

Potensi Antikanker Teripang: Tinjauan Sistematis Senyawa Bioaktif dan Mekanisme Molekuler

Hisyam Abdu Rasyad¹, Hesti Riasari^{2*}

^{1,2} Program Studi Sarjana Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia

Open Access Freely
Available Online

Dikirim: 29 Mei 2026

Direvisi: 23 Juni 2026

Diterima: 23 Juni 2026

*Penulis Korespondensi:

E-mail:

hestiriasari@stfi.ac.id

ABSTRAK

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia, dan keterbatasan terapi konvensional mendorong pencarian agen antikanker baru dari sumber alam laut. Teripang (*Holothuroidea*) telah lama dikenal kaya akan senyawa bioaktif dengan potensi antikanker yang menjanjikan. Tinjauan sistematis ini bertujuan mengidentifikasi spesies teripang dengan aktivitas antikanker terkuat, mengkarakterisasi senyawa bioaktif yang berperan, serta mengelaborasi mekanisme molekuler yang mendasarinya. Penelusuran literatur dilakukan pada tiga basis data (ScienceDirect, PubMed, dan SINTA) untuk publikasi periode 2016–2025 menggunakan kerangka PICOC, dengan 15 studi memenuhi kriteria inklusi. Hasil menunjukkan bahwa triterpen glikosida (misalnya holothurin) dan peptida bioaktif, terutama dari *Holothuria scabra*, *Stichopus hermanni*, dan *Holothuria atra*, memberikan efek sitotoksik poten terhadap berbagai jenis kanker, terutama kanker payudara, kolon, dan ovarium. Mekanisme utama meliputi induksi apoptosis, penghentian siklus sel, penghambatan metastasis melalui *downregulasi* MMP-9 dan HER2, anti-angiogenesis, dan imunomodulasi. Bukti *in vivo* berupa penurunan volume tumor memperkuat temuan ini, menjadikan teripang sebagai sumber potensial untuk pengembangan agen antikanker multitarget. Namun, sebagian besar bukti masih bersifat praklinis sehingga diperlukan penelitian lanjutan terkait optimasi struktur senyawa, ketersediaan bahan baku berkelanjutan, serta studi farmakokinetik dan toksikologi untuk mendukung translasi klinis.

Kata kunci: Teripang; Antikanker; Senyawa bioaktif; Glikosida triterpen; Apoptosis; Mekanisme molekuler

ABSTRACT

Cancer remains one of the leading causes of death worldwide, and the limitations of conventional therapies have driven the search for new anticancer agents from marine natural sources. Sea cucumbers (*Holothuroidea*) have long been recognized as a rich source of bioactive compounds with promising anticancer potential. This systematic review aims to identify sea cucumber species with the strongest anticancer activity, characterize the responsible bioactive compounds, and elaborate the underlying molecular mechanisms. A literature search was conducted across three databases (ScienceDirect, PubMed, and SINTA) for publications from 2016 to 2025 using the PICOC framework, with 15 studies meeting the inclusion criteria. The findings indicate that triterpene glycosides (e.g., holothurins) and bioactive peptides, primarily from *Holothuria scabra*, *Stichopus hermanni*, and *Holothuria atra*, exert potent cytotoxic effects against various cancers, particularly breast, colon, and ovarian cancer. Key mechanisms include induction of apoptosis, cell cycle arrest, inhibition of metastasis via downregulation of MMP-9 and HER2, anti-angiogenesis, and immunomodulation. In vivo evidence of reduced tumor volume reinforces these findings, positioning sea cucumbers as a valuable resource for developing multi-target anticancer agents. However, most evidence remains preclinical; therefore, further research on compound optimization, sustainable sourcing, and pharmacokinetic and toxicological studies is needed to support clinical translation.

Keywords: Sea cucumber; Anticancer; Bioactive compounds; Triterpene glycosides; Apoptosis; Molecular mechanism

PENDAHULUAN

Kanker masih menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia, dengan beban global yang terus meningkat. Data GLOBOCAN 2020 mencatat sekitar 19,3 juta kasus kanker baru dan 10 juta kematian secara global (Sung *et al.*, 2021). Di Indonesia, prevalensi kanker mencapai 1,8 per 1000 penduduk dengan kanker payudara, serviks, paru, kolorektal, dan hati sebagai jenis yang paling banyak ditemukan (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Proyeksi WHO menunjukkan bahwa tanpa intervensi efektif, beban kanker global akan mencapai 28,4 juta kasus pada tahun 2040 (Ferlay *et al.*, 2021). Terapi kanker konvensional seperti kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan masih menghadapi berbagai tantangan termasuk efek samping berat, resistensi obat, dan biaya tinggi (DeVita & Chu, 2008; Holohan *et al.*, 2013). Keterbatasan ini mendorong pencarian agen antikanker baru dari sumber alam, khususnya organisme laut.

Organisme laut merupakan sumber senyawa bioaktif dengan struktur kimia unik dan aktivitas farmakologi beragam. Lingkungan laut yang ekstrem memaksa organisme memproduksi metabolit sekunder yang tidak ditemukan pada organisme darat (Mayer *et al.*, 2010). Beberapa obat antikanker dari organisme laut telah disetujui untuk penggunaan klinis, seperti cytarabine, trabectedin, dan eribulin (Newman & Cragg, 2016). Teripang (*sea cucumber*), anggota filum *Echinodermata* kelas *Holothuroidea*, telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional Asia untuk berbagai penyakit termasuk kanker (Bordbar *et al.*, 2011). Indonesia memiliki keanekaragaman teripang yang sangat tinggi dengan lebih dari 50 spesies, termasuk *Holothuria scabra*, *Stichopus hermanni*, dan *Holothuria atra* yang bernilai ekonomi tinggi (Purwati & Wirawati, 2018).

Penelitian modern mengkonfirmasi berbagai aktivitas farmakologi teripang, dengan aktivitas antikanker sebagai yang paling menarik (Janakiram *et al.*, 2015). Senyawa bioaktif utama meliputi triterpen glikosida (saponin), peptida, polisakarida, dan kolagen yang bekerja melalui mekanisme berbeda dalam melawan sel kanker (Pangestuti & Arifin, 2018). Saponin teripang dapat menginduksi apoptosis melalui jalur mitokondrial dengan modulasi protein Bcl-2 dan aktivasi kaspase (Aminin *et al.*, 2015; Attoub *et al.*, 2013). Peptida bioaktif menunjukkan aktivitas imunomodulator yang meningkatkan respons imun anti-tumor (Shi *et al.*, 2017), sementara polisakarida tersulfat bekerja melalui peningkatan imunitas dan penghambatan angiogenesis tumor

(Luo *et al.*, 2013). Studi *In vitro* dan *In vivo* telah mendemonstrasikan aktivitas sitotoksik terhadap berbagai jenis kanker termasuk payudara, kolon, paru, hati, dan ovarium, dengan pengurangan volume tumor signifikan pada model hewan (Janakiram *et al.*, 2015; Baharara *et al.*, 2016; Pranoto *et al.*, 2023).

Meskipun penelitian tentang aktivitas antikanker teripang meningkat, informasi yang tersebar memerlukan sintesis sistematis untuk memberikan gambaran komprehensif. *Review* ini bertujuan mengidentifikasi spesies teripang dengan aktivitas antikanker terkuat, mengkarakterisasi senyawa bioaktif yang bertanggung jawab, dan mengelaborasi mekanisme molekuler yang mendasari efek antikanker. Dengan berfokus pada literatur periode 2016-2025 yang menggunakan metodologi canggih seperti LC-MS, molecular docking, dan studi *In vivo*, *review* ini menggunakan kerangka PICOC untuk memberikan sintesis berbasis bukti tentang potensi antikanker teripang. Indonesia memiliki posisi strategis dalam pengembangan ini, tidak hanya karena kekayaan biodiversitas tetapi juga tradisi penggunaan teripang yang telah berlangsung berabad-abad. Pengembangan budidaya berkelanjutan, khususnya *Holothuria scabra*, memberikan peluang produksi biomassa untuk penelitian farmasi sambil melestarikan populasi liar (Pringgenies *et al.*, 2019).

METODE

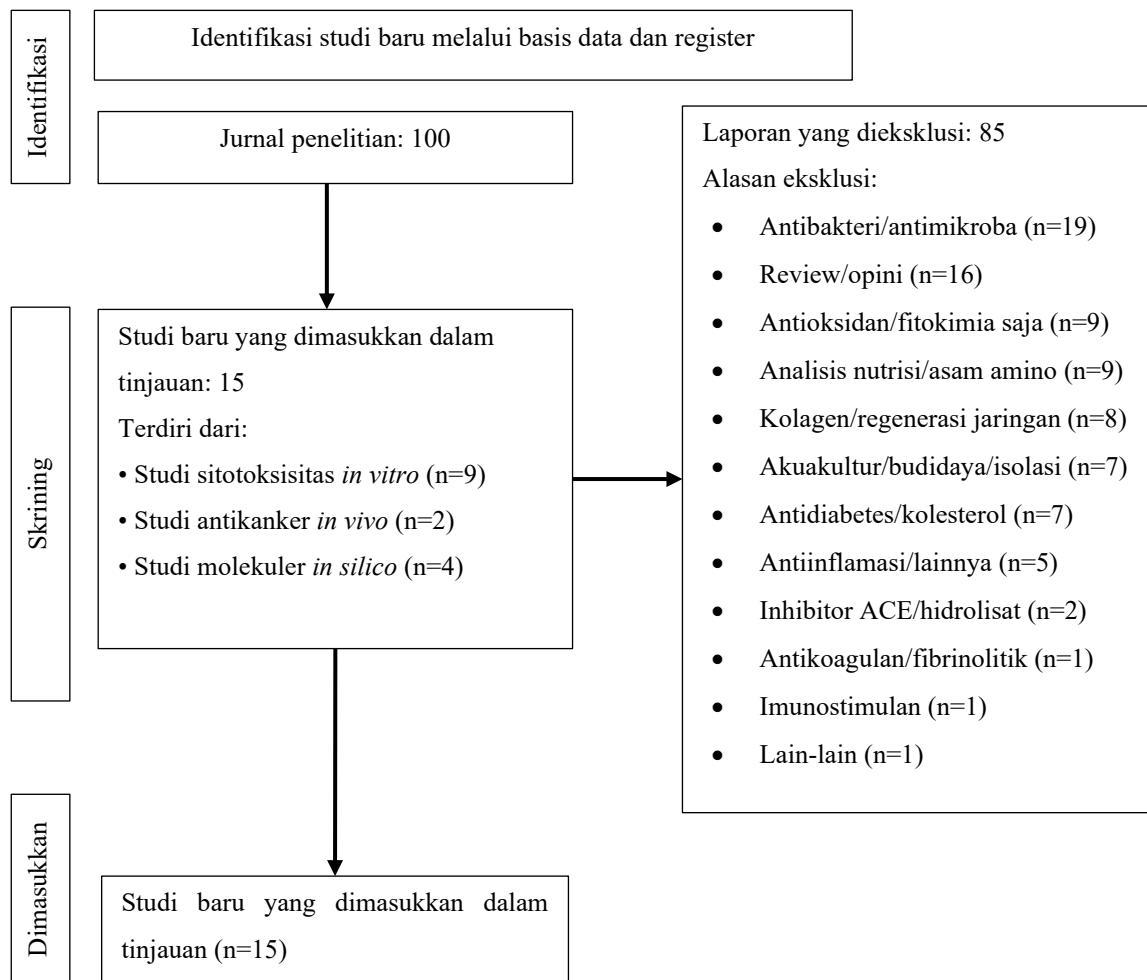
Pencarian literatur dalam *systematic review* ini menggunakan tiga *database* utama yaitu ScienceDirect, PubMed, dan SINTA. *Software* Mendeley digunakan sebagai alat manajemen referensi untuk menyimpan dan mengorganisir hasil pencarian literatur.

Berdasarkan kerangka PICOC (*Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Context*), pertanyaan penelitian (*research questions/RQ*) disusun sebagai berikut: RQ1 mengidentifikasi senyawa bioaktif utama yang diisolasi dari teripang yang menunjukkan aktivitas antikanker; RQ2 mengelaborasi mekanisme molekuler dan seluler dimana senyawa bioaktif teripang memberikan efek antikankernya; dan RQ3 mengevaluasi perbedaan signifikan dalam aktivitas antikanker dan profil senyawa bioaktif antar spesies teripang yang berbeda.

Tahap identifikasi awal dilakukan menggunakan kata kunci umum '*sea cucumber*' pada basis data ScienceDirect, PubMed, dan SINTA untuk rentang publikasi 2016–2025, yang menghasilkan 100 artikel. Selanjutnya,

penyaringan dilakukan secara bertahap berdasarkan judul dan abstrak menggunakan kata kunci spesifik terkait antikanker ('*holothuria*', '*stichopus*', '*anticancer*', '*antitumor*', '*cytotoxicity*', '*cancer*') untuk menyeleksi artikel yang relevan dengan pertanyaan penelitian. Dari 100 artikel

yang teridentifikasi, dilakukan penyaringan terhadap kriteria inklusi dan eksklusi sehingga diperoleh 15 studi yang memenuhi syarat untuk disintesis. Proses seleksi selengkapnya disajikan pada Gambar



Gambar 1. Proses pengambilan dan pengumpulan daftar artikel awal

Kriteria PICOC yang digunakan dalam review ini mencakup populasi berupa garis sel kanker dan model kanker; intervensi berupa senyawa bioaktif dan ekstrak teripang dengan potensi antikanker; perbandingan meliputi spesies teripang, jenis senyawa bioaktif, dan jalur mekanisme antikanker; outcome berupa

mekanisme aksi antikanker termasuk sitotoksisitas, induksi apoptosis, penghentian siklus sel, efek anti-metastasis, dan imunomodulasi; serta konteks berupa potensi antikanker senyawa bioaktif teripang melalui berbagai mekanisme molekuler dan seluler. Detail kriteria PICOC dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1
PICOC (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Context)

Kriteria	Ruang Lingkup
Populasi	Galur sel kanker dan model kanker
Intervensi	Senyawa bioaktif dan ekstrak teripang dengan potensi antikanker
Pembandingan	Spesies teripang Jenis senyawa bioaktif Jalur mekanisme antikanker
Luaran	Mekanisme aksi antikanker termasuk sitotoksisitas, induksi apoptosis, penghentian siklus sel, efek anti-metastatik, dan imunomodulasi

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Artikel yang diinklusi harus memenuhi kriteria berikut: (1) merupakan artikel penelitian asli (*original research*) yang dipublikasikan pada rentang tahun 2016–2025; (2) membahas aktivitas antikanker atau antitumor teripang, baik berupa ekstrak maupun senyawa murni; (3) melaporkan data eksperimental dari uji *in vitro*, *in vivo*, maupun *in silico*; serta (4) tersedia dalam teks lengkap (*full text*) berbahasa Inggris atau Indonesia. Adapun kriteria eksklusi meliputi: (1) artikel duplikat yang ditemukan pada lebih dari satu basis data; (2) artikel yang hanya tersedia dalam bentuk abstrak tanpa teks lengkap; (3) artikel ulasan (*review*), opini, atau prosiding tanpa data eksperimental primer; (4) artikel yang tidak menyebutkan spesies teripang secara jelas; serta (5) artikel yang tidak relevan dengan pertanyaan penelitian setelah penyaringan judul dan abstrak.

Ekstraksi Data

Data dari setiap artikel yang memenuhi syarat diekstraksi menggunakan formulir standar yang mencakup karakteristik studi (penulis, tahun, dan desain penelitian); spesies teripang serta jenis senyawa atau ekstrak yang diuji; model kanker dan galur sel yang digunakan; parameter luaran (nilai IC₅₀, persentase inhibisi, atau penanda apoptosis); serta mekanisme molekuler yang dilaporkan. Untuk memastikan akurasi dan meminimalkan bias, proses penyaringan dan ekstraksi data dilakukan oleh kedua penulis, dan setiap perbedaan penilaian diselesaikan melalui diskusi hingga tercapai kesepakatan (*consensus*).

Penilaian Kualitas Studi

Kualitas metodologi setiap artikel yang diinklusi dievaluasi untuk menilai kekuatan bukti (*strength of evidence*) yang mendasari kesimpulan tinjauan ini. Penilaian difokuskan pada tiga aspek utama, yaitu kejelasan desain eksperimental dan model kanker yang digunakan, ketersediaan kontrol yang memadai (kontrol positif dan negatif), serta kejelasan pelaporan luaran dan analisis statistik. Berdasarkan pemenuhan ketiga aspek tersebut, setiap studi dikategorikan ke dalam tingkat kualitas tinggi, sedang, atau rendah. Secara umum, mayoritas studi yang diinklusi memiliki desain eksperimental dan pelaporan luaran yang memadai sehingga dikategorikan berkualitas tinggi hingga sedang.

HASIL

Berdasarkan tinjauan sistematis terhadap 15 studi yang memenuhi kriteria inklusi, teridentifikasi keberagaman spesies teripang, senyawa bioaktif, dan mekanisme antikanker yang dilaporkan. Secara ringkas, hasil pemetaan studi dapat dilihat pada Tabel 2, yang merangkum spesies teripang, senyawa aktif, klasifikasi kimia, jenis kanker yang diuji, model pengujian, dan mekanisme aksi utama. Hubungan antara kelas kimia dan jenis kanker utama disajikan pada Tabel 3, sedangkan contoh mekanisme aksi dan jalur molekuler yang ditargetkan diringkas dalam Tabel 4.

Tabel 2
Pemetaan Hasil Review Antikanker Teripang (2016–2025)

Penulis (Tahun)	Spesies Teripang	Senyawa / Ekstrak	Jenis Kanker (Galur Sel)	Model Uji	Luaran Utama (IC ₅₀ / temuan)	Mekanisme Aksi
Baharara et al. (2016)	<i>Holothuria arenicola</i>	Ekstrak air	Kolon (CT26)	In vitro + in vivo	Induksi apoptosis; in vivo: volume tumor turun signifikan	Apoptosis jalur intrinsik; ↓Bcl-2, aktivasi kaspase-3/-9
Pringgini et al. (2018)	<i>Stichopus hermanni</i>	Kolagen, kondroitin sulfat, glukosamin	Ovarium	In vitro	Aktivitas antiproliferasi	Antiproliferasi
Ridhowati et al. (2018)	<i>Stichopus variegatus</i>	Ekstrak air (SV-WE) & enzimatis (SV-EE)	Kolon (WiDr)	In vitro	IC ₅₀ SV-EE = 13,01 µg/mL (lebih kuat dari SV-WE)	Induksi apoptosis

Souhaly & Rahayu (2018)	<i>Bohadschia argus</i>	Ekstrak metanol & air	Payudara (T47D)	In vitro	Metanol optimum 145 µg/mL; air 480 µg/mL	Sitotoksik
Nursid et al. (2019)	<i>Holothuria atra</i> ; <i>Bohadschia marmorata</i>	Ekstrak metanol	Payudara (T47D)	In vitro	IC ₅₀ <i>H. atra</i> 23,0; <i>B. marmorata</i> 28,1 µg/mL	Sitotoksik
Yasman et al. (2020)	Umum (senyawa teripang)	Holothurin A, dehidroekinosida	Payudara (ER-α, FGFR1, VEGFR 2, PR, IGFR1)	In silico (docking)	Holothurin A energi ikat -7,1 kcal/mol (ikatan H His-516)	Penghambatan reseptor kanker payudara
Wargasetia et al. (2020)	<i>Holothuria scabra</i>	Holothurin A, B, B3 (ekstrak metanol)	Multipel	In vitro (LC-MS) + in silico	LC-MS identifikasi holothurin; target BCL2, HDAC1, PTPN2	Apoptosis, penghentian siklus sel, penekanan tumor
Wargasetia et al. (2021)	<i>Cucumaria frondosa</i>	Peptida (WPPNYQW, YDWRF)	Payudara	In silico (docking)	Docking ke EGFR, PI3K, AKT1, CDK4	Penghambatan EGFR/PI3K/AKT/CDK4
Ernawati et al. (2022)	<i>Stichopus</i> sp.	Alkaloid, flavonoid, triterpenoid	Payudara (MCF7), normal (3T3)	In vitro + in silico	Semua fraksi toksik thd MCF7	Sitotoksik; penghambatan MMP-9
Wulandari et al. (2022)	<i>Holothuria scabra</i>	Ekstrak (soxhlet); flavonoid	Payudara (MDA-MB-231)	In vitro	Aktivitas sitotoksik	Sitotoksik
Nursid V. et al. (2022)	<i>Holothuria atra</i>	Ekstrak (variasi teknik pengeringan)	Payudara (T47D)	In vitro	Sitotoksitas bergantung teknik pengeringan	Sitotoksik
Ardiansyah et al. (2022)	<i>Bohadschia similis</i> ; <i>Stichopus noctivagus</i> ; <i>H. scabra</i>	Saponin (arguside C, bivittoside D), holothurin A	Payudara, paru, kolorektal, pankreas	In vitro (metabolik LC-MS)	Aktivitas sitotoksik spektrum luas	Sitotoksik
Pranoto et al. (2023)	<i>Holothuria scabra</i>	Ekstrak metanol (HSE)	Payudara (HER2-positif)	In vivo (tikus)	Dosis 0,33–0,99 g/kgBB; ukuran tumor turun	↓MMP-9, ↓HER2
Misgiati et al. (2024)	<i>Holothuria edulis</i>	Ekstrak etanol 70% (maserasi/ultrasonikasi/sox)	Payudara (MCF-7)	In vitro (MTT)	IC ₅₀ antikanker 0,0012–	Sitotoksik; perubahan morfologi

			hlet); saponin, terpenoid, flavonoid, alkaloid			0,0404 µg/ml (MTT, MCF-7); BSLT 59,5–81,0 µg/ml (toksisitas)	& badan apoptotik (Gambar MTT)
Wargasetia et al. (2024)	Umum (senyawa teripang)	Peptida Scabrase D	WNWKL,	Multipel	In silico (docking + MD 70 ns)	Ikatan stabil ke situs aktif NF-κB	Penghambatan NF-κB

Tabel 3
Klasifikasi Kimia Metabolit Teripang, Jenis Kanker Utama, dan Mekanisme Aksi

Kelas Kimia	Contoh Senyawa	Spesies Teripang	Jenis Kanker Utama	Mekanisme Dominan	Referensi
Triterpen glikosida (saponin)	Holothurin A, B, B3; Arguside C; Bivittoside D	<i>Holothuria scabra</i> , <i>Bohad schia similis</i>	Payudara, ovarium, kolorektal, pankreas	Apoptosis, henti siklus sel, sitotoksitas langsung	Wargasetia et al. (2020); Ardiansyah et al. (2022)
Peptida bioaktif	WNWKL, Scabrase D, WPPNYQW	<i>Cucumaria frondosa</i> , <i>Holothuria</i> spp.	Payudara, berbagai kanker	Inhibisi NF-κB, modulasi EGFR/PI3K/AKT, imunomodulasi	Wargasetia et al. (2021); Kurnianto et al. (2020)
Protein & turunan	Kolagen, protein	<i>Stichopus hermanni</i> , <i>Holothuria atra</i>	Ovarium, payudara, umum	Anti-proliferasi, penyembuhan jaringan, modulasi sinyal sel	Octaviani et al. (2018); Sholihah et al. (2021)
Polisakarida	Kondroitin sulfat, fukosilan	<i>Stichopus hermanni</i> , <i>Paracaudina chilensis</i>	Umum, pendamping terapi	Imunomodulasi, anti-angiogenesis	Pangestuti & Arifin (2018)
Ekstrak kasar (metanol/air)	Ekstrak metanol <i>Holothuria atra</i> , ekstrak air <i>Holothuria arenicola</i>	<i>Holothuria atra</i> , <i>Holothuria arenicola</i>	Payudara, kolon	Sitotoksitas, apoptosis, penurunan Bcl-2	Nursid et al. (2019); Baharara et al. (2016)
Flavonoid & fenolik	Flavonoid <i>Holothuria edulis</i>	<i>Holothuria edulis</i>	Berbagai kanker	Antioksidan, sitotoksitas, induksi apoptosis	Misgiati et al. (2024)

Tabel 4
Mekanisme Aksi Antikanker Metabolit Teripang

Mekanisme Utama	Jalur / Target Molekuler	Kelas Senyawa	Contoh Senyawa	Jenis Kanker	Referensi
Induksi apoptosis	Aktivasi kaspase, modulasi Bcl-2/Bax, jalur intrinsik/ekstrinsik	Triterpen glikosida	Holothurin A, Renieramycin analog	Payudara, kolon	Wargasetia et al. (2020); Baharara et al. (2016)
Henti siklus sel	Penghambatan CDK, regulasi p53, arrest fase G1/S atau G2/M	Saponin, peptida	Holothurin B, peptida WNWKL	Berbagai kanker	Kurnianto et al. (2020)
Anti-metastasis & anti-invasi	Penghambatan MMP-9, HER2, EMT	Ekstrak metanol, saponin	Ekstrak <i>Holothuria scabra</i> , Holothurin A	Payudara HER2+	Pranoto et al. (2023)
Imunomodulasi	Aktivasi NK cell, makrofag, sekresi sitokin (TNF-α, IL-6)	Polisakarida, peptida	Kondroitin sulfat, peptida imunomodulator	Kanker solid & hematologi	Pangestuti & Arifin (2018); Shi et al. (2017)

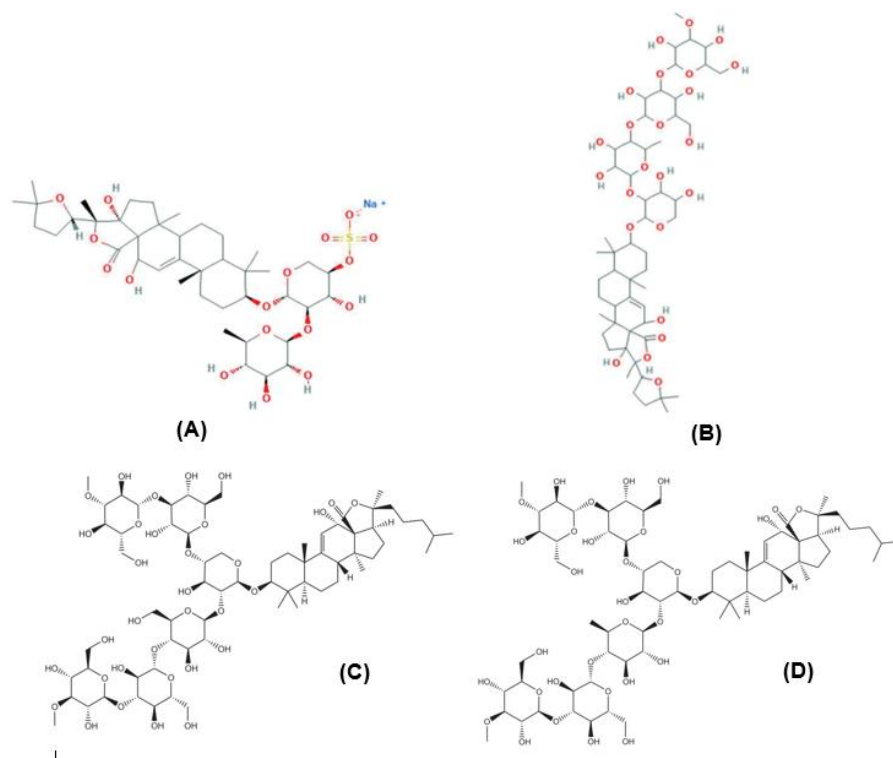
Penghambat an angiogenesis	VEGF inhibition, anti-angiogenic signaling	Saponin, polisakarida	Holothurin fucosylated chondroitin sulfate	A, Berbagai kanker	Aminin <i>et al.</i> (2015)
Inhibisi jalur signaling	NF- κ B, PI3K/Akt, MAPK, STAT3	Peptida, ekstrak kasar	WNWKL, Scabraside D, ekstrak <i>Holothuria scabra</i>	Payudara, paru, leukemia	Kurnianto <i>et al.</i> (2020); He <i>et al.</i> (2020)

PEMBAHASAN

Klasifikasi Kimia Senyawa Antikanker dari Teripang

Senyawa antikanker dari teripang dapat dikelompokkan ke dalam beberapa kelas kimia utama. Kelompok pertama adalah triterpen glikosida (saponin), yang merupakan senyawa

paling dominan dan paling banyak diteliti (Aminin *et al.*, 2015). Contohnya adalah holothurin A, B, dan B3 dari *Holothuria scabra*, serta arguside C dan bivittoside D dari *Bohadschia similis*. Senyawa-senyawa ini menunjukkan aktivitas sitotoksik kuat melalui induksi apoptosis dan penghentian siklus sel (Wargasetia *et al.*, 2020; Ardiansyah *et al.*, 2022).



Gambar 2. Struktur senyawa (A) holothurin A, (B) holothurin B, (C) arguside C, dan (D) bivittoside D

Kelompok kedua adalah peptida bioaktif, baik yang dihasilkan dari hidrolisis protein teripang maupun yang secara alami terdapat dalam jaringan. Peptida seperti WNWKL dan Scabraside D menunjukkan kemampuan menghambat NF- κ B, sementara WPPNYQW dari *Cucumaria frondosa* berpotensi menghambat jalur EGFR/PI3K/AKT pada kanker payudara (Kurnianto *et al.*, 2020; Wargasetia *et al.*, 2021).

Kelompok ketiga adalah protein dan turunannya, terutama kolagen dan kondroitin sulfat, yang selain berperan dalam regenerasi jaringan, juga menunjukkan aktivitas

antiproliferatif terhadap sel kanker ovarium dan payudara (Pringgenies *et al.*, 2018; Sholihah *et al.*, 2021).

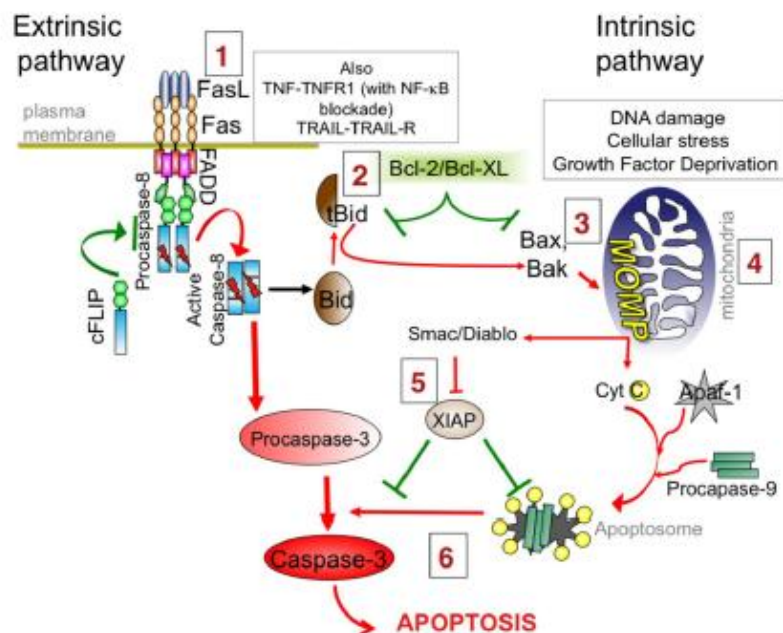
Kelompok keempat adalah polisakarida, terutama yang tersulfatasi, yang bekerja melalui mekanisme imunomodulasi dan anti-angiogenesis, memberikan efek antikanker tidak langsung melalui peningkatan respons imun tubuh (Pangestuti & Arifin, 2018).

Mekanisme Aksi Antikanker

Mekanisme aksi antikanker dari senyawa teripang sangat beragam dan sering bersifat multi-

target, melibatkan berbagai jalur signaling seluler yang berperan dalam pertumbuhan, proliferasi, dan kematian sel kanker. Kompleksitas mekanisme ini mencerminkan karakteristik senyawa bioaktif teripang yang dapat mempengaruhi berbagai aspek fisiologi sel tumor, mulai dari induksi kematian sel terprogram, penghentian siklus sel, penghambatan

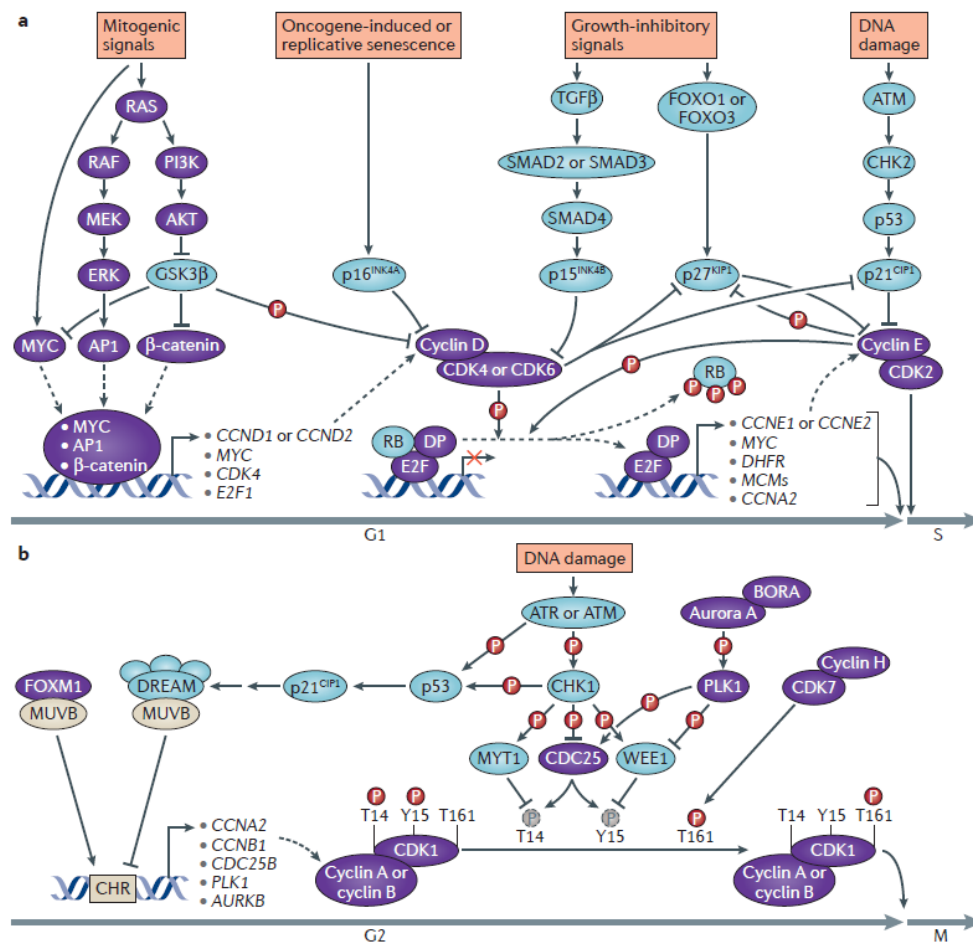
invasi dan metastasis, hingga modulasi respons imun antitumor. Pemahaman mendalam terhadap mekanisme molekuler ini sangat penting untuk pengembangan senyawa teripang sebagai agen terapi atau kemopreventif kanker yang rasional dan terarah (Pranoto *et al*, 2023; Wargasetia *et al*, 2021).



Gambar 3. Jalur apoptosis ekstrinsik dan intrinsik yang diinduksi oleh senyawa antikanker. Jalur ekstrinsik dimulai dari aktivasi reseptor kematian, sedangkan jalur intrinsik melibatkan disfungsi mitokondria dan pelepasan sitokrom c (Šrámek *et al.*, 2021)

Mekanisme yang paling sering dilaporkan dalam aktivitas antikanker senyawa teripang adalah induksi apoptosis atau kematian sel terprogram seperti yang dapat dilihat pada gambar 3. Apoptosis merupakan proses kematian sel yang teratur dan terkontrol, memainkan peran krusial dalam menjaga homeostasis jaringan dan eliminasi sel-sel yang rusak atau bermutasi. Terdapat dua jalur utama apoptosis yang dapat diaktivasi oleh senyawa teripang (Gambar 3). Jalur ekstrinsik dimulai dengan pengikatan ligan ekstraseluler seperti FasL atau TNF- α pada reseptor kematian di membran plasma, yang menginduksi pembentukan *death-inducing signaling complex* (DISC) dan

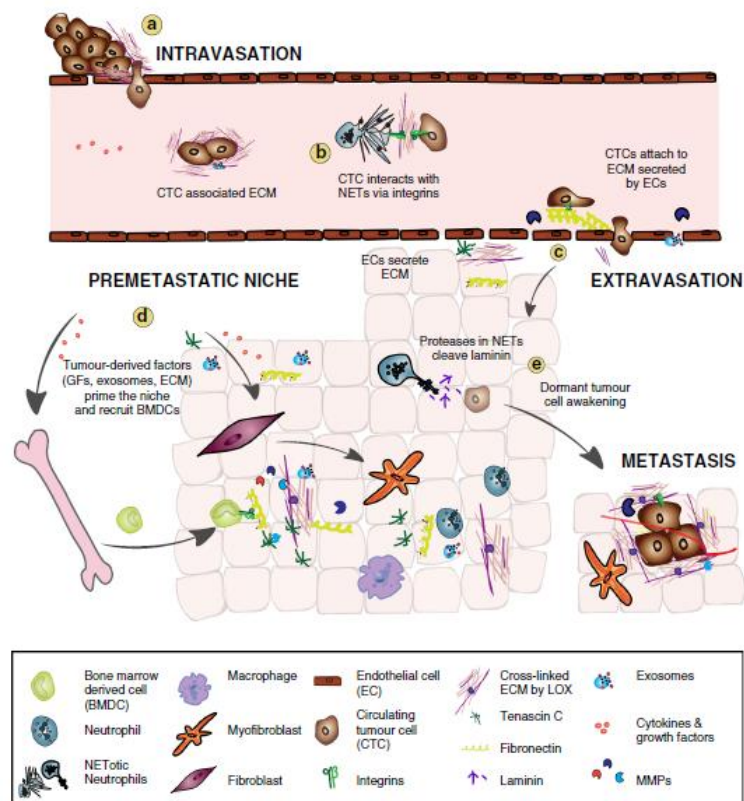
aktivasi kaspase-8. Jalur intrinsik atau jalur mitokondria diregulasi oleh keluarga protein Bcl-2, dimana protein pro-apoptotik (Bax, Bak) menyebabkan *mitochondrial outer membrane permeabilization* (MOMP), pelepasan sitokrom c, pembentukan apoptosom, dan aktivasi kaspase-9. Kedua jalur konvergen pada aktivasi kaspase efektor (kaspase-3, -7) yang mengeksekusi kematian sel. Holothurin A dari *Holothuria scabra* dan ekstrak air *H. arenicola* terbukti menginduksi apoptosis melalui jalur intrinsik, ditandai dengan penurunan signifikan ekspresi Bcl-2, peningkatan kadar Bax, dan aktivasi kaskade kaspase (Baharara *et al.*, 2016).



Gambar 4. Regulasi transisi siklus sel pada *checkpoint* G1-S dan G2-M. Kompleks siklin-CDK yang berbeda mengontrol progres melalui setiap fase siklus sel, dengan regulasi oleh berbagai protein *checkpoint* termasuk p53, p21, dan Rb (Otto & Sicinski, 2017)

Selain induksi apoptosis, penghentian siklus sel (*cell cycle arrest*) merupakan mekanisme antikanker penting lainnya yang ditunjukkan oleh senyawa teripang. Siklus sel dikontrol ketat oleh *checkpoint* molekuler yang memastikan setiap fase diselesaikan dengan benar sebelum melanjutkan ke fase berikutnya (Gambar 4). Transisi antara fase dikendalikan oleh kompleks siklin-*cyclin-dependent kinase* (CDK) yang spesifik untuk setiap fase. *Checkpoint* G1/S, yang menentukan apakah sel akan melanjutkan ke fase S (sintesis DNA), dikontrol terutama oleh kompleks siklin D-CDK4/6 dan siklin E-CDK2 yang memfosforilasi protein *retinoblastoma* (Rb), melepaskan faktor transkripsi E2F. Protein p53 memainkan peran sentral dengan mengaktifkan p21, sebuah *CDK inhibitor* yang menghentikan sel pada fase G1

untuk perbaikan DNA atau induksi apoptosis. *Checkpoint* G2/M mengontrol transisi dari fase G2 ke mitosis, terutama diregulasi oleh kompleks siklin B-CDK1. Ketika terjadi kerusakan DNA pada fase G2, jalur *checkpoint* teraktivasi melalui kinase ATM dan ATR yang memfosforilasi CHK1 dan CHK2, yang kemudian menginaktivasi Cdc25 dan mencegah aktivasi CDK1. Holothurin B dan senyawa saponin lainnya dari teripang terbukti dapat menghentikan proliferasi sel kanker pada fase G1/S atau G2/M melalui regulasi protein siklin, CDK, dan inhibitornya (Aminin et al., 2015). Penghentian siklus sel ini tidak hanya menghambat proliferasi sel kanker tetapi juga dapat meningkatkan sensitivitas sel terhadap terapi lain atau mendorong sel ke arah apoptosis (Gambar 4).



Gambar 5. *Remodeling ECM dalam metastatic cascade*. MMP dan protease lainnya mendegradasi ECM, memfasilitasi invasi sel tumor, intravasasi, ekstrasvasasi, dan pembentukan premetastatic niche di organ target (Winkler et al., 2020).

Metastasis merupakan penyebab utama kematian pada pasien kanker, melibatkan serangkaian proses kompleks yang dikenal sebagai *metastatic cascade*. Proses metastasis sangat bergantung pada remodeling matriks ekstraseluler (ECM), yang difasilitasi terutama oleh keluarga *matrix metalloproteinase* (MMP). MMP merupakan keluarga endopeptidase yang bergantung pada zinc, mampu mendegradasi hampir semua komponen ECM termasuk kolagen, elastin, fibronectin, dan laminin. MMP-9 (gelatinase B) merupakan salah satu MMP yang paling banyak dipelajari dalam konteks kanker karena kemampuannya mendegradasi kolagen tipe IV, komponen utama membran basal, dan ekspresinya yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan invasif dan metastasis pada berbagai jenis kanker. Selain degradasi langsung ECM, MMP juga berperan dalam pelepasan faktor pertumbuhan yang terikat pada ECM (seperti VEGF dan TGF- β), pengaktifan molekul *signaling*, dan modulasi respons imun tumor. Ekstrak metanol *H. scabra* telah terbukti secara signifikan menurunkan ekspresi dan aktivitas MMP-9 pada model sel kanker payudara HER2-positif, disertai dengan penurunan kemampuan invasi sel melalui membran basal (Pranoto et al., 2023). Penghambatan MMP ini juga dimediasi melalui

downregulasi HER2 dan modulasi jalur *signaling* PI3K/Akt dan MAPK/ERK. Remodeling ECM yang dihambat oleh senyawa teripang tidak hanya mengurangi invasi lokal tetapi juga dapat mencegah pembentukan *premetastatic niche*, suatu lingkungan mikro di organ jauh yang telah dikondisikan untuk menerima sel tumor metastatik (Gambar 5).

Mekanisme antikanker lainnya yang tidak kalah penting adalah imunomodulasi, dimana senyawa teripang dapat meningkatkan respons imun antitumor. Polisakarida sulfat dari berbagai spesies teripang telah terbukti dapat meningkatkan aktivitas sel *natural killer* (NK) dan makrofag, dua komponen kunci dari sistem imun bawaan yang berperan dalam eliminasi sel tumor. Sel NK dapat mengenali dan membunuh sel tumor tanpa memerlukan presentasi antigen spesifik, sementara makrofag teraktivasi (M1) dapat membunuh sel tumor melalui pelepasan spesies oksigen reaktif, nitrogen oksida, dan sitokin sitotoksik. Senyawa teripang juga dapat meningkatkan sekresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan interferon- γ yang memiliki aktivitas antitumor langsung dan tidak langsung melalui aktivasi sel imun lainnya (Shi et al., 2017). Modulasi sistem imun adaptif juga telah dilaporkan, termasuk peningkatan proliferasi limfosit T dan produksi antibodi. Efek

imunomodulator ini dapat bekerja sinergis dengan mekanisme sitotoksik langsung, menciptakan pendekatan antikanker yang lebih komprehensif. Selain mekanisme-mekanisme di atas, beberapa studi juga melaporkan aktivitas antioksidan dan anti-angiogenesis dari senyawa teripang, yang berkontribusi pada aktivitas antikanker keseluruhan melalui perlindungan terhadap kerusakan oksidatif dan penghambatan pembentukan pembuluh darah tumor yang diperlukan untuk pertumbuhan dan metastasis.

Model Kanker yang Digunakan

Model kanker yang paling sering digunakan dalam penelitian teripang adalah kanker payudara, baik dalam bentuk sel kultur (MCF-7, T47D, MDA-MB-231) maupun model hewan (xenograft tikus) (Ernawati et al., 2022; Pranoto et al., 2023). Selain itu, model kanker kolon (CT26, WiDr) dan kanker ovarium (KOC7C) juga banyak dievaluasi (Baharara et al., 2016; Pringgenies et al., 2018). Beberapa studi menggunakan panel sel kanker yang luas untuk menguji spektrum sitotoksik (Ardiansyah et al., 2022).

Mayoritas penelitian masih berada pada tahap pra-klinis dengan dominasi uji *in vitro*, meskipun beberapa senyawa seperti ekstrak *Holothuria scabra* dan *Holothuria arenicola* telah diuji dalam model *in vivo* dengan hasil penurunan volume tumor yang signifikan (Pranoto et al., 2023; Baharara et al., 2016).

Keterbatasan Tinjauan

Tinjauan sistematis ini memiliki sejumlah keterbatasan yang perlu dipertimbangkan dalam menafsirkan temuannya. Pertama, terdapat heterogenitas metodologi yang cukup besar antarstudi, baik dari segi spesies teripang, jenis ekstrak atau senyawa, konsentrasi yang digunakan, model kanker, maupun parameter luaran yang diukur. Kedua, sebagian besar bukti berasal dari studi praklinis (*in vitro* dan *in vivo*), sementara data uji klinis pada manusia masih sangat terbatas. Ketiga, studi dengan hasil positif cenderung lebih banyak dipublikasikan dibandingkan studi dengan hasil negatif. Keterbatasan-keterbatasan tersebut menggarisbawahi pentingnya penelitian lanjutan yang terstandarisasi.

Peluang dan Tantangan Pengembangan sebagai Lead Compound

Dari sisi peluang, struktur kimia senyawa teripang yang unik dan beragam memberikan landasan kuat untuk optimasi struktur dan desain analog semi-sintetik. Kemampuan multi-target yang dimiliki banyak senyawa teripang memungkinkan pendekatan terapi yang lebih

komprehensif, serta potensi kombinasi dengan kemoterapi konvensional.

Namun, tantangan utama meliputi ketersediaan bahan baku yang berkelanjutan, mengingat beberapa spesies teripang bernilai tinggi seperti *Holothuria scabra* dan *Stichopus hermanni* mengalami tekanan eksploitasi. Sintesis total senyawa kompleks seperti holothurin masih sulit dan mahal, sehingga diperlukan pengembangan metode budidaya teripang atau produksi melalui bioteknologi (kultur sel, fermentasi mikroba simbiosis). Selain itu, masih sedikit senyawa teripang yang memasuki tahap uji klinis, sehingga diperlukan penelitian farmakokinetik, toksikologi, dan formulasi yang lebih mendalam.

SIMPULAN

Berdasarkan tinjauan sistematis terhadap 15 penelitian yang diterbitkan antara tahun 2016–2025, dapat disimpulkan bahwa teripang merupakan sumber bioaktif potensial untuk pengembangan agen antikanker. Spesies seperti *Holothuria scabra*, *Stichopus hermanni*, dan *Holothuria atra* telah menunjukkan aktivitas antikanker yang signifikan, baik melalui ekstrak kasar maupun senyawa murni. Kelas senyawa yang paling dominan adalah triterpen glikosida (saponin) dan peptida, yang bekerja melalui mekanisme multi-target seperti induksi apoptosis, penghentian siklus sel, penghambatan metastasis dan angiogenesis, serta imunomodulasi. Bukti praklinis dari studi *In vitro* dan *In vivo* menunjukkan efektivitas terhadap berbagai jenis kanker, terutama kanker payudara, kolon, dan ovarium. Namun, untuk dapat diterjemahkan ke dalam aplikasi klinis, diperlukan penelitian lebih lanjut terkait optimasi struktur senyawa, studi farmakokinetik dan toksikologi yang komprehensif, serta pengembangan metode produksi yang berkelanjutan melalui budidaya atau bioteknologi. Potensi besar biodiversitas teripang Indonesia menempatkannya sebagai kandidat utama dalam penemuan obat baru berbasis sumber daya laut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Bandung, Indonesia dan Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, atas dukungan fasilitas dan literatur. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada para dosen pembimbing dan kolega yang telah memberikan masukan berharga selama penyusunan tinjauan sistematis ini.

REFERENSI

- Aminin, D. L., Menchinskaya, E. S., Pislyagin, E. A., Silchenko, A. S., Avilov, S. A., & Kalinin, V. I. (2015). Anticancer activity of sea cucumber triterpene glycosides. *Marine Drugs*, 13(3), 1202–1223.
- Ardiansyah, A., Bayu, A., Cruz, P., & Dewi, R. K. (2022). Study in Mass Spectrometry-based Metabolomics Approach and Cytotoxic Activity of Methanolic Extracts of Sea Cucumbers. *AIP Conference Proceedings*.
- Attoub, S., Arafat, K., Gélaude, A., Al Sultan, M. A., Bracke, M., Collin, P., ... & Gaben, A. M. (2013). Frondoside A suppressive effects on lung cancer survival, tumor growth, angiogenesis, invasion, and metastasis. *PLoS ONE*, 8(1), e53087.
- Baharara, J., Amini, E., Afzali, M., & Kerachian, M. A. (2016). Apoptosis inducing capacity of *Holothuria arenicola* in CT26 colon carcinoma cells in vitro and in vivo. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(4), 358–365.
- Bordbar, S., Anwar, F., & Saari, N. (2011). High-value components and bioactives from sea cucumbers for functional foods—A review. *Marine Drugs*, 9(10), 1761–1805.
- DeVita, V. T., & Chu, E. (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer Research*, 68(21), 8643–8653.
- Ernawati, T., Minarti, M., Widiyarti, G., & Rifa'i, M. (2022). Phytochemical screening, docking study, and in vitro assessment of cytotoxicity against MCF7 and 3T3 cell lines of Indonesian sea cucumber *Stichopus* sp. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 12(4), 130–138.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778–789.
- Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., & Johnston, P. G. (2013). Cancer drug resistance: An evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 13(10), 714–726.
- Janakiram, N. B., Mohammed, A., & Rao, C. V. (2015). Sea cucumbers metabolites as potent anti-cancer agents. *Marine Drugs*, 13(5), 2909–2923.
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- Kurnianto, D., Sharma, A., & Sadikin, M. (2020). Molecular docking study of sea cucumber bioactive compounds as NF- κ B inhibitors for cancer therapy. *Pharmacognosy Journal*, 12(4), 815–821.
- Luo, L., Wu, M., Xu, L., Lian, W., Xiang, J., Lu, F., & Gao, N. (2013). Comparison of physicochemical characteristics and anticoagulant activities of polysaccharides from three sea cucumbers. *Marine Drugs*, 11(2), 399–417.
- Mayer, A. M. S., Glaser, K. B., Cuevas, C., Jacobs, R. S., Kem, W., Little, R. D., ... & Newman, D. J. (2010). The odyssey of marine pharmaceuticals: A current pipeline perspective. *Trends in Pharmacological Sciences*, 31(6), 255–265.
- 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, Article 100625.
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2016). Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*, 79(3), 629–661.
- Nursid, M., Marraskuranto, E., Kuswardini, A., & Winanto, T. (2019). Screening of tyrosinase inhibitor, antioxidant and cytotoxicity of dried sea cucumber from Tomini Bay, Indonesia. *Pharmacognosy Journal*, 11(3), 555–558.
- Nursid, M., Hadiati, D. A., & Winanto, T. (2022). Antioxidant capacity of dry sea cucumber *Holothuria edulis*, *Pearsonothuria graeffei*, and *Stichopus herrmanni* from Boalemo waters, Gorontalo, Indonesia. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 967(1), Article 012027.
- Otto, T., & Sicinski, P. (2017). Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 17(2), 93–115.
- Pangestuti, R., & Arifin, Z. (2018). Medicinal and health benefit effects of functional sea cucumbers. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 8(3), 341–351.
- Pringgienies, D., Rudiyaniti, S., & Yudiati, E. (2018). Exploration of sea cucumbers *Stichopus hermanni* from

- Karimunjawa islands as production of marine biological resources. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 116, 012039.
- Pringgencies, D., Yudiati, E., & Djunaedi, A. (2019). Cultivation of sea cucumber *Holothuria scabra* in open pond system: Nutritional value and biological activity. *Aquaculture*, 512, 734290.
- Purwati, P., & Wirawati, I. (2018). Sea cucumbers of Indonesia: Diversity and conservation status. LIPI Press.
- Ridhowati, S., Zakaria, F. R., Syah, D., & Lestari, S. D. (2018). Anticancer and antioxidant activities from sea cucumber (*Stichopus variegatus*) flour dried vacuum oven. *Pertanika Journal of Tropical Agricultural Science*, 41(3), 1379–1394.
- Shi, S., Zhao, Y., Zhou, H., Xu, Y., & Yu, Z. (2017). Identification of antioxidant and immunomodulatory peptides from sea cucumber *Apostichopus japonicus*. *Food & Function*, 8(5), 1825–1835.
- Sholihah, I. M., Dewi, E. N., & Rianingsih, L. (2021). Bioactive compounds and anticancer potential of sea cucumber (*Holothuria atra* and *Stichopus variegatus*) from Karimunjawa waters. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 750, 012067.
- Šrámek, J., Němcová-Fürstová, V., & Kovář, J. (2021). Molecular mechanisms of apoptosis induction and its regulation by fatty acids in pancreatic β -cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(8), 4285.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249.
- Wargasetia, T. L., Ratnawati, H., & Widodo, N. (2020). Anticancer potential of *Holothurin A*, *Holothurin B*, and *Holothurin B3* from the sea cucumber *Holothuria scabra*. *AIP Conference Proceedings*, 2231, 040084.
- Wargasetia, T. L., Ratnawati, H., Widodo, N., & Fadilah, F. (2021). Bioinformatics Study of Sea Cucumber Peptides as Antibreast Cancer Through Inhibiting the Activity of Overexpressed Protein (EGFR, PI3K, AKT1, and CDK4). *Cancer Informatics*, 20, 11769351211031864.
- Pranoto, D., Ratnawati, H., Wargasetia, T. L., Octavallen, A., & Rachmat, M. A. A. (2023). Sea cucumber reduces breast cancer tumor size through inhibition of MMP9 dependent HER2 expression in breast cancer mice model. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 7(9), 4010–4015.
- Winkler, J., Abisoye-Ogunniyan, A., Metcalf, K. J., & Werb, Z. (2020). Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis. *Nature Communications*, 11(1), 5120.