–e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>.
- Salindeho, N., Nurkolis, F., Gunawan, W. B., Handoko, M. N., Samtiya, M., & Muliadi, R. D. (2022). Anticancer and anticholesterol attributes of sea cucumbers: An opinion in terms of functional food applications. *Frontiers in nutrition*, 9, 986986. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.986986>.
- Santosa, W. M., & Baharuddin. (2020). Penyakit Jantung Koroner dan Antioksidan. *KELUWIH: Jurnal Kesehatan dan Kedokteran*, 1(12), 95-100. <https://doi.org/10.24123/kesdok.v1i2.2566>.
- Shaito, H., Aramouni, K., Assaf, R., Parenti, A., Orekhov, A., Yazbi, A. E., Pintus, G., & Eid, A. H. (2022). Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular

- Diseases. *Frontiers in Bioscience Landmark*, 27(3), 1-14. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2703105>.
- Silva, A. K. A., Souza, C. R. M., Silva, H. M. D., Jales, J. T., Gomez, L. A. S., da Silveira, E. J. D., Rocha, H. A. O., & Souto, J. T. (2023). Anti-Inflammatory Activity of Fucan from *Spatoglossum schröderi* in a Murine Model of Generalized Inflammation Induced by Zymosan. *Marine drugs*, 21(11), 557. <https://doi.org/10.3390/md21110557>.
- Su, L., Mittal, R., Ramgobin, D., Jain, R., & Jain, R. (2021). Current Management Guidelines on Hyperlipidemia: The Silent Killer. *Journal of lipids*, 9883352. <https://doi.org/10.1155/2021/9883352>.
- Sun, H. J., Wu, Z. Y., Nie, X. W., & Bian, J. S. (2020). Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1568. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01568>.
- Syahla, T., Wahyudi, D., Smith, S., Khalda, Y. I., Ihtisyam, Z. H., & Suryani, D. (2023). The Potential of Saponin in Sea Cucumbers to Prevent Hyperlipidemia. *Jurnal Biologi Tropis*, 23(4), 622 – 627. <http://dx.doi.org/10.29303/jbt.v23i4.5740>.
- Volpe, M., & Gallo, G. (2023). Obesity and cardiovascular disease: An executive document on pathophysiological and clinical links promoted by the Italian Society of Cardiovascular Prevention (SIPREC). *Frontiers in cardiovascular medicine*, 10, 1136340. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1136340>.
- Wang, T., Zheng, L., Wang, S., Zhao, M., & Liu, X. (2022). Anti-diabetic and anti-hyperlipidemic effects of sea cucumber (*Cucumaria frondosa*) gonad hydrolysates in type II diabetic rats. *Food Science and Human Wellness*, 11, 1614-1622. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2022.06.020>.
- Wen, L., Li, R., Zhao, Y. C., Yang, J. Y., Li, X. Y., Xue, C. H., Zhang, T. T., & Wang, Y. M. (2022). A Comparative Study of the Anti-Obesity Effects of Dietary Sea Cucumber Saponins and Energy Restriction in Response to Weight Loss and Weight Regain in Mice. *Marine drugs*, 20(10), 629. <https://doi.org/10.3390/md20100629>.
- WHO. (2022). *Prevention of Cardiovascular Disease*. World Health Organization Epidemiologi Sub Region AFRD and AFRE.
- Wulandari, D. A., Gustini, N., Murniasih, T., Bayu, A., Sari, M., Syahputra, G., Harahap, I. A., Rasyid, A., Moria, S. B., Rahmawati, S. I., Izzati, F. N., Septiana, E., Rachman, F. & Putra, M. Y. (2022). Nutritional Value and Biological Activities of Sea Cucumber *Holothuria scabra* Cultured in the Open Pond System. *Journal of Aquatic Food Product Technology*, 31(6), 599–614. <https://doi.org/10.1080/10498850.2022.2082902>.
- Yuan, Y., Liu, Q., Zhao, F., Cao, J., Shen, X., & Li, C. (2019). *Holothuria leucospilota* polysaccharides ameliorate hyperlipidemia in high-fat diet-induced rats via short-chain fatty acids production and lipid metabolism regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 4738. DOI: 10.3390/ijms20194738.
- Zhang, C., & Cha, S. H. (2022). Preventive effects of sea cucumber (*Apostichopus japonicus*) ethanol extract on palmitate-induced vascular injury in vivo. *Fisheries and Aquatic Sciences*, 25(2), 90–100. <https://doi.org/10.47853/FAS.2022.e9>.

Zhou, B., Perel, P., Mensah, G. A., & Ezzati, M. (2021). Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature reviews. Cardiology*, 18(11), 785–802. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8>.