

Teripang dalam Era Onkologi Integratif: Prospek Bioterapi Kanker Hati

Sea Cucumbers in the Era of Integrative Oncology: Prospects for Liver Cancer Biotherapy

Raden G Sariwidyantry¹, Demes C Martantingtyas^{1*}

¹Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Maranatha Christian University, Bandung, Indonesia

Jl. Surya Sumantri No. 65, Bandung 40164, West Java, Indonesia

*Penulis korespondensi

Email: demes.cm@med.maranatha.edu

Received: May 6, 2025

Accepted: November 7, 2025

Abstrak

Teripang (Holothuroidea) merupakan invertebrata laut yang kaya akan senyawa bioaktif seperti triterpen glikosida, saponin, dan polisakarida, yang menunjukkan potensi terapeutik signifikan terhadap karsinoma hepatoseluler (HCC). Tulisan ini bertujuan untuk merangkum bukti terkini mengenai aktivitas farmakologis teripang serta menjelaskan mekanisme molekuler yang mendasari efek antikankernya. Berbagai studi eksperimental telah menunjukkan bahwa ekstrak teripang memiliki efek antiinflamasi, imunomodulator, antioksidan, dan antitumor melalui mekanisme induksi apoptosis, penghentian siklus sel, penghambatan angiogenesis, serta modulasi jalur pensinyalan onkogenik. Dalam konteks onkologi integratif, teripang semakin diakui sebagai agen adjuvan potensial karena memiliki sitotoksitas selektif terhadap sel kanker dan kemampuan mengatur mikro lingkungan tumor. Akan tetapi masih terdapat berbagai tantangan, termasuk variasi antarspesies dalam kandungan senyawa bioaktif, keterbatasan data farmakokinetik, serta belum adanya standarisasi dosis dan validasi klinis. Simpulan, senyawa bioaktif yang berasal dari teripang merupakan sumber alami yang menjanjikan untuk pengelolaan HCC. Penelitian praklinis dan klinis yang dirancang dengan baik sangat diperlukan untuk memastikan efektivitas, keamanan, dan potensi translasi klinisnya dalam terapi kanker hati di masa depan.

Kata kunci: teripang, kanker hati, apoptosis, bioaktif laut, onkologi integratif

How to Cite:

Sariwidyantry RG, Martantingtyas DC, Ratnawati H, Wargasetya TL. Teripang dalam era onkologi integratif: Prospek bioterapi kanker hati. *Journal of Medicine and Health*. 2026; 8(1): 72-83. DOI: <https://doi.org/10.28932/jmh.v8i1.11741>.

© 2026 The Authors. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. 

Review Article

Abstract

Sea cucumbers (Holothuroidea) are marine invertebrates rich in bioactive compounds such as triterpene glycosides, saponins, and polysaccharides, which exhibit notable therapeutic potential against hepatocellular carcinoma (HCC). This review aims to summarize current evidence on the pharmacological properties of sea cucumbers and elucidate the molecular mechanisms underlying their anticancer activity. Experimental studies have demonstrated that sea cucumber extracts exhibit anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant, and antitumor effects through the induction of apoptosis, cell cycle arrest, inhibition of angiogenesis, and modulation of oncogenic signaling pathways. Within integrative oncology, sea cucumbers are increasingly recognized as potential adjuvant agents due to their selective cytotoxicity toward cancer cells and ability to regulate the tumor microenvironment. However, challenges remain, including interspecies variation in bioactive content, limited pharmacokinetic characterization, and lack of standardized dosing and clinical validation. In conclusion, sea cucumber-derived compounds represent a promising natural resource for the management of HCC. Further well-designed preclinical and clinical studies are essential to confirm their efficacy, safety, and translational potential for future therapeutic applications.

Keywords: sea cucumber, liver cancer, apoptosis, marine bioactive, integrative oncology

Pendahuluan

Kanker hati, terutama hepatoseluler karsinoma, merupakan salah satu jenis kanker dengan angka kematian yang tinggi dan prognosis yang kurang baik. Berdasarkan data Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) tahun 2020, hepatoseluler karsinoma menempati peringkat keenam dalam insidensi kanker di seluruh dunia dan menjadi penyebab kematian akibat kanker tertinggi ketiga secara global.¹ Sebagian besar kasus kanker hati berkaitan erat dengan faktor risiko kronis dan progresif, seperti infeksi hepatitis B dan hepatitis C, konsumsi alkohol berlebihan, paparan aflatoksin, serta kondisi metabolik seperti obesitas, diabetes melitus, dan *non-alcoholic steatohepatitis*.² Gabungan dari faktor-faktor tersebut menyebabkan kerusakan hati kronis yang pada akhirnya berujung pada sirosis dan meningkatkan risiko terbentuknya kanker hati.

Kanker hati sering kali terdiagnosis pada stadium lanjut akibat gejala klinis yang tidak khas serta keterbatasan dalam deteksi dini. Saat ini, pengobatan konvensional yang tersedia mencakup reseksi hepatis, transplantasi hati, ablasi lokal, *transarterial chemoembolization*, serta kemoterapi dan imunoterapi sistemik.³⁻⁵ Meskipun demikian, efektivitas pengobatan ini sering terkendala oleh resistensi terhadap obat, efek samping sistemik, dan tingginya angka kekambuhan, yang dilaporkan dapat mencapai lebih dari enam puluh persen dalam lima tahun setelah terapi. Selain itu, lingkungan imunologis hati yang tolerogenik turut membatasi keberhasilan imunoterapi.

Pendekatan onkologi integratif mulai berkembang sebagai strategi terapi yang menjanjikan dalam konteks tantangan dan keterbatasan pengobatan kanker hati konvensional.

Review Article

Onkologi integratif menggabungkan terapi medis konvensional dengan intervensi komplementer berbasis bukti ilmiah. Salah satu bahan alam yang potensial dalam pendekatan ini adalah teripang (kelas Holothuroidea, misalnya *Stichopus hermanni* atau *Holothuria scabra*), kelompok organisme laut yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional Asia dan diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif dengan aktivitas antikanker.⁶

Berbagai penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa ekstrak teripang maupun senyawa aktif di dalamnya, seperti triterpen glikosida, peptida bioaktif, dan glikosfingolipid, memiliki aktivitas sitotoksik selektif terhadap sel kanker hati. Senyawa tersebut mampu menginduksi apoptosis, menghentikan siklus sel, serta menghambat angiogenesis dan metastasis. Selain itu, penggunaan teknologi nanopartikel dalam pengembangan formulasi teripang telah terbukti meningkatkan stabilitas dan ketersediaan hayati senyawa aktif, serta memperpanjang harapan hidup pada model hewan penderita kanker.⁷⁻¹⁰

Walaupun potensi terapeutik teripang sangat menjanjikan, pemanfaatannya dalam konteks kanker hati masih belum banyak dibahas secara komprehensif dalam literatur ilmiah. Kekosongan ini menunjukkan adanya kebutuhan untuk menyusun kajian yang mendalam dan terstruktur. Oleh karena itu, tinjauan naratif ini disusun untuk merangkum dan menganalisis temuan-temuan ilmiah terkini mengenai potensi teripang sebagai bioterapi kanker hati dalam kerangka onkologi integratif. Kajian ini diharapkan dapat menjadi dasar ilmiah bagi penelitian lanjutan, pengembangan intervensi klinis berbasis bahan alam, serta memberikan kontribusi bagi pengambilan keputusan di bidang kesehatan yang lebih holistik dan berbasis bukti.

Kanker Hati dan Tantangan Terapi Konvensional

1. Epidemiologi Karsinoma Hepatoseluler (HCC)

Karsinoma hepatoseluler merupakan bentuk paling umum dari kanker hati primer dan menyumbang lebih dari 90% dari seluruh kasus kanker hati. Penyakit ini menempati peringkat ketiga sebagai penyebab kematian akibat kanker secara global dan memiliki prevalensi tinggi terutama di wilayah Asia dan Afrika, yang berkorelasi erat dengan tingginya angka infeksi hepatitis B dan C (Tabel 1). Selain itu, peningkatan insidensi HCC juga terjadi di negara-negara maju seiring dengan meningkatnya prevalensi obesitas, diabetes melitus, dan *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Faktor-faktor ini menyebabkan beban penyakit HCC meningkat secara signifikan dalam beberapa dekade terakhir.^{2 11 12}

2. Mekanisme Patogenesis HCC

Patogenesis karsinoma hepatoseluler (HCC, *hepatocellular carcinoma*) bersifat multifaktorial, progresif, dan melibatkan interaksi kompleks antara sel hati, sel imun, dan

Review Article

lingkungan mikro hepatik. Salah satu mekanisme utama yang mendasari terjadinya HCC adalah inflamasi hati kronis, yang sering muncul akibat infeksi virus hepatitis B (HBV, hepatitis B virus) atau virus hepatitis C (HCV, hepatitis C virus), konsumsi alkohol berlebihan, penyakit hati berlemak non-alkohol (NAFLD, *non-alcoholic fatty liver disease*), atau faktor metabolik.

Inflamasi hati kronis memicu stres oksidatif yang ditandai dengan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS, *reactive oxygen species*). ROS dapat merusak DNA, protein, dan membran sel, serta mengganggu mekanisme perbaikan DNA. Akumulasi kerusakan DNA ini dapat menghasilkan mutasi pada berbagai gen, termasuk p53, AXIN1, dan gen penekan tumor lainnya, sehingga mendukung transformasi maligna hepatosit. Selain itu, aktivasi kronis sel imun, terutama makrofag hati (*Kupffer cells*), sel T efektor, dan sel NK (*natural killer cells*), berkontribusi pada pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α (*tumor necrosis factor-alpha*), IL-1 β (interleukin-1 beta), dan IL-6 (interleukin-6), yang memperkuat lingkaran peradangan dan proliferasi sel hati abnormal.

Fibrosis hati juga berperan penting dalam patogenesis HCC. Fibrosis yang berkelanjutan akibat aktivasi sel stellata hati (HSC, *hepatic stellate cells*) menyebabkan pembentukan jaringan parut dan sirosis. Dalam kondisi ini, matriks ekstraseluler (ECM, *extracellular matrix*) menjadi kaku dan mengubah sinyal seluler, menciptakan lingkungan pro-tumor yang mendukung angiogenesis, invasi, dan pertumbuhan kanker. Selain inflamasi dan fibrosis, gangguan regulasi jalur sinyal seluler seperti Wnt/ β -catenin (Wingless/Integrated- β -catenin), MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), dan PI3K/AKT (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B) juga merupakan mekanisme kunci dalam perkembangan HCC. Aktivasi jalur ini mendukung proliferasi sel, menghambat apoptosis, serta memfasilitasi angiogenesis dan metastasis. Kombinasi dari stres oksidatif, perubahan imunologis, dan aktivasi jalur molekuler inilah yang menjadikan HCC sebagai kanker dengan patogenesis yang sangat kompleks.²

Tabel 1 Tren Prevalensi HCC di Beberapa Negara

Negara/Wilayah	Rentang Tahun	Tren/Angka Insidensi (ASR per 100.000)	Sumber
Amerika Serikat	1990–2019	Peningkatan >100% (2–3 kali lipat)	[31]
Australia	1990–2019	Peningkatan $\pm$ 280%	[31]
Britania Raya	1990–2021	Peningkatan $\pm$ 297%	[32]
Jepang	1990–2020	Peningkatan $\pm$ 150%	[33]
Indonesia	2010–2020	Peningkatan signifikan	[34]
Sub-Sahara Afrika	$\approx$ 2020	29,7–41,2 (pria), 8,0–20,9 (wanita)	[35]

Review Article

3. Keterbatasan Terapi Konvensional

Meskipun telah terjadi kemajuan signifikan dalam terapi kanker, pengobatan karsinoma hepatoseluler (HCC, *hepatocellular carcinoma*) tetap menghadapi berbagai keterbatasan. Reseksi hepatis dan transplantasi hati merupakan pilihan kuratif utama. Namun, pendekatan ini hanya dapat diterapkan pada pasien yang terdiagnosis pada tahap awal dan memenuhi kriteria Milan, yaitu tumor tunggal ≤ 5 cm, atau hingga tiga nodul ≤ 3 cm masing-masing, tanpa invasi vaskular mayor maupun metastasis ekstra-hepatik. Pasien yang memenuhi kriteria ini memiliki kelangsungan hidup lima tahun sekitar 75% hingga $>80\%$, dengan tingkat kekambuhan rendah.

Mayoritas pasien HCC baru terdiagnosis pada stadium lanjut, sehingga tidak memenuhi kriteria Milan dan tidak bisa menjalani transplantasi. Dalam konteks tersebut, terapi sistemik berbasis sorafenib, lenvatinib, atau terapi target molekuler lainnya menjadi opsi utama. Sayangnya, efektivitas terapi sistemik ini sering tidak optimal karena resistensi obat yang bisa bersifat intrinsik atau berkembang setelah beberapa siklus terapi. Mekanisme resistensi melibatkan jalur sinyal seperti PI3K/AKT, MAPK, JAK/STAT, *epithelial-mesenchymal transition*, dan perubahan mikromilieu tumor. Selain itu, efek samping sistemik seperti hepatotoksitas, gangguan hematologis, diare, kelelahan, dan penurunan kualitas hidup mengurangi tolerabilitas terapi, terutama pada pasien dengan sirosis hati.

Secara statistik, angka kelangsungan hidup lima tahun setelah terapi sistemik masih rendah, hanya berkisar 10–20%, bergantung pada stadium klinis, respons terapi, dan fungsi hati residual. Pasien yang awalnya memenuhi kriteria Milan dapat memiliki kelangsungan hidup hingga 75%, sedangkan pasien stadium lanjut memiliki peluang sangat terbatas ($<20\%$).

Komponen Bioaktif Teripang dan Aktivitas Antikanker

Teripang, atau timun laut, merupakan hewan dasar laut (*benthic marine animal*) yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional, terutama di kawasan Asia Timur. Dalam dekade terakhir, perhatian terhadap teripang meningkat pesat dalam bidang onkologi eksperimental karena keanekaragaman senyawa bioaktif yang dikandungnya. Komponen-komponen seperti glikosida triterpenoid, peptida laut, saponin, polisakarida, glikosfingolipid, dan eter-fosfolipid telah diidentifikasi sebagai agent biologis aktif yang memiliki efek sitotoksik, antiinflamasi, imunomodulator, dan antioksidan.^{15 16}

Terkait dengan karsinoma hepatoseluler (HCC), senyawa aktif teripang menunjukkan kapasitas untuk menghambat proliferasi sel kanker, memicu kematian sel terprogram (apoptosis), serta mengganggu transduksi sinyal molekuler yang mendukung angiogenesis, invasi, dan metastasis. Secara mekanistik, ekstrak dari spesies seperti *Holothuria parva* dan *Holothuria*

Review Article

lessoni dilaporkan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS), mengganggu potensial membran mitokondria, dan memicu pelepasan sitokrom c yang pada akhirnya mengaktifasi jalur apoptosis intrinsik melalui caspase-9 dan caspase-3 (Tabel 1).^{9 10} Signifikansi dari proses ini terletak pada sifat selektif terhadap sel kanker, dengan dampak minimal terhadap sel normal hepatosit, sehingga menurunkan risiko toksisitas sistemik.

Penelitian lebih lanjut juga menunjukkan bahwa triterpenoid glikosida seperti *frondoside A*, *echinoside A*, dan *desulfoechinoside A* mampu menghentikan siklus sel pada fase G0/G1 dan G2/M, menghambat sintesis DNA, serta menekan jalur pro-survival seperti PI3K/AKT dan NF- κ B. Frondoside A secara spesifik juga dilaporkan menghambat ekspresi faktor angiogenik seperti VEGF dan menekan migrasi sel kanker melalui penurunan regulasi (*downregulation*) ekspresi MMP-9, yang merupakan enzim penting dalam proses invasi jaringan (Tabel 2).^{8 17 18}

Penting dicatat bahwa bioaktivitas teripang juga sangat dipengaruhi oleh metode ekstraksi, kondisi lingkungan tempat hidup, dan jenis spesies. Oleh karena itu, pengembangan formulasi berbasis teripang harus disertai dengan karakterisasi fitokimia mendalam, serta validasi aktivitas biologis melalui model hewan dan uji klinis yang terstandar.

Teripang tidak hanya menjanjikan sebagai agent terapi, tetapi juga sebagai kandidat pangan fungsional dengan kemampuan mencegah karsinogenesis melalui efek sistemik pada stres oksidatif, lipid peroksidasi, dan imunitas inang. Di tengah keterbatasan terapi konvensional untuk HCC, pendekatan integratif yang memanfaatkan bioterapi laut seperti teripang menjadi arah penting yang perlu ditelusuri lebih lanjut melalui pendekatan multidisipliner yang ketat dan berbasis bukti.

Tabel 2 Komponen dan Mekanisme Antikanker Teripang

Komponen Bioaktif	Mekanisme Antikanker	Spesies Sumber
Glikosida triterpenoid	Induksi apoptosis melalui jalur mitokondria (caspase-3/-9), penangkapan siklus sel, inhibisi PI3K/AKT, NF- κ B, VEGF	<i>Cucumaria frondosa</i> , <i>Holothuria atra</i> ¹⁸
Frondoside A	Inhibisi migrasi dan angiogenesis, peningkatan sensitivitas terhadap kemoterapi	<i>Cucumaria frondosa</i> ¹⁷
Peptida laut	Efek antioksidan kuat, stabil dalam nanopartikel, meningkatkan bioavailabilitas dan <i>survival rate</i>	<i>Stichopus japonicus</i> , ¹⁹ <i>Holothuria edulis</i> ⁷
Saponin	Aktivasi caspase, inhibisi metastasis dan angiogenesis, penekanan proliferasi sel kanker	<i>Holothuria scabra</i> ²⁰
Polisakarida (SJAMP)	Imunomodulasi, penguatan fagositosis, normalisasi rasio sel T, penurunan kadar AFP	<i>Stichopus japonicus</i> ¹⁹
Glikosfingolipid & Eter-fosfolipid	Regulasi metabolisme lipid, stabilisasi membran sel, efek kemopreventif	Beragam spesies ^{20 21}

Mekanisme Aksi Teripang terhadap Kanker Hati

Teripang menunjukkan mekanisme aksi multifaset dalam melawan kanker hati, khususnya karsinoma hepatoseluler (HCC), yang melibatkan jalur-jalur molekuler penting terkait apoptosis, pengaturan siklus sel, imunomodulasi, antiinflamasi, antiangiogenesis, hingga aktivitas antioksidan. Pendekatan farmakodinamik ini berakar pada kombinasi efek sitotoksik langsung terhadap sel kanker, serta penguatan respon imun tubuh terhadap keberadaan sel tumor.

Senyawa utama yang banyak dikaji adalah triterpenoid glikosida seperti frondoside A dan echinoside A. Keduanya bekerja melalui jalur apoptosis intrinsik dengan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS), depolarisasi membran mitokondria, pelepasan sitokrom c, dan aktivasi caspase-3 dan caspase-9. Aktivitas ini secara khusus menargetkan mitokondria sel kanker, yang secara metabolik lebih aktif dan rentan terhadap gangguan redoks dibandingkan sel normal. Hal ini memberikan efek selektif yang penting untuk mengurangi efek samping sitotoksik pada hepatosit sehat.^{17 21-23}

Penelitian juga menunjukkan bahwa frondoside A mampu menginduksi penangkapan siklus sel pada fase G2/M, yang mencegah replikasi DNA lebih lanjut dan menyebabkan ketidakstabilan genetik yang memicu apoptosis. Efek ini diperantarai oleh aktivasi p21 dan p53, serta penekanan jalur PI3K/AKT/mTOR yang biasanya aktif dalam sel kanker untuk mendukung pertumbuhan dan proliferasi (Tabel 2).⁷

Ekstrak teripang dalam aspek imunomodulasi, seperti dari *Stichopus japonicus* meningkatkan ekspresi molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II pada *antigen-presenting cells* (APC), memperkuat presentasi antigen tumor ke sel T. Selain itu, teripang juga meningkatkan rasio CD4+/CD8+, aktivitas makrofag, dan produksi sitokin imunostimulatorik seperti IFN- γ , yang penting dalam mengatasi imunosupresi lokal di lingkungan mikro tumor.²⁰ Efek anti-inflamasi teripang diperoleh melalui penurunan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 yang berperan dalam progresi tumor. Penekanan aktivasi NF- κ B, faktor transkripsi kunci dalam peradangan dan proliferasi kanker, juga diamati pada perlakuan dengan saponin dan polisakarida laut teripang (Tabel 3).¹⁰

Mekanisme antiangiogenik teripang bekerja melalui penekanan ekspresi *vascular-endothelial growth factor* (VEGF) dan *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1 α), yang merupakan regulator utama pembentukan pembuluh darah baru. Dengan menghambat jalur ini, pertumbuhan tumor yang sangat tergantung pada angiogenesis dapat dicegah. Senyawa aktif seperti frondoside A juga menekan aktivitas MMP-2 dan MMP-9, enzim yang terlibat dalam degradasi matriks ekstraseluler dan penyebaran sel kanker ke jaringan sekitar.

Aktivitas antioksidan teripang, yang sebagian besar dihasilkan oleh senyawa fenolik dan

Review Article

peptida laut, berperan penting dalam menghambat inisiasi dan progresi kanker hati. Sifat antioksidan ini bekerja dengan menstabilkan membran sel, mengurangi peroksidasi lipid, serta melindungi sel normal dari kerusakan oksidatif yang dapat memicu mutasi genetik dan transformasi maligna. Di sisi lain, beberapa spesies teripang, seperti *Holothuria parva* dan *Holothuria lessona*, juga dapat meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) secara terarah untuk memicu apoptosis pada sel kanker. Interaksi pro-oksidan selektif pada sel kanker dan antioksidan pada sel normal ini menciptakan efek ganda yang memperkuat mekanisme antitumor. Pendekatan multifaset senyawa aktif teripang tidak hanya menargetkan sel kanker secara langsung, tetapi juga memperkuat respons imun, menstabilkan mikro lingkungan tumor, serta menurunkan stres oksidatif. Kombinasi mekanisme ini menempatkan teripang sebagai kandidat menjanjikan untuk terapi adjuvan maupun komplementer pada kanker hati, khususnya dalam mengatasi resistensi terhadap kemoterapi konvensional serta kebutuhan akan terapi yang lebih selektif dan aman.

Teripang dalam Konteks Onkologi Integratif

Onkologi integratif merupakan pendekatan holistik dalam manajemen kanker yang menggabungkan terapi konvensional seperti kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan dengan intervensi berbasis bukti dari pengobatan komplementer dan alternatif. Tujuannya adalah meningkatkan kualitas hidup pasien, mengurangi efek samping terapi standar, serta memperkuat respons imun dan hasil terapi secara keseluruhan. Dalam konteks ini, teripang menonjol sebagai salah satu kandidat terapi biologis komplementer yang potensial, khususnya untuk kanker hati.²⁷

28

Tabel 3 Jalur Molekuler yang Dimediasi Senyawa Teripang dalam Melawan HCC

Mekanisme Aksi	Jalur/Kontributor Molekuler	Senyawa/Spesies Teripang
Induksi Apoptosis	ROS, sitokrom c, Caspase-9/-3, mitokondria	Frondoside A, <i>Holothuria parva</i> ⁹
Penangkapan siklus sel	PI3K/AKT/mTOR, p21, p53	Frondoside A, <i>Cucumaria frondosa</i> ²⁴
Efek antiinflamasi	TNF- α , IL-6, IL-1 β , NF- κ B	Saponin, polisakarida laut ⁸
Imunomodulasi	MHC II, sel T, makrofag, CD4+/CD8+	<i>Stichopus japonicus</i> , peptida laut
Antiangiogenesis	VEGF, HIF-1 α	Frondoside A, echinoside A ²⁵
Inhibisi migrasi dan invasi	MMP-2, MMP-9	Frondoside A, holothurin ¹⁷
Interaksi target molekuler	MDM2, CXCR4, ER- α	Triterpenoid glikosida ²⁵
Aktivitas antioksidan	Radikal bebas, lipid peroksida	Fenolik, peptida laut ²⁶

Review Article

Teripang, atau *Holothuroidea*, mengandung berbagai senyawa bioaktif termasuk triterpenoid glikosida, saponin, polisakarida laut, dan peptida antioksidan yang telah terbukti memiliki aktivitas antikanker, imunomodulator, dan hepatoprotektif. Keunggulan utama teripang dalam onkologi integratif terletak pada kemampuannya untuk memberikan efek sitotoksik selektif terhadap sel kanker sambil tetap menjaga viabilitas sel normal, suatu karakteristik yang sangat penting untuk terapi pendamping yang aman dan efektif.²⁰

Beberapa studi praklinis menunjukkan bahwa senyawa frondoside A dari *Cucumaria frondosa* dan echinoside A dari *Holothuria atra* tidak hanya menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel kanker hati, tetapi juga meningkatkan efikasi kemoterapi konvensional seperti cisplatin dan gemcitabine. Kombinasi ini diketahui mampu menurunkan dosis kemoterapi yang dibutuhkan, sehingga menurunkan toksisitas sistemik. Selain itu, efek antiinflamasi dan antioksidan dari polisakarida teripang juga memberikan kontribusi terhadap perbaikan jaringan hati dan mengurangi fibrosis, yang bermanfaat bagi pasien dengan latar belakang sirosis atau hepatotoksitas akibat pengobatan.^{9 10}

Ekstrak teripang dalam praktik onkologi integratif, dapat diberikan sebagai suplemen adjuvan, baik dalam bentuk oral maupun injeksi, tergantung pada formulasi dan protokol terapi. Penggunaan ini harus dilakukan dalam pengawasan profesional kesehatan yang memahami interaksi farmakologis dan potensi risiko, walaupun data toksisitas teripang pada manusia masih sangat minim dan umumnya menunjukkan profil keamanan yang baik.

Peran teripang juga dinilai penting dalam aspek psikososial dari perawatan kanker. Banyak pasien kanker mencari alternatif alami sebagai bentuk kendali atas penyakit mereka. Dalam hal ini, integrasi terapi teripang dapat meningkatkan kepatuhan pengobatan dan kualitas hidup melalui persepsi positif terhadap pendekatan pengobatan yang menyeluruh dan personal. Akan tetapi untuk memposisikan teripang secara resmi dalam kerangka onkologi integratif berbasis bukti, diperlukan uji klinis lebih lanjut dengan desain acak, terkendali, dan terstandar. Penelitian translasi juga dibutuhkan untuk memahami bioavailabilitas, metabolisme, serta efek farmakodinamik dan farmakokinetik dari senyawa aktif teripang pada manusia.

Tantangan dan Arah Penelitian Masa Depan

Pengembangan teripang sebagai agen terapeutik untuk kanker hati menghadapi berbagai tantangan ilmiah dan klinis. Variabilitas kandungan senyawa bioaktif antar spesies, seperti triterpenoid glikosida, saponin, polisakarida, dan peptida laut, menjadi faktor utama yang memengaruhi konsistensi hasil penelitian. Faktor geografis, habitat, musim, dan metode ekstraksi turut memengaruhi profil kimia ekstrak teripang. Hal ini menyebabkan perbedaan hasil antar studi

Review Article

dan menjadi hambatan dalam formulasi farmasi yang terstandarisasi.²⁹

Standarisasi menjadi aspek penting dalam pengembangan teripang. Pertama, diperlukan karakterisasi kimia yang konsisten, misalnya dengan *Liquid Chromatography-Mass Spectrometry* (LC-MS), *high performance liquid chromatopgraphy* (HPLC), *nuclear magnetic resonance* (NMR), atau *Fourier transform infrared spectroscopy* (FTIR) untuk memastikan profil senyawa aktif. Kedua, metode ekstraksi dioptimalkan dengan teknologi modern seperti *ultrasonic-assisted extraction* (UAE), *microwave-assisted extraction* (MAE), atau *supercritical fluid extraction* (SFE) agar hasil ekstraksi reproducible. Ketiga, penentuan dosis efektif membutuhkan pendekatan farmakokinetik-farmakodinamik (PK-PD) yang mempertimbangkan bioavailabilitas, karena banyak senyawa teripang memiliki ukuran molekul besar dan polaritas tinggi. Strategi formulasi inovatif seperti nanopartikel, liposom, atau *self-emulsifying drug delivery systems* (SEDDS) dapat membantu meningkatkan penyerapan dan stabilitas senyawa bioaktif.^{29 30} Tantangan lain adalah keterbatasan data keamanan jangka panjang. Sebagian besar studi toksikologi hanya mengevaluasi efek akut atau subakut. Penelitian toksisitas kronis, genotoksitas, dan imunogenisitas perlu dilakukan untuk memastikan keamanan konsumsi jangka panjang, terutama karena teripang diproyeksikan sebagai terapi komplementer untuk pasien kanker yang menjalani pengobatan jangka lama.

Translasi ke uji klinis hingga saat ini masih minim. Uji klinis fase awal sangat dibutuhkan untuk menentukan dosis aman, mempelajari farmakokinetik pada manusia, dan mengevaluasi biomarker respons terapi seperti penurunan kadar alfa-fetoprotein (AFP) atau peningkatan ekspresi protein pro-apoptosis. Studi klinis juga dapat menilai potensi sinergisme teripang dengan kemoterapi konvensional (misalnya sorafenib atau lenvatinib), sehingga memungkinkan penurunan dosis kemoterapi dan pengurangan efek samping.

Pendekatan multi-omics (metabolomics, proteomics, transcriptomics) dapat memperkuat pemahaman jalur molekuler yang dimodulasi teripang, seperti PI3K/AKT, MAPK, dan Wnt/ β -catenin. Analisis ini dapat mengungkap bagaimana efek pro-oksidan dari beberapa senyawa, misalnya peningkatan ROS untuk memicu apoptosis, dapat bersinergi dengan sifat antioksidan yang melindungi sel normal dari kerusakan oksidatif. Pemahaman mendalam ini sangat penting untuk memaksimalkan efek selektif teripang pada sel kanker.

Dari sisi produksi, *Good Manufacturing Practices* (GMP) diperlukan untuk memastikan kualitas, keamanan, dan konsistensi produk berbasis teripang. Budidaya teripang secara berkelanjutan juga menjadi perhatian utama mengingat eksploitasi berlebihan dapat merusak ekosistem laut. Teknologi akuakultur modern dan pendekatan bioteknologi, termasuk rekayasa mikroba untuk sintesis metabolit bioaktif, dapat menjadi solusi untuk produksi massal yang ramah

Review Article

lingkungan.

Secara keseluruhan, penelitian masa depan harus memprioritaskan (1) standarisasi komposisi dan dosis senyawa aktif, (2) evaluasi keamanan dan efikasi melalui pendekatan multi-level (sel, hewan, hingga manusia), serta (3) pengembangan formulasi modern dan keberlanjutan sumber daya laut. Kolaborasi lintas disiplin antara ahli biokimia, farmasi, bioteknologi, dan klinis sangat diperlukan untuk mempercepat translasi temuan laboratorium ke praktik klinis. Dengan pendekatan ilmiah yang terintegrasi, teripang berpotensi menjadi bagian penting dalam onkologi integratif berbasis bukti, khususnya sebagai terapi adjuvan yang aman, selektif, dan efektif bagi pasien kanker hati.

Simpulan

Teripang merupakan sumber alami yang menjanjikan dalam pengembangan terapi tambahan untuk kanker hati melalui mekanisme antitumor, antiinflamasi, imunomodulator, dan antioksidan. Mekanisme aksi multifaset yang melibatkan jalur molekuler penting seperti caspase, p53, NF- κ B, dan VEGF, memberikan dasar kuat untuk pengembangan farmasi berbasis teripang. Masih terdapat tantangan besar yang harus diatasi, terutama dalam hal standarisasi, validasi klinis, dan keamanan jangka panjang. Penelitian lanjutan yang mengintegrasikan pendekatan molekuler, toksikologis, dan uji klinis diperlukan untuk memastikan bahwa teripang dapat menjadi komponen integral dari strategi onkologi integratif yang efektif dan aman bagi pasien kanker hati.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Kristen Maranatha atas dukungan pendanaan melalui Hibah Penelitian Skema B, yang memungkinkan terlaksananya penelitian ini.

Pernyataan Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan yang terkait dengan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):6–31.

Review Article

3. Cigal B, Prosse E, Tecino R, Bascon A, Lenero G, Fonsceca R, *et al.* Therapeutic protocol for liver cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021;13(4):1353–6.
4. Fang Y, Piao Z, Zhang S, Huang F, Liu X, Chen J, *et al.* Current status of adjuvant-targeted immunotherapy after radical surgery for hepatocellular carcinoma. *Chin J Clin Oncol*. 2024;51(7):915–8.
5. Yu-Feng W, Dong-Fong H, Li M, Zhao L, Chen Y, Wen Z, *et al.* Research progress on transcatheter arterial chemoembolization combined with drugs for liver malignant tumors. *Med J Chin PLA*. 2022;47(5):524–32.
6. Wargaseti TL, Permana S, Widjajanti N, Lestari D, Raharjo E, Dewi PS, *et al.* Mechanisms of action of sea cucumber active compounds in hepatocellular carcinoma. *Biomed J Indones*. 2023;37(5):680–6.
7. Dejan F, Permana S, Widjajanti N, Sutisna T, Sasmita H, Lestari A, *et al.* Effectiveness of *Holothuria scabra* extract in animal models and experimental hepatocellular carcinoma. *Asian J Health Sci*. 2024;44(7):544–52.
8. Lu J, Liu Y, Fan K, Zhang Z, Wang X, Chen H, *et al.* Traditional Chinese medicine as a tool for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Front Pharmacol*. 2021;12:703–41.
9. Seyid E, Motallebai A, Shahzabi N, Barzegar M, Rahimi T, Nematollahi S, *et al.* Anti-tumor effect of *Holothuria leucospilota* extract on hepatocellular carcinoma. *Hepat Mon*. 2015;15(12):e32278.
10. Seyid E, Shahzabi N, Barzegar M, Rahimi T, Ghasemi M, Motallebai A, *et al.* Toxicity effect of *Holothuria leucospilota* sea cucumber on cancerous mitochondria obtained from a rat model of hepatocellular carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024;25(10):1377–83.
11. Raja MT, Yaacob NY, Zhiqin W, Osman Z, Lim CY, Rahman F, *et al.* Hepatocellular carcinoma: a local registry on risk factors, imaging patterns, treatment strategies, and overall survival. *J Med Malay*. 2021;76(2):151–6.
12. Roldan GA, Blomker J, Aby ES, Howard M, Connell R, Paterson M, *et al.* Hepatocellular carcinoma from a hepatologist's perspective. *Semin Interv Radiol*. 2024;41(2):456–64.
13. Kubokewa S, Zagoroulya N, Ryb Y, Fedotova V, Andreeva N, Chayka O, *et al.* Chemotherapy and chemoembolization of patients with oncohepatopathy as risk factors for the development of myocardial dysfunction. *J Clin Med Kazakhstan*. 2023;20(3):2–8.
14. Wargaseti TL, Permana S, Lestari D, Raharjo E, Dewi PS, Widjajanti N, *et al.* Comparison of liver cancer treatment alternatives. *Asian Sci Eng Technol Med J*. 2024;40(5):198–203.
15. Wargaseti TL, Permana S, Widjajanti N, Sasmita H, Dejan F, Rahman F, *et al.* Role of sea cucumber active compounds against hepatocellular carcinoma as an anti-cancer agent. *Curr Liver Res*. 2023;13(4):421–6.
16. Wen H, Duan F, Xu Z, Zhang X, Guo Y, Liu J, *et al.* Chemical composition and antioxidant activities in the body wall of *Holothuria scabra*. *J Sci Food Agric*. 2010;90(13):2469–74.
17. Al Marzooqy I, Permana S, Widjajanti N, Sutisna T, Haryanto A, Dejan F, *et al.* Sea cucumber triterpene glycosides suppress cancer cell survival, migration, and invasion in vitro. *Pharm Biol*. 2023;61(2):25–34.
18. Zhao Q, Xue Y, Liu D, Zhang S, Wang Z, Xu C, *et al.* Differential study of sulfated triterpene glycosides from sea cucumbers and their bioactivity. *Mar Drugs*. 2014;12(2):797–816.
19. Seyid E, Motallebai A, Shahzabi N, Rahimi T, Barzegar M, Nematollahi S, *et al.* *Holothuria scabra* triterpenoid saponins as a potential anti-bladder cancer drug. *Nutr Cancer*. 2023;15(2):378–84.
20. Abdo AAA, Ifou Y, Hassan FA, Alnasser Z, Rahman MA, Elfadhl K, *et al.* Antioxidant potential and protective effect of modified sea cucumber peptides against H₂O₂-induced oxidative damage in HepG2 cells and in the zebrafish model. *Int J Biol Macromol*. 2024;242:131909.
21. Amimii DF, Menchiksaya ES, Pisliagin EA, Androsova I, Karev V, Borisova Y, *et al.* Anticancer activity of sea cucumber triterpene glycosides. *Mar Drugs*. 2013;11(3):1202–23.
22. Li XQ, Roginsky A, Ding X, Chen J, Zhao Y, Fan C, *et al.* Interdependent frondoside of sea cucumber *Cucumaria frondosa* inhibits proliferation of human pancreatic cells in vitro. *Cancer Lett*. 2004;210(3):215–21.
23. Wargaseti TL, Permana S, Widjajanti N, Raharjo E, Lestari D, Dewi PS, *et al.* Role of sea cucumber compounds as MDM2 and CXCR4 inhibitors on cancer stem cells. *Integr Ther Med*. 2023;40(3):6858–62.
24. Amidi S, Hashemi Z, Motallebai A, Shahzabi N, Rahimi T, Barzegar M, *et al.* The role of *Holothuria scabra* diphenylmethylsilanol in anti-cancer models in Perlisian GI system. *Front Oncol*. 2021;11:6858.
25. Latte-Noar AS, Karsenty C, Dupont P, Fernandez L, Cohen L, De Ville S, *et al.* Putting integrative oncology into practice: the holistic approach to cancer care. *Integr Oncol J*. 2024;33(5):445–59.
26. Warganata JS, Cohen L, De Ville S, Permana S, Widjajanti N, Raharjo E, *et al.* Integrative medicine in oncology: mechanisms and outcomes. *Nat Rev Cancer*. 2024;24(4):739–741.
27. Misghal T, Soewarta L, Nurmainish T, Wargaseti TL, Permana S, Widjajanti N, *et al.* Hepatoprotective potential of sea cucumber *Holothuria scabra* and its bioactive compounds against liver injury. *Biomed J Mar Med*. 2024;24(9):1065–72.
28. Salhindo N, Nurlofs F, Granwan WB, Rahman H, Wargaseti TL, Permana S, *et al.* Anticancer and antibacterial attributes of sea cucumbers: an opinion in terms of functional food applications. *Front Nutr*. 2022;9:986