

POTENSI FUKOIDAN PADA TERIPANG (*Holothuroidea*) SEBAGAI AGEN ANTIKANKER

Ramadhani Yoga Pratama¹, Prima Arundani², Asami Rietta K.³

Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Kota Surabaya
Provinsi Jawa Timur Indonesia

Korespondensi Prima Arundani, dr.,M.Kes Email tia.priam.rafi@gmail.com
Telp/ HP 081234133024

Naskah Masuk 1 Februari 2023, Revisi 22 September 2024, 30 September 2024

Abstrak

Kanker adalah kelainan dengan multifaktorial kompleks dan dapat menyebabkan angka kematian yang tinggi sehingga membuat kanker menjadi ancaman serius. Berbagai upaya dilakukan untuk menangani kasus kanker salah satunya adalah dengan kemoterapi. Akan tetapi kemoterapi juga dapat melukai sel sehat seperti sel darah, sel kulit dan sel pencernaan. Pendekatan terapi baru yang tidak menimbulkan efek samping diperlukan. Salah satunya adalah terapi berbasis bahan alam yaitu fukoidan pada teripang. Bukti yang berkembang menunjukkan bahwa fukoidan memiliki efek antikanker. Penelitian ini bertujuan mengetahui potensi fukoidan pada teripang sebagai agen antikanker. Metode yang digunakan dalam penelitian adalah studi literatur. Hasil yang diperoleh mengenai efektifitas potensi dari fukoidan sebanyak 15 jurnal ilmiah dengan topik yang relevan didapat dari *PubMed*. Fukoidan sendiri berinteraksi dengan berbagai jalur seluler terkait kanker. Jalur yang dilaporkan paling penting adalah jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK. Mekanisme dari fukoidan sendiri dengan cara menghambat fosforilasi jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK yang menghasilkan apoptosis, menghambat proliferasi, aktivitas antiangiogenik, menurunkan viabilitas, menekan kapasitas migrasi dan invasif pada sel kanker.

Kata kunci : teripang, fukoidan, dan antikanker.

Abstract

Cancer is a complex multifactorial disorder and can cause a high mortality rate, making cancer a serious threat. Various efforts have been made to treat cancer cases, including chemotherapy. Chemotherapy is the treatment but also injure healthy cells such as blood cells, skin cells and digestive cells. New therapeutic approaches that do not cause side effects is needed. One of them is therapy based natural ingredients, namely fucoïdan from sea cucumbers. Growing evidence suggests that fucoïdan has anticancer effects. This research was conducted to determine the potential of fucoïdan in sea cucumbers as an anticancer agent. The method used in this research is a literature study. The results obtained regarding the potential effectiveness of fucoïdan in 15 scientific journals with relevant topics were obtained from PubMed. Fucoïdan itself interacts with various cancer-related cellular pathways. The most important reported pathways are the

PI3K/Akt and MAPK/ERK pathways. The mechanism of fucoidan itself is by inhibiting the phosphorylation of the PI3K/Akt and MAPK/ERK pathways which results in apoptosis, inhibiting proliferation, antiangiogenic activity, reducing viability, suppressing migratory capacity and invasiveness in cancer cells.

Keyword: *sea cucumber, fucoidan, and anticancer*

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang disebabkan oleh jaringan ganas yang menyebar dan tumbuh di luar kendali dalam tubuh penderita atau juga bisa disebut metastasis¹. Metastasis adalah alasan utama mengapa orang meninggal karena kanker. Kanker disebut juga neoplasma atau tumor ganas, keduanya merupakan istilah yang sering digunakan². Kanker membunuh lebih banyak orang daripada penyakit tidak menular lainnya kecuali penyakit jantung. Terlepas dari perkembangan metode pencegahan kanker, tingkat derajat keparahan penyakit dan tingkat kematian disebabkan kanker meningkat di seluruh dunia³. Pada tahun 2020 diperkirakan sebanyak 10 juta kematian diseluruh dunia disebabkan oleh penyakit kanker, atau hampir satu dari enam kematian oleh penyakit kanker. Di Indonesia sendiri jumlah pengidap kanker ditahun 2020 terdapat sekitar 396.914 kasus. Sebagian besar kanker terjadi di payudara, paru paru, usus besar, serviks, dan prostat²

Dari pernyataan di atas jelas menunjukkan bahwa kanker menjadi penyakit tidak menular yang menjadi permasalahan

Indonesia dan dunia. Berbagai upaya dilakukan untuk menangani kasus kanker salah satunya adalah dengan kemoterapi. Kemoterapi adalah pengobatan kanker dengan obat yang dapat membunuh sel kanker. Jenis dari obat sel kanker bervariasi, tetapi cara kerjanya hampir sama. Cara kerjanya yaitu menghentikan reproduksi sel kanker, sehingga mencegah terjadinya pertumbuhan dan penyebaran dari sel kanker di dalam tubuh⁴. Efek samping terapi kanker tercatat bahwa tidak hanya obat sitostatik, tetapi juga beberapa obat baru dalam dekade terakhir, dapat menghasilkan efek samping yang parah⁵. Salah satunya kemoterapi yang menyebabkan efek samping yang tidak menyenangkan. Kemoterapi dapat membunuh sel kanker, tetapi juga dapat melukai sel sehat seperti sel darah, sel kulit dan sel pencernaan⁴. Efek samping umum kemoterapi seperti: anemia, neutropenia, mual, muntah, diare, mukositis atau paravasasi serta toksisitas khusus seperti ototoksitas, nefrotoksitas, toksisitas paru, neurotoksisita⁶.

Pendekatan terapi baru yang tidak menimbulkan efek samping sangat diperlukan untuk meningkatkan hasil bagi pasien kanker. Salah satunya adalah

terapi berbasis bahan alam yaitu teripang. Teripang (*Holothurians sp.*) mempunyai banyak manfaat kesehatan yang banyak digunakan sebagai obat tradisional Cina. Pada teripang terdapat kaya berbagai komponen bioaktif, seperti polisakarida, polipeptida dan saponin. Fukoidan telah dilaporkan memiliki aktivitas antihiperlipidemik, antiinflamasi, antikoagulan, dan imunomodulator. Bukti yang berkembang juga menunjukkan bahwa fukoidan memiliki efek antikanker⁷.

METODE

Peneliti menggunakan desain penelitian deskriptif. Penelitian deskriptif adalah pendekatan studi yang berusaha menganalisis dan mengkarakterisasi objek sesuai apa adanya. Penelitian deskriptif tidak menguji hipotesis, melainkan mengevaluasi dan menggambarkan gejala atau kondisi secara apa adanya tanpa mengendalikan atau memanipulasi faktor studi⁸. Tinjauan pustaka atau *literature review* digunakan sebagai pendekatan penelitian. Tinjauan pustaka adalah pendekatan penelitian yang melibatkan membaca berbagai jurnal, buku, dan publikasi lain

tentang subjek studi untuk mengembangkan studi tentang topik tersebut⁹. Sampel penelitian diambil dari literatur pada jurnal terindeks SINTA, Scopus atau Scimago lima tahun terakhir dengan jumlah minimal 10 jurnal. Penelitian ini telah mendapatkan laik etik dari komisi Etik Penelitian Kesehatan FK Universitas Hang Tuah Surabaya.

HASIL

Riset ini didapat melalui review beberapa artikel ilmiah atau jurnal yang diterbitkan antara tahun 2017 hingga 2022 dan ditemukan di database seperti PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect. Kata kunci yang digunakan dalam database pencarian artikel antara lain teripang, fukoidan, dan antikanker. Ketiga database tersebut dicari dengan proses identifikasi, screening, eligibilitas, dan inklusi berdasarkan kriteria inklusi, yang mencakup artikel dari setidaknya sepuluh jurnal nasional terindeks Science and Technology Index (SINTA) atau jurnal internasional terindeks Scopus atau Scimago antara tahun 2017 hingga 2022. Hasil yang diperoleh mengenai efektifitas potensi dari fukoidan sebanyak 15 jurnal ilmiah dengan topik yang relevan didapat dari *PubMed*.

No	Tahun	Judul	Sel target	Jalur pensinyalan	Mekanisme aksi	Metode	Hasil
1	2020	<i>Fuoidan Induces Apoptosis and Inhibits Proliferation of Hepatocellular Carcinoma via the p38 MAPK/ERK and PI3K/Akt Signal Pathways</i>	Sel Karsinoma Hepatoseluler	Jalur Sinyal p38 MAPK/ERK dan PI3K/Akt	Mempromosikan apoptosis, menghambat proliferasi sel	<i>In vitro</i> dan <i>In vivo</i>	<p><i>In vitro</i> : Penghabatan proliferasi sel 39%, 65%, dan 76% pada konsentrasi fukoidan masing-masing 200 µg/mL, 300 µg/mL dan 400 µg/mL, selama 72 jam. Hasil apoptosis sel dosis fukoidan 200 µg/mL, 300 µg/mL dan 400 µg/mL, selama 48 jam lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol.</p> <p><i>In vivo</i>: fukoidan menghambat pertumbuhan sel karsinoma hepatoseluler pada tikus yang telah mengalami pembentukan tumor.</p>
2	2020	<i>The Natural Product Fuoidan Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis of Human Ovarian Cancer Cells: Focus on the PI3K/Akt Signaling Pathway</i>	Sel Kanker Ovarium	Jalur pensinyalan PI3K/Akt	Menghambat proliferasi sel, menginduksi apoptosis sel	<i>In vitro</i> dan <i>In vivo</i>	<p><i>In vitro</i>: Fukoidan dapat menghambat proliferasi sel kanker pada konsentrasi 0-150 µg/mL diukur 0-72 jam. Induksi apoptosis sel kanker lebih besar pada dosis fukoidan 25 µg/mL, 50 µg/mL dan 100 µg/mL, selama 48 jam dibandingkan dengan kelompok kontrol.</p> <p><i>In vivo</i>: Tumor tikus yang diberikan dosis fukoidan 10 mg/kg selama tiga minggu didapatkan penurunan berat tumor dan memperlambat laju pertumbuhan, berat dan volume tumor.</p>

3	2017	<i>Caspase-dependent and caspase-independent induction of apoptosis in breast cancer by fucoïdan via the PI3K/AKT/GSK3β pathway in vivo and in vitro</i>	Sel Kanker Payudara	Jalur pensinyalan PI3K/Akt	Menginduksi apoptosis sel tumor	<i>In vitro</i> dan <i>In vivo</i>	<p><i>In vitro:</i> Proliferasi dari sel tumor dapat dihambat oleh fukoidan dosis 6,25; 12,5 dan 25 µg/mL dibandingkan dengan sel kontrol. Sel tumor yang diberikan fukoidan dengan dosis 25 µg/mL selama 48 jam dan 72 jam, viabilitas sel dapat dihambat sebesar 56,7% dan 60,0%. Tingkat apoptosis awal pada sel tumor yang diberikan fukoidan dosis 6,25; 12,5 dan 25 µg/mL selama 48 jam hasilnya adalah $27,16 \pm 4,66\%$, $39,26 \pm 6,28\%$ dan $61,79 \pm 5,93\%$, dan secara signifikan lebih tinggi dari sel kontrol $15,39 \pm 5,93$.</p> <p><i>In vivo:</i> Pada tikus pembawa kanker payudara yang diberikan fukoidan dosis rendah (200mg/kg) dan dosis tinggi (400mg/kg) dan juga kelompok kontrol selama 16 minggu. Hasil bobot tumor menurun dibandingkan dengan hewan kelompok kontrol, dan tingkat penghambatan tumor dari kelompok fukoidan dosis rendah dan kelompok fukoidan dosis tinggi 34,5% dan 49,2%.</p>
4	2020	<i>Fucoïdan from Laminaria japonica exerts antitumor effects on angiogenesis and micrometastasis in triple-negative breast cancer cells</i>	Sel Kanker Payudara	Jalur Sinyal MAPK/ERK dan PI3K/Akt	Menekan kapasitas migrasi dan invasif pada sel kanker serta aktivitas antiangiogenik	<i>In vitro</i> dan <i>In vivo</i>	<p><i>In vitro:</i> Pengujian fukoidan menekan kapasitas migrasi dan invasif pada sel kanker payudara menunjukkan hasil yang signifikan pada dosis 2 mg/ml selama 48 jam. Fukoidan menekan 68% migrasi dan 83%</p>

							invasif pada sel tumor. Penghambatan pembetukan sel endotel vaskular manusia yang diinduksi sel tumor secara signifikan pada dosis 1 mg/ml selama 24 jam. <i>In vivo:</i> Menggunakan embrio ikan zebra diinkubasi dengan fukoidan dosis 0,1; 1 dan 2 mg/ml selama 48 jam hasil persentase gangguan perkembangan vaskular masing masing 20%, 50% dan 75%.
5	2020	<i>Fuoidan Derived from Fucus vesiculosus Inhibits the Development of Human Ovarian Cancer via the Disturbance of Calcium Homeostasis, Endoplasmic Reticulum Stress, and Angiogenesis</i>	Sel Kanker Ovarium	Jalur sinyal PI3K/MAPK	Mengatur proliferasi dan apoptosis serta aktivitas antiangiogenik	<i>In vitro</i> dan <i>In vivo</i>	<i>In vitro:</i> Ketika konsentrasi fukoidan meningkat (100-300 µg/mL), penghambatan pertumbuhan sel tumor juga meningkat. Fukoidan dengan dosis 200 dan 300 µg/mL, meningkatkan kematian sel sebesar 10,3% dan 11,2%. <i>In vivo:</i> pemberian fukoidan 300 µg/mL mengganggu perkembangan vaskular embrio ikan zebra.
6	2020	<i>Sea cucumber Cucumaria frondosa fuoidan inhibits osteosarcoma adhesion and migration by regulating cytoskeleton remodeling</i>	Sel Osteosarkoma	Jalur pensinyalan PI3K/Akt dan MAPK/ERK	Menghambat adhesi dan migrasi sel osteosarkoma	<i>In vitro</i>	<i>In vitro:</i> Persentase sel osteosarkoma yang melekat tanpa pengobatan mencapai 83,2% pada 4 jam. Persentase sel yang diberi perlakuan fukoidan dengan dosis 50 dan 100 µg/mL selama 4 jam masing-masing 59,0 dan 43,8%. Fukoidan menyebabkan penurunan jumlah sel yang bermigrasi secara signifikan dibanding dengan kelompok

kontrol. Kelompok kontrol kecepatan migrasi sel osteosarkoma mencapai 64,8 $\mu\text{m}/\text{jam}$. Kecepatan migrasi berkurang masing-masing menjadi 28,5 dan 18,1 $\mu\text{m}/\text{jam}$, pada konsentrasi fukoidan 50 dan 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

7	2021	<i>Anticancer Activity of Fucoidan via Apoptosis and Cell Cycle Arrest on Cholangiocarcinoma Cell</i>	Sel Cholangiocarcinoma	Jalur pensinyalan PI3K/Akt	Aktivitas apoptosis dan penghentian siklus sel pada fase G0/G1	<i>In vitro</i>	<i>In vitro:</i> Pemberian fukoidan dosis 100, 200 dan 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sel yang mengalami fase apoptosis awal dan akhir meningkat serta penurunan level ekspresi <i>cyclin</i> D1 dan CDK4 bergantung pada konsentrasi fukoidan.
8	2020	<i>Fucoidan Inhibition of Osteosarcoma Cells is Species and Molecular Weight Dependent</i>	Sel Osteosarcoma	Jalur pensinyalan PI3K/Akt dan MAPK	Penghambatan proliferasi dan invasi sel dan menginduksi apoptosis	<i>In vitro</i>	<i>In vitro:</i> Setelah 24 jam paparan menunjukkan setelah satu hari sel tidak dapat bertahan hidup pada dosis yang lebih tinggi dari 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Sel-sel terlihat membulat dan terpecah menjadi puing puing yang lebih kecil. Sel osteosarkoma dikultur hingga tiga hari dan sel ditanam dalam media yang dilengkapi dengan 0 hingga 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ fukoidan. Menunjukkan efek aktivitas terendah relatif pada dosis fukoidan 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$.
9	2020	<i>Degradation of Sargassum crassifolium Fucoidan by Ascorbic Acid and Hydrogen Peroxide, and In vitro Anti-Lung Cancer Analyses of the Degradation Products</i>	Sel kanker Paru	Jalur pensinyalan PI3K/Akt dan MAPK	Menginduksi apoptosis melalui aktivasi caspase-9 dan aktivasi kinase	<i>In vitro</i>	<i>In vitro:</i> Uji apoptosis dosis 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ selama 48 jam ada peningkatan pada fukoidan murni; $45,9\% \pm 1,1\%$ pada degradasi fukoidan oleh asam askorbat; $39,7\% \pm 1,2\%$ pada degradasi fukoidan oleh hidrogen peroksida dan $27,7\% \pm 0,8\%$ pada degradasi fukoidan oleh asam askorbat + hidrogen peroksida.
10	2021	<i>Low-Molecular-Weight</i>	Sel Kanker	Jalur	Menginduksi	<i>In vitro</i>	<i>In vitro:</i>

		<i>Fucoidan as Complementary Therapy of Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy in Colorectal Cancer</i>	Kolorektal	pensinyalan PI3K/Akt	apoptosis dan menurunkan viabilitas		Fukoidan dengan berat molekul rendah dan fluorourasil meningkatkan apoptosis akhir. Pengujian viabilitas sel kanker kolorektal lebih rendah pada 24 jam setelah pengobatan dengan fukoidan dengan berat molekul rendah dan fluorourasil dibandingkan dengan sel kontrol.
11	2022	<i>Cytotoxic capability and the associated proteomic profile of cell-free coelomic fluid extracts from the edible sea cucumber <i>Holothuria tubulosa</i> on HepG2 liver cancer cells</i>	Sel Kanker Hepar	Jalur pensinyalan PI3K/Akt dan MAPK/ERK	Mengatur proliferasi sel dan menginduksi apoptosis	<i>In vitro</i>	<i>In vitro:</i> Uji apoptosis dosis 16,6 µg/mL dan 20,75 µg/mL selama 24 dan 48 jam terdapat penurunan jumlah sel hidup. Pada 24 jam jumlah sel hidup berturut-turut 18,35 % dan 17,2 % . Pada 48 jam jumlah sel hidup berturut-turut 12,67 % dan 13,37 %. Pada uji Proliferasi terjadi penghambatan proliferasi sel dengan jumlah yang signifikan berdasarkan konsentrasi dan waktu pemberian dibandingkan dengan kelompok kontrol.
12	2018	<i>Effects of sulfated fucan from the sea cucumber <i>Stichopus japonicus</i> on natural killer cell activation and cytotoxicity</i>	Sel kanker serviks	Jalur pensinyalan MAPK/ERK	Merangsang aktivasi NK (<i>Natural Killer</i>) sel	<i>In vitro</i>	<i>In vitro:</i> Sel NK pada sel kanker diperlakukan dengan konsentrasi fukoidan yang berbeda (25-250 µg/mL) selama 24 jam. Aktivasi NK sel oleh fukoidan berkisar antara 87,5 sampai 97,0% menunjukkan hasil yang signifikan.
13	2018	<i>A novel sulfated fucan from Vietnamese sea cucumber <i>Stichopus variegatus</i>: Isolation, structure and anticancer activity in vitro</i>	Sel kanker payudara	Jalur pensinyalan PI3K/Akt	Menghambat proliferasi dan menekan migrasi sel	<i>In vitro</i>	<i>In vitro:</i> Uji proliferasi dilakukan dengan dosis fukoidan 100, 200, 400 µg/mL dan kelompok kontrol. Menunjukkan hasil penghambatan proliferasi sel dengan jumlah yang signifikan berdasarkan konsentrasi yang diberikan dibandingkan kelompok kontrol. Uji migrasi sel kanker payudara

						dilakukan dengan dosis fukoidan fukoidan 100, 200, 400 µg/mL dan kelompok kontrol selama 24 jam. Persentase penghambatan migrasi sel kanker berturut-turut 6, 14, dan 25%.	
14	2022	<i>Cancer Cell Inhibiting Sea Cucumber (Holothuria leucospilota) Protein as a Novel Anti-Cancer Drug</i>	Sel kanker hepar, paru dan pankreas	Jalur pensinyalan PI3K/AKT	Menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi	<i>In vitro</i>	<i>In vitro:</i> Uji viabilitas sel mendapatkan hasil fukoidan mengurangi viabilitas sel kanker hepar, paru dan pankreas bergantung pada konsentrasi dan waktu. Pada sel kanker hepar pada konsentrasi 0,005–10 µg/mL fukoidan menunjukkan sitotoksitas yang signifikan pada 24 jam pertama, namun pada 48 dan 72 jam sitotoksitas hanya pada konsentrasi tinggi 10 µg/mL. Pada sel kanker paru fukoidan tidak menunjukkan sitotoksitas yang signifikan terhadap sel hingga konsentrasi fukoidan mencapai 10 µg/mL. Pada sel kanker pankreas menunjukkan sitotoksitas yang signifikan bahkan pada konsentrasi yang lebih rendah (yaitu, 0,005–1 µg/mL) setelah 48 dan 72 jam. Uji apoptosis sel mendapat hasil pemberian fukoidan selama 48 jam secara signifikan menginduksi apoptosis sel kanker hepar, paru dan pankreas. Tingkat apoptosis dari semua garis sel kanker yang diselidiki adalah sekitar 40% ketika pemberian fukoidan dengan konsentrasi 17.175 µg/mL pada sel kanker hepar, 10.658 µg/mL pada sel kanker paru, dan 17.481 µg/mL pada sel kanker pankreas.
15	2021	<i>Sea Cucumber Intestinal Peptide Induces the</i>	Sel kanker payudara	Jalur pensinyalan	Menghambat proliferasi sel,	<i>In vitro</i> dan <i>In vivo</i>	<i>In vitro:</i> Uji apoptosis sel mendapat hasil

*Apoptosis of MCF-7 Cells by
Inhibiting PI3K/AKT
Pathway*

PI3K/AKT

menginduksi
apoptosis sel

inkubasi sel kanker payudara dengan konsentrasi fukoidan berbeda (27,8; 83,3; dan 250 µg/ml) selama 24 jam sebagian besar apoptosis meningkat jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

In vivo:

Uji penghambatan pertumbuhan sel tumor pada ikan zebra menunjukkan pemberian fukoidan jelas menurunkan intensitas fluoresensi dan menghambat pertumbuhan xenograft sel kanker payudara manusia pada ikan zebra bergantung pada konsentrasi (27,8; 83,3; dan 250 µg/ml) dan waktu (24, 48, dan 72 jam) plebeian fukoidan .

PEMBAHASAN

Seiring berjalannya waktu, berbagai tinjauan telah melaporkan tentang bioaktivitas fukoidan sebagai agen antikanker. Fukoidan sendiri berinteraksi dengan berbagai jalur seluler terkait kanker. Jalur yang dilaporkan paling penting adalah jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK. Mekanisme dari fukoidan sendiri dengan cara menghambat fosforilasi jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK yang menghasilkan apoptosis, menghambat proliferasi, aktivitas antiangiogenik, menurunkan viabilitas, menekan kapasitas migrasi dan invasif pada sel kanker¹⁰.

Penelitian yang dilakukan¹¹ mengenai pemberian fukoidan pada sel karsinoma hepatoseluler dapat meningkatkan apoptosis dan menghambat proliferasi sel melalui jalur pensinyalan MAPK/ERK dan PI3K/Akt mempunyai hasil yang signifikan. Peneliti melakukan penelitian dengan metode *in vitro* dan *in vivo*. Pada metode *in vitro* hasil penghambatan proliferasi sel karsinoma hepatoseluler, proliferasi sel dihambat hingga 39%, 65%, dan 76% pada konsentrasi fukoidan masing-masing 200 µg/mL, 300 µg/mL dan 400 µg/mL, selama 72 jam. Hasil metode *in vitro* apoptosis sel karsinoma hepatoseluler dengan dosis fukoidan 200 µg/mL, 300 µg/mL dan 400 µg/mL, selama 48 jam menunjukkan bahwa persentase sel apoptosis secara signifikan lebih besar pada kelompok yang diberikan fukoidan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada metode *in vivo* fukoidan menghambat pertumbuhan sel karsinoma hepatoseluler pada tikus yang telah mengalami pembentukan tumor. Pada tikus tersebut diberikan dosis harian fukoidan 25 mg/kg selama 3 minggu didapatkan tingkat nekrosis, proliferasi, berat dan volume

tumor yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Dalam penelitian yang dilakukan¹² diketahui bahwa fukoidan dapat menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis pada sel kanker ovarium pada jalur pensinyalan PI3K/Akt. Penelitian ini menggunakan metode *in vitro* dan *in vivo*. Pada metode *in vitro* dalam menguji penghambatan proliferasi sel kanker ovarium oleh fukoidan, dilakukan pemberian fukoidan dengan konsentrasi berjumlah 0-150 µg/mL digunakan untuk mengobati sel ovarium normal dan sel kanker ovarium dan diukur pada titik waktu yang berbeda yaitu 0-72 jam. Hasilnya menunjukkan fukoidan dapat dengan efektif menghambat proliferasi sel kanker ovarium bergantung pada konsentrasi dan waktu, akan tetapi fukoidan mempunyai sedikit efek pada sel epitel normal. Hasil metode *in vitro* dalam induksi apoptosis sel kanker ovarium dengan dosis fukoidan 25 µg/mL, 50 µg/mL dan 100 µg/mL, selama 48 jam menunjukkan bahwa persentase sel apoptosis secara signifikan lebih besar pada kelompok yang diberikan fukoidan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada metode *in vivo* hasil fukoidan pada tumor tikus yang diberikan dosis fukoidan 10 mg/kg selama tiga minggu didapatkan secara signifikan penurunan berat tumor dan memperlambat laju pertumbuhan, berat dan volume tumor.

Menurut penelitian¹³ fukoidan dapat menginduksi apoptosis sel kanker payudara dapat bergantung pada kaspase dan tidak bergantung pada kaspase melalui jalur PI3K/Akt. Penelitian ini menggunakan metode *in vitro* dan *in vivo*. Pada metode *in vitro* dilakukan pengujian fukoidan dapat menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis sel tumor, yang dimana hasilnya

proliferasi dari sel tumor dapat dihambat oleh fukoidan dengan dosis 6,25; 12,5; dan 25 µg/mL dibandingkan dengan sel kontrol yang tidak diberikan perlakuan. Pada sel tumor yang diberikan fukoidan dengan dosis 25 µg/mL selama 48 jam dan 72 jam, viabilitas sel dapat dihambat masing-masing sebesar 56,7% dan 60,0%. Tingkat apoptosis awal pada sel tumor yang diberikan fukoidan dengan dosis 6,25; 12,5; dan 25 µg/mL selama 48 jam masing-masing hasilnya adalah $27,16 \pm 4,66\%$, $39,26 \pm 6,28\%$ dan $61,79 \pm 5,93\%$. Pada metode *in vivo* dilakukan pada tikus pembawa kanker payudara yang diberikan perlakuan pemberian fukoidan dosis rendah (200mg/kg) dan dosis tinggi (400mg/kg) dan juga kelompok kontrol selama 16 minggu. Hasil dari perlakuan tersebut menunjukkan bobot tumor menurun secara signifikan setelah pemberian fukoidan dibandingkan dengan hewan kelompok kontrol, dan tingkat penghambatan tumor dari kelompok fukoidan dosis rendah dan kelompok fukoidan dosis tinggi masing-masing 34,5% dan 49,2%.

Penelitian¹⁴ melaporkan bahwa fukoidan dapat menekan kapasitas migrasi dan invasif pada sel kanker payudara melalui jalur penekanan MAPK dan PI3K/Akt serta aktivitas antiangiogenik yang diuji dengan metode *in vitro* dan *in vivo*. Pada pengujian fukoidan menekan kapasitas migrasi dan invasif pada sel kanker payudara menunjukkan hasil yang signifikan pada sel tumor yang diberi perlakuan fukoidan dengan dosis 2 mg/ml selama 48 jam. Hasilnya menunjukkan fukoidan menekan 68% migrasi dan 83% invasif pada sel tumor. Percobaan mengenai aktivitas antiangiogenik pada fukoidan secara *in vitro* menunjukkan hasil penghambatan pembedakan sel endotel vaskular manusia yang diinduksi sel tumor

secara signifikan pada dosis 1 mg/ml selama 24 jam. Bahkan dengan perlakuan pemberian konsentrasi fukoidan rendah sebesar 0,1 mg/ml pembedakan sel endotel vaskular manusia ditekan secara drastis yang menunjukkan aktivitas antiangiogenik yang kuat pada fukoidan. Pada percobaan mengenai aktivitas antiangiogenik pada fukoidan secara *in vivo* dengan menggunakan embrio ikan zebra diinkubasi dengan fukoidan dosis 0,1; 1; dan 2 mg/ml selama 48 jam menunjukkan hasil persentase gangguan perkembangan vaskular masing-masing 20%, 50%, dan 75%.

Dalam penelitian¹⁵ melaporkan bahwa fukoidan dapat mengatur proliferasi dan apoptosis kanker ovarium melalui jalur penekanan MAPK dan PI3K/Akt serta aktivitas antiangiogenik yang diuji dengan metode *in vitro* dan *in vivo*. Pada pengujian fukoidan mengatur proliferasi dan apoptosis kanker ovarium menunjukkan hasil yang signifikan. Ketika konsentrasi fukoidan meningkat (100-300 µg/mL), penghambatan pertumbuhan sel tumor juga meningkat. Pada fukoidan dengan dosis 200 dan 300 µg/mL, fukoidan secara bertahap meningkatkan kematian sel sebesar 10,3% dan 11,2%. Pada percobaan efek penghambatan fukoidan pada angiogenesis *in vivo* dan *in vitro* menggunakan ikan zebra untuk mempelajari sistem vaskular dan menggunakan metode komparasi kombinasi fukoidan dan obat antikanker konvensional (*cisplatin* dan *paclitaxel*) dengan pengobatan individual dalam garis sel kanker ovarium manusia. Pada metode *in vivo* pemberian fukoidan 300 µg/mL mengganggu perkembangan vaskular embrio ikan zebra. Pada metode *in vitro* kombinasi fukoidan dan obat antikanker konvensional memberikan penurunan

angiogenesis dibandingkan dengan pengobatan individual.

Penelitian yang dilakukan oleh ⁷ menyatakan bahwa fukoidan dapat menghambat adhesi dan migrasi osteosarkoma salah satunya melalui jalur pensinyalan PI3K/ Akt dan MAPK/ERK. fukoidan dapat menghambat adhesi sel osteosarkoma, terbukti dari hasil persentase sel osteosarkoma yang melekat tanpa pengobatan lebih tinggi daripada sel yang diberi perlakuan fukoidan. Persentase sel osteosarkoma yang melekat tanpa pengobatan mencapai 83,2% pada 4 jam. Persentase sel yang diberi perlakuan fukoidan dengan dosis 50 dan 100 µg/mL selama 4 jam masing-masing 59,0 dan 43,8%. Fukoidan menyebabkan penghambatan yang kuat pada migrasi sel osteosarkoma, menyebabkan penurunan jumlah sel yang bermigrasi secara signifikan dibanding dengan kelompok kontrol. Jarak dan kecepatan migrasi sel menurun signifikan pada pemberian fukoidan dibanding dengan kelompok kontrol. Pada kelompok kontrol kecepatan migrasi sel osteosarkoma mencapai 64,8 µm/jam. Kecepatan migrasi berkurang masing-masing menjadi 28,5 dan 18,1 µm/jam, pada konsentrasi fukoidan 50 dan 100 µg/ml.

Hasil penelitian ¹⁶ melaporkan bahwa fukoidan memiliki aktivitas apoptosis dan penghentian siklus sel pada fase G0/G1 kanker saluran empedu melalui jalur pensinyalan PI3K/Akt. Dalam pemberian fukoidan dengan dosis 100, 200 dan 300 µg/mL hasil persentase sel yang mengalami fase apoptosis awal dan akhir meningkat serta penurunan level ekspresi *cyclin* D1 dan CDK4 secara signifikan bergantung pada konsentrasi fukoidan. Penurunan level ekspresi *cyclin* D1 dan CDK4 dapat

menginduksi penghentian siklus sel pada fase G0/G1.

Penelitian yang dilakukan oleh ¹⁷ melaporkan bahwa fukoidan telah terbukti menghambat sel osteosarkoma dengan menginduksi apoptosis melalui mekanisme penghambatan proliferasi dan invasi sel dengan menargetkan protein siklus sel dan jalur PI3K/Akt dan MAPK. Pada uji pengaruh fukoidan terhadap pertumbuhan sel osteosarkoma setelah 24 jam paparan hasilnya menunjukkan bahwa hanya setelah satu hari sel tidak dapat bertahan hidup pada dosis yang lebih tinggi dari 100 µg/mL. Sel-sel terlihat membulat dan terpecah menjadi puing puing yang lebih kecil. Percobaan aktivitas metabolik dilakukan pada sel osteosarkoma yang dikultur hingga tiga hari dan sel ditanam dalam media yang dilengkapi dengan 0 hingga 100 µg/mL fukoidan. Hasilnya menunjukkan efek tergantung dosis pada fukoidan, dengan aktivitas terendah relatif pada dosis fukoidan 100 µg/mL.

Dalam penelitian yang dilakukan ¹⁸ diketahui bahwa fukoidan menginduksi apoptosis dalam sel kanker paru melalui aktivasi *caspase-9* dan aktivasi kinase yang diatur pensinyalan MAPK, serta penurunan ekspresi PI3K. Dalam penelitian ini, peneliti memanfaatkan fukoidan murni dan tiga fukoidan terdegradasi, yaitu degradasi fukoidan oleh asam askorbat, degradasi fukoidan oleh hidrogen peroksida dan degradasi fukoidan oleh asam askorbat + hidrogen peroksida. Pada uji apoptosis dengan dosis 200 µg/mL selama 48 jam ada peningkatan signifikan secara statistik dari kelompok kontrol 14,0% ± 0,3% menjadi 40,0% ± 0,1% pada fukoidan murni; 45,9% ± 1,1% pada degradasi fukoidan oleh asam askorbat; 39,7% ± 1,2% pada degradasi fukoidan oleh hidrogen peroksida dan

27,7% \pm 0,8% pada degradasi fukoidan oleh asam askorbat + hidrogen peroksida.

Hasil penelitian yang dilakukan ¹⁹ mengatakan bahwa, fukoidan dengan berat molekul rendah menunjukkan aktivitas biologis anti kanker yang lebih besar dibandingkan fukoidan dengan berat molekul tinggi. Pada fukoidan dengan berat molekul rendah dapat menginduksi apoptosis dan menurunkan viabilitas pada sel kanker kolorektal. Pada sel kanker kolorektal yang diberi perlakuan fukoidan dengan berat molekul rendah dan fluorourasil secara signifikan meningkatkan apoptosis akhir. Pada pengujian viabilitas pada sel kanker kolorektal hasilnya secara signifikan lebih rendah pada 24 jam setelah pengobatan dengan fukoidan dengan berat molekul rendah dan fluorourasil dibandingkan dengan sel kontrol.

Hasil penelitian (Luparello *et al.*, 2022) melaporkan bahwa fukoidana memiliki aktivitas apoptosis dan menekan proliferasi kanker hepar melalui jalur pensinyalan PI3K/Akt dan MAPK/ERK. Dalam pemberian fukoidan dosis 16,6 $\mu\text{g/mL}$ dan 20,75 $\mu\text{g/mL}$ selama 24 dan 48 jam. Hasil persentase jumlah sel hidup pada 24 jam berturut-turut 18,35 % dan 17,2 % . Hasil persentase jumlah sel hidup pada 48 jam berturut-turut 12,67 % dan 13,37 % . Hasil dari uji Proliferasi adalah terjadinya penghambatan proliferasi sel dengan jumlah yang signifikan berdasarkan konsentrasi dan waktu pemberian dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Penelitian yang dilakukan oleh ²⁰ melaporkan bahwa fukoidan telah terbukti Merangsang aktivasi sel NK (*Natural Killer*) pada sel kanker serviks melalui jalur pensinyalan MAPK/ERK. Pada uji sel NK

selama 24 jam dengan konsentrasi 25-250 $\mu\text{g/mL}$. Hasilnya menunjukkan bahwa terjadi aktivasi sel NK oleh fukoidan berkisar antara 87,5 sampai 97,0% .

Dalam penelitian yang dilakukan ²¹ diketahui bahwa fukoidan menghambat proliferasi dan menekan migrasi sel kanker payudara diatur pensinyalan PI3K/Akt. Dalam penelitian ini, peneliti melakukan uji proliferasi dengan dosis fukoidan 100, 200, dan 400 $\mu\text{g/mL}$ dan kelompok kontrol. Menunjukkan hasil penghambatan proliferasi sel dengan jumlah yang signifikan berdasarkan konsentrasi yang diberikan dibandingkan kelompok kontrol. Pada uji migrasi sel kanker payudara dilakukan dengan dosis fukoidan 100, 200, dan 400 $\mu\text{g/mL}$ dan kelompok kontrol selama 24 jam. Persentase penghambatan migrasi sel kanker berturut-turut 6, 14, dan 25%.

Penelitian ²² melaporkan bahwa fukoidan dapat Menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi pada sel kanker hepar, paru dan pankreas melalui jalur penekanan PI3K/Akt yang diuji dengan metode *in vitro*. Pada uji viabilitas sel mendapatkan hasil fukoidan mengurangi viabilitas sel kanker hepar, paru dan pankreas bergantung pada konsentrasi dan waktu. Pada sel kanker hepar pada konsentrasi 0,005–10 $\mu\text{g/mL}$ fukoidan menunjukkan sitotoksitas yang signifikan pada 24 jam pertama, namun pada 48 dan 72 jam sitotoksitas hanya pada konsentrasi tinggi 10 $\mu\text{g/mL}$. Pada sel kanker paru fukoidan tidak menunjukkan sitotoksitas yang signifikan terhadap sel hingga konsentrasi fukoidan mencapai 10 $\mu\text{g/mL}$. Pada sel kanker pankreas menunjukkan sitotoksitas yang signifikan bahkan pada konsentrasi yang lebih rendah (yaitu, 0,005–1 $\mu\text{g/mL}$) setelah 48 dan 72

jam. Pada percobaan mengenai apoptosis sel mendapat hasil pemberian fukoidan selama 48 jam secara signifikan menginduksi apoptosis sel kanker hepar, paru dan pankreas. Tingkat apoptosis dari semua garis sel kanker yang diselidiki adalah sekitar 40% ketika pemberian fukoidan dengan konsentrasi 17.175 µg/mL pada sel kanker hepar, 10.658 µg/mL pada sel kanker paru, dan 17.481 µg/mL pada sel kanker pankreas.

Dalam penelitian²³ melaporkan bahwa fukoidan dapat mengatur proliferasi dan apoptosis kanker payudara melalui jalur penekanan PI3K/Akt yang diuji dengan metode *in vitro* dan *in vivo*. Pada pengujian apoptosis kanker payudara menunjukkan hasil yang signifikan dibandingkan dengan mereka yang berada di kelompok kontrol.. Pada fukoidan dengan dosis 27,8; 83,3; dan 250 µg/ml selama 24 jam, fukoidan secara

bertahap meningkatkan kematian sel kanker payudara. Pada percobaan penghambatan pertumbuhan sel tumor secara *in vivo* menggunakan ikan zebra. Hasil pada percobaan ini menunjukkan pemberian fukoidan jelas menurunkan intensitas fluoresensi dan menghambat pertumbuhan xenograft sel kanker payudara manusia pada ikan zebra bergantung pada konsentrasi (27,8; 83,3; dan 250 µg/ml) dan waktu (24, 48, dan 72 jam) pemberian fukoidan.

KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan dan temuan studi dari banyak jurnal, dapat disimpulkan. Fukoidan pada teripang (*Holothuroidea*) berpotensi sebagai agen anti kanker dan mekanisme utama menghambat jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Apa itu Kanker ? [Internet]. 05 Februari. 2019 [cited 2022 May 23]. p. 1–1. Available from: <http://p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/penyakit-kanker-dan-kelainan-darah/apa-itu-kanker>
2. WHO. Cancer [Internet]. 2022 [cited 2022 May 23]. p. 1. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Puspitaningtyas H, Espresso A, Hutajulu SH, Fuad A, Allsop MJ. Mapping and Visualization of Cancer Research in Indonesia: A Scientometric Analysis. *Cancer Control*. 2021;28.
4. NHS. Chemotherapy [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 20]. p. 1–3. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/chemotherapy/>
5. Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol*. 2019 Feb 1;54(2):407–19.
6. Zraik IM, Heß-Busch Y. Management of chemotherapy side effects and their long-term sequelae. Vol. 60, *Urologe*. Springer Medizin; 2021. p. 862–71.
7. Zhang M, Chen L, Liu Y, Chen M, Zhang S, Kong D. Sea cucumber *Cucumaria frondosa* fucoidan inhibits osteosarcoma adhesion and migration by regulating cytoskeleton remodeling. *Oncol Rep*. 2020 Aug;44(2):469–76.
8. Zellatifanny CM, Mudjiyanto B. TIPE PENELITIAN DESKRIPSI DALAM ILMU KOMUNIKASI. *Diakom J Media dan Komun*. 2018 Dec 28;1(2):83–90.
9. Marzali A. Menulis Kajian Literatur. *ETNOSIA J Etnogr Indones*. 2017 Apr 4;1(2):27.
10. van Weelden G, Bobiński M, Okła K, van Weelden WJ, Romano A, Pijnenborg JMA. Fucoidan Structure and Activity in Relation to Anti-Cancer Mechanisms. *Mar Drugs*. 2019 Jan;17(1).
11. Duan Y, Li J, Jing X, Ding X, Yu Y, Zhao Q. Fucoidan Induces Apoptosis and Inhibits Proliferation of Hepatocellular Carcinoma via the p38 MAPK/ERK and PI3K/Akt Signal Pathways. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 13];12:1713–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32210612/>
12. Liu S, Yang J, Peng X, Li J, Zhu C. The Natural Product Fucoidan Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis of

- Human Ovarian Cancer Cells: Focus on the PI3K/Akt Signaling Pathway. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2020 [cited 2022 Dec 14];12:6195–207. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32884336/>
13. Xue M, Ji X, Xue C, Liang H, Ge Y, He X, et al. Caspase-dependent and caspase-independent induction of apoptosis in breast cancer by fucoidan via the PI3K/AKT/GSK3 β pathway in vivo and in vitro. *Biomed Pharmacother*. 2017 Oct;94:898–908.
 14. Hsu WJ, Lin MH, Kuo TC, Chou CM, Mi FL, Cheng CH, et al. Fucoidan from *Laminaria japonica* exerts antitumor effects on angiogenesis and micrometastasis in triple-negative breast cancer cells. *Int J Biol Macromol*. 2020 Apr;149:600–8.
 15. Bae H, Lee JY, Yang C, Song G, Lim W. Fucoidan Derived from *Fucus vesiculosus* Inhibits the Development of Human Ovarian Cancer via the Disturbance of Calcium Homeostasis, Endoplasmic Reticulum Stress, and Angiogenesis. *Mar Drugs*. 2020 Jan;18(1).
 16. Chantree P, Na-Bangchang K, Martviset P. Anticancer Activity of Fucoidan via Apoptosis and Cell Cycle Arrest on Cholangiocarcinoma Cell. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021 Jan;22(1):209–17.
 17. Gupta D, Silva M, Radziun K, Martinez DC, Hill CJ, Marshall J, et al. Fucoidan inhibition of osteosarcoma cells is species and molecular weight dependent. *Mar Drugs*. 2020 Feb;18(2).
 18. Wu TC, Hong YH, Tsai YH, Hsieh SL, Huang RH, Kuo CH, et al. Degradation of *Sargassum crassifolium* Fucoidan by Ascorbic Acid and Hydrogen Peroxide, and Compositional, Structural, and In Vitro Anti-Lung Cancer Analyses of the Degradation Products. *Mar Drugs*. 2020 Jun;18(6).
 19. Huang CW, Chen YC, Yin TC, Chen PJ, Chang TK, Su WC, et al. Low-Molecular-Weight Fucoidan as Complementary Therapy of Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul;22(15).
 20. Surayot U, Lee SM, You SG. Effects of sulfated fucan from the sea cucumber *Stichopus japonicus* on natural killer cell activation and cytotoxicity. *Int J Biol Macromol*. 2018 Mar;108:177–84.
 21. Thinh PD, Ly BM, Usoltseva R V., Shevchenko NM, Rasin AB, Anastyuk SD, et al. A novel sulfated fucan from Vietnamese sea cucumber *Stichopus variegatus*: Isolation, structure and anticancer activity in vitro. *Int J Biol Macromol*. 2018 Oct;117:1101–9.
 22. Ru R, Guo Y, Mao J, Yu Z, Huang W, Cao X, et al. Cancer Cell Inhibiting Sea Cucumber (*Holothuria leucospilota*) Protein as a Novel Anti-Cancer Drug. *Nutrients*. 2022 Feb;14(4).
 23. Wei W, Fan XM, Jia SH, Zhang XP, Zhang Z, Zhang XJ, et al. Sea Cucumber Intestinal Peptide Induces the Apoptosis of MCF-7 Cells by Inhibiting PI3K/AKT Pathway. *Front Nutr*. 2021;8:763692.