

REVIEW : POTENSI SECANG (*Caesalpinia sappan* L.) DALAM TERAPI ARTRITIS REUMATOID

A REVIEW : THE POTENTIAL OF SECANG (*Caesalpinia sappan* L.) IN RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT

Fauzia Indah Sabila dan Tukiran*

*Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences
Universitas Negeri Surabaya*

Jl. Ketintang, Surabaya (60231), Telp. 031-8298761

** Corresponding author, email: tukiran@unesa.ac.id*

Abstrak. Arthritis reumatoid (AR) adalah penyakit inflamasi kronis yang disebabkan mediator inflamasi bermigrasi ke jaringan sinovial dan partikular. Penyakit ini ditandai dengan peradangan sinovial yang mengarah pada penghancuran tulang rawan dan kerusakan sendi. Meskipun pengobatan konvensional AR seperti NSAID, kortikosteroid dan DMARDs dapat meringankan gejala AR, akan tetapi tingginya efek samping mengarahkan penderita AR ke pengobatan alternatif. Tinjauan ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi secang dalam terapi AR. Berbagai komponen fitokimia dalam secang memberikan efek farmakologis yaitu aktivitas antioksidan dalam penekanan stress oksidatif sebagai promotor timbulnya penyakit termasuk inflamasi. Aktivitas antiinflamasi dan antiarthritis yang berperan dalam penghambatan regulasi sitokin proinflamasi, dan penghambatan degradasi tulang rawan pada AR. Efek farmakologis dari secang berpotensi sebagai makanan fungsional atau suplemen dalam terapi penyakit AR dengan mencegah, mengobati dan memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh AR.

Kata kunci : Antiarthritis, Antiinflamasi, Antioksidan, Arthritis Reumatoid, Secang.

Abstract. Arthritis reumatoid (AR) is a chronic inflammatory disease caused by inflammatory mediators that migrate to synovial and particular tissues. The disease is characterized by synovial inflammation that leads to the destruction of cartilage and joint damage. Although conventional treatments of AR such as NSAID, corticosteroid and DMARDs commonly alleviate the symptoms of AR, but the high adverse of these treatments leads AR patients toward alternative medicine. The purpose of the present review is to evaluate the potential of secang in rheumatoid arthritis therapy. Various phytochemical components of secang provide pharmacological effects such as antioxidant activity in suppressing oxidative stress as a promoter for disease, including inflammation. Anti-inflammatory and anti-arthritis activities of secang are able to inhibit pro-inflammatory cytokine regulation and cartilage degradation in AR. The pharmacological effect of secang has the potential to be used as a functional food or supplement in the therapy of AR by preventing, treating and repairing the damage caused by AR.

Key words: Anti-arthritis, Anti-inflammatory, Anti-oxidant, Arthritis Reumatoid, *Caesalpinia sappan* L.

PENDAHULUAN

Arthritis reumatoid (AR) adalah penyakit inflamasi kronis yang ditandai dengan terjadinya peradangan sinovial melalui mediator inflamasi yang bermigrasi ke jaringan sinovial dan partikular. Peradangan tersebut mengarah pada penghancuran tulang rawan dan kerusakan sendi [1]. Dalam keadaan peradangan kronis, ketidakseimbangan antara mediator inflamasi dengan antiinflamasi menentukan derajat dan

luasnya inflamasi yang menyebabkan kerusakan sel [2].

AR bukan penyakit yang diwariskan dan tidak terkait dengan faktor usia. Penyebab utama dari AR masih belum diketahui secara pasti [3]. Teori awal tentang patogenesis AR difokuskan pada autoantibodi, sebagai respon terhadap infeksi atau faktor lingkungan yang mempengaruhi kondisi autoimun [4], dimana

sistem kekebalan tubuh tidak berfungsi dengan baik dan mulai menghasilkan zat proinflamasi yang dapat menyerang jaringan sehat dan menyebabkan peradangan [5].

AR dapat menyebabkan rasa nyeri persisten, kekakuan, pembengkakan, kelainan bentuk dan hilangnya fungsi sendi [6], terkadang dapat melibatkan organ internal lainnya seperti syaraf, mata, paru-paru dan jantung. Gejala awal AR tidak spesifik, diantaranya merasa tidak enak badan atau pegal di sekitar sendi, demam ringan, dan penurunan berat badan atau penurunan nafsu makan [7]. Hal ini menjadikan hilangnya produktivitas sebagian penderita AR akibat dari aktivitas penyakit AR dimanifestasikan oleh penurunan mobilitas dan kemampuan untuk menggunakan kekuatan menahan beban akibat nyeri, kaku, bengkak bahkan kerusakan sendi, tulang rawan dan tulang, dan kelainan pada tendon sehingga berdampak negatif terhadap kualitas hidup [8-9].

Pengobatan yang direkomendasikan dalam penanganan AR antara lain obat antiinflamasi golongan nonsteroid (NSAID), kortikosteroid, dan DMARDs (*Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs*). Obat-obat tersebut mampu meringankan rasa sakit dan memperlambat perkembangan AR tapi tidak mampu memperbaiki jaringan yang rusak akibat AR, dan belum ada obat yang diketahui dapat menyembuhkan penyakit AR sepenuhnya [10]. Pemberian obat-obat tersebut dibatasi karena dapat menimbulkan efek samping yang berbahaya, yaitu dapat menyebabkan pendarahan pada gastrointestinal, komplikasi kardiovaskular, gangguan fungsi ginjal, mual dan dispensia [11-13].

Hal tersebut mengakibatkan banyak masyarakat beralih ke pengobatan alternatif dengan efek samping yang lebih ringan dan diperkirakan 60-90% pasien AR menggunakan produk herbal [14]. Obat herbal dapat dijadikan alternatif untuk meringankan gejala yang dialami penderita AR. Diantara banyaknya tumbuhan yang digunakan sebagai obat herbal, secang (*Caesalpinia sappan L*) merupakan salah satu

tumbuhan herbal yang memiliki variasi efek farmakologis sehingga dapat dimanfaatkan dalam pengobatan berbagai penyakit, salah satunya terkait dengan peradangan. Berdasarkan permasalahan tersebut, maka dilakukan penelusuran pustaka terkait secang untuk mengevaluasi potensi secang dalam terapi AR.

SECANG

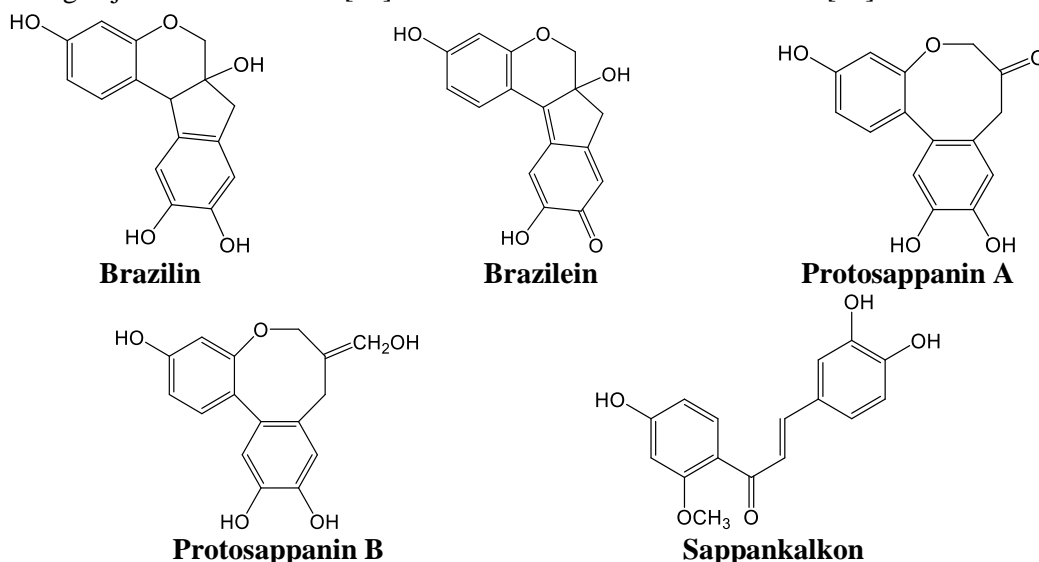
Secang merupakan salah satu tanaman yang termasuk dalam keluarga *Caesalpiniaceae*. Secang merupakan tanaman obat yang digunakan di berbagai negara terutama di Asia Tenggara. Di Indonesia, secang secara tradisional dikonsumsi sebagai minuman herbal atau disebut wedang secang untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh [15]. Bagian dari tumbuhan secang yang banyak digunakan sebagai obat herbal adalah kayu batang, dimana mengandung senyawa aktif dan dimanfaatkan dalam pengobatan berbagai penyakit, seperti diare, batuk berdarah, pembengkakan pada bagian tubuh tertentu dan penyakit lainnya. Secara empirik kayu secang juga telah terbukti memiliki aktivitas anti-osteoporosis dan juga bertindak sebagai antiinflamasi pada kondrosit osteoartritik dan makrofag sinovial penyebab penyakit AR [16-17].

KANDUNGAN FITOKIMIA SECANG

Tanaman secang dilaporkan banyak mengandung senyawa fenolik [18-19], yang dibagi menjadi empat sub-tipe struktural, yaitu protosappanin, homoisoflavonoid, kalkon, brazilin [20]. Turunan protosappanin yang diisolasi dari kayu secang diantaranya protosappanin A [21], protosappanin B [22], dengan turunan isoprotosappanin B, 10-O-metilprotosappanin B dan 10-O-metilisoprotosappanin B, serta protosappanin E, dengan turunan protosappanin E1 dan protosappanin E2 [23]. Adapun senyawa homoisoflavonoid yang berhasil diisolasi diantaranya 4-O-methylsappanol [22], dan 4-O-methylepisappanol, 3'-O-methylsappanol dan 3'-O-methylepisappanol [23]. Senyawa brazilin

[20], 3'-*O*-methylbrazilin, sappanchalcone, 3-deoxysappanchalcone, sappanone B, (+)-(8*S*, 8'*s*)-bisdihydrosiringenin, (+)-lyoniresinol, dan 3-deoxysappanone B juga terisolasi dari kayu secang [23]. Triterpenoid dan steroid (seperti campsterol, stigmasterol, dan β -sitosterol) [20], asam amino, karbohidrat, dan asam palmitat terisolasi dengan jumlah relatif kecil [24].

Konstituen fitokimia utama dalam kayu secang adalah brazilin yang dilaporkan memiliki berbagai aktivitas farmakologis, antara lain anti-inflamasi [25-26], anti-arthritis [4], Vasorelaxant [27], antikanker [28]. Selain itu, senyawa sappanone [29], caesalpiniaphenol E dan F [4], dan sappankalkon juga dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi [30].



Gambar 1. Struktur kimia dari beberapa senyawa fitokimia secang.

PATOFISIOLOGI AR

AR tidak hanya ditandai dengan adanya peradangan lokal yang merusak sendi tetapi juga peradangan sistemik. Penyebab utama penyakit ini masih belum diketahui secara pasti. Patogenesis AR terjadi akibat proses autoimun, melalui reaksi imun kompleks dan reaksi imunitas seluler. Pencetus awal proses autoimun dalam AR masih belum jelas, diperkirakan akibat infeksi virus dan bakteri yang disebut sebagai antigen. Akibat adanya antigen, maka sel T akan terinduksi. Sel T yang teraktivasi menghasilkan sitokin yang mampu mengaktifasi limfosit B dan membentuk faktor reumatoid, yaitu suatu antibodi terhadap antibodi abnormal, sehingga terbentuk imun kompleks atau autoimun [31].

Proses autoimun dalam patogenesis AR masih belum tuntas diketahui dan masih berkembang. Diketahui terjadi keterkaitan beberapa faktor pemicu dalam AR, antara lain faktor genetik, infeksi, autoantibodi, imunitas

selular, humoral, sitokin, dan berbagai mediator peradangan lainnya. Keterkaitan faktor-faktor tersebut menyebabkan peradangan pada sinovial dan kerusakan sendi disekitarnya bahkan organ lainnya [32].

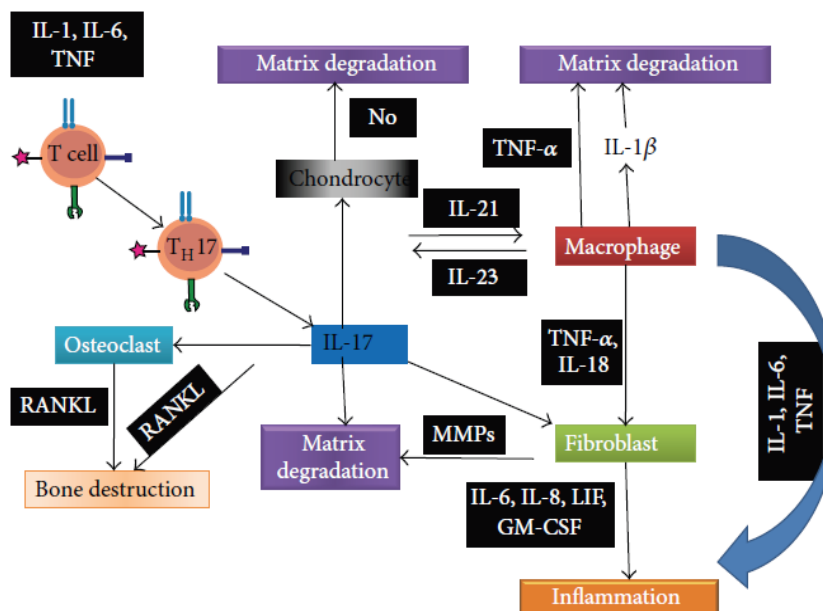
Sitokin merupakan protein mediator lokal yang dapat menyebabkan pertumbuhan, diferensiasi dan aktivasi sel dalam proses peradangan. Sitokin proinflamasi diantaranya interleukin (IL)-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-23, reseptor sel T (TCR), *tumor necrosis factor* (TNF), dan *transforming growth factor* (TGF). Berbagai sitokin terutama yang dihasilkan oleh monosit atau makrofag misalnya TNF- α dan IL-1 dapat menyebabkan stimulasi dari sel mesenzim seperti sel fibroblas sinovial, osteoklas, kondrosit serta merangsang pengeluaran enzim penghancur jaringan, yaitu enzim *matrix metalloproteinase* (MMPs) [32].

Peranan penting sel T dan sitokin pro-inflamasi terhadap patofisiologi didukung dengan

penemuan bahwa hasil diferensiasi dari sel T merangsang pembentukan sel T_H17 yang menghasilkan sitokin IL-17, yaitu sitokin yang merangsang peradangan pada membran sinovial atau disebut sinovitis. Sinovial merupakan jaringan yang melapisi dan melindungi sendi [33]. Sitokin IL-17 juga mampu mengaktifkan makrofag yang merangsang pembentukan sitokin IL-21 dan IL-23. Perluasan infiltrasi makrofag ke dalam sinovial akan mengsekresi IL-1, IL-6, TNF, dan MMPs sehingga dapat meningkatkan keparahan dan perkembangan AR [34]. Selain itu, aktivasi IL-17 berpengaruh terhadap aktivasi osteoklas yang mampu menginduksi enzim NOS (*Nitric oxide synthase*), yang berperan dalam distruksi tulang. Osteoklas berkontribusi dalam demineralisasi lokal pada tulang sehingga dapat meningkatkan pengeroposan tulang. Jumlah

osteoklas yang terakumulasi pada tulang sangat berpengaruh pada erosi tulang [35-36].

Inflamasi dalam penyakit AR juga dipengaruhi oleh aktivasi fibroblas yang dipicu oleh IL-17 serta sekresi TNF- α dan IL-18 dari makrofag. Aktivasi fibroblas meningkatkan peradangan dengan melepaskan sitokin pro-inflamasi, antara lain IL-6, IL-8, LIF, dan GM-CSF (faktor stimulasi koloni makrofag-granulosit) yang memproduksi prostaglandin E2 (PGE2). Sitokin proinflamasi tersebut berkontribusi pada beberapa patologi AR, seperti nyeri, peradangan, dan penghancuran tulang. Selain itu, sitokin IL-1, IL-6, dan TNF- α yang dilepaskan dari makrofag secara langsung dapat berpartisipasi dan berperan penting dalam proses peradangan [37]. Mekanisme patogenesis AR secara ringkas dapat ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Mekanisme Patogenesis AR [19].

Penemuan terbaru menunjukkan bahwa *receptor activator of nuclear factor κ B-ligand* (RANKL) juga melatar belakangi etiologi perkembangan AR [38]. RANKL termasuk anggota TNF yang dihasilkan dari aktivasi sel T dan berada dalam sel fibroblas sinovial. Sitokin ini menstimulasi fibroblas sinovial dan kondrosit terhadap tulang rawan artikular sekitarnya untuk mengsekresi enzim-enzim yang dapat

mendegradasi peptidoglikan dan kartilago, sehingga menyebabkan kerusakan tulang [38].

Mediator inflamasi lainnya dalam peradangan AR adalah protein NF- κ B, yaitu keluarga dari faktor transkripsi yang diaktifkan oleh *lipo poly saccharide* (LPS) dan diekspresikan di berbagai bagian tubuh yang memainkan peran penting dalam sebagian besar respon imun [39]. Kelompok NF- κ B dari

aktivator transkripsional mengatur ekspresi berbagai sitokin, termasuk sitokin IL-1, TNF- α , dan IL-6, iNOS dan ekspresi enzim siklooksigenase-2 (COX-2), yang terlibat dalam proses patofisiologi AR [39-40]. Enzim COX, yaitu enzim pembatas laju untuk biosintesis dan ekspresi berlebih dari PGE2 pada jaringan artikular adalah ciri khas dari penyakit artritis [40]. Sedangkan NOS adalah enzim yang berperan penting sintesis radikal NO dalam regulasi peradangan. NO merupakan gas beracun yang berhubungan dengan berbagai penyakit seperti aterosklerosis, peradangan dan karsinogenesis. NO dapat dibentuk secara abnormal oleh aktivasi LPS dalam sel makrofag [41].

Patofisiologi AR juga melibatkan sel B yang berperan melalui pembentukan antibodi dengan mengikat antigen dan menghancurkannya. Kerusakan sendi diawali dengan reaksi inflamasi dan pemebeentukan pembuluh darah baru pada membran sinovial yang menyebabkan terbentuknya pannus. Pannus merupakan jaringan granulasi yang terdiri dari sel fibroblas yang berpoliferasi, mikrovaskular dan berbagai jenis sel radang. Adanya pannus dapat menyebabkan destruksi tulang melalui enzim yang dihasilkan oleh sinovitas dan kondrosit yang menyerang kartilago [33]. Kerusakan mikrovaskular selama proses peradangan akan membentuk edema pada jaringan di bawah sinovial yang disebabkan terjadi penyumbatan pembuluh darah oleh sel radang dan thrombus. Pada AR kronis terjadi kerusakan menyeluruh dari tulang rawan, ligamen, tendon dan tulang. Kerusakan ini akibat dua efek yaitu kehancuran oleh cairan sendi yang mengandung zat penghancur dan akibat jaringan granulasi yang dipercepat karena adanya pannus [32].

POTENSI SECANG PADA AR

Secang telah lama dipercaya sebagai obat herbal oleh masyarakat. Kayu secang digunakan untuk mengobati berbagai penyakit yang disebabkan oleh autoimun dan peradangan [31]. Secang telah terbukti memiliki bioaktivitas

antioksidan yang diperlukan oleh tubuh untuk melindungi sel-sel dari kerusakan akibat stres oksidatif. Stress oksidatif merupakan keadaan yang mengakibatkan terjadinya penumpukan radikal bebas dalam suatu jaringan [42-43]. Pada manusia, radikal bebas tidak secara langsung memicu penyakit kronis, tetapi menjadi promotor timbulnya penyakit [44]. Radikal bebas berperan dalam patogenesis berbagai penyakit berbahaya termasuk kanker, AR, sirosis, aterosklerosis dan penyakit degeneratif sendi [45-46]. Patofisiologi dari penyakit AR masih belum diketahui secara pasti dan diperkirakan ROS (*Reactive Oxygen Species*) memiliki peran penting dalam penyakit AR [5].

ROS adalah senyawa pengoksidasi turunan oksigen yang bersifat sangat reaktif yang dikelompokkan menjadi radikal bebas dan non radikal. Kelompok radikal bebas antara lain superoksida ($O_2^{\cdot -}$), radikal hidroksil (OH^{\cdot}), dan radikal peroksil (RO_2^{\cdot}) dan kelompok nonradikal misalnya hidrogen peroksida (H_2O_2), dan peroksida organik ($ROOH$). Oksida nitrat (NO^{\cdot}), nitrogen dioksida (NO_2^{\cdot}), dan peroksinitrit ($OONO^{\cdot}$) mewakili dari spesies nitrogen reaktif (RNS) [6].

Radikal bebas dapat mempengaruhi sistem molekuler dan memperburuk fungsi sendi dengan berbagai keadaan. Pertama, radikal bebas dapat menurunkan viskositas cairan sinovial sendi melalui dipolimerasi atau konfigurasi molekuler asam hialuronik (HA) [47]. Kedua, radikal bebas mampu mengurangi pelumasan permukaan artikular sendi karena kerusakan permukaan lapisan fosfolipid aktif (SAPL), yang bertindak sebagai pelumas dan pelindung permukaan sendi. Ketiga, radikal bebas berperan dalam pemecahan proteoglikan kolagen dan mampu mengaktifasi enzim-enzim pendegradasi tulang rawan, misalnya MMPs [48]. Keempat, adanya radikal bebas menyebabkan peningkatan friksi atau gesekan dalam sendi yang akan memicu reaksi peradangan akibat peningkatan permeabilitas pembuluh darah, infiltrasi netrofil dan makrofag ke dalam sendi. Peningkatan netrofil atau makrofag dalam peradangan sinovial akan

berakibat pada pembentukan radikal bebas lanjutan yang dapat menyebabkan radang sendi yang lebih serius [48].

Radikal bebas dalam tubuh dapat dikontrol oleh antioksidan endogen melalui mediasi reaksi radikal bebas oleh enzim antioksidan, misalnya superoksida dismutase (SOD), katalase (CAT), glutathione peroksidase (GPX). Enzim antioksidan berfungsi untuk mengubah radikal bebas yang sangat reaktif menjadi spesies molekul yang kurang reaktif [49-50], tetapi ketidakseimbangan antara radikal bebas antioksidan endogen memaksa tubuh untuk memperoleh antioksidan eksogen dari makanan atau suplemen. Secang merupakan salah satu tumbuhan yang mengandung berbagai senyawa metabolit sekunder sebagai antioksidan [51]. Ekstrak kayu secang mengandung senyawa fenolik yang berperan sebagai antioksidan dalam meredam dan menghambat pembentukan radikal bebas seperti superoksida ($O_2^{\cdot-}$), hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksil (OH^{\cdot}), radikal alkoksil, dan singlet oksigen dengan mendonorkan satu molekul hidrogen dari gugus-gugus aktifnya seperti gugus $-OH$ dan ikatan rangkap dua $>C=C<$ sehingga radikal bebas menjadi lebih stabil [52].

Penelitian Sasaki *et al.*, [53] menunjukkan bahwa senyawa brazilin yang diisolasi dari secang menunjukkan aktivitas antioksidan terhadap pemerangkapan radikal DPPH (1,1-Difenil-2-Pikrihidrazin) dengan $IC_{50} = 57,2 \mu M$, lebih tinggi dibandingkan aktivitas antioksidan dari vitamin E dan isolat senyawa lainnya dari secang seperti brazilein, sappankalkon, protosappanin B dan C. Brazilin juga menunjukkan aktivitas antioksidan terhadap peredaman radikal ABTS (Asam 2,2'-Azinobis(3-etilbenzatiazolin)-6-sulfonat) dengan nilai IC_{50} sebesar $28,8 \mu g$ [54].

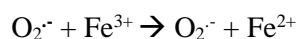
Penelitian Hwang *et al.* [55] terkait pengujian antioksidan ekstrak kayu secang dengan metode DPPH menunjukkan nilai IC_{50} sebesar $20 \mu g/mL$, dimana pada konsentrasi tersebut ekstrak mengandung senyawa brazilin sebesar $1,74 - 4,4 \mu g/mL$. Dibandingkan dengan

asam askorbat yang digunakan sebagai kontrol positif, ekstrak kayu secang menunjukkan aktivitas peredaman radikal bebas yang hampir sama. Ekstrak secang dengan komponen aktif brazilin mampu meredam pembentukan radikal H_2O_2 dan meningkatkan ekspresi enzim antioksidan terutama enzim GPX. Kekuatan reduksi yang kuat dari senyawa brazilin dikarenakan adanya substitusi *orto* dari kelompok difenol. Aktivitas kimia fenol dalam hal sifat reduksi mereka sebagai agen sumbangan hidrogen atau elektron memprediksi potensi mereka untuk tindakan sebagai antioksidan. Reduktor juga dilaporkan bereaksi dengan prekursor peroksida tertentu, sehingga mencegah pembentukan peroksida [24].

Penelitian terkait aktivitas antioksidan dari secang juga dilakukan oleh HU *et al.* [56] yang menunjukkan bahwa ekstrak secang dan senyawa yang diisolasi dari secang, seperti protosappanin A, protosappanin B, brazilin dan brazilein menunjukkan aktivitas antioksidan secara in-vitro dengan kemampuan setiap senyawa berbeda untuk indikator pengujian antioksidan yang berbeda. Pada pengujian antioksidan dengan metode penghambatan pembentukan *malondialdehyde* (MDA) menunjukkan bahwa aktivitas ekstrak secang dan senyawa yang diisolasi dari secang terhadap penghambatan MDA berturut-turut sebagai berikut : ekstrak kayu secang > protosappanin B > protosappanin A > brazilein. Semua sampel yang diuji diketahui memiliki efek penghambatan MDA yang terkait dengan dosis dengan nilai inhibisi tertinggi pada ekstrak secang sebesar 36,1 % pada konsentrasi $0.006 mg/mL$, tetapi pada dosis tertentu brazilein tidak menunjukkan aktivitas penghambatan MDA karena kemampuan antioksidannya yang lemah dibandingkan senyawa yang lain [56]. MDA merupakan metabolit hasil peroksidasi lemak oleh radikal bebas yang beraksi dengan komponen asam lemak sehingga terjadi reaksi berantai yang memutus rantai asam lemak menjadi senyawa toksik yang menyebabkan kerusakan membrane sel [57]. MDA menjadi salah satu indikator yang paling sering digunakan dalam menggambarkan

derajat stress oksidatif akibat dari peroksidasi lemak [58].

Pengujian aktivitas antioksidan dari senyawa yang diisolasi dari secang terhadap peredaman radikal H_2O_2 menunjukkan kemampuan sampel dalam meredam radikal H_2O_2 berturut-turut : protosappanin A > protosappanin B > ekstrak secang > brazilein. Kemampuan sampel dalam meredam radikal H_2O_2 juga dipengaruhi oleh konsentrasi sampel, terutama pada protosappanin A dan protosappanin B [56]. Pada sel normal, H_2O_2 akan diubah menjadi H_2O dan O_2 oleh enzim katalase. Akan tetapi gangguan enzimatis menyebabkan penurunan proses katalisis H_2O_2 dalam pembentukan H_2O dan O_2 , sehingga dapat meningkatkan ketersediaan substrat H_2O_2 untuk pembentukan radikal hidroksil (OH^\cdot) melalui reaksi fenton [59]. Radikal OH^\cdot merupakan radikal yang terbentuk dalam jaringan atau sel yang mengalami kerusakan sehingga mengalami denaturasi hemoglobin yang membentuk ion-ion besi (Fe^{2+} dan Fe^{3+}) yang merangsang reaksi katalitik untuk membentuk radikal OH^\cdot . Adapun persamaan dalam reaksi fenton sebagai berikut [59]



Pembentukan radikal HO^\cdot melalui reaksi fenton didukung oleh penelitian yang melaporkan bahwa cairan sinovium pasien AR mengandung mikromolar besi bebas sehingga kemungkinan pembentukan radikal OH^\cdot semakin tinggi. Hal tersebut disebabkan karena kapasitas protein pengikat besi, yaitu laktoferin, transferin dan feritin tidak cukup mengikat sejumlah ion besi yang tidak terikat protein dalam cairan sinovial [59].

Hasil pengujian antioksidan terhadap peredaman radikal OH^\cdot secara in-vitro oleh ekstrak secang, protosappanin A, protosappanin B, and brazilein menunjukkan bahwa brazilein memiliki efek yang lebih besar terhadap peredaman radikal OH^\cdot dibandingkan dengan sampel yang lainnya dengan persen inhibisi sebesar 65,97 % [56]. Radikal OH^\cdot memiliki

reaktivitas yang kuat terhadap membrane lipid memulai reaksi berantai autoksidasi lipid yang selanjutnya dapat menghasilkan produksi radikal yang berpusat pada karbon (R), alkoksil (RO), dan peroksil (ROO). Peroksidasi lipid ini dapat menyebabkan gangguan fungsi seluler dalam tubuh [60]. Selain itu, radikal OH^\cdot juga dapat mendegradasi kolagen dan proteoglikan menjadi massa molekul yang lebih rendah sehingga bertindak sebagai antigen yang menginduksi sitokin proinflamasi dalam sinovial dan kondrosit [61].

Sitokin proinflamasi seperti IL-1 dan $\text{TNF}\alpha$ memiliki kemampuan dalam meningkatkan pelepasan radikal anion superoksida ($\text{O}_2^{\cdot-}$) dalam sinovial dan kondrosit sehingga dapat merusak DNA sel [62]. Radikal anion superoksida ($\text{O}_2^{\cdot-}$) juga dapat menghambat sintesis asam hialuronik maupun aktivasi proteinase yang mendegradasi matriks ekstraseluler kartilago sendi [63]. Pengujian aktivitas antioksidan terhadap peredaman anion superoksida ($\text{O}_2^{\cdot-}$) menunjukkan bahwa ekstrak secang, protosappanin A, protosappanin B, dan brazilein tidak menunjukkan perbedaan efek peredaman anion superoksida ($\text{O}_2^{\cdot-}$) yang signifikan dibandingkan dengan kontrol negatif [56].

Beberapa penelitian terkait antioksidan dari tumbuhan secang menunjukkan bahwa stres oksidatif dan inflamasi mempunyai peran dalam patogenesis berbagai penyakit termasuk radang sendi. Keduanya saling mempengaruhi dan dapat meningkatkan kejadian satu sama lain. Ketidakseimbangan produksi radikal bebas dan pertahanan oksidan mengakibatkan stres oksidatif yang akan memicu inflamasi dan sebaliknya inflamasi akan menghasilkan radikal bebas. Inflamasi merupakan mekanisme yang sensitif redoks, stres oksidatif dapat mengaktifkan faktor transkripsi seperti $\text{NF-}\kappa\text{B}$, yang meregulasi ekspresi gen mediator inflamasi [64].

Inflamasi atau radang merupakan proses respon tubuh terhadap rangsangan merugikan yang ditimbulkan oleh berbagai agen berbahaya seperti infeksi, autoimun, trauma fisik dan mediator-mediator kimia yang juga berperan

sebagai pemberi respon terjadinya inflamasi. Adapun enzim yang terlibat sebagai mediator inflamasi misalnya, enzim COX dan enzim NOS [66]. Enzim COX merupakan enzim pertama dalam jalur sintesis prostaglandin untuk menghasilkan prostaglandin G/H. Enzim COX mengkonversi asam arakidonat menjadi intermediate PGG₂ dan PGH₂, produksi dari tromboksan A₂ (TXA₂) dan variasi prostaglandin lain. Enzim COX memiliki dua bentuk, yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 merupakan isoform konstitutif yang dasar dan banyak ditemukan pada sel normal dan jaringan. Sementara COX-2 diproduksi dari induksi sitokin dan mediator-mediator kimia yang menyertai inflamasi. COX-2 juga diekspresikan secara konstitutif pada beberapa area tertentu pada ginjal dan otak dan diinduksi pada sel endotel melalui *laminar shear forces*. Ekspresi enzim COX-1 lebih mendominasi dengan menjadi isoform konstitutif pada sel epitel lambung dan menjadi sumber utama dari pembentukan sitoproteksi prostaglandin yang berperan dalam patogenesis nyeri dan demam pada inflamasi [66].

NOS merupakan enzim yang menginduksi terbentuknya radikal NO. Jumlah enzim NOS yang terproduksi akan lebih banyak apabila jumlah neutrofil dan makrofag meningkat sehingga produksi radikal NO juga meningkat [67]. NO adalah salah satu mediator inflamasi yang menyebabkan peradangan pada beberapa organ. Radikal bebas ini telah terlibat dalam proses patologis dan fisiologis peradangan akut atau kronis. NO memiliki peran dalam mekanisme pertahanan inang dengan merusak DNA patogen dan sebagai molekul pengatur untuk aktivitas homeostatis [68]. Namun, produksi berlebihan dari radikal bebas ini bersifat patogen terhadap jaringan itu sendiri, karena NO dapat berikatan dengan radikal superoksida lainnya dan bertindak sebagai radikal reaktif yang secara langsung merusak fungsi sel normal [69]. NO juga dapat dibentuk secara abnormal oleh aktivasi LPS dalam beberapa jenis sel seperti makrofag [70]. Selain itu, LPS juga mengaktifkan NF- κ B yang mampu menginduksi ekspresi iNOS

dan sintesis banyak sitokin proinflamasi lainnya seperti TNF- α , IL-6, IL-1 β dan IL-8 [29].

Sitokin dan mediator-mediator inflamasi harus segera dihentikan untuk mencegah kerusakan pada jaringan sehingga menyebabkan peradangan kronis. Sebagian besar peneliti mengungkapkan bahwa aktivitas antiinflamasi senyawa brazilin yang diisolasi dari secang mampu menghambat produksi NO dengan peredaman enzim iNOS [20]. Penelitian Joeng *et al.*, [40] menunjukkan ekstrak etanol secang memiliki aktivitas antiinflamasi dalam menghambat produksi NO yang diinduksi LPS tergantung pada dosis dengan IC₅₀ sebesar 10,9 μ g / mL. Akumulasi NO dalam makrofag yang diaktifkan LPS berhubungan dengan ekspresi iNOS. Ekstrak etanol secang mampu melemahkan mRNA iNOS dan ekspresi protein dengan menghambat aktivasi NF- κ B dalam sel RAW 264,7. Ekstrak etanol secang juga berpengaruh terhadap sitokin dan kemokin proinflamasi yang diinduksi LPS. Dalam keadaan awal peradangan, kemokin memicu masuknya sel kekebalan ke tempat peradangan sehingga menyebabkan gangguan keseimbangan antara sitokin proinflamasi, seperti IL-6 dan MCP-1. Ekstrak etanol secang mampu mengurangi produksi IL-6 dan MCP-1 yang diinduksi LPS bergantung pada dosis dengan nilai IC₅₀ masing-masing 15,9 μ g / mL dan 5,47 μ g / mL [40].

Penelitian Wu *et al.*, [16] juga melaporkan bahwa ekstrak etanol secang memiliki aktivitas antiinflamasi pada makrofag dan kondrosit osteoarthritis. Di dalam sel-sel tersebut, ekstrak secang secara substansial dapat menekan ekspresi mediator inflamasi IL-1 β dan TNF- α pada tingkat mRNA. Selain itu, aktivitas antiinflamasi ekstrak secang juga melibatkan penghambatan produksi NO karena penurunan regulasi iNOS serta penghambatan aktivasi promotor COX-2 dengan mengganggu jalur pensinyalan klasik NF- κ B [16]. Mekanisme yang mendasari aksi antiinflamasi ekstrak secang pada kondrosit yaitu penurunan peran NF- κ B dalam aktivasi promotor COX-2. Sub unit NF- κ B yang teraktivasi ditranslokasikan ke nukleus yang

menjadi tempat untuk mengikat dan menargetkan sekuens DNA dan mengatur ekspresi sejumlah gen, termasuk COX-2 dan iNOS. Promotor COX-2 mengandung setidaknya empat situs pengikatan NF- κ B yang diduga dapat memodulasi ekspresi COX-2 dalam jenis sel yang berbeda, termasuk sel epitel, sinovitis reumatoid dan kondrosit artikular [71-73].

Aktivitas antiinflamasi juga ditunjukkan pada senyawa hasil isolasi dari secang. Penelitian Tewtrakul *et al.*, [74] melaporkan bahwa senyawa brazilin memiliki aktivitas penghambatan terhadap produksi mediator inflamasi, seperti NO, PGE2 dan TNF- α dan faktor transkripsi yang diproduksi di sel RAW 264.7. Diantara senyawa yang diuji, brazilin merupakan senyawa yang paling efektif terhadap penghambatan produksi NO yang diinduksi LPS dalam sel RAW 264,7 dengan nilai IC_{50} 10,3 μ M, diikuti oleh sappankalkon dengan nilai IC_{50} 31,0 μ M. Aktivitas penghambatan NO oleh brazilin lebih tinggi dari pada kontrol positif indometasin (obat anti-inflamasi) dengan nilai IC_{50} sebesar 46,5 μ M, L-NA (inhibitor NOS, IC_{50} = 61,8 μ M) dan sebanding dengan CAPE (inhibitor NF- κ B, IC_{50} = 5.6 μ M) [71]. Brazilin juga diuji pada produksi sitokin termasuk PGE2 dan TNF- α yang menunjukkan bahwa brazilin memiliki aktivitas antiinflamasi yang cukup besar terhadap PGE2 dan TNF- α dengan nilai IC_{50} masing-masing 12,6 dan 87,2 μ M. Mekanisme antiinflamasi brazilin ditunjukkan dengan regulasi penurunan ekspresi mRNA dari gen iNOS dan COX-2, terutama pada konsentrasi 10, 30 dan 100 μ M. Penurunan ekspresi TNF- α pada konsentrasi 30 dan 100 μ M [74].

Penelitian Mueller *et al.*, [75] melaporkan efek antiinflamasi dari beberapa senyawa yang diisolasi dari secang, antara lain episappanol, protosappanin C, brazilin, (iso)-protosappanin B dan sappanol. Pengujian aktivitas antiinflamasi dilakukan secara in-vitro terhadap makrofag yang distimulasi LPS dan kondrosit yang distimulasi IL-1 β . Kedua pengujian tersebut menunjukkan efek yang berbeda pada masing-masing senyawa. Aktivitas antiinflamasi pada makrofag yang

distimulasi LPS menunjukkan kelima senyawa yang diisolasi dari secang, secara signifikan menghambat sekresi sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF- α . Brazilin memberikan efek tertinggi terhadap penghambatan sekresi IL-6 dan TNF- α secara signifikan dengan nilai IC_{50} adalah 18 μ M untuk IL-6 dan 29 μ M untuk TNF- α . Selain brazilin, protosappanin C dan (iso)-protosappanin B merupakan senyawa yang paling efektif sebagai antiinflamasi dengan nilai IC_{50} sebesar 123 μ M dan 128 μ M terhadap penghambatan sekresi IL-6. Sedangkan pada pengujian aktifitas antiinflamasi terhadap kondrosit terstimulasi IL-1 β menunjukkan kelima senyawa yang diisolasi dari secang mengurangi ekskresi mRNA, sekresi sitokin IL-6 dan TNF- α secara signifikan dalam kondrosit. Kelima senyawa yang diisolasi dari secang secara signifikan mampu menghambat sekresi IL-6 dan dalam kondrosit. Brazilin paling efektif dalam menghambat sekresi IL-6 dengan IC_{50} sebesar 5 μ M. Brazilin juga menunjukkan efek terbaik terkait penghambatan sekresi TNF- α dengan nilai IC_{50} sebesar 5 μ M. Pada pengujian ini sappanol memiliki kemampuan penghambatan sekresi TNF- α terendah dibandingkan senyawa lainnya dengan nilai IC_{50} > 33 μ M [75].

Beberapa penelitian terkait efek antiinflamasi dari secang banyak dilakukan secara in-vitro terhadap kelompok sel imun, seperti sel Raw 264,7, kondrosit dan makrofag. Sel tersebut mampu memproduksi sitokin proinflamasi, kemokin, dan mediator inflamasi lainnya yang menghasilkan lingkungan inflamasi yang mendorong regulasi peningkatan degradasi tulang rawan oleh MMPs dan *disintegrin, and metalloproteinase with thrombospondin motifs* (ADAMTs). MMPs berperan dalam degradasi kolagen tipe-II dan ADAMTs berperan dalam proses katabolik kartilago pada AR [76].

Penelitian terkait penyakit AR juga dilakukan secara in-vivo melalui pengujian antiarthritis dengan tikus model CIA (*Collagen-induced arthritis*). Pengujian ini telah banyak digunakan sebagai model hewan dalam penelitian AR karena secara klinis, histologis dan

imunologis menunjukkan kondisi serupa dengan AR pada manusia dibandingkan dengan model artritis eksperimental lainnya [77-78]. Penelitian tikus model CIA bertujuan untuk menyelidiki efek antiarthritis dan mekanisme molekuler yang terjadi dari pembengkakan kaki dan indeks artritis. Kedua parameter tersebut digunakan sebagai indikator nyata artritis dan parameter makroskopis untuk mengevaluasi tingkat perkembangan inflamasi kronik pada tikus model CIA selama pengobatan dengan secang [79]. Pada tikus model CIA setelah diinduksi pada salah satu kaki tikus, akan mengalami pembengkakan sebagai tanda pertama dari perkembangan artritis yang terlihat antara hari ke-18 sampai 25 setelah induksi. Pembengkakan terjadi akibat sekresi sitokin proinflamasi ke dalam serum, termasuk meningkatnya sitokin IL-1 dan TNF- α yang menyebabkan kerusakan tulang rawan artikular dan tulang [30]. Pada pengujian ini juga mempelajari lebih lanjut terkait mekanisme molekuler dari efek terapi dengan secang pada tikus model CIA yang dilihat dari kadar sitokin proinflamasi IL-1 β , IL-6, dan TNF- α serta PGE2 dalam darah, ekspresi COX-2 dan faktor transkripsi NF- κ B terdeteksi dalam tulang rawan tikus. Sitokin proinflamasi tersebut berkontribusi pada beberapa fitur patologis AR, seperti nyeri, peradangan, dan kerusakan tulang [80].

Penelitian Wang *et al.*, [79] menyatakan bahwa pemberian ekstrak etanol kayu secang secara efektif dapat menghambat perkembangan penyakit artritis pada tikus model CIA, melindungi sendi terhadap kerusakan tulang rawan dan erosi tulang dan mengurangi infiltrasi seluler dan hiperplasia sinovial pada sendi. Ekstrak kayu secang dapat melemahkan gejala artritis pada tikus model CIA yang ditunjukkan dengan penurunan pembengkakan kaki dan indeks artritis dibandingkan dengan control positif pada dosis 2,4 dan 3,6 g/kg. Ekstrak kayu secang menurunkan kadar sitokin proinflamasi iL-1 β , IL-6, TNF- α dan PGE2 dalam serum. Sitokin tersebut memiliki peran sentral dalam peradangan kronis dan kerusakan jaringan selama

perkembangan AR. Ekstrak kayu secang juga dilaporkan dapat menurunkan pengeluaran berlebih COX-2 dan faktor transkripsi NF- κ B pada tulang rawan tikus model CIA yang diinduksi kolagen tipe II. Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol secang mampu melemahkan aktivitas CIA dengan mengurangi kadar IL-1 IL-6, TNF- dan PGE2 dalam serum dan menekan ekspresi COX-2 dan NF- κ B pada tulang rawan kaki tikus [79].

Jung *et al.*, [4] menyatakan bahwa antiinflamasi dari senyawa murni brazilin yang disolasi dari secang (10 mg/kg BB) diketahui mampu mengurangi skor indeks artritis dan tingkat edema kaki akibat inflamasi akut pada tikus model CIA. Penelitian ini menunjukkan bahwa brazilin menghambat perkembangan penyakit AR yang lebih tinggi pada tikus dibandingkan dengan obat anti-reumatik MTX MTX merupakan obat jenis DMARD yang digunakan untuk mengurangi peradangan dan kerusakan sendi pada pasien RA, akan tetapi konsumsi yang terus menerus dapat menyebabkan komplikasi sitotoksik dan genotoksik [4]. Tingkat serum mediator inflamasi menurun setelah pemberian brazilin dalam penelitian ini sesuai dengan beberapa laporan tentang pelemahan artritis pada tikus model CIA oleh ekstrak kayu secang [81]. Brazilin yang diisolasi dari ekstrak secang secara efektif mengurangi kadar serum TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, mempertahankan pola permukaan tulang, dan mengurangi pembengkakan kaki dan pengembangan berat lesi dalam model tikus CIA. Hasil ini menunjukkan bahwa brazilin yang berasal dari inti kayu secang mungkin berguna untuk mengobati AR dan gangguan peradangan lainnya [4].

Hasil studi literatur dari berbagai kemampuan farmakologis dari tumbuhan secang, diantaranya aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan antiarthritis menunjukkan bahwa tumbuhan secang berpotensi untuk dikembangkan sebagai makanan fungsional atau suplemen dalam terapi penyakit AR dengan mencegah, mengobati dan memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh AR. Mengingat tingginya keterkaitan patologi

yang berhubungan dengan stress oksidatif dan peradangan dalam penyakit AR. Hal tersebut didukung dengan tingkat toksisitas dari ekstrak etanol kayu secang yang diuji pada tikus putih menunjukkan LD₅₀ oral ekstrak etanol secang lebih besar dari 2000 mg/Kg BB. Pada akhir masa studi (7 hari), semua hewan selamat, tampak aktif dan sehat. Selama periode pengamatan di siang hari, hewan-hewan tidak menunjukkan tanda toksisitas yang signifikan, efek farmakologis yang merugikan, atau perilaku abnormal. Hasil ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol secang tidak menunjukkan toksisitas akut dan aman digunakan [74].

KESIMPULAN

Secang dengan berbagai komponen fitokimia dan kemampuan farmakologis berpotensi sebagai makanan fungsional atau suplemen dalam terapi penyakit AR dengan mencegah, mengobati dan memperbaiki kerusakan yang disebabkan oleh AR.. Bioaktivitas dari secang diantaranya antioksidan yang dapat menekan stress oksidatif sebagai promotor timbulnya berbagai penyakit termasuk inflamasi pada AR. Aktivitas antiinflamasi dan antiarthritis dari secang mampu menghambat regulasi sitokin proinflamasi penyebab peradangan dan degradasi tulang rawan pada AR. Diharapkan banyak penjelasan lebih lanjut terkait mekanisme molekuler di balik aksi fitokimia dalam secang untuk menghilangkan gejala AR seperti peradangan dan nyeri atau bahkan mampu menyembuhkan kerusakan yang disebabkan oleh AR.

DAFTAR PUSTAKA

- Firestein, G.S., 2003. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 423, 356–361.
- McInnes, I.B., Schee, G., 2007. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Immunol* 7, 429–442.
- Tobon, G.J., Youinou, P., Saraux, A., 2010. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun* 35, 10–14.
- Jung, E.-G., Han, K.-I., Hwang, S.G., Kwon, H.-J., Patnaik, B.B., Kim, Y.H., Han, M.-D., 2015. Brazilin isolated from *Caesalpinia sappan* L. inhibits rheumatoid arthritis activity in a type-II collagen induced arthritis mouse model. *BMC Complement. Altern. Med.* 15, 1–11.
- Kadhim, M.J., Kaizal, A.F., Imam, H.H., 2016. Medical Plants Used for Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Review. *Int. J. Pharm. Clin. Res.* 8, 1685–1694.
- Mirjalili, M.H., Moyano, E., Bonfill, M., Cusido, R.M., Palajon, J., 2009. Steroidal lactones from *Withenia somnifera*, an ancient plant for novel medicine. *Molecules* 14, 2373–2393.
- Hajja, G., Aziz, B., 2018. Medical Plants in The Prevention and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *MOJ Bioequivalence Bioavailab.* 5, 60–64.
- Emery, P., McInnes, I.B., van, V.R., Kraan, M.C., 2008. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Oxf.* 47, 392–398.
- Smolen, J.S., Redlich, K., Zwerina, D., Aletaha, G., Steiner, Schett, G., 2005. Pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 28, 239–248.
- Ravinkumar, C., 2014. Herbal Remedy for Rheumatoid Arthritis. *J. Pharm. Sci. Reseach* 6, 310–312.
- Chatterjee, G., Pal, S., 1948. Anti-inflammatory agents from Indian medicinal plants. *Indian Drugs* 21, 431–438.
- Wilmana, P., Freedy, Gan, S., 2007. *Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-inflamasi NonSteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya dalam Farmakologi dan Terapi*. Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Priyanto, 2009. *Farmakoterapi dan Terminologi Medis*. Leskonfi, Depok.
- Wang, M., Li, K., Nie, Y., Yingfang, W., Li, X., 2012. Antirheumatoid Arthritis Activities and Chemical Compositions of Phenolic Compounds-Rich Fraction from *Urtica atrichocaulis*, an Endemic Plant to China. *Hindawi Publ. Corp.* 2012, 1–10.

15. Vardhani, A.K., 2019. *Caesalpinia Sappan* L.: Review Article. *Proceeding Int. Conf. App. Sci. Health* 1, 300–305.
16. Wu, S.Q., Otero, M., Unger, F.M., Goldring, M.B., Phrutivorapongkul, A., Chiari, C., 2011. Anti-inflammatory activity of an ethanolic *Caesalpinia sappan* extract in human chondrocytes and macrophages. *J. Ethnopharmacol* 138, 364–372.
17. Subehan, S., Rifai, Y., Mufidah, 2013. The characterization of anti-osteoporotic activity of Sappan Lignum (*Caesalpinia sappan* L.) extracts. *Int. J. Phytomed.* 5, 7–13.
18. Namikhosi, M., Nakata, H., Saitoh, T., 1987. Homoisoflavonoids and related compounds V. A novel dibenzoxocin derivative from *Caesalpinia sappan* L. *Chem. Pharm. Bull.* 35, 3615–3619.
19. Fuke, C., Yamahara, J., Shimokawa, T., Kinjo, J.E., Tomimatsu, T., Nohara, T., 1985. Two aromatic compounds related to brazilin from *Caesalpinia sappan* L. *Phytochemistry* 24, 2403–2406.
20. Nirmal, N.P., Rajput, M.S., Prasad, R.G.S.V., Ahmad, M., 2015. Brazilin from *Caesalpinia sappan* Heartwood and Its Pharmacological Activities : A Review. *Asia Pasific J.Trop. Med.* 8, 421–430.
21. Wang, Z., Sun, J.B., Qu, W., Guan, F.Q., Li, L.Z., Liang, J.Y., 2014. Caesappin A and B Two Novel Protosappanins from *Caesalpinia sappan* L. *Fitoterapia* 92, 280–284.
22. Zeng, K.W., Liao, L.X., Zhao, M.B., Song, F.J., Yu, Q., Jiang, Y., 2015. Protosappanin B protects PC12 cells against oxygen-glucose deprivation-induced neuronal death by maintaining mitochondrial homeostasis via induction of ubiquitin-dependent p53 protein degradation. *Eur. J. Pharmacol.* 751, 13–23.
23. Fu, L.C., Huang, X.A., Lai, Z.Y., Hu, Y.J., Liu, H.J., Cai, X.L., 2008. A New 3-Benzylchroman Derivative from Sappan Lignum (*Caesalpinia sappan*). *Molecules* 13, 1923–1930.
24. Rina, O., Utami, C.W., Ansori, A., 2012. Efektivitas Ekstrak Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L) Sebagai Bahan Pengawet Daging. *J. Penelit. Pertan. Terap.* 12, 181–186.
25. Kim, K.J., Yoon, K.Y., Yoon, H.S., Oh, S., 2015. Brazilin Suppresses Inflammation Through Inactivation of IRAK 4-NF- κ B Pathway in LPS-Induced Raw264.7 Macrophage Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 27589–27598.
26. Gao, X.J., Wang, T.C., Zhang, Z.C., Cao, Y.G., Zhang, N.S., Guo, M.Y., 2015. Brazilin Plays an Anti-inflammatory Role With Regulating Toll-like Receptor 2 and TLR 2 Downstream Pathways in Staphylococcus Aureus-induced Mastitis in Mice. *Int. Immunopharmacol* 27, 30–137.
27. Yan, Y., Chen, Y., Lin, Y., Guo, J., Niu, Z., Wang, S., Fang, L., Du, G., 2015. Brazilin isolated from the heartwood of *Caesalpinia sappan* L induces endothelium-dependent and independent relaxation of rat aortic rings. *Acta Pharmacol. Sin.* 56, 1318–1326.
28. Tao, L.-Y., 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 β /b-Catenin/cyclin D1 pathway. *Chemico-Biological Int.* 206, 1–5.
29. Min, B.S., Cuong, T.D., Hung, T.M., Min, B.K., Shin, B.S., Woo, M.H., 2012. Compounds from The Heartwood of *Caesalpinia sappan* and Their Anti-inflammatory Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22, 7436–7439.
30. Ye, M., Xie, W.D., Lei, F., Meng, Z., Zhao, Y.N., Su, H., Du, L.J., 2006. Brazilein, an important immunosuppressive component from *Caesalpinia sappan* L. *Int. Immunopharmacol.* 6, 426–432.
31. Rosenberg, N.A., Mahajan, S., Ramachandran, S., Zhao, C., Pritchard, J.K., Feldman, M.W., 2005. Clines, Clusters, and the Effect of Study Design on the Inference of Human Population Structure. *Plos Genet.* 1, 660–671.
32. Putra, T.R., Suega, K., Artana, I.G.N.B., 2013. *Pedoman Diagnosis dan Terapi Ilmu Penyakit Dalam*. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Bali.
33. Choy, E., 2012. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatology* 51, 3–11.
34. van den Berg, W.B., Miossec, P., 2009. IL-17 as a Future Therapeutic Target for Rheumatoid Arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 5, 549–553.

35. Lipsky, P.E., 2006. *Rheumatoid Arthritis*. McGraw-Hill, USA.
36. Schett, G., Redlich, K., 2009. *Osteoclasts and Osteoblasts*. Mosby Elsevier, Philadelphia.
37. Nahain, A.A., Jahan, R., Mohammed, R., 2014. *Zingiber Officinale*: A Potential Plant Against Rheumatoid Arthritis. *Hindawi Publ.Corp.* 1, 1–8.
38. Tanaka, S., 2013. Regulation of bone destruction in rheumatoid arthritis through RANKL-RANK pathway. *World J. Orthop.* 4, 1–6.
39. Okamoto, H., Cujec, T.P., Yamanaka, H., Kamatani, N., 2008. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors. *FEBS J.* 275, 4463–4470.
40. Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Fahmi, H., 2003. Cyclooxygenase-2 and Prostaglandins in Articular Tissues. *Semin. Arthritis Rheum.* 33, 155–167.
41. Jeong, I.Y., Jin, C.H., Park, Y.D., Lee, H.J., Choi, D.S., Byun, M.W., 2008. Anti-inflammatory activity of an ethanol extract of *Caesalpinia sappan* L. in LPS-induced RAW 264.7 cells. *J. Food Sci. Nutri.* 138, 253–258.
42. Cai, H.X., Luo, J.M., Li, X.D., Cheng, Y., 2006. Free-radical Oxidation and Superoxide Dismutase Activit in Synovial Fluid of Patients with Temporomandibular Disorders. *J. Orofac. Pain* 20, 53–58.
43. Chismirina, S., Ibrahim, E.A., 2006. Aspek Molekular Penuaan: Pengaruh Stres Oksidatif Akibat Radiasi Ion terhadap Mitokondria, Telomer dan Sistem Kekebalan Tubuh. *IJD* 13, 84–89.
44. MacDonald-Wicks, L.K., Wood, L.G., Garg, M.L., 2006. Methodology for the determination of biological antioxidant capacity in vitro: A review. *J. Sci. Food Agric.* 86, 2046–2056.
45. Milam, S.B., Zardeneta, G., Schmitz, J.P., 1998. Oxidative stress and degenerative temporomandibular joint disease: A proposed hypothesis. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 56, 214–223.
46. Patel, M., Verma, R., Srivastav, P., 2014. Antioxidant Activity of Boerhavia diffusa Extract. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 6, 598–605.
47. Saari, H., Suomalainen, K., Lindy, O., Kontinen, Y.T., Sorsa, T., 1990. Activation of latent human neutrophil collagenase by reactive oxygen species and serine proteases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 171, 979–987.
48. Nitzan, D.W., 2001. The process of lubrication impairment and its involvement in temporomandibular joint disc displacement: a theoretical concept. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 59, 36–45.
49. Tomida, M., Ishimaru, J., Mizui, T., 2004. Mechanical Stress and Oxidative Stress as Aetiological Factors for Temporomandibular Joint Disorders. A theoretical Concept. *Hosp. Dent. Oral-Maxillofac. Surg.* 16, 23–27.
50. Tanaka, E., Detamore, M.S., Mercuri, L., 2008. Degenerative Disorders of the Temporomandibular Joint: Etiology, Diagnosis and Treatment. *J. Dent. Res.* 87, 296–307.
51. Batubara, I., Mitsunaga, T., Ohashi, H., 2009. Screening antiacne potency of Indonesian medicinal plants: antibacterial, lipase inhibition, and antioxidant activities. *Japan Wood Res. Soc.* 55, 230–235.
52. Shahidi, F., 1996. *Natural Antioxidants. Chemistry, Health Effects, and Applicatins*. AOCS Press, Champaign Illionis.
53. Sasaki, Y., Hosokawa, T., Nagai, M., Nagumo, S., 2007. In vitro study for inhibition of NO production about constituents of Sappan Lignum. *Biol. Pharma. Bull.* 30, 193–196.
54. Wetwitayaklung, P., Shim, J.H., 2005. The antioxidant activity of *Caesalpinia sappan* L. heartwood in various ages. *Naresuan Uni. J.* 13, 43–52.
55. Hwang, H.S., Shim, J.H., 2018. Brazilin and *Caesalpinia sappan* L. extract protect epidermal keratinocytes from oxidative stress by inducing the expression of GPX7. *Chinese J. Nat. Med.* 16, 203–209.
56. Hu, J., Yan, X., Wang, W., Wu, H., 2008. Antioxidant Activty In Vitro of Three Constituents from *Caesalpinia sappan* L. *Tsinghua Sci.Technol.* 13, 474–479.
57. Yunus, M., 2010. Pengaruh Antioksidan Vitamin C Terhadap MDA Eritrosit Tikus Wistar Akibat Latihan Anaerobik. *J. Pend. Jas.* 1, 9–16.

58. Rahardjani, Kamilah, B., 2010. Hubungan antara Malondialdehyde (MDA) dengan Hasil Luaran Sepsis Neonatorum. *J. Sari Pediatri* 12, 82–87.
59. Kawai, Y., Lee, M.-C., Kubota, E., 2008. Oxidative stress and temporomandibular joint disorders. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 44, 145–150.
60. Halliwell, B., Chirico, S., 1993. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am. J. Clin. Nutr.* 57, 715.
61. Xie, D., Homandberg, G.A., 1993. Fibronectin fragments bind to and penetrate cartilage tissue resulting in proteinase expression and cartilage damage. *Biochim Biophys Acta* 1182, 189–196.
62. Ahmadzadeh, N., Shingu, M., Nobunaga, M., 1990. The Effect of recombinant tumor necrosis factor- α on superoxide and metalloproteinase production by synovial cell and chondrocytes. *Clin. Exp. Rheumatol.* 8, 387–391.
63. Fukuda, K., Takayama, M., Ueno, M., 1997. Hyaluronic acid inhibits interleukin-1-induced superoxide anion in bovine chondrocytes. *Inflamm. Res.* 46, 114–117.
64. Arief, S., 2007. *Radikal bebas. Dalam: Ilmu Kesehatan Anak*. RSU Dr. Soetomo, Surabaya.
65. Kumar, A., Lingadurai, S., Jain, A., Barman, N.R., 2010. *Erythrina variegata* Linn: A Review on Morphology, Phytochemistry, and Pharmacological aspects. *Pharmac. Rev.* 4, 147–152.
66. Brunton, L., Parker, K., Blumenthal, D., Buxton, I., 2008. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. McGraw-Hill.
67. Hussain, S.P., Harris, C.C., 2007. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int. J. Cancer* 121, 2373–2380.
68. Kou, P.C., Schroder, R.A., 1995. The emerging multifaceted roles of nitric oxide. *Annals of Surgery* 221, 220–235.
69. Moncada, S., Palmer, R.M., Higgs, E.A., 1991. Nitric oxide – physiology, pathology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 43, 109–142.
70. Chu, M.J., Wang, Y.Z., Itagaki, K., Ma, H.X., Xin, P., Zhou, X.G., Chen, G.Y., Li, S., Sun, S.Q., 2013. Identification of Active Compounds from *Caesalpinia sappan* L. Extracts Suppressing IL-6 Production in RAW 264.7 cells by PLS. *J. Ethnopharmacol* 148, 37–44.
71. Crofford, L.J., Tan, B., McCarthy, C.J., Hla, T., 1997. Involvement of nuclear factor kappa B in the regulation of cyclooxygenase-2 expression by interleukin-1 in rheumatoid synoviocytes. *Arthritis Rheumatism* 40, 226–236.
72. Allport, V.C., Slater, D.M., Newton, R., Bennett, P.R., 2000. NF-kappa B and AP-1 are required for cyclo-oxygenase 2 gene expression in amnion epithelial cell line (WISH). *Mol. Human Reproduction* 6, 561–565.
73. Thomas, B., Berenbaum, F., Humbert, L., Bian, H., Bereziat, G., Crofford, L., Olivier, J.L., 2000. Critical role of C/EBPdelta and C/EBPbeta factors in the stimulation of the cyclooxygenase-2 gene transcription by interleukin-1beta in articular chondrocytes. *Euro. J. Biochem.* 267, 6798–6809.
74. Tewtrakul, S., Tungcharoen, P., Sudsai, T., Karalai, C., Ponglimanont, C., Orapun, Y., 2015. Antiinflammatory and Wound Healing Effects of *Caesalpinia sappan* L. *Phytotherapy Research* 29, 850–856.
75. Mueller, M., Weinmann, D., Toegel, S., Holzer, W., Unger, F.M., Viernstein, H., 2016. Compounds from *Caesalpinia sappan* with anti-inflammatory properties in macrophages and chondrocytes. *Food & Function* 7, 1671–1679.
76. Goldring, M.B., Goldring, S.R., 2007. Osteoarthritis. *J. Cell Physiol.* 213, 626–634.
77. Du, F., Lu, L.J., Fu, Q., Dai, M., Teng, J.L., Fan, W., Chen, S.I., Ye, P., Shen, N., Huang, X.F., Qian, J., Bao, C.D., 2008. T-614, a novel immunomodulator, attenuates joint inflammation and articular damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Research Ther.* 10, R136.
78. Zhang, P., Han, D., Tang, T., Zhang, X., Dai, K., 2008. Inhibition of the development of collagen-induced arthritis in Wistar rats through vagus nerve suspension: a 3-month observation. *Inflammation Res.* 57, 322–328.
79. Wang, Y.Z., Sun, S.Q., Zhou, Y.B., 2011. Extract of The Dried Heartwood of *Caesalpinia sappan* L. Attenuates Collagen-Induced Arthritis. *J. Ethnopharmacology* 136, 271–278.

80. Korotkova, M., Westman, M., Gheorghe, K.R., Klint, E.A., Trollmo, C., Ulfgren, A.K., Klareskog, L., Jakobsson, P., 2005. Effects of antirheumatic treatments on the prostaglandin E2 biosynthetic pathway. *Arthritis & Rheumatism* 52, 3439–3447.
81. Culigan, T.E., Krinsbeek, A.M., Margulis, D.H., Sherach, E.M., Strober, W., 1996. *Adjuvant arthritis in the rat. In: Current Protocols in Immunology*. Wiley & Sons Inc, New York.