

## MEKANISME MOLEKULER DAN BIOAKTIVITAS TERIPANG DALAM PROSES PENYEMBUHAN LUKA: A PRISMA-BASED SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

Sella Dwi Ananta<sup>1</sup>, Septiana Indratmoko<sup>2\*</sup>, Tatang Tajudin<sup>3</sup>

<sup>1-2</sup>Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, Sains dan Teknologi, Universitas Al-Irsyad Cilacap

<sup>3</sup>Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Fakultas Farmasi, Sains dan Teknologi, Universitas Al-Irsyad Cilacap

Email: [Indratmoko86@gmail.com](mailto:Indratmoko86@gmail.com)

### ABSTRAK

Latar Belakang: Penyembuhan luka merupakan proses biologis kompleks yang melibatkan regulasi inflamasi, stres oksidatif, proliferasi sel, angiogenesis, dan remodeling matriks ekstraseluler. Gangguan pada salah satu tahapan tersebut dapat menyebabkan luka kronis yang sulit sembuh. Terapi konvensional masih memiliki keterbatasan karena umumnya bersifat single-target dan kurang mampu memodulasi kompleksitas biologis penyembuhan luka. Oleh karena itu, diperlukan agen terapeutik alternatif dengan mekanisme multitarget. Teripang (*Holothuroidea*) dilaporkan mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi mendukung penyembuhan luka, namun bukti mekanistik yang tersedia masih terfragmentasi. Tujuan: Kajian ini bertujuan untuk mengidentifikasi mekanisme molekuler yang dimodulasi oleh senyawa bioaktif teripang dalam penyembuhan luka, mengkarakterisasi senyawa bioaktif utama beserta kontribusinya terhadap proses biologis penyembuhan luka, serta mengevaluasi konsistensi dan keterbatasan bukti ilmiah yang tersedia. Metode: Penelitian ini menggunakan pendekatan *systematic literature review* (SLR) berdasarkan pedoman PRISMA. Pencarian literatur dilakukan pada basis data Scopus menggunakan kata kunci “sea cucumber” AND “wound healing” OR “skin repair” OR “skin regeneration” untuk artikel yang diterbitkan pada rentang tahun 2016–2025. Dari 101 artikel yang teridentifikasi, dilakukan proses seleksi bertahap hingga diperoleh 14 artikel penelitian asli yang memenuhi kriteria inklusi untuk sintesis kualitatif. Hasil dan Pembahasan: Sintesis terhadap 14 artikel menunjukkan bahwa senyawa bioaktif utama teripang meliputi saponin triterpen, polisakarida tersulfatasi, peptida bioaktif, kolagen, dan senyawa fenolik. Senyawa-senyawa tersebut memodulasi sedikitnya lima jalur biologis utama, yaitu regulasi inflamasi dan stres oksidatif, proliferasi dan re-epitelisasi sel, angiogenesis, serta remodeling matriks ekstraseluler, dengan keterlibatan jalur PI3K/Akt, MAPK/ERK, TGF- $\beta$ , VEGF, dan sinyal Wnt. Mayoritas bukti berasal dari studi *in vitro* dan *in vivo*, dengan hanya satu studi klinis yang dilaporkan. Simpulan: Kajian ini menegaskan bahwa teripang merupakan sumber bioaktif laut yang berpotensi sebagai agen terapi penyembuhan luka berbasis mekanisme multitarget. Namun, keterbatasan bukti klinis serta heterogenitas spesies dan metode penelitian menunjukkan perlunya studi lanjutan yang lebih terstandarisasi dan bersifat translasi.

**Kata Kunci:** Angiogenesis; jalur PI3K/Akt; jalur Wnt/ $\beta$ -katenin; sinyal TGF- $\beta$ ; teripang

### ABSTRACT

*Background: Wound healing is a complex biological process involving inflammation regulation, oxidative stress control, cell proliferation, angiogenesis, and extracellular matrix remodeling. Disruption of any of these stages may lead to chronic wounds that are difficult to heal. Conventional*

wound therapies remain limited because they are generally single-target and insufficient to address the multifactorial nature of tissue repair. Therefore, alternative therapeutic agents with multitarget mechanisms are required. Sea cucumbers (*Holothuroidea*) have been reported to contain various bioactive compounds with potential wound-healing properties; however, mechanistic evidence remains fragmented. **Objective:** This study aims to identify molecular mechanisms modulated by sea cucumber bioactive compounds in wound healing, to characterize the major bioactive compounds involved, and to evaluate the consistency and limitations of the available evidence. **Methods:** A systematic literature review (SLR) was conducted following PRISMA guidelines. Literature searches were performed in the Scopus database using the keywords “sea cucumber” AND “wound healing” OR “skin repair” OR “skin regeneration” for articles published between 2016 and 2025. From 101 identified records, a stepwise screening process resulted in 14 original research articles included in the qualitative synthesis. **Results:** The synthesis of 14 studies showed that major sea cucumber bioactive compounds include triterpene saponins, sulfated polysaccharides, bioactive peptides, collagen, and phenolic compounds. These compounds modulate at least five key biological processes in wound healing, namely inflammation and oxidative stress regulation, cell proliferation and re-epithelialization, angiogenesis, and extracellular matrix remodeling. Key molecular pathways involved include PI3K/Akt, MAPK/ERK, TGF- $\beta$ , VEGF, and Wnt signaling. Most evidence was derived from *in vitro* and *in vivo* studies, with only one clinical study reported. **Conclusion:** Sea cucumbers represent a promising marine-derived source of multitarget bioactive compounds for wound healing. However, limited clinical evidence and high methodological heterogeneity indicate the need for more standardized and translational studies.

**Keywords:** Angiogenesis; PI3K/Akt signaling; sea cucumber; TGF- $\beta$  signaling; Wnt/ $\beta$ -catenin pathway

## LATAR BELAKANG

Penyembuhan luka merupakan proses biologis terkoordinasi yang melibatkan regulasi inflamasi, proliferasi seluler, angiogenesis, dan remodeling matriks ekstraseluler. Gangguan pada salah satu fase tersebut dapat menghambat regenerasi jaringan dan berujung pada terbentuknya luka kronis. Di Indonesia, prevalensi cedera dilaporkan mencapai 8,2%, dengan dominasi luka lecet atau memar, luka sayat, dan luka robek. Secara global, beban luka kronis terus meningkat, dengan lebih dari 10,5 juta kasus tercatat pada penerima Medicare dan estimasi biaya perawatan mencapai USD 22,5 miliar per tahun, yang menegaskan bahwa luka kronis merupakan masalah kesehatan masyarakat dengan dampak klinis dan ekonomi yang signifikan (Sen, 2025).

Secara patofisiologis, luka kronis umumnya muncul akibat disrupsi respon inflamasi, akumulasi *reactive oxygen species* (ROS), serta gangguan perfusi jaringan yang menghambat transisi antar fase penyembuhan luka. Kondisi tersebut menyebabkan kegagalan resolusi inflamasi, penurunan migrasi dan proliferasi sel, serta gangguan pembentukan jaringan baru (Eming *et al.*, 2007; Guo & DiPietro, 2010; Rodrigues *et al.*, 2019). Terapi konvensional untuk luka kronis masih memiliki keterbatasan, terutama terkait rendahnya stabilitas dan bioavailabilitas agen aktif, serta ketidakmampuannya menargetkan kompleksitas biologis penyembuhan luka yang bersifat multifaktorial. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan terapeutik baru yang bersifat multitarget dan mampu memodulasi berbagai jalur biologis secara simultan (Falanga, 2005; Han & Ceilley, 2017; Reinke & Sorg, 2012).

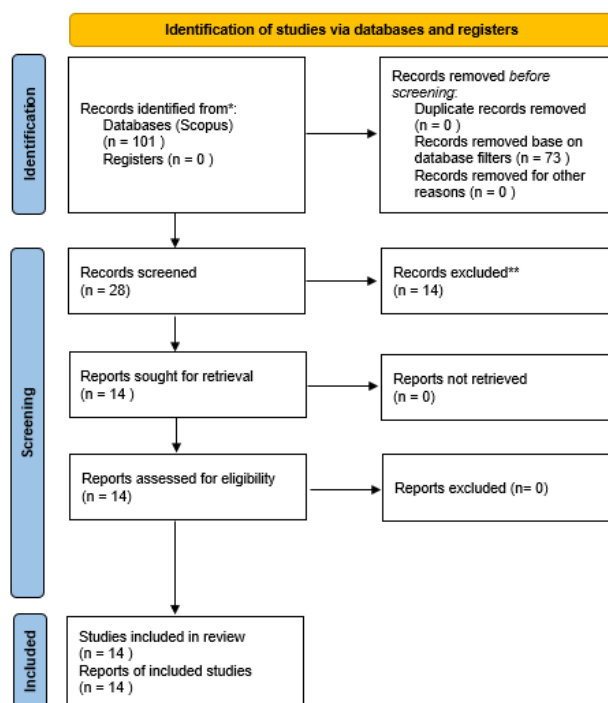
Dalam konteks tersebut, teripang (kelas *Holothuroidea*) menjadi salah satu sumber bioaktif laut yang potensial untuk dikembangkan sebagai agen terapeutik penyembuhan luka. Indonesia merupakan salah satu pusat keanekaragaman teripang dunia dengan lebih dari 400 spesies, di mana sekitar 56 spesies diperdagangkan secara luas, terutama dari genus *Actinopyga*, *Bohadschia*, *Holothuria*, *Stichopus*, dan *Thelenota*. Keanekaragaman ini berkontribusi pada variasi struktur dan komposisi senyawa bioaktif, termasuk saponin triterpen, kolagen, polisakarida tersulfatasi, glikosida, dan peptida bioaktif, yang telah dilaporkan memiliki sifat antiinflamasi, antioksidan, dan regeneratif (Bordbar *et al.*, 2011; Pangestuti & Arifin, 2018; Setyastuti *et al.*, 2019).

Sejumlah studi eksperimental menunjukkan bahwa senyawa bioaktif teripang mampu menekan aktivasi jalur proinflamasi seperti NF- $\kappa$ B, menurunkan kadar ROS, meningkatkan proliferasi fibroblas dan keratinosit, serta mengaktifkan jalur molekuler kunci seperti PI3K/Akt, MAPK/ERK, dan Wnt/ $\beta$ -catenin yang berperan penting dalam regenerasi jaringan (Bordbar *et al.*, 2011; Pangestuti & Arifin, 2018). Meskipun demikian, bukti ilmiah yang tersedia masih bersifat terfragmentasi akibat perbedaan spesies teripang, metode ekstraksi, jenis senyawa yang dianalisis, serta heterogenitas model penelitian yang digunakan. Kondisi ini menyebabkan mekanisme molekuler terintegrasi yang bekerja sepanjang seluruh fase penyembuhan luka belum menggambarkan secara komprehensif.

Berdasarkan kesenjangan tersebut, kajian *systematic literature review* ini disusun untuk menjawab tiga pertanyaan penelitian utama, yaitu: (1) mengidentifikasi mekanisme molekuler yang dimodulasi oleh senyawa bioaktif teripang, mencakup jalur antiinflamasi, antioksidan, proliferasi, angiogenik, dan remodeling matriks; (2) mengkarakterisasi senyawa bioaktif kunci dari berbagai spesies teripang beserta kontribusinya terhadap proses biologis penyembuhan luka; serta (3) mengevaluasi konsistensi dan keterbatasan bukti ilmiah dari studi *in vitro*, *in vivo*, dan klinis guna menilai potensi teripang sebagai agen terapi regeneratif multitarget yang berbasis evidensi.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan *Systematic Literature Review* (SLR) untuk mensintesis bukti ilmiah terkait mekanisme molekuler dan bioaktivitas senyawa teripang (*sea cucumber*) dalam proses penyembuhan luka. Seluruh tahapan penelusuran, seleksi, dan inklusi artikel dilakukan secara sistematis dengan mengacu pada pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) guna menjamin transparansi, konsistensi, dan keterulangan metodologis. Alur seleksi artikel dari tahap identifikasi hingga inklusi akhir disajikan pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram alur seleksi artikel berdasarkan pedoman PRISMA 2020

Pencarian literatur dilakukan pada satu basis data utama, yaitu Scopus, dengan pertimbangan kualitas indeksasi dan relevansi jurnal di bidang biomedis serta ilmu kelautan. Strategi pencarian dirancang menggunakan kombinasi kata kunci terstandarisasi, yaitu “*sea cucumber*” AND “*wound healing*” OR “*skin repair*” OR “*skin regeneration*”, dan dibatasi pada artikel yang diterbitkan dalam rentang tahun 2016–2025. Berdasarkan strategi tersebut, diperoleh sebanyak 101 rekaman artikel. Selanjutnya, dilakukan penyaringan awal menggunakan filter basis data yang mencakup tahun publikasi, jenis dokumen (*original research article*), bahasa (Bahasa Inggris), serta ketersediaan *open access*, sehingga 73 artikel dieliminasi sebelum tahap penyaringan, dan tersisa 28 artikel untuk proses *screening* judul dan abstrak.

Pada tahap *screening*, artikel yang tidak relevan dengan fokus kajian, termasuk studi yang tidak membahas teripang sebagai objek utama atau tidak berkaitan dengan proses penyembuhan luka, dieliminasi, sehingga 14 artikel dikecualikan. Sebanyak 14 artikel yang tersisa kemudian dinyatakan layak untuk dilakukan penelusuran teks penuh (*reports sought for retrieval*), dan seluruh artikel tersebut berhasil diakses tanpa kendala. Artikel-artikel ini selanjutnya menjalani evaluasi kelayakan (*full-text assessment*) berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, dan tidak terdapat artikel yang dieliminasi pada tahap ini. Dengan demikian, 14 artikel memenuhi seluruh kriteria inklusi dan dimasukkan ke dalam sintesis kualitatif akhir (*studies included in review*), sebagaimana ditunjukkan pada alur PRISMA di Gambar 1.

Artikel yang diinklusi dalam kajian ini merupakan penelitian asli yang secara eksplisit membahas teripang atau senyawa bioaktif yang diisolasi darinya, serta mengevaluasi satu atau lebih tahapan kunci penyembuhan luka, seperti regulasi inflamasi, aktivitas antioksidan, proliferasi sel, angiogenesis, dan remodeling matriks ekstraseluler, baik melalui model *in vitro*, *in vivo*, maupun bukti klinis yang relevan. Sebaliknya, artikel dikecualikan apabila tidak menjadikan teripang sebagai fokus utama penelitian, berfokus pada luaran biologis di luar konteks penyembuhan luka seperti aktivitas antikanker, atau tidak membahas mekanisme biologis maupun molekuler yang berkaitan dengan regenerasi jaringan.

Ekstraksi data dilakukan secara sistematis terhadap seluruh artikel terpilih dengan mencatat karakteristik utama studi, meliputi spesies teripang yang digunakan, jenis senyawa bioaktif yang diteliti, model penelitian, bioaktivitas utama yang dilaporkan, serta jalur dan target molekuler yang terlibat dalam proses penyembuhan luka. Data yang diperoleh kemudian disintesis secara kualitatif dengan mengelompokkan temuan berdasarkan fase penyembuhan luka dan mekanisme molekuler yang dimodulasi, sehingga memungkinkan integrasi bukti lintas studi dalam satu kerangka konseptual yang koheren. Pendekatan ini menegaskan keunggulan kajian dalam menyoroti hubungan antara jenis senyawa bioaktif teripang dan mekanisme molekuler spesifik yang mendasari potensinya sebagai agen terapi regeneratif multitarget.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik studi yang diinklusi dalam kajian ini dirangkum pada Tabel 1, yang mencakup 14 artikel penelitian asli yang memenuhi seluruh kriteria inklusi dan relevan dengan topik mekanisme molekuler serta bioaktivitas teripang dalam proses penyembuhan luka. Studi-studi tersebut merepresentasikan berbagai spesies teripang, terutama dari genus *Apostichopus*, *Stichopus*, *Holothuria*, dan *Isostichopus*, dengan pendekatan penelitian yang beragam, meliputi model *in vitro*, *in vivo*, serta studi klinis.

**Tabel 1. Karakteristik studi yang diinklusi dalam systematic literature review mengenai mekanisme molekuler dan bioaktivitas teripang dalam proses penyembuhan luka**

Penulis (Tahun)	Spesies Teripang	Senyawa Utama	Model Studi	Temuan Kunci & Mekanisme
Bahrami <i>et al.</i> (2018)	Holothuria sp.	Saponin	In vitro	Antimikroba & stabilitas membran
Li <i>et al.</i> (2018)	Apostichopus japonicus	Ekstrak bioaktif	In vivo (diabetic wound)	↓NF-κB, ↓ROS, ↑VEGF, percepatan penutupan luka
Wahyuningtyas <i>et al.</i> (2019)	Stichopus sp.	Kolagen	In vivo	Stimulasi regenerasi jaringan
Wahono <i>et al.</i> (2020)	Stichopus sp.	Kolagen	Klinis	↑PDGF, perbaikan luka
Pranweerapaiboon <i>et al.</i> (2021)	Holothuria sp.	Ekstrak bioaktif	In vitro	Regulasi ROS–MAPK
Sunmugam <i>et al.</i> (2021)	Stichopus hermanii	Peptida & kolagen	In vivo (excision wound)	Re-epitelisasi & proliferasi fibroblas
Abdel-Ghaffar <i>et al.</i> (2022)	Holothuria arenicola	Asam lemak	In vivo	Inhibisi GSK3β, aktivasi Wnt
Pilus <i>et al.</i> (2022)	Stichopus sp.	Peptida EGF-like	In vitro	Aktivasi EGFR/PI3K/MAPK

Safira <i>et al.</i> (2022)	Stichopus sp.	Kolagen tipe I	In vitro	Scaffold ECM & proliferasi sel
Taurina & Andrie (2022)	Holothuria sp.	Saponin & fenolik	In vitro	Aktivitas antioksidan & antiinflamasi
Auger <i>et al.</i> (2023)	Holothuria glaberrima	Gen Wnt	In vivo	Wnt/ $\beta$ -catenin & Wnt/PCP
Mazumder <i>et al.</i> (2024)	A. japonicus	Peptida <3 kDa	In vitro (fibroblast)	Proteksi DNA, $\downarrow$ mTOR, $\uparrow$ migrasi sel
Olivera-Castillo <i>et al.</i> (2025)	Isostichopus badionotus	Peptida 1–3 kDa	In vitro (HaCaT)	$\uparrow$ TGF- $\beta$ 1, IL-6, percepatan wound closure
Xiao <i>et al.</i> (2025)	A. japonicus	Protein regeneratif	In vivo (intestinal injury)	Apoptosis–iPLA2–WNT–EGFL7

Sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 1, senyawa bioaktif yang diteliti meliputi peptida bioaktif, kolagen, saponin, polisakarida tersulfatasi, serta komponen lipid, yang masing-masing dikaitkan dengan aktivitas biologis spesifik dalam penyembuhan luka. Model penelitian yang digunakan bervariasi dari uji migrasi dan proliferasi sel, model luka eksisi dan luka diabetes, hingga evaluasi klinis, yang secara kolektif memungkinkan pemetaan mekanisme molekuler lintas fase penyembuhan luka. Secara keseluruhan, ringkasan studi pada Tabel 1 menunjukkan bahwa bioaktivitas teripang tidak hanya terbatas pada percepatan penutupan luka secara makroskopis, tetapi juga melibatkan modulasi jalur molekuler kunci yang berperan dalam regulasi inflamasi, stres oksidatif, proliferasi sel, angiogenesis, dan remodeling matriks ekstraseluler.

### Senyawa Bioaktif Teripang & Bioaktivitas Utama dalam Penyembuhan Luka

Teripang (Holothuroidea) merupakan sumber biota laut yang kaya akan senyawa bioaktif dengan aktivitas biologis yang relevan terhadap proses penyembuhan luka. Berbagai studi melaporkan bahwa senyawa utama yang paling konsisten diidentifikasi meliputi saponin triterpen, polisakarida tersulfatasi, peptida bioaktif, kolagen, serta senyawa fenolik. Kelompok senyawa tersebut menunjukkan spektrum bioaktivitas yang luas, terutama aktivitas antiinflamasi, antioksidan, imunomodulator, serta kemampuan mendukung regenerasi jaringan, sehingga berpotensi berkontribusi terhadap berbagai tahapan biologis penyembuhan luka seperti yang disajikan pada Tabel 2.

**Tabel 2. Senyawa bioaktif teripang dan bioaktivitas utama yang berkaitan dengan proses penyembuhan luka**

Senyawa Bioaktif	Bioaktivitas Utama
Saponin triterpen	Antiinflamasi, antioksidan
Polisakarida sulfat	Imunomodulator, antioksidan
Peptida bioaktif	Regeneratif sel, antioksidan
Kolagen	Regeneratif jaringan
Senyawa fenolik dan flavonoid	Antioksidan, antimikroba

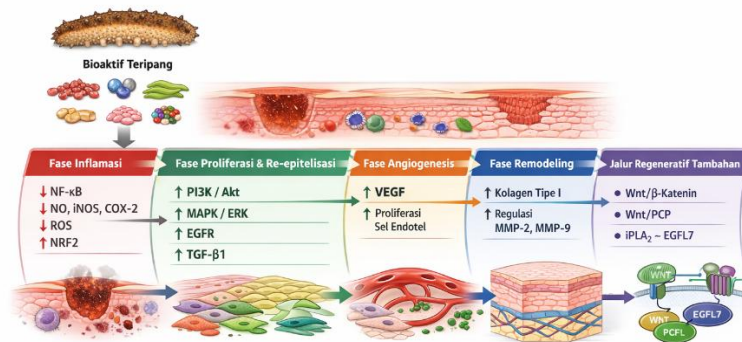
Saponin triterpen merupakan salah satu kelompok senyawa yang paling banyak diteliti dalam konteks penyembuhan luka. Menurut Bahrami *et al.* (2018) Bahrami *et al.* (2018), saponin teripang menunjukkan kemampuan menekan respons inflamasi serta melindungi jaringan dari kerusakan akibat stres oksidatif. Aktivitas biologis ini berperan penting dalam menjaga stabilitas mikroenvironment luka, terutama pada fase awal penyembuhan, sehingga mencegah inflamasi berlebihan yang dapat menghambat proses regenerasi jaringan (Taurina & Andrie, 2022).

Peptida bioaktif dan kolagen teripang berkontribusi secara dominan terhadap aspek regeneratif penyembuhan luka. Wahyuningtyas *et al.* (2019) melaporkan bahwa kolagen teripang berfungsi sebagai komponen struktural yang mendukung pembentukan matriks awal pada jaringan luka. Sementara itu, peptida bioaktif dengan berat molekul rendah menunjukkan bioavailabilitas yang baik dan konsistensi aktivitas biologis dalam mendukung proliferasi fibroblas serta migrasi keratinosit, yang merupakan proses kunci dalam penutupan luka (Mazumder *et al.*, 2024). Efektivitas peptida tersebut juga dikaitkan dengan percepatan pemulihan integritas jaringan kulit (Olivera-Castillo *et al.*, 2025).

Selain kelompok senyawa utama tersebut, beberapa penelitian melaporkan keberadaan senyawa fenolik dan flavonoid dalam ekstrak teripang yang berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan dan antimikroba. Kehadiran senyawa ini dilaporkan mampu menurunkan risiko infeksi sekunder pada luka serta mendukung proses penyembuhan secara lebih optimal (Alpayet *et al.*, 2023). Studi formulasi topikal juga menunjukkan bahwa ekstrak teripang yang mengandung senyawa fenolik mampu meningkatkan penutupan luka dan memperbaiki parameter inflamasi dibandingkan kontrol (Lestari *et al.*, 2014). Secara keseluruhan, temuan-temuan tersebut menunjukkan bahwa bioaktivitas teripang dalam penyembuhan luka tidak bergantung pada satu senyawa tunggal, melainkan merupakan hasil interaksi komplementer berbagai komponen bioaktif. Interaksi ini selanjutnya dimediasi melalui mekanisme molekuler spesifik yang bekerja secara terkoordinasi pada tingkat seluler dan jaringan.

### Mekanisme Molekuler Penyembuhan Luka yang Dimodulasi oleh Bioaktif Teripang

Penyembuhan luka merupakan proses biologis kompleks yang berlangsung melalui beberapa fase yang saling tumpang tindih, meliputi fase inflamasi, proliferasi dan re-epitelisasi, angiogenesis, serta remodeling matriks ekstraseluler. Setiap fase dikendalikan oleh jalur molekuler spesifik yang berperan dalam koordinasi respons seluler dan regenerasi jaringan. Sintesis literatur pada kajian ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif teripang memodulasi berbagai jalur molekuler kunci pada setiap fase penyembuhan luka, terlihat pada gambar 2.



**Gambar 2. Mekanisme Penyembuhan Luka**

Secara keseluruhan, senyawa bioaktif teripang memodulasi berbagai jalur molekuler yang bekerja secara terkoordinasi sepanjang seluruh fase penyembuhan luka. Integrasi regulasi inflamasi dan stres oksidatif, stimulasi proliferasi dan re-epitelisasi, dukungan angiogenesis, serta remodeling matriks ekstraseluler menunjukkan bahwa bioaktif teripang berperan dalam mekanisme penyembuhan luka yang bersifat multitarget. Hubungan antara fase penyembuhan luka, senyawa bioaktif, dan jalur molekuler utama dirangkum secara konseptual pada gambar 2.

#### 1. Fase Inflamasi dan Pengendalian Stres Oksidatif

Fase inflamasi berperan dalam eliminasi patogen dan jaringan nekrotik melalui aktivasi sel imun dan pelepasan mediator inflamasi. Namun, inflamasi yang berkepanjangan dapat

menghambat transisi menuju fase regeneratif dan berkontribusi terhadap pembentukan luka kronis (Guo & DiPietro, 2010). Saponin dan holothurin yang terkandung dalam teripang dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi melalui penghambatan mediator proinflamasi seperti nitric oxide (NO), inducible nitric oxide synthase (iNOS), dan cyclooxygenase-2 (COX-2), sehingga mempercepat resolusi inflamasi (Bahrami *et al.*, 2018; Kustiariyah, 2007; Taurina & Andrie, 2022). Selain itu, bioaktif teripang juga menunjukkan aktivitas antibakteri dan antifungi yang berperan dalam mencegah infeksi sekunder pada luka, suatu faktor penting dalam fase inflamasi awal (Fredalina *et al.*, 1999; Kustiariyah, 2007).

Pengendalian stres oksidatif juga menjadi komponen kunci pada fase ini. Peptida bioaktif teripang dilaporkan menurunkan akumulasi reactive oxygen species (ROS) dan melindungi sel dari kerusakan oksidatif melalui aktivasi jalur antioksidan endogen, termasuk NRF2 (Mazumder *et al.*, 2024; Olivera-Castillo *et al.*, 2025). Aktivitas antioksidan kolagen teripang, yang dibuktikan melalui uji DPPH, ABTS, dan FRAP, menunjukkan kemampuan protektif terhadap stres oksidatif pada jaringan luka (Suryani *et al.*, 2024).

## **2. Fase Proliferasi dan Re-epitelisasi**

Fase proliferasi dan re-epitelisasi ditandai oleh peningkatan migrasi dan proliferasi fibroblas serta keratinosit yang berperan dalam pembentukan jaringan baru dan penutupan permukaan luka (Eming *et al.*, 2014). Aktivasi jalur PI3K/Akt dan MAPK/ERK dilaporkan berperan penting dalam regulasi siklus sel dan viabilitas sel kulit selama fase ini (Pilus *et al.*, 2022; Sunmugam *et al.*, 2021). Peptida EGF-like yang diisolasi dari teripang mampu mengaktivasi reseptor epidermal growth factor (EGFR), sehingga meningkatkan migrasi dan proliferasi sel epitel serta mempercepat re-epitelisasi (Pilus *et al.*, 2022).

Kolagen teripang berfungsi sebagai scaffold biologis yang mendukung adhesi dan migrasi sel, serta memperkuat pembentukan jaringan ikat baru (Wahyuningtyas *et al.*, 2019). Selain itu, profil asam amino kolagen teripang, terutama glisin, prolin, arginin, dan alanin, berperan dalam sintesis protein struktural dan regulasi sinyal seluler yang mendukung fase proliferasi (Suryani *et al.*, 2024). Peningkatan ekspresi faktor pertumbuhan seperti transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), platelet-derived growth factor (PDGF), dan fibroblast growth factor (FGF) juga dilaporkan pada aplikasi sediaan berbasis teripang dan berkontribusi terhadap percepatan wound closure (Alpayet *et al.*, 2023).

## **3. Fase Angiogenesis**

Angiogenesis merupakan fase penting dalam penyembuhan luka yang bertujuan menyediakan suplai oksigen dan nutrisi bagi jaringan yang sedang beregenerasi. Beberapa studi menunjukkan bahwa bioaktif teripang berperan dalam mendukung proses ini melalui peningkatan ekspresi faktor angiogenik. Wahono *et al.* (2020) melaporkan peningkatan kadar vascular endothelial growth factor (VEGF) pada aplikasi kolagen teripang, yang berperan dalam proliferasi dan migrasi sel endotel. Selain itu, regulasi stres oksidatif dan aktivasi jalur MAPK dilaporkan turut mendukung respons angiogenik yang lebih efektif pada jaringan luka (Pranweerapaiboon *et al.*, 2021). Selain itu, polisakarida tersulfatasi dan asam lemak tidak jenuh, seperti eicosapentaenoic acid (EPA) dan docosahexaenoic acid (DHA), turut berperan dalam menjaga fungsi endotel dan perfusi jaringan (Fredalina *et al.*, 1999; Kustiariyah, 2007). Temuan ini menunjukkan bahwa bioaktif teripang berkontribusi terhadap pembentukan sistem vaskular yang diperlukan untuk mempertahankan viabilitas jaringan regeneratif.

## **4. Fase Remodeling Matriks Ekstraseluler**

Fase remodeling matriks ekstraseluler menentukan kualitas struktural dan kekuatan mekanik jaringan yang terbentuk. Proses ini melibatkan keseimbangan antara deposisi kolagen dan degradasi matriks oleh matrix metalloproteinases (MMPs). Wahyuningtyas *et al.* (2019)



melaporkan peningkatan deposisi kolagen tipe I pada jaringan luka yang diberi kolagen teripang. Selain itu, modulasi aktivitas MMP-2 dan MMP-9 oleh bioaktif teripang dilaporkan mendukung pembentukan matriks ekstraseluler yang lebih terorganisir (Safira *et al.*, 2022). Regulasi jalur TGF- $\beta$  pada fase ini berperan dalam koordinasi pematangan jaringan secara bertahap. Polisakarida tersulfatasi, seperti chondroitin sulfate, juga berperan dalam pemeliharaan matriks ekstraseluler, modulasi inflamasi residual, dan pematangan jaringan secara berkelanjutan (Kustiariyah, 2007).

## 5. Integrasi Jalur Regeneratif Multitarget

Selain jalur penyembuhan luka konvensional, beberapa studi melaporkan keterlibatan jalur regeneratif lanjutan dalam mekanisme bioaktif teripang. Aktivasi jalur Wnt/ $\beta$ -katenin melalui penghambatan glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) dilaporkan berperan dalam proliferasi sel dan regenerasi jaringan (Abdel-Ghaffar *et al.*, 2022). Jalur Wnt non-kanonik, khususnya Wnt/planar cell polarity (PCP), juga dilaporkan terlibat dalam proses regenerasi jaringan (Auger *et al.*, 2023). Studi Xiao *et al.* (2025) menunjukkan keterlibatan sumbu apoptosis-iPLA2-WNT-EGFL7 dalam regenerasi jaringan, yang menunjukkan bahwa bioaktif teripang memodulasi jaringan sinyal regeneratif yang saling berinteraksi.

## Pertimbangan Dosis dan Sediaan Bioaktif Teripang dalam Penyembuhan Luka

Selain mekanisme molekuler, efektivitas bioaktif teripang dalam penyembuhan luka sangat dipengaruhi oleh dosis dan bentuk sediaan yang digunakan. Studi-studi yang dianalisis menunjukkan bahwa respons biologis jaringan luka tidak hanya ditentukan oleh jenis senyawa aktif, tetapi juga oleh sistem penghantaran dan stabilitas formulasi (Sunmugam *et al.*, 2021; Wahyuningtyas *et al.*, 2019).

Sebagian besar penelitian menggunakan ekstrak teripang, fraksi peptida, atau kolagen terisolasi yang diaplikasikan secara topikal dalam bentuk salep, krim, atau gel. Pendekatan ini memungkinkan peningkatan konsentrasi lokal senyawa aktif serta meminimalkan efek sistemik (Pranweerapaiboon *et al.*, 2021). Studi formulasi menunjukkan bahwa penggunaan matriks polimer, seperti hidrogel atau *gelling agent* berbasis HPMC, dapat meningkatkan stabilitas fisik, daya sebar, dan daya lekat sediaan ekstrak teripang pada area luka (Lestari *et al.*, 2014).

Dalam konteks dosis, studi *in vitro* melaporkan aktivitas biologis ekstrak dan fraksi peptida teripang pada rentang mikrogram per mililiter, terutama dalam meningkatkan proliferasi fibroblas, migrasi keratinosit, dan menurunkan stres oksidatif (Bahrami *et al.*, 2018; Mazumder *et al.*, 2024). Pada model *in vivo*, aplikasi topikal dengan konsentrasi rendah hingga sedang dilaporkan mampu mempercepat penutupan luka dan memperbaiki kualitas jaringan tanpa menimbulkan iritasi yang bermakna (Abdulkadir *et al.*, 2021; Safira *et al.*, 2022). Efektivitas ini juga dilaporkan meningkat pada formulasi kombinasi, misalnya dengan penambahan bahan bioaktif lain yang bersifat antiinflamasi (Alpayet *et al.*, 2023).

Meskipun berbagai bentuk sediaan dan rentang dosis menunjukkan potensi terapeutik yang menjanjikan, kajian ini menegaskan bahwa hubungan dosis-respon dan parameter formulasi masih belum terstandarisasi. Variasi spesies teripang, metode ekstraksi, serta sistem penghantaran menjadi tantangan utama yang perlu diperhatikan dalam pengembangan sediaan bioaktif teripang yang lebih konsisten dan aplikatif untuk penyembuhan luka.

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Berdasarkan tujuan dan pertanyaan penelitian yang diajukan dalam kajian *systematic literature review* ini, teripang (*Holothuroidea*) terbukti merupakan sumber bioaktif laut yang

berpotensi kuat dalam mendukung proses penyembuhan luka. Senyawa utama yang paling konsisten dilaporkan meliputi saponin triterpen, polisakarida tersulfatasi, peptida bioaktif, kolagen, dan senyawa fenolik, yang menunjukkan aktivitas antiinflamasi, antioksidan, imunomodulator, serta regeneratif. Hasil kajian menunjukkan bahwa bioaktivitas teripang dimediasi melalui modulasi jalur molekuler kunci yang bekerja secara terkoordinasi sepanjang tahapan penyembuhan luka, mulai dari pengendalian inflamasi dan stres oksidatif, stimulasi proliferasi dan re-epitelisasi sel kulit, hingga dukungan angiogenesis dan remodeling matriks ekstraseluler. Aktivasi jalur PI3K/Akt, MAPK/ERK, TGF- $\beta$ , VEGF, serta regulasi sinyal Wnt menegaskan sifat multitarget bioaktif teripang dalam regenerasi jaringan. Secara keseluruhan, temuan ini menegaskan bahwa potensi terapeutik teripang dalam penyembuhan luka merupakan hasil interaksi sinergis berbagai senyawa bioaktif dan jalur molekuler, bukan efek tunggal.

### Saran

Penelitian selanjutnya disarankan untuk memfokuskan pada standarisasi spesies teripang, metode ekstraksi, serta karakterisasi komposisi senyawa bioaktif guna mengurangi heterogenitas hasil dan meningkatkan keterbandingan antarstudi. Selain itu, evaluasi hubungan dosis-respon dan pengembangan sistem penghantaran yang stabil dan biokompatibel perlu diprioritaskan untuk mengoptimalkan efektivitas bioaktif teripang pada aplikasi penyembuhan luka. Peningkatan jumlah studi translasi dan uji klinis terkontrol juga diperlukan untuk mengonfirmasi keamanan, efektivitas, dan potensi penerapan klinis bioaktif teripang sebagai agen terapi regeneratif berbasis alam.

### UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Al-Irsyad Cilacap atas dukungan dan fasilitas yang diberikan selama proses penyusunan penelitian ini. Terima kasih juga disampaikan kepada dosen pembimbing serta rekan sejawat yang telah memberikan bimbingan dan masukan berharga hingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik.

### DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Ghaffar et al., W. H. (2022). Sea Cucumber “*Holothuria (Thymiosycia) arenicola*” induced-autotomy for sustainable development in Egypt: Histological, Ultrastructure, and Chemical studies. *Egyptian Journal of Aquatic Biology and Fisheries*, 26(4), 1459–1491. <https://doi.org/10.21608/ejabf.2022.311300>
- Abdulkadir, W. S., Suleman, A. R., & Hasan, H. (2021). Efek Pra Klinik Teripang Pasir (*Holothuria scabra*) Untuk Pemulihan Luka Insisi Pada Mencit Jantan (*Mus musculus*). *Jambura Journal of Chemistry*, 3(2), 69–75. <https://doi.org/10.34312/jambchem.v3i2.11020>
- Alpayet, R., Mustika, A. A., Rahma, A., Andriyanto, & Sutardi, L. N. (2023). Penyembuhan Luka Sayatan Menggunakan Krim Ekstrak Teripang Laut dan Kunyit. *Current Biomedicine*, 1(2), 54–61.
- Auger, N. A., Medina-Feliciano, J. G., Quispe-Parra, D. J., Colón-Marrero, S., Ortiz-Zuazaga, H., & García-Arrarás, J. E. (2023). Characterization and Expression of Holothurian Wnt Signaling Genes during Adult Intestinal Organogenesis. *Genes*, 14(2). <https://doi.org/10.3390/genes14020309>
- Bahrami, Y., Zhang, W., & Franco, C. M. M. (2018). Distribution of saponins in the sea cucumber *holothuria lessona*; The body wall versus the viscera, and their biological

- activities. *Marine Drugs*, 16(11). <https://doi.org/10.3390/md16110423>
- 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. <https://doi.org/10.3390/md9101761>
- Eming, S. A., Krieg, T., & Davidson, J. M. (2007). Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(3), 514–525. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700701>
- Eming, S. A., Martin, P., & Tomic-Canic, M. (2014). Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. *Science Translational Medicine*, 6(265). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>
- Falanga, V. (2005). Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *The Lancet*, 366(9498), 1736–1743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67700-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67700-8)
- Fredalina, B. D., Ridzwan, B. H., Abidin, A. A. Z., Kaswandi, M. A., Zaiton, H., Zali, I., Kittakoo, P., & Jais, A. M. M. (1999). Fatty acid compositions in local sea cucumber. *General Pharmacology: The Vascular System*, 33(4), 337–340. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(98\)00253-5](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(98)00253-5)
- Guo, S., & DiPietro, L. A. (2010). Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*, 89(3), 219–229. <https://doi.org/10.1177/0022034509359125>
- Han, G., & Ceilley, R. (2017). Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Advances in Therapy*, 34(3), 599–610. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0478-y>
- Kustiariyah. (2007). Buletin Teknologi Hasil Perikanan 1 Vol X Nomor 1 Tahun 2007. *Buletin Teknologi Hasil Perikanan*, X, 1.
- Lestari, A., Andrie, M., Taurina, W., Hadari Nawawi, J. H., Laut, B., Pontianak Tenggara, K., Pontianak, K., & Barat, K. (2014). Uji Stabilitas Sifat Fisik Salep. *Open Journal Systems STF Muhammadiyah Cirebon : Ojs.Stfmuhammadiyahcirebon.Ac.Id*, 8(2), 1–12.
- Mazumder, B., Lu, M., Rahmoune, H., Fernandez-Villegas, A., Ward, E., Wang, M., Ren, J., Yu, Y., Zhang, T., Liang, M., Li, W., Läubli, N. F., Kaminski, C. F., & Kaminski Schierle, G. S. (2024). Sea cucumber-derived extract can protect skin cells from oxidative DNA damage and mitochondrial degradation, and promote wound healing. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 180, 117466. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117466>
- Olivera-Castillo, L., Grant, G., Medina-Contreras, O., Cruz-López, H., Carrillo-Cocom, L., Cruz-Córdova, A., Segura-Cadiz, F., Fernández-Velasco, D. A., Rodríguez-Morales, S., Cauich-Rodríguez, J. V., Moo-Puc, R. E., Puerto-Castillo, C., Moo-Pech, G. de J., Uuh-Narvaez, J. J., Olvera-Novoa, M. A., & Rodríguez-Canul, R. (2025). Sea Cucumber (*Isostichopus badionotus*): Bioactivity and Wound Healing Capacity In Vitro of Small Peptide Isolates from Digests of Whole-Body Wall or Purified Collagen. *Marine Drugs*, 23(11), 1–24. <https://doi.org/10.3390/md23110411>
- Pangestuti, R., & Arifin, Z. (2018). Medicinal and health benefit effects of functional sea cucumbers. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 8(3), 341–351. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.06.007>
- Pilus, N. S. M., Muhamad, A., Shahidan, M. A., & Yusof, N. Y. M. (2022). Potential of Epidermal Growth Factor-like Peptide from the Sea Cucumber *Stichopus horrens* to

Increase the Growth of Human Cells: In Silico Molecular Docking Approach. *Marine Drugs*, 20(10). <https://doi.org/10.3390/md20100596>

- Pranweerapaiboon, K., Noonong, K., Apisawetakan, S., Sobhon, P., & Chaithirayanon, K. (2021). Methanolic Extract from Sea Cucumber, *Holothuria scabra*, Induces Apoptosis and Suppresses Metastasis of PC3 Prostate Cancer Cells Modulated by MAPK Signaling Pathway. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 31(6), 775–783. <https://doi.org/10.4014/jmb.2103.03034>
- Reinke, J. M., & Sorg, H. (2012). Wound Repair and Regeneration. *European Surgical Research*, 49(1), 35–43. <https://doi.org/10.1159/000339613>
- Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2019). Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*, 99(1), 665–706. <https://doi.org/10.1152/physrev.00067.2017>
- Safira, A., Rani, C. A. M., Puspitasari, R. A., Ayuningtyas, A. K. P., Mahendra, Y. A., Purnomo, A., Fikri, F., Chhetri, S., & Purnama, M. T. E. (2022). Amino Acid and Proximate Analysis of Type-1 Collagen from Sea Cucumber and Tilapia-Skin and its Potential Application as Artificial Tendon. *Pharmacognosy Journal*, 14(4), 358–361. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.107>
- Sen, C. K. (2025). Human Wound and Its Burden: Updated 2025 Compendium of Estimates. *Advances in Wound Care*, 14(9), 429–438. <https://doi.org/10.1177/21621918251359554>
- Setyastuti, Ana; Wirawati, Ismiliana; Permadi, Sandi; & Vimono, I. B. (2019). *Teripang Indonesia* : (I. B. S. Ana, W. Ismiliana, P. Sandi, & Vimono (eds.)). PT. Media Sains Nasional.
- Sunmugam, T., Azhari, H., Shiow-Fern, N., & Azmi, F. (2021). Influence of the oil phase on the wound healing activity of sea cucumber extract-based cream formulations. *Sains Malaysiana*, 50(3), 839–847. <https://doi.org/10.17576/jsm-2021-5003-24>
- Suryani, A. I., Pringgenies, D., & Setyati, W. A. (2024). Potensi Antioksidan dan Karakterisasi Pada Kolagen Teripang (*Stichopus horrens*). *Jurnal Kelautan Tropis*, 27(3), 499–506. <https://doi.org/10.14710/jkt.v27i3.23892>
- Taurina, W., & Andrie, M. (2022). Standardization of *Simplicia Golden Sea Cucumber (Stichopus hermannii)* from Pelapis Island, West Kalimantan. *Majalah Obat Tradisional*, 27(2), 146–152. <https://doi.org/10.22146/mot.74667>
- Wahono, O. W., Suparyatmo, J. B., & Ariningrum, D. (2020). The Effects of the Supplementation with Snakehead Fish and Sea Cucumber Extracts on Platelet-Derived Growth Factor in Post-Operative Patients. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 26(3), 350–355. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v26i3.1541>
- Wahyuningtyas, E., Hsu, L. C., Lan, W. C., Wen, S. C., Ou, K. L., Chou, H. H., Huang, M. S., & Sugiarno, E. (2019). Application of a Promising Bone Graft Substitute in Bone Tissue Regeneration: Characterization, Biocompatibility, and in Vivo Animal Study. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1614024>
- Xiao, K., Zhan, X., Zeng, C. L., & Li, C. H. (2025). Apoptosis regulates intestinal regeneration via iPLA2 and EGFL7 signaling in *Apostichopus japonicus*. *Zoological Research*, 46(5), 1029–1046. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2025.147>