

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW POTENSI TANAMAN  
KAYU SECANG (*Caesalpinia sappan L.*) SEBAGAI  
ANTI-KANKER**

**SKRIPSI**

**Oleh :  
FITTA FANIYA FATHIN  
NIM. 18930051**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI  
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
2022**

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW POTENSI TANAMAN KAYU  
SECANG (*Caesalpinia sappan L.*) SEBAGAI ANTIKANKER**

**SKRIPSI**

**Diajukan kepada:  
Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan  
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang  
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam  
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S.Farm)**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI  
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
2022**

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW POTENSI TANAMAN KAYU  
SECANG (*Caesalpinia sappan L.*) SEBAGAI ANTIKANKER**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**FITA FANIYA FATHIN**  
**NIM. 18930051**

**Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:**  
**Tanggal: 7 Juni 2022**

**Pembimbing I**



**Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes.**  
**NIP. 19800203 200912 2 003**

**Pembimbing II**



**apt. Tanaya Jati D.D., S.Farm.,M.Farm.**  
**NIP. 19900422 20191120 2 255**

**Mengetahui,**  
**Ketua Program Studi Farmasi**



**apt. Abdul Hakim, M.P.I., M. Farm.**  
**NIP. 19761214 200912 1 002**

**SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW POTENSI TANAMAN KAYU  
SECANG (*Caesalpinia sappan L.*) SEBAGAI ANTIKANKER**

**SKRIPSI**

**Oleh:  
FITA FANIYA FATHIN  
NIM. 18930051**

**Telah dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan  
Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana  
Farmasi (S. Farm)**

**Tanggal:**

**Ketua Penguji : apt. Tanaya Jati D., S.Farm., M. Farm.  
NIP19900422 20191120 2 255**



**Anggota Penguji : Prof. Dr. apt. Roihatul Mutiah, M. Kes  
NIP. 19800203 200912 2 003**

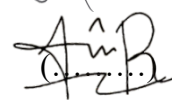


**apt. Luthfi Ahmad Muchlasi, M. Farm.**



**NIP. 19910719 20191120 1 253**

**apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H.**



**NIP. 19851216 20160801 1 086**

**Mengetahui,  
Ketua Program Studi Farmasi**



**apt. Abdul Hakim, M.P.I., M. Farm.  
NIP. 19761214 200912 1 002**

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Fita Faniya Fathin  
NIM : 18930051  
Program studi : Farmasi  
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan  
Judul Penelitian : *Systematic Literature Review* Potensi Tanaman Kayu Secang (*Caesalpinia sappan L.*) Sebagai Antikanker.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya aya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 02 Juni 2022

Yang membuat pernyataan,



Fita Faniya Fathin

NIM. 18930051

## **MOTTO**

**“Akan selalu ada kejutan dalam hidup. Sambutlah dengan perasaan tenang tanpa gegabah.”**

*“Don’t give up when you still have something to give. Nothing is really over until the moment you stop trying”*

**"Sukses bukanlah akhir, kegagalan bukanlah fatal, yang terpenting adalah keberanian untuk melanjutkan."**

## LEMBAR PERSEMBAHAN

*Alhamdulillahirobbil'aalamiin.* Dengan senantiasa memanjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT beserta Nabi Muhammad SAW sehingga dapat melaksanakan pencarian ilmu dan dapat menyelesaikannya dengan baik.

Dengan rasa syukur yang mendalam, kupersembahkan tulisan karya ini kepada :

1. Kedua orang tuaku, Aba M.Sun'an dan Ibu Zumrotul Farhanah serta nenekku Latifah yang senantiasa menjadi penguat serta memberi dukungan yang terbaik dalam bentuk doa, ridha, semangat, serta kasih sayang yang tak pernah putus, sehingga dapat menyelesaikan studi dengan baik.
2. Kakak - kakak perempuanku Umrotul Mahfudhoh, Wardatul Kamaliyah, Agustina Putri Rahmawati yang selalu memberi dukungan, doa, arahan, motivasi, dan dorongan untuk semangat dalam dunia perkuliahan.
3. Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.F., M.Kes dan apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, S.Farm.,M.Farm, selaku dosen pembimbing yang sangat memberikan arahan dan pengalaman yang berharga. Serta kepada apt. Luthfi di Ahmad Muchlasi, M.Farm., selaku penguji utama dan apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H selaku penguji agama yang telah banyak memberikan masukan.
4. drg. Arief Suryadinata selaku wali dosen saya yang telah memberikan bimbingan dan arahan selama perkuliahan.
5. Seluruh jajaran dosen dan akademisi jurusan Farmasi UIN Malang yang memberikan ilmunya yang berharga kepada saya.
6. Yuwono S.Sos selaku admin jurusan Farmasi dan para staf jurusan Farmasi yang banyak membantu dalam proses perkuliahan
7. Teman-teman "Home Sweet Home" ku tersayang, Diana Anggraeni, Fajar Inarotul A., Rofifah Nabilah, Maulida Thoyyibah, dan Putri Ayu A. yang selalu menjadi pendengar keluh kesahku memberikan semangat, dan saling menguatkan selama menjalani kehidupan perkuliahan.
8. Teman-teman Farmasi UIN Malang 2018 terutama kelas B yang menjadi tempat diskusi yang selalu memberikan banyak warna selama perkuliahan.

9. Diriku yang telah berjuang meski banyak badai yang menghadang, berusaha melawan rasa malas, dan tetap berdiri semangat hingga sekarang.
10. Semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu per-satu.



## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan proposal yang berjudul “*Systematic Literature Review Potensi Tanaman Kayu Secang (Caesalpinia sappan L.) Sebagai Antikanker*” dengan baik. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW, kepada keluarganya dan para sahabatnya serta orang-orang yang mengikuti jejak langkah mereka sampai di hari akhir kelak.

Penyusunan skripsi ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Penulis sadar bahwasanya dalam proses menyelesaikan proposal ini tidak akan terwujud tanpa adanya bantuan, arahan, motivasi, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan banyak terimakasih dan rasa hormat yang tak terhingga kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati P.W, M. Kes., Sp. Rad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. apt. Abdul Hakim, M.P.I., M. Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. apt. Luthfi Ahmad Muchlasi, S.Farm.,M.Farm. selaku penguji utama dan Hajar Sugihantoro, M.P.H selaku penguji agama pada ujian skripsi ini.
5. Prof. Dr. Roihatul Muti'ah, M. Kes.,Apt.selaku dosen pembimbing I yang telah menuntun, mengarahkan, memotivasi, dan mendukung penulis dalam penelitian dan penyusunan skripsi sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
6. apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, S.Farm.,M.Farm., selaku dosen pembimbing II yang telah menuntun, mengarahkan, memotivasi, dan mendukung penulis

dalam penelitian dan penyusunan proposal sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

7. Seluruh dosen pengajar dan staf di Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
8. Kedua orang tua, saudara beserta seluruh keluarga besar yang senantiasa memberikan do'a, nasihat, dukungan, dan motivasi kepada penulis.
9. Teman – teman farmasi UIN Malang angkatan 2018 sebagai teman seperjuangan yang senantiasa memberikan saran, masukan, bantuan, dan dukungan setiap waktu kepada penulis dalam penyelesaian skripsi ini.
10. Seluruh pihak yang secara langsung maupun tidak langsung telah ikut terlibat dalam membantu dan memotivasi penulis dalam penyusunan skripsi ini.

Semoga Allah SWT membalas dan melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Penulis menyadari proposal ini jauh dari kata sempurna. Namun, penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak dan khususnya bagi penulis. Adapun penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun sehingga dapat memperbaiki dalam menyempurnakan skripsi ini.

Malang, 02 Juni 2022

Fita Faniya Fathin  
NIM. 18930051

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PERSETUJUAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>MOTTO .....</b>	<b>v</b>
<b>LEMBAR PERSEMBAHAN .....</b>	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xvii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xviii</b>
<b>مستخلص البحث.....</b>	<b>xix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	12
1.3 Tujuan Penelitian.....	12
1.4 Manfaat Penelitian.....	13
1.5 Batasan Penelitian .....	13
<b>BAB II METODE PENELITIAN.....</b>	<b>14</b>
2.1. Jenis Penelitian .....	14
2.2. Waktu dan Tempat Penelitian .....	14
2.3. Menyusun Latar Belakang dan Tujuan.....	14
2.4. Identifikasi Masalah .....	15
2.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	16
2.6. Pencarian Data.....	18
2.7. Screening .....	18
2.8. Ekstraksi Data.....	18

2.9.	Sintesis Data .....	19
2.10.	Diagram PRISMA .....	20
<b>BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>21</b>
3.1	Hasil Penelitian.....	21
3.2	Pembahasan .....	36
3.2.1	Senyawa – Senyawa pada Kayu Secang yang Memiliki Efek Sebagai Antikanker.....	39
3.2.1.1	Brazilin .....	41
3.2.1.2	Brazilein .....	43
3.2.1.3	Sappanchalcone .....	44
3.2.1.4	3-Deoxysappanchalcone (3-DSC ).....	45
3.2.1.5	Caesalpiniaphenol G dan Caesalpiniaphenol H .....	45
3.2.2	Aktivitas Kayu Secang Sebagai Antikanker pada Uji <i>In Silico</i> , <i>In Vitro</i> Dan <i>In Vivo</i> .....	46
3.2.2.1	Uji <i>In Silico</i> .....	47
3.2.2.2	Uji <i>In Vitro</i> .....	49
3.2.2.3	Uji <i>In Vivo</i> .....	53
3.2.3	Mekanisme Kayu Secang Sebagai Antikanker .....	54
3.2.3.1	Mekanisme Induksi Apoptosis Oleh kayu secang ( <i>Caesalpinia sappan</i> ) pada Sel Kanker .....	57
3.2.3.2	Mekanisme Penghambatan Siklus Sel Oleh kayu secang ( <i>Caesalpinia sappan</i> ) pada Sel Kanker.....	62
3.2.3.3	Mekanisme Antimetastasis dan Antiproliferatif Sel Oleh kayu Secang ( <i>Caesalpinia sappan</i> ) pada Sel Kanker .....	68
3.2.3.4	Mekanisme penghambatan ekspresi HO-1 oleh Kayu Secang ( <i>Caesalpinia sappan</i> ) pada Sel Kanker.....	72
3.2.3.5	Mekanisme Penghambatan BAF oleh Kayu Secang ( <i>Caesalpinia sappan L.</i> ) pada Sel Kanker .....	74
<b>BAB IV PENUTUP .....</b>		<b>77</b>
4.1	Kesimpulan.....	77
4.2	Saran .....	78
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>79</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>89</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	17
Tabel 3. 1 Hasil Penelitian Berdasarkan Analisis PICO .....	23
Tabel 3. 2 Kandungan Senyawa pada Kayu Secang yang Memiliki Aktivitas Antikanker.....	40
Tabel 3. 3 Mekanisme Senyawa pada Kayu Secang Sebagai Antikanker .....	54

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 Mekanisme Antikanker Melalui Jalur Induksi Apoptosis.....	10
Gambar 2. 1 : PRISMA Diagram Flow.....	20
Gambar 3. 1 Struktur Senyawa Brazilin .....	41
Gambar 3. 2 Struktur Senyawa Brazilein.....	43
Gambar 3. 3 Struktur Senyawa Sappanchalcone .....	44
Gambar 3. 4 Struktur Senyawa 3-Deoxysappanchalcone .....	45
Gambar 3. 5 Struktur Senyawa Caesalpiniaphenol G(1) dan Caesalpiniaphenol H(2) .....	45
Gambar 3. 6 Mekanisme Induksi Apoptosis Oleh Kayu Secang pada Sel Kanker .....	.57
Gambar 3. 7 Mekanisme Penghambatan Siklus Sel oleh Kayu Secang pada Sel Kanker.....	62
Gambar 3. 8 Mekanisme Antimetastasis dan Antiproliferatif Sel oleh Kayu Secang pada Sel Kanker .....	68
Gambar 3. 9 Mekanisme penghambatan ekspresi HO-1 oleh kayu Secang pada Sel Kanker.....	72
Gambar 3. 10 Mekanisme Penghambatan BAF oleh Kayu Secang pada Sel Kanker .....	74

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Tracking Pencarian Artikel.....	90
Lampiran 2. Screening Berdasarkan Tahun Publikasi dan Identifikasi Bahasa...	93
Lampiran 3. Screening Berdasarkan Duplikasi Artikel .....	95
Lampiran 4. Screening Berdasarkan Relevansi Topic .....	96
Lampiran 5. Hasil Analisis Kelengkapan Data .....	97
Lampiran 6. Analisis Kelayakan Artikel.....	99
Lampiran 7. Penilaian kualitas Artikel menggunakan JBI Critical Appraisal ....	105

## DAFTAR SINGKATAN

3-DSC	: 3-deoxysappanchalcone
HO-1	: Heme oxygenase-1
HER-2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
JNK	: c-Jun N-terminal kinase
Nrf2	: Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2
ERK	: Extracellular-Signal-Regulated Kinase
AP-1	: Apoptosis Protein 1
APAF-1	: Apoptotic Protease Activating Factor1
ATP	: Adenosine triphosphate
BAF	: Barrier-to-Autointegration Factor
Bax	: B-Cell Lymphoma-2-Associated X Protein
BCL-2	: B-Cell Lymphoma 2
BCL-xL	: B-cell lymphoma-Extra Large
DL	: Death Ligand
DNA	: Deoxyribose Nucleic Acid
DR	: Death Receptor
FADD	: FAS-Associated Death Domain Protein
Flt1	: Fms-Like Tyrosine Kinase
HDAC	: Histone Deacetylases
IARC	: International Agency for Research on Cancer
IC50	: Inhibitor Concentration
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
MTT	: Microtetrazolium
NF-kB	: Nuclear Factor Kappa-B
PR	: Progesterone Receptor



PRISMA : Preferred Reporting Items For Systematic reviews and Meta-analyses

RIHD : Radiation Induced Heart Disease

RISKESDAS : Riset Kesehatan Dasar

SLR : Systematic Literature Review

TNF : Tumor Necrosis Factor

UV : Ultraviolet

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

## ABSTRAK

Fathin, F.F. 2022. *Systematic Literature Review* Potensi Tanaman Kayu Secang (*Caesalpinia sappan L.*) Sebagai Antikanker. Skripsi. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing (I) : Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M. Kes. Pembimbing (II) : apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, S.Farm.,M.Farm.

Kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) merupakan salah satu tanaman yang diketahui memiliki efek sebagai antikanker. Penggunaan kayu secang sebagai antikanker secara ilmiah telah banyak dilakukan penelitian namun belum disajikan secara holistik. Oleh karena itu perlu dilakukannya *systematic literatur review* agar diperoleh pemahaman yang lebih luas dan data yang lebih akurat sehingga bisa dijadikan referensi bagi peneliti dalam mengembangkan obat baru untuk antikanker. Penelitian studi literatur ini bertujuan untuk mengetahui senyawa pada kayu secang yang memiliki aktivitas sebagai antikanker, mengetahui prediksi aktivitas antikanker pada kayu secang secara *in silico*, dan aktivitas antikanker pada uji *in vitro* dan *in vivo* serta mengetahui bagaimana mekanismenya sehingga dapat dikembangkan sebagai antikanker. Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* dengan melakukan pengambilan data melalui metode PRISMA (*Preffered Reporting Items For Systematic reviews and Meta-analyses*). Pencarian artikel pada penelitian ini dengan menggunakan database Google Scholar, ScienceDirect, SpringerLink, dan PubMed yang kemudian dianalisis sehingga didapatkan 27 artikel yang sesuai. Hasil analisis menunjukkan bahwa kandungan senyawa dalam kayu secang yang memiliki aktivitas sebagai antikanker antara lain *brazilin*, *brazilein*, *sappanchalcone*, *3-deoxysappanchalcone*, *caesalpiniaaphenol G*, dan *caesalpiniaaphenol H*. Kayu secang memiliki prediksi aktivitas antikanker secara *in silico*, dan aktivitas antikanker secara *in vitro* dan *in vivo* melalui beberapa mekanisme yaitu induksi apoptosis, penghambatan pada siklus sel, antimetastasis, antiproliferatif, penghambatan ekspresi HO-1, serta penghambatan pada BAF.

**Keywords :** *Caesalpinia sappan L.*, Antikanker, *Systematic Literature Review*

## ABSTRACT

Fathin, F.F. 2022. Systematic Literature Review of Sappan Wood (*Caesalpinia sappan L.*) Plant Potential as Anticancer. Thesis. Pharmacy Study Program. Faculty of Medicine and Health Science. Maulana Malik Ibrahim Islamic State University Malang. Advisor (I) : Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, S.F.,M. Kes. Advisor (II) : apt. Tanaya Jati Dharma Dewi, S.Farm.,M.Farm.

Sappan wood (*Caesalpinia sappan L.*) is one of the plants that is known as having an effect as anticancer. The use of sappan wood as an anticancer scientifically has done many research but it has not delivered holistically. Furthermore, a systematic literature review is needed in order to get a wider understanding and the data that is more accurate so that it can be a reference for the researcher in developing the new medicine for anticancer. This literature research is having a purpose to determine the sappan wood's compound that has activity as an anticancer, to determine the prediction of anticancer activity on sappan wood in silico method, and the activities of anticancer test in vitro and in vivo and also to determine how the mechanism is in order to develop the compounds as an anticancer. This research is using systematic literature review and the data are obtained by PRISMA method ((*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses*)). The article searching method in this article is using database in Google Scholar, ScienceDirect, SpringerLink, and PubMed which is then being analysed so that the researcher obtain 27 suitable articles. The analysis result exhibit that the compound inside sappan wood that has activity as an anticancer are *brazilin*, *brazilein*, *sappanchalcone*, *3-deoxysappanchalcone*, *caesalpiniaphenol G*, dan *caesalpiniaphenol H*. Sappan wood is having a prediction concerning anticancer activities in silico, and the anticancer activities in vitro and in vivo through several mechanism. They are apoptosis induction, inhibition of the cell cycle, antimetastasis, antiproliferative, inhibition of HO-1 expression, and inhibition of BAF.

**Keywords:** *Caesalpinia sappan L.*, Anticancer, *Systematic Literature Review*

## مستخلص البحث

فاطن ف ف، 2022. مراجعة الأدبيات المنهجية لإمكانات نبات خشب سابان (*Caesalpinia sappan L*). كمضاد للسرطان. البحث الجامعي. قسم الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحية، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف الأول: الأستاذة الدكتورة الصيدلية رائحة المطبوعة الماجستير، المشرف الثاني: الصيدلية تانايا جاتي دارما ديوي الماجستير.

يعد خشب سابان (*Caesalpinia sappan L*) أحد النبات المعروف بتأثيرها كمضاد للسرطان. وتمت دراسة استخدام خشب سيجانج كمضاد للسرطان علميًا على نطاق واسع ولكن لم يتم تقديمه بشكل كلي. فلذلك من الضروري إجراء مراجعة منهجية للأدبيات من أجل الحصول على فهم أوسع وبيانات أكثر دقة بحيث يستطيع استخدامها كمرجع للباحثين في تطوير الدواء الجديد لمضاد السرطان. يهدف هذا البحث الأدبية إلى معرفة المركبات الموجودة في خشب سابان التي لها نشاط لمضاد للسرطان ولمعرفة التنبؤ بالنشاط المضاد للسرطان في خشب سابان في السيليكو، ونشاط المضاد للسرطان في الاختبارات المختبرية والحيوية ولمعرفة كيفية تطوير العملية حتى أنه يمكن تطويره كمضاد للسرطان. واستخدم هذا البحث مراجعة الأدبيات المنهجية بجمع البيانات من خلال طريقة *PRISMA* (عناصر إعداد التقارير المفضلة للمراجعات المنهجية والتحليلات الوصفية). والبحث في المقالات في هذا البحث باستخدام قواعد بيانات *Google Scholar*، *ScienceDirect*، *SpringerLink*، و *PubMed* التي تم تحليلها بعد ذلك للحصول على 27 مقالة مناسبة. وأظهرت نتائج التحليل أن المركبات الموجودة في خشب سابان التي لها نشاط مضاد للسرطان تشمل إلى البرازيل والبرازيلين وسابانشالكون و3-ديوكسيسابانشالكون، وسيسالينيفينول جي وسيسالينيفينول إتش. لقد ثبت أن خشب سابان له نشاط تنبئي لمضاد للسرطان في السيليكو ونشاط مضاد للسرطان في المختبر وفي الجسم الحي من خلال عدة آليات، وهي تحريض موت الخلايا المبرمج وتثبيط دورة الخلية ومضادات الأورام ومضادات التكاثر وتثبيط تعبير HO-1، وتثبيط BAF.

الكلمات المفتاحية: خشب سابان (*Caesalpinia sappan L*)، مضاد السرطان، مراجعة أدبية منهجية

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker merupakan penyakit tidak menular yang diakibatkan oleh adanya sel yang bersifat abnormal yang mengalami pembelahan sel yang tidak terkendali serta kemampuan sel untuk menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang berdekatan atau dengan perpindahan sel ke tempat yang jauh (Pratiwi *et al.*, 2017). Kanker juga menjadi salah satu penyakit yang sangat ditakuti serta dipandang sebagai penyebab kematian utama di seluruh dunia. Oleh karena itu penyakit kanker menjadi salah satu ancaman bagi kesejahteraan dan kesehatan manusia secara global (Ayuni *et al.*, 2019).

Berdasarkan data dari Globocan, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) menyebutkan dalam 5 tahun terakhir, prevalensi kanker di seluruh dunia mencapai 50.550.287 kasus. Penderita kanker pada tahun 2020 diketahui secara global mengalami peningkatan hingga mencapai 19.292.789 kasus baru dengan angka kematian mencapai 9.958.133 kasus dan diperkirakan kematian akibat kanker di seluruh dunia akan terus meningkat hingga lebih dari 13,1 juta pada 2030. Sedangkan di Indonesia sendiri, prevalensi penyakit kanker dalam 5 tahun terakhir mencapai 946.088 kasus. Dimana pada tahun 2020 angka kasus baru di Indonesia telah mencapai 396.914 kasus dengan angka kematian sebanyak 234.511 kasus. Adapun secara global, jenis kasus kanker terbanyak pada tahun 2020 ditempati oleh kanker payudara sebesar 2.261.419 kasus. Kemudian diikuti

oleh kanker paru-paru dengan 2.206.771 kasus, dan kanker kolorektal sebanyak 1.931.590 kasus (Global Cancer Observatory, 2020).

Tingginya jumlah kasus dan kematian akibat kanker baik di Indonesia maupun global dapat dikaitkan dengan adanya beberapa faktor risiko. Salah satunya disebabkan adanya paparan dari agen lingkungan yang masuk ke tubuh yang bersifat karsinogenik atau berpotensi menyebabkan kanker, seperti zat-zat radikal bebas yaitu sinar radiasi, sinar UV (ultraviolet), rokok, dan zat-zat kimia dari kehidupan sehari-hari. Selain itu kanker juga bisa disebabkan karena adanya faktor genetik, hormonal, antibodi, kejiwaan dan perilaku atau gaya hidup (Utari. *et al.*, 2013).

Kanker berkembang melalui serangkaian proses yang dinamakan dengan karsinogenesis. Proses karsinogenesis sendiri terjadi melalui beberapa tahap, yaitu inisiasi, promosi, dan progresi. Tahap ini diawali pada proses inisiasi, yaitu terjadinya kerusakan DNA karena adanya mutasi gen yang diakibatkan adanya paparan zat karsinogen sehingga menyebabkan pertumbuhan sel menjadi tidak normal. Sel yang terinisiasi belum dapat dideteksi sebelum terjadi perubahan fenotip. Adapun Sel yang menyimpang selama tahap inisiasi dan perkembangan ke metastasis dikendalikan oleh perkembangan siklus sel. Siklus sel terdiri dari beberapa fase; G0, G1, S, G2, dan Mitosis yang diatur salah satunya oleh golongan gen tertentu. Proses selanjutnya adalah proses promosi, yaitu fase ketika adanya paparan zat karsinogen yang berulang pada sel yang terinisiasi kemudian mengalami pembelahan sel. Pada tahap ini terjadi aktivasi protein kinase C (PKC) kemudian menghasilkan fosforilase protein yang akan mengatur pembelahan sel

sehingga menyebabkan sel berpotensi untuk berproliferasi. Selanjutnya pada tahap progresi sel sel yang telah mengalami perubahan secara genetic, fenotip dan memiliki potensi untuk berproliferasi, akan mengalami pembelahan sel yang sangat cepat dan tidak terkendali serta memiliki potensi invasif dan metastasis sehingga kemungkinan besar menyebabkan kematian. Pada tahap ini apoptosis (kematian sel terprogram) memainkan peran penting dalam mengatur pertumbuhan sel dan perkembangan jaringan (Fiandalo & Kyprianou, 2012 ; Nisa', 2021).

Penyakit kanker diketahui sebagai salah satu penyakit yang sulit untuk disembuhkan dan dapat menyebabkan kematian, sehingga dalam bidang pengobatan hal ini merupakan sebuah permasalahan yang sulit. Pengobatan kanker secara medis biasanya dilakukan dengan beberapa tindakan pengobatan seperti, operasi bedah, kemoterapi, radioterapi, dan terapi hormonal. Namun, beberapa diantaranya dapat memicu efek samping yang secara tidak sengaja berbahaya bagi kesejahteraan dan kesehatan pasien (Agustin, 2021). Pada pengobatan Kemoterapi dapat menyebabkan dampak fisiologis maupun psikologis. Dampak fisiologis yang dapat terjadi diantaranya rasa letih, adanya kerontokan rambut, gangguan rongga mulut dan usus, kemandulan, gangguan menstruasi dan menopause serta gangguan pada organ lain. Sedangkan dampak psikologis yang terjadi seperti gangguan kecemasan, insomnia dan kualitas hidup diri sendiri (Pratiwi *et al.*, 2017). Pada pengobatan radioterapi dapat menyebabkan imunodefisiensi, kulit memerah, gatal dan kering serta Radiation Induced Heart Disease (RIHD) (Madan *et al.*, 2015; Samsarga *et al.*, 2012).

Sedangkan pada terapi hormon secara umum dapat mengakibatkan penuaan dini dan pada wanita terapi ini dapat menyebabkan perubahan siklus menstruasi (ketika belum menopause), perubahan suasana hati, serta kelelahan (Mastura *et al.*, 2018).

Banyaknya efek samping yang ditimbulkan serta biaya yang relatif mahal dari pengobatan konvensional, membuat pasien berinisiatif untuk kembali memanfaatkan bahan-bahan alam sebagai obat komplementer alternatif. Hal ini ditunjukkan dengan adanya peningkatan prevalensi terhadap penggunaan pengobatan tradisional, komplementer, dan alternatif sebesar 40% (Horneber *et al.*, 2012). Menurut Shabrina & Iskandarsyah (2019) data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa masyarakat yang memanfaatkan pelayanan kesehatan tradisional sebesar 31,4% dengan sedikit mengalami kenaikan dibanding tahun 2013 yaitu sebesar 30,4% masyarakat lebih memilih untuk memanfaatkan pengobatan tradisional. Selain itu beberapa alasan pasien kanker memilih untuk menggunakan pengobatan tradisional diantaranya lebih mendapatkan adanya manfaat pasca melakukan pengobatan tradisional dibandingkan dengan pengobatan medis kanker, lebih mempercayai terapi pengobatan tradisional, serta menganggap bahwa pengobatan tradisional memiliki proses penyembuhan yang lebih cepat dan aman (Mylanda *et al.*, 2021). Oleh karena itu perlu dilakukannya pengembangan lebih lanjut terkait penggunaan tanaman obat sebagai salah satu pengobatan dengan efek samping yang relatif rendah dan tidak membahayakan.



Tanaman yang baik adalah tanaman yang banyak memberikan manfaat salah satunya dapat digunakan sebagai pengobatan. Ada banyak ayat Al-qu'an yang menyebutkan tentang berbagai macam tanaman yang baik dan memerintahkan manusia untuk memanfaatkan tanaman dengan sebaik-baiknya. Sebagaimana firman Allah dalam surah As-Syu'ara ayat 7 yang berbunyi :

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَيْفَ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya : *“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?”* (QS. As-Syu'ara : 26 (7)).

Berdasarkan tafsir Al-misbah oleh Quraish Shihab, kata *“awalam yarou ilaa”* menunjukkan bahwa jika manusia dapat menggali ilmu pengetahuan yang dimiliki dengan cara memperhatikan apa yang telah diciptakan oleh Allah SWT di bumi, maka pasti mereka akan mendapatkan petunjuk. Seperti halnya mempelajari dan mengkaji tentang manfaat tumbuh-tumbuhan. Adapun kata *“zaujiin kariim”* memiliki makna pasangan tumbuhan yang baik. Dimana secara keseluruhan menunjukkan bahwa Allah telah menciptakan beraneka macam tumbuhan baik. Dimana tumbuhan yang baik itu yang dapat memberikan manfaat untuk kelangsungan hidup makhluknya. Banyak jenis tumbuh-tumbuhan yang disebutkan dalam Al-qur'an, dan dalam tumbuh-tumbuhan tersebut terdapat senyawa yang mengandung vitamin, gizi, serta zat-zat yang baik untuk tubuh sehingga dapat digunakan untuk pengobatan (Shihab, 2006).

Sebagai makhluk yang berakal, manusia diharuskan mencari, mempelajari dan meneliti berbagai jenis tumbuhan yang bermanfaat bagi kehidupan, sehingga dapat menjadi rezeki bagi makhluk Allah. Tumbuhan menjadi rezeki bagi makhluk hidup karena dapat menjadi bahan pangan, sandang, dan papan. Selain itu beberapa dari tumbuhan tersebut dapat digunakan sebagai sarana untuk mengobati penyakit, karena Allah SWT tidak memberi penyakit tanpa disertai dengan obat (penyembuhnya). Hal ini sesuai dengan hadis Riwayat imam Muslim yang berbunyi :

حَدَّثَنَا هَارُونُ بْنُ مَعْرُوفٍ وَأَبُو الطَّاهِرِ وَأَحْمَدُ بْنُ عَيْسَى قَالُوا حَدَّثَنَا ابْنُ وَهْبٍ أَخْبَرَنِي عَمْرُو وَهُوَ ابْنُ الْحَارِثِ عَنْ عَبْدِ رَبِّهِ بْنِ سَعِيدٍ عَنْ أَبِي الزُّبَيْرِ عَنْ جَابِرٍ عَنْ رَسُولِ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ أَنَّهُ قَالَ  
لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya : *“Telah menceritakan kepada kami Harun bin Ma'ruf dan Abu Ath Thahir serta Ahmad bin 'Isa mereka berkata; Telah menceritakan kepada kami Ibnu Wahb; Telah mengabarkan kepadaku 'Amru, yaitu Ibnu al-Harits dari 'Abdu Rabbih bin Sa'id dari Abu Az Zubair dari Jabir dari Rasulullah shallallahu 'alaihi wasallam, beliau bersabda: "Setiap penyakit ada obatnya. Apabila ditemukan obat yang tepat untuk suatu penyakit, akan sembuhlah penyakit itu dengan izin Allah 'azza wajalla." (HR. Muslim).*

Menurut Ibnu Qayyim, Hadits diatas menunjukkan bahwa obat yang tepat menjadi jalan kesembuhan bagi suatu penyakit, karena setiap yang diciptakan oleh Allah itu pasti ada lawan kebalikannya. Maka dari itu setiap penyakit juga pasti ada lawan kebalikannya, salah satunya obat yang menjadi lawan dari penyakit tersebut. Oleh karena itu manusia dianjurkan untuk mencari obat dan

menyelidikinya (Jauziyah, 2007). Hal ini merupakan petunjuk untuk manusia melihat potensi dari aneka tumbuhan dan berbagai macam manfaat yang terdapat di dalamnya. Salah satunya dengan meneliti potensi tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) sebagai antikanker.

Kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) merupakan salah satu tumbuhan dalam famili caesalpinaceae yang secara empiris diketahui memiliki banyak khasiat penyembuhan dan sering dikonsumsi oleh masyarakat sebagai minuman kesehatan. Kayu secang juga digunakan secara luas dalam pengobatan tradisional. Kayu secang termasuk salah satu tumbuhan herbal yang tumbuh alami di hutan-hutan sekunder di Indonesia. Tanaman ini mengandung senyawa fenolik seperti flavonoid, yang memiliki aktivitas antioksidan untuk menangkap radikal bebas (Sari dan Suhartati *et al.*, 2016). Ada beberapa komponen senyawa bioaktif yang terdapat pada kayu secang yaitu *brazilin*, *brazilein*, *3-O-metilbrazilin*, *sappanonem*, *chalcone*, *sappanalcone*, *delta- $\alpha$ -phellandrene*, *oscimene*, asam galat, *resin*, *resorsin*, minyak atsiri, serta komponen umum yang lain seperti karbohidrat, asam amino, serta asam palmitat yang jumlahnya sangat kecil (Karta, 2020).

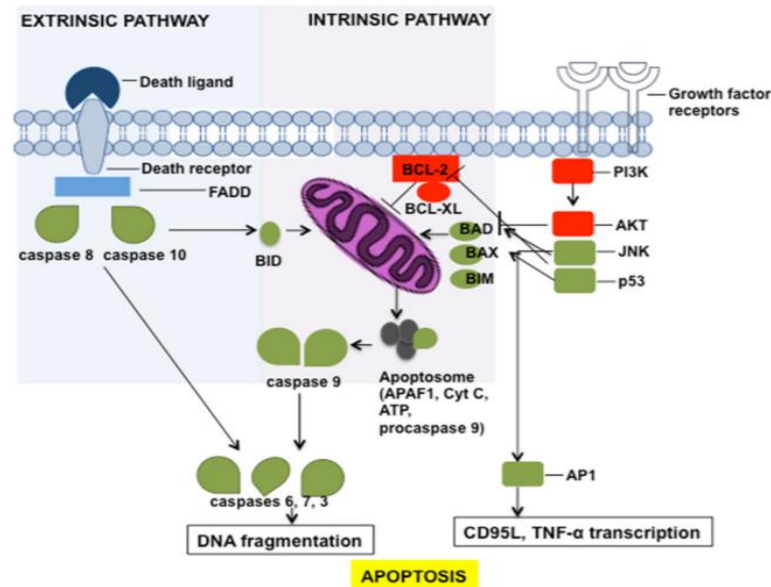
Beberapa penelitian mengungkapkan efek potensial dari *Caesalpinia sappan L.* dan senyawanya digunakan untuk pengobatan kanker. Kandungan utama *brazilin* dan *brazilein* yang terisolasi dari kayu secang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dengan menginduksi apoptosis. Senyawa *brazilein* juga menghambat migrasi sel kanker, dimana migrasi dan invasi adalah proses penting pada langkah awal terjadinya metastasis. Jadi, *Caesalpinia sappan L.*

menunjukkan agen antikanker yang menjanjikan yang ditargetkan pada penghambatan dari proliferasi dan metastasis (Jenie *et al.*, 2017). Dalam penelitian Sari dan Suhartati (2016) juga disebutkan bahwa ekstrak etanolik kayu secang mempunyai aktivitas antikanker dengan menurunkan pertumbuhan pada beberapa sel kanker payudara, kanker kolon, kanker serviks, akan tetapi tetap selektif terhadap sel normal. Disamping itu dalam penelitian Harnis *et al.*, (2020) juga menyatakan senyawa brazilin dalam kayu secang dapat menghambat pengikatan ligan progesteron pada reseptornya (PR) sebagai inhibitor alosterik. Sehingga dapat menghambat proliferasi sel kanker dan berpotensi sebagai obat kanker payudara. Alosterik adalah enzim yang memiliki satu atau lebih sisi aktif pada masing-masing sub unitnya. Terikatnya substrat pada sisi aktif enzim akan menginduksi perubahan konformasi protein pada enzim tersebut yang memungkinkan sisi aktif lainnya memiliki afinitas untuk berikatan dengan molekul substrat.

Mekanisme penghambatan senyawa antikanker dapat melalui beberapa jalur salah satunya melalui induksi apoptosis. Jalur Induksi apoptosis ini merupakan hal yang penting dalam pengembangan terapi antikanker yang bersifat selektif (Fatmawati *et al.*, 2018). Induksi apoptosis dapat terjadi melalui dua jalur yang berbeda yaitu jalur intrinsik dan jalur ekstrinsik. Jalur intrinsik dimediasi dengan adanya penyisipan Bax ke dalam membran mitokondria yang akan melepaskan sitokrom-c dari ruang antar membran mitokondria ke dalam sitosol. Pelepasan sitokrom-c inilah yang menyebabkan meningkatnya regulasi ekspresi Bax/Bak dan menurunkan regulasi ekspresi protein Bcl-2 dan Bcl-xL (anggota *Bcl-2*

*family*). Sitokrom-c yang telah dilepaskan kemudian akan bergabung dengan Apaf-1 dan procaspase-9 yang akan membentuk apoptosom. Apoptosom akan memicu caspase-9 yang diikuti dengan aktivasi caspase-3 yang mengarah pada apoptosis (Yuan & Akey, 2013).

Sedangkan induksi apoptosis melalui jalur ekstrinsik terjadi ketika adanya *Death ligand (DL)* yaitu ligan seluler *TNF (tumor necrosis factor) family* yang dipasangkan pada domain ekstraseluler *DR (Death Receptor)* dan mengikat intraseluler protein domain kematian terkait FAS (FADD) sehingga membentuk *DISC (death-inducing signaling complex)*. Pembentukan ini akan mengaktifkan caspases 8 dan caspases 10. Caspase-8 yang aktif akan memisahkan diri dari DISC dan memulai aktivasi sehingga dapat terjadi apoptosis. Pada beberapa sel, jalur ini tidak cukup untuk memicu apoptosis, dan diperlukan keterlibatan mitokondria (jalur intrinsik). Dimana aktivasi dari caspases 8 dan 10 akan menyebabkan pembelahan Bid dan translokasi ke mitokondria. Translokasi Bid yang dibelah ke mitokondria memfasilitasi pelepasan sitokrom C yang akan membentuk kompleks dengan inisiator caspase *activating factor-1 (APAF1)*, ATP, dan procaspase-9 yang akan membentuk apoptosom. Kemudian caspase 9 akan diaktifkan yang akhirnya mengarah pada aktivasi caspases 3, 6, dan 7. aktivasi ini akan menghambat faktor fragmentasi DNA yang mengarah pada pelepasan endonuklease yang memecah DNA sehingga menyebabkan terjadinya apoptosis (Giussani *et al.*, 2014). Berikut adalah gambaran terkait mekanisme senyawa antikanker melalui jalur induksi apoptosis.



**Gambar 1. 1** Mekanisme Antikanker Melalui Jalur Induksi Apoptosis (Giussani *et al.*, 2014)

Saat ini telah banyak penemuan dan pengembangan obat baru kanker. Dalam proses pengembangan obat, tentu harus dilakukan pengujian. Adapun beberapa pengujian yang dilakukan yaitu uji *in silico*, *in vitro* dan *in vivo*. Pengujian *in silico* merupakan metode berbasis pada komputasi yang digunakan untuk menganalisis suatu senyawa kimia dan interaksi yang dihasilkan. Metode *in silico* ini juga digunakan sebagai informasi awal dari penemuan senyawa yang diduga memiliki sifat farmakologis serta meningkatkan efisiensi optimasi aktivitas suatu senyawa sehingga dapat digunakan sebagai kandidat obat baru (Bare *et al.*, 2019).

Metode *in silico* yang sering digunakan yaitu *molecular docking*. Metode *molecular docking* adalah metode utama berbasis komputasi pada proses pencarian dan pengembangan obat, dimana prinsipnya ada pada pengikatan antara

substrat atau ligan dengan enzim atau reseptor sehingga membentuk konformasi kompleks. Kelebihan dari penggunaan *molecular docking* yaitu sangat cepat sehingga dapat meminimalisir waktu, menghemat biaya dan akurat (Noviardi & Fachrurrazie, 2015). Selain itu juga dilakukan dengan pendekatan secara *in vitro* atau pengujian ikatan obat pada reseptor dengan menggunakan kultur sel terisolasi atau organ terisolasi. Pengujian secara *in vitro* dilakukan untuk memprediksi afinitas dan selektivitas zat yang dimaksudkan untuk bekerja dengan reseptor target serta untuk melihat mekanisme aksi dari senyawa tersebut. kemudian dapat dilanjutkan dengan pendekatan secara *in vivo* atau pengujian yang dilakukan pada hewan coba. Pengujian ini digunakan untuk mendapatkan pengetahuan tentang reaksi biokimia, fisiologis, patologis dan sistem biologis yang dilihat dari perilaku hewan coba (Hairunnisa, 2019).

Berdasarkan penjelasan diatas, maka perlu dilakukannya *systematic literature review* terkait pengembangan obat dari bahan alam yaitu pada tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) sebagai terapi kanker. *Systematic literature review* sendiri merupakan metode sistematis untuk mengumpulkan, mengevaluasi secara kritis, mengintegrasikan dan menyajikan temuan dari berbagai studi penelitian. Keunggulan dari metode *Systematic literature review* yaitu menyediakan cara untuk menilai tingkat kualitas bukti yang ada pada pertanyaan atau sebuah topik yang menarik (Delgado-Rodríguez & Sillero-Arenas, 2018). *Systematic literature review* terkait potensi antikanker pada tanaman kayu secang ini penting dilakukan, karena dalam pengembangan obat baru kanker diperlukan tingkat pemahaman yang lebih luas dan data yang lebih akurat dari berbagai

penelitian dengan cara mengidentifikasi, mengkaji dan menafsirkan senyawa apa saja yang terkandung pada tanaman kayu secang yang berpotensi sebagai antikanker serta bagaimana mekanismenya sebagai antikanker sehingga dapat dijadikan referensi yang kuat bagi peneliti dalam mengembangkan obat baru untuk berbagai jenis kanker.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Senyawa apa saja yang terkandung dalam tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) yang memiliki aktivitas sebagai antikanker ?
2. Apakah tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) memiliki prediksi aktivitas antikanker pada uji *in silico* dan aktivitas antikanker pada uji *in vitro* dan *in vivo* ?
3. Bagaimana mekanisme senyawa pada tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) sebagai antikanker ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui Senyawa apa saja yang terkandung dalam tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) yang memiliki aktivitas sebagai antikanker
2. Untuk mengetahui bahwa tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) memiliki prediksi aktivitas antikanker pada uji *in silico*, dan aktivitas antikanker pada uji *in vitro* dan *in vivo*
3. Untuk mengetahui mekanisme senyawa pada tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) sebagai antikanker.



#### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah untuk memberikan informasi, ilmu pengetahuan serta sebagai data penunjang dalam mengembangkan tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) sebagai obat baru pada terapi kanker yang aman dan efektif untuk digunakan.

#### 1.5 Batasan Penelitian

Batasan- Batasan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. *Literature review* ini membahas tentang senyawa apa saja yang terkandung dalam tanaman kayu secang yang memiliki aktivitas sebagai antikanker
2. *Literature review* ini membahas tentang prediksi aktivitas antikanker dari tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) pada uji *in silico*, dan aktivitas antikanker pada uji *in vitro* dan *in vivo*
3. *Literature review* ini membahas terkait mekanisme senyawa tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) sebagai antikanker.
4. Data penelitian yang digunakan pada *literatur review* ini hanya yang memenuhi kriteria inklusi melalui screening yang terkait dengan topik penelitian.
5. Artikel yang digunakan berupa *research article*, menggunakan bahasa indonesia dan bahasa inggris serta artikel dengan tahun publikasi 2011-2021.

## **BAB II**

### **METODE PENELITIAN**

#### **2.1. Jenis Penelitian**

Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian non experimental yang bersifat deskriptif. Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR) dengan melakukan pengambilan data melalui metode PRISMA (*Preferred Reporting Items For Systematic reviews and Meta-analyses*). *Systematic literature review* sendiri merupakan sebuah metode sistematis untuk mengidentifikasi, mengkaji, mengevaluasi, dan merangkum temuan dari penelitian yang serupa. Metode PRISMA adalah kumpulan item minimum berbasis bukti untuk pelaporan dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis. Metode ini dirancang untuk membantu pelaporan *systematic review* secara transparan mengapa review dilakukan, apa yang penulis lakukan, dan apa yang penulis temukan (Page *et al.*, 2021)

#### **2.2. Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Maret 2022 – April 2022 dan bertempat di Gedung Al-Biruni Program Studi Farmasi dan Profesi Apoteker Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

#### **2.3. Menyusun Latar Belakang dan Tujuan**

Langkah awal yang dilakukan dalam *Systematic literature review* yaitu penyusunan latar belakang dan tujuan. Penelitian ini memiliki latar belakang

dimana pada tahun 2020 penderita kanker secara global mengalami peningkatan mencapai 19.292.789 kasus baru dengan angka kematian mencapai 9.958.133 kasus. Sedangkan di Indonesia sendiri, pada tahun 2020 angka kasus baru dan kematian akibat kanker telah mencapai sebanyak 396.914 kasus dan 234.511 kasus. Penyakit kanker diketahui sebagai salah satu penyakit yang sulit untuk disembuhkan dan dapat menyebabkan kematian, sehingga dalam bidang pengobatan hal ini merupakan sebuah permasalahan yang sulit. Akan tetapi pengobatan kanker secara medis seperti kemoterapi, radioterapi, dan terapi hormonal dapat menyebabkan banyak efek samping yang ditimbulkan serta biaya yang relatif mahal. Hal ini yang membuat peneliti berinisiatif untuk segera menemukan obat baru dengan kembali memanfaatkan bahan-bahan alam, salah satunya tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*). Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui bahwa senyawa apa saja yang terkandung dalam tanaman kayu secang yang memiliki aktivitas sebagai antikanker. Kemudian untuk mengetahui bahwa tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) memiliki prediksi aktivitas antikanker pada uji *in silico*, dan aktivitas antikanker pada uji *in vitro* dan *in vivo* serta mengetahui bagaimana mekanismenya sehingga dapat dikembangkan sebagai antikanker.

#### **2.4. Identifikasi Masalah**

Penelitian ini dilakukan dengan cara mengidentifikasi masalah melalui jurnal penelitian yang berasal dari laporan hasil penelitian terdahulu. Masalah penelitian ini yaitu senyawa apa saja yang terkandung dalam tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) yang memiliki aktivitas sebagai antikanker, apakah

tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) memiliki prediksi aktivitas antikanker pada uji *in silico*, dan aktivitas antikanker pada uji *in vitro* dan *in vivo*, serta bagaimana mekanisme tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) untuk digunakan sebagai antikanker.

## 2.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Data yang didapatkan harus memenuhi beberapa kriteria inklusi yang telah ditetapkan sesuai dengan strategi pencarian artikel menggunakan PICOS framework yang terdiri atas :

- a. P (*Population/Problem*): yaitu populasi atau masalah yang akan kita analisis sesuai dengan topik tertentu yang akan kita pilih dalam literature review.
- b. I (*Intervention*): yaitu suatu tatalaksana atau intervensi yang telah diberikan kepada populasi atau terhadap masalah yang telah kita pilih sebagai topik yang akan kita ambil dalam *literature review*.
- c. C (*Comparison/Control*): berupa suatu intervensi pembanding yang berbeda dengan intervensi yang kita pilih sebagai topic utama. Jika tidak ada bisa menggunakan kelompok kontrol dalam suatu penelitian yang telah dipilih.
- d. O (*Outcome*): yaitu hasil dari penelitian terdahulu yang telah dilakukan oleh penelitian yang akan kita ambil sesuai dengan topik dalam *literature review*.
- e. S (*Study Design*): yaitu desain penelitian yang akan digunakan dalam artikel yang akan dilakukan review.

Tabel 2. 1 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria	Inklusi	Eksklusi
<i>Population/Problem</i>	Populasi dengan penyakit kanker.	Populasi tidak dengan penyakit kanker.
<i>Intervention</i>	Pengujian pada tanaman kayu secang ( <i>Caesalpinia sappan L.</i> )	Pengujian selain pada kayu secang ( <i>Caesalpinia sappan L.</i> )
<i>Comparation/Control</i>	Pemberian kontrol positif/kontrol negatif pada sel kanker	Tidak diberikan pemberian apapun pada sel kanker
<i>Outcome</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Senyawa yang terkandung dalam tanaman kayu secang yang memiliki aktivitas sebagai antikanker.</li> <li>- Prediksi aktivitas antikanker tanaman kayu secang (<i>Caesalpinia sappan</i> pada uji <i>in silico</i>, dan aktivitas antikanker pada uji <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i>.</li> <li>- Mekanisme senyawa tanaman kayu secang (<i>Caesalpinia sappan</i> sebagai terapi antikanker.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Senyawa selain yang terkandung dalam tanaman kayu secang</li> <li>- Prediksi aktivitas antikanker selain tanaman kayu secang (<i>Caesalpinia sappan</i> pada uji <i>in silico</i>, dan aktivitas antikanker pada uji <i>in vitro</i> dan <i>in vivo</i>.</li> <li>- Mekanisme selain dari tanaman kayu secang (<i>Caesalpinia sappan</i> sebagai antikanker.</li> </ul>
<i>Study Design</i>	<i>Original / research article</i> dan dalam teks lengkap	Artikel berupa review artikel dan tidak dalam teks lengkap.
<i>Publication Years</i>	2011 - 2021	< 2011
<i>Language</i>	Bahasa inggris dan bahasa indonesia	Artikel tidak menggunakan bahasa inggris dan bahasa indonesia

## 2.6. Pencarian Data

Dalam penelitian ini, dilakukan pencarian data untuk menghimpun hasil penelitian dari artikel-artikel ilmiah yang relevan. Dalam proses pencarian data, peneliti mencari literatur dengan menggunakan kata kunci “*Caesalpinia sappan*” and “*anticancer*”. Sumber data atau database yang digunakan sebagai tempat pencarian artikel pada penelitian ini yaitu Google Scholar, ScienceDirect, SpringerLink, dan PubMed, dengan bahasa yang digunakan yaitu bahasa Indonesia dan bahasa Inggris. Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder dimana data yang diperoleh bukan dari pengamatan langsung, akan tetapi didapat dari hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti-peneliti terdahulu, berupa laporan ilmiah primer yang ada di dalam artikel untuk dibuat sebuah ringkasan dari beberapa hasil penelitian tersebut dalam bentuk *literature review*.

## 2.7. Screening

Dalam penelitian ini, Screening artikel dilakukan dengan mengeliminasi duplikat menggunakan software Mendeley Desktop versi 1.19.8. Artikel yang terpilih yaitu artikel yang (a) tersedia dengan hasil penelitian (*original / research article*) dan dalam teks lengkap (b) artikel yang sudah dipublikasikan dengan rentang tahun 2011-2021 (c) memberikan informasi yang relevan terkait tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan*) sebagai antikanker.

## 2.8. Ekstraksi Data

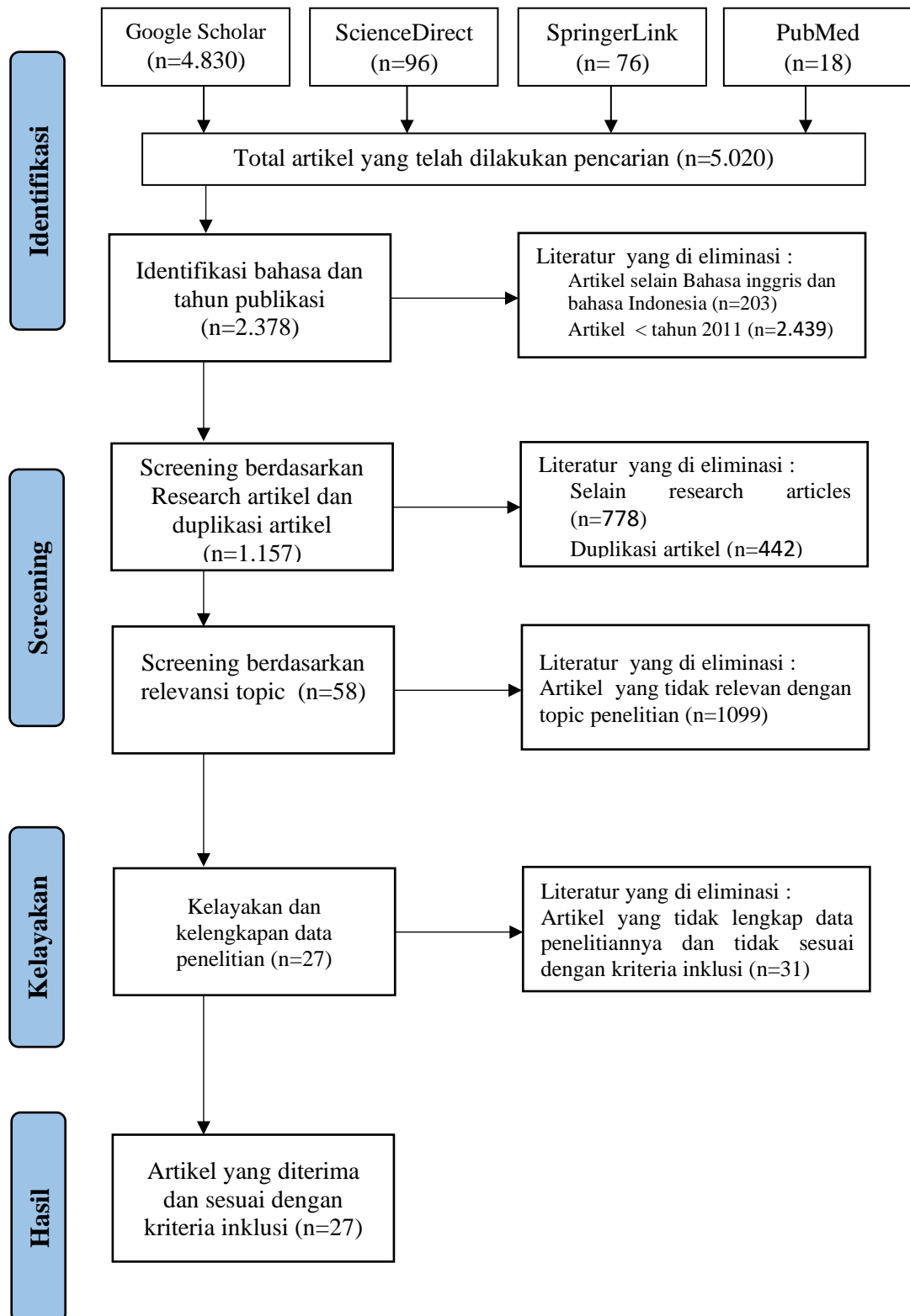
Ekstraksi data bisa dilakukan apabila semua data yang didapatkan sudah diklasifikasikan melalui proses *screening* dan memenuhi kriteria yang telah disebutkan. Dalam *Systematic literature review* ini data yang di ekstrak meliputi:

kelayakan data berdasarkan index jurnal, data penulis, database senyawa yang digunakan (senyawa yang terkandung dalam kayu secang, aktivitas antikanker kayu secang serta mekanismenya sebagai antikanker). Dari hasil ekstraksi data ini, maka bisa diketahui jumlah artikel yang masih memenuhi ketentuan untuk dilanjutkan analisa lebih jauh.

## **2.9. Sintesis Data**

Proses sintesis data dilakukan dengan menggunakan teknis naratif (metasintesis). Naratif ialah tata cara yang digunakan dalam mensintesis riset ini. Tata cara ini mengelompokan data yang sudah diekstraksi. Dalam sesi ini akan dilakukan pengelompokan data penting setelah itu dikaji secara mendalam dengan data, fakta, serta informasi yang diperoleh dari artikel penelitian tersebut sehingga berikutnya bisa diambil kesimpulan yang bisa menjawab tujuan.

## 2.10. Diagram PRISMA



**Gambar 2.1** : PRISMA Diagram Flow



## BAB III

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 3.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan pencarian data untuk menghimpun hasil penelitian dari artikel-artikel ilmiah yang relevan. Dalam proses pencarian data, dilakukan melalui beberapa basis data yaitu google scholar, sciencedirect, springerlink, dan pubmed dengan kata kunci “*Caesalpinia sappan*” and “anticancer”. Pada pencarian basis data menggunakan google scholar diperoleh hasil pencarian sebanyak 4.830 temuan. Pada basis data dengan menggunakan sciencedirect diperoleh hasil pencarian sebanyak 96 temuan. Sedangkan pencarian pada basis data menggunakan springerLink didapatkan hasil pencarian sebanyak 76 temuan. Dan terakhir pencarian dengan basis data pubmed diperoleh hasil sebanyak 18 temuan. Sehingga keseluruhan hasil pencarian pada keempat basis data didapatkan hasil sebanyak 5.020 temuan.

Hasil pencarian literatur yang telah didapatkan, kemudian dilakukan identifikasi dengan melihat bahasa dan tahun publikasi. Artikel yang digunakan yaitu dengan menggunakan bahasa Indonesia dan bahasa inggris dengan tahun publikasi < 2011. Dari identifikasi artikel didapatkan hasil yang tersisa sebanyak 2.378 temuan. Setelah itu dilakukan *screening* artikel berdasarkan duplikasi artikel dan *research article*, maka didapatkan hasil artikel yang tersisa sebanyak 1.157 temuan. Pada penyaringan lebih lanjut dilakukan dengan melihat relevansi topik atau kesesuaian topik dengan melihat abstrak yang ada pada asrtikel, maka didapatkan hasil yang tersisa sebanyak 58 artikel.

Artikel penelitian yang sudah di *screening* selanjutnya disaring berdasarkan kelayakan dengan melihat index jurnal dan kelengkapan data berdasarkan PICOS. Artikel yang akan diambil adalah artikel yang membahas terkait senyawa yang terkandung dalam kayu secang yang memiliki aktivitas sebagai antikanker, prediksi aktivitas kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) sebagai antikanker pada uji *in silico*, *dan* aktivitas antikanker pada uji *in vitro* dan *in vivo*, serta mekanisme senyawa kayu secang sebagai antikanker. Adapun temuan artikel penelitian yang telah memenuhi kelengkapan dan kelayakan data. Sebanyak 27 temuan, dengan rincian pada basis data google scholar sebanyak 17 temuan, sciencedirect sebanyak 3 temuan, springerlink 1 temuan, dan pubmed sebanyak 6 temuan. Artikel yang sudah disaring berdasarkan kelayakan dan kelengkapan datanya, selanjutnya dilakukan sintesis data dengan metode metasintesis. Metode ini dilakukan dengan cara mengelompokkan data yang sudah disaring yang kemudian dikaji dan dianalisis secara mendalam sehingga bisa didapatkan kesimpulan yang bisa menjawab tujuan. Berikut adalah tabel hasil penelitian berdasarkan analisis PICOS.

Tabel 3. 1 Hasil Penelitian *Systematic literature review* Tanaman Kayu secang (*Caesalpinia sappan*) Berdasarkan Analisis PICOS

No	Peneliti	Judul penelitian	Metode penelitian	Population	Intervensi	Control	Outcome
1.	Rachmady <i>et al.</i> , 2017	Antiproliferative Effect of Secang Heartwood Ethanol Extract ( <i>Caesalpinia sappan L.</i> ) on HER2-Positive Breast Cancer Cells	- <i>In vitro</i> menggunakan <i>MTT Assay</i> dan Imunofluoresensi - <i>In silico</i> menggunakan <i>molecular docking</i>	Ekstrak etanol	- Aktivitas sitotoksik - Aktivitas penghambatan HER2	lapatinib pada uji <i>in silico</i> dengan nilai -120	- IC50 25 µg/mL pada MCF-7/ HER2 - Mekanisme penghambatan protein HER2. - <i>rerank score brazilein, brazilin</i> pada HER-2 adalah -77; -73
2.	Tao <i>et al.</i> , 2011	Brazilein overcame ABCB1-mediated multidrug resistance in human leukaemia K562/AO2 cells	<i>In vitro</i> menggunakan <i>MTT Assay</i> dan <i>flow cytometry</i>	Isolat senyawa <i>brazilin</i>	- Aktivitas sitotoksik - Analisis induksi apoptosis	-	- IC50 5,45 ± 0,36 dan 5,62 ± 0,43 µ.mol/L pada K562 dan K562/AO2 - Mekanisme induksi apoptosis
3.	Tao <i>et al.</i> , 2013	Brazilein, a compound isolated from <i>Caesalpinia</i>	<i>In vitro</i> menggunakan <i>MTT Assay</i> , <i>flow</i>	Isolat senyawa <i>brazilein</i>	- Aktivitas sitotoksik - Analisis siklus sel	-	- IC50 7.23 ± 0.24 µ.mol/L pada MCF-7

		<i>sappan Linn.</i> , induced growth inhibition in breast cancer cells via involvement of GSK-3b/b-Catenin/cyclin D1 pathway	<i>cytometry dan Western blot</i>		dan keterlibatan GSK-3b/b-catenin		- Penghambatan siklus sel fase G1 melalui penurunan Akt/GSK-3b/b-katenin.
4.	Kim <i>et al.</i> , 2012	Brazilin Induces Apoptosis and G2/M Arrest via Inactivation of Histone Deacetylase in Multiple Myeloma U266 Cells	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay, HDAC assay kit, <i>flow cytometry</i> , dan TUNEL	Isolat senyawa <i>brazilin</i>	- Aktivitas sitotoksik - Analisis Aktivitas HDAC, induksi apoptosis dan siklus sel	-	- mekanisme inaktivasi HDAC dalam sel U266 melalui induksi apoptosis dan penghambatan siklus sel fase G2/M
5.	Lee <i>et al.</i> , 2013	Brazilin Inhibits Growth and Induces Apoptosis in Human Glioblastoma Cells	<i>In vitro</i> menggunakan MTT Assay, dan western blot.	Isolat senyawa <i>brazilin</i>	- Analisis proliferasi sel - Analisis induksi apoptosis	-	- Mekanime induksi apoptosis sel U87 jalur caspases.

6.	Hung <i>et al.</i> , 2013	Cytotoxic Activity of New Phenolic Compounds from Vietnamese <i>Caesalpinia sappan</i>	<i>In vitro</i> menggunakan MTT Assay, dan DNA laddering assay	Isolat senyawa <i>caesalpiniaphenol G</i> dan <i>caesalpiniaphenol H</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktivitas sitotoksik</li> <li>- Analisis induksi apoptosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adryamycin( IC50 3,0 + 0,4 µg/mL pada sel HL-60, (4,9 + 0,4) pada sel HeLa, (2,4 + 0,2) pada sel mcf-7 dan (2,8 + 0,3) pada sel LLC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caesalpiniaphenol G               <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) IC50 16,7+ 2,2 µg/mL pada sel HL-60</li> <li>(b) IC50 28,1+ 3,6 µg/mL pada sel HeLa</li> <li>(c) IC50 &gt;100 µg/mL pada sel MCF-7 dan LLC</li> </ul> </li> <li>- caesalpiniaphenol H               <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) IC50 22,5 + 5,1 µg/mL pada sel HL-60</li> <li>(b) IC50 39,2 + 2,0 µg/mL pada sel HeLa</li> <li>(c) IC50 &gt;100 µg/mL pada sel MCF-7 dan IC50 42,5 + 5,1µg/mL. pada sel LLC</li> </ul> </li> </ul>
----	---------------------------	--	--	--	--	--	---

							- Caesalpinia phenol G menghambat sel HL-60 dengan induksi apoptosis.
7.	Jenie <i>et al.</i> , 2017	Cytotoxic and Antimetastasis Effect of Ethyl Acetate Fraction from <i>Caesalpinia sappan L.</i> on MCF-7/HER2 Cells	<i>In vitro</i> menggunakan uji MTT Assay, Flow cytometry, dan <i>Zymography Gelatin</i>	Fraksi etil asetat	- Aktivitas sitotoksik - Analisis siklus sel, induksi apoptosis dan aktivitas MMP-9, MMP2 dan Rac1	-	- IC50 33,5±3,1 µg/mL pada MCF-7/HER2 - Mekanisme induksi apoptosis, penghambatan siklus sel fase S dan fase G2/M, regulasi ekspresi MMP9, MMP2, dan Rac1
8.	Tirtanirma la <i>et al.</i> , 2015	Cytotoxic and Apoptotic-inducing Effect of Fraction Containing Brazilein from <i>Caesalpinia sappan L.</i> and	<i>In vitro</i> menggunakan uji MTT Assay, dan <i>flow cytometry</i>	Fraksi yang mengandung <i>brazilein</i>	- Aktivitas sitotoksik dengan uji MTT - Analisis induksi apoptosis	Cisplatin (IC50 16 M)	- IC50 68 µg/mL pada sel T47D - Mekanisme induksi apoptosis.

		Cisplatin on T47D Cell Lines					
9.	Utomo <i>et al.</i> , 2018	Enhancement of Cytotoxicity and Apoptosis Induction of Doxorubicin by Brazilein Containing Fraction of Secang ( <i>Caesalpinia sappan L.</i> ) on T47D Cells	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>In vitro</i> menggunakan MTT assay dan Flow cytometry</li> <li>- <i>in silico</i> menggunakan <i>molecular docking</i></li> </ul>	Fraksi containing <i>brazilein</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktivitas sitotoksik</li> <li>- Analisis induksi apoptosis</li> </ul>	Doxorubicin (IC50 403 nM)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IC50 68 µg/mL pada sel T47D</li> <li>- Mekanisme induksi apoptosis</li> <li>- Berikatan dengan bcl-2 secara <i>in silico</i></li> </ul>
10.	Husnaa <i>et al.</i> , 2017	Ethyl Acetate Fraction of <i>Caesalpinia sappan L.</i> Enhances Cisplatin's Cytotoxicity on HeLa Cells via G1 and S Arrest	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>In vitro</i> menggunakan MTT assay dan Flow cytometry</li> </ul>	Fraksi etil asetat	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktivitas sitotoksik</li> <li>- Analisis siklus sel dan induksi apoptosis</li> </ul>	Cisplatin (IC50 16 M)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IC50 65±1,5 µg/mL pada sel HeLa</li> <li>- Mekanisme penghambatan siklus sel melalui p53.</li> </ul>

		through p53 Expression					
11.	Rivanti <i>et al.</i> , 2017	Heartwood of Secang ( <i>Caesalpinia sappan</i> L.) Ethanolic Extract Show Selective Cytotoxic Activities on T47D and Widr Cells But not on Hela Cells	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay	Ekstrak etanol	- Aktivitas sitotoksik	-	- IC50 36 µg/mL pada sel T47D - IC50 30 µg/mL pada sel WiDr - IC50 327 µg/mL pada sel HeLa
12.	Hung <i>et al.</i> , 2014	Methanol extract from Vietnamese <i>Caesalpinia sappan</i> induces apoptosis in HeLa cells	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay dan DNA laddering	Ekstrak methanol	- Aktivitas sitotoksik - Analisis fragmentasi DNA dan Caspase-3	Camptothecin (IC50 3.4 ± 0.2 )	- IC50 26,5 ± 3,2 µg/mL pada sel HeLa - Mekanisme induksi apoptosis melalui caspase-3.
13.	Ngernak <i>et al.</i> , 2018	Phytochemical And Cytotoxic Investigations Of The Heartwood of	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay	Isolat senyawa <i>brazilin</i>	- Aktivitas sitotoksik	-	- IC50 13,30 ± 0,49 dan 12,24 ± 1,08 g/ml, pada sel KG1 dan KG1a



		<i>Caesalpinia Sappan</i> Linn.			dengan uji MTT		
14.	Haryanti <i>et al.</i> , 2018	Cytotoxic and MMPs inhibitory activities of Sappan Wood ( <i>Caesalpinia sappan</i> L.): various extracts on 4T1 breast cancer cell line	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay dan <i>Zymography Gelatin</i>	Ekstrak etanol	- Aktivitas sitotoksik - Aktivitas penghambatan MMP-9	-	- IC50 13,1 µg/ml. pada sel 4T1 - Meanisme penghambatan ekspresi MMP-9
15.	Nurzijah <i>et al.</i> , 2012	Secang ( <i>Caesalpinia sappan</i> L.) Heartwood Ethanolic Extract Shows Activity as Doxorubicin Cochemotherapeutic Agent by Apoptosis Induction on T47D Breast Cancer Cells	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay dan <i>flow cytometry</i>	Ekstrak etanol	- Aktivitas sitotoksik dengan uji MTT - Analisis induksi apoptosis	-	- IC50 35 µg /ml pada sel T47D - Mekanisme induksi apoptosis

16.	Kwak <i>et al.</i> , 2021	The 3-deoxysappanchalcone induces ROS-mediated apoptosis and cell cycle arrest via JNK/p38 MAPKs signaling pathway in human esophageal cancer cells	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay dan <i>flow cytometry</i>	Isolat senyawa 3-deoxysappanchalcone	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktivitas sitotoksik</li> <li>- Analisis induksi apoptosis dan siklus sel</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IC50 19,8 <math>\mu</math>.mol/L pada sel ESCC KYSE 30</li> <li>- 12,2 <math>\mu</math>.mol/L pada sel ESCC KYSE 410</li> <li>- Mekanisme induksi apoptosis dan penghambatan siklus sel</li> </ul>
17.	Haryanti <i>et al.</i> , 2016	The Synergistic Effect of Doxorubicin and Ethanolic Extracts of <i>Caesalpinia sappan</i> L. Wood and <i>Ficus septica</i> Burm. f. Leaves on Viability, Cell Cycle Progression, and	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay dan <i>flow cytometry</i>	Ekstrak etanol	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktivitas sitotoksik</li> <li>- Analisis induksi apoptosis dan siklus sel</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IC50 32 <math>\mu</math>g/mL pada sel MCF-7</li> <li>- Mekanisme induksi apoptosis dan penghambatan siklus sel fase G1 dan G2/M.</li> </ul>

		Apoptosis Induction of MCF7 Cells					
18.	Handayani <i>et al.</i> , 2016	Brazilein in Combination with Cisplatin Inhibit Proliferation and Migration on Highly Metastatic Cancer Cells, 4T1	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay, <i>flow cytometry</i> , dan <i>Zymography Gelatin</i>	Isolat senyawa <i>brazilein</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktivitas sitotoksik</li> <li>- Analisis siklus sel, induksi apoptosis dan aktivitas MMP9</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IC50 50 ± 0,3 M pada sel 4T1</li> <li>- Mekanisme penghambatan ekspresi protein MMP9 dan Rac1.</li> </ul>
19.	Hanif <i>et al.</i> , 2019	<i>Caesalpinia sappan</i> L. Ethanolic Extract Decrease Intracellular ROS Level and Senescence of 4T1 Breast Cancer Cells	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay dan <i>flow cytometry</i>	Ekstrak etanol	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktivitas sitotoksik dengan uji MTT</li> <li>- Analisis ekspresi senyawa ROS Intraseluler</li> </ul>	Doksorobusin	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IC50 25 µg/mL pada sel 4T1</li> <li>- Mekanisme tidak melalui jalur ROS</li> </ul>

20.	Hanif <i>et al.</i> , 2017	Pengaruh Ekstrak Kayu Secang ( <i>Caesalpinia Sappan L.</i> ) terhadap enzim glutation S-Transferase (GST) Pada Sel kanker 4T1	- <i>In vitro</i> menggunakan MTT assay dan Flow cytometry - <i>in silico</i> menggunakan <i>molecular docking</i>	Ekstrak etanol	- Aktivitas sitotoksik - Analisis ekspresi senyawa ROS Intraseluler - Aktivitas GST	-	- IC50 22 µg/ml Pada Sel Kanker Payudara 4T1. - Mekanisme tidak melalui penghambatan GST
21.	Khamsita <i>et al.</i> , 2012	Ethanollic Extract of Secang ( <i>Caesalpinia sappan L.</i> ) Wood Performs as Chemosensitizing Agent Through Apoptotic Induction on Breast Cancer MCF-7 Cells	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay dan <i>Flow cytometry</i>	Ekstrak etanol	- Aktivitas sitotoksik dengan uji MTT - Analisis induksi apoptosis	Doksorobusin	- IC50 37 µg/ml pada sel MCF-7 - memberikan efek sinergis dengan kombinasi doksorubisin melalui induksi apoptosis.
22.	Jang <i>et al.</i> , 2020	Roles of JNK/Nrf2 Pathway on	<i>In vitro</i> menggunakan	Isolat senyawa <i>brazilin</i>	- Aktivitas sitotoksik	-	Mekanisme penghambatan ekspresi HO-1 yang diinduksi

		Hemin-Induced Heme Oxygenase-1 Activation in MCF-7 Human Breast Cancer Cells	MTT assay dan <i>western blot</i>		- Aktivitas ekspresi HO-1 yang Diinduksi Hemin - Analisis aktivasi JNK		hemin melalui inaktivasi JNK/Nrf2 dalam sel MCF-7.
23.	Lee <i>et al.</i> , 2011	Mechanism of sappanchalcone-induced growth inhibition and apoptosis in human oral cancer cells	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay dan <i>Flow cytometry</i>	Isolat senyawa <i>sappanchalcone</i>	- Aktivitas sitotoksik - Analisis induksi apoptosis	-	Mekanisme induksi apoptosis melalui p53, ERK, p38, JNK, dan pensinyalan NF-KB dalam sel kanker mulut manusia
24.	Jenie <i>et.al</i> , 2018	The Cytotoxic and Antimigratory Activity of Brazilin-Doxorubicin on MCF-7/HER2 Cells	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay, <i>flow cytometry</i> Dan cytoSelect™	Isolat senyawa <i>brazilin</i>	- Aktivitas sitotoksik - Analisis induksi apoptosis, siklus sel	-	- IC50 $54 \pm 3,7$ M pada sel MCF-7/HER2 - Mekanisme penghambatan siklus sel fase G2/M, induksi

					migrasi dan invasi		apoptosis jalur bcl-2, migrasi dan invasi
25.	Harnis <i>et al.</i> , 2020	Virtual Inhibition Analysis Of Bioactive Compound Brazilin ( <i>Caesalpinia sappan</i> L.) Towards Progesteron Receptor or Lonaprisan in Breast Cancer Proliferation	<i>In silico</i> menggunakan <i>molecular docking</i>	Senyawa <i>brazilin</i>	Analisis virtual interaksi ligan dan reseptor	Lonaprisan	Energi ikatan interaksi PR-Brazilin- Progesteron lebih tinggi dibandingkan dengan interaksi PR-LP (PR-Lonaprisan- Progesteron) dengan selisih 2.1kJ/mol.
26.	Utami <i>et al.</i> , 2020	Co-treatment of Brazilein Enhances Cytotoxicity of Doxorubicin on WiDr Colorectal Cancer Cells Through Cell Cycle Arrest	<i>In vitro</i> menggunakan MTT assay dan <i>Flow cytometry</i>	Isolat senyawa <i>brazilein</i>	- Aktivitas sitotoksik - Analisis induksi apoptosis dan siklus sel	- Doxorubisin (IC50 2 M)	- IC50 130 M pada sel WiDr pada kanker usus besar. - Mekanisme penghentian siklus sel pada G2/M dengan doxorubisin

27.	Kim, <i>et al.</i> , 2015	Brazilin Isolated from Caesalpinia sappan Suppresses Nuclear Envelope Reassembly by Inhibiting Barrier-to-Autointegration Factor Phosphorylations	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>In vitro</i> dengan menggunakan Immunoblotting</li> <li>- <i>In vivo</i></li> </ul>	Isolat senyawa <i>brazilin</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analisis penghambatan BAF</li> <li>- Analisis penurunan volume sel kanker</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menurunkan volume ukuran sel kanker pada tikus</li> <li>- Mekanisme penghambatan Fosforilasi BAF.</li> </ul>
-----	---------------------------	---	---	--------------------------------	---	---	---

### 3.2 Pembahasan

Kanker merupakan sebuah penyakit dengan etiologi dan patofisiologi yang sangat kompleks. Kanker terjadi karena adanya pertumbuhan sel yang tidak normal, dimana sel tersebut dapat tumbuh dan menyebar ke bagian tubuh lainnya sehingga menyebabkan terjadinya kematian (Rahayuwati *et al.*, 2020). Kanker menyerang semua manusia tanpa mengenal umur, jenis kelamin maupun status sosial. Penyebab terjadinya kanker dapat terjadi melalui beberapa faktor, yaitu faktor yang berasal dari dalam diri manusia sendiri (endogen) dan faktor dari luar (eksogen). Faktor endogen dapat berupa gen regulator/ pengatur sel, hormon, sistem imun maupun psikis, dan faktor genetik atau diturunkan melalui orang tua kepada anaknya. Selain itu faktor eksogen dapat disebabkan karena bakteri, virus, jamur, paparan sinar radiasi, pola makan dan pola hidup yang tidak sehat. (Budhy, 2019; Trijayanti *et al.*, 2016).

Kanker telah menjadi salah satu penyakit dengan penyebab kematian utama di seluruh dunia. Terdapat berbagai macam jenis kanker seperti kanker payudara, kanker serviks, kanker usus besar, kanker paru, kanker darah, kanker mulut, kanker otak, kanker paru-paru dan lain sebagainya. Menurut (*Global Cancer Observatory*, 2020) penyebab terbesar kematian akibat kanker ditempati oleh kanker payudara, kanker prostat, dan diikuti oleh kanker paru-paru. Dalam pengobatannya, pengembangan obat kanker masih tetap menjadi salah satu masalah paling menantang bagi dunia kesehatan. Secara medis, pengobatan terapi kanker sendiri dapat menggunakan beberapa metode, yaitu pembedahan, kemoterapi, imunoterapi, terapi target, terapi hormon atau terapi endokrin, transplantasi sel induk dan terapi



radiasi. Akan tetapi pengobatan dari terapi kanker tersebut dapat memicu efek samping yang secara tidak sengaja berbahaya bagi kesejahteraan dan kesehatan baik dari segi fisik maupun psikologis (Fitriatuzzakiyyah, *et.al*, 2017). Karena adanya efek samping yang ditimbulkan dari pengobatan terapi kanker tersebut, maka perlu dilakukan adanya pengembangan obat baru salah satunya dengan pengobatan menggunakan tanaman obat.

Tanaman merupakan salah satu unsur penting dalam kehidupan karena manfaat yang dihasilkan dari tanaman tersebut. Salah satu tanaman yang diketahui memiliki banyak manfaat adalah kayu secang. Kayu secang diketahui dapat digunakan sebagai obat-obatan untuk menangani berbagai penyakit. Oleh karena itu pengetahuan terkait manfaat tanaman kayu secang sebagai obat-obatan perlu dikaji dan dikembangkan. Hal ini sesuai dengan firman Allah dalam surah An-Nahl ayat 11-12 yang berbunyi :

يُنْبِتُ لَكُمْ بِهِ الزَّرْعَ وَالزَّيْتُونَ وَالنَّخِيلَ وَالْأَعْنَابَ وَمِنْ كُلِّ الثَّمَرَاتِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ  
 (١١) وَسَخَّرَ لَكُمْ الَّيْلَ وَالنَّهَارَ وَالشَّمْسَ وَالْقَمَرَ وَالنُّجُومَ مُسَخَّرَاتٍ بِأَمْرِ ۙ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ  
 يَعْقِلُونَ (١٢)

Artinya : “*Dengan (air hujan) itu Dia menumbuhkan untuk kamu tanam-tanaman, zaitun, kurma, anggur dan segala macam buah-buahan. Sungguh, pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Allah) bagi orang yang berpikir (11). Dia menundukkan malam dan siang, matahari dan bulan untukmu, dan bintang-bintang dikendalikan dengan perintah-Nya. Sungguh, pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda-tanda (kebesaran Allah) bagi orang yang mengerti (12)*” (An-Nahl : 11-12)

Berdasarkan tafsir kemenag pada surah An-Nahl ayat 11 mengandung makna bahwasanya dengan air hujan Allah swt menumbuhkan berbagai macam tanam-tanaman yang dapat dimanfaatkan untuk memenuhi kebutuhan. Dengan air hujan itu pula Allah menumbuhkan pohon-pohon penghasil buah, seperti zaitun, kurma, anggur, dan segala macam buah-buahan dari pohon-pohon yang tidak disebutkan. Sungguh, pada yang demikian itu, yakni turunnya hujan dan kenikmatan yang ditimbulkannya, benar-benar terdapat tanda yang nyata mengenai kebesaran, keagungan, dan kekuasaan Allah bagi orang yang berpikir. Pada akhir ayat 12 juga mengandung makna bahwa manusia diharuskan memikirkan tanda-tanda kekuasaan Allah yang terdapat di angkasa, dimana hal itu tidaklah diperoleh dengan penglihatan selintas saja melainkan dengan merenungkan dan memikirkan dengan akal yang sehat (Kementerian Agama, 2022).

Salah satu nikmat yang diberikan oleh Allah yaitu dengan memanfaatkan penggunaan tanaman sebagai bahan pangan dan obat-obatan. Selain itu juga dijelaskan bahwa segala macam nikmat yang diturunkan baik secara langsung ataupun tidak langsung merupakan bukti kebenaran bahwa sesungguhnya tidak ada tuhan kecuali Allah. Salah satu tanaman yang memiliki potensi sebagai obat-obatan adalah kayu secang. Kayu secang diketahui memiliki manfaat sebagai antikanker. Bukti-bukti itu dapat diketahui oleh orang-orang yang memperhatikan dan memikirkan tanda-tanda kekuasaan Allah. Hal ini menandakan terkait keutamaan berfikir tentang bagaimana pemanfaatan suatu tanaman. Oleh karena itu sebagai makhluk yang berakal manusia diharapkan untuk mempelajari, meneliti, dan

mengkaji terkait manfaat tanaman salah satunya potensi tanaman kayu secang sebagai antikanker.

Kayu secang merupakan salah satu tanaman yang banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional. Secara empiris kayu secang diketahui memiliki banyak khasiat penyembuhan dan sering dikonsumsi oleh masyarakat sebagai minuman kesehatan. Kayu secang diketahui memiliki bermacam-macam efek terapeutik seperti antiinflamasi, antidiabetes, antiproliferatif, antimikroba, antivirus, immunomodulator, sitotoksik, dan antikanker (Zanin *et al.*, 2012). Kayu secang mengandung banyak senyawa kimia, diantaranya mengandung asam galat, *brazilin*, *brazilein*, *delta- $\alpha$ -phellandrene*, *oscimine*, resin, resorsin dan tanin (Hariana, 2009). Adapun lima senyawa aktif yang ditemukan dalam kayu secang yaitu senyawa *brazilin*, *brazilein*, *3'-O-metilbrazilin*, *sappanin*, *chalcone*, dan *sappanchalcone* diketahui dapat digunakan sebagai obat antioksidan primer maupun antioksidan sekunder. Aktivitas antioksidan yang dihasilkan akan berhubungan erat dengan aktivitas antikanker (Rina, 2013; Mulia, 2016).

### **3.2.1 Senyawa – Senyawa pada Kayu Secang yang Memiliki Efek Sebagai Antikanker**

Kayu secang merupakan salah satu tumbuhan yang dapat digunakan sebagai pengobatan berbagai penyakit. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk menguji manfaat kayu secang, diantaranya efek antigenotoksik terhadap paparan zat karsinogenik. Berdasarkan total dua puluh tujuh penelitian yang memenuhi kriteria inklusi diketahui bahwa senyawa yang terkandung dalam kayu secang yang memiliki efek sebagai antikanker yaitu *brazilin*, *brazilein*, *sappanchalcone*, *3-*

*deoxysappanchalcone (3-DSC), caesalpiniaphenol G, dan caesalpiniaphenol H.*

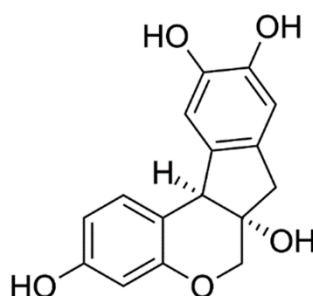
Berikut adalah tabel senyawa pada kayu secang berdasarkan penelusuran pustaka yang telah dilakukan.

Tabel 3. 2 Kandungan Senyawa pada Kayu Secang yang Memiliki Aktivitas Antikanker

Pustaka	Senyawa	Jenis Kanker
Rachmady <i>et al.</i> , 2017	<i>Brazilein dan brazilin</i>	Kanker payudara (sel MCF 7/HER2)
Tao <i>et al.</i> , 2011	<i>Brazilein</i>	Kanker darah (sel leukemia K562 / AO2)
Tao <i>et al.</i> , 2013	<i>Brazilein</i>	Kanker payudara ( sel MCF-7)
Kim <i>et al.</i> , 2012	<i>Brazilin</i>	Kanker sel plasma (sel multiple myeloma U266)
Lee <i>et al.</i> , 2013	<i>Brazilin</i>	Kanker otak (sel U87)
Hung <i>et al.</i> , 2013	<i>Caesalpiniaphenol G dan Caesalpiniaphenol H</i>	Kanker darah (sel HL-60), kanker serviks (sel HeLa), kanker payudara (sel MCF-7), dan kanker paru-paru (LLC)
Tirtanirmala <i>et al.</i> , 2015	<i>Brazilein</i>	Kanker payudara (Sel kultur T47D)
Utomo <i>et al.</i> , 2018	<i>brazilein dan brazilin</i>	Kanker payudara (Sel kultur T47D)
Ngernnak, <i>et al.</i> , 2018	<i>Brazilin</i>	Kanker darah (Sel KG1 dan sel KG1a)
Haryanti <i>et al.</i> , 2018	<i>Brazilin dan brzielin</i>	Kanker payudara (sel 4T1)
Lee <i>et al.</i> , 2011	<i>Sappanchalcone</i>	kanker mulut manusia
Kwak <i>et al.</i> , 2021	<i>3-deoxysappanchalcone (3-DSC )</i>	kanker esofagus (Sel ESCC)
Handayani <i>et al.</i> , 2016	<i>Brazilein</i>	Kanker payudara (sel 4T1)
Hanif <i>et al.</i> , 2017	<i>brazilein dan brazilin</i>	kanker payudara ( sel 4T1)
Jang <i>et al.</i> , 2020	<i>brazilin</i>	Kanker payudara (Sel MCF-7)

Jenie <i>et al.</i> , 2018	<i>Brazilin</i>	kanker payudara (sel MCF-7/HER2)
Harnis <i>et al.</i> , 2020	<i>Brazilin</i>	Kanker payudara (reseptor progesteron (PR))
Utami <i>et al.</i> , 2020	<i>Brazilein</i>	Kanker usus besar (sel WiDr)
Kim <i>et al.</i> , 2015	<i>Brazilin</i>	Kanker paru-paru (sel A549)

### 3.2.1.1 Brazilin



Gambar 3. 1 Struktur Senyawa *Brazilin* (Yan *et al.*, 2015)

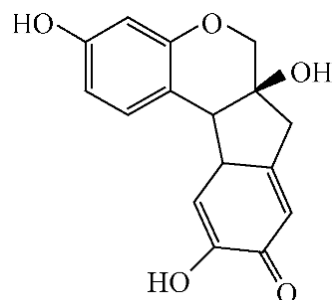
*Brazilin* merupakan komponen senyawa flavonoid utama dalam kayu secang yang secara struktur termasuk kelompok isoflavonoid (Robinson, 1995). *Brazilin* memiliki bentuk kristal berwarna kuning, tetapi jika teroksidasi akan menghasilkan *brazilein* yang berwarna merah kecoklatan yang dapat larut dalam air (Adawiyah, *et.al*, 2012). *Brazilin* merupakan senyawa antioksidan yang mempunyai katekol dalam struktur kimianya, *brazilin* memiliki efek sebagai anti radikal kimia (Farhana *et.al*, 2015).

Kandungan *brazilin* pada kayu secang diketahui dapat digunakan sebagai antikanker salah satunya yaitu pada kanker payudara, kanker sel plasma, kanker otak, kanker darah dan kanker paru-paru. *Brazilin* memiliki efek sitotoksik pada kanker payudara serta dapat menghambat pertumbuhan kanker payudara pada sel MCF-7, sel 4T1 dan sel kultur T47D melalui beberapa jalur, diantaranya dengan

menghambat ekspresi HO-1 yang diinduksi hemin melalui inaktivasi JNK/Nrf2 dalam sel MCF-7 (Jang *et al.*, 2020). Selain itu *brazilin* juga dapat menghambat migrasi dan invasi sel MCF-7/HER-2 (Jenie *et al.*, 2018).

Jurnal penelitian Kim *et al.*, (2012) menyatakan bahwa senyawa *brazilin* dapat menjadi agen intervensi terapeutik potensial sendiri ataupun dalam kombinasi dengan obat lain untuk pengobatan kanker sel plasma dengan cara menginduksi apoptosis dengan menghambat aktivasi HDAC dalam sel U266, dimana penghambatan pada HDAC dapat mengurangi pertumbuhan sel kanker. Sedangkan pada penelitian Lee *et al.*, (2013) menyebutkan bahwa *brazilin* yang diisolasi dari ekstrak methanol kayu secang *brazilin* mampu menghambat pertumbuhan glioblastoma atau kanker otak pada sel U87 dengan penghambatan proliferasi sel pada konsentrasi rendah ( $\leq 7,5$  M) dan induksi apoptosis yang dikaitkan dengan jalur apoptosis terkait caspase. Selain itu, *brazilin* juga dapat menghambat pertumbuhan sel kanker darah dengan menunjukkan efek sitotoksik pada sel leukemia myeloid akut manusia (KG1) dan sel punca leukemia myeloid akut manusia (KG1a) (Ngernnak *et.al*, 2018) dan dapat memiliki efek dalam menghambat kanker paru-paru dengan menginduksi kematian sel A549 secara langsung dengan menargetkan BAF (Kim *et al.*, 2014).

### 3.2.1.2 Brazilein



Gambar 3. 2 Struktur Senyawa Brazilein (Yuan *et al.*, 2016)

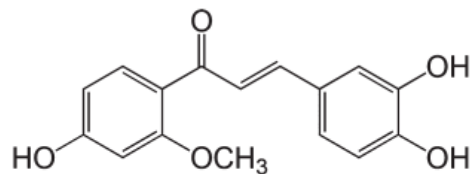
*Brazilein* merupakan kandungan senyawa mayor dalam kayu secang yang secara empiris digunakan sebagai antioksidan. *Brazilein* dapat memberikan warna merah apabila dilarutkan dalam air. Warna merah yang ditimbulkan oleh senyawa *brazilein* ini merupakan hasil oksidasi dari senyawa *brazilin* (berwarna kuning) yang teroksidasi dalam air (Failisnur *et al.*, 2019). *Brazilein* diketahui memiliki aktivitas farmakologi seperti antihiperqlikemia, antiinflamasi, immunomodulator, dan antikanker (Amarawati *et al.*, 2019).

Kandungan *brazilein* pada kayu secang diketahui dapat digunakan sebagai antikanker salah satunya yaitu pada kanker payudara, kanker darah, dan kanker usus besar. *Brazilein* memiliki aktivitas sitotoksik pada kanker payudara dalam sel MCF-7, sel T47D dan sel 4T1 melalui beberapa jalur, diantaranya melalui penghambatan pada protein HER2 dalam sel MCF-7/ HER2 (Rachmady *et al.*, 2017). Selain itu *brazilein* juga dapat menginduksi penghambatan pertumbuhan sel kanker payudara dan penurunan regulasi GSK-3b/b-catenin pada sel MCF-7 (Tao *et.al.*, 2013). *Brazilein* juga dilaporkan mampu meningkatkan efek sitotoksik pada doxorubisin dan cisplatin dengan menginduksi apoptosis pada sel T47D (Utomo *et al.*, 2018 dan Tirtanirmala *et al.*, 2015) serta memiliki efek sitotoksik pada kanker payudara

dengan menghambat proliferasi dan migrasi pada sel kanker 4T1 (Handayani *et al.*, 2016).

Penelitian Kim *et al.*, (2012) juga menyatakan bahwa senyawa *brazilein* dapat menjadi kandidat antikanker yang menjanjikan untuk dikembangkan karena memiliki efek sitotoksik pada kanker darah manusia (leukemia) melalui induksi apoptosis serta tidak berpengaruh pada ekspresi protein dan mRNA ABCB1 pada sel K562/AO2. Sedangkan pada penelitian Utami *et al.*, (2020) menyebutkan bahwa *brazilein* memiliki sifat sitotoksik rendah terhadap sel WiDr pada kanker usus besar, namun, *brazilein* dapat meningkatkan aktivitas sitotoksik doxorubicin dengan meningkatkan penghentian siklus sel pada G2/M.

### 3.2.1.3 Sappanchalcone

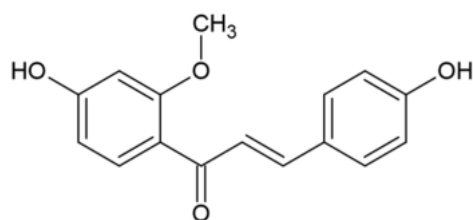


Gambar 3. 3 Struktur Senyawa *Sappanchalcone* (Subehan *et al.*, 2014)

*Sappanchalcone* merupakan senyawa fenolik dari golongan flavonoid. *Sappanchalcone* menjadi salah satu fitokimia yang menjanjikan untuk mengembangkan obat antikanker baru melawan kanker mulut pada manusia. *Sappanchalcone* yang diisolasi dari kayu secang dapat menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis melalui mitokondria yang bergantung p53, ERK, p38, JNK, dan pensinyalan NF-kB dalam sel kanker mulut manusia ( Lee *et al.*, 2011).



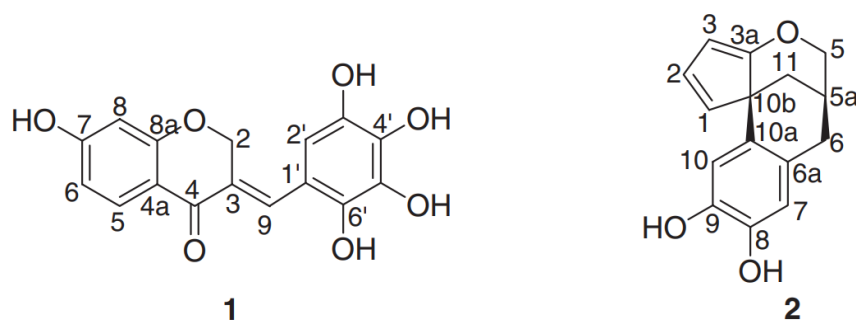
### 3.2.1.4 3-Deoxysappanchalcone (3-DSC )



Gambar 3. 4 Struktur Senyawa 3-Deoxysappanchalcone (Kwak *et al.*, 2021)

3-Deoxysappanchalcone (3-DSC) adalah bahan kimia berbasis chalcone yang diekstraksi dari kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*). 3-Deoxysappanchalcone (3-DSC) juga telah dilaporkan mempunyai aktivitas sebagai antialergi, antivirus, antiinflamasi dan antioksidan. Selain itu juga diketahui bahwa kandungan 3-deoxysappanchalcone (3-DSC) pada kayu secang berpotensi digunakan sebagai terapi antikanker potensial untuk kanker esofagus pada sel ESCC. 3-DSC dapat menghambat terjadinya kanker esofagus dengan cara menginduksi apoptosis yang dimediasi melalui ROS dan memprovokasi penghentian fase G2/M dari siklus sel, disfungsi MMP, aktivitas multi-caspase melalui jalur pensinyalan JNK/p38 MAPK pada sel ESCC (Kwak *et al.*, 2021).

### 3.2.1.5 Caesalpiniaphenol G dan Caesalpiniaphenol H



Gambar 3. 5 Struktur Senyawa *Caesalpiniaphenol G* (1) dan *Caesalpiniaphenol H* (2) (Hung *et al.*, 2013)

Dua senyawa fenolik yaitu *caesalpiniafenol G* (1) dan *caesalpiniafenol H* (2) yang diisolasi dari kayu secang diketahui dapat digunakan sebagai salah satu obat kanker. Senyawa *caesalpiniafenol G* memiliki bentuk jarum berwarna kuning sedangkan senyawa *caesalpiniafenol H* memiliki bentuk bubuk amorf dan tidak berwarna. Kedua senyawa ini dapat menghambat pertumbuhan kanker darah dengan cara menginduksi apoptosis pada sel kanker HL-60. Selain itu juga disebutkan bahwa kedua senyawa ini menunjukkan penghambatan yang efektif pada sel Hela dan pada senyawa *caesalpiniafenol H* menunjukkan penghambatan yang signifikan terhadap sel kanker LLC (paru-paru). Akan tetapi kedua senyawa tersebut menunjukkan penghambatan yang sangat lemah pada kanker payudara dalam sel MCF-7 (Hung *et al.*, 2013).

### **3.2.2 Aktivitas Kayu Secang Sebagai Antikanker pada Uji *In Silico*, *In Vitro* Dan *In Vivo***

Kayu secang telah banyak diketahui manfaatnya untuk digunakan dalam penyembuhan berbagai macam penyakit seperti antibakteri, antiinflamasi, dan antikanker. Telah banyak penelitian yang membuktikan bahwa kayu secang dapat digunakan sebagai obat untuk berbagai penyakit, salah satunya sebagai pengobatan penyakit kanker. Salah satu uji yang dilakukan untuk mengetahui prediksi aktivitas antikanker pada kayu secang yaitu dengan *uji in silico*, dan untuk mengetahui aktivitas antikanker dilakukan dengan *uji in vitro dan in vivo*.

### 3.2.2.1 Uji *In Silico*

Uji *in silico* merupakan uji yang berbasis pada komputasi yang digunakan untuk menganalisis suatu senyawa kimia dan interaksi yang dihasilkan. Metode *in silico* yang sering digunakan yaitu *molecular docking*. Metode *molecular docking* adalah metode utama berbasis komputasi pada proses pencarian dan pengembangan obat, dimana prinsipnya ada pada pengikatan antara substrat atau ligan dengan enzim atau reseptor sehingga membentuk konformasi kompleks (Bare *et al.*, 2019; Noviard & Fachrurrazie, 2015). Uji *in silico* digunakan untuk mengetahui prediksi aktivitas dengan melihat interaksi antara senyawa pada kayu secang dengan reseptor atau proteinya. Untuk mengukur nilai afinitas interaksi ligan (senyawa uji) dan reseptor dapat ditentukan dengan nilai *rerank score* karena nilai ini dapat mendeskripsikan energi ikatan yang dibutuhkan untuk membentuk suatu ikatan antara ligan dengan reseptornya, sehingga dapat memprediksi aktivitas dari suatu senyawa. Semakin rendah nilai *rerank score*, maka ikatan antara ligan dan reseptor akan semakin stabil sehingga aktivitas dari senyawa tersebut juga akan semakin besar (Zaidan *et al.*, 2019).

Berdasarkan pada tabel 3.1 senyawa *brazilin* dan *brazilein* pada kayu secang diketahui memiliki prediksi aktivitas antikanker dengan berinteraksi pada reseptor HER-2 dan protein Bcl-2 serta dapat berikatan dengan reseptor progesteron. Pada penelitian Rachmady *et al.*, (2017) telah dilakukan uji *in silico* menggunakan *molecular docking* dari senyawa *brazilin* dan *brazilein* sebagai senyawa utama dari ekstrak etanolik kayu secang terhadap protein HER-2 (3PPO) sebagai reseptor target. Adapun nilai *rerank score* dari senyawa *brazilein*, *brazilin*, dan *native* ligan

pada HER-2 berturut-turut adalah -77; -73; -120. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa *brazilein* dan *brazilin* memiliki nilai afinitas yang lebih tinggi dari *native* ligan pada HER-2, akan tetapi kedua senyawa tersebut memiliki asam amino yang spesifik dengan *native* ligan sehingga dapat berinteraksi dengan protein HER-2. Oleh karena itu dapat dikatakan bahwa senyawa *brazilein* dan *brazilin* dapat digunakan sebagai agen antiproliferatif pada sel kanker payudara melalui penghambatan ekspresi HER-2.

Penelitian Utomo *et al.* (2018) juga telah dilakukan uji *in silico* melalui *molecular docking* untuk mengetahui target potensial senyawa *brazilin* dan *brazilein* pada kayu secang terkait induksi apoptosis pada sel kanker payudara dengan melihat interaksi senyawa *brazilin* dan *brazilein* dengan protein Bcl-2. Berdasarkan hasil dari penambatan *molecular docking*, baik *brazilein* dan *brazilin* memiliki nilai *rerank score* yang lebih tinggi dari ligan asli dengan skor *docking* dari senyawa *brazilein*, *brazilin*, dan *native ligan* pada protein Bcl-2 berturut-turut adalah -76.51; -74,34; -149,94. *Rerank score* ini digunakan sebagai parameter afinitas, dimana semakin rendahnya nilai *rerank score* maka nilai afinitas yang didapat semakin kuat. *Brazilein* dan *brazilin* berinteraksi dengan Bcl-2 dengan sifat pengikatan yang berbeda dibandingkan dengan *native* ligan. Hal ini terbukti pada analisis interaksi yang menunjukkan bahwa *native* ligan berinteraksi dengan residu asam amino PHE 127 dan ARG 56, dan *brazilein* hanya berinteraksi dengan residu asam amino GLY 151. Sedangkan *brazilin* berinteraksi dengan residu asam amino yang lebih beragam daripada ligan asli dan *brazilein* seperti ILE 144, VAL 145, dan PHE 150. Oleh karena itu dapat dimungkinkan bahwa kedua senyawa berperan

dalam sitotoksitas kayu secang pada sel T47D melalui induksi apoptosis dengan menargetkan Bcl-2.

Sedangkan pada penelitian Harnis *et al.*, (2020) menunjukkan hasil bahwa lonaprisan memiliki energi ikat paling stabil dengan reseptor progesteron dengan nilai  $-333,8\text{kJ/mol}$  jika dibandingkan dengan *brazilin*. Namun hasil interaksi ketika didocking bersamaan dengan progesteron menunjukkan hal yang sebaliknya. Dimana hasil menunjukkan bahwa energi ikat interaksi PR-BP (PR-*Brazilin*-Progesteron) lebih tinggi dibandingkan dengan interaksi PR-LP (PR-Lonaprisan-Progesteron) dengan selisih  $2.1\text{kJ/mol}$ . Sehingga dapat disimpulkan bahwa *brazilin* diprediksi memiliki kemampuan yang lebih tinggi dari lonaprisan untuk menghambat kanker payudara bila dikombinasikan dengan ligan alami.

### 3.2.2.2 Uji *In Vitro*

Uji *in vitro* merupakan suatu metode uji pada media buatan sesuai dengan lingkungan optimal yang diperlukan oleh mikroba untuk tumbuh dan berkembang biak (Ikrom *et al.*, 2014). Uji *in vitro* ini dapat dilakukan untuk pengujian kandidat obat di luar tubuh makhluk hidup pada kultur bakteri, sel terisolasi atau organ terisolasi. Jika hasilnya positif, akan dilanjutkan dengan uji *in vivo* yakni pengujian pada makhluk hidup (hewan) (Nugroho, 2020). Dalam pengujian *in vitro*, untuk mengetahui besarnya potensi aktivitas antikanker pada kayu secang, maka dilakukan uji aktivitas sitotoksik. Senyawa sitotoksik sendiri merupakan suatu senyawa atau zat yang dapat merusak baik sel normal maupun sel kanker sehingga dapat digunakan untuk menghambat pertumbuhan dari sel kanker (Zuhud, 2011). Salah satu metode yang digunakan untuk uji sitotoksik yaitu dengan menggunakan

metode kolorimetrik *Microtetrazolium (MTT) Assay*. Metode *MTT Assay* merupakan sebuah metode kolorimetrik yang digunakan dengan mengukur viabilitas, proliferasi, dan aktivitas sel dengan melihat besarnya nilai IC50. Nilai IC50 menunjukkan nilai konsentrasi yang menghasilkan hambatan proliferasi sel sebesar 50% dan menunjukkan potensi toksisitas suatu senyawa terhadap sel. Semakin kecil nilai IC50 maka semakin tinggi potensi senyawa uji sebagai agen sitotoksik (Wati *et.al*, 2016).

Secara *in vitro*, kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) memiliki efek sitotoksik pada beberapa sel kanker yaitu pada kanker payudara, kanker darah, kanker sel plasma, kanker otak, kanker serviks, kanker paru-paru, kanker esofagus, kanker mulut, dan kanker usus besar. Hal ini terbukti pada beberapa penelitian tentang aktivitas sitotoksik kayu secang sebagai antikanker berdasarkan nilai *inhibitor concentration* (IC50) pada tabel 3.1 Adapun pengujian aktivitas kayu secang sebagai antikanker payudara diketahui telah dilakukan pada beberapa penelitian dengan berbagai macam sel kanker payudara seperti pada sel kanker MCF-7, 4T1, dan sel T47D. Dari beberapa sel kanker payudara tersebut diketahui bahwa kayu secang memiliki efek sitotoksik paling tinggi pada sel 4T1. Pada penelitian Haryanti *et al.*, (2018) dilakukan uji Sitotoksik ekstrak etanolik kayu secang (*Caesalpinia Sappan L.*) terhadap sel 4T1 menggunakan metode *MTT assay*. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa ekstrak etanol kayu secang memiliki efek sitotoksik sangat kuat dengan nilai IC50 13,1 µg/mL. Sedangkan pada penelitian Hanif *et al.*, (2017) juga dilaporkan bahwa ekstrak etanol kayu secang memiliki nilai IC50 22 µg/ml pada sel kanker payudara 4T1.

Selain itu, pengujian aktivitas sitotoksik pada penelitian Rachmady *et al.*, (2017) juga menunjukkan bahwa ekstrak etanolik kayu secang berpotensi menghambat kanker payudara dengan nilai IC<sub>50</sub> 25 µg /mL pada sel MCF-7/HER2. Pada penelitian Khamsita *et al.*, (2012) juga menyatakan bahwa ekstrak etanol kayu secang memiliki aktivitas sitotoksik dengan nilai IC<sub>50</sub> 37 µg/ml pada sel MCF-7. Sedangkan pada penelitian Nurzifah *et al.*, (2012) juga dilakukan uji sitotoksik ekstrak etanolik kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) terhadap sel T47D dan hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa ekstrak etanol kayu secang memiliki aktivitas sitotoksik pada sel T47D dengan nilai IC<sub>50</sub> 35 µg/ml. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanolik kayu secang memiliki aktivitas sitotoksik cukup kuat pada kanker payudara. Suatu ekstrak dikatakan aktif apabila memiliki aktivitas sitotoksitas sangat kuat dengan nilai IC<sub>50</sub> < 20 µg/mL, sedangkan moderat aktif apabila memiliki nilai IC<sub>50</sub> >20-100 µg/mL, aktivitas rendah apabila nilai IC<sub>50</sub> 100-1000 µg/mL dan inaktif apabila nilai IC<sub>50</sub> > 1000 µg/mL (Nordin *et al.*, 2018) .

Kayu secang juga diketahui memiliki aktivitas sitotoksik pada beberapa sel kanker lain secara *in vitro*. Hal ini terbukti pada penelitian Tao *et al.*, (2011) yang menunjukkan bahwa senyawa *brazilein* yang ada pada kayu secang memiliki efek sitotoksik pada kanker darah dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar  $5,45 \pm 0,36$  dan  $5,62 \pm 0,43$  µ.mol/L pada sel K562 dan K562/AO2 secara berturut-turut. Pada penelitian Hung *et al.*, (2013) juga dilaporkan bahwa senyawa fenolik *caesalpinaphenol G* memiliki aktivitas sitotoksik dengan nilai  $16,7 \pm 2,2$  µg/mL pada sel kanker darah HL-60, namun aktivitas sitotoksiknya lebih rendah jika dibandingkan dengan

adriamycin dengan nilai  $3,0 + 0,4 \mu\text{g/mL}$  pada sel HL-60. Selain itu pada penelitian Kim *et al.*, (2012) *brazilin* yang diisolasi dari kayu secang menunjukkan efek sitotoksik pada kanker sel plasma dan menginduksi apoptosis dengan menghambat aktivasi HDAC dalam sel U266. Pada penelitian Lee *et al.*, (2013) juga dilaporkan bahwa senyawa *brazilin* yang diisolasi dari kayu secang dapat menyebabkan penurunan viabilitas sel dan kepadatan sel tetapi tidak menyebabkan perubahan morfologi sel. Selain itu *brazilin* juga menunjukkan penghambatan proliferasi sel U87 dengan menginduksi apoptosis melalui jalur caspase pada sel Glioblastoma Multiforme (GBM).

Penelitian Hung, *et.al*, (2014) dilakukan pengujian aktivitas sitotoksik pada kayu secang dengan beberapa pelarut yang berbeda terhadap sel HeLa. Adapun hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa ekstrak metanol kayu secang memiliki aktivitas sitotoksik paling kuat pada sel Hela dengan nilai  $\text{IC}_{50} 26,5 \pm 3,2 \mu\text{g/mL}$ . Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak metanol kayu secang berpotensi digunakan sebagai antikanker serviks. Sedangkan pada penelitian Hung *et al.*, (2013) disebutkan bahwa pengujian aktivitas sitotoksik pada senyawa *caesalpinaphenol H* juga menunjukkan penghambatan yang signifikan terhadap sel kanker paru-paru (LLC) dengan nilai  $\text{IC}_{50} 42,5 + 5,1 \mu\text{g/mL}$ . Selain itu pada penelitian Kwak *et al.*, (2021) juga dilakukan uji *MTT assay* untuk mengetahui aktivitas sitotoksik pada senyawa *3-deoxysappanchalcone* yang diisolasi dari kayu secang terhadap kanker esofagus. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa *3-deoxysappanchalcone* memiliki efek sitotoksik pada lima jenis sel kanker esofagus (KYSE 30, KYSE 70, KYSE 410, KYSE 450 and KYSE 510) namun hanya pada



jenis sel KYSE 30 dan KYSE 410 yang menunjukkan lebih banyak sensitivitas terhadap *3-deoxysappanchalcone* dengan nilai IC<sub>50</sub> pada masing-masing sebesar 19,8  $\mu$ .mol/L dan 12,2  $\mu$ .mol/L.

Penelitian Lee *et al.*, (2011) juga melaporkan bahwa senyawa *sappanchalcone* yang diisolasi dari kayu secang dapat menghambat proliferasi dalam sel kanker mulut manusia. Pada penelitian Utami *et al.*, (2020) untuk mengetahui aktivitas antikanker usus besar pada kayu secang dilakukan pengujian sitotoksik senyawa *brazilein* terhadap sel WiDr. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa senyawa *brazilein* memiliki sifat sitotoksik rendah dengan nilai IC 130 M terhadap sel WiDr pada kanker usus besar. Akan tetapi jika dikombinasikan dengan doxorubisin, senyawa *brazilein* dapat meningkatkan aktivitas sitotoksik pada doxorubisin.

### 3.2.2.3 Uji *In Vivo*

Uji *in vivo* merupakan pengujian pada makhluk hidup (hewan). Adapun hewan yang digunakan adalah hewan yang diketahui genetiknya atau dikenal dengan galur tertentu dari mencit, tikus, kelinci, marmut, babi, anjing atau primata. Melalui pengujian ini akan bisa diprediksi efek penggunaan obat pada manusia terutama terkait efek toksik yang dihasilkan. Pada penelitian Kim *et al.*, (2016) dilakukan pengujian secara *in vivo* dengan menggunakan hewan coba tikus. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk menganalisis pertumbuhan kanker yang dilihat menggunakan *bioluminescence imaging* dan melakukan pengukuran volume kanker dengan jangka sorong. Pada penelitian ini setiap tikus disuntik secara subkutan dengan sel A549-FIG. Ketika ukuran kanker mencapai diameter 5

mm, maka dilakukan pemberian 20 dan 40 mg/kg *brazilin* pada kelompok tikus yang diberi perlakuan dan 10% DMSO pada kelompok kontrol negatif selama 2 minggu. Hasil yang diperoleh yaitu volume tumor meningkat pada tikus kontrol tetapi menurun pada tikus yang diobati dengan *brazilin* dengan cara bergantung pada konsentrasi. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa *brazilin* pada kayu secang memiliki efek sebagai antikanker secara *in vivo*.

### 3.2.3 Mekanisme Kayu Secang Sebagai Antikanker

Mekanisme penghambatan kayu secang sebagai senyawa antikanker diketahui dapat melalui beberapa jalur yaitu melalui induksi apoptosis, penghambatan siklus sel, antimetastasis, antiproliferatif, penghambatan ekspresi HO-1 dan penghambatan melalui BAF. Berikut adalah tabel mekanisme senyawa pada kayu secang sebagai antikanker.

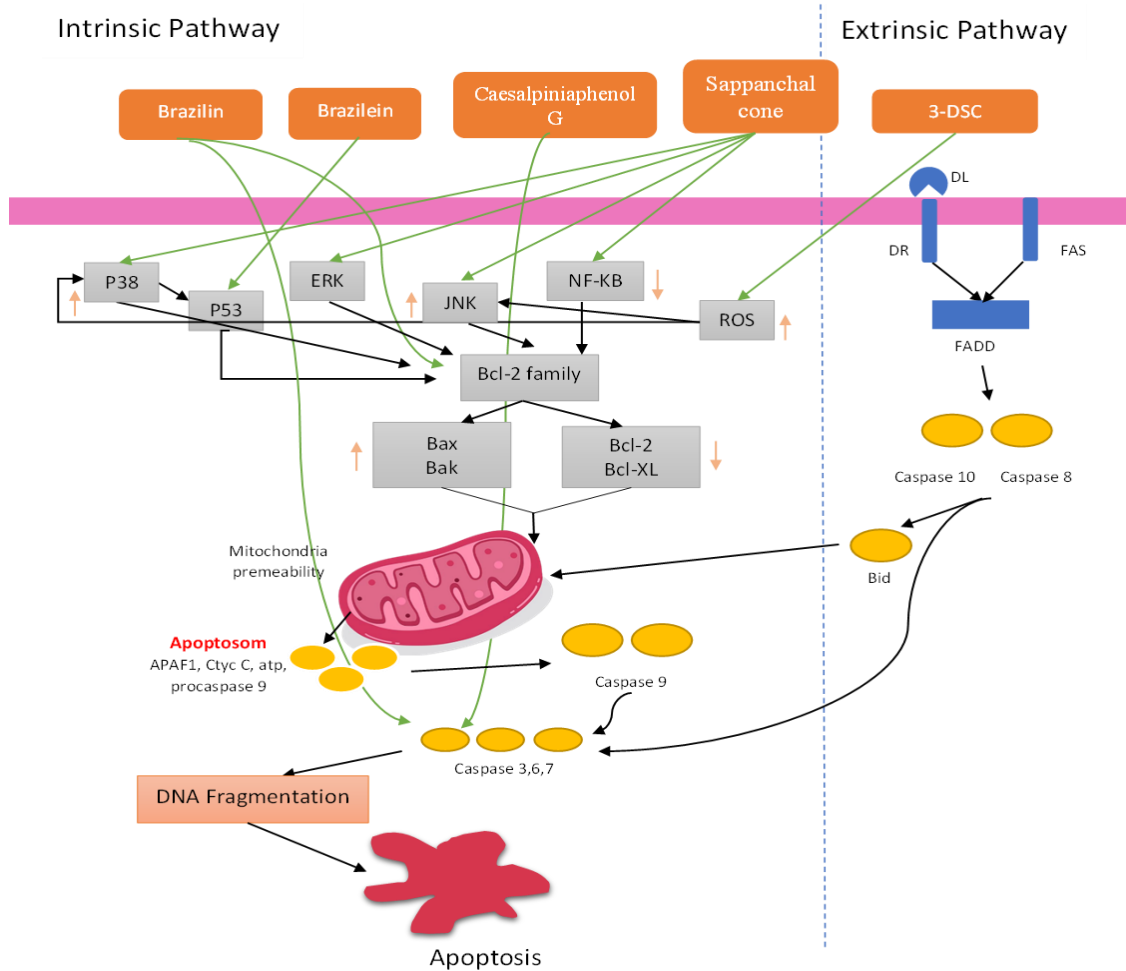
Tabel 3. 3 Mekanisme Senyawa pada Kayu Secang Sebagai Antikanker

Pustaka	Senyawa	Jenis kanker	Mekanisme
Rachmady <i>et al.</i> , 2017	<i>Brazilein dan Brazilin</i>	Kanker payudara (sel MCF 7/HER2)	Menghambat protein HER2.
Tao <i>et al.</i> , 2011	<i>Brazilein</i>	Kanker darah (sel leukemia K562 / AO2)	Induksi apoptosis
Tao <i>et al.</i> , 2013	<i>Brazilein</i>	Kanker payudara ( sel MCF-7)	Menurunkan regulasi protein CD1 dan pe penghambatan siklus G1 melalui jalur GSK-3b/b-katenin
Kim <i>et al.</i> , 2012	<i>Brazilin</i>	Kanker sel plasma (sel multiple myeloma U266)	Penghambatan HDAC melalui induksi apoptosis dan penghambatan siklus sel fase G2/M

Lee <i>et al.</i> , 2013	<i>Brazilin</i>	Kanker otak (sel U87)	Menginduksi apoptosis melalui jalur Caspases.
Hung <i>et al.</i> , 2013	<i>Caesalpinian henol G</i>	Kanker darah (sel HL-60)	Menginduksi apoptosis melalui Aktivasi caspase-3.
Tirtanirmala <i>et al.</i> , 2015	<i>Brazilein</i>	Kanker payudara (Sel kultur T47D)	Induksi apoptosis
Utomo <i>et al.</i> , 2018	<i>Brazilein</i>	Kanker payudara (Sel kultur T47D)	Menginduksi apoptosis. melalui jalur p53-independent dengan menargetkan Bcl-2
Ngermnak, <i>et al.</i> , 2018	-	Kanker serviks (sel HeLa)	Penghambatan siklus sel dengan stabilisasi p53.
(Haryanti <i>et al.</i> , 2018)	<i>Brazilin dan brazilein</i>	Kanker payudara (sel 4T1)	Penghambatan ekspresi MMP-9
Lee <i>et al.</i> , 2011	<i>Sappanchalcone</i>	kanker mulut manusia	Menginduksi apoptosis melalui mitokondria dengan aktivasi ERK, p38, JNK, dan pensinyalan NF-KB
Kwak <i>et al.</i> , 2021	<i>3-deoxysappan chalcone (3-DSC)</i>	kanker esofagus (Sel ESCC)	Menginduksi apoptosis yang dimediasi oleh ROS dengan mengaktifkan jalur p38 dan JNK, disfungsi MMP, aktivitas multi-caspase dan penghentian siklus sel.
Handayani <i>et al.</i> , 2016	<i>Brazilein</i>	Kanker payudara (sel 4T1)	Penghambatan siklus sel fase G2/M dan penghambatan ekspresi protein MMP9 dan Rac1.
Jang <i>et al.</i> , 2020	<i>Brazilin</i>	Kanker payudara (Sel MCF-7)	Penghambatan ekspresi HO-1 yang diinduksi hemin melalui inaktivasi JNK/Nrf2.
Jenie <i>et al.</i> , 2018	<i>Brazilin</i>	kanker payudara (sel MCF-7/HER2)	Induksi apoptosis dengan menekan ekspresi Bcl-2, penghambatan siklus sel fase G2/M serta menghambat migrasi dan invasi sel.

Harnis <i>et al.</i> , 2020	<i>Brazilin</i>	Kanker payudara (reseptor progesteron (PR))	Penghambatan melalui jalur Progesteron dengan menghambat pengikatan ligan asli pada reseptornya sebagai inhibitor alosterik.
Utami <i>et al.</i> , 2020	<i>Brazilein</i>	Kanker usus besar (sel WiDr)	Meningkatkan penghentian siklus sel pada G2/M
Kim <i>et al.</i> , 2015	<i>Brazilin</i>	Kanker paru-paru (sel A549)	Menghambat Fosforilasi BAF.

### 3.2.3.1 Mekanisme Induksi Apoptosis Oleh kayu secang (*Caesalpinia sappan*) pada Sel Kanker



Gambar 3. 6 Mekanisme Induksi Apoptosis Oleh Kayu Secang pada Sel Kanker

Salah satu efek antikanker pada kayu secang diketahui secara luas dengan melalui aktivasi jalur apoptosis. Studi terkait mekanisme yang mendasari induksi apoptosis oleh kayu secang melibatkan beberapa target molekuler seperti Bcl-2 family (Bak, Bcl-2, Bax, dan Bcl-xL), enzim protease (seperti caspase 3, caspase 7), ROS, dan jalur sinyal penting lainnya seperti p53, ERK, p38, JNK, dan NF-κB.

Apoptosis adalah bentuk atau mekanisme kematian sel yang terprogram (*programmed cell death*) atau karena bunuh diri sel (*suicide*), yang ditandai dengan karakteristik morfologis dan biokimiawi yang khas, yaitu adanya kondensasi kromatin, fragmentasi sel dan fagositosis sel tersebut oleh sel-sel tetangga. Apoptosis ini merupakan proses penting dalam pengaturan homeostasis normal, yang menghasilkan keseimbangan jumlah sel dalam jaringan tertentu melalui eliminasi sel yang rusak dan proliferasi fisiologis. Dengan demikian apoptosis dapat mempertahankan fungsi jaringan normal. Mekanisme induksi apoptosis dapat terjadi melalui dua jalur utama yaitu jalur intrinsik atau jalur mitokondria dan jalur ekstrinsik atau jalur reseptor kematian (*Death Receptor*) (Purwaningsih, 2014).

Jalur intrinsik mengacu pada jalur apoptosis yang dimediasi mitokondria. Jalur intrinsik dipicu oleh berbagai tekanan ekstraseluler dan intraseluler meliputi stres oksidatif, iradiasi, dan pengobatan dengan obat sitotoksik (Jan and Chaudhry, 2019). Selain itu, beberapa kondisi termasuk berkurangnya ATP, peningkatan level stres oksidatif dan pembentukan ROS yang berlebihan juga dapat memicu terjadinya kematian sel melalui peningkatan jalur apoptosis internal yang diawali dengan *Mitochondrial Permeability Transition* (MPT) sehingga menyebabkan hilangnya potensial membran mitokondria (Dewi, 2013). Apoptosis pada jalur ini diregulasi oleh sekelompok protein dari Bcl-2 family. Terdapat 2 kelompok protein utama dari bcl-2 family yaitu protein pro-apoptosis (Bax, Bak, Bad, Bcl-Xs, Bid, Bik, Bim dan Hrk) dan protein anti-apoptosis (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W, Bfl-1 dan Mcl-1) (Wong, 2011). Jalur intrinsik dimediasi dengan adanya penyisipan Bax ke dalam membran mitokondria yang akan melepaskan sitokrom-c dari ruang antar

membran mitokondria ke dalam sitosol. Pelepasan sitokrom-c inilah yang menyebabkan meningkatnya regulasi ekspresi Bax/Bak dan menurunkan regulasi ekspresi protein Bcl-2 dan Bcl-xL (anggota Bcl-2 family). Sitokrom-c yang dilepaskan oleh mitokondria ke sitosol akan bergabung dengan Apaf-1 dan procaspase-9 untuk membentuk apoptosom. Apoptosom akan memicu caspase-9 yang diikuti dengan aktivasi caspase-3 yang mengarah pada apoptosis (Yuan & Akey, 2013).

Sedangkan induksi apoptosis melalui jalur ekstrinsik terjadi ketika adanya *Death ligand* (DL) yaitu ligan seluler TNF (*Tumor Necrosis Factor*) family yang dipasangkan pada domain ekstraseluler DR (*Death Receptor*) dan mengikat intraseluler protein domain kematian terkait FAS (FADD) sehingga membentuk DISC (*Death-Inducing Signaling Complex*). Pembentukan ini akan mengaktifkan caspases 8 dan caspases 10. Caspase-8 yang aktif akan memisahkan diri dari DISC dan memulai aktivasi sehingga dapat terjadi apoptosis (Jan and Chaudhry, 2019). Pada beberapa sel, jalur ini tidak cukup untuk memicu apoptosis, dan diperlukan keterlibatan mitokondria (jalur intrinsik). Aktivasi dari caspases 8 dan 10 akan menyebabkan pembelahan Bid dan translokasi ke mitokondria. Translokasi Bid yang dibelah ke mitokondria memfasilitasi pelepasan sitokrom C yang akan membentuk kompleks dengan inisiator caspase activating factor-1 (APAF1), ATP, dan procaspase-9 yang akan membentuk apoptosom. Kemudian caspase 9 akan diaktifkan yang akhirnya mengarah pada aktivasi caspases 3, 6, dan 7. Aktivasi ini akan menghambat faktor fragmentasi DNA yang mengarah pada pelepasan

endonuklease yang memecah DNA sehingga menyebabkan terjadinya apoptosis (Giussani *et al.*, 2014).

Berdasarkan tabel 3.3 mekanisme antikanker melalui induksi apoptosis dapat diinduksi oleh beberapa senyawa dari kayu secang yaitu *brazilin*, *brazilein*, *Caesalpinaphenol G*, *Sappanchalcone*, dan *3-deoxysappanchalcone* (3-DSC). Mekanisme induksi apoptosis yang diinduksi oleh senyawa brazilin terjadi pada kanker sel plasma, Kanker otak, dan kanker payudara. *Brazilin* dapat digunakan sebagai antikanker pada sel plasma melalui penghambatan HDAC. Penghambatan HDAC dapat menyebabkan terjadinya penghentian siklus sel dan apoptosis sel kanker. *Brazilin* menginduksi apoptosis melalui jalur mitokondria (intrinsik) dan menurunkan regulasi protein anti-apoptosis Bcl-2 family, seperti Bcl-2 dan Bcl-Xl. (Kim *et al.*, 2012). Senyawa *brazilin* juga dapat menginduksi apoptosis pada sel U87 (kanker otak) melalui jalur caspase. *Brazilin* mengaktifasi pembelahan caspase-3, caspase-7. Adapun caspase 3 yang teraktivasi akan menginduksi fragmentasi DNA dan menyebabkan apoptosis pada sel U87 (Lee *et al.*, 2013). Sedangkan pada kanker payudara *brazilin* mampu menginduksi apoptosis pada sel mcf-7 dengan menurunkan ekspresi protein Bcl-2 yang diikuti oleh aktivasi caspases, yang mengarah ke apoptosis (Jenie *et al.*, 2018).

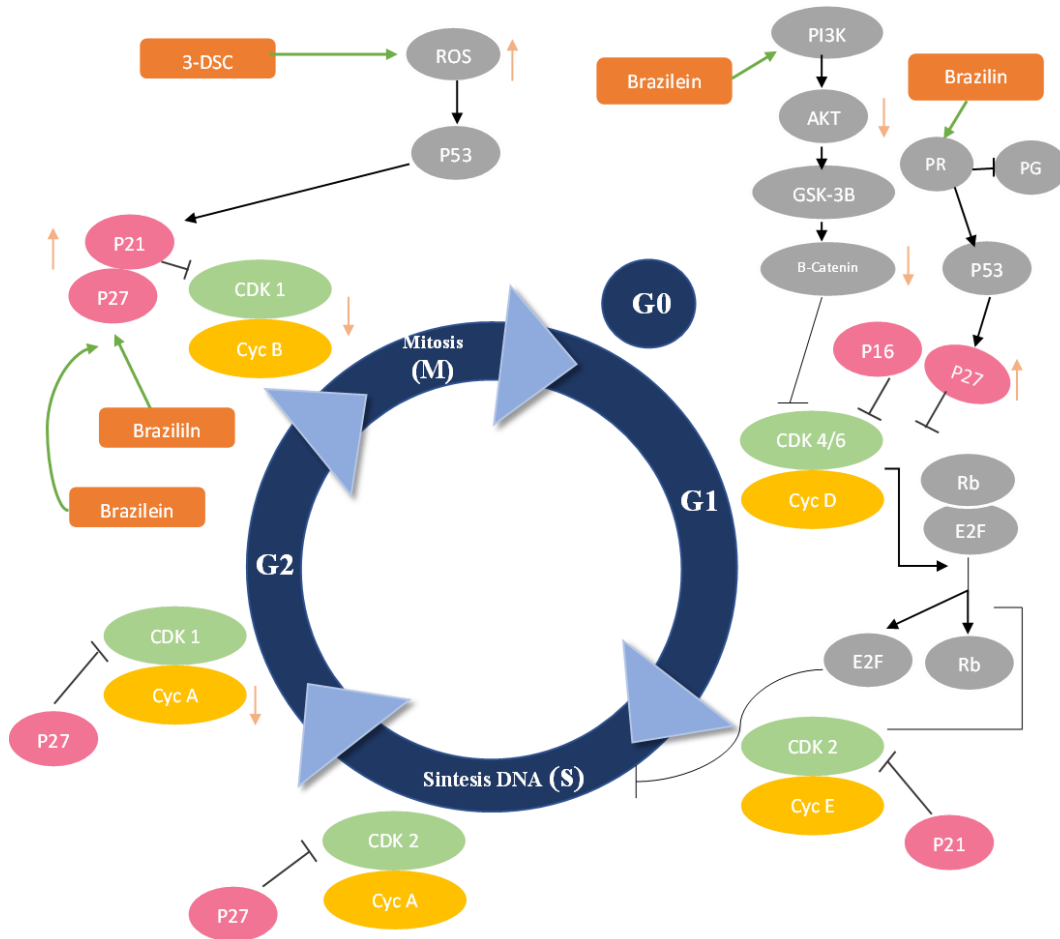
Selain itu, mekanisme induksi apoptosis dapat diinduksi oleh senyawa *brazilein* pada kanker darah dan kanker payudara. Pada penelitian (Utomo *et al.*, 2018) *brazilein* dapat menginduksi apoptosis pada sel kanker payudara (Sel kultur T47D) melalui jalur p53-independent dengan menghambat protein Bcl-2. Sel T47D adalah sel dengan p53 yang bermutasi. Adapun penghambatan Bcl-2 dapat



digunakan sebagai metode yang strategis untuk menginduksi apoptosis pada sel yang bermutasi p53 dengan kehilangan sebagian besar ekspresi protein pro-apoptosis (Rathore *et al.*, 2017). Hal ini dikarenakan Bcl-2 dan Bax merupakan down stream p53, dimana ekspresi Bax yang diinduksi oleh p53 dapat mempercepat proses apoptosis dengan membentuk heterodimer dengan Bcl-2 melalui protein homolognya (BH1 dan BH2), sehingga mampu menghambat aktivitas Bcl-2 (Dewi and Winarti, 2014). Pada senyawa *sappanchalcone* mekanisme induksi apoptosis dapat terjadi pada kanker mulut manusia melalui jalur mitokondria dengan mengaktifkan ERK, p38, JNK, dan NF- $\kappa$ B. Aktivasi pada p38 menyebabkan terjadinya fosforilasi p53 yang akan menstimulasi terjadinya apoptosis (Lee *et al.*, 2011). Sedangkan penurunan NF- $\kappa$ B dapat menghambat apoptosis dengan menurunkan transkripsi Bcl-2 (Ratnasari *et al.*, 2016).

Senyawa kayu secang lain yaitu *caesalpinaphenol G* juga diketahui mampu menghambat pertumbuhan kanker darah (sel kanker HL-60) dengan menginduksi apoptosis melalui aktivasi caspase-3 (Hung *et al.*, 2013). Sedangkan pada senyawa *3-deoxysappanchalcone* (3-DSC ) diketahui dapat menginduksi apoptosis pada kanker paru-paru. Senyawa *3-deoxysappanchalcone* (3-DSC ) menyebabkan peningkatan produksi ROS dalam sel ESCC. Dimana peningkatan ROS dapat menginduksi apoptosis dengan mengaktifkan jalur p38 dan JNK. Selain itu meningkatnya kadar ROS juga mampu menurunkan regulasi fungsi mitokondria dan aktivitas multi-caspase (Kwak *et al.*, 2021).

### 3.2.3.2 Mekanisme Penghambatan Siklus Sel Oleh kayu secang (*Caesalpinia sappan*) pada Sel Kanker



Gambar 3. 7 Mekanisme Penghambatan Siklus Sel oleh Kayu Secang pada Sel Kanker

Siklus sel merupakan proses vital dalam kehidupan setiap organisme. Secara normal, siklus sel menghasilkan pembelahan sel. Pembelahan sel terdiri dari 2 proses utama yaitu replikasi DNA dan pembelahan kromosom hasil duplikasi menjadi 2 sel anak. Secara umum, pembelahan sel terbagi menjadi 2 tahap, yaitu mitosis (M), yang merupakan pembelahan 1 sel menjadi 2 sel, dan interfase yaitu

proses diantara 2 mitosis. Interfase terdiri dari fase G1 (pra-sintesis DNA), S (sintesis DNA) , G2 (pra-pembelahan) (Sarmoko, 2012). Setelah interfase, sel kembali ke fase G0 (diam). Pada fase ini sel berada pada kondisi istirahat dan tidak melakukan pembelahan. Sel pada fase G0 dapat beristirahat dalam waktu yang lama atau bahkan permanen (pelengaris *and* khan, 2006). Sel akan memasuki fase G1 yang merupakan langkah awal dalam perkembangan siklus sel dari fase G0 jika sel sedang berproliferasi maupun diaktifkan dengan adanya rangsangan mitogenik. Kemudian pada fase S akan mensintesis DNA dan memiliki kandungan DNA antara 2N dan 4N. Sel dapat memasuki fase G2 dan siap untuk ke fase M jika DNA kromosom direplikasi dengan benar, yaitu di mana sel dapat membelah menjadi dua sel anak yang terpisah (Jingwen *et.al*, 2017).

Masuk dan berkembangnya sel melalui siklus sel dikendalikan melalui perubahan tingkat dan aktivitas suatu kelompok protein yang disebut *cyclin*. *Cyclin* melakukan fungsi regulasinya melalui pembentukan kompleks dengan protein yang disintesis secara konstitutif yang disebut *Cyclin Dependent Kinase* (CDK) (Kumar *et.al*, 2005). Ikatan yang terjadi antara CDK dan *cyclin* berfungsi sebagai pusat dari regulasi perkembangan siklus sel. Terdapat jenis *cyclin* utama dalam siklus sel yaitu *cyclin* D, E, A, dan B. Masing-masing dari *cyclin* tersebut akan diekspresikan secara periodik pada tahap tertentu dari siklus sel. *Cyclin* bersama dengan kelompok *Cyclin Dependent Kinase* (CDK), khususnya CDK 4, 6 dan 2, bertindak sebagai regulator positif yang memicu terjadinya siklus sel. (Sarmoko, 2012).

Siklus sel dimulai dari masuknya sel dari fase G0 (diam) ke fase G1 karena stimulasi oleh *growth factor*. Pada awal fase G1, Cdk 4/6 diaktifkan oleh *cyclin* D

(Sarmoko, 2012). Di pertengahan fase G1 terjadi fosforilasi dari protein retinoblastoma (RB) dengan adanya cyclin D-Cdk4/6. Pada akhir fase G1 proses fosforilasi RB berakhir dengan adanya *cyclin* E-Cdk2 yang menyebabkan pelepasan dari faktor transkripsi E2F dan mengarah ke transisi fase G1/S. E2F merupakan faktor transkripsi yang menstimulasi terjadinya sintesis DNA (Fagundes & Teixeira, 2021; Meng *et al.*, 2016). Selama transisi dari fase G1 ke fase S, Cdk2 diaktifkan dengan mengikat *cyclin* E. Kemudian *cyclin* A akan menggantikan *cyclin* E sebagai partner CDK 2 yang kemudian akan mengontrol sintesis dan replikasi DNA pada fase S. Pada akhir fase S, *cyclin* A akan melepaskan CDK 2 dan mengikat CDK 1 (Cdc2) yang mengatur transisi sel dari fase S ke G2. Kompleks *cycA*-Cdk1 akan memfasilitasi kondensasi kromatin yang dibutuhkan untuk penggandaan sel (Bradshaw *and* Dennis, 2011; Jingwen *et.al*, 2017).

Selanjutnya, pada fase G2 sel juga memiliki kesempatan melakukan mekanisme perbaikan apabila terjadi kesalahan dalam sintesis DNA. *Cyclin* B akan menggantikan peran *cyclin* A pada fase G2 sehingga terjadi kompleks *cyclin* B/CDK1 yang akan memicu terjadinya mitosis. Pada akhir fase mitosis, *cycB* akan didegradasi oleh *anaphase promoting complex* (APC) melalui proses proteolitik. APC juga berfungsi untuk merangsang kromatid untuk berpisah bergerak ke setiap kutub untuk menyelesaikan mitosis (anafase) (Sarmoko, 2012).

Siklus sel memiliki mekanisme kontrol pada checkpoint yaitu pada titik restriksi (fase G1/S), fase G2/M dan M untuk memperbaiki kerusakan DNA. Kerusakan DNA yang terjadi akan dikenali oleh ATM dan ATR yang selanjutnya akan mengaktifkan protein target. Respons target protein ini dapat berupa

apoptosis, perbaikan DNA, dan penghambatan siklus sel pada lokasi checkpoint (Goodman, 2008). Penghambatan siklus sel dapat terjadi karena adanya regulator negatif siklus sel yaitu CDK inhibitor (CKI). *Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor* (CKI) adalah protein yang mampu menghambat aktivitas CDK dengan cara mengikat CDK atau kompleks cyclinCdk. CDKI terdiri dari dua kelompok protein yaitu INK4 (p15, p16, p18, dan p19) dan CIP/KIP (p21, p27, p57). Selain itu, *tumor suppressor protein* yaitu p53 dan pRb juga bertindak sebagai protein regulator negatif. Keluarga INK4 khususnya p16 akan membentuk kompleks yang stabil dengan CDK4/6 sehingga mencegah Cdk mengikat *cyclin* D dan mencegah terjadinya fosforilasi protein Rb. Rb yang tidak terfosforilasi akan berikatan dengan faktor transkripsi E2F yang akan mengikat DNA dan menghambat transkripsi gen yang produknya diperlukan untuk fase S siklus sel sehingga sel tertahan di fase G1 atau terjadi penghentian siklus sel pada fase G1 (Kumar *et.al*, 2005). Sedangkan keluarga CIP/KIP meregulasi fase G1 dan S dengan menghambat kompleks G1 *cyclin*-Cdk dan *cyclin* B-Cdk1 (Sarmoko, 2012).

Penghambatan pada fase G2/M dapat terjadi karena adanya kerusakan DNA dan DNA yang tidak bereplikasi dengan sempurna, sehingga proliferasi sel menuju fase M terhambat dan terhenti pada fase G2. Kontrol siklus sel ini dilakukan oleh protein kinase inhibitor P21 dan P27 dengan menghambat kompleks CDK1/cyclin B yang memicu fosforilasi protein fosfat Cdc25 sehingga menjadi tidak aktif. Hal ini mengakibatkan terhambatnya fase M karena cdk1/cyclin B tidak terbentuk sebagai pengatur fase M. Penghentian pada fase G2 dilakukan untuk perbaikan DNA, tetapi jika perbaikan DNA tidak dapat dilakukan maka terjadi apoptosis

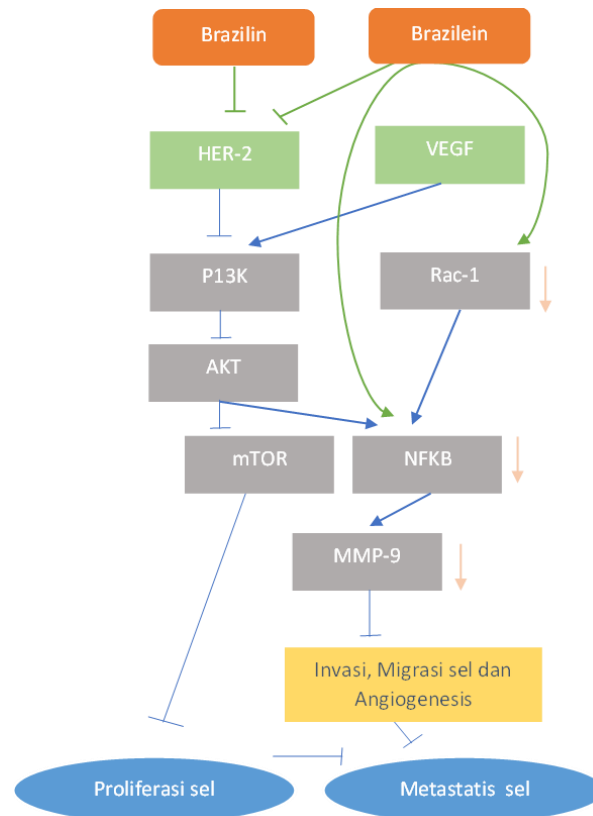
(Freshney, 2000). Selain itu kerusakan DNA juga menyebabkan terjadinya aktivasi protein p53. Aktivasi p53 oleh stres sel akibat kerusakan DNA atau kondisi hipoksia akan menyebabkan penghentian siklus sel pada fase G1. Protein p53 akan menginduksi perbaikan DNA dengan meningkatkan ekspresi protein P21. Jika perbaikan DNA berhasil, maka siklus sel berlanjut ke fase berikutnya. Namun jika gagal, maka p53 akan mengarahkan sel untuk memasuki jalur apoptosis. Selain itu, p53 juga diketahui dapat menginduksi sel p21 untuk memasuki fase G2/M (Krenning *et al.*, 2014; Sumadi & Adiputra, 2020).

Berdasarkan tabel 3.3 mekanisme melalui penghambatan siklus sel dapat diinduksi oleh beberapa senyawa dari kayu secang yaitu brazilin, brazilin, dan 3-deoxysappanchalcone (3-DSC). Mekanisme penghambatan siklus sel oleh senyawa *brazilin* terjadi pada kanker sel plasma dan kanker payudara. *Brazilin* dapat digunakan sebagai antikanker sel plasma melalui penghambatan HDAC. Adanya penghambatan pada HDAC menyebabkan terjadinya penghentian siklus sel dan apoptosis sel kanker. *Brazilin* menghambat siklus sel pada fase G2/M. Secara signifikan *brazilin* melemahkan ekspresi protein terkait siklus sel seperti cyclin D1, cyclin B1, dan cyclin E, dan juga mengaktifkan CDK inhibitor seperti p21 dan p27 dalam sel U266 (Kim *et al.*, 2012). Dan pada kanker payudara *brazilin* juga melakukan mekanisme penghambatan pada siklus sel melalui fase G2/M (Jenie *et al.*, 2018). *Brazilin* juga diketahui menghambat kanker payudara dengan menghambat pengikatan ligan asli (progesteron) pada reseptornya (progesteron reseptor) sehingga dapat membatalkan aktivasi dari reseptor progesteron (Harnis *et al.*, 2020). Penghentian reseptor progesteron ini menyebabkan peningkatan pada

p27 melalui aktivasi p53 sehingga memicu terjadinya penghentian siklus sel pada fase G1 (Azeez *et al.*, 2015).

Senyawa lain pada kayu secang yaitu *brazilein* dapat bertindak sebagai antikanker payudara dengan melakukan penghambatan siklus sel pada fase G1. *Brazilein* menurunkan tingkat fosforilasi Akt dan GSK-3b yang diikuti dengan pengurangan protein b-catenin sehingga menurunkan regulasi protein Cyclin D1. Hal ini dapat memicu penghentian siklus sel pada fase G1 (Tao *et al.*, 2013). Selain itu *brazilein* juga dapat menghambat kanker usus besar dengan menginduksi penghentian siklus sel pada fase G2/M (Utami *et al.*, 2020). Sedangkan pada senyawa *3-deoxysappanchalcone* (3-DSC) diketahui dapat digunakan sebagai antikanker pada kanker esofagus. Senyawa *3-deoxysappanchalcone* (3-DSC) diketahui menyebabkan peningkatan produksi ROS dalam sel ESCC. Peningkatan ROS dapat menyebabkan penghentian fase G2/M dari siklus sel. 3-DSC meningkatkan ekspresi p21 dan p27 dan menghambat kompleks CDK/ cyclin B1 sehingga memicu terjadinya penghentian fase G2/M dalam sel ESCC (Kwak *et al.*, 2021).

### 3.2.3.3 Mekanisme Antimetastasis dan Antiproliferatif Sel Oleh kayu Secang (*Caesalpinia sappan*) pada Sel Kanker



Gambar 3. 8 Mekanisme Antimetastasis dan Antiproliferatif Sel oleh Kayu Secang pada Sel Kanker

Proliferasi adalah proses membelah diri sel pada tubuh yang secara normal dikendalikan oleh berbagai sinyal seluler. Pada sel kanker terjadi proses proliferasi terus menerus meskipun tidak ada isyarat untuk berproliferasi dan proses proliferasi tersebut tetap berlangsung meskipun ada isyarat untuk berhenti. Dengan demikian, sel kanker akan terus membelah diri tanpa dapat dihentikan. Peningkatan jumlah sel kanker tidak hanya meningkatkan ukuran tumor, tetapi juga menyebar ke organ lain yang dikenal sebagai proses metastasis. Metastasis merupakan hasil akhir dari



proses perubahan sel kanker dimana sel kanker menyebar dan terdapat interaksi yang beragam antara sel dengan lingkungan mikro. Sel-sel kanker tersebut akan masuk dan berkembang di jaringan baru sehingga menyebabkan disfungsi organ bahkan kematian (Dzaky *et al.*, 2018). Proses terjadinya metastasis terutama disebabkan oleh perubahan sifat sel ganas, yaitu perubahan biokimia permukaan sel, peningkatan motilitas, kemampuan mengeluarkan zat litik, terbentuknya pembuluh darah baru (angiogenesis), penurunan adhesi sel tumor satu dengan lainnya dan hilangnya daya pertumbuhan bersama antara sel tumor dan sel normal (Nugraheni & Mustokoweni, 2013).

Secara umum tahapan yang terjadi dalam proses metastasis diawali dengan terlepasnya sel tumor primer yang kemudian bermigrasi dan menginvasi jaringan disekitarnya. Pada proses ini terjadi sekresi berbagai enzim litik yang mendegradasi membran basal dan matriks ekstraseluler, sehingga memfasilitasi terjadinya migrasi. Sel kemudian melakukan intravasasi ke pembuluh darah, dimana setelah terlepas dari sel tumor primer, sel tumor yang bermetastasis akan bergerak menuju pembuluh darah, lalu menembus membran endotel dan ECM. Kemudian sel kanker menyebar dalam sirkulasi darah dan harus menghadapi berbagai kondisi yang ada dalam darah. Setelah itu sel kanker menetap pada dinding pembuluh darah di jaringan tertentu dimana sel kanker tersebut akan melakukan ekstravasasi. Sel tumor maupun embolus akan melekat ke endotel vaskuler yang diikuti dengan pergerakan melalui membran basal yang serupa dengan yang berperan dalam invasi. Beberapa faktor yang terlibat dalam proses ini adalah degradasi ECM, produksi MMPs, dan UPA (urokinase plasminogenactivator). Selanjutnya pada

jaringan tersebut, sel akan berangiogenesis dan tumbuh membentuk tumor sekunder baru (Febriani & Furqon, 2018; Kurniawan & Yusuf, 2014)

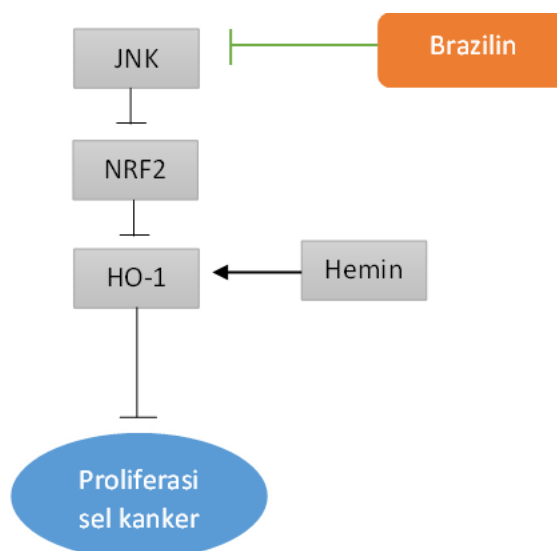
Mekanisme antimetastasis dapat dilakukan dengan penghambatan migrasi, invasi dan proses angiogenesis pada sel. Proses metastasis dapat diinisiasi oleh adanya aktivasi/ekspresi berlebih dari beberapa protein, misalnya *estrogen receptor* (ER), *progesterone receptor* (PR), dan human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) yang merupakan protein predisposisi kanker payudara (Eun *et al.*, 2015). Aktivasi protein ini mengakibatkan adanya pertumbuhan yang berlebihan melalui aktivasi onkoprotein seperti *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) (Suarsana *et al.*, 2022). Selain itu strategi penghambatan metastasis kanker juga dapat dilakukan antara lain dengan mentargetkan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) melalui proses migrasi sel dan angiogenesis. VEGF akan mengaktifkan 2 reseptornya, *fms-like tyrosine kinase* (Flt1) dan *receptor domain kinase* (KDR) kemudian akan menginduksi proses migrasi dan angiogenesis melalui aktivasi PI3 kinase (PI3K) / Jalur Akt dan Rac1 (Wang *et al.*, 2011). Rac1 merupakan salah satu anggota dari Rho GTPase family yang terlibat dalam proses migrasi. Pada sel kanker manusia, jalur pensinyalan Rac1 memiliki peranan dalam mengatur proliferasi EC, migrasi, permeabilitas, angiogenesis tumor dan penyebaran metastasis (Bolea *et.al*, 2021), dimana penurunan regulasi protein Rac1 dapat menghambat proliferasi dan aktivitas invasi dan migrasi sel (Xu *et al.*, 2013). Selain itu, Rac1 memainkan peran utama dalam mengaktifkan transkripsi yang dimediasi NF-kB yang mengatur proses migrasi dan metastasis (Gastonguay *et al.*, 2012).

Mekanisme antimestatis dapat terjadi melalui penekanan pada ekspresi MMPs family. *Matrix metalloproteinases* (MMPs) adalah Enzim protease yang bisa mendegradasi semua komponen matriks ekstraseluler dan membran basalis epitel. Salah satunya anggota dari famili dari *matrix metalloproteinases* (MMPs) yang terlibat adalah MMP-9 dan MMP-2 (Park *et al.*, 2012). Ekspresi MMP-2 dan MMP-9 berperan dalam invasi sel melalui kemampuannya mendegradasi komponen matriks ekstraseluler dan kolagen tipe IV yang merupakan komponen utama membran basal. Dengan terdegradasinya matriks ekstraseluler, maka akan memudahkan sel tumor untuk menginvasi, bermigrasi dan akhirnya bermetastasis. Regulasi ekspresi MMP juga dapat terjadi melalui jalur PI3K/Akt dan pensinyalan MAPK melalui faktor transkripsi termasuk NF-kB. Adapun penurunan ekspresi MMP-9 dapat terjadi melalui inaktivasi PI3K / Akt yang mengarah ke efek penghambatan pada aktivasi NF-kB (Brown & Murray, 2015).

Berdasarkan tabel 3.3 diketahui bahwa senyawa brazilein dapat digunakan sebagai agen antikanker payudara melalui penghambatan proliferasi, invasi dan migrasi pada sel kanker 4T1 dengan menekan ekspresi protein MMP-9 dan Rac1. *Brazilein* dilaporkan menurunkan ekspresi Rac-1 sehingga berkontribusi secara signifikan terhadap penurunan migrasi sel. Selain itu, *brazilein* juga menurunkan ekspresi MMP-9 sehingga akan berkontribusi pada penghambatan metastasis sel. MMP9 adalah salah satu dari produk gen yang diatur oleh aktivasi NF-kB. *Brazilein* menghambat translokasi nuklir protein NF-kB, sehingga menekan jalur pensinyalan NF-kB dan menekan ekspresi MMP-9 pada sel kanker payudara 4T1 (Handayani *et al.*, 2016). Selain itu senyawa *brazilein* dan *brazilin* juga dilaporkan dapat

memberikan efek antiproliferatif pada kanker payudara melalui penghambatan HER-2 (Rachmady *et al.*, 2017).

### 3.2.3.4 Mekanisme penghambatan ekspresi HO-1 oleh Kayu Secang (*Caesalpinia sappan*) pada Sel Kanker



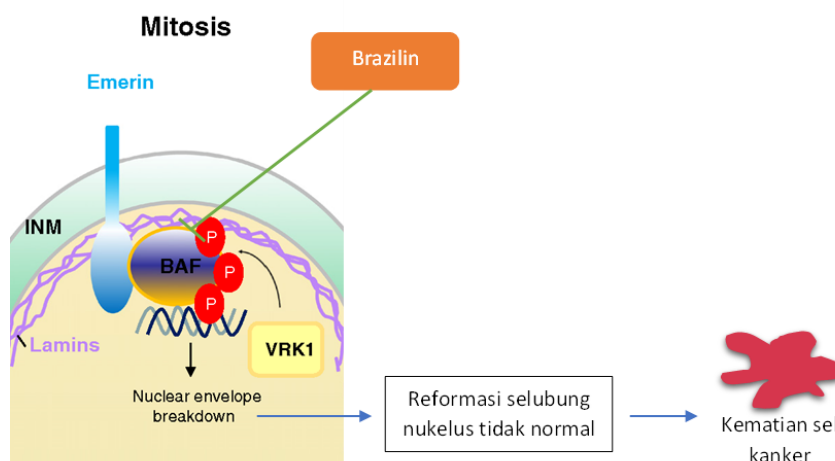
Gambar 3. 9 Mekanisme penghambatan ekspresi HO-1 oleh kayu Secang pada Sel Kanker (Jang *et al.*, 2020).

Heme oxygenase-1 (HO-1) merupakan *rate-limiting enzyme* yang berperan dalam mengkatalisis degradasi oksidatif dari heme sehingga dapat melepaskan ikatan free iron, karbon monoksida (CO) dan biliverdin dalam sel mamalia. Peran penting lainnya dari HO1 adalah sebagai antioksidatif dan antiinflamasi masing-masing melalui aktivitas oleh biliverdin dan CO. HO1 diekspresikan secara luas pada berbagai kondisi penyakit termasuk kanker. Beberapa penelitian membuktikan bahwa HO1 dapat menginduksi proses karsinogenesis dan perkembangan tumor. Ekspresi berlebihan dari HO1 pada sel kanker dapat

berperan dalam mempertahankan dan menginduksi terjadinya proliferasi sel kanker. HO1 juga diketahui dapat menginduksi proses angiogenesis dengan memodulasi ekspresi faktor angiogenesis. HO1 diklasifikasikan sebagai protein pada retikulum endoplasma, namun pada sel-sel tumor dalam jaringan kanker, HO1 diketahui paling banyak ditemukan di dalam inti sel. Hal ini membuktikan bahwa HO1 rentan terhadap pembelahan proteolitik dan bertranslokasi menuju inti sel untuk memfasilitasi pertumbuhan tumor. HO1 dapat menstimulasi perkembangan tumor memodulasi microenvironment tumor tersebut (Chau, 2015).

Brazilin dilaporkan mampu menghambat ekspresi HO-1 yang diinduksi hemin melalui inaktivasi JNK/Nrf2 dalam sel MCF-7. Hemin dapat menginduksi HO-1 pada sel kanker dengan meningkatkan ekspresi HO-1. Hemin diketahui hanya menginduksi ekspresi HO-1 melalui aktivasi JNK/Nrf2 dalam sel MCF-7. Menariknya, *brazilin* juga hanya secara signifikan memblokir aktivasi JNK oleh hemin dalam sel MCF-7. Aktivasi JNK diketahui dapat meningkatkan ekspresi Nrf2. Dimana translokasi nuklir Nrf2 merupakan mekanisme penting pada ekspresi HO-1 yang diinduksi hemin sehingga senyawa *brazilin* juga menyebabkan tindakan penghambatan pada translokasi nuklir Nrf2. Oleh karena itu, efek penyumbatan *brazilin* terhadap ekspresi HO-1 yang diinduksi hemin dalam sel MCF-7 menunjukkan implikasi terapeutik/pencegahan yang berguna pada kanker payudara (Jang *et al.*, 2020).

### 3.2.3.5 Mekanisme Penghambatan BAF oleh Kayu Secang (*Caesalpinia sappan L.*) pada Sel Kanker



Gambar 3. 10 Mekanisme Penghambatan BAF oleh Kayu Secang pada Sel Kanker (Kim *et al.*, 2015).

Protein *barrier-to-autointegration factor* (BAF) adalah protein pengikat DNA yang terlibat dalam perakitan selubung nukleus yang mengakibatkan terjadinya Pembelahan mitosis. Protein nukleus ini sering diekspresikan secara berlebihan dan memainkan peran penting dalam terjadinya dan perkembangan sel kanker (Bailly & Vergoten, 2021). BAF berperan dalam merekrut protein terkait selubung nucleus seperti lamin, emerin, MAN1, dan LAP2 ke daerah inti sel, kromosom. Oleh karena itu, BAF adalah kunci dalam mengendalikan lolosnya sel kanker pada proses pembelahan mitosis. Pembelahan mitosis memerlukan pembongkaran selubung nukleus (NE) dan pemasangan kembali. Pembongkaran NE didorong oleh beberapa peristiwa fosforilasi. Salah satunya Fosforilasi protein BAF oleh VRK1 di awal mitosis (Asencio *et al.*, 2012). Fosforilasi dari BAF oleh

*protein kinase vaccinia* terkait kinase 1 (VRK1) mengatur Aktivitas pengikatan DNA, lokalisasi dan dimerisasi subseluler keduanya (Jamin et al., 2014). Fosforilasi ini memicu pelepasan BAF dari kromatin dan protein domain LEM *family*. Proses hilangnya ikatan kromatin-NE yang dimediasi BAF ini berkontribusi pada pembongkaran NE. Setelah itu BAF harus berasosiasi kembali dengan kromatin dan protein LEM pada saat keluar mitosis untuk mereformasi NE (Asencio *et al.*, 2012).

Penghambatan BAF menjadi salah satu target dalam penghambatan pada proses terjadinya kanker. BAF adalah pendukung dari struktur selubung nukleus. Sel kanker sangat rentan terhadap perubahan selubung nukleus. Senyawa antikanker yang mengganggu distribusi atau reformasi selubung nukleus dapat dengan mudah menyebabkan kematian sel. Oleh karena itu, pengobatan yang melemahkan selubung nukleus dapat menunjukkan kematian sintesis (Gorjánác, 2014). Penipisan atau perubahan ekspresi BAF yang dimediasi VKR1 menyebabkan terjadinya perubahan selubung nukleus. Oleh karena itu, dengan menargetkan penghambatan fosforilasi BAF dapat memicu kematian sintesis dengan menghancurkan selubung nukleus pada sel kanker. Salah satu senyawa yang diketahui dapat menghambat BAF adalah *brazilin*. Senyawa *brazilin* yang diisolasi dari kayu secang dilaporkan dapat menghambat fosforilasi BAF sehingga dapat memblokir reformasi selubung nukleus selama telophase. Pengikatan langsung antara *brazilin* dan BAF dapat menghambat gangguan hubungan antara DNA dan selubung nukleus. Penghambatan fosforilasi BAF yang di mediasi VKR1 menginduksi perakitan kembali selubung nukleus menjadi tidak normal sehingga

memicu terjadinya kematian sel. Hal ini menunjukkan bahwa gangguan pada perakitan selubung nucleus bisa menjadi pendekatan baru untuk terapi antikanker (Kim *et al.*, 2015).



## **BAB IV**

### **PENUTUP**

#### **4.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian studi literatur yang dilakukan, maka dapat disimpulkan antara lain:

1. Senyawa yang terkandung dalam tanaman kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) yang memiliki aktivitas sebagai antikanker antara lain *brazilin*, *brazilein*, *sappanchalcone*, *3-deoxysappanchalcone (3-DSC)*, *caesalpiniaphenol G*, dan *caesalpiniaphenol H*.
2. Kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) memiliki prediksi aktivitas antikanker secara *in silico* pada reseptor HER-2, BCl-2, dan progesterone. Kayu secang memiliki aktivitas antikanker pada uji *in vitro* pada kanker payudara, kanker darah, kanker sel plasma, kanker otak, kanker serviks, kanker paru-paru, kanker esofagus, kanker mulut, dan kanker usus besar berdasarkan aktivitas sitotoksik yang dihasilkan. Secara *in vivo* memiliki aktivitas antikanker dengan menurunkan volume kanker yang diinduksi pada tikus.
3. Senyawa pada kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) memiliki aktivitas sebagai antikanker melalui beberapa mekanisme yaitu induksi apoptosis, penghambatan pada siklus sel, antimetastasis dan antiproliferatif, penghambatan ekspresi HO-1, serta penghambatan pada BAF.

## 4.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian studi literatur yang dilakukan, maka dapat disarankan beberapa hal antara lain:

1. Penambahan database yang digunakan untuk memperluas pencarian terkait artikel-artikel yang relevan untuk digunakan sebagai data dalam systematic literature review.
2. Perlu dilakukan penelitian dan review lebih lanjut terkait uji *in vitro* dan *in vivo* pada kayu secang yang dikombinasikan dengan obat antikanker.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dan lebih spesifik secara *in vivo* mengenai kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) sebagai antikanker yang spesifik, dan juga pada penelitian klinis dalam menguji efek atau potensi dari kayu secang (*Caesalpinia sappan L.*) sebagai agen antikanker yang menjanjikan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, T. (2021). Efektivitas Nutrasetikal Sebagai Penghambat Kanker Terhadap Progresivitas Kanker Payudara. *Pharmauho: Jurnal Farmasi, Sains, Dan Kesehatan*, 7(1), 11
- Amarawati, G. A. K., Susanti, N. M. P., & Laksmiani, N. P. L. (2019). Aktivitas Anti-Rheumatoid Arthritis Dari Brazilin Dan Brazilein Secara in Silico. *Jurnal Kimia*, 153.
- Asencio, C., Davidson, I. F., Santarella-Mellwig, R., Ly-Hartig, T. B. N., Mall, M., Wallenfang, M. R., Mattaj, I. W., & Gorjánácz, M. (2012). Coordination of kinase and phosphatase activities by Lem4 enables nuclear envelope reassembly during mitosis. *Cell*, 150(1), 122–135.
- Ayuni, D. Q., Rahman, W., & Ramaita. (2019). Penyuluhan Deteksi Dini Kanker Serviks Pada Wanita Usia Subur (Wus) Di Wilayah Kerja Puskesmas Pariaman Kota Pariaman. *Jurnal Abdimas Saintika*, 1(1), 1–8.
- Azeez, J. M., Sithul, H., Hariharan, I., Sreekumar, S., Prabhakar, J., Sreeja, S., & Pillai, M. R. (2015). Progesterone regulates the proliferation of breast cancer cells – In vitro evidence. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 5987–5999.
- Bailly, C., & Vergoten, G. (2021). Interaction of obtusilactone B and related butanolide lactones with the barrier-to-autointegration factor 1 (BAF1). A computational study. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 2(August), 1–8.
- Baldim Zanin, J. L., de Carvalho, B. A., Salles Martineli, P., Henrique dos Santos, M., Henrique Lago, J. G., Sartorelli, P., Viegas, C., & Soares, M. G. (2012). The genus *Caesalpinia* L.(Caesalpiniaceae): phytochemical and pharmacological characteristics. *Molecules*, 17, 7887–7902.
- Bare, Y., Sari, D. R., Rachmad, Y. T., Tiring, S. S. N. D., Rophi, A. H., & Nugraha, F. A. D. (2019). Prediction Potential Chlorogenic Acid As Inhibitor Ace (In Silico Study). *Bioscience*, 3(2), 197.
- Brown, G. T., & Murray, G. I. (2015). Current mechanistic insights into the roles of matrix metalloproteinases in tumour invasion and metastasis. *Journal of Pathology*, 237(3), 273–281.
- Budhy, T. I. (2019). *Mengapa Terjadi Kanker*. Surabaya : Airlangga University Press.
- Chau, L. Y. (2015). Heme oxygenase-1: Emerging target of cancer therapy. *Journal of Biomedical Science*, 22(1), 1–7. h
- Colón-Bolea, P., García-Gómez, R., & Casar, B. (2021). Rac1 activation as a potential therapeutic option in metastatic cutaneous melanoma. *Biomolecules*,

11(11).

- Delgado-Rodríguez, M., & Sillero-Arenas, M. (2018). Systematic review and meta-analysis. *Medicina Intensiva*, 42(7).
- Dewi, A. (2013). Peranan Reactive Oxygen Species (Ros) Dari Mitokondria Pada Resistensi Silang (Cross-Resistance) Antara Radiasi Dan Docetaxel. *Program Studi Magister IKM Universitas Padjadjaran*.
- Dewi Harnis, A. P., A.H.M. Hasan, N., Janah, Y. K., Tsamara, C. A., & Fatchiyah, F. (2020). Virtual Inhibition Analysis of Bioactive Compound Brazilin (Caesalpinia sappan L.) Toward Progesterone Receptor or Lonaprisan in Breast Cancer Proliferation. *Biotropika: Journal of Tropical Biology*, 8(2), 62–70.
- Dzaky, F., Nafis, R., Sofian, F. F., Farmasi, F., & Padjadjaran, U. (2018). Review Jurnal: Aktivitas Anti Kanker Payudara Beberapa Tanaman Herbal. *Farmaka*, 16, 84–95.
- Eun, S. Y., Ko, Y. S., Park, S. W., Chang, K. C., & Kim, H. J. (2015). P2Y2 nucleotide receptor-mediated extracellular signal-regulated kinases and protein kinase C activation induces the invasion of highly metastatic breast cancer cells. *Oncology Reports*, 34(1), 195–202.
- Fagundes, R., & Teixeira, L. K. (2021). Cyclin E/CDK2: DNA Replication, Replication Stress and Genomic Instability. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 1–11.
- Failisnur, F., Sofyan, S., Silfia, S., Riset, B., Standardisasi, D., Padang, I., & Raya, J. (2019). *Ekstraksi kayu secang (Caesalpinia sappan Linn) dan aplikasinya pada pewarnaan kain katun dan sutera Extraction of sappan wood (Caesalpinia sappan Linn) and its application for dyeing of cotton and silk fabric*. 33–40.
- Farhana, H., & Indra Topik Maulana, R. A. K. (2015). Perbandingan Pengaruh Suhu dan Waktu Perebusan terhadap Kandungan Brazilin pada Kayu Secang. *Prosiding Penelitian SPeSIA Unisba*, 19–25.
- Fatmawati, D., Suparmi, Yusuf, I., & Israhanto. (2018). Anticancer selectivity of sirsak (*Annona muricata*) leaf extract on breast cancer cell lines. *Bio-Site*, 04(2), 78–83.
- Febriani, A., & Furqon, A. (2018). Metastasis Kanker Paru. *Jurnal Respirasi*, 4(3)
- Fiandalo, M. V., & Kyprianou, N. (2012). Capcase Control: Protagonists Of Cancer Cell Apoptosis. *Experimental Oncology*, 34(3), 1–7.
- Fitriatuzzakiyyah, N., Sinuraya, R. K., & Puspitasari, I. M. (2017). Cancer Therapy with Radiation: The Basic Concept of Radiotherapy and Its Development in Indonesia. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 6(4), 311–320
- Freshney, R. . (2000). *Culture of Animal Cells. A Manual of Basic Technique*. (Edisi

4). Newyork : John Wiley & Sons, Inc Publication.

- Gastonguay, A., Berg, T., Hauser, A. D., Schuld, N., Lorimer, E., & Williams, C. L. (2012). The role of Rac1 in the regulation of NF- $\kappa$ B activity, cell proliferation, and cell migration in non-small cell lung carcinoma. In *Cancer Biology & Therapy* (Vol. 13, Issue 8, pp. 647–656).
- Giussani, P., Tringali, C., Riboni, L., Viani, P., & Venerando, B. (2014). Sphingolipids: Key regulators of apoptosis and pivotal players in cancer drug resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(3), 4356–4392.
- Global Cancer Observatory. (2020). Cancer Incident in Indonesia. *International Agency for Research on Cancer*, 858, 1–2.
- Gorjánác, M. (2014). Nuclear assembly as a target for anti-cancer therapies. In *Nucleus (United States)* (Vol. 5, Issue 1).
- Hairunnisa, H. (2019). Sulitnya Menemukan Obat Baru di Indonesia. *Farmasetika.Com (Online)*, 4(1), 16.
- Handayani, S., Susidarti, R. A., Udin, Z., Meiyanto, E., & Jenie, R. I. (2016a). Brazilein in combination with cisplatin inhibit proliferation and migration on highly metastatic cancer cells, 4T1. *Indonesian Journal of Biotechnology*, 21(1), 38–47.
- Hanif, N., Dina, A., Esti, Y. F., & Taufik, M. A. (2017). Pengaruh Ekstrak Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) Terhadap Enzim Glutation S-Transferase (GST) pada Sel Kanker 4T1. *Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia*, 10(2).
- Hanif, N., Hermawan, A., & Meiyanto, E. (2019). *Caesalpinia sappan* L. Ethanolic Extract Decrease Intracellular ROS Level and Senescence of 4T1 Breast Cancer Cells. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 10(1), 16.
- Hariana, A. (2009). *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya Seri 3*. Jakarta : Penebar Swadaya.
- Haryanti, S., Pramono, S., Murwanti, R., Meiyanto, E., Besar Penelitian dan Pengembangan Tanaman Obat dan Obat Tradisional, B., & Kesehatan Republik Indonesia, K. (2016). The synergistic effect of doxorubicin and ethanolic extracts of *Caesalpinia sappan* L. wood and *Ficus septica* Burm. f. leaves on viability, cell cycle progression. *Indonesian Journal of Biotechnology*, 21(1), 29–37
- Haryanti, S., Widiyastuti, Y., & Rahmawati, N. (2018). Cytotoxic and MMPs inhibitory activities of Sappan Wood (*Caesalpiniasappan* L.): various extracts on 4T1 breast cancer cell line. *Health Science Journal of Indonesia*, 9(1), 51–56.
- Horneber, M., Bueschel, G., Dennert, G., Less, D., Ritter, E., & Zwahlen, M. (2012). How many cancer patients use complementary and alternative medicine: A systematic review and metaanalysis. *Integrative Cancer*

*Therapies*, 11(3).

- Hung, T. M., Dang, N. H., & Dat, N. T. (2014). Methanol extract from Vietnamese *Caesalpinia sappan* induces apoptosis in HeLa cells. *Biological Research*, 47(1).
- Hung, T. M., Hai, N. X., Nhan, N. T., Quang, T. T., Quan, T. Le, Cuong, T. D., Dang, N. H., & Dat, N. T. (2013). Cytotoxic activity of new phenolic compounds from vietnamese *caesalpinia sappan*. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 77(12), 2378–2382
- Husnaa, U., Putu, N., Laksmiani, L., Susidarti, R. A., & Meiyanto, E. (2017). Ethyl acetate fraction of *Caesalpinia sappan* L. enhances cisplatin's cytotoxicity on HeLa cells via G1 and S arrest through p53 expression. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)*, 8(2), 51–60.
- Ikrom, Asih, D., Wira, R., Perkasa, B., Tiara, R., & Wasito. (2014). Studi In Vitro Ekstrak Etanol Daun Kamboja ( *Plumeria alba* ) sebagai Anti *Aeromonas hydrophila*. *Jurnal Sain Veteriner*, 32(1), 105–116.
- Jang, H. Y., Hong, O. Y., Chung, E. Y., Park, K. H., & Kim, J. S. (2020). Roles of JNK / Nrf2 Pathway on Hemin-Induced Heme Activation, Oxygenase- Breast, MCF- Human Cells. *Medicina*, 56(268), 1–11.
- Jauziyah, I. qoyyim al. (2007). *Setiap Penyakit ada Obatnya*. Darul falah.
- Jenie, R. I., Handayani, S., Susidarti, R. A., Udin, L. Z., & Meiyanto, E. (2018). The cytotoxic and antimigratory activity of Brazilin-doxorubicin on MCF-7/HER2 cells. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 8(3), 507–516.
- Jenie, R. I., Handayani, S., Susidarti, R. A., Udin, Z., & Meiyanto, E. (2017). Cytotoxic and Antimetastasis Effect of Ethyl Acetate Fraction from *Caesalpinia sappan* L. on MCF-7/HER2 Cells. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 8(1), 42. <https://doi.org/10.14499/indonesianjcanchemoprev8iss1pp42-50>
- Jingwen, B., Yaochen, L., & Guojun, Z. (2017). Cell cycle regulation and anticancer drug discovery. *Cancer Biology & Medicine*, 14(4), 348. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2017.0033>
- Kadek Pramesti Dewi, N. W. W. (2014). Peran mutasi gen p53 pada karsinogenesis sel basal kulit. *Medicina*, 45(1), 38–42.
- Karta, i wayan. (2020). Uji Fitokimia Dan Kapasitas Antioksidan Teh Ring Cang Sebagai Teh Herbal Kesehatan. *Meditory: The Journal of Medical Laboratory*, 8(Vol 8, No 1 (2020): Meditory, vol. 8 no 1 Juni 2020), 27–39.
- Kementrian Agama. (2022). *Qur'an Kemenag An-Nahl - النحل*. Kementerian Agama RI. <https://quran.kemenag.go.id/sura/16/11>
- Khamsita, Rahmi, Hermawan, A., Dewi, D., Putri, P., & Meiyanto, E. (2012). Ethanolic extract of Secang (*Caesalpinia sappan* L.) wood performs as

- chemosensitizing agent through apoptotic induction on breast cancer MCF-7 Cells. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)*, 3(3).
- Kim, B, Kim, S., Jeong, S., ... E. S.-J. of agricultural, & 2012, U. (2012). Brazilin induces apoptosis and G2/M arrest via inactivation of histone deacetylase in multiple myeloma U266 cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(39), 9882–9889
- Kim, S.-H., Lyu, H.-N., Kim, Y. S., Jeon, Y. H., Kim, W., Kim, S., Lim, J.-K., Lee, H. W., Baek, N.-I., Choi, K.-Y., Lee, J., & Kim, K.-T. (2015). Brazilin Isolated from *Caesalpinia sappan* suppresses nuclear envelope reassembly by inhibiting barrier-to-autointegration factor phosphorylation. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 352(1), 175–184.
- Kim, S.-H., Lyu, H.-N., Kim, Y. S., Jeon, Y. H., Kim, W., Kim, S., Lim, J.-K., Lee, H. W., Baek, N.-I., Choi, K.-Y., Lee, J., Kim, K.-T., & Korea, S. (2014). The synergistic effect of doxorubicin and ethanolic extracts of *Caesalpinia sappan* L. wood and *Ficus septica* Burm. f. leaves on viability, cell cycle progression. *Core.Ac.Uk*, 352, 175–184.
- Kim, S. H., Kim, B., Kim, S. H., Jeong, S. J., Sohn, E. J., Jung, J. H., & Lee, M. H. (2012). Brazilin induces apoptosis and G2/M arrest via inactivation of histone deacetylase in multiple myeloma U266 cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(39), 9882–9889.
- Krenning, L., Feringa, F. M., Shaltiel, I. A., vandenBerg, J., & Medema, R. H. (2014). Transient activation of p53 in G2 phase is sufficient to induce senescence. *Molecular Cell*, 55(1), 59–72. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.05.007>
- Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, N. (2005). *Robbins and cotran pathologic basis of disease* (Seventh ed). Philadelphia : Elsevier Saunders.
- Kurniawan, P., & Yusuf, M. (2014). Proses Metastasis pada Keganasan Kepala dan Leher. *Jurnal THT*, 7(1), 37–46.
- Kwak, A.-W., Lee, M.-J., Lee, M.-H., Yoon, G., Cho, S.-S., Chae, J.-I., & Shim, J.-H. (2021). The 3-deoxysappanchalcone induces ROS-mediated apoptosis and cell cycle arrest via JNK/p38 MAPKs signaling pathway in human esophageal cancer cells. *Phytomedicine*, 86, 153564.
- Lee, D., Lee, M., Kim, G., Noh, H., Molecules, M. L.-, & 2013, U. (2013). Brazilin inhibits growth and induces apoptosis in human glioblastoma cells. *Molecules*, 18.
- Lee, Y.-M., Kim, Y.-C., Choi, B.-J., Lee, D.-W., Yoon, J.-H., & Kim, E.-C. (2011). Mechanism of sappanchalcone-induced growth inhibition and apoptosis in human oral cancer cells. *Toxicology in Vitro*, 25(8), 1782–1788.
- Lioe, H.N., Adawiyah, D.R. and Anggraeni, R. (2012). Isolation and characterization of the major natural dyestuff component of Isolation and

- characterization of the major natural dyestuff component of Brazilwood ( *Caesalpinia sappan* L.). *International Food Research Journal*, 19(2).
- Madan, R., Benson, R., Sharma, D. N., Julka, P. K., & Rath, G. K. (2015). Radiation induced heart disease: Pathogenesis, management and review literature. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 27(4), 187–193.
- Mastura, E. Y., Asri, M. T., & Purnama, E. R. (2018). Biokomputasi Aktivitas Senyawa D-alpha-Tocopherol dari Ekstrak Daun Zodia ( *Evodia suaveolens* ) sebagai Antikanker secara In Silico Biocomputation of D-alpha-Tocopherol Activities from Zodia ( *Evodia suaveolens* ) Leaf Extract as an Anticancer In Silico. *Lentera Bio*, 9, 129–136.
- Meng, F., Qian, J., Yue, H., Li, X., & Xue, K. (2016). SUMOylation of Rb enhances its binding with CDK2 and phosphorylation at early G1 phase. *Cell Cycle*, 15(13), 1724–1732.
- Mulia, K., Hasan, A. E. Z., & Suryani. (2016). Total phenolic, anticancer and antioxidant activity of ethanol extract of *Piper retrofractum* Vahl from Pamekasan and Karang Asem. *Current Biochemistry*, 3(2), 80–90.
- Mylanda, V., Ramadhan, N. E., & Viviani, R. N. (2021). Studi Penambatan Molekuler Senyawa Bioaktif Biji Habbatussauda (*Nigella sativa*) terhadap ER $\alpha$  sebagai Alternatif Pengobatan Kanker Payudara dalam Upaya Pemberian Data Ilmiah Thibbun Nabawi. *Berkala Ilmiah Mahasiswa Farmasi Indonesia (BIMFI)*, 8(1), 13–24.
- Ngernnak, Chuleeporn, Panyajai, P., Anuchapreeda, S., Wongkham, W., & Saijai, A. (2018). Phytochemical and cytotoxic investigations of the heartwood of *caesalpinia sappan* linn. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(2), 336–339.
- Nisa', F. Z. (2021). *Bahan Pangan Pencegah Kanker*. Yogyakarta : UGM PRESS.
- Nordin, M. L., Kadir, A. A., Zakaria, Z. A., Abdullah, R., Nazrul, M., & Abdullah, H. (2018). In vitro investigation of cytotoxic and antioxidative activities of *Ardisia crispa* against breast cancer cell lines , MCF-7 and. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 18(87), 1–10.
- Noviardi, H., & Fachrurrazie. (2015). Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrein A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara In Silico. *Fitofarmaka*, 5(2), 65–73.
- Nugraheni, T., & Mustokoweni, S. (2013). *Hubungan Ekspresi VEGF dan Skor MAGS Terhadap Kejadian Metastasis pada Osteosarkoma*. 22(3), 42–48.
- Nugroho, A. (2020). *Dibalik Kegagalan Uji Remdesivir: Bijak Mengenal Obat*. Departemen of Pharmacy. <https://pharmacy.uui.ac.id/dibalik-kegagalan-uji-remdesivir-bijak-mengenal-obat/>
- Nurzijah, I., Dewi, D., Putri, P., Rivanti, E., & Meiyanto, E. (2012). Secang



(*Caesalpinia sappan* L.) Heartwood Ethanolic Extract Shows Activity as Doxorubicin Co-chemotherapeutic Agent by Apoptosis Induction on T47D Breast. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)*, 3(2), 376–383.

- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S. Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, 372.
- Park, E. J., Park, H. J., Chung, H. J., Shin, Y., Min, H. Y., Hong, J. Y., Kang, Y. J., Ahn, Y. H., Pyee, J. H., & Kook Lee, S. (2012). Antimetastatic activity of pinosylvin, a natural stilbenoid, is associated with the suppression of matrix metalloproteinases. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(8), 946–952.
- pelengaris and khan. (2006). *The Molecular Biology of Cancer*. Australia : Wiley-Blackwell Publishing Ltd.
- Pratiwi, S. R., Widiati, E., & Solehati, T. (2017). Gambaran Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kecemasan Pasien Kanker Payudara dalam Menjalani Kemoterapi. *Jurnal Pendidikan Keperawatan Indonesia*, 3(2), 167.
- Purwaningsih, E. (2014). Pemendekan Telomer Dan Apoptosis Telomere Shorthening And Apoptosis. *Jurnal Kedokteran Yarsi*, 22(2), 132–141.
- Rachmady, Rahmawaty, Muntafiah, L., Rosyadi, F., Sholihah, I., Handayani, S., & Jenie, R. I. (2017). Antiproliferative effect of secang heartwood ethanolic extract (*Caesalpinia sappan* L.) on HER2-positive breast cancer cells. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)*, 7(1).
- Rahayuwati, L., Rizal, Iqbal, A., Lukman, M., & Juniarti, N. (2020). Pendidikan Kesehatan tentang Pencegahan Penyakit Kanker dan Menjaga Kualitas Kesehatan. *Media Karya Kesehatan*, 3(1), 59–69.
- Ralph A. Bradshaw, E. A. D. (2011). *Regulation of Organelle and Cell Compartment Signaling* (first ed.). London : Academic Press.
- Rathore, R., McCallum, J. E., Varghese, E., Florea, A. M., & Büsselberg, D. (2017). Overcoming chemotherapy drug resistance by targeting inhibitors of apoptosis proteins (IAPs). *Apoptosis*, 22(7), 898–919.
- Ratnasari, A. A., Winarto, H., Purbadi, S., Sekarutami, S. M., & Sutrisna, B. (2016). Hubungan Ekspresi NFκB dengan Respons Radiasi Kanker Serviks Stadium Lokal Lanjut. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 4(1).
- Rehmat Jan, G. e S. C. (2019). Understanding Apoptosis and Apoptotic Pathways Targeted Cancer Therapeutics. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 9(2).
- Rina, O. (2013). Identifikasi Senyawa Aktif dalam Ekstrak Etanol Kayu Secang (

- Caesalpinia sappan . L .). *Prosiding Semirata FMIPA Universitas Lampung*, 215–218.
- Riris Istighfari Jenie, Sri Handayani, Ratna Asmah Susidarti, Linar Zalarin Udin, E. M. (2018). The Cytotoxic and Antimigratory Activity of Brazilin-Doxorubici.pdf. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 8(3), 507–516.
- Rivanti, E., Shabrina, B., Nurzijah, I., ... C. A.-... J. of C., & 2016, U. (2017). Heartwood of Secang (*Caesalpinia sappan* L.) ethanolic extract show selective cytotoxic activities on T47D and Widr cells but not on Hela Cells. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)*, 7(2), 60–67. <http://ijcc.chemoprev.org/index.php/ijcc/article/view/105>
- Robinson, T. (1995). Kandungan Organik Tumbuhan Tinggi Ed.6. In Kosasih Padmawinata (Ed.), *ITB-press* (Edisi 6).
- Samsarga, G. W., Affandi, Y., Utami, N. M. S., Nugraha, I. M. S. S., I.B, & WibawaManuaba, T. (2012). Persepsi Negativ Pasien Kanker Payudara dan Kolorektal Terhadap Kemoterapi Dan Radioterapi Di Rumah Sakit di Kota Denpasar, Bali. *Onkologi*, 9.
- Sari dan Suhartati, R., Sari, R., Suhartati Balai Litbang Lingkungan Hidup dan Kehutanan Makassar Jl Perintis Kemerdekaan Km, D., Selatan, S., & Pos, K. (2016). *Secang (Caesalpinia sappan L.): Tumbuhan Herbal Kaya Antioksidan*. 57–68.
- Sarmoko, L. and. (2012). *Regulasi Siklus Sel*. Cancer Chemoprevention Research Center Universitas Gadjah Mada. <https://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?p=2584>
- Shabrina, A., & Iskandarsyah, A. (2019). Pengambilan Keputusan mengenai Pengobatan pada Pasien Kanker Payudara yang Menjalani Pengobatan Tradisional. *Jurnal Psikologi*, 46(1), 72
- Shihab, M. Q. (2006). *Tafsir Al-Misbah: Pesan, Kesan Dan Keserasian Al-Qur'an*. Tangerang : Lentera Hati.
- Steven Goodman. (2008). *Medical Cell Biology* (3rd Ed). London : Elsevier.
- Suarsana, I. W. G., Islam, A. A., Prihantono, P., & Nelwan, B. J. (2022). Peran Poly-(ADP ribose) polymerase (PARP) dan Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) Terhadap Terjadinya Kejadian Metastasis pada Kanker Payudara. *JBN (Jurnal Bedah Nasional)*, 6(1), 30.
- Subehan, Rifai, Y., Mufidah, Ismail, Aswad, M., & Morita, H. (2014). Phytochemical investigation of the active constituents from caesalpinia sappan on stimulation of osteoblastic cells. *Plant Biotechnology*, 31(5), 505–509.
- Sumadi, I. W. J., & Adiputra, N. (2020). Peranan p53 dalam perkembangan dan prognosis osteosarkoma: tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis*, 11(1), 41.
- Suyatmi, F. A., Pesik, R. N., & Indarto, and D. (2019). Potential anticancer activity of *Caesalpinia sappan* Linn., in silico and in vitro studies. *ICO-HELICS*.

- Tao, L, Li, J., & And, J. Z. (2011). Brazilein overcame ABCB1-mediated multidrug resistance in human leukaemia K562/AO2 cells. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(16).
- Tao, Li-yang, Li, J., & Zhang, J. (2013). Brazilein, a compound isolated from *Caesalpinia sappan* Linn., induced growth inhibition in breast cancer cells via involvement of GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -Catenin/cyclin D1 pathway. *Chemico-Biological Interactions*, 206(1), 1–5.
- Tirtanirmala, P., Novarina, A., Yudi Utomo, R., Nisa Sugiyanto, R., Istighfari Jenie, R., & Meiyanto, E. (2015). Cytotoxic and apoptotic-inducing effect of fraction containing Brazilein from *Caesalpinia sappan* L. and cisplatin on T47D cell lines. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)*, 6(3), 89–96.
- Trijayanti, E., Probosari, E., Gizi, S., & Makan, A. (2016). Hubungan Asupan Makan Dan Status Gizi Pada Pasien. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 5(4), 751–760.
- Utami, D. T., Nugraheni, N., Jenie, R. I., & Meiyanto, E. (2020). Co-treatment of Brazilein Enhances Cytotoxicity of Doxorubicin on WiDr Colorectal Cancer Cells Through Cell Cycle Arrest. *Indonesian Biomedical Journal*, 12(4), 376–382.
- Utari., E. N. tri, A., I. S., , Rafi ka Sari., W. A. K., & Harti, A. (2013). Kegunaan Daun Sirsak ( *Annona Muricata* L ) untuk Membunuh Sel Kanker dan Pengganti Kemoterapi. *KesMaDaSka*.
- Utomo, R. Y., Novarina, A., Tirtanirmala, P., Kastian, R. F., & Jenie, R. I. (2018). Enhancement of cytotoxicity and apoptosis induction of Doxorubicin by Brazilein containing fraction of secang (*Caesalpinia sappan* L.) on T47D Cells. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)*, 9(1), 32–40.
- Wang, F., Yamauchi, M., Muramatsu, M., Osawa, T., Tsuchida, R., & Shibuya, M. (2011). RACK1 regulates VEGF/Flt1-mediated cell migration via activation of a PI3K/Akt pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 286(11), 9097–9106.
- Wati, E. M., Puspaningtyas, A. R., & Pangaribowo, D. A. (2016). Uji Sitotoksitas dan Proliferasi Senyawa 1- ( 4-nitrobenzoiloksi- metil ) -5-fluorourasil terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7 methyl ) -5-fluorouracil ) on Breast Cancer Cells MCF-7 ). 4(3), 484–488.
- Wong, R. S. Y. (2011). Apoptosis in cancer: From pathogenesis to treatment. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 30(1), 1–14.
- Yan, Y., Chen, Y. cai, Lin, Y. huang, Guo, J., Niu, Z. ran, Li, L., Wang, S. bao, Fang, L. hua, & Du, G. hua. (2015). Brazilin isolated from the heartwood of *Caesalpinia sappan* L induces endothelium-dependent and -independent relaxation of rat aortic rings. *Acta Pharmacologica Sinica*, 36(11), 1318–1326.
- Yuan, S., & Akey, C. W. (2013). Apoptosome structure, assembly, and procaspase

activation. *Structure*, 21(4), 501–515.

Yuan, Z. Y., Lei, F., Chai, Y. S., Wu, H., Zhao, S., WANG, Y. G., FENG, T. S., LI, H. Y., LI, H. Y., Zhan, H. L., Xing, D. M., & Du, L. J. (2016). Reproductive toxicity of brazilein in ICR mice. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 14(6), 441–448.

Zaidan, S., Rahmat, D., Djamil, R., & Mumpuni, E. (2019). Activity of Compounds in *Sargassum* sp. as Anti-atherosclerosis with Ligand-Receptor Comparison HMG-CoA Reductase- Simvastatin (1HW9) and In-Silico Toxicity Test. *Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 17(1), 120–125.

Zuhud, E. A. (2011). *Bukti Kedahsyatan Sirsak Menumpas Kanker*. Jakarta : Agromedia Pustaka.

# LAMPIRAN

## Lampiran 1. Tracking Pencarian Artikel

Tanggal Pencarian	Database	Kata Kunci	Jumlah Artikel yang Ditemukan
08 Desember 2021	Google Scholar	“ <i>Caesalpinia sappan</i> ” and “anticancer”	4.830
08 Desember 2021	ScienceDirect	“ <i>Caesalpinia sappan</i> ” and “anticancer”	96
08 Desember 2021	springerLink	“ <i>Caesalpinia sappan</i> ” and “anticancer”	76
08 Desember 2021	pubmed	“ <i>Caesalpinia sappan</i> ” and “anticancer”	18

## Google scholar

The screenshot shows a Google Scholar search results page. The search query is "Caesalpinia sappan" and "anticancer". The page displays approximately 4,830 results. The search results are sorted by relevance. The first result is a PDF document titled "In vitro studies data on anticancer activity of *Caesalpinia sappan* L. heartwood and leaf extracts on MCF7 and A549 cell lines" by AN Bukke, FN Hadi, and KS Babu, published in 2018. The second result is a PDF document titled "In vitro studies on the anticancer effect and topoisomerase I inhibition activity of *Caesalpinia sappan* L. extract" by KJ Park, SY Kim, JY Ma, and HJ Sung, published in 1999. The third result is a study titled "Study on anticancer active principle in lignum *Caesalpinia sappan*" by L Zhao, G Wang, and L Ren, published in 2012. The fourth result is a PDF document titled "Anticancer effects of *caesalpinia sappan* extracts on oral carcinoma and osteosarcoma cells" by IS Lee, JH Kim, and YG Kim, published in 2007.

## Science Direct

ScienceDirect Journals & Books Register Sign in

Find articles with these terms

Advanced search

96 results sorted by relevance | date

Refine by:

Years

- 2022 (3)
- 2021 (16)
- 2020 (7)

Show more ▾

Article type

- Review articles (17)
- Research articles (32)
- Encyclopaedia (7)

Data article Open access  
**In vitro studies data on anticancer activity of *Caesalpinia sappan* L.** heartwood and leaf extracts on MCF7 and A549 cell lines  
 Data in Brief, 21 May 2018, ...  
 Arunkumar Naik Bukke, Fathima Nazneen Hadi, ... P. Chandramati Shankar  
[View PDF](#)

Research article  
**Cleistanthane diterpenes from the seed of *Caesalpinia sappan* and their anti-austerity activity against PANC-1 human pancreatic cancer cell line**  
 Fitoterapia, December 2013, ...  
 Hai Xuan Nguyen, Mai Thanh Thi Nguyen, ... Suresh Awale

[Feedback](#)

## SpringerLink

SpringerLink Sign up / Log in English Academic edition

Home • Books A-Z • Journals A-Z • Videos • Librarians

Include Preview-Only content

76 Result(s) for 'Caesalpinia sappan and anticancer'

Sort By: Relevance | Newest First | Oldest First | Date Published Page 1 of 4

Content Type

Article	37
Chapter	26
Reference Work Entry	8
Book	5
Reference Work	2

Discipline see all

Life Sciences	28
Biochemistry	19
Chemistry	18
Medicine & Public Health	6
Materials Science	2

Article [Open Access](#)  
**Methanol extract from Vietnamese *Caesalpinia sappan* induces apoptosis in HeLa cells**  
 This study evaluated the cytotoxic activity of extracts from *Caesalpinia sappan* heartwood against multiple cancer cell lines using an MTT cell viability assay. The cell death through induction of apoptosis was as ...  
 Tran Manh Hung, Nguyen Hai Dang, Nguyen Tien Dat in *Biological Research* (2014)  
[Download PDF](#) (852 KB) [View Article](#)

Article  
**A DNA strand-nicking principle of a higher plant, *caesalpinia sappan***  
 To find anticancer agents from higher plants, DNA strand-scission... *Caesalpinia sappan* L. (Leguminosae) exhibited potent DNA strand-scission activity. Therefore, the ethyl acetate extracts of the dried heartwood ...  
 Mar Woongchon, Lee Hyun-Tai, Je Kang-Hoon, Choi Hye-Young... in *Archives of Pharmacol Research* (2003)

## Pubmed

The screenshot shows a web browser window with the URL `pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Caesalpinia+sappan+and+anticancer&filter=datesearch,y_10`. At the top, there is a COVID-19 information banner with links to CDC, NIH, NCBI, and HHS. Below this is the National Library of Medicine logo and a 'Log in' button. The search bar contains the text 'Caesalpinia sappan and anticancer' and a 'Search' button. Below the search bar are options for 'Advanced', 'Create alert', and 'Create RSS', along with a 'User Guide' link. The results section shows '15 results' and a 'Page 1 of 2' indicator. A bar chart titled 'RESULTS BY YEAR' shows a single bar for the year 2018. A filter is applied: 'Filters applied: in the last 10 years. Clear all'. The first result is a checkbox followed by the text: 'In vitro studies data on anticancer activity of Caesalpinia sappan L. heartwood and leaf extracts on MCF7 and A549 cell lines.' Below this, the citation information is provided: 'Cite: Naik Bukke A, Nazneen Hadi F, Babu KS, Shankar PC. Data Brief. 2018 May 21;19:868-877. doi: 10.1016/j.dib.2018.05.050. eCollection 2018 Aug. Share: PMID: 29900385. Free PMC article.'



## Lampiran 2. Screening Berdasarkan Tahun Publikasi dan Identifikasi Bahasa

### Google scholar

The screenshot shows a Google Scholar search for "Caesalpinia sappan" and "anticancer". The search results are displayed on a page with 23 items from 2,210 total results. The interface includes a search bar, navigation options, and a list of articles. The first article is "Panduratin Q-Y, dimeric metabolites from Boesenbergia rotunda and their antiapoptotic activities against the PANC-1 human pancreatic cancer cell line" by MIT Nguyen, FX Nguyen, EH Dang, TH Lo, TNV Do, et al., published in Phytochemistry in 2021. The second article is "MIR-375 mediates chondrocyte metabolism and oxidative stress in osteoarthritis mouse models through the JAK2/STAT3 signaling pathway" by L Zou, L Yu, X Zhao, J Liu, H Lu, G Liu, W Guo, et al., published in Cells Tissues Organs in 2019. The third article is "Computational Docking Technique for Drug Discovery: A Review" by B Mishra, PS Mishra, R Mazumder, et al., published in Research Journal of ... in 2021. The fourth article is "An algorithm for partial functional differential equations modeling tumor growth" by B Zubik-Kowal, published in Applied Mathematics and Computation in 2018.

### ScienceDirect

The screenshot shows a ScienceDirect search for "Caesalpinia sappan and anticancer". The search results are displayed on a page with 76 results, sorted by relevance. The interface includes a search bar, navigation options, and a list of articles. The first article is "In vitro studies data on anticancer activity of Caesalpinia sappan L. heartwood and leaf extracts on MCF7 and A549 cell lines" by Anshul Kumar Nishi Bhatke, Fatima Nazreen Hadi, et al., published in Data in Brief in May 2018. The second article is "Two new cassane-type diterpenoids from the seeds of Caesalpinia sappan" by Jiang Yuanfeng, Han Rukang, et al., published in Natural Product Research in February 2022. The third article is "Response surface methodology applied to subcritical solvent extraction of brazilin compound from Caesalpinia sappan L. heartwood" by Ratana Muangrat, Wachira Jirattanasrangsi, Piyaew Simpasian, published in Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants in June 2022.

## SpringerLink

The screenshot shows the SpringerLink search interface. The search query is "Caesalpinia sappan and anticancer". The results are filtered to show 62 articles published between 2011 and 2021. The top result is titled "Methanol extract from Vietnamese *Caesalpinia sappan* induces apoptosis in HeLa cells" by Tran Manh Hung, Nguyen Hai Dang, and Nguyen Tien Dat, published in *Biological Research* in 2014. The abstract states: "This study evaluated the cytotoxic activity of extracts from *Caesalpinia sappan* heartwood against multiple cancer cell lines using an MTT cell viability assay. The cell death through induction of apoptosis was as ...". Other filters include Content Type (Article), Discipline (Life Sciences, Biomedicine, Chemistry, Medicine & Public Health, Education), and Subdiscipline (Biochemistry, general, Microbiology).

## Pubmed

The screenshot shows the PubMed search interface. The search query is "Caesalpinia sappan and anticancer". The results are filtered to show 17 results. The top result is titled "In vitro studies data on anticancer activity of *Caesalpinia sappan* L. heartwood and leaf extracts on MCF7 and A549 cell lines" by Naik Bukke A, Nazneen Hadi F, Babu KS, and Shankar PC. The abstract states: "Data Brief. 2018 May 21;19:868-877. doi: 10.1016/j.dib.2018.05.050. eCollection 2018 Aug. PMID: 29900385. Free PMC article." The interface also shows a "RESULTS BY YEAR" bar chart and a "Filters applied: in the last 10 years. Clear all" button.

### Lampiran 3. Screening Berdasarkan Duplikasi Artikel

The screenshot displays a software interface for managing a journal database. A yellow banner at the top indicates "198 sets of duplicates found in 'duplikasi jurnal'". The main area contains a table of articles with columns for Authors, Title, and Confidence. The first article is highlighted in blue.

Authors	Title	Confidence
Rahmawati, I. P.	Anti-inflammatory Activities of the Ethanol Extract of <i>Prasiola japonica</i> , an Edible Freshwater Green Alga...	High
Ayoub, N. Badr...	HPLC/MSn Profiling and Healing Activity of a Muco-Adhesive Formula of <i>Salvadora persica</i> against ...	High
Nava-Tapia, Da...	No Title	High
Ruiz, MA Asens...	The Effect of Sterilization on the Characteristics of Silk Fibroin Nanoparticles	High
Naik Bukke, Aru...	In vitro studies data on anticancer activity of <i>Caesalpinia sappan</i> L. heartwood and leaf extracts on ...	High
Jenie, Riris Istigh...	The cytotoxic and antimigratory activity of Brazilin-doxorubicin on MCF-7/HER2 cells	High
Hung, Tran Ma...	Methanol extract from Vietnamese <i>Caesalpinia sappan</i> induces apoptosis in Hela cells	High
Deshmukh, S A...	No Title	High
Khan, Asmat Ull...	Awareness and current knowledge of epilepsy	High
Abegaz, BM, C...	Naturally occurring homoisoflavonoids: Phytochemistry, biological activities, and synthesis (Part II)	High
Saerjam, Chale...	Protective effect on oxidative DNA damage and antiproliferative activity of standardized $\gamma$ -oryzanol...	High
Muddathir, Ali ...	Anti-acne activity of tannin-related compounds isolated from <i>Terminalia laxiflora</i>	High
Senthikumar, N...	Biochemical Estimation and Antimicrobial Activities of the Extracts of <i>Caesalpinia Sappan</i> Linn.	High
Correia Soeiro...	Molecular docking of brazilin and its analogs to barrier-to-autointegration factor 1 (BAF1)	High
Made, I, Putra, ...	No Title	High
Islam, Muham...	Diterpenes and Their Derivatives as Potential Anticancer Agents	High

The right-hand panel shows details for the selected article, including the title "Anti-Inflammatory Activities of the Ethanol Extract of *Prasiola japonica*, an Edible Freshwater Green Algae...", authors "L. Rahmawati, S. Park, D. Kim et al.", and journal information "Journal: *mdpi.com*". A "Confirm Merge" button is visible.

## Lampiran 4. Screening Berdasarkan Relevansi Topic

Mendeley Desktop

File Edit View Tools Help

Mendeley Desktop will no longer be available for download from 1st September 2022. As you have Mendeley Desktop installed you will still be able to sign in and use it as normal after this date. For more information see <https://blog.mendeley.com>

relevansi topic

Authors	Title	Year	Published in	Added
Aslwin, Okid Parama; Prayitno, Ad; Artanti, Anil Nur; Herawati...	Single-dose and combined-dose of nanoparticles from soursoop leaves ( <i>Artocarpus muricata</i> L.) and sappan wood ( <i>Caesalpinia sapp...</i>	2021	Pharmacognosy Journal	Mar 14
Azzumar, F; Pesik, RN; Sciences, D Indarto - KoE Life; 2019, und...	Potential anticancer activity of <i>Caesalpinia sappan</i> Linn., in silico and in vitro studies		knepublishing.com	08/12/21
Bao, H; Zhang, LL; Liu, QY; Feng, L; Ye, Y; Lu, JJ; Molecules, LG ...	Cytotoxic and pro-apoptotic effects of cassane diterpenoids from the seeds of <i>Caesalpinia sappan</i> in cancer cells		mdpi.com	08/12/21
Chatterjee, B; Ghosh, K; Swain, A; Naha, KK; Phytomedicine, H ...	The phytochemical brazilin suppresses DNMT1 expression by increasing p53 to its promoter resulting in the epigenetic restora...	2021	Elsevier	Feb 3
Devil Harris, Ayu Puspitaning; A.H.M. Hasan, Nur; Janah, Yuni...	Virtual Inhibition Analysis of Bioactive Compound Brazilin ( <i>Caesalpinia sappan</i> L.) Toward Progesterone Receptor or Lonap...	2020	Biotropika: Journal of Tropical Biology	26/10/21
Gadjah Mada, Universitas; Lestari, Beni; Nisa Suhyanto, Raisadatn;	<i>Caesalpinia sappan</i> L. heartwood ethanolic extract exerts genotoxic inhibitory and cytotoxic effects	2018	Springer	08/12/21
Handayani, Sri; Susidarti, Ratna Asmah; Udin, Zainar; Meiyanto...	Brazilin in combination with cisplatin inhibit proliferation and migration on highly metastatic cancer cells, 4T1	2016	core.ac.uk	09/12/21
Hanif, Naufa; Dina, Amila; Esti, Yuni Fajar; Taufik, Muhammad...	Pengaruh Ekstrak Kayu Secang ( <i>Caesalpinia sappan</i> L.) Terhadap Enzim Glutathion S-transferase (GST) pada Sel Kanker 4T1	2017	Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia	Apr 16
Hanif, Naufa; Dina, Amila; Esti, Yuni Fajar; Taufik, Muhammad...	Ekstrak Etanolik Kayu Secang ( <i>Caesalpinia sappan</i> L. )	2017	Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia	26/10/21
Haryanti, Sari; Sholikhah, Ika Yanti M.; Widayastuti, Yuli	Menunjukkan Efek Sitotoksik pada Sel Kanker Payudara 4T1 Tet...	2019	Jurnal Kefarmasian Indonesia	Mar 14
Hung, Tran Manh; Dang, Nguyen Hai; Dat, Nguyen Tien	Efek Sinergis Kombinasi Ekstrak Etanolik Kayu Secang dan Rimpang Lempuyang pada Sel Kanker Payudara MCF-7	2019	Jurnal Kefarmasian Indonesia	Mar 14
Hung, Tran Manh; Dang, Nguyen Hai; Dat, Nguyen Tien	Methanolic extract from Vietnamese <i>Caesalpinia sappan</i> induces apoptosis in HeLa cells	2014	Biological Research	08/12/21
Husnaa, Ulfatul; Putu, Ni; Laksmiani, Linda; Susidarti, Rat...	Ethyl acetate fraction of <i>Caesalpinia sappan</i> L. enhances cisplatin's cytotoxicity on HeLa cells via G1 and S arrest through p53 expre...	2017	ijcc.chemoprev.org	09/12/21
Jang, HY; Hong, OY; Chung, EY; Park, KY; Medicina, JS Kim - 2...	Roles of JNK/NF2 Pathway on Hemin-Induced Heme Oxygenase-1 Activation in MCF-7 Human Breast Cancer Cells	2020	Medicina	09/12/21
Jenie, Riz; Handayani, S...; RA Susidarti - Journal of Cancer...	Cytotoxic and Antimetastasis Effect of Ethyl Acetate Fraction from <i>Caesalpinia sappan</i> L. on MCF-7/HER2 Cells		ijcc.chemoprev.org	08/12/21
Jenie, Riris Istighfari; Handayani, Sri; Susidarti, Ratna Asmah; Ud...	The Cytotoxic and Antimigratory Activity of Brazilin-Doxorubicin on MCF-7/HER2 Cells.	2018	Advanced pharmaceutical bu...	08/12/21
Kang, Y; Ha, P; Wang, H; Ye, Y; Li, X...; P. 36 - Cancer chemot...	Brazilin induces FOXO3A-dependent autophagic cell death by disturbing calcium homeostasis in osteosarcoma cells		Springer	Mar 14

1 of 58 documents selected

Details Notes Contents

These details need reviewing. You can mark them as correct, or search the Mendeley catalog.

Details are Correct Search

Type: Journal Article

**Ethyl acetate fraction of *Caesalpinia sappan* L. enhances cisplatin's cytotoxicity on HeLa cells via G1 and S arrest throu...**

Authors: U. Husnaa, N. Putu, L. Laksmiani et al.

View research catalog entry for this paper

Journal: *Indonesian Journal of Cancer Chemopreventi...*

Year: 2017  
Volume: 8  
Issue: 2  
Pages: 51-60

**Abstract:**  
Cisplatin (dsp) is the first line chemotherapeutic agent for several cancer diseases which can cause significant side effects and cellular resistance. Combination-chemotherapy treatment (co-chemotherapy) was reported to be able to reduce dsp effects. Therefore, this study was carried out

## Lampiran 5. Hasil Analisis Kelengkapan Data

### Google scholar

Mendely Desktop interface showing search results for 'google scholar'. The interface includes a sidebar with navigation options like 'Favorites', 'Needs Review', and 'My Publications'. The main area displays a list of search results with columns for Authors, Title, Year, Published In, and Added. A details panel on the right shows information for a selected article, including abstract and keywords.

Authors	Title	Year	Published In	Added
Dewi Harnis, Ayu Puspitaning, A.H.M. Hasan, Nur, Janah, Yuni...	Virtual Inhibition Analysis of Bioactive Compound Brazilin (Caesalpinia sappan L.) Toward Progesterone Receptor or Losp...	2020	Biotropika: Journal of Tropical Biology	26/10/21
Handayani, Sri; Susidarti, Ratna Asmah; Udin, Zalnar; Melyanto...	Brazilin in combination with cisplatin inhibit proliferation and migration on highly metastatic cancer cells, 4T1	2016	Indonesian Journal of Biotechnology	Mar 14
Hanif, Naufa; Dina, Amila; Esti, Yuni Fajar; Taufik, Muhammad...	Pengaruh Ekstrak Kayu Secang (Caesalpinia sappan L.) Terhadap Enzim Glutathion S-Transferase (GST) pada Sel Kanker 4T1	2017	Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia	Apr 16
Hanif, Naufa; Hermawan, Adam; Melyanto, Edy	Caesalpinia sappan L. Ethanolic Extract Decrease Intracellular ROS Level and Senescence of 4T1 Breast Cancer Cells	2019	Indonesian Journal of Cancer Chemo...	Mar 14
Harjanti, Sari; Pramono, Suwjiyo; Murwanti, Retno; Mel...	The synergistic effect of doxorubicin and ethanolic extracts of Caesalpinia sappan L. wood and Ficus septica Burm. f. leaves on...	2016	Indonesian Journal of Biotechnology	08/12/21
Harjanti, Sari; Widayastuti, Yuli; Rahmawati, Nuning	Cytotoxic and MMPs inhibitory activities of Sappan Wood (Caesalpiniasappan L.): various extracts on 4T1 breast cancer cel...	2018	Health Science Journal of Indone...	May 14
Husnaa, Ulifab; Putri, Ni; Laksmiani, Linda; Susidarti, Rat...	Ethyl acetate fraction of Caesalpinia sappan L. enhances cisplatin's cytotoxicity on HeLa cells via G1 and S arrest through p53 expre...	2017	Indonesian Journal of Cancer Chemo...	Mar 14
Jenie, Riris Istighfari; Handayani, Sri; Susidarti, Ratna Asmah; Ud...	Cytotoxic and Antimetastasis Effect of Ethyl Acetate Fraction from Caesalpinia sappan L. on MCF-7/HER2 Cells	2017	Indonesian Journal of Cancer Chemo...	08/12/21
Khamis, Rahmi; Hermawan, Adam; Dewi, Dyaningtyas; Putri...	Ethanolic extract of Secang (Caesalpinia sappan L.) wood performs as chemosensitizing agent through apoptotic induction on breast...	2012	Indonesian Journal of Cancer Chemo...	Mar 14
Ngernmak, Chuleeporn; Panyajal, Pawaret; Anuchapreeda, Songy...	Phytochemical and cytotoxic investigations of the heartwood of caesalpinia sappan linn	2018	Asian Journal of Pharmaceutical an...	May 21
Rachmady, Rahmawaty; Murtalifah, Laily; Rosyidi, Fah...	Antiproliferative effect of secang heartwood ethanolic extract (Caesalpinia sappan L.) on HER2-positive breast cancer cells	2017	Indonesian Journal of Cancer Chemo...	08/12/21
Rivanti, E; Shabrina, BA; Nurzajah, I; ... C Ayu ... Journ...	Heartwood of Secang (Caesalpinia sappan L.) ethanolic extract show selective cytotoxic activities on T47D and Wdr cells but no...	2017	Indonesian Journal of Cancer Chemo...	08/12/21
Tao, Li; Li, J; And, J Zhang	Brazilin overcame ABCB1-mediated multidrug resistance in human leukemia K562/A02 cells	2011	African Journal of Pharmacy and PH...	09/12/21
Titainmalma, Prisnu; Novarina, Annisa; Yudi Utomo, Rohmad; ...	Cytotoxic and apoptotic inducing effect of fraction containing Brazilin from Caesalpinia sappan L. and cisplatin on T47D cell li...	2015	Indonesian Journal of Cancer Chemo...	08/12/21
Utami, Diah Tri; Nugraheni, Nadzra; Jenie, Riris Istighfari; ...	Co-treatment of Brazilin Enhances Cytotoxicity of Doxorubicin on WDR Colorectal Cancer Cells Through Cell Cycle Arrest	2020	Indonesian Biomedical Journal	Apr 16
Utomo, Rohmad Yudi; Novarina, Annisa; Titainmalma, Prisnu; Ka...	Enhancement of cytotoxicity and apoptosis induction of Doxorubicin by Brazilin containing fraction of secang (Caesalpin...	2018	Indonesian Journal of Cancer Chemo...	Mar 14

1 of 16 documents selected

### ScienceDirect

Mendely Desktop interface showing search results for 'science direct'. The interface is similar to the Google Scholar screenshot, but the search results list is empty, displaying 'No documents selected'.

Authors	Title	Year	Published In	Added
Kwak, Ah-Won; Lee, Myeoung-Jun; Lee, Mee-Hyun; Yoon, Goo...	The 3-deoxysappanhalcone induces ROS-mediated apoptosis and cell cycle arrest via JNK/p38 MAPKs signaling pathway in human e...	2021	Phytomedicine	08/12/21
Lee, Young-Man; Kim, Youn-Chul; Choi, Byeong-Jun; Lee, Deok-W...	Mechanism of sappanhalcone-induced growth inhibition and apoptosis in human oral cancer cells	2011	Toxicology in Vitro	08/12/21
Tao, Li-yang; Li, Jian-ying; Zhang, Jian-ye	Brazilin, a compound isolated from Caesalpinia sappan Linn., induced growth inhibition in breast cancer cells via involvement o...	2013	Chemo-biological interactions	08/12/21

No documents selected

## SpringerLink

Mendeley Desktop will no longer be available for download from 1st September 2022. As you have Mendeley Desktop installed you will still be able to sign in and use it as normal after this date. For more information see <https://blog.mendeley.com> Close

Springer link

Authors	Title	Year	Published In	Added	Details	Notes	Contents
Hung, Tran Manh; Dang, Nguyen Hai; Dat, Nguyen Tien	Methanol extract from Vietnamese Caesalpinia sappan induces apoptosis in HeLa cells	2014	Biological Research	08/12/21			

No documents selected

## Pubmed

Mendeley Desktop will no longer be available for download from 1st September 2022. As you have Mendeley Desktop installed you will still be able to sign in and use it as normal after this date. For more information see <https://blog.mendeley.com> Close

pubmed

Authors	Title	Year	Published In	Added	Details	Notes	Contents
Hung, Tran Manh; Hai, Nguyen Xuan; Nhan, Nguyen Trung; Qu...	Cytotoxic activity of new phenolic compounds from vietnamese caesalpinia sappan	2013	Bioscience, Biotechnology and...	May 21			
Jang, Hye Yeon; Hong, Oh Yu; Chung, Eun Yong; Park, Kwang ...	Roles of JNK / Nr1f2 Pathway on Hemin-Induced Heme Activation, Oxygenase- Breast, MCF- Human Cells	2020	Medicina	Mar 14			
Kim, B; Kim, SH; Jeong, SJ; ...; EJ Sohn - Journal of agricultural; 2...	Brazilin Induces apoptosis and G2/M arrest via inactivation of histone deacetylase in multiple myeloma U266 cells	2012	Journal of Agricultural and F...	Mar 14			
Kim, Seong-Hoon; Lyu, Hui-Na; Kim, Ye Seul; Jeon, Yong Hwan; ...	Brazilin Isolated from Caesalpinia sappan suppresses nuclear envelope reassembly by inhibiting barrier-to-autointegration facto...	2015	The Journal Of Pharmacology An...	08/12/21			
Lee, DY; Lee, MK; Kim, GS; Noh, HJ; Molecules, MH Lee -; 2013, ...	Brazilin Inhibits growth and Induces apoptosis in human glioblastoma cells	2013	Molecules	Mar 14			
Riris Istighfar; Jemie, Sri Handayani, Ratna Asmah Susida...	The Cytotoxic and Antimigratory Activity of Brazilin-Doxorubicin.pdf	2018	Advanced pharmaceutical bul...	May 21			

No documents selected

### Lampiran 6. Analisis Kelayakan Artikel

No	peneliti	Judul penelitian	Database	Jurnal	Index Bias
1.	Rachmady et al., 2017	Antiproliferative Effect of Secang Heartwood Ethanolic Extract ( <i>Caesalpinia sappan L.</i> ) on HER2-Positive Breast Cancer Cells	Google scholar	Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)	SINTA 2
2.	Tao et al., 2011	Brazilein overcame ABCB1-mediated multidrug resistance in human leukaemia K562/AO2 cells	Google scholar	African Journal of Pharmacy and Pharmacology	Scopus
3.	Tao et al., 2013	Brazilein, a compound isolated from <i>Caesalpinia sappan Linn.</i> , induced growth inhibition in breast cancer cells via involvement of GSK-3 $\beta$ /b-Catenin/cyclin D1 pathway	Sciencedirect	Chemico-Biological Interactionsa	Scopus
4.	Kim et al., 2012	Brazilin Induces Apoptosis and G2/M Arrest via Inactivation of Histone Deacetylase in Multiple Myeloma U266 Cells	Pubmed	Journal of Agricultural and Food Chemistry	Scopus
5.	Lee et al., 2013	Brazilin Inhibits Growth and Induces Apoptosis in Human Glioblastoma Cells	Pubmed	Molecules	Scopus

6.	Hung et al., 2013	Cytotoxic Activity of New Phenolic Compounds from Vietnamese <i>Caesalpinia sappan</i>	pubmed	Biosci, Biotechnol, Biochem	Scopus
7.	Jenie et al., 2017	Cytotoxic and Antimetastasis Effect of Ethyl Acetate Fraction from <i>Caesalpinia sappan L.</i> on MCF-7/HER2 Cells	Google scholar	Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)	SINTA 2
8.	Tirtanirmala et al., 2015	Cytotoxic and Apoptotic-inducing Effect of Fraction Containing Brazilein from <i>Caesalpinia sappan L.</i> and Cisplatin on T47D Cell Lines	Google scholar	Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)	SINTA 2
9.	Utomo et al., 2018	Enhancement of Cytotoxicity and Apoptosis Induction of Doxorubicin by Brazilein Containing Fraction of Secang ( <i>Caesalpinia sappan L.</i> ) on T47D Cells	Google scholar	Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)	SINTA 2
10.	Husnaa et al., 2017	Ethyl Acetate Fraction of <i>Caesalpinia sappan L.</i> Enhances Cisplatin's Cytotoxicity on HeLa Cells via G1 and S Arrest through p53 Expression	Google scholar	Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)	SINTA 2



11.	Rivanti et al., 2017	Heartwood of Secang ( <i>Caesalpinia sappan L.</i> ) Ethanolic Extract Show Selective Cytotoxic Activities on T47D and Widr Cells But not on Hela Cells	Google scholar	Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)	SINTA 2
12.	Hung et al., 2014	Methanol extract from Vietnamese <i>Caesalpinia sappan</i> induces apoptosis in HeLa cells	SpringerLink	Biological research	Scopus
13.	Ngermnak et al., 2018	Phytochemical And Cytotoxic Investigations Of The Heartwood of <i>Caesalpinia Sappan Linn.</i>	Google scholar	Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research	Scopus
14.	Haryanti et al., 2018	Cytotoxic and MMPs inhibitory activities of Sappan Wood ( <i>Caesalpinia sappan L.</i> ): various extracts on 4T1 breast cancer cell line	Google scholar	Health Science Journal of Indonesia	SINTA 2
15.	Nurzijah et al., 2012	Secang ( <i>Caesalpinia sappan L.</i> ) Heartwood Ethanolic Extract Shows Activity as Doxorubicin Cochemotherapeutic Agent by Apoptosis Induction on T47D Breast Cancer Cells	Google scholar	Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)	SINTA 2

16.	Kwak et al., 2021	The 3-deoxysappanchalcone induces ROS-mediated apoptosis and cell cycle arrest via JNK/p38 MAPKs signaling pathway in human esophageal cancer cells	Sciencedirect	Phytomedicine	Scopus
17.	Haryanti et al., 2016	The Synergistic Effect of Doxorubicin and Ethanolic Extracts of <i>Caesalpinia sappan L.</i> Wood and <i>Ficus septica</i> Burm. f. Leaves on Viability, Cell Cycle Progression, and Apoptosis Induction of MCF7 Cells	Google scholar	Indonesian Journal of Biotechnology	SINTA 1 dan scopus
18.	Handayani et al., 2016	Brazilein in Combination with Cisplatin Inhibit Proliferation and Migration on Highly Metastatic Cancer Cells, 4T1	Google scholar	Indonesian Journal of Biotechnology	SINTA 1 dan scopus
19.	Hanif et al., 2019	<i>Caesalpinia sappan L.</i> Ethanolic Extract Decrease Intracellular ROS Level and Senescence of 4T1 Breast Cancer Cells	Google scholar	Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)	SINTA 2
20.	Hanif et al., 2017	Pengaruh Ekstrak Kayu Secang ( <i>Caesalpinia Sappan L.</i> ) terhadap enzim glutation	Google scholar	Jurnal Tumbuhan Obat Indonesia	SINTA 2

		S-Transferase (GST) Pada Sel kanker 4T1			
21.	Khamsita et al., 2012	Ethanollic Extract of Secang ( <i>Caesalpinia sappan L.</i> ) Wood Performs as Chemosensitizing Agent Through Apoptotic Induction on Breast Cancer MCF-7 Cells	Google scholar	Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention (IJCC)	SINTA 2
22.	Jang et al., 2020	Roles of JNK/Nrf2 Pathway on Hemin-Induced Heme Oxygenase-1 Activation in MCF-7 Human Breast Cancer Cells	Pubmed	Medicina	Scopus
23.	Lee et al., 2011	Mechanism of sappanchalcone-induced growth inhibition and apoptosis in human oral cancer cells	Sciencedirect	Toxicology in Vitro	Scopus
24.	Jenie et.al, 2018	The Cytotoxic and Antimigratory Activity of Brazilin-Doxorubicin on MCF-7/HER2 Cells	Pubmed	Advanced pharmaceutical bulletin	Scopus
25.	Harnis et al., 2020	Virtual Inhibition Analysis Of Bioactive Compound Brazilin ( <i>Caesalpinia sappan L.</i> ) Towards	Google scholar	Biotropika: Journal of Tropical Biology	SINTA 3

		Progesteron Receptor Or Lonaprisan In Breast Cancer Proliferation			
26.	Utami et al., 2020	Co-treatment of Brazilein Enhances Cytotoxicity of Doxorubicin on WiDr Colorectal Cancer Cells Through Cell Cycle Arrest	Google scholar	The Indonesian Biomedical Journal	SINTA 1 dan scopus
27.	Kim, <i>et al.</i> , 2015	Brazilin Isolated from <i>Caesalpinia sappan</i> Suppresses Nuclear Envelope Reassembly by Inhibiting Barrier-to- Autointegration Factor Phosphorylations	Pubmed	The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics	Scopus

## Lampiran 7. Penilaian kualitas Artikel menggunakan JBI Critical Appraisal

### JBI Critical Appraisal Checklist for systematic reviews and research syntheses

**Reviewer :** Prof. Dr. apt. Roihatul Mutiah, M. Kes

**Date** \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record  
Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1 Is the review question clearly and explicitly stated?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Were the inclusion criteria appropriate for the review question?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Was the search strategy appropriate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Were the sources and resources used to search for studies adequate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Were the criteria for appraising studies appropriate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Was critical appraisal conducted by two or more reviewers independently?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Were there methods to minimize errors in data extraction?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Were the methods used to combine studies appropriate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Was the likelihood of publication bias assessed?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Were recommendations for policy and/or practice supported by the	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Were the specific directives for new research appropriate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:    Include     Exclude                Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---

---

---

---

---

**JBI Critical Appraisal Checklist for  
systematic reviews and research syntheses**

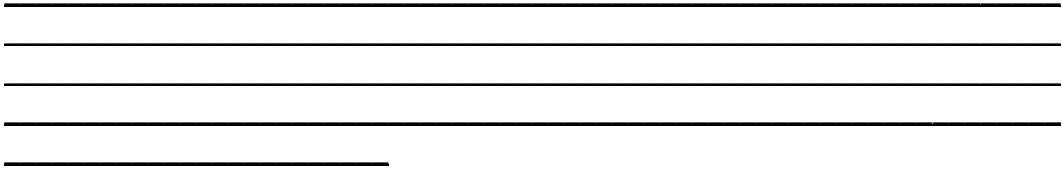
**Reviewer :** apt. Tanaya Jati D.D., S.Farm.,M.Farm.

**Date** \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record  
Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Is the review question clearly and explicitly stated?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the inclusion criteria appropriate for the review question?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the search strategy appropriate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were the sources and resources used to search for studies adequate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were the criteria for appraising studies appropriate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was critical appraisal conducted by two or more reviewers	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were there methods to minimize errors in data extraction?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were the methods used to combine studies appropriate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the likelihood of publication bias assessed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	✓	<input type="checkbox"/>
10. Were recommendations for policy and/or practice supported by the	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Were the specific directives for new research appropriate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Overall appraisal:	Include <input type="checkbox"/>	Exclude <input type="checkbox"/>	Seek further info <input type="checkbox"/>	

Comments (Including reason for exclusion)





**JBI Critical Appraisal Checklist for  
systematic reviews and research syntheses**

**Reviewer :** apt. Luthfi di Ahmad Muchlasi, M.Farm

**Date** \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record  
Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
12. Is the review question clearly and explicitly stated?	$\frac{3}{4}$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Were the inclusion criteria appropriate for the review question?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Was the search strategy appropriate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Were the sources and resources used to search for studies adequate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Were the criteria for appraising studies appropriate?	$\frac{1}{2}$	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Was critical appraisal conducted by two or more reviewers	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Were there methods to minimize errors in data extraction?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Were the methods used to combine studies appropriate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Was the likelihood of publication bias assessed?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Were recommendations for policy and/or practice supported by the	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Were the specific directives for new research appropriate?	✓	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Overall appraisal:	Include <input type="checkbox"/>	Exclude <input type="checkbox"/>	Seek further info <input type="checkbox"/>	

Comments (Including reason for exclusion)

