

POTENSI BIOLOGIS TERIPANG TERHADAP TERAPI KARSINOMA SEL HATI: SEBUAH STUDI LITERATUR NARATIF

Aldo Winanda Aidil Putera¹, Ulya Utı Fasrini², Dinda Aprilia³,

Nur Indrawaty Lipoeto⁴, Saptino Miro⁵, Dian Pertiwi⁶

¹ Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Putera, Indonesia

² Bagian Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Kota Padang, Indonesia

³ Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Kota Padang, Indonesia

⁴ Bagian Gizi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Kota Padang, Indonesia

⁵ Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Kota Padang, Indonesia

⁶ Bagian Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Kota Padang, Indonesia

SUBMISSION TRACK

Submitted : 23 Maret 2025
Accepted : 26 Maret 2025
Published : 27 Maret 2025

KEYWORDS

liver cell carcinoma, sea cucumber, biologic

karsinoma sel hati, teripang, biologis

CORRESPONDENCE

Phone: +6285274425857

E-mail: aldowinanda66@gmail.com

A B S T R A C T

Background: More than 600,000 people die from liver cell carcinoma every year. Liver cell carcinoma death rate is the third leading cause of cancer death. One of the alternative therapies currently being developed is from sea cucumbers, because sea cucumbers have antiproliferative compounds, namely cerebrosides and saponins. **Objective:** Therefore, a literature study was conducted to find out more about the biological potential of sea cucumbers for the treatment of liver cell carcinoma. **Methods:** This literature study is a literature review of narrative literature exploring the literature with an experimental research design regarding the biological potential of sea cucumbers for the treatment of liver cell carcinoma. The literature search was conducted through the PubMed and Google Scholar electronic databases based on predetermined inclusion and exclusion criteria. **Results:** There are a total of 6 literatures reviewed, sea cucumbers and their content have an influence on the treatment of liver cell carcinoma. **Conclusion:** The conclusion of this literature study is that the administration of sea cucumber and its content reduced the number and mean volume of nodules from liver cell carcinoma. Further research is needed on matters related to dose, frequency, mechanism and a wider scope of research.

A B S T R A K

Latar Belakang: Lebih dari 600.000 orang meninggal dunia akibat karsinoma sel hati setiap tahunnya. Tingkat kematian karsinoma sel hati berada di urutan ketiga sebagai penyebab kematian akibat kanker. Salah satu terapi alternatif yang dikembangkan saat ini berasal dari teripang, karena teripang memiliki senyawa antiproliferasi yaitu serebrosida dan saponin. **Objektif:** Oleh karena itu dilakukan studi literatur untuk mengetahui lebih lanjut mengenai potensi biologis teripang terhadap terapi karsinoma sel hati. **Metode:** Studi literatur ini merupakan studi literatur tinjauan pustaka naratif mendalam pada literatur dengan desain penelitian eksperimental mengenai potensi biologis teripang terhadap terapi karsinoma sel hati. Pencarian literatur dilakukan melalui database elektronik PubMed dan Google Scholar berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. **Hasil:** Terdapat total 6 literatur yang ditinjau, teripang dan kandungan yang memiliki pengaruh terhadap terapi karsinoma sel hati. **Kesimpulan:** Kesimpulan dari studi literatur ini adalah pemberian teripang dan kandungan mengurangi jumlah dan volume rata-rata nodul dari karsinoma sel hati. Diperlukan

penelitian lebih lanjut mengenai hal-hal yang berhubungan dengan dosis, frekuensi, mekanisme serta cakupan penelitian yang lebih luas lagi.

2024 All right reserved This is an open-access article under the [CC-BY-SA](#) license

Pendahuluan

Lebih dari 600.000 orang meninggal akibat karsinoma sel hati (KHS) setiap tahun.¹ Karsinoma sel hati menyumbang hingga 90% dari semua keganasan hati primer dan merupakan masalah kesehatan internasional yang utama.² Karsinoma sel hati stadium lanjut tidak dapat disembuhkan dan pengobatan tersedia saat ini mahal dan hanya sedikit yang efektif dalam meningkatkan kualitas hidup di tahun yang akan datang.¹

Prevalensi global dari karsinoma sel hati menempati urutan ketiga pada kanker saluran cerna setelah kanker kolorektal dan kanker lambung.³ Karsinoma sel hati merupakan kasus kanker terbanyak ke-5 pada laki-laki dan ke-9 pada perempuan.⁴ Tingkat kematian KHS berada di urutan ketiga sebagai penyebab kematian akibat kanker.⁵

Faktor risiko terjadinya KHS adalah sirosis hati yang merupakan lanjutan dari infeksi hepatitis B dan hepatitis C, dimana keduanya menyumbang 80% kondisi kronik yang berlanjut menjadi kanker hati primer.⁶ selain virus hepatitis B dan virus hepatitis C, faktor risiko lain seperti perlemakan hati non-alkoholik, keracunan afla-toksin, dan genetik juga berkontribusi terhadap patogenesis KHS.³

Etiopatogenesis KHS dari faktor genetik dikaitkan dengan pengaturan DNA, kontrol siklus sel, inhibisi pertumbuhan sel dan apoptosis.⁷ Selain itu, gen yang bertanggung jawab dalam interaksi sel dan transduksi sinyal juga mempunyai peranan penting dalam patogenesis KHS dan tumor solid lainnya.⁷⁻⁹

Perubahan metabolisme pada KHS berupa peningkatan glikolisis dan lipogenesis. Hal ini didukung oleh penelitian pada mencit yang diinduksi KHS dimana terjadi peningkatan *glukose-6-phosphate dehydrogenas* (G6PDH), akan tetapi *insulin-like growth factor* (IGF-1) mengalami penurunan. Sejalan dengan itu, terjadi disregulasi ekspresi protein p53 yang bertanggung jawab terhadap apoptosis.¹⁰ Akan tetapi, pada KHS yang diinduksi oleh perlemakan hati kronik terjadi modifikasi epigenetik yang tidak membutuhkan perubahan pada untai DNA.^{11,12} Stadium awal transplantasi dan bedah merupakan landasan untuk terapi KHS, sedangkan terapi lokoregional dan sorafenib bermanfaat pada pasien dengan penyakit yang lebih lanjut atau mereka yang bukan termasuk kriteria bedah.²

Salah satu terapi alternatif yang dikembangkan saat ini berasal dari teripang. Teripang adalah hewan invertebrata laut yang termasuk filium *Echinodermata* dan mengandung berbagai bahan aktif yang bermanfaat sebagai anti inflamasi, obat luka, dan sumber protein hewani. Terdapat sekitar 1.250 jenis teripang yang telah dideskripsikan oleh para taksonom, dimana 25 jenis dapat dikonsumsi dan sepuluh diantaranya mempunyai nilai jual yang tinggi.¹³ Secara tradisional, terutama dalam pengobatan tradisional Cina, teripang atau *hoi man* atau *haishen* ini digunakan dalam pencegahan penyakit dan mempercepat pemulihan. Selain itu, teripang juga digunakan untuk pengobatan baik secara topikal sebagai antibiotik maupun per oral untuk mengatasi gangguan lambung, hipertensi dan sebagai analgetik.^{14,15} Teripang juga telah digunakan untuk mengatasi rematik, asma, konstipasi dan gangguan reproduksi. Akhir-akhir ini, teripang bahkan telah diketahui mempunyai aktifitas antitumor dan antikanker.¹⁶

Berbagai penelitian telah menemukan senyawa antiproliferasi (antitumor dan antikanker) pada beberapa spesies teripang.¹⁷⁻¹⁹ Senyawa serebrosida dan saponin merupakan zat aktif yang diketahui mempunyai efek antitumor atau antikanker. Mekanisme aktifitas kedua senyawa ini melalui induksi apoptosis, penghentian siklus sel dan pengaruhnya terhadap regulasi enzim yang bertanggung jawab terhadap *cancerogenesis*.¹⁸⁻²⁰ Senyawa antiproliferasi

ini memodulasi tumor solid, salah satunya KHS.¹⁹ Selain senyawa diatas ada zat lain yang terkandung dalam *stichopus japonicus*.

Asam mukopolisakarida yang terkandung dalam teripang *Stichopus japonicus* terbukti dapat menurunkan jumlah dan volume nodul, menurunkan alfa-fetoprotein (AFP) dan meningkatkan ekspresi p21, *cyclin-dependent kinase inhibitor 1* (CKI) pada KHS.²¹ Sedangkan sfingoid dan derivatnya dapat menginduksi apoptosis melalui aktivasi p-AKT dan DR5.¹⁹ Efek antitumor yang tinggi tersebut hanya menargetkan sel tumor,¹⁷ sehingga tidak menimbulkan efek samping yang dapat membahayakan atau merugikan penggunaanya. Aktifitas ini dikenal sebagai toksisitas selektif dari teripang.²²

Saat ini prevalensi KHS makin meningkat dari tahun ke tahun. Upaya pencegahan dan terapi yang efektif terhadap sel tumor tanpa memberikan efek merugikan terhadap sel normal sangat dibutuhkan. Teripang dengan potensi anti-kanker yang dimiliki dapat menjadi salah satu pilihan *medicinal food* yang tepat. Teripang juga diketahui dapat memperbaiki kerusakan sel hati pada sirosis baik yang disebabkan oleh infeksi maupun non infeksi, sehingga perannya sebagai pencegahan dan terapi kuratif sangat menguntungkan pasien. Akan tetapi, telaahan mengenai efek teripang terhadap KHS ini masih sangat terbatas. Oleh karena itu, makalah ini akan meninjau mengenai potensi biologis teripang terhadap terapi KHS dan potensinya sebagai *medicinal food* untuk KHS.

Metode

Penelitian ini merupakan sebuah studi literatur (literature review) naratif yang meninjau berbagai literatur atau jurnal orisinal seputar potensi biologis teripang untuk terapi karsinoma sel hati. Pencarian literatur atau jurnal dilakukan melalui basis data Pubmed dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci ("sea cucumber" OR "saponins" OR "cerebroside") AND ("biological") AND ("hepatocellular carcinoma" OR "liver cancer")

Kriteria inklusi dari penelitian ini ialah: literatur atau jurnal primer (orisinal), full text, berbahasa Inggris, dalam periode waktu 2010-2020, meneliti tentang potensi biologis teripang terhadap karsinoma sel hati. Sementara itu, kriteria eksklusi ialah apabila artiker yang tersedia abstraknya dan artikel di dapat dalam bentuk prabayar.

Hasil

Berdasarkan hasil penelusuran di database pubmed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) dan google scholar ditemukan total 160 literatur yang sesuai dengan kata kunci. Literatur yang ditemukan sesuai dengan kata kunci pencarian tersebut, kemudian dilakukan skrinning judul dan abstrak menjadi 134 literatur dieksklusi karena judul dan abstrak tidak sesuai dengan topik penelitian. Selanjutnya 28 jurnal yang didapat dieksklusi kembali dengan kriteria eksklusi. Sehingga didapatkan total 6 literatur yang ditinjau.

Data penelitian dari studi diekstraksi dan disusun ke dalam matriks penelitian berdasarkan penulis, tahun, metode penelitian, dan hasil penelitian. Hal itu bertujuan agar didapatkan informasi yang relevan dari artikel terpilih. Matriks penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

No	Nama Penulis - Tahun Publikasi	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1	Shuixiang He, et al - 2014	<i>Saikosaponin-d suppresses the expression of cyclooxygenase-2 through the phospho-signal transducer and activator of transcription 3/hypoxia-inducible factor-1α pathway in hepatocellular carcinoma cells</i>	Dalam penelitian menunjukkan bahwa faktor-1 yang diinduksi hipoksia (HIF-1 α) adalah bertanggung jawab atas ekspresi COX-2 dalam kondisi hipoksia dalam sel KHS, dan aktivasi transduser sinyal dan aktivator transkripsi 3 (STAT3) diperlukan untuk ekspresi HIF-1 α . Perawatan SSD menghambat STAT3 aktivasi [fosforilasi STAT3 (p-STAT3)], dikurangi tingkat protein HIF-1 α dan menurunkan ekspresi COX-2.	Hasil ini menunjukkan bahwa SSD mungkin menargetkan KHS sel.
2	Chang-Han Chen, et al - 2017	<i>Saikosaponin A Induces Apoptosis through Mitochondria-Dependent Pathway in Hepatic Stellate Cells</i>	Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menjelaskan mekanisme apoptosis yang dimediasi SSa. Garis sel HSC tikus HSC-T6 dan garis sel HSC manusia LX-2 digunakan dalam penelitian ini. SSa memicu kematian sel terutama oleh apoptosis, seperti yang ditunjukkan oleh perubahan morfologi yang khas, fase sub-G1 dari peningkatan siklus sel, dan aktivasi kaskade caspase-9 / caspase-3.	Pengurangan fungsi mitokondria dan potensi membran dan pelepasan selanjutnya faktor apoptosis. Oleh karena itu, penelitian ini menunjukkan bahwa SSa menginduksi apoptosis.
3	Yang Song, et al - 2013	<i>Immunomodulatory Effect of Stichopus japonicus Acid Mucopolysaccharide on Experimental Hepatocellular Carcinoma in Rats</i>	Penelitian ini menyelidiki efek anti-tumor dan imunomodulator dari SJAMP dalam model karsinoma sel hati eksperimental (KHS) pada tikus. Tiga dosis SJAMP (17,5 mg / kg, 35 mg / kg, dan 70 mg / kg diberikan 5 hari / minggu melalui gavage oral) diberikan pada tikus dengan KHS yang diinduksi dietilnitrosamin (DEN)	Pengobatan SJAMP secara signifikan menghambat KHS yang diinduksi DEN dengan mengurangi jumlah dan volume rata-rata nodul.
4	Enayatollah Seydi, et al -2015	<i>Selective Toxicity of Persian Gulf Sea Cucumber (Holothuria parva) and Sponge (Haliclona oculata) Methanolic Extracts on Liver Mitochondria Isolated from an Animal Model of Hepatocellular Carcinoma</i>	Untuk menginduksi hepatokarsinogenesis, tikus diberi suntikan dietilnitrosmin (DEN) (200 mg/kg ip dengan dosis), dan kemudian kanker dipromosikan dengan 2-acetylaminofluorene (2-AAF) (0,02 b/b) selama dua minggu. Evaluasi histopatologi adalah dilakukan, dan tingkat penanda cedera hati dan penanda kanker hati tertentu (alfa-fetoprotein), ditentukan untuk konfirmasi induksi karsinoma sel hati. Akhirnya, mitokondria diisolasi dari hepatosit kanker dan non-kanker.	Hasil kami menunjukkan bahwa H. parva dan H. oculata mungkin merupakan kandidat terapi yang menjanjikan untuk pengobatan KHS.
5	Can Huang, et al - 2012	<i>Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance of human hepatic cancer cells by Astragaloside II</i>	Dalam penelitian ini digunakan sel Bel-7402 dan Bel-7402 / FU sebagai model eksperimental. Sensitivitas obat ditentukan menggunakan uji 3- (4,5-Dimethylthiazol-2yl) -2,5-difenil tetrazoliumbromida, akumulasi dan efek Rh123. dianalisis dengan flow cytometer, kadar mRNA mdrl	Hasil penelitian menunjukkan bahwa Astragaloside II adalah agen pembalikan MDR yang kuat dan

			ditentukan dengan RT-PCR dan kadar protein P-glikoprotein (P-gp) dan protein yang diaktivasi mitogen ditentukan dengan Western blot.	mungkin menjadi agen tambahan yang potensial untuk kemoterapi kanker hati.
6	Xiaoli Jia, et al - 2012	<i>Effects of Saikosaponin-D on syndecan-2, matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 in rats with hepato1cellular carcinoma</i>	Tikus SD jantan dibagi menjadi kontrol ($n = 10$), model ($n = 20$) dan SSd ($n = 20$) kelompok, dan model dan kelompok SSd diberikan intragastric 0,2% (w/v) N-dietilnitrosamin untuk menginduksi kanker hati. Kelompok SSd menerima 0,03% (b/v) SSd dalam saline. Sampel hati dianalisis secara imunohistokimia untuk sindroma-2, MMP-2, MMP-13 dan TIMP-2 pada 16 minggu.	Kelompok model memiliki lebih banyak nodul ganas daripada kelompok SSd; semua sel KHS kelompok model kelas III; sel KHS kelompok SSd kelas I-II. Kontrol menunjukkan sel hati normal.

Pembahasan

Mekanisme imunostimulasi dan antitumor teripang secara umum

Senyawa bioaktif yang terkandung dalam teripang mempunyai aktifitas imunostimulan dan antitumor. Suatu penelitian membahas tentang metabolit teripang sebagai agen anti kanker yang poten. Cucumariosida, misalnya, dalam bentuk kompleks dengan kolesterol dapat meningkatkan aktifitas lisosom makrofag mencit bila diberikan dalam dosis rendah. Terlihat peningkatan fagositosis dan pembentukan ROS yang mematikan bakteri penginfeksi. Limfosit juga menunjukkan produksi TNF- α dan stimulasi IL-6. Efek imunomodulator ini juga dimiliki oleh Frondosid A dan triterpen glikosida, yang terakhir juga bertindak sebagai agonis Ca^{2+} pada makrofag mencit.⁴⁵

Triterpen glikosida, selain memiliki efek imunomodulator, juga mempunyai aktifitas antitumor. Senyawa aktif baik dari ekstrak air panas, ekstrak organik maupun ekstrak spesifik dari triterpen glikosida, triterpen glikosida tersulfatasi, frondosid A maupun frondanol A5 menunjukkan efek antiproliferasi, antitumor baik melalui inhibisi tumor, apoptosis dan nekrosis tumor. Beberapa penelitian telah memperlihatkan hasil yang signifikan dari efek antikanker dan antitumor teripang pada kanker paru, sarcoma, kanker kolon, karsinoma sel hati dan kanker pankreas. Kanker payudara, melalui efek antiproliferasi dan inhibisi migrasi serta invasi sel, juga mengalami perbaikan dengan pemberian ekstrak frondosid A. Ekstrak organik dari beberapa *Holothuria sp.* dan *Stichopus sp.* juga menunjukkan aktifitas sitotoksik dan antiproliferasi terhadap sel leukemia HL-60, sel kanker serviks dan kanker paru yang *non-small*.^{45,52}

Mekanisme imunomodulasi dan antitumor teripang terhadap KHS

Senyawa bioaktif dalam teripang bekerja sebagai imunomodulator dan antitumor terhadap KHS melalui beberapa mekanisme. Efek tersebut tidak sama untuk semua jenis teripang, meskipun ada diantara senyawa aktif tersebut mempunyai target yang sama. Kandungan saponin dan polisakarida (HPS-1) *A. leukoprocta* diketahui menghambat proliferasi sel HEP-G2 yang akan menghentikan mitosis sel tumor.⁶⁰ Ekstrak dinding tubuh dari *H. atra* mempunyai efek menghambat Vero dan kultur Hep-2. Lebih lanjut ditemukan pada *Pentacta quadrangularis* yang mempunyai zat aktif filinopsida mempunyai efek yang lebih kompleks terhadap sel KHS seperti menghambat angiogenesis, migrasi dan pembentukan tuba. Filinopsida juga menginduksi apoptosis dan menginhibisi pertumbuhan sel tumor mencit (Hep-2).⁶¹

Senyawa	Spesies teripang	Efek
Saponin (Triterpene glikosida), polisakarida (HPS-1)	<i>A. leukoprocta</i> ⁶⁰	Menghambat proliferasi sel HepG2
Monosulfat cucumariosida, monosulfat pentaoksida (Frondosid A)	<i>C. japonica</i> <i>C. frondosa</i>	Meningkatkan aktifitas lisosom →aktifitas makrofag Merupakan Ca ²⁺ agonis dalam makrofag
Ekstrak dinding tubuh	<i>H. atra</i> ⁶¹	Menghambat Vero dan <i>line</i> Hep2
Asam mukopolisakarida (galaktosamin, asam heksuronat, fukosa, asam sulfurat)	<i>S. japonicus</i>	Meningkatkan p21: Menghentikan siklus sel Fragmentasi DNA Apoptosis sel tumor
Ekstrak dinding tubuh		
Holothurin A dan DHEA (24-dehidroechinosida A)	<i>Pearsonothuria graeffei</i>	Inhibisi metastasis melalui penekanan MMP-9, <i>Vascular endothelial growth factor</i> (VEGF) Menghambat ekspresi NF- κB Meningkatkan ekspresi <i>Tissue inhibitors of metalloproteinase-1</i> (TIMP-1) Inhibisi adesi dan invasi Hep G2 manusia dan ECV-304 dalam migrasi sel
Basa sfingoid	<i>Teripang</i> ¹⁹	Induksi apoptosis melalui p-AKT dan DR5 pada sel HepG2 sel hepatoma manusia
Ds-echinoside A (DSEA)	<i>Pearsonothuria graeffei</i> ⁶²	Menurunkan viabilitas sel ca hepar HepG2 Menurunkan pembentukan tuba HEC ECV-304 Melemahkan neovaskularisasi Menekan ekspresi MMP-9 Meningkatkan ekspresi TIMP-1 Menurunkan ekspresi VEGF dan aktivasi NF-κB
EPA dan DHA	<i>C. frondosa</i>	Menghambat prostaglandin pro-inflamasi Antitrombolitik → mempercepat pemulihan Melindungi sel PC 12 dari stress oksidatif Menurunkan TNF-α Menghambat NF-κB Mempengaruhi jalur MAP kinase
Serebrosida	<i>Acaudina molpadioides</i> ¹⁸	Induksi apoptosis melalui jalur mitokondria Upregulasi mRNA sitokrom-c Meningkatkan ekspresi mRNA caspase-9 dan caspase-3

Teripang untuk terapi KHS

Efek imunomodulator senyawa mukopolisakarida dari ekstrak teripang terhadap KHS. Eksperimen terhadap tikus model yang diberikan tiga dosis asam mukopolisakarida dari *Stichopus japonicus* (17,5 mg/kg, 35 mg/kg dan 70 mg/kg) selama lima hari per oral menunjukkan penurunan nodul baik dari jumlah dan volumenya. Tikus model yang diinduksi dengan dietilnitrosamin (DEN) ini juga mengalami penurunan AFP serum dan ekspresi *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA). Pada akhir pemberian perlakuan ekspresi p21 meningkat. p21 berperan dalam menghentikan siklus sel, fragmentasi DNA dan apoptosis sel tumor. Biomarker ALT, AST, γ -GT dan TNF- γ juga menurun, sebaliknya IL-2 serum meningkat.²¹

Imunomodulasi dari asam mukopolisakarida ini terjadi melalui stimulasi organ imun dan proliferasi sel. Senyawa tersebut terdiri dari galaktosamin, asam heksuronat, fukosa dan asam sulfur dengan perbandingan 1:1:1:4. Dosis tinggi (70 mg/kg) menunjukkan hasil yang lebih baik.²¹ Apabila dikonversikan ke dalam dosis manusia (berat badan 70 kg) dengan faktor konversi $1/7^{63}$ akan didapatkan dosis 10 mg/kg.

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa senyawa aktif dari ekstrak *Holothuria parva* dan spon *Haliclona oculata* mempunyai sitotoksitas terbatas. Efek sitotoksik ekstrak spesies teripang ini menyebabkan perubahan pada mitokondria berupa peningkatan ROS yang ditandai dengan pembentukan H_2O_2 yang signifikan, perubahan potensial membran, pembengkakan mitokondria dan pelepasan sitokrom c dari sel KHS. Pada sel kanker ekstrak teripang ini juga menginduksi aktivasi kaspase-3 yang berperan dalam apoptosis dengan dosis ekstrak yang digunakan adalah 250, 500 dan 1000 μ g/ml. Sebagai tambahan, pemberian ekstrak *H. parva* (s/d 2000 μ g/ml) dan *H. oculata* (s/d 1600 μ g/ml) menghambat aktifitas kompleks II pada rantai pernafasan sel kanker, ditandai dengan kolapsnya aktifitas suksinat dehidrogenase, tapi tidak pada sel kontrol²². Penelitian ini membuktikan bahwa efek sitotoksitas senyawa aktif hanya menargetkan pada sel tumor dan bukan pada sel normal. Penelitian ini menggunakan tikus model yang diinduksi menggunakan DEN dosis tunggal yang dilanjutkan dengan pemberian 2-asetilaminofluoren selama 2 minggu. Dosis ekstrak *H. parva* 2000 μ g/ml bila dikonversikan pada manusia didapatkan dosis sebesar lebih kurang 285 μ g/ml.

Simpulan

1. Teripang mempunyai bioaktifitas yang menguntungkan kesehatan dengan kandungan gizi seperti saponin dan serebrosida yang dapat menghambat pertumbuhan kanker.
2. Pemberian teripang sebagai medicinal food memberikan manfaat lebih terhadap penderita berkaitan dengan cepatnya penurunan nodul dan peningkatan kualitas hidup penderita karsinoma sel hati.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan studi ini.

Daftar Pustaka

1. Etik DO, Suna N, Boyacioglu AS. Management of Hepatocellular Carcinoma : Prevention , Surveillance , Diagnosis , and Staging. 2017;31–5.
2. Grandhi MS, Kim AK, Ronnekleiv-kelly SM, Kamel IR, Ghasebeh MA, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma : From diagnosis to treatment United Network of Organ Sharing. Surg Oncol. 2016;25(2):74–85.
3. Oktavia SH. Profil dan Faktor Risiko Penderita Karsinoma Hepatoseluler di RSUP Haji Adam Malik Medan Tahun 2016 – 2017. 2017;
4. Purba CJ. PROFIL LABORATORIUM PASIEN KARSINOMA HEPATOSELULER DI RSUP Dr. SARDJITO TAHUN 2016-2017 CHRISTOFEL JOMAN PURBA, dr. Elizabeth

- Henny Herningtyas, MSi., Ph.D, Sp.PK; dr. Didik Setyo Heriyanto, Ph.D. 2019;2016–7.
5. Putri N, Sinaga M, Susilaningsih N. Pengaruh pemberian ekstrak daun sirsak terhadap derajat histopatologi pada tikus wistar karsinoma hepatoseluler yang mendapat terapi standar sorafenib. 2019;8(4):1197–209.
6. Siregar G a. Penatalaksanaan non bedah dari karsinoma hati. *Universa Med.* 2011;24(1):35–42.
7. Rocken C, Carl-McGrath S. Pathology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis.* 2001;19:269–78.
8. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet.* 2002;31(august):339–46.
9. Zheng X, Zeng W, Gai X, Xu Q, Li C, Liang Z, et al. Role of the Hedgehog pathway in hepatocellular carcinoma (Review). *Oncol Rep.* 2013;30(5):2020–6.
10. El-Ashmawy N, El-Bahrawy H, Shamloula M, El-Feky O. Biochemical/metabolic changes associated with hepatocellular carcinoma development in mice. *Tumor Biol.* 2014;35:5459–66.
11. Puszyk WM, Trinh T Le, Chapple SJ, Liu C. Linking metabolism and epigenetic regulation in development of hepatocellular carcinoma. *Lab Invest.* 2013;93(9):983–90.
12. Supic G, Jagodic M, Magic Z. Epigenetics: a new link between nutrition and cancer. *Nutr Cancer.* 2013 Aug;65(6):781–92.
13. Elfidasari D, Noriko N, Wulandari N, Perdana AT. Identifikasi Jenis Teripang Genus *Holothuria* Asal Perairan Sekitar Kepulauan Seribu Berdasarkan Perbedaan Morfologi. *J Al-AZHAR Indones SERI SAINS DAN Teknol.* 2012;1(3):140.
14. Sendih S, Gunawan. Keajaiban teripang penyembuh mujarab dari laut. Depok: PT Agromedia Pustaka; 2006.
15. Dharmananda S. Sea cucumber: food and medicine. *ITM Online.* 2003.
16. Bordbar S, Anwar F, Saari N. High-Value Components and Bioactives from Sea Cucumbers for Functional Foods — A Review. 2011;1761–805.
17. Aminin DL, Menchinskaya ES, Pisliagin EA, Silchenko AS, Avilov SA, Kalinin VI. Anticancer Activity of Sea Cucumber Triterpene Glycosides. 2015;9:1202–23.
18. Du L, Li Z, Xu J, Wang J, Xue Y, Xue C, et al. The anti-tumor activities of cerebrosides derived from sea cucumber *Acaudina molpadioides* and starfi sh *Asterias amurensis* in vitro and in vivo. 2012;330(6):321–30.
19. Hossain Z, Sugawara T, Hirata T. Sphingoid bases from sea cucumber induce apoptosis in human hepatoma HepG2 cells through p-AKT and DR5. *Oncol Rep.* 2013;29:1201–7.
20. Layson RJ, Rodil MCA, Mojica EE, Deocaris CC. Potential Anti-cancer and Anti-bacterial Activities of Philippine Echinoderm Extracts. *J Trop Life Sci.* 2014;4(3):175–81.
21. Song Y, Jin S-J, Cui L-H, Ji X-J, Yang F-G. Immunomodulatory effect of stichopus japonicus acid mucopolysaccharide on experimental hepatocellular carcinoma in rats. *Molecules.* 2013;18(6):7179–93.
22. Seydi E, Motallebi A, Dastbaz M, Dehghan S, Salimi A, Nazemi M, et al. Selective Toxicity of Persian Gulf Sea Cucumber (*Holothuria parva*) and Sponge (*Haliclona oculata*) Methanolic Extracts on Liver Mitochondria Isolated from an Animal Model of Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon.* 2015;e33073.
23. . Y, Purnamaningsih H, Nururrozi A, Indarjulianto S. Saponin : Dampak terhadap Ternak (Ulasan). *J Peternak Sriwij.* 2017;6(2):79–90.
24. C. Budimarwanti. analisis lipid sederhana dan lipida kompleks. 2014;1–12.
25. Apriyanto DR, Hartati S, Dewi BE, Aoki- C, Hotta H. Aktivitas Sitotoksitas Ekstrak Metanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L .) terhadap Karsinoma Hepatoseluler. *Tuntas Med.* 2017;1–4.
26. Mortazavian AM, Meybodi NM. Medicinal food products; A new approach from

- ordinary foods to medicine. *Iran J Pharm Res.* 2016;15(1):1–2.
27. Gropper SS, Smith JL. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. 6th ed. Belmont: Wadsworth, Cengage Learning; 2013. 51, 519–526 p.
28. Smith RJ. Nutrition and metabolism in hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2013;2(2):89–96.
29. Rahman R, Hammoud GM, Almashhrawi AA, Ahmed KT, Ibdah JA. Primary hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome: An update. *World J Gastrointest Oncol.* 2013;5(9):186–94.
30. Nair DG, Weiskirchen R, Al-musharafi SK. The use of marine-derived bioactive compounds as potential hepatoprotective agents. *Nat Publ Gr.* 2014;36(2):158–70.
31. Arzumanyan A, Reis H, Feitelson M. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(2):123–35.
32. Dhanasekaran R, Bando S, Roberts LR. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma and impact of therapeutic advances. *F1000Research.* 2016;5(May):879.
33. Su I, Hsieh W, Tsai H, Wu H. Chemoprevention and novel therapy for hepatocellular carcinoma associated with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2013;2(1):37–9.
34. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev.* 2006;6(9):674–87.
35. Barghini V, Donnini D, Uzzau A, Soardo G. Sign and symptoms. In: Kaseb A, editor. *Hepatocellular carcinoma - Future outlook*. InTech; 2013. p. 197–215.
36. Yasutake K, Kohjima M, Nakashima M, Kotoh K, Nakamuta M, Enjoji M. Nutrition therapy for liver diseases based on the status of nutritional intake. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:8.
37. Yamada K, Suda T, Komoro YS, Kanefuji T, Kubota T, Murayama T, et al. Low fat intake is associated with pathological manifestations and poor recovery in patients with hepatocellular carcinoma. *Nutr J.* 2013 Dec;12(1):79.
38. Houston M. The role of nutrition and nutraceutical supplements in the treatment of hypertension. *World J Cardiol.* 2014;6(2):38.
39. Abedi E, Sahari MA. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci Nutr.* 2014;2(5):443–63.
40. Purcell SW, Mercier A, Conand C, Hamel JF, Toral-Granda MV, Lovatelli A, et al. Sea cucumber fisheries: Global analysis of stocks, management measures and drivers of overfishing. *Fish Fish.* 2013;14(1):34–59.
41. DKP Kaltim. *Budidaya teripang (Holothuria scabra)*. DKP Pemprov Kalimantan Timur. 2016.
42. Xia S, Wang X. Nutritional and medicinal value. In: Yang H, Hamel J-F, Mercier A, editors. *The Sea Cucumber Aposthichopus japonicus: History, Biology and Aquaculture*. San Diego: Academic Press - Elsevier; 2015. p. 353–62.
43. Khotimchenko YS. The nutritional value of holothurians. *Russ J Mar Biol.* 2016;41(6):409–23.
44. Wen J, Hu C, Fan S. Chemical composition and nutritional quality of sea cucumbers. *J Sci Food Agric.* 2010;90(14):2469–74.
45. Janakiram NB, Mohammed A, Rao C V. Sea cucumbers metabolites as potent anti-cancer agents. Vol. 13, *Marine Drugs*. 2015. p. 2909–23.
46. Fitton JH, Stringer DN, Karpinić SS. Therapies from Fucoidan: An Update. *Mar Drugs.* 2015 Sep;13(9):5920–46.
47. Esmat AY, Said MM, Soliman AA, El-Masry KSH, Badiea EA. Bioactive compounds, antioxidant potential, and hepatoprotective activity of sea cucumber (*Holothuria atra*) against thioacetamide intoxication in rats. *Nutrition.* 2012 Jan;29(1):258–67.

48. Stonik VA, Stonik I V. Toxins Produced by Marine Invertebrate and Vertebrate Animals: A Short Review. In: P. Gopalakrishnakone et al., editor. *Marine and Freshwater Toxins, Toxinology*. Springer Science+Business Media Dordrecht; 2016. p. 406–19.
49. Panagos CG, Thomson DS, Moss C, Hughes AD, Kelly MS, Liu Y, et al. Fucosylated chondroitin sulfates from the body wall of the sea cucumber *Holothuria forskali*: Conformation, selectin binding, and biological activity. *J Biol Chem*. 2014;289(41):28284–98.
50. Dhinakaran DI, Lipton AP. Bioactive compounds from *Holothuria atra* of Indian ocean. *Springer Plus*. 2014;3(1990):1–10.
51. Sarhadizadeh N, Afkhami M, Ehsanpour M, Mochlesi A, Montazeri S. Investigation bioactivity of a sea cucumber, *Stichopus hermanni* from the Persian Gulf. *J Coast Life Med*. 2013;1(1):42–6.
52. Dhinakaran DI. Pharmacological Potentials of Sea Cucumber *Holothuria atra* Extracts from the Indian Ocean. *Asian J Biomed Pharm Sci*. 2014;4(35):36–43.
53. Pankey. Prospect of sea cucumber culture in Indonesia. *J Coast Dev*. 2012;
54. Purcell SW, Lovatelli A, Vasconcellos M, Ye Y, FAO. Managing sea cucumber fisheries with an ecosystem approach. Vol. 520, FAO. Fisheries Technical Paper. FAO. Fisheries Technical Paper; 2010. 120–132 p.
55. Cheng C. Liver Disease in Traditional Chinese Medicine Prepared for : Dr . Mary Wu. 2011;
56. Fukunaga T, Matsumoto M, Murakami T, Hatae K. Effects of soaking conditions on the texture of dried sea cucumber. *Fish Sci*. 2004;70(2):319–25.
57. Collin P. Improved method of processing sea cucumbers, with new compositions of matter. WO 2007005349 A2, 2007.
58. Manan WZWA, Mahalingam SR, Arshad K, Bukhari SI, Ming LC. Safety and efficacy of sea cucumber containing products. *Arch Pharma Pr*. 2016;7:48–52.
59. Wina E, Muetzel S, Becker K. The impact of saponins or saponin-containing plant materials on ruminant production - A review. *J Agric Food Chem*. 2005;53(21):8093–105.
60. Su X, Xu C, Li Y, Gao X, Lou Y. Antitumor Activity of Polysaccharides and Saponin Extracted from Sea Cucumber. *J Clin Cell Immunol*. 2011;02(01):1–5.
61. Dhinakaran DI, Lipton AP. Antitumor and antifungal activities of organic extracts of seacucumber *Holothuria atra* from the southeast coast of India. *J Ocean Univ China*. 2015 Feb;14(1):185–9.
62. Zhao Q, Liu Z, Xue Y, Wang J, Li H, Tang Q, et al. Ds-echinoside A, a new triterpene glycoside derived from sea cucumber, exhibits antimetastatic activity via the inhibition of NF- κ B-dependent MMP-9 and VEGF expressions. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2011 Jul;12(7):534–44.
63. NCI. Equivalent Surface Area Dosage Conversion Factors Representative Surface Area to Weight Ratios [km] for Various. *Frederick Natl Lab Anim Care Use Comm*. 2012;50(February 2014):ACUC 42.