Journal of Marine Medicine
Autumn 2024, Volume 6, Issue 3
Pages: 227-236
10.30491/6.3.227

A Review of Studies Identifying the Beneficial Medicinal Effects and Bioactive Compounds of Sea Cucumber Species in the Stichopodidae Family

Manda Abdolrazzaghi [1], Arash Shakouri [2 *], Teymour Aminrad [3]

[1] *Marine Biology Student, Marine Environment Major, Faculty of Marine Sciences, University of Maritime Sciences, Chabahar, Iran*
[2] *Chabahar University of Marine Sciences and Technology, Faculty of Marine Sciences, University of Maritime Sciences, Chabahar, Iran*
[3] *Distant Water Fisheries Research Center, Faculty of Marine Sciences, University of Maritime Sciences, Chabahar, Iran*

Received: 10 January 2023 **Accepted:** 4 December 2024

Abstract

Sea cucumbers have long been regarded as both a tonic food and a medicinal resource in traditional medicine across various Asian countries. Over 1,700 species of sea cucumbers have been identified worldwide, with several possessing significant commercial value. Scientific research has demonstrated that these aquatic animals are rich in bioactive compounds with confirmed medicinal and therapeutic properties, including triterpene glycosides, carotenoids, bioactive peptides, vitamins, minerals, fatty acids, collagens, gelatins, chondroitin sulfates, and amino acids. The beneficial effects of bioactive compounds isolated from sea cucumbers -validated through scientific studies- encompass wound healing, skin rash treatment, nervous system protection, antitumor activity, anticoagulant properties, antimicrobial effects, and antioxidant capabilities. These functional compounds have spurred advancements in the food, pharmaceutical, and biomedical industries by facilitating the development of new functional materials. This article provides an overview of the major pharmacological and therapeutic effects of functional compounds derived from sea cucumbers in the Asian region. It also discusses the structural significance and potential applications of these compounds, as well as their nutritional value. The investigation focuses on three species of sea cucumbers from the Stichopodidae family: *Stichopus hermanni*, *Thelenota ananas*, and *Thelenota anax*.

Keywords: Sea cucumber, *Stichopodidae, Stichopus hermanni, Thelenota ananas, Thelenota anax,* Bioactive compounds

[*]**Corresponding author:** Arash Shakouri, **Email**: shakouricmu@gmail.com
Address: Faculty of Marine Sciences, University of Maritime Sciences, Chabahar, Iran.

مجله طب دریا
دوره ۶، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۳
صفحات: ۲۳۶-۲۲۷
10.30491/6.3.227

مروری بر مطالعات شناسایی اثرات مفید دارویی و ترکیبات زیست فعال گونه های خیار دریایی خانواده Stichopodidae

ماندا عبدالرزاقی [۱]، آرش شکوری [۲*]، تیمور امین راد [۳]

[۱] دانشجوی زیست شناسی دریا گرایش محیط زیست دریا، دانشکده علوم دریایی، دانشگاه علوم دریانوردی، چابهار، ایران
[۲] دانشگاه علوم و فنون دریایی چابهار، دانشکده علوم دریایی، دانشگاه علوم دریانوردی، چابهار، ایران
[۳] مرکز تحقیقات شیلاتی آبهای دور ، دانشکده علوم دریایی، دانشگاه علوم دریانوردی، چابهار، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۰/۲۰ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۳/۰۹/۱۴

چکیده

خیار دریایی از دیرباز به عنوان یک غذای تونیک و یک داروی در طب سنتی کشورهای آسیایی مورد توجه و استفاده بوده است. بیش از ۱۷۰۰ گونه خیار دریایی در سراسر جهان شناسایی شده است. تعدادی از آنها در رده گونه های با ارزش تجاری بالا قرار دارند. مطالعات علمی نشان داده است که این آبزیان حاوی ترکیبات زیست فعال، با خواص دارویی و درمانی تایید شده مانند: تری ترپن گلیکوزیدها، کاروتنوئیدها، پپتیدهای فعال زیستی، ویتامین ها، مواد معدنی، اسیدهای چرب، کلاژن ها، ژلاتین ها، کندرویتین سولفات ها، اسیدهای آمینه می باشند. اثرات مفید و سودمند ترکیبات زیست فعال جدا شده از خیارهای دریایی، از طریق تحقیقات علمی تایید و ارزش درمانی آنها عبارتند از: التیام زخمها و بثورات جلدی، محافظت از سیستم عصبی، ضد تومور، ضد انعقاد، ضد میکروبی و آنتی اکسیدانی. این ترکیبات کاربردی، منجر به توسعه صنایع غذایی، دارویی و زیست پزشکی با تولید مواد کاربردی جدید شده اند. در این مطالعه یک مرور کلی از اثرات عمده دارویی و درمانی ترکیبات کاربردی جدا شده از خیارهای دریایی در منطقه آسیا ارائه شده است. اهمیت ساختاری و کاربرد بالقوه ترکیبات کاربردی جدا شده از خیار دریایی و ارزش غذایی آنها نیز مورد بحث قرار گرفته است. این ترکیبات از سه گونه خیار دریایی خانواده Stichopodidae شامل *Stichopus hermanni*، *Thelenota ananas* و *Thelenota anax* مورد بررسی، ارزیابی و مقایسه قرار گرفته است.

کلیدواژه‌ها: خیار دریایی، Stichopodidae، *Stichopus hermanni, Thelenota ananas, Thelenota anax*، ترکیبات زیست فعال

*نویسنده مسئول: **آرش شکوری**. پست الکترونیک: shakouricmu@gmail.com
آدرس: دانشکده علوم دریایی، دانشگاه علوم دریانوردی، چابهار، ایران.

مقدمه

تعداد مقالات علمی منتشر شده در زمینه بررسی و شناسایی ترکیبات و مواد زیست فعال در چند دهه اخیر به طرز فزاینده ای افزایش یافته است. اثر بخشی مفید مواد و ترکیبات کاربردی جدا شده ازگونه های موجود در منابع طبیعی بر روی برخی از بیماری های مزمن، شناسایی و جداسازی مواد و ترکیبات کاربردی زیست فعال که در صنایع غذایی و دارویی بدست آمده، فراتر از نتایج قابل انتظار بوده است (۱). امروز مصرف کنندگان آبزیان، توجه زیادی به رابطه بین غذا و سلامت دارند. در حقیقت، این ترکیبات جای خود را به عنوان یک ماده غذا – دارو در سفره افراد علاقمند به غذای سالم باز نموده اند (۲). زیرا امروزه، غالب مصرف کنندگان غذای سالم به این ضرب المثل که " پیشگیری بهتر از درمان است" اعتقاد راسخ دارند. منابع غذاهای مفید و ترکیبات زیست فعال در درمان بیماری ها و یا بهبود عملکرد اندام ها، در بسیاری از منابع دیگر غذایی نیز یافت می شوند. انواع میوه ها، سبزیجات، غلات، پروبیوتیک ها و قارچ ها که در منابع خشکی وجود دارند، به مراتب بیشتر از منابع دریایی مورد اکتشاف، بررسی و مطالعه قرار گرفته اند. ولی با اینحال، به دلیل ویژگی های منحصر به فرد ترکیبات زیست فعال موجود در منابع دریایی مانند جلبکها و خیارهای دریایی، طی سالهای اخیر این منابع مورد توجه بیشتری قرار گرفته اند. در میان موجودات دریازی، خیار دریایی دارای منابع سرشار طبیعی از مواد و ترکیبات زیست فعال است که در صنایع صنایع غذایی و زیست پزشکی کاربرد زیادی دارد (۳).

خیار دریایی با بدنی نرم و گاها خشن، از رده خارتنان و در کلاس Holothuroidea طبقه بندی شده است. دارای پوستی چرمی شکل و بدنی کشیده است. سطح شکمی آنها مجهز به تعداد زیادی پاهای لوله ای است که به حرکت آنها در بستر دریا کمک می کنند. تاکنون بیش از ۱۷۰۰ گونه از آنها در آبهای کره زمین شناسایی شده است. بیشترین تنوع زیستی آن در منطقه آسیا و اقیانوسیه مشاهده و ثبت گردید. در آسیای جنوب شرقی بنام Trepang نامیده می شود. beche-de-mer که یک اصطلاح فرانسوی به معنی محصول غذایی دریایی است در بسیاری از کشورها به عنوان نامی برای خیاران دریایی عمل آوری شده انتخاب شده است. آنها از لحاظ زیستی موجودات پیچیده ای هستند. در صورت بریدن بدنشان به دو قسمت، هر قسمت قادر به ترمیم خود می باشد. میتواند امعاء و احشای خود را دفع و مجددا آنها را باز سازی کند. این آبزی رفتارهای منحصر به فردی دارد که در هیچیک از رده های جانوری شناخته شده دیده نمی شود. بر اساس اسناد مکتوب باقی مانده از سلسله مینگ در چین (۱۶۴۴ قبل از میلاد)، خیار دریایی دارای همان خواص دارویی گیاه جینسنگ می باشد. بنابراین به «جینسنگ اقیانوسی» نیز معروف است. در میان کشورهای آسیایی، کشور اندونزی بیشترین تنوع زیستی این آبزی را دارد. همچنین بر اساس اسناد موجود، اندنزی بعنوان قدیمی ترین و عمده ترین صادرکننده خیار دریایی در جهان می باشد (۴).

تقریباً حدود ۳۵۰ گونه از خیاران دریایی در آبهای اندونزی زیست می کنند. از این تعداد خیار دریایی، تنها ۲۶ گونه از آنها دارای ارزش اقتصادی می باشند. کشورهای مالزی و فیلیپین نیز یکی دیگر از صادرکننده عمده خیار دریایی و محصولات آن در دنیا می‌باشند (۵). آسیای جنوب شرقی به دلیل تنوع زیستی عظیمی که در خود دارد، به عنوان کانون بازار جهانی برای تجارت خیارهای دریایی است. بسیاری از خیارهای دریایی که در صنایع غذایی استفاده می شوند، از طریق صید و عمل آوری بدست می آیند. در این میان، مقادیری نیز از طریق آبزی پروری و کشت و پرورش در استخرهای خاکی تولید می شود (۶). در وهله اول، هدف از این مطالعه، ارائه نتایج به دست آمده از مطالعات کتابخانه ای و بررسی مطالعات صورت گرفته در چند دهه اخیر در مناطق گرمسیری به ویژه کشورهای آسیایی بوده و در ثانی، مقالات علمی و پژوهشی در مورد فعالیت‌ها و امکانات بیولوژیک آنها به عنوان منابع جدید مواد و ترکیبات زیست فعال، مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. لازم به ذکر است که اطلاعات ارائه شده در مورد گونه های مختلف خیار دریایی در بسیاری از موارد به نکات و اهداف یکسانی اشاره ندارد. زیرا این اطلاعات از مقالات پژوهشی مختلف و با اهداف متفاوتی تهیه شده است. با این حال، اعتقاد بر این است که اطلاعات ارائه شده می تواند برای بسیاری از گروه های مردمی، علی الخصوص پژوهشگران و محققین که علاقمندی زیادی به جستجوی ارزش غذایی و دارویی خیار دریایی دارند، مفید باشد.

ترکیبات شیمیایی در گونه های مختلف خیار دریایی خانواده Stichopodidae

ترکیبات شیمیایی در گونه های مختلف خیارهای دریایی با عملکرد های مختلف، روش های بسیار جالب و جدیدی را برای بکارگیری آنها در توسعه صنایع غذایی، ترکیبات زیست فعال و صنایع دارویی و محصولات زیست فعال بوجود آورده است. همانطور که در مقدمه این مقاله بیان گردید، خیار دریایی، حاوی منابع متنوعی از مواد و ترکیبات با ارزش افزوده بالا و موثر در سلامتی انسان است که به عنوان ترکیبات کاربردی (Functional Ingredients) و یا مواد زیست فعال (Bioactive Materials) شناسایی شده است. پپتیدهای زیست فعال، ویتامین‌ها، مواد معدنی، اسیدهای چرب، ساپونین‌ها، کاروتنوئیدها، کلاژن‌ها، ژلاتین‌ها، کندرویتین سولفات‌ها، اسیدهای آمینه، اسیدهای چرب و سایر ترکیبات زیست فعال نمونه‌هایی از این قبیل مواد کاربردی جدا شده از خیارهای دریایی هستند که می‌توانند در صنایع غذایی و دارویی و فرآیند تولید آنها بکار روند (۷).

گونه های خیار دریایی *Stichopus hermanni* ، *Thelenota ananas* و *Thelenota anax* جهت بررسی در این

مقاله بر اساس ارزش تجاری بالا و خوراکی آنها، گونه های مناسب برای جداسازی مواد و ترکیبات دارویی و زیست فعال و همچنین سمیت بسیار کم آنها انتخاب گردیده اند.

خیار دریایی گونه *Stichopus hermanni*

گونه *Stichopus hermani* که در اندنزی به Gamat *emas* و یا خیار دریایی طلایی معروف است، متعلق به خانواده *Stichopodidae* و جنس Stichopus است. گونه های این خانواده قبلا به نام *Stichopus variegatus* شناخته می شدند. در کشور اندونزی و مالزی، از خیار دریایی گونه *S. hermanni* (تصویر ۱) دهه ها برای تهیه داروهای سنتی که به دو صورت آبکی و روغنی تولید می شوند، استفاده می گردد (۸). با این حال، اثر بخشی کاربرد چنین محصولاتی باید مبنای مطالعات علمی داشته و نقش آنها در سلامت بر اساس مدل های بالینی اثبات گردند.

شکل-۱ خیار دریایی *Stichopus hermanni* که به (Curryfish) و یا خیار دریایی طلایی معروف است.
(مآخذ:http://www.roboastra.com/Echinoderm3/swec53.html)

همانطور که در جدول (۱) نشان داده شده است، *S. hermanni* حاوی مقدار زیادی پروتئین (۴۷٪) و درصد کمی لیپید (۰٫۸٪) است. این خیار دریایی حاوی مقدار قابل توجهی glycosaminoglycan سولفاته شده است. در حقیقت این ماده یک پلی ساکارید با زنجیر های بلند بدون انشعاب است که از واحدهای دی ساکارید متناوب، متشکل از اورونیک اسید (uronic acid) (D-glucuronic acid or L-iduronic acid) و قندهای آمینه (D-galactosamine or D-glucosamine)گلیکوزامینوگلیکان است که خود به گلیکوزهای غیر سولفاته و سولفاته تقسیم می شود. گلیکوزآمینوگلیکان سولفاته جدا شده از *S. hermanni* دارای عملکردهای شیمیایی- بیولوژیک مختلفی است (۹). دیواره پوششی *S. hermanni* حاوی بیشترین مقدارگلیکوزآمینوگلیکان، سولفاته و غیر سولفاته است. بررسی های آزمایشگاهی بر روی بهبود زخم ها و بثورات جلدی موش های آزمایشگاهی نشان داد که گلیکوزآمینوگلیکان سولفاته جدا شده از دیواره پوششی گونه *S. hermanni* به سرعت سبب بهبود زخم ها و بثورات جلدی در موش های آزمایشگاهی می گردد (۱۰). در این آزمایش، ۶۰٪ از نواحی بهبود یافته زخم در موش‌ها پس از درمان روزانه با گلیکوزآمینوگلیکان سولفاته شده، به مدت ۱۲ روز با دُز (1µg/ml) مشاهده گردید. بررسی های علمی (۱۱) بر روی اثر عصاره جدا شده از خیار دریایی *Stichopus hermanni* در شهر Kalimantan اندونزی نشان داد که این عصاره بر تحریک رشد سلول های بنیادی مزانشیمی به صورت معنی داری اثر گذار است. در حقیقت سلول های بنیادی مزانشیمی، سلول های خود تجدید شونده ای هستند که توانایی تمایز به سلول های چربی (adipocytes,)، کندروسیت ها (chondrocytes,)، میوسیت ها (myocytes,) و استئوبلاست (.osteoblast) را دارند. طی چهار هفته آزمایش در محیط های القایی استخوان سازی با عصاره *S. hermanni* ، سلولهای بنیادی مزانشیمی به استئوبلاست تمایز داده شدند.

علاوه بر این، شرکت های دارو سازی از عصاره این گونه از خیار دریایی برای تهیه لوسیون یا پماد موضعی برای درمان، و بهبود سریع زخمها استفاده می کنند (۱۲). محافظت از سیستم عصبی ممکن است به عنوان مکانیسم ها و استراتژی هایی تعریف شود که به منظور محافظت از سلول های عصبی در برابر آسیب، آپوپتوز (مرگ سلولی)، اختلال عملکرد و یا انحطاط در سیستم عصبی مرکزی (CNS) استفاده شود (۱۳).

در سیستم عصبی مرکزی، دو دسته از سلول ها شامل نورون و گلیا وجود دارد. آستروسیتهای موجود در نرون ها دارای اهمیت ساختاری مهمی هستند. در حقیقت نقش حفاظتی لازم برای حفظ عملکرد عصبی، شکل دادن فعالانه عملکرد سیناپسی و به عنوان پیش سازهای عصبی در نوروژنیک بزرگسالان را ایفا می کند.

طی بررسی های اخیر (۱۴) که بر روی عصاره آبی *S. hermanni* که در کشور مالزی انجام گرفته، اثر محرک رشد عصاره آبی در تکثیر آستروسیتهای نخاعی نرونها ثابت شده است. لازم به ذکر است که در آسیبهای نخاعی، تکثیر آستروسیتهای واکنشی برای فرآیند بازسازی اولیه نرونها بسیار ضروری می باشد. این فرآیند اثرات محافظتی بر روی سیستم عصبی را فراهم و عملکرد حرکتی را پس از آسیب حاد حفظ و تقویت می‌کند. علاوه بر این، نتایج GC-MS از عصاره آبی خیار دریایی گونه *S. hermanni* نشان داد که ۳۷٪ از کل عصاره آبی از اسیدآمینه، ۲۱٪ از هیدروکربن، ۱۶٪ از ترکیبات استر و سایر ترکیبات می باشند که عبارتند از: فنل ها، گروه های الکلی و ترکیبات ناشناس (۱۵).

ترکیب بسیار مهم شناسایی شده دیگر در عصاره آبی خیار دریایی 2-carbamoyl-3-methylquinoaxaline می باشد که جزء فراوان ترین ترکیبات بدست آمده در عصاره *S. hermanni* است. بررسی ها نشان داده است که این ترکیب که از مشتقات کینوکسالین (Quinoaxaline) است که در کاهش آسیب های عصبی ناشی از نقص گلیا پس از آسیب نخاعی نقش اساسی دارد. احتمالا کینوکسالین نقش محافظتی در سیستم عصبی گونه خیار دریایی *S. hermanni* را ایفا می کند (۱۵). بر اساس یافته‌های پژوهشی، می‌توان چنین نتیجه گرفت که مواد جدا شده از خیار

دریایی گونه *S. hermanni* منبع ارزشمندی از مواد زیست فعال است که می‌توان از آنها در صنایع غذا- دارو و زیست‌پزشکی به منظور بهبود عملکرد اعضای بدن و پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده نمود. همچنین از عصاره این آبزی ارزشمند میتوان به جای مواد مصنوعی بهبود دهنده زخم ها و بثورات جلدی استفاده کرد. زیرا نتایج بررسیهای آزمایشگاهی در بهبود زخم و همچنین فعالیت های محافظت کننده عصبی کاملا مثبت و معنی دار بوده است. اما همچنان تحقیقاتی بیشتری به منظور تعیین اثرات استفاده از عصاره جدا شده از خیار دریایی گونه *Stichopus hermanni* با موضوع انسانی مورد نیاز است.

جدول-۱. مقادیر تقریبی ترکیبات در گونه های خیار دریایی (٪) مورد بررسی در این مطالعه

گونه	رطوبت	پروتئین	لیپید	خاکستر	کربوهیدرات
Stichopus hermanni (dried)	۱۰/۲	47	۰/۸	۳۷/۹	-
Thelenota ananas (dried)	۱/۱۰۵	۵۵/۲	۱/۹	۲۵/۱۰	-
Thelenota anax (dried)	۱/۲	۴۰/۷	۹/۹	۳۹/۲	-

خیار دریایی *Thelenota ananas* و *Thelenota anax*

خیار دریایی *Thelenota ananas* و *Thelenota anax* (شکل-۲) که به ترتیب در اندُنزی با نام های محلی Teripang nanas و Teripang babi شناخته می شوند، دو گونه خیار دریایی از خانواده Stichopodidae هستند که در آب‌های مناطق گرمسیری یافت می‌شوند. *T. ananas* به عنوان خیار دریایی آناناس یا ماهی قرمز خاردار معروف است. از گونه‌های تجاری خیار دریایی با ارزش بالا و یکی از محبوب‌ترین گونه‌های خوراکی در چین و کشورهای آسیای جنوب شرقی محسوب می‌شود. به دلیل برداشت بی رویه از منابع طبیعی، در لیست گونه های در معرض خطر سازمان IUCN قرار دارد.

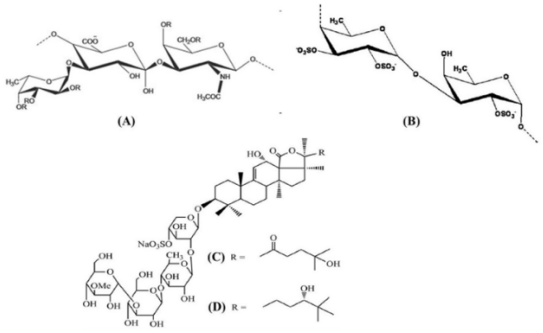
ارزش دارویی و درمانی *T. ananas* شامل اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضد توموری، ممانعت از رشد سلولی بدخیم، ضد انعقاد و ضد ویروسی آن است که در بسیاری از بررسی های پژوهشی ثابت گردیده است. محققان طی یک بررسی پژوهشی توانستند یک کندرویتین سولفات جدید فوکوزیله شده (شکل ۳) را از دیواره بدن خیار دریایی *T. ananas* جدا کنند که از (N-acetylgalactosamine) ، اسید گلوکورونیک (GlcUA)، فوکوز (Fucose) و استر سولفات با نسبت 1:1:1:3.7 تشکیل شده اند (۱۶). در حقیقت کندرویتین سولفات فوکوزیله شده یک گلیکوزآمینوگلیکان دپلیمریزه شده محلول در آب است که ازبافت خیاران دریایی بدست می آید.

شکل-۲ سمت چپ تصویر خیار دریایی *Thelenota ananas* و سمت راست خیار دریایی گونه *Thelenota anax* (مآخذ: reefguide.org/pixhtml/pineappleseacucumber1.html)

خواص فیزیک و شیمی Fucose بر اساس نوع گونه خیار دریایی کاملا متفاوت است. ماده ضد انعقادی کندرویتین سولفات فوکوزیله جدا شده از خیار دریایی گونه *T. ananas* نسبت به سایر گونه ها دارای وزن مولکولی متفاوتی است. نسبت مولار درانواع مختلف فوکوز (Fucose) موجود در بافت بدن *T. ananas* به ترتیب عبارت است از 25:22:53 برای 3-monosulfate ، 4- monosulfate و 2,4-disulfate . همچنین میزان Fucose با فعالیت های ضد انعقادی کندرویتین سولفات فوکوزیله شده رابطه وجود دارد (۱۷). اخیراً ثابت شده است که کندرویتین سولفات فوکوزیله شده از خیار دریایی *T. ananas* فاکتور XII را فعال کرد که منجر به کاهش فشار خون در هنگام تزریق داخل وریدی در موش‌های آزمایشگاهی گردید. جالب است بدانید که فعال شدن فاکتور XII می تواند توسط کندرویتین سولفات فوکوزیله شده با وزن مولکولی کم، کاهش یابد. این امر نشان می دهد که وزن مولکولی این ترکیبات نیز نقش مهمی در اثر ضد انعقادی کندرویتین سولفات فوکوزیله شده دارد (۱۸). در ادامه پژوهشهای Wu و همکاران در سال ۲۰۱۲ در اندُنزی، مشخص گردید که نه تنها فعالیت ضد انعقادی این ترکیبات با وزن مولکولی کم اثر گذار است، بلکه کندرویتین سولفات فوکوزیله شده از خیار دریایی *T.ananas* با وزن مولکولی کم که با پلیمریزاسیون رادیکال آزاد تهیه شده باشد، میتواند سبب مهار و یا تکثیر ویروس HIV گردد.

در این پژوهش، کندرویتین سولفات فوکوزیله شده در مهار ورود و تکثیر سویه آزمایشگاهی HIV-1 IIIB و همچنین مهار بروز عفونت توسط ایزوله‌های کلینیکی HIV-1KM018 و HIV-1TC-2 عملکرد بسیار موثری نشان داد. همچنین محققین بر این باورند که کندرویتین سولفات فوکوزیله شده ممکن است پتانسیل بیشتری به عنوان یک مهارکننده ورود HIV-1 در درمان بیماران HIV/AIDS داشته باشد، به ویژه برای کسانی که با انواع مقاوم T-20 آلوده شده باشند (۱۹). با این حال، مطالعات بیشتری برای آشکار شدن ساختار و عملکرد کندرویتین سولفات فوکوزیله شده در شرایط انسانی مورد نیاز خواهد بود. فوکوئیدین (Fucoidan)

یک پلی ساکارید سولفاته شده است که در جلبک های قهوه ای و خیار های دریایی یافت می شود. اولین بار در خیارهای دریایی گونه Ludwigothurea grisea جدا گردید.



شکل-۳. مواد کاربردی استخراج شده از خیار دریایی. A) کندرویتین سولفات فوکوزیله شده، B) فوکوئیدان، C) هولوترین A^3 و D) هولوترین A^4

در مطالعات اخیر، فوکویدان با وزن مولکولی کم که از واحدهای تکرار شونده (Tetrafucose) تشکیل شده است، با تجزیه آنزیمی از خیار دریایی *T. ananas* جدا گردید. در این بررسی ثابت شد که Fucoidan جدا شده از خیار دریایی *T. ananas* توان قابل توجهی در مهار رادیکال سوپراکسید با IC50 حدود 17mg/mL دارد. در این بررسی همچنین مشخص گردید که افزودن مقادیری سولفات به رادیکال فوکوئیدان، اثر مهار کنندگی آنرا بر رادیکال‌های سوپراکسید بهبود می بخشد.

تری ترپن گلیکوزیدها (Triterpene glycosides) که به ساپونین نیز معروف است، از یک بخش قندی متصل به یک تری ترپن (Triterpene) یا استروئیدآگلیکون (Steroid aglycone) تشکیل شده است. این مواد به طور گسترده در گیاهان و بی مهرگان دریایی وجود داشته که مشخصه متابولیت های ثانویه اسفنج ها، اکتوکورالها (مرجانهای نرم) و خارپوستان می باشند. در مطالعات اخیر دو ترکیب Triterpene glycoside با ساختار متفاوت بنام های (Stichoposide C وStichoposide D) از خیارهای دریایی *T. ananas* و *T. anax* جداسازی شده است (۲۰). تفاوت ساختاری بین این دو Triterpene glycoside، نوع ترکیب قندی در آنها است. Stichoposide C دارای quinovose و Stichoposide D دارای glucose به عنوان دومین واحد مونوساکارید است. ترکیب قندی Stichoposide C با القای آپوپتوز (مرگ سلولی) از طریق فعال شدن مسیرهای درونی و بیرونی، فعالیت ضد سرطانی قوی در سلول‌های لوسمی (HL-60) و سلول‌های تومور زیر جلدی موش های آزمایشگاهی (CT-26) را نشان داد (۲۰). همچنین در بررسی های پژوهشی بر روی موش های آزمایشگاهی، خواص ضد سرطانی این دو ترکیب کاملا ثابت شده است (۲۱). خواص ضد قارچی Stichoposide C از خیار دریایی *T. anax* نیز گزارش شده است (۲۲). اثر ضد چاقی عصاره های غنی شده با تری ترپن گلیکوزید از ۱۰ گونه مختلف خیار دریایی (از جمله *T. ananas*) بررسی شده (۲۳). در میان آنها، *T. ananas* اثر ضد چاقی قوی تری را نشان داد. بررسیها نشان دادند که عملکرد ضد چاقی در این گونه از طریق مهار فعالیت آنزیم لیپاز پانکراس بود (۲۳). ارزش غذایی *T. ananas* و *T. anax* با پروتئین بالا و محتوای چربی کم در مشخص شده است (جدول ۱). ایکوزاپنتانوئیک اسید (Eicosapentaenoic acid) از اسیدهای چرب غیراشباع (PUFA) است که در گونه خیار دریایی*T. ananas* با میزان اسید چرب ۳/۹۸ % و *T. anax* با میزان اسید چرب ۳/۱ % جدا سازی شده است (جدول ۲). مصرف ایکوزاپنتانوئیک اسید (EPA) که در هر دو گونه *T. ananas* و *T. anax* به وفور یافت می شود، سبب کاهش خطر بیماری عروق کرونر قلب می گردد. همچنین اثرات ضد سرطان داشته و موجب ترمیم و بهبود زخم های جلدی نیز می گردد (۲۴).

جدول-۲. درصد پروفایل اسید های چرب خیارهای دریایی *S. Hermanni,T. ananas, T. anax*

Fatty acids	*Stichopus hermanni*	*Thelenota ananas*	*Thelenota anax*
C8:0	n.d	n.d	۰/۰۳
C10:0	n.d	n.d	۰/۴
C12:0	۰/۱۲	۰/۰۷	۰/۳۳
C13:0	۰/۳۴	۰/۱۶	۰/۱۶
C14:0	۲/۲۹	۷	۷/۹۷
C15:0	۲/۴۶	۴/۸۶	۴/۲۷
C16:0	۱۳/۷۷	۲۲/۰۸	۳۱/۶
C17:0	۳/۲۳	۱۳/۱۲	۲/۷
C18:0	۱۰/۲۶	۱۰/۰۹	۸/۹
C19:0	۲/۶۸	۱/۸۲	۱/۱۴
C20:0	۴/۷۹	۲/۱۰	۱/۷
C21:0	۴/۰۷	۹۸,۱	۱/۳۳
C22:0	۲/۲۳	۱/۰۵	۱/۰۵
C23:0	۰/۴۸	۰/۱۴	۰/۰۹

پتانسیل خیارهای دریایی به عنوان ترکیبات موثر در صنایع داروسازی و غذایی

یکی از مهمترین و ضروری ترین عوامل در بخش مواد غذایی و دارویی با منشاء دریایی، بازیابی و جداسازی ترکیبات کاربردی در صنایع داروسازی و غذایی می باشد. مطالعات زیادی در خصوص رابطه بین مصرف ترکیبات کاربردی غذا ها و دارو هایی با منشاء دریایی در درمان بیماری ها و بهبود عملکرد اعضای بدن انجام گردیده است. لذا امروزه بر کسی پوشیده نیست که مصرف این ترکیبات سبب کاهش بسیاری از بیماری ها و ارتقای سطح سلامت در جامعه خواهد گردید. مطالعات در ترکیبات کاربردی گونه های مختلف خیار دریایی که در بخش قبل توضیح داده شد، نشان می

دهد که این آبزیان یکی از ارزشمند ترین منابع ترکیبات کاربردی در صنایع غذا – دارو می باشند (۲۵).

در مجموع خیار دریایی با داشتن منابع غنی از اسید های آمیته، تری ترپن گلیکوزیدها، اسید های چرب ضروری، پلی ساکارید ها، مواد و ترکیبات زیست فعال، مینرال های ضروری و ویتامین های مختلف، کاروتنوئیدها، کلاژن، ژلاتین، پپتیدهای فعال زیستی و فلاونوئیدها، یک منبع غذایی و دارویی بسیار ارزشمند محسوب می‌گردد. خیار دریایی در رژیم غذایی مردمان آسیایی به عنوان یک غذای تونیک از دیرباز استفاده می گردید. فرآیند عمل آوری خیار دریایی عملی پیچیده و دشوار است. پس انجام این فرآیند پیچیده برای عمل آوری اولیه (از صید تا خشک کردن) و ثانویه (از تبدیل خیار دریایی خشک شده به غذای قابل تناول) این آبزی، میتوان از بافت آن برای تهیه سوپ، ترشی و غذاهای سرخ شده استفاده کرد. معمولا برای طبخ آن از سس های غلیظ شده با سیر، زنجبیل، پیاز و سویا استفاده می شود. از عهد باستان تاکنون خیار دریایی نقش بسیار مهمی در طب سنتی چین و ژاپن داشته و دارد. امروزه شواهد بسیار زیادی از بررسی های علمی و پژوهشی وجود دارد که بیانگر وجود مواد و ترکیبات زیست فعال، آنتی اکسیدانها، ترکیبات ضد باکتریایی و قارچی، ترکیبات ضد ویروسی، ضد التهابی، ترکیبات فعال محافظت کننده سیستم عصبی و غیره می باشد (۲۶،۲۷).

خیار دریایی در صنایع غذایی، یک غذای مقوی، ایده آل و با ارزش محسوب می شود. در چین از آن به عنوان جنسینگ دریایی نام می برند. حاوی مقادیر زیادی پروتئین و دارای سطح چربی بسیار کمتری نسبت به سایر مواد غذایی است. ترکیبات اصلی که به خیار دریایی نسبت می دهند محتوای بالای کلاژن و ژلاتین است. مقادیر زیادی کلاژن نامحلول در دیواره بدن خیاران دریایی وجود دارد که به عنوان یک مکمل غذایی با خواص خونسازی و بهبود بیماری کم خونی در انسان کاربرد دارد. با توجه به اینکه این مواد با ارزش کاربرد زیادی دارند، لذا استفاده از گونه های با ارزش تجاری کم و یا فاقد ارزش تجاری برای جداسازی و استخراج نرکیبات زیست فعال میتواند به توسعه صنایع غذا – دارو و زیست پزشکی کمک شایانی نماید(۲۸).

بیش از ۱۷۰۰ گونه خیار دریایی تاکنون در آبهای کره زمین شناسایی شده است. از این تعداد حدود ۵۰ گونه دارای ارزش تجاری هستند. هزاران تن از گونه های دیگر برای عرضه به بازار مصرف فاقد ارزش تجاری می باشند. بر اساس مطالعات جدید، و جداسازی برخی از مواد کاربردی در صنایع غذا – دارو و زیست پزشکی، بنظر می رسد که دیگر گونه غیرتجاری و یا با ارزش تجاری کم وجود نداشته باشد. زیرا همانطور که در این مقاله به تفسیر در خصوص گونه های خانواده استیکوپوتیده شرح داده شد، خیارهای دریایی دارای ترکیبات کاربردی زیادی هستند که استخراج و جداسازی آنها میتواند سبب ارتقای ارزش افزوده این آبزیان، صرفنظر از جنس و یا گونه خاص گردد. لذا تولید مواد با ارزشی مانند، کلاژن، ژلاتین، انواع پلی ساکارید های کاربردی، گلیکوزآمین گلیکان، استر، فوکوز و سایر مواد زیست فعال از خیاران دریایی، بدون درنظر گرفتن گونه مورد استفاده موجب تجاری شدن تمامی گونه ها خواهد گردید. برخی از ترکیبات زیست فعال مانند پپتیدهای فعال زیستی که از آبزیان دریایی جدا می شوند، دارای عملکرد فیزیولوژیکی بسیار بالایی هستند (۲۵). به منظور استفاده از این مواد در مصارف انسانی، باید از آزمون های کلینیکی و پاراکلینیکی قابل اعتمادی استفاده شود. پپتید های زیست فعال جداشده از آبزیان دریایی با عملکرد فیزیولوژیک بالا سبب مهار آنزیم های افزاینده فشارخون می گردند. همچنین این پپتیدها دارای اثرات آنتی اکسیدان بالا، ضد انعقاد و فعالیت های ضد میکروبی نیز می باشند (۲۹،۳۰).

دسته دیگری از ترکیبات مهم جدا شده از خیارهای دریایی که در این مقاله توضیح داده شد، پلی ساکاریدهای سولفاته هستند. همانطور که قبلا اشاره گردید، گونه خیار دریایی *Thelenota ananas* حاوی مقادیر زیادی فوکویدان و کندرویتین سولفات فوکوزیله شده است، در حالی که گونه *Stichopus hermanni* حاوی مقدار قابل توجهی گلیکوزامینوگلیکان سولفاته است. تکنیک‌ها و روشهای استخراج و جداسازی جدید، مانند استفاده از سامانه استخراج با استفاده از روش دی اکسید کربن فوق بحرانی (Supercritical CO2 Extraction) و یا استخراج با استفاده از امواج اولتراسونیک و فناوری جداسازی غشایی میتواند در کیفیت و کمیت تولید پلی‌ساکاریدهای سولفاته از خیارهای دریایی بسیار کارآ و مفید می باشند (۳۱،۳۲).

از ترکیبات با ارزش و مهم دیگر جدا شده از خیار دریایی در تحقیقات علمی – پژوهشی که در این مقاله توضیح داده شد، ترکیبات تری ترپن گلیکوزیدها (Triterpene glycosides) هستند. تحقیقات گسترده در این زمینه نشان داده است که خیارهای دریایی به دلیل وجود این مواد، قدرت شفابخشی زیادی دارند. زیرا این ترکیبات دارای طیف گسترده ای از فعالیت های بیولوژیک که اثرات ضد قارچی، سیتوتوکسیک، همولیتیک و تعدیل کننده ایمنی را دارا هستند، می باشد. همزمان با افزایش اطلاعات و درک از خواص مفید ترکیبات جدا شده از خیارهای دریایی، تلاش های قابل توجهی نیز برای کشف کاربردهای دارویی و غذایی در درمان بیماری ها و بهبود عملکرد اندام ها، انجام شده است. اما علیرغم تلاش های زیاد، هنوز عملکرد تجاری کاملا موفقی با استفاده از خیار دریایی در درمان بیماری ها ایجاد نشده است. تا به امروز، حجم محصولات خیار دریایی در بازار مصرف مواد غذایی و دارویی بر اساس نیاز همگانی بسیار اندک است. زیرا تبدیل دست آوردهای علمی و بکارگیری و تبدیل آنها به محصولات مصرفی، فرآیندی پرهزینه و پیچده می باشد (۳۳). نکته مهم در تجارت پایدار خیار های دریایی به با هدف گسترش تجاری سازی مواد و ترکیبات غذایی و دارویی، در اختیار داشتن یک جمعیت پویا و قابل

برداشت است. بلوغ دیررس، تولید مثل و رشد مراحل لاروی پیچیده، سهولت برداشت و بهره برداری بیش از حد از منابع طبیعی، آسیب های جبران ناپذیری را بر منابع طبیعی این آبزی وارد نموده است. تا به امروز، این عوامل یکی از موانع عمده در تجاری سازی مواد و ترکیبات با ارزش موجود در خیارهای دریایی می باشند (۳۴).

مواد سمی موجود در خیار های دریایی

به طور کلی، اقیانوسها در برابر اثرات فعالیتهای انسانی مانند ورود آلودگی ها و مواد شیمیایی سمی، آسیب پذیر شده اند. تخلیه‌های مواد سمی صنعتی و فاضلابهای شهری از منابع انسانی و همچنین ورود روان آبهای کشاورزی (کود و سموم دفع آفات نباتی) و رسوباتی که قادرند توازن فیزیک و شیمی ستون آب را برهم زنند، همواره و به صورت مداوم موجب آلودگی محیطزیست دریا می‌شوند (۳۵).

آلاینده های سمی معمولا در بدن موجودات زنده تجمع می‌یابند. جذب سموم از ستون آب توسط موجودات آبزی و مصرف آنها توسط گروه های دیگری از موجودات دریایی و خشکی را تجمع زیستی آلودگی می نامند. در این میان تجمع زیستی برخی از این مواد مانند فلزات سنگین، نگرانی های گسترده ای را برای سلامت انسان بوجود آورده است.

افزایش سطوح فلزات سنگین در غذاهای دریایی میتواند به یک خطر عمده در تامین ایمنی غذاهای دریایی تبدیل گردد. اختلالات رفتاری و همچنین عملکرد نادرست و بدشکلی اندام ها از جمله مواردی هستند که در اثر مصرف مواد غذایی آلوده با فلزات سنگین گزارش شده است. این مواد آلاینده در اندام‌های حیاتی بدن انسان مانند کلیه‌ها، استخوان‌ها و کبد تجمع می‌یابند و با اختلالات جدی، سلامتی انسان را به مخاطره می اندازد. علاوه بر این، هر یک از فلزات سنگین اختلالات مربوط به خود را دارا هستند که مشخصه آن فلز خاص می باشد. به عنوان مثال، آرسنیک (As)، به عنوان یک ماده سمی شناخته شده که قادر است در انسان سمیت حاد و مزمن ایجاد کند. مصرف As ممکن است باعث بیماری های قلبی – عروقی و بیماری های پوستی مانند هیپرکراتوز پوستی در انسان شود. مصرف سرب (Pb) و کادمیوم (Cd) می تواند باعث آسیب بافت کلیه شود.

با قرار گرفتن طولانی مدت در معرض کادمیوم ممکن است شخص دچار آسیبهای اسکلتی گردد. این امر سبب پوکی و شکستگی استخوانها نیز می شود (۳۶). جهت توسعه صنایع غذایی و دارویی با منشاء خیار دریایی، مطالعات در خصوص استعداد ذخیره انواع فلزات سنگین در گونه های مختلف خیار دریایی و یا بکارگیری روش های عمل آوری خاص برای حذف این مواد، امری ضروری محسوب می گردد. جدول ۳ محتوای فلزات سنگین را در خیارهای دریایی مطالعه شده در این مقاله، نشان می دهد (۵).

جدول-۳. مقادیر تقریبی ترکیبات فلزات سنگین در خیارهای دریایی گونه های خانواده Stichoputidae

گونه	Pb	Cd	Zn	Cu	Cr	Mg
Stichopus hermanni	mg/kg۰/۵۲	mg/kg۰/۰۳	mg/kg ۳۳	mg/kg۳	mg/kg۱/۶	**mg/kg۹/۱۰**
Thelenota ananas	mg/g۰/۲۴	mg/g۲/۴۳	mg/g۱۵/۲۲	mg/g۱/۳۴	mg/g۳/۳۳	**mg/g۵/۶۵**
Thelenota anax	mg/g۰/۱۹	mg/g۰/۰۴	mg/g۹/۹۸	mg/g۰/۹۵	mg/g۱/۴۶	**mg/g۴/۰۴**

نتیجه‌گیری

بررسی ها نشان داد که خیارهای دریایی *Stichopus hermanni*، *Thelenota ananas* و *Thelenota anax* که در این مقاله به صورت مروری مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفتند، پتانسیل بالایی از ترکیبات زیست فعال، مواد غذایی و دارویی را دارا هستند. از این رو، این آبزیان با ارزش می توانند در زمینه های پژوهشی توسعه دارو های جدید مورد بهره برداری قرار گیرند. در مقایسه با خیارهای دریایی، درک ساختارهای خاص و رابطه مواد زیست فعال حاصل از الیاف جلبکی هنوز یک چالش بزرگ محسوب می شود. زیرا در مقایسه این دو آبزی با یکدیگر در خصوص جدا سازی مواد و ترکیبات جدید زیست فعال، شکاف و پیچیدگی های قابل توجهی وجود دارد. همچنین در خصوص خیارهای دریایی و توسعه ترکیبات دارویی و مواد زیست فعال جدا شده از آنها برای تولید ترکیبات جدید دارویی آزمایشات بالینی زیادی مورد نیاز می باشد. نکته قابل تعمل و توجه این است که، هنگامی که دست آوردهای استفاده از این ترکیبات در سلامتی انسان ثابت گردد، باید جنبه های شیلاتی و فارماکولوژیک این آبزیان، نظیر حفظ ذخایر طبیعی، تکثیر و پرورش خیارهای دریایی، تولید مواد کاربردی در مقیاس صنعتی، استخراج و خالص سازی مواد مورد نیاز مطالعه و اثبات گردد.

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که در غنای مطالب حاضر یاری‌رسان بودند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Arundina I, Yuliati Y, Soesilawati P, Damaiyanti DW, Maharani D. The effects of golden sea cucumber extract (Stichopus hermanii) on the number of lymphocytes during the healing process of traumatic ulcer on wistar rat's oral mucous. Dent J (Majalah Kedokteran Gigi). 2015;48(2):100e103. doi:10.20473/j.djmkg.v48.i2.p100-103
2. Yahya BA, Hashim AM. Effect of freezing and heating white bread on the glycemic response of healthy individuals. Journal of Preventive and Complementary Medicine. 2023;2(4):196-201.
3. Bahrami Y, Zhang W, Franco C. Discovery of novel saponins from the viscera of the sea cucumber Holothuria lessoni. Mar Drugs. 2014;12(5):2633e2667.doi:10.3390/md12052633
4. Besharati S. and S. Khodabandeh. Anti-quagulant propertice of Holothuria parva. Medical university of Mazandaran.
5. Choi JY, Habte G, Khan N, et al. Determination of toxic heavy metals in Echinodermata and Chordata species from South Korea. Food Addit Contam Part B. 2014;7(4): 295e301 doi:10.1080/19393210.2014.932311
6. Copat C, Arena G, Fiore M, et al. Heavy metals concentrations in fish and shellfish from eastern Mediterranean Sea: consumption advisories. Food Chem Toxicol. 2013;53:33e37. doi:10.1016/j.fct.2012.11.038
7. Freitas AC, Rodrigues D, Rocha-Santos TA, Gomes AM, Duarte AC. Marine biotechnology advances towards applications in new functional foods. Biotechnol Adv. 2012;30(6):1506e1515. doi:10.1016/j.biotechadv.2012.03.006
8. Grunert KG. European consumers' acceptance of functional foods. Ann N. Y Acad Sci. 2010; 1190(1):166e173 doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05260.x
9. Guo L, Gao Z, Zhang L, et al. Saponin-enriched sea cucumber extracts exhibit an antiobesity effect through inhibition of pancreatic lipase activity and upregulation of LXR-b signaling. Pharm Biol. 2016;54(8): 1312e1325. doi:10.3109/13880209.2015.1075047
10. Gao N, Lu F, Xiao C, et al. b-Eliminative depolymerization of the fucosylated chondroitin sulfate and anticoagulant activities of resulting fragments. Carbohydr Polym. 2015;127: 427e437. doi:10.1016/j.carbpol.2015.04.002
11. Huang N, Wu M-Y, Zheng C-B, Zhu L, Zhao J-H, Zheng Y-T. The depolymerized fucosylated chondroitin sulfate from sea cucumber potently inhibits HIV replication via interfering with virus entry. Carbohydr Res. 2013;380:64e69. doi:10.1016/j.carres.2013.07.010
12. Indriana LF, Hilyana S. The utilization of seagrass and macroalgae substrate for settlement of sandfish Holothuria scabra larvae. J Akuakultur Indones. 2015;13(1):68e72. doi:10.19027/jai.13.68-72
13. Kim S-K, Himaya S. Triterpene glycosides from sea cucumbers and their biological activities. Adv Food Nutr Res. 2012;65: 297e319 doi:10.1016/B978-0-12-416003-3.00020-2
14. Kobayashi M, Hori M, Kan K, et al. Marine natural products. XXVII: distribution of lanostane-type triterpene oligoglycosides in ten kinds of Okinawan Sea cucumbers. Chem Pharm Bull. 1991;39(9):2282e2287. doi:10.1248/cpb.39.2282
15. Luo L, Wu M, Xu L, et al. Comparison of physicochemical characteristics and anticoagulant activities of polysaccharides from three sea cucumbers. Mar Drugs. 2013;11(2): 399e417. doi:10.3390/md11020399
16. Masre SF, Yip GW, Sirajudeen K, Ghazali FC. Quantitative analysis of sulphated glycosaminoglycans content of Malaysian sea cucumber Stichopus hermanni and Stichopus vastus. Nat Prod Res. 2012;26(7):684e689. doi:10.1080/14786419.2010.545354
17. Masre SF, Yip GW, Sirajudeen K, Ghazali FC. Wound healing activity of total sulfated glycosaminoglycan (GAG) from Stichopus vastus and Stichopus hermanni integumental tissue in rats. Int J Mol Med. 2010;6:49e53. doi:10.3923/ijmmas.2010.49.53
18. Mudgal V, Madaan N, Mudgal A, Singh R, Mishra S. Effect of toxic metals on human health. Open Nutraceut J. 2010;3:94e99. doi:10.2174/1876396001003010094
19. Pangestuti R, Kim SK, eds. Marine Bioactive Peptide Sources: Critical Points and the Potential for New Therapeutics. New York: Wiley; 2013 doi:10.1002/9781118375082.ch28
20. Pangestuti R, Kim S-K. Biological activities and health benefit effects of natural pigments derived from marine algae. J Funct Foods. 2011; 3(4):255e266 doi:10.1016/j.jff.2011.07.001
21. Pangestuti R, Kim S-K. Biological activities and health benefit effects of natural pigments derived from marine algae. J Funct Foods. 2011; 3(4):255e266.doi:10.1016/j.jff.2011.07.001
22. Park J-I, Bae H-R, Kim CG, Stonik VA, Kwak J-Y. Relationships between chemical structures and functions of triterpene glycosides isolated from sea cucumbers. Front Chem. 2014;2(77). doi:10.3389/fchem.2014.00077
23. Patar A, Jaafar H, Jamalullail SMSS, Abdullah JM. The body wall crude extract of Stichopus variegatus promotes repair of acute contused spinal cord injury in rats by improving motor function and reduces intramedullary hemorrhage. Biomed Res. 2012;23(4).
24. Patar A, Jamalullail SMSS, Jaafar H, Abdullah JM. The effect of water extract of sea cucumber Stichopus variegatus on rat spinal astrocytes cell

lines. Curr Neurobiol. 2012;3(1).
25. Plaza M, Cifuentes A, Ib_a~nez E. In the search of new functional food ingredients from algae. Trends Food Sci Technol. 2008;19(1): 31e39 doi:10.1016/j.tifs.2007.07.012
26. Purwati P. Teripang Indonesia: komposisi jenis dan sejarah perikanan. Oseana. 2005;30(1):11e18.
27. Stonik V, Maltsev I, Elyakov G. Structures of thelenotoside-A and thelenoside-B from the sea cucumber Thelenota ananas. Chem Nat Prod. 1982:624e627.
28. Wen J, Hu C, Fan S. Chemical composition and nutritional quality of sea cucumbers. J Sci Food Agric. 2010;90(14):2469e. doi:10.1002/jsfa.4108
29. Wirawati I, Purwati P. Rarely reported species of Indonesian sea cucumbers. Mar Resour Indones. 2012;37(1):9e23.doi:10.14203/mri.v37i1.31
30. Wu M, Xu S, Zhao J, Kang H, Ding H. Physicochemical characteristics and anticoagulant activities of low molecular weight fractions by free-radical depolymerization of a fucosylated chondroitin sulphate from sea cucumber Thelenata ananas. Food Chem.2010;122(3):716e723. doi:10.1016/j.foodchem.2010.03.042
31. Wu M, Xu S, Zhao J, Kang H, Ding H. Free-radical depolymerization of glycosaminoglycan from sea cucumber Thelenata ananas by hydrogen peroxide and copper ions. Carbohydr Polym. 2010;80(4):1116e1124.
doi:10.1016/j.carbpol.2010.01.032
32. Zohdi RM, Zakaria ZAB, Yusof N, Mustapha NM, Abdullah MNH. Sea cucumber (Stichopus hermanii) based hydrogel to treat burn wounds in rats. J Biomed Mater Res Part B Appl Biomaterials. 2011;98(1):30e37. doi:10.1002/jbm.b.31828
33. Yu L, Xue C, Chang Y, et al. Structure elucidation of fucoidan composed of a novel tetrafucose repeating unit from sea cucumber Thelenota ananas. Food Chem. 2014;146(0): 113e119 doi:10.1016/j.foodchem.2013.09.033
34. Yun S-H, Park E-S, Shin S-W, et al. Stichoposide C induces apoptosis through the generation of ceramide in leukemia and colorectal cancer cells and shows in vivo antitumor activity. Clin Cancer Res. 2012;18 (21):5934e5948. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0655
35. Zhong Y, Khan MA, Shahidi F. Compositional characteristics and antioxidant properties of fresh and processed sea cucumber (Cucumaria frondosa). J Agric Food Chem. 2007;55(4):1188e1192.doi:10.1021/jf063085h
36. Zulfaqar S, Rahman MA, Yusoff FM. Trends, prospects and utilizations of sea cucumber fisheries in Malaysia. Int J Adv Agric Environ Engg (IJAAEE). 2016;3(1): 114e116. doi:10.15242/IJAAEE.ER0116045