

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Penyakit kanker merupakan penyakit tidak menular yang ditandai dengan adanya sel/jaringan abnormal yang bersifat ganas, tumbuh cepat tidak terkendali dan dapat menyebar ke tempat lain dalam tubuh penderita.<sup>36</sup> Lebih jenis 100 jenis kanker telah ditemukan diantaranya kanker paru, kanker payudara, kanker serviks, kanker usus, kanker prostat, kanker darah atau leukemia. Data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) , *International Agency for Research on Cancer* (IARC) menyebutkan di tahun 2018 terdapat 18,1 juta kasus baru dengan angka kematian sebesar 9,6 juta kematian, dimana 1 dari 5 laki – laki dan 1 dari 6 perempuan didunia mengalami kejadian kanker.<sup>1</sup>

Menurut *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) 2018 dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan kasus kanker yang paling banyak terjadi di Indonesia adalah kanker payudara, yaitu sebanyak 58.256 kasus atau 16,7% dari total 348.809 kasus kanker. Kementerian Kesehatan (KEMENKES) menyatakan angka kanker payudara di Indonesia mencapai 42,1 orang per 100 ribu penduduk. Berdasarkan data Riset Kesehatan Data (RISKESDAS), prevalensi tumor atau kanker di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan dari 1,4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 100.000 penduduk pada tahun 2018. Prevalensi kanker tertinggi adalah di provinsi DI Yogyakarta 4,86 per 1000 penduduk, diikuti Sumatera Barat 2,47 per 1000 penduduk dan Gorontalo 2,44 per 1000 penduduk.<sup>1</sup>

Adanya berbagai macam dampak yang ditimbulkan oleh penyakit kanker payudara yaitu mulai dari dampak psikologis, fisik, emosional, social dan peningkatan pembiayaan kesehatan. Kanker payudara juga dapat menyebabkan stress sehingga mempengaruhi kemampuan tumor untuk tumbuh dan menyebar.<sup>2</sup> Kanker yang tumbuh di dalam tubuh biasanya diketahui setelah stadium lanjut sehingga sulit diobati. Upaya deteksi dini yang dapat dilakukan yaitu pemeriksaan payudara.

Pemeriksaan ini dianjurkan pada wanita berumur 20 - 39 tahun setiap tiga tahun sekali dan untuk wanita berusia diatas 40 tahun dapat melakukan pemeriksaan setiap tahun.<sup>3</sup> Tujuan dari upaya deteksi dini ialah ditemukan penderita kanker pada stadium yang masih rendah (*down staging*).

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya peningkatan penderita kanker payudara diantaranya riwayat kanker payudara pada keluarga, penggunaan kontrasepsi hormonal, indeks massa tubuh tinggi, kurang aktivitas fisik, penggunaan rokok, konsumsi alcohol berlebihan perilaku dan pola makan seperti kurang konsumsi buah dan sayur. Paparan karsinogen fisik (seperti ultraviolet/UV dan radiasi ion), karsinogen kimiawi (seperti *benzo(a)pyrene*, formalin dan aflatoxin (kontaminan makanan, dan serat contohnya asbes), dan karsinogen biologis (seperti infeksi virus, bakteri dan parasit) termasuk ke dalam akibat faktor risiko lainnya.<sup>4</sup>

Penderita kanker mengalami supresi imun dan modalitas terapi kanker yang juga mempengaruhi sistem imun itu sendiri. Sel kanker dapat dikenali oleh tubuh sebagai bahan asing sehingga mekanisme imunologi tubuh akan bereaksi baik secara humoral maupun seluler. Proses transformasi sel epitel kanker payudara menjadi ganas dikenal sebagai karsinogenesis. Proses ini terjadi secara bertahap dan pada setiap tahap melibatkan serangkaian mutasi pada sejumlah gen regulator maupun supresor.<sup>37</sup> Karsinogen termasuk bahan kimia yang dapat menyebabkan terjadinya karsinogenesis, salah satunya yaitu DMBA (*7,12-Dimethylbenz(a) anthracene*). DMBA merupakan zat kimia yang termasuk dalam *polycyclic aromatic hydrocarbon* (PAH) yang bersifat mutagenic, teragenik, karsinogenik, sitotoksik, dan immunosupresif. PAH memicu kerusakan DNA, pembentukan ROS dan bertindak sebagai perantara proses inflamasi kronik.<sup>5</sup> Proses tersebut memicu pembentukan dan akumulasi sitokin, kemokin, radikal bebas dan *growth factor*. Hal ini menginduksi pembentukan tumor termasuk kerusakan DNA, modifikasi protein dan perubahan profil ekspresi gen, serta ekspresi miRNA spesifik.

Secara *in vivo*, DMBA menginduksi ekspresi onkogen yang berperan sebagai regulator atau suppressor. DMBA menginduksi ekspresi onkogen c-myn dan H-ras pada limpa, paru, timus dan kelenjar getah bening setelah 6 jam dan 12 jam

perlakuan, selain itu induksi ekspresi gen suppressor p53 terjadi setelah 6 jam perlakuan.<sup>6</sup> Hasil penelitian Meiyanto et al (2007), dengan dosis 20 mg/BB sebanyak 10 kali induksi insidensi tumor sampai minggu ke 14 mencapai 100%. Pada penelitian ini tumor terbentuk mulai minggu ke 4 sampai minggu ke 15 setelah induksi terakhir.<sup>7</sup> Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Wibowo AE et al (2010, memperlihatkan induksi DMBA dua kali per-minggu sebanyak 11 kali pada tikus betina galur Spague dawley dengan dosis 20 mg/kg berat badan, diperoleh insiden tumor sebesar 74% dengan nilai multiplisitas tumor rata – rata sebanyak 2 nodul per ekor.<sup>8</sup> Tumor payudara dapat terbentuk mencapai 100% pada tikus virgin yang diberi DMBA secara oral. Waktu induksi yang terbaik ketika tikus berumur 30-55 hari, karena pada saat ini *terminal end buds* pada kelenjar payudara sedang aktif berproliferasi.<sup>9</sup> Menurut Padmavathi (2006) menganjurkan penggunaan karsinogen DMBA dengan dosis tunggal 20 mg untuk setiap tikus, sedangkan dalam penelitian Pratiwi menggunakan DMBA dosis bagi 20 mg/kg berat badan diberikan 2 kali seminggu selama 5 minggu.

Inflamasi merupakan salah satu respon imun yang dapat dimediasi oleh sitokin proinflamasi. Inflamasi yang tinggi, berlangsung dalam jangka waktu panjang, dan tidak terkontrol dapat meningkatkan radikal bebas atau reactive oxygen species (ROS) yang dapat menyebabkan kerusakan DNA dan ketidakstabilan genomic.<sup>10</sup> Tingginya pembentukan ROS menyebabkan kehilangan kemampuannya untuk memperbaiki DNA sehingga terjadilah mutasi DNA. Sel dalam kondisi normal memiliki gen – gen yang berfungsi untuk menentukan pertumbuhan, perkembangan atau perbaikan pada tubuh. Apabila terjadi mutasi DNA , maka kontrol fungsi – fungsi tersebut terganggu dan menyebabkan abnormalitas sel.<sup>38</sup>

Peningkatan jumlah *reactive oxygen species* (ROS) di dalam tubuh pada kondisi stress oksidatif dapat terjadi. Untuk mencegah terjadinya stress oksidatif diperlukan antioksidan. Salah satu antioksidan endogen adalah *superoxide dismutase* (SOD) yang merupakan sistem pertahanan tubuh garis pertama terhadap aktivasi ROS. Penurunan aktivitas SOD di dalam tubuh dapat disebabkan oleh meningkatnya pembentukan radikal bebas.<sup>11</sup> Pada kondisi stress oksidatif, radikal bebas akan

menyebabkan peroksidasi lipid membrane sel dan merusak organisasi membrane sel. Salah satu biomarker terjadinya stress oksidatif yaitu menurunnya aktivitas SOD akibat proses peroksidasi lipid yang berlebihan di dalam sel.<sup>39</sup> SOD berperan sebagai salah satu mekanisme pertahanan terhadap spesi oksigen reaktif, enzim yang diproduksi secara alami oleh organisme. Selain itu, SOD juga memperbaiki sel – sel dan mengurangi kerusakan sel tersebut yang disebabkan oleh superoksida, radikal bebas yang paling umum adalah tubuh. Mekanisme kerja SOD sebagai antiinflamasi yaitu dengan menurunkan jumlah reactive oxygen species. Aktivitas antioksidan dari flavonoid menyebabkan jumlah ROS yang dihasilkan dalam kondisi payudara dapat berkurang.

Perkembangan tahap kanker payudara dipengaruhi oleh sitokin. Perbedaan sitokin berperan dalam pembentukan, perkembangan dan metastasis kanker payudara. Tingkat tinggi sitokin pro-inflamasi meningkatkan pertumbuhan dan migrasi tumor, meningkatkan kelangsungan hidup sel – sel ganas, menekan respons imun adaptif, menyebabkan resistensi terhadap hormone dan agen kemoterapi.<sup>40</sup> Adanya inflamasi kronik dapat mendorong terjadinya pertumbuhan dan progresifitas kanker. TNF- $\alpha$  sebagai sitokin pro-inflamasi berperan dalam menghubungkan inflamasi dan karsinogenesis. TNF- $\alpha$  merupakan mediator utama dalam patogenesis infeksi, cedera dan peradangan. TNF- $\alpha$  berkaitan dengan peningkatan tingkatan tumor dan stress oksidatif yang terjadi.<sup>12</sup> Hal tersebut menunjukkan bahwa pada umumnya kadar TNF- $\alpha$  pada orang menderita tumor lebih tinggi daripada orang normal akibat tingginya stress oksidatif terkait kondisi patologis tumor. Berdasarkan penelitian yang dilakukan sebelumnya, diketahui bahwa TNF- $\alpha$  memiliki sensitivitas 100% dan spesifitas pada karsinoma oral, sehingga TNF- $\alpha$  dapat digunakan sebagai biomarker pada OSCC, sehingga penelitian ini menggunakan TNF- $\alpha$  sebagai biomarker.<sup>14</sup> TNF- $\alpha$  memiliki peran dalam perkembangan tumor dalam berbagai tahap karsinogenesis.. TNF- $\alpha$  merangsang sisi epitel mesenkim yang diinduksi TGF- $\alpha$  dan juga menginduksi sekresi *Vascular Endotel Growth Factor* (VEGF) oleh fibroblas dan mendorong angiogenesis, yang memainkan peran dalam mendorong persinyalan NF- $\kappa$ B pathway yang menentukan dalam mendorong metastasis.<sup>15</sup>

Penatalaksanaan kanker payudara dilakukan dengan serangkaian pengobatan meliputi pembedahan, kemoterapi, terapi hormone, terapi radiasi, dan terapi imunologi.<sup>16</sup> Namun sampai saat ini, memiliki efek farmakologis yang kurang selektif dimana disamping membunuh sel kanker juga membunuh sel normal, menimbulkan efek samping dan toksisitas yang sangat besar bagi penderita kanker dan juga hasilnya tidak maksimal. Mengingat peranannya yang multifungsi sebagai pencegah timbulnya berbagai jenis penyakit kronis, antioksidan akhir – akhir ini telah menarik perhatian para ahli dan peneliti khususnya di bidang kesehatan yaitu ditunjukkan pada upaya pencarian zat – zat antioksidan yang potensial, berasal dari alam, terutama tumbuh – tumbuhan. Diketahui sebagian besar tumbuhan mengandung khasiat sebagai antioksidan, tetapi daya aktifitas setiap bahan umumnya berbeda-beda.<sup>17</sup> Indonesia memiliki berbagai jenis tumbuhan yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan baku obat – obatan, diantaranya obat tradisional, minuman herbal atau jamu. Pada tahun 2003, WHO merekomendasikan pemanfaatan obat tradisional dan herbal untuk kesehatan, pencegahan dan pengobatan, terutama penyakit kronis, degeneratif dan kanker.<sup>18</sup>

*Aia tempayang* merupakan minuman tradisional khas Sumatera Barat yang terdiri dari kayu secang, Kembang semangkok, biji selasih. *Aia tempayang* jika diminum terasa tawar. *Aia tempayang* sendiri di Sumatera Barat mudah didapatkan dan dijumpai di warung – warung kecil yang sudah dijual perbungkus dengan harga ekonomis Rp 1.000. *Aia tempayang* yang dibeli biasanya langsung diseduh dengan air hangat oleh masyarakat sekitar. Bagi masyarakat sekitar Sumatera Barat, *aia tempayang* dikonsumsi karena dipercaya dapat menurunkan panas dan mengobati sariawan. Kayu secang, kembang semangkok, dan biji selasih yang telah diseduh dibiarkan hingga beberapa menit hingga air berwarna kemerahan, setelah itu Kembang semangkok dan kayu secang dikeluarkan sehingga *aia tempayang* siap diminum. Kembang semangkok dan kayu secang yang dikeluarkan setelah diseduh tersebut. Kayu secang, kembang semangkok, dan biji selasih memiliki manfaat sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan antibakteri.

Tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai obat alternative kanker payudara adalah kayu secang. Kandungan brazilin pada kayu secang dapat menghambat *protein inhibitor apoptosis surviving* dan terlibat dan terlibat dalam aktivasi caspase 3 dan caspase 9, sehingga dapat mengobati penyakit kanker. Ekstrak *methanol, n-butanol* serta *kloroform* dari kayu secang dapat membunuh sel kanker. Hal ini didukung oleh hasil penelitian Rahmi et al (2010) bahwa ekstrak etanolik kayu secang memiliki aktivitas antikanker dengan menurunkan viabilitas pada beberapa sel kanker payudara, kanker kolon, kanker serviks, namun tetap selektif terhadap sel normal.<sup>19</sup> Ekstrak zat warna kayu secang hasil maserasi dengan pelarut air dan alcohol dapat digunakan sebagai indikator alami dalam titrasi asam – basa.<sup>20</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Koshimizuet al. dari Kinki University Jepang tahun 1999 menunjukkan ekstrak etanol tumbuhan secang memiliki aktifitas anti pencetus tumor (*anti tumor promoting activity*) pada pengujian dengan metode penghambatan aktifitas *Epstein-Barr virus* yang diinduksi dengan *tumor promoter 12-O-hexadecanoylphorbol-13-acetate*. Ekstrak secang juga menunjukkan aktifitas anti kanker pada sel kanker di leger dan kepala melalui peningkatan ekspresi p53 dan p21WAF1/CIP1.<sup>21</sup>

Kayu secang memiliki senyawa – senyawa sumber antioksidan yang tinggi. Menurut Utari (2017) tentang ekstrak kayu secang memiliki IC<sub>50</sub> sebesar 15,690 ppm.<sup>22</sup> Menurut Palupi et al (2015), pada pembuatan ekstrak secang perbandingan secang dengan air yang digunakan adlah 1:10.<sup>23</sup> Menurut penelitian Abidusy (2017) terkait pengaruh proporsi kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) dan kayu manis (*Cinnamomum burmanii BI*) terhadap aktivitas antioksidan “Wedang Semanis” dengan menggunakan metode yang terdiri 2 faktor yaitu faktor 1 proporsi kayu manis (K) terdiri dari 2 level yaitu 3 g dan 6 g. faktor 2 proporsi kayu secang (S) terdiri dari 3 level yaitu 2g, 5g, dan 8g menunjukkan hasil uji DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) aktivitas antioksidan sangat kuat diperoleh pada perlakuan K1S3 (kayu manis 3 g dan kayu secang 8 g) dengan parameter IC<sub>50</sub> 39,80 µg/ML sangat kuat. Antioksidan alami mampu melindungi tubuh terhadap kerusakan yang disebabkan spesies oksigen reaktif, mampu menghambat peroksidasi lipid pada makanan.<sup>24</sup>

Buah kembang semangkok atau pangdahai dikenal dengan *scaphium macropodum* serupa dengan *schaphium affine* diketahui memiliki khasiat sebagai obat, salah satunya oleh etnik pengulu. Aktivitas antioksidan dari ekstrak *pangdahai 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl* yang dievaluasi sebagai penangkal radikal dan mereduksi *potassium ferricyanide* [K<sub>3</sub>Fe (CN)<sub>6</sub>]. Penelitian yang dilakukan Dhage dan team mengidentifikasi bahwa sebanyak 10–200 µg/ml ekstrak etanol dari pangdahai mampu menangkal radikal DPPH dengan EC<sub>50</sub> of 800 ppm. Serupa dengan studi yang dilakukan oleh Ogale et al dan Lam et al menunjukkan bahwa ekstrak methanol pangdahai menunjukkan tingginya aktivitas penangkal radikal bebas dengan IC<sub>50</sub> dari 11.02 µmol/L dan 98-200 µg/mL. Dhage dan team juga menemukan ekstrak 80-400 µg/mL signifikan dengan pengurangan konsentrasi *kalium ferricyanide* dimana hasil yang sebanding dengan pengurangan daya *Butylated Hydroxytoluene* (BHT), referensi antioksidan yang digunakan dalam studi mereka. Mereka juga telah mengidentifikasi ekstrak tersebut menunjukkan peningkatan yang signifikan tergantung dosis pada endogen enzim pelindung antioksidan *superoksida dismutase* (SOD), *catalase* (CAT) dan *reduction in glutathione* (GSH). Efek anti inflamasi pangdahai diyakini disebabkan oleh penghambatan histamine, serotonin, bradikinin, dan prostaglandin yang merupakan mediator utama penyakit akut dan peradangan.<sup>25</sup>

Biji selasih atau dikenal dengan *Ocimum basilicum* secara tradisional diperoleh dalam bentuk biji yang sudah kering dan disajikan dengan di rendam dalam air. Basil polisakarida memiliki aktivitas anti tumor, anti oksidan, anti penuaan, dan berefek peningkatan kekebalan.<sup>26</sup> Selain itu biji selasih juga mengandung berbagai senyawa seperti flavonoid, alkaloid, fenol, dan minyak atsiri. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Warsi, A (2017) senyawa kimia ekstrak etanol dan fraksi etil asetat dari biji selasih berpotensi sebagai antioksidan. Nilai IC<sub>50</sub> antioksidan fraksi etil asetat (389.00±1.00) lebih potensi dibandingkan ekstrak etanol (1,374.00±6.20) tetapi kurang dari quercetin (2.10±0.01µg/mL).<sup>27</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Gajendiran, et al (2016) komponen aktif biji selasih menunjukkan biji selasih sebagai antibakteri, antioksidan, dan antikanker. Pengujian flavonoid dengan

menggunakan 0,5 g sampel, dan pengujian tanin dengan menggunakan 5 g biji selasih. Uji DPPH antioksidan dilakukan pada ekstrak biji selasih, ekstrak petroleum eter dari biji selasih menunjukkan antioksidan yang lebih tinggi sebesar 73,85% dibandingkan ekstrak methanol. Aktivitas antioksidan senyawa fenolik terutama karena property redoksnya memainkan peran penting dalam menyerap dan menetralkan radikal bebas. Berdasarkan penelitian ini, biji selasih pada aktivitas antikanker merupakan sumber senyawa yang berpotensi menjadi bioaktif yang stabil. Ekstrak biji selasih dievaluasi untuk aktivitas sitotoksik pada human osteosarcoma cell lines (MG63) menunjukkan efek aktivitas anticancer dari biji selasih maksimum di konsentrasi yang lebih rendah sebesar 12,5 µg/ml dibandingkan konsentrasi 25, 50, 100, 200 µg/ml.<sup>28</sup>

Sejauh ini masih sedikit kajian dan publikasi mengenai penelitian yang sifat sinergistik dari berbagai tanaman herbal dalam upaya pencegahan penyakit kanker, efek dari tanaman herbal tersebut jika dijadikan satu dengan komposisi tertentu dan memunculkan sifat yang bagaimana seperti *aia tempayang* ini sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih lanjut terkait *aia tempayang*.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian yang telah dikemukakan maka dibuatlah rumusan masalah apakah terdapat efek pemberian *aia tempayang* yang berasal dari seduhan kombinasi kayu secang (*Caesalpinia sappan*), kembang semangkok (*Scaphium affine*) dan biji selasih (*Ocimum Balicum*) dengan berbagai dosis terhadap SOD dan TNF -  $\alpha$  sebagai upaya preventif pada tikus kanker payudara yang diinduksi 7,12-Dimethylbenz(A) Anthracene (DMBA)?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Menganalisis perbedaan efek pemberian *aia tempayang* dengan variasi dosis terhadap SOD dan TNF -  $\alpha$  sebagai upaya preventif pada tikus kanker payudara yang diinduksi DMBA



## 2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisis perbedaan kadar SOD dan TNF -  $\alpha$  pada tikus diinduksi DMBA dengan intervensi pemberian *aia tempayang* variasi dosis dibandingkan dengan kelompok tikus induksi DMBA tanpa intervensi
- b. Menganalisis perbedaan kadar SOD dan TNF -  $\alpha$  pada tikus diinduksi DMBA dengan intervensi pemberian *aia tempayang* variasi dosis dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak diinduksi DMBA dan tidak diintervensi
- c. Menganalisis perbedaan TNF -  $\alpha$  dan SOD tikus yang diinduksi DMBA dan diintervensi *aia tempayang* antar variasi dosis

## D. Manfaat Penelitian

1. Dalam bidang ilmu pengetahuan, hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai referensi terutama tentang manfaat pemberian *aia tempayang* terhadap SOD dan TNF -  $\alpha$  pada tikus kanker payudara dan dapat digunakan sebagai bahan rujukan referensi untuk penelitian berikutnya
2. Dalam masyarakat hasil penelitian ini dapat memberikan informasi manfaat atau efek *aia tempayang* bagi kesehatan, khususnya digunakan sebagai pertimbangan bahan immunomodulator pemberian *aia tempayang* terhadap SOD dan TNF -  $\alpha$  tikus kanker payudara

### E. Keaslian Penelitian

Penelitian mengenai efek pemberian *aia tempayang* terhadap SOD dan TNF -  $\alpha$  yang pernah dilakukan oleh peneliti sebelumnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Keaslian Penelitian

Peneliti/Tahun/Tempat	Judul Penelitian	Metode/Variabel	Hasil
Shengqian Q. Wu, et.al (2011) <sup>41</sup>	Anti-inflammatory activity of an ethanolic <i>Caesalpinia sappan</i> extract in human chondrocytes and macrophages	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nitric oxide (NO)</li> <li>• Interleukin-1(IL-1)</li> <li>• tumor necrosis factoralpha (TNF-</li> </ul>	<p>Dari hasil yang dilakukan di dapatkan bahwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Caesalpinia Sappan</i> Extract padadosis 5 g/ml dapat menghambat ekspresi sitokin pro-inflamasi IL-1 dan TNF-</li> <li>• CSE dapat menekan sintesis Nitrit Oxide dalam kondrosit OA primer dalam dosis 5 g/ml dan 10 g/ml</li> </ul>
Ricky Eka Sucita, et al (2013) <sup>42</sup>	Ekstrak Etanol Kayu Secang ( <i>Caesalpinia sappan</i> L.) Secara Topikal Efektif pada Kepadatan Kolagen Masa Penyembuhan Luka Insisi Tikus Putih	Kepadatan kolagen dengan scoring hispatologi	Pemberian ekstrak kayu secang ( <i>Caesalpiniasappan</i> L.) dengan konsentrasi 6.5% secara topical selama 14 hari dapat meningkatkan kepadatan kolagen dalam proses penyembuhan luka insisi pada tikus putih.

S B Sanusi,et.al/2019 <sup>43</sup>	Antibacterial activity and phytochemical analysis of Kembang semangkok (Scaphiummacropodum) stem bark	Untuk mengetahui aktivitas antibakteri, konsentrasi hambat minimum (KHM), Konsentrasi bakteri sidal minimum (MBC), dan mengidentifikasi unsure kimia metanol ekstrak S. macropodum	Analisis ekstrak methanol Scaphiummacropodum menunjukkan adanya empat Senyawa bioaktif yaitu 1-methyl-trans-decahydroquinol-5 (equat) -ol, hexadecanoate methyl, asamheksadekanoat<n->, danasamftalat, di (2,4,4-trimetilpentil) ester. Diman ini menunjukkan bahwa S. macropodum bisa menjadi anti bacterial
ChatchawinPetchlert, et.al /2012 <sup>44</sup>	Antioxidative and antimutagenic effect of malva nut (Scaphiumscaphigerum) (G. Don) Guib. & Planch.) juice	Total phenolic Total flavanoid Antimutagenicity	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kandungan fenol total sari kacang malva memiliki kadar 177,47 + 0,90 µg asam galatekuivalen (GAE) / g sampel</li> <li>• kandungan flavonoid total memiliki 418,69 ± 13,89 µg setara quercetin (QE) / g sampel</li> <li>• sari buah malva bekerja paling efektif untuk menghambat mutagenic tersebut produk</li> </ul>

			(85% penghambatan).
Sunitha V S. et al./2013 <sup>45</sup>	Immunomodulatory Activity of Caesalpinia sappan L. Extracts on Peritoneal Macrophage of Albino Mice	makrofag fagositik	Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi secara ilmiah efek ekstrak Caesalpinia sappan fungsi fagositik makrofag. Efek in vivo dari ekstrak tanaman berair, etanol dan heksana pada dua dosis (10mg / kg tubuh berat dan 25mg / kg bb) dievaluasi dengan pemberian ekstrak oral pada tikus jantan Swiss albino. Semua ekstrak memberikan modulasi fagositik in vivo. Ekstrak etanol Caesalpinia sappan di dosis 25mg / kg b.w. menunjukkan peningkatan aktivitas fagositik yang signifikan ( $p < 0,05$ ) dibandingkan dengan kontrol. Sebuah meningkat Respon fagositik ditunjukkan oleh makrofag peritoneal murine setelah pengobatan dengan ekstrak in vitro. Hasil penelitian ini menunjukkan efek

			imunomodulator dari ekstrak <i>Caesalpinia sappan</i> makrofag peritoneal murine, yang dibuktikan dengan efeknya pada fagositosis yang merupakan imun nonspesifik.
Eui Gil Jung, et al. /2015 <sup>46</sup>	Anti-inflammatory activity of sappanchalcone isolated from <i>Caesalpinia sappan</i> L in a collagen-induced arthritis mouse model	Kadar sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-6, dan IL-1 $\beta$ )	Sappanchalcone, flavonoid bioaktif yang diisolasi dari inti kayu <i>Caesalpinia sappan</i> L. memiliki efek anti-inflamasi. Penelitian ini melihat sappanchalcone dalam mengurangi kolagen-induced arthritis (CIA) pada model tikus rheumatoid arthritis. Sappanchalcone dimurnikan hingga homogen dari fraksi kloroform ekstrak metanol <i>C. sappan</i> , dan diidentifikasi menggunakan spektrometri massa dan spektroskopi resonansi magnetik inti 1H. Mencit DBA / 1J jantan yang diinduksi CIA dibagi menjadi kelompok kontrol, yang diberi

			<p>sappanchalcone, dan yang diberi metotreksat (n = 10 per kelompok). Pembengkakan kaki, keparahan arthritis, perubahan radiografi dan histomorfometri dinilai untuk mengukur peran perlindungan sappanchalcone terhadap perkembangan penyakit kronis. Pemberian sappanchalcone secara signifikan mengurangi arthritis klinis dan edema inflamasi pada kaki. Kepadatan mineral tulang dan struktur trabekuler dipertahankan pada tikus CIA yang diberi sappanchalcone. Kadar sitokin proinflamasi (TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, dan IL-1<math>\beta</math>) secara signifikan lebih rendah pada serum tikus yang diobati dengan sappanchalcone dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil kami menunjukkan bahwa sappanchalcone dapat digunakan sebagai agen anti-inflamasi dan</p>
--	--	--	--

			pelindung tulang selama pengobatan rheumatoid arthritis.
Xue-Jiao Gao, Tian-cheng Wang, Ze-cai zhang, Yong-guo Cao, Nai-sheng Zhang, Meng-yao Guo, 2015 <sup>47</sup>	Brazilin plays an anti-inflammatory role with regulating Toll-like receptor 2 and TLR 2 downstream pathways in Staphylococcus aureus-induced mastitis in mice	TLR2	Untuk mengetahui pengaruh brazilin pada respon inflamasi pada tikus S. Aurens dan untuk mengkonfirmasi mekanisme yang terlibat. Brazilin dapat meringankan reaksi inflamasi mastitis yang disebabkan oleh S.aurens. Brazilin menekan S,aurens yang diinduksi dan produksi mediator proinflamasi dapat mengurangi peningkatan ekspresi TLR2 dan mengatur persenyalaan NF-K $\beta$ . Brazilin terlibat regulasi baik dengan NF-k $\beta$ atau activator protein.
Monika Mueller et al., 2016 <sup>48</sup>	Compounds from Caesalpinia sappan with anti-inflammatory properties in macrophages and chondrocytes	- Uji bioaktivitas kayu secang - Aktifitas antiinflamasi pada macrophages	- bioaktivitas yang terkait dengan ekstrak etanol inti kayu C. sappan yaitu episappanol, protosappanin C, brazilin, (iso-) protosappanin B dan sappanol

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dalam makrofag yang distimulasi lipopolisakarida, semua senyawasecara signifikan menghambat sekresi sitokin proinflamasi interleukin (IL-6) dan tumor necrosisfactor-alpha (TNF-<math>\alpha</math>). Safanol meningkatkan sekresi IL-10 anti inflamasi</li> <li>- Dalam kondrosit terstimulasi IL-1<math>\beta</math>, semua fraksi mengurangi ekspresi mRNA dan sekresi proinflamasi sitokinIL-6 dan TNF-<math>\alpha</math></li> </ul>
Supinya Tewtrakul, et al. (2015) <sup>49</sup>	Antiinflammatory and Wound Healing Effects of Caesalpinia sappan L	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ekstrak Caesalpinia Sappan L.</li> <li>- NO, PGE, TNF-<math>\alpha</math></li> </ul>	Mekanisme antiinflamasi brazilin turun regulasi ekspresi rna dari gen Inos, cox-2, dan TNF- $\alpha$ dengan tergantung dosis. Ekstrak etanol (EtOH) C.sappan secara signifikan meningkatkan proliferasi fibroblast, migasi fibroblast, dan produksi kolagen, sedangkan brazilin hanya merangsang migasi fibroblast.



			Brazilin bertanggung jawab atas efek antiinflamasi melalui kemampuannya untuk menghambat produksi NO, PGE, dan TNF- $\alpha$ .
Ru-Feng Wang/2013 <sup>50</sup>	Two Cerebroside Isolated from the Seeds of Sterculia Lychnophora and Thei Neuroprotective Effect	Senyawa dari biji sterculia lychnophora/kembang semangkok yaitu <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-O-<math>\beta</math>-D-glukopiranosil-(2S, 3R, 4E,8Z(-2-{(2-hydroxyoctadecanoyl) amino}-4-8-octadecadiene</li> <li>- Soya-cerebroside</li> </ul>	Senyawa 1-O- $\beta$ -D-glukopiranosil-(2S, 3R, 4E,8Z(-2-{(2-hydroxyoctadecanoyl) amino}-4-8-octadecadiene menunjukkan efek perlindungan saraf sedang terhadap kerusakan sel SH-SY5Y diinduksi oleh hydrogen perosida
Ru-Feng Wang/2003 <sup>51</sup>	Alkaloids from the seed of Sterculia Lychnophora (Pangdahai)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dua alkaloid bernama sterculinine I dan sterculinine II</li> <li>- 13 senawa diisolasi dengan etanol</li> </ul>	isolasi dan struktur penentuan dua alkaloid baru, bernama sterculinine I ( 1 ) dan sterculinine II ( 2 ) dari ekstrak etanol obat tradisional ini. Selain itu, 13 perusahaan dikenal pon, kedelai-cerebroside II ( 3 ), 1- O -bd-glukopiranosil- ( 2S , 3R , 4E , 8Z ) -2 - [(2-hidroksi-icosanoyl) amido] -

			<p>4,8-oktadekadiena-1,3-diol ( 4 ), kaempferol-3- <i>O</i> -<i>bd</i>-glukosida ( 5 ), urasil ( 6 ), asam suksinat ( 7 ), 2, 4-dihidroksi asam benzoat ( 8 ), daucosterol ( 9 ), <i>b</i>-sitosterol ( 10 ), sukrosa ( 11 ), isorhamnetin-3-<i>O</i> -<i>bd</i>-rutinoside ( 12 ), kaempferol- 3- <i>O</i> -<i>bd</i>-rutinoside ( 13 ), <i>n</i> -butyl-ad-man-nopyranside ( 14 ), dan adenosine ( 15 ) diperoleh dari hasil ekstrak. Senyawa 3 - 7 dan 12 - 15 juga diisolasi dari obat tradisional <i>sterculia lyncophora</i> untuk pertama kalinya</p>
--	--	--	--

Berdasarkan tabel 1, dapat diketahui adanya persamaan dan perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya, yaitu :

1. variabel bebas penelitian sebelumnya menggunakan masing – masing bahan dan tikus yang dikondisikan , sedangkan penelitian ini menggunakan sinergi bahan yang dinamakan *aia tempayang* dimana semua bahan diseduh menjadi satu
2. kayu secang yang digunakan pada penelitian sebelumnya menjadi acuan pada penelitian ini
3. belum ditemukannya penelitian Kembang semangkok yang berkaitan dengan antiinflamasi dan antioksidan dikarenakan masih terbatasnya informasi
4. variabel terikat penelitian ini mengacu pada penelitian sebelumnya yakni TNF -  $\alpha$  dengan tikus kanker payudara
5. variabel terikat lainnya seperti SOD bahan *aia tempayang* yang sudah menjadi satu , belum ditemukan penelitian dengan perlakuan sinergi penggabungan bahan – bahan dalam *aia tempayang*
6. Induksi DMBA untuk membuat tikus kanker payudara mengacu pada penelitian sebelumnya yakni pemberian dilakukan selama 35 hari