



FSH-PH Publications

(Elephantopus scaber L.)

TAPAK LIMAN

Khasiat, Manfaat dan Kajian Biologis

Prof. Dr. Ir. Muhammad Sasmito Djati, MS., IPU, ASEAN Eng

Dr. Yuyun Ika Christina, M.Si

Dinia Rizqi Dwijayanti, M.Si., D.Sc

ISBN 978-621-8438-03-3

Copyright© (2025)

All rights reserved.

No part of this book may be reproduced or used in any manner without the prior written permission of the copyright owner, except for the use of brief quotations. To request permissions, contact the publisher at (editor.ijmaber@futuresciencepress.com)

ISBN : 978-621-8438-03-3
PDF (downloadable)

Published by:
FSH-PH Publications
Block 4 Lot 6, Lumina Homes,
Pamatawan, Subic, Zambales

<https://fsh-publication.com/>

Khasiat, Manfaat, dan Kajian Biologis Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.)

Penulis:

Prof. Dr. Ir. Muhammad Sasmito Djati, MS., IPU,
ASEAN Eng.
Dr. Yuyun Ika Christina, M.Si.
Dinia Rizqi Dwijayanti, S.Si., M.Si., D.Sc.

Editor:

Naqiyah Afifah Mulachelah, S.Si, M.Si.

Desain cover:
Nur Indah Ratnasari, S.Si.

2025

PRAKATA

Puji syukur kita panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga buku ini yang berjudul “Khasiat, Manfaat, dan Kajian Biologis Tapak Liman (*Elephantopus scaber L.*)” dapat selesai dengan baik. Buku ini hadir sebagai hasil dari proses penelitian yang mendalam mengenai salah satu tumbuhan yang banyak ditemukan di Indonesia. Tapak Liman, telah lama dikenal dalam pengobatan tradisional masyarakat. Namun, potensi tanaman ini masih banyak yang perlu digali lebih lanjut dari segi biologis, farmakologi, dan aplikasinya dalam dunia kesehatan.

Penulisan buku ini bertujuan untuk mengintegrasikan pengetahuan tradisional dengan hasil-hasil penelitian ilmiah terkini mengenai kandungan senyawa bioaktif, aktivitas farmakologis, serta potensi pengembangan Tapak Liman sebagai sumber obat alami. Kami berharap buku ini dapat menjadi referensi yang bermanfaat bagi para peneliti, akademisi, praktisi kesehatan, serta masyarakat umum yang tertarik untuk memahami lebih dalam mengenai tanaman obat.

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, baik secara langsung maupun tidak langsung, dalam proses penulisan dan penyusunan buku ini. Terima kasih khusus kepada para peneliti dan ilmuwan yang telah memberikan kontribusi penting melalui hasil-hasil penelitian mereka yang menjadi dasar utama dalam buku ini. Penulis menyadari bahwa buku ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga kritik dan saran serta sumbangsih pikiran dari pembaca sangat kami harapkan untuk perbaikan di masa mendatang. Kami berharap bahwa dengan penelitian lebih lanjut, Tapak Liman dapat semakin dikenal dan dimanfaatkan dengan lebih luas untuk kesejahteraan umat manusia.

Selamat membaca dan semoga buku ini memberikan inspirasi serta manfaat bagi kita semua.

Penulis

DAFTAR ISI

PRAKATA	4
DAFTAR ISI	6
BAB I PENDAHULUAN.....	9
BAB II TAPAK LIMAN DAN KANDUNGAN SENYAWA AKTIFNYA.....	11
2.1 Pendahuluan	11
2.2 Tapak Liman	11
2.3 Senyawa aktif dalam Tapak Liman	13
BAB III TAPAK LIMAN SEBAGAI PENYEIMBANG HORMON PADA KONDISI KEHAMILAN TERINFEKSI ...	15
3.1 Pendahuluan	15
3.2 Perubahan fisiologis hormon selama kehamilan	15
BAB IV TAPAK LIMAN SEBAGAI ERYTHROPOIESIS ENHANCER	27
4.1 Pendahuluan	27
4.2 Erythropoiesis dan anemia pada kehamilan	27
4.3 Kemampuan Tapak Liman dalam meningkatkan profil sel eritroid pada infeksi bakteri <i>Salmonella typhi</i>	30
4.4 Kemampuan Tapak Liman dalam meningkatkan profil sel eritroid pada infeksi bakteri <i>Escherichia coli</i>	31
BAB V TAPAK LIMAN SEBAGAI SUPLEMEN ANTIBAKTERI SAAT KEHAMILAN	36
5.1 Pendahuluan	36
5.2 Perubahan sistem kekebalan tubuh selama kehamilan	36
5.3 Kehamilan dan infeksi <i>Salmonella typhi</i>	40
5.4 Pengaruh Tapak Liman pada profil sel limfosit T dan B pada infeksi bakteri <i>Salmonella typhi</i>	42
5.5 Pengaruh Tapak Liman pada profil sel limfosit T dan B pada infeksi bakteri <i>E. coli</i>	44

BAB VI TAPAK LIMAN SEBAGAI SUPLEMEN ANTIJAMUR SAAT KEHAMILAN.....	46
6.1. Pendahuluan	46
6.2 Infeksi <i>Candida albicans</i> saat kehamilan.....	46
6.3 Pengaruh Tapak Liman pada profil sel limfosit T dan B pada infeksi <i>Candida albicans</i> saat kehamilan.....	47
BAB VII TAPAK LIMAN SEBAGAI AGEN ANTIKANKER . 51	
7.1 Pendahuluan	51
7.2 Mekanisme induksi apoptosis dan penghambatan siklus sel	51
7.3 Mekanisme penghambatan proliferasi sel kanker melalui jalur ER- α dan NRF-2	53
7.3 Mekanisme Tapak Liman dalam menghambat proliferasi sel kanker melalui jalur PI3K-AKT-MTOR54	
7.4 Mekanisme Tapak Liman dalam memodulasi sistem imun pada kondisi kanker.....	55
7.4.1 Profil sel T regulator dan sitokin antiinflamasi	55
7.4.2 Profil sitokin proinflamasi.....	57
7.4.3 Profil sel <i>Natural Killer</i> (NK)	59
7.4.4 Profil protein PI3K/AKT/MTOR dan Nrf2	60
7.5 Rangkuman mekanisme Tapak Liman sebagai agen anti kanker	62
DAFTAR PUSTAKA.....	64
BIOGRAFI PENULIS.....	73

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Tanaman Tapak Liman.....	12
Gambar 3. 1 <i>Feedback loop</i> positif dari hormon kehamilan	18
Gambar 4. 1 Profil sel erithroid.....	29
Gambar 5. 1 Sistem kekebalan tubuh pada kondisi kehamilan	37
Gambar 5. 2 Peran hormon progesteron dalam kehamilan dan sistem kekebalan tubuh maternal.....	38
Gambar 5. 3 Respons imun maternal berubah dari profil sitokin yang didominasi Th1 menjadi Th2 selama kehamilan.....	39
Gambar 7. 1 <i>Proposed mechanism</i> kombinasi EL dalam menghambat pertumbuhan kanker payudara	63

BAB I

PENDAHULUAN

Buku ini merupakan buku pegangan bagi mahasiswa Biologi di bidang tanaman obat dan saintifikasi jamu. Kajian ilmiah di dalam buku ini meliputi kajian fisiologi, seluler, dan molekuler. Tanaman obat telah menjadi bagian penting dari tradisi pengobatan di berbagai negara di dunia. Salah satu tanaman yang memiliki potensi besar dalam dunia fitoterapi adalah Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.). Tanaman ini dikenal luas di berbagai negara tropis, termasuk Indonesia, sebagai tanaman obat tradisional yang digunakan untuk mengatasi berbagai macam penyakit.

Tapak Liman adalah tanaman herba dari famili Asteraceae yang mudah ditemukan di lahan terbuka, padang rumput, dan tepi jalan. Masyarakat memanfaatkan tanaman ini secara turun temurun untuk mengobati demam, gangguan pencernaan, penyakit hati, dan sebagai tonik untuk meningkatkan stamina. Keberadaan senyawa aktif seperti flavonoid, seskuiterpen lakton, triterpenoid, dan steroid dalam tanaman ini menjadi dasar ilmiah dari berbagai klaim khasiat tersebut.

Meskipun telah digunakan secara tradisional, kajian ilmiah terkait efektivitas dan mekanisme kerja Tapak Liman masih terus berkembang. Seiring dengan perkembangan zaman, penelitian ilmiah semakin menguatkan manfaat luar biasa dari Tapak Liman ini, termasuk aktivitasnya sebagai agen antiinflamasi, antimikroba, antioksidan, dan hepatoprotektif. Dalam buku ini, penulis mengintegrasikan secara mendalam pengetahuan tradisional dengan bukti ilmiah yang kuat guna untuk mendukung aplikasinya dalam dunia medis.

Dalam buku ini dibahas bagaimana *Elephantopus scaber* dapat menjadi solusi alami bagi ibu hamil yang mengalami infeksi *Salmonella thypi* dan *Escherichia coli*, yang merupakan dua jenis

infeksi yang dapat berbahaya bagi kesehatan ibu dan janin. Tidak hanya itu, pembaca juga akan memahami bagaimana tumbuhan ini mampu meningkatkan sistem kekebalan tubuh, merangsang produksi sel darah merah untuk mencegah anemia selama masa kehamilan, dan menjaga keseimbangan hormon yang sangat penting bagi kesehatan ibu dan perkembangan janin.

Melalui buku ini, diharapkan pengetahuan tentang manfaat *Elephantopus scaber* dalam pengobatan tradisional Indonesia untuk kehamilan, khususnya dalam menghadapi infeksi, menjaga keseimbangan hormon, dan mencegah anemia, dapat tersebar luas. Dalam buku ini penulis juga menyajikan hasil-hasil penelitian terkini yang mendukung klaim tradisional mengenai manfaat Tapak Liman. Semoga dengan pemahaman yang lebih mendalam tentang tumbuhan ini, penulis dapat memberikan dukungan yang lebih baik bagi kesehatan ibu hamil dan generasi penerus bangsa.

BAB II

TAPAK LIMAN DAN KANDUNGAN SENYAWA AKTIFNYA

2.1 Pendahuluan

Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.) merupakan tanaman obat yang kaya akan senyawa bioaktif dengan berbagai aktivitas farmakologis. Senyawa-senyawa aktif ini menjadi dasar utama berbagai khasiat tradisional yang dimiliki tanaman ini, serta telah menarik perhatian dalam penelitian ilmiah modern. Senyawa-senyawa ini mencakup flavonoid, seskuiterpen lakton, triterpenoid, steroid, dan lupeol, yang telah terbukti memiliki potensi sebagai agen terapeutik dalam berbagai macam gangguan kesehatan.

2.2 Tapak Liman

Elephantopus merupakan genus pada famili Asteracease yang terdiri dari 32 species yang tersebar di seluruh negara neotropis dan tropis. Genus ini secara luas tersebar di Amerika Selatan (Wu dkk., 2007) dan menyebar di wilayah Asia dan Afrika. Salah satu spesies genus tersebut yaitu *Elephantopus scaber* yang banyak tumbuh di negara Asia seperti India, Sri Lanka, Pakistan, Vietnam, China, Jepang, Malaysia, dan Indonesia. *Elephantopus scaber* lebih dikenal dengan nama Tapak Liman di Indonesia. Tapak Liman tersebar luas di daerah dataran rendah sampai ketinggian kurang dari 1200 m di atas permukaan laut (Yuliani dkk., 2018). Tapak Liman ini merupakan tumbuhan liar yang banyak ditemukan di lapangan rumput dan tepi jalan (Kelik dkk., 2015). Tanaman ini memiliki batang yang pendek dan kaku, tinggi 30-60 cm, serta berambut kasar (Gambar 2.1).

Daunnya berwarna hijau tua. Bunganya berbentuk bongkol di ujung batang dan berwarna ungu. Tanaman Tapak Liman memiliki buah yang berambut dan warnanya hitam. Akarnya merupakan akar tunggang (Hiradeve dan Rangari, 2014).



Sumber: Hiradeve dan Rangari (2014)

Gambar 2. 1 Tanaman Tapak Liman

Klasifikasi taksonomi Tapak Liman menurut USDA National Agricultural Statistics Service (2024) dan USDA, Agricultural Research Service, National Plant Germplasm System (2025) adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Magnoliophyta
Kelas	: Dicotyledons
Ordo	: Asterales
Famili	: Asteraceae

Genus	: <i>Elephantopus</i>
Spesies	: <i>Elephantopus scaber</i> L.

Tanaman Tapak Liman memiliki banyak manfaat untuk mengatasi berbagai penyakit seperti influenza, demam, sakit tenggorokan, sariawan, radang rahim, keputihan, diare, disentri, perut kembung, dan gigitan ular. Akar Tapak Liman dapat digunakan untuk mengatasi radang hati, melancarkan proses persalinan, perawatan setelah melahirkan, dan demam pada malaria. Daun dari tanaman ini dapat digunakan untuk demam, sakit perut, cacar, serta menghilangkan batu ginjal. Kelompok masyarakat suku Batak Simalungun menggunakan Tapak Liman untuk mengobati luka (Silalahi dkk., 2015).

2.3 Senyawa aktif dalam Tapak Liman

Kandungan senyawa bioaktif dalam Tapak Liman memberikan dasar ilmiah bagi klaim khasiatnya dalam pengobatan tradisional. Aktivitas farmakologisnya yang luas menjadikan tanaman ini sebagai kandidat potensial untuk pengembangan fitofarmaka di masa depan. Hingga saat ini, terdapat 30 senyawa yang telah dilaporkan terkandung dalam Tapak Liman, termasuk diantaranya 4 seskuiterpen lakton, 9 triterpenoid, dan 5 flavon (Wang dkk., 2013). Senyawa ini sebagian besar ditemukan pada berbagai bagian tanaman ini (Raj Kapoor dkk., 2002). Kandungan seskuiterpen lakton seperti scabertopin, isoscabertopin, deoxyelephantopin, isodeoxyelephantopin, elescaberin, 17,19- dihydrodeoxyelephantopin, dan iso-17,19-dihydrodeoxyelephantopin adalah senyawa aktif utama pada Tapak Liman yang banyak berperan dalam berbagai aktivitas farmakologis. Triterpenoid juga dilaporkan terkandung dalam Tapak Liman, termasuk lupeol asetat, lupeol, asam betulinic, epifriedelanol, dan asam ursolat. Tanaman ini juga mengandung unsur-unsur steroid seperti stigmasterol dan stigmasterol glukosida. Seluruh bagian tanaman Tapak Liman menunjukkan adanya flavonoid (tricin dan luteolin) dan beberapa senyawa fenolik. Sejumlah besar hidrokarbon

rantai panjang dan asam lemak rantai panjang telah dilaporkan pada ekstrak diklorometana *E. scaber* (Hiradeve dan Rangari, 2014).

Beberapa senyawa aktif utama yang telah diidentifikasi dalam Tapak Liman dan aktivitas farmakologis yang pernah diteliti meliputi:

1. Flavonoid: aktivitas antioksidan yang kuat, membantu melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas, antiinflamasi, antikanker, dan *immunomodulator*.
2. Seskuiterpen lakton: agen antibakteri, antiinflamasi, dan antikanker dengan mekanisme kerja yang melibatkan penghambatan proliferasi sel dan induksi apoptosis.
3. Triterpenoid: agen hepatoprotektif, antiinflamasi, dan imunomodulator, mendukung kesehatan hati dan sistem imun.
4. Steroid: aktivitas antiinflamasi.
5. Lupeol: agen antikanker, antiinflamasi, dan hepatoprotektif.

BAB III

TAPAK LIMAN SEBAGAI

PENYEIMBANG HORMON

PADA KONDISI KEHAMILAN

TERINFEKSI

3.1 Pendahuluan

Pada masa kehamilan, tubuh ibu mengalami perubahan hormonal yang signifikan. Hormon-hormon seperti progesteron, estrogen, prolaktin, dan hCG (*human chorionic gonadotropin*) berperan penting dalam mendukung perkembangan janin, mempersiapkan tubuh ibu untuk melahirkan, serta menjaga kesehatan ibu secara keseluruhan. Namun, kondisi kehamilan yang terinfeksi dapat mengganggu keseimbangan hormon ini. Infeksi, baik yang disebabkan oleh virus, bakteri, maupun patogen lainnya, dapat meningkatkan kadar hormon stres seperti kortisol, yang menghambat efektivitas hormon kehamilan lainnya dan menyebabkan ketidakseimbangan. Tapak Liman memiliki sejumlah manfaat dalam mendukung keseimbangan hormon tubuh, termasuk pada kondisi kehamilan terinfeksi. Salah satu keunggulan utama dari Tapak Liman adalah kemampuannya dalam mengurangi inflamasi atau peradangan dan meningkatkan daya tahan tubuh, yang sangat penting ketika tubuh ibu hamil sedang melawan infeksi.

3.2 Perubahan fisiologis hormon selama kehamilan

Selama kehamilan, secara fisiologis tubuh wanita mengalami perubahan hormonal yang signifikan. Pada dasarnya, terdapat 6 hormon utama yang berperan langsung selama kehamilan, diantaranya *Human Chorionic Gonadotropin* (hCG), progesteron, estrogen,

prolaktin, relaksin, dan oksitosin. Namun demikian, kadar hormon reproduksi yang lain seperti FSH dan LH juga mengalami perubahan. Perubahan kadar homon reproduksi wanita terjadi untuk mendukung perkembangan janin dan mempersiapkan persalinan, serta menyusui.

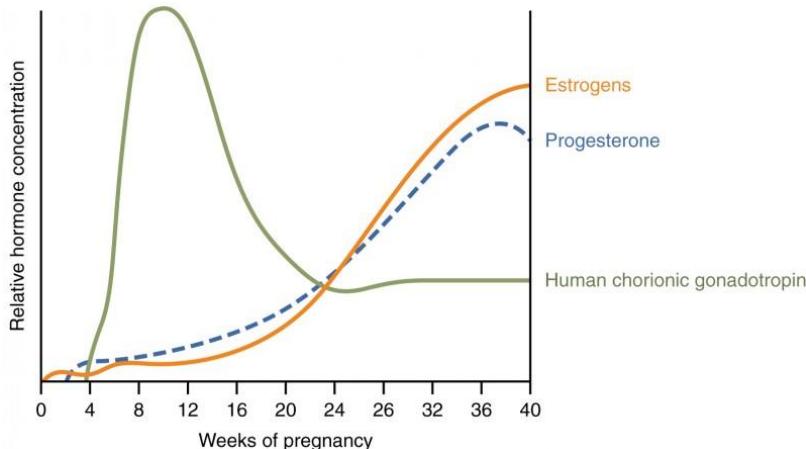
Hormon hCG adalah hormon yang diproduksi oleh plasenta selama kehamilan. Hormon ini dikenal sebagai hormon kehamilan dan bertanggung jawab untuk mendukung kehamilan dengan memberi sinyal pada korpus luteum untuk memproduksi progesteron, yang membantu menjaga lapisan rahim untuk implantasi. Kadar hCG meningkat setelah pembuahan, dan terus meningkat hingga sekitar 10 minggu kehamilan. Hormon ini juga digunakan untuk memastikan kehamilan melalui tes urin atau darah, dan diukur oleh penyedia layanan kesehatan untuk menilai perkembangan kehamilan (Betz dan Fane, 2023). Selain itu, hCG berperan dalam mendukung perkembangan janin dan dikaitkan dengan tingkat keparahan mual di pagi hari (*morning sickness*).

Progesteron sering disebut sebagai hormon kehamilan dikarenakan perannya yang sangat penting untuk menjaga kehamilan yang sehat. Selama tahap awal kehamilan, progesteron diproduksi oleh korpus luteum. Hormon ini berfungsi merangsang penebalan lapisan rahim dan mempersiapkannya untuk implantasi sel telur yang telah dibuahi (Coomarasamy dkk., 2016). Progesteron juga membantu menciptakan lingkungan yang cocok bagi janin dengan mencegah pertumbuhan rahim yang berlebihan, serta mendukung pertumbuhan jaringan payudara. Selain itu, kadar progesteron terus meningkat selama kehamilan, sehingga setelah 8-10 minggu pertama, produksi progesteron diambil alih oleh plasenta untuk mempertahankan kehamilan (Dante, dkk., 2013). Kadar progesteron yang tinggi mencegah ovulasi dan menekan kontraksi rahim. Hal ini penting untuk menghindari persalinan prematur. Selain itu, progesteron sangat penting untuk mempersiapkan endometrium dan merangsang sekresi nutrisi untuk embrio di awal kehamilan (Kumar dan Magon, 2012).

Estrogen memiliki peran penting selama kehamilan yaitu membantu perkembangan organ janin dan berfungsinya plasenta

dengan benar. Selain itu, hormon ini dapat menyebabkan mual, serta membuat ligamen lebih lunak, sehingga memberi tekanan pada punggung bagian bawah dan panggul (Kumar dan Magon, 2012). Sama halnya dengan progesteron, produksi hormon ini pada akhirnya diambil alih oleh plasenta. Pada akhir kehamilan, hormon ini membantu mempersiapkan tubuh untuk menyusui dan memiliki berbagai fungsi lainnya. Kadarnya terus meningkat selama kehamilan untuk mendukung berbagai perubahan fisiologis yang terjadi dalam tubuh dan perkembangan janin (Gambar 3.1). Di samping itu, keberadaan hormon ini juga menjadi salah satu stimulus diproduksinya hormon prolaktin.

Prolaktin disintesis oleh laktotrof di kelenjar hipofisis anterior, dan kadarnya diatur oleh berbagai faktor, termasuk dopamin dan estrogen (Al-Chalabi, dkk., 2023). Selama kehamilan, kadar prolaktin meningkat secara bertahap dan tetap tinggi hingga 6 minggu pascapersalinan. Prolaktin sangat penting untuk laktasi dan produksi ASI. Kadar prolaktin biasanya tinggi pada wanita hamil dan ibu yang baru melahirkan. Hormon tersebut bertanggung jawab untuk memberi sinyal pertumbuhan jaringan payudara selama kehamilan dan mendukung produksi ASI. Prolaktin membantu menjaga suplai ASI untuk memberi makan bayi dan kadarnya meningkat saat bayi menyusu. Jika seorang ibu memutuskan untuk tidak menyusui, kadar prolaktin biasanya turun dalam waktu 2 minggu ke tingkat sebelum hamil (Al-Chalabi, dkk., 2023). Ketidakseimbangan kadar prolaktin dapat memengaruhi kemampuan laktasi, dan kadar prolaktin yang rendah berpotensi menyebabkan produksi ASI tidak mencukupi. Oleh karena itu, regulasi prolaktin sangat penting untuk proses fisiologis normal yang berhubungan dengan kehamilan dan menyusui.



Sumber: OpenStax CNX Anatomy & Physiology (2025)

Gambar 3. 1 Feedback loop positif dari hormon kehamilan

Relaksin adalah hormon yang diproduksi oleh ovarium dan plasenta. Hormon ini juga memainkan peran penting selama kehamilan. Relaksin bertanggung jawab untuk mengendurkan otot, persendian, dan ligamen di tubuh, khususnya di daerah panggul, untuk mempersiapkan persalinan. Kadar relaksin meningkat selama awal kehamilan, mencapai puncaknya menjelang akhir trimester pertama, dan kemudian menurun (namun tetap meningkat selama sisanya kehamilan dan beberapa bulan setelah melahirkan). Hormon ini juga membantu tubuh mengakomodasi pertumbuhan janin, mempersiapkan leher rahim untuk proses persalinan, serta meningkatkan elastisitas otot perut dan dasar panggul. Selain itu, relaksin juga mempengaruhi metalloproteinase pada fibroblas serviks yang dapat menyebabkan pelunakan serviks (Goldsmith dan Weiss, 2009). Meskipun kehadiran hormon ini sangat penting, peningkatan konsentrasi relaksin yang berlebihan pada wanita selama kehamilan juga erat kaitannya dengan kelahiran prematur. Berdasarkan hal tersebut, menjaga konsentrasi relaksin pada kondisi optimumnya sangatlah penting.

Oksitosin adalah hormon kunci dalam persalinan yang bertanggung jawab untuk merangsang kontraksi rahim selama persalinan. Kadarnya meningkat selama kehamilan, terutama

menjelang akhir kehamilan dan selama persalinan. Oksitosin juga berperan dalam laktasi, karena merangsang kontraksi sel-sel mioepitel di payudara, sehingga memfasilitasi pelepasan ASI.

Selama kehamilan, kadar *follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH) mengalami perubahan yang signifikan. Penelitian menunjukkan bahwa kadar basal FSH tetap rendah sejak minggu ke-3 kehamilan, dan respons FSH hampir sepenuhnya terhambat. Kadar LH basal tetap berada di atas batas bawah normal, namun respons LH menurun dan terhambat sepenuhnya pada minggu ke-5 kehamilan. Perubahan kadar dan respons FSH dan LH ini konsisten dengan perubahan beberapa hormon yang telah dijelaskan sebelumnya, sehingga dapat mendukung perubahan fisiologis yang diperlukan untuk menjaga kehamilan yang sehat (Chourpiliadi dan Paparodis, 2023). Lebih lanjut, perlu dicatat bahwa FSH dan LH memainkan peran yang minimal dalam kehamilan. Kadarnya yang rendah selama kehamilan disebabkan oleh adanya pergeseran fokus hipotalamus dan kelenjar pituitari dari produksi hormon-hormon ini ke proses lain yang diperlukan untuk mendukung kehamilan. Oleh karena itu, kadar dan respons FSH dan LH diatur secara hati-hati selama kehamilan untuk mendukung perubahan fisiologis yang diperlukan untuk kehamilan yang sehat.

3.3 Perubahan hormon kehamilan akibat infeksi bakteri

Telah dijelaskan pada subbab sebelumnya bahwa keberadaan dan kestabilan hormon selama kehamilan sangat penting untuk dipertahankan guna mendukung proses kehamilan, perkembangan janin, serta untuk mempersiapkan persalinan dan produksi ASI pascapersalinan. Namun demikian, perubahan hormon ini juga dapat menyebabkan perubahan sistem kekebalan tubuh (Dijelaskan pada subbab 5.2) yang menyebabkan wanita hamil lebih rentan terinfeksi patogen. Lebih lanjut, salah satu dampak infeksi patogen seperti infeksi bakteri dapat menyebabkan ketidakseimbangan produksi hormon kehamilan, sehingga dapat menyebabkan gangguan kehamilan, maupun gangguan tumbuh kembang janin.

Salah satu penyebab perubahan hormon-hormon kehamilan adalah adanya infeksi bakteri yang dapat mengganggu kinerja metabolisme hormon steroid. Mekanisme terganggunya hormon steroid akibat infeksi bakteri adalah karena adanya *lipopolysaccharides* (LPS) yang merupakan komponen dinding sel pada bakteri gram negatif. LPS mampu mengaktifkan makrofag (salah satu jenis sel pada sistem imun *innate*) untuk memproduksi sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α . Sitokin proinflamasi tersebut dapat secara langsung mengaktifkan *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) melalui pelepasan *corticotropin-releasing hormone* (CRH), sehingga meningkatkan konsentrasi *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) di dalam plasma (García-Gómez dkk., 2013). ACTH mampu menginduksi korteks adrenal untuk menyekresikan hormon kortisol dan androgen (Rawindraraj dkk., 2023).

Keberadaan LPS juga mampu menginduksi makrofag yang berada di uterus. Makrofag yang teraktivasi mampu mengekspresikan glikoprotein epitel endometrium, sehingga dapat membuat pematangan pembuluh darah di korpus luteum untuk memproduksi progesteron (Care dkk. 2013). Selain meningkatkan hormon progesteron, LPS juga mampu menginduksi peningkatan estrogen. LPS mampu menstimulasi ekspresi dari STS (*Steroid Sulfatase*), yakni enzim yang menghidrolisis *estrone sulfate* (E1S) dan *dehydroepiandrosterone sulfate* (DHEAS). STS berperan dalam mengubah DHEAS menjadi DHEA pada sintesis hormon estrogen. DHEA merupakan bahan yang akan diubah menjadi androstenedione. Selanjutnya, androstenedione akan diubah menjadi hormon testosteron. Hormon testosteron kemudian dapat diubah menjadi estradiol (estrogen) melalui proses aromatisasi dengan bantuan enzim aromatase (Bowen dkk., 2011).

Secara kontras, LPS pada dinding sel bakteri juga dapat menekan konsentrasi hormon LH dan prolaktin (De Laurentiis dkk., 2002). Penurunan hormon LH tersebut disebabkan oleh terhambatnya produksi GnRH pada hipotalamus (Iwasa dkk., 2017). Mekanisme penekanan pada hormon prolaktin belum diketahui secara

pasti. Namun, menurut beberapa penelitian, LPS mampu menginduksi makrofag untuk memproduksi sitokin atau aktivasi asam arakidonat (Balsinde dkk., 2000), yang keduanya mampu mensekresi faktor penghambat prolaktin.

Secara berulang, perubahan kondisi hormonal tersebut selanjutnya akan mempengaruhi tingkat keparahan *infectious disease* (penyakit menular) selama kehamilan. Perubahan kadar hormon dan respons imun tersebut dapat memengaruhi proses kehamilan, yang berpotensi menyebabkan efek buruk seperti kelahiran prematur, cacat lahir, keterlambatan perkembangan, atau lahir mati. Oleh karena itu, penting untuk mewaspadai potensi dampak infeksi terhadap keseimbangan hormonal tubuh selama kehamilan.

3.4 Tapak Liman sebagai penyeimbang hormon kehamilan selama infeksi bakteri *Salmonella typhimurium*

Salah satu infeksi yang berbahaya pada kehamilan adalah infeksi bakteri *S. typhimurium*. Penelitian oleh Rahma (2016) menunjukkan bahwa infeksi bakteri tersebut pada mencit bunting dapat mempengaruhi konsentrasi hormon kehamilan. Pada penelitian ini, ditunjukkan bahwa adanya infeksi bakteri *S. typhimurium* mampu meningkatkan konsentrasi hormon progesteron dan estrogen secara berlebihan pada awal kebuntingan, namun mengalami penurunan setelahnya. Menariknya, hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak daun Tapak Liman dan daun katuk (*Sauvages androgynus*) memiliki efikasi dalam menjaga stabilitas hormon reproduksi pada mencit bunting yang terinfeksi bakteri *S. typhimurium*.

Pemberian ekstrak daun Tapak Liman pada dosis 200 mg/kg Berat Badan (BB) dan kombinasi ekstrak daun Tapak Liman (50 mg/kg BB) dan katuk (112,5 mg/kg BB) sebelum dilakukan infeksi, mampu menjaga agar tidak terjadi peningkatan berlebihan pada hormon progesteron secara signifikan pada usia ke-9 kebuntingan. Begitu juga pada hari ke-13 kebuntingan, kedua perlakuan tersebut dapat menjaga konsentrasi hormon progesteron agar tetap rendah dan

setara dengan kelompok normal. Pemberian kedua ekstrak tumbuhan tersebut pada semua kelompok dosis juga menyebabkan penurunan konsentrasi progesteron pada hari ke-17 kebuntingan, yang setara dengan kelompok mencit normal (tanpa infeksi). Selanjutnya, pada penelitian Rahma (2016) tersebut, pemberian kombinasi ekstrak tapak liman dan katuk dengan kombinasi dosis 37,5 mg/kg BB dan 75 mg/kg BB secara efektif menurunkan hormon estrogen mencit bunting terinfeksi hingga menuju konsentrasi normal, yakni pada usia kebuntingan hari ke-13 dan hari ke-17.

Penelitian oleh Djati dkk. (2017) menunjukkan bahwa infeksi bakteri tersebut pada mencit bunting dapat mempengaruhi konsentrasi hormon kehamilan. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa adanya infeksi bakteri *S. typhimurium* mampu menekan level prolaktin pada mencit bunting. Menariknya, hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak daun Tapak Liman dan daun katuk (*S. androgynus*) memiliki efikasi dalam menjaga stabilitas hormon prolaktin pada mencit bunting yang terinfeksi bakteri *S. typhimurium*. Adanya serangan parasit dapat menurunkan konsentrasi hormon prolaktin pada wanita hamil baik pada trimester pertama hingga ketiga. Penurunan konsentrasi hormon prolaktin terjadi akibat adanya LPS pada bakteri *S. typhimurium*, yang mampu menginduksi aktivasi sel makrofag. Makrofag kemudian memproduksi sitokin dan mengaktivasi asam arakidonat, yang keduanya mampu menstimulasi faktor penghambat sekresi hormon prolaktin (PIF), sehingga hal ini menurunkan produksi hormon prolaktin (Balsinde dkk., 2000).

Kombinasi ekstrak daun Tapak Liman (50 mg/kg BB) dan katuk (112,5 mg/kg BB) mampu meningkatkan sintesis hormon prolaktin pada mencit bunting terinfeksi *S. typhimurium*. Hal ini terlihat pada konsentrasi prolaktin pada usia kebuntingan hari ke-9, ke-13, dan ke-17 yang menunjukkan peningkatan yang signifikan, serta tidak berbeda nyata dengan kelompok normal (Rahma, 2016). Kedua tanaman ini sama-sama memiliki kandungan sterol. Sterol memiliki fungsi spesifik dalam transduksi sinyal intraseluler. Sterol dapat mengirimkan sinyal dari reseptor permukaan sel kepada molekul

target yang ada di dalam sel. Dalam hal ini, molekul target dapat berupa hormon dan faktor pertumbuhan, sehingga sterol dalam kedua ekstrak ini mampu membantu meningkatkan transduksi sinyal hormon prolaktin (Soka dkk., 2011). Selain sterol, kandungan terpenoid dalam katuk juga mampu menstimulasi reseptor prolaktin dalam mengaktivasi sel laktotrof untuk merangsang pengeluaran faktor pengeluaran prolaktin (PRF).

Adanya infeksi *S. typhimurium* mampu menurunkan konsentrasi LH. Farhana dan Khan (2023) menjelaskan bahwa adanya infeksi bakteri gram negatif mampu mengaktifkan lipopolisakarida yang ada pada membran sel bakteri tersebut. LPS tersebut mampu mengurangi konsentrasi LH pada mencit. Keadaan tersebut sesuai dengan penelitian Wang dkk. (2014), yang menyebutkan bahwa adanya konsentrasi LPS pada mencit bunting terbukti mampu menurunkan konsentrasi LH secara signifikan. Konsentrasi FSH pada kelompok mencit bunting yang terinfeksi *S. typhimurium* tanpa pemberian ekstrak juga terlihat mengalami penurunan, baik pada usia kebuntingan ke-9 dan ke-13, namun tidak ada penurunan pada hari ke-17 kebuntingan (Rahma, 2016).

3.5 Tapak Liman sebagai penyeimbang hormon kehamilan selama infeksi bakteri *Escherichia coli*

Pada subbab sebelumnya dijelaskan mengenai perubahan hormon kehamilan yang disebabkan oleh infeksi bakteri Salmonella. Pada subbab ini, dijelaskan bahwa bukan hanya Salmonella, tetapi juga *E. coli* dapat menjadi penyebab ketidakstabilan hormon kehamilan. Hasil penelitian Christina dkk. (2021) menunjukkan bahwa kadar prolaktin meningkat secara signifikan pada akhir masa kehamilan (hari ke-16) pada mencit bunting sehat. Namun, infeksi *E. coli* menyebabkan penurunan kadar prolaktin yang tinggi pada mencit bunting pada akhir kebuntingan. Pemberian ekstrak katuk 150 mg/kg berpengaruh terhadap kadar prolaktin yang tinggi pada kebuntingan hari ke-12. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol katuk meningkatkan tingkat prolaktin pada tikus hamil yang terinfeksi pada

pertengahan kehamilan. Selanjutnya, pada akhir masa kehamilan, kombinasi Tapak Liman dan katuk dengan perbandingan dosis 25:75 menunjukkan kadar prolaktin yang tinggi. Temuan ini menunjukkan bahwa kombinasi Tapak Liman dan katuk juga berdampak pada perubahan kadar prolaktin.

Pada masa awal kebuntingan (hari ke-8), kadar estradiol (estrogen) pada seluruh mencit bunting yang diberi perlakuan relatif stabil hingga akhir masa kebuntingan (hari ke-16). Namun, tidak terdapat penurunan kadar estradiol (E2) serum yang signifikan pada tikus hamil setelah infeksi *E. coli* hingga akhir kehamilan (dibandingkan dengan kelompok kontrol). Selain itu, tidak terdapat pengaruh yang signifikan di antara semua kelompok perlakuan pada tikus bunting. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 1×10^7 CFU/mL *E. coli* tidak memberikan perubahan signifikan terhadap kadar estrogen pada tikus hamil. Kadar estrogen pada semua perlakuan kombinasi ekstrak Tapak Liman dan katuk relatif stabil (Christina dkk., 2021).

Selanjutnya Christina dkk. (2021) menjelaskan kadar serum progesteron meningkat secara signifikan pada tikus mencit sehat pada pertengahan kehamilan (hari ke-12), dan kemudian cenderung menurun pada akhir kehamilan. Penurunan ini terjadi karena lonjakan prolaktin pada akhir masa kehamilan. Berbeda halnya dengan estrogen, infeksi *E. coli* pada hari ke 5 kehamilan secara signifikan menyebabkan berkurangnya kadar progesteron hingga hari ke 8 kehamilan. Bagaimanapun, penurunan kadar progesteron terjadi pada pertengahan kehamilan (hari ke-12). Pada periode ini, kadar progesteron biasanya meningkat dan kemudian cenderung menurun pada akhir kehamilan. Namun, kadar progesteron berkurang secara signifikan setelah infeksi *E. coli* dibandingkan dengan tikus hamil sehat pada pertengahan kehamilan. Hasil penelitian membuktikan bahwa 10^7 CFU/mL *E. coli* menyebabkan penurunan kadar progesteron serum pada tikus bunting. Kadar progesteron kelompok pemberian ekstrak Tapak Liman 150 mg/kg BB dan katuk 37,5 mg/kg BB dengan kombinasi 75:25 menunjukkan peningkatan sebesar 3,22 pg/mL pada pertengahan kehamilan (hari ke-12). Temuan ini

mengungkapkan bahwa pada kombinasi tersebut mampu mengembalikan kadar progesteron ke tingkat normal.

Aisemberg dkk. (2013) menyatakan bahwa progesteron berperan penting dalam sistem reproduksi dan menjaga kehamilan. Pentingnya hormon ini untuk keberhasilan kehamilan ditunjukkan dengan menghambat tempat pengikatan hormonal yang menyebabkan aborsi pada manusia dan beberapa spesies hewan. Ada hubungan erat antara kadar progesteron dalam sirkulasi darah dengan kehamilan tikus. Suntikan LPS pada hari ke 7 kebuntingan mencit Balb/c menunjukkan reabsorpsi embrio setelah 24 jam infeksi LPS. Tingkat progesteron pada 12 dan 24 jam setelah injeksi LPS menurun secara signifikan sebesar 60%. Selanjutnya, ketika disuntik dengan progesteron sintetik, tingkat reabsorpsi embrio meningkat. Penelitian Aisemberg dkk. (2013) mendukung penelitian Christina dkk. (2021) bahwa keberadaan *E. coli* berdampak pada tingkat progesteron pada mencit Balb/c selama kebuntingan. Hasil ini menunjukkan bahwa progesteron sangat dibutuhkan pada kehamilan, terutama ketika adanya infeksi *E. coli* pada kondisi hamil. Peningkatan kadar progesteron sangat penting untuk menjaga kehamilan dan perkembangan embrio, sehingga dapat mencegah keguguran. Hanya kelompok pemberian ekstrak Tapak Liman 150 mg/kg BB dan katuk 37,5 mg/kg BB dengan kombinasi 75:25 yang menghasilkan efek sinergis untuk meningkatkan kadar progesteron pada mencit bunting yang terinfeksi pada pertengahan kehamilan.

3.6 Cara kerja Tapak Liman dalam mendukung keseimbangan hormon pada kehamilan terinfeksi

Tapak Liman menawarkan potensi yang signifikan sebagai penyeimbang hormon pada ibu hamil yang terinfeksi. Berikut ringkasan cara kerja Tapak Liman dalam mendukung keseimbangan hormon kehamilan ketika terdapat infeksi bakteri:

- 1. Peningkatan Daya Tahan Tubuh:** Tapak Liman membantu meningkatkan respons imun tubuh dengan mempercepat proses pemulihan dari infeksi. Dengan daya tahan tubuh yang lebih kuat,

tubuh ibu hamil dapat lebih efektif melawan infeksi tanpa menambah beban pada keseimbangan hormon.

2. **Meningkatkan Fungsi Hormon Progesteron:** Tapak Liman berpotensi meningkatkan produksi progesteron dalam tubuh, yang berfungsi untuk menjaga rahim tetap dalam kondisi tenang dan mendukung kelangsungan kehamilan. Progesteron juga berfungsi untuk mengurangi risiko kontraksi dini yang dapat disebabkan oleh infeksi.
3. **Menstabilkan Kadar Estrogen dan Prolaktin:** Beberapa penelitian menunjukkan bahwa Tapak Liman dapat membantu menyeimbangkan kadar estrogen dan prolaktin dalam tubuh. Hal ini sangatlah penting, karena kedua hormon ini mendukung kesehatan ibu dan perkembangan janin selama kehamilan.

Kemampuan tanaman ini dalam mengurangi peradangan, meningkatkan daya tahan tubuh, serta menyeimbangkan produksi hormon reproduksi menjadikannya pilihan yang menarik dalam pengobatan tradisional. Namun, penggunaannya harus tetap dilakukan dengan hati-hati maupun dalam pengawasan medis untuk memastikan keamanan ibu hamil dan janin. Penelitian lebih lanjut mengenai Tapak Liman dan manfaatnya dalam kehamilan terinfeksi sangat diperlukan untuk memperkuat bukti ilmiah mengenai efektivitas tanaman ini.

BAB IV

TAPAK LIMAN SEBAGAI *ERYTHROPOIESIS ENHANCER*

4.1 Pendahuluan

Tapak Liman telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi berbagai penyakit, seperti gangguan pencernaan, peradangan, dan infeksi. Namun, belakangan ini, penelitian mulai mengungkap potensi lebih lanjut dari Tapak Liman, salah satunya sebagai *erythropoiesis enhancer*. *Erythropoiesis* adalah proses produksi sel darah merah di sumsum tulang belakang. Proses ini sangat penting untuk mempertahankan kadar hemoglobin dalam darah, yang berfungsi mengangkut oksigen ke seluruh tubuh. Gangguan pada proses *erythropoiesis* dapat menyebabkan anemia, suatu kondisi yang menyebabkan kelelahan, pusing, dan kelemahan tubuh.

Penelitian awal menunjukkan bahwa Tapak Liman memiliki kemampuan untuk mendukung dan merangsang produksi sel darah merah. Hal ini disebabkan oleh kandungan senyawa aktif dalam Tapak Liman yang dapat memengaruhi produksi eritropoietin (EPO), hormon utama yang mengatur *erythropoiesis*.

4.2 *Erythropoiesis* dan anemia pada kehamilan

Sel eritroid, juga dikenal sebagai sel *erythropoiesis*, adalah sel-sel yang terlibat dalam proses pembentukan sel darah merah atau eritrosit (Gambar 4.1). Sel eritroid berasal dari sel-sel punca hematopoietik dalam sumsum tulang dan mengalami serangkaian diferensiasi dan maturasi untuk menjadi eritrosit yang matang. Sel eritroid dan proses *erythropoiesis* merupakan bagian integral dari

sistem hematopoietik yang penting dalam menjaga keseimbangan sel darah merah dalam tubuh. Gangguan dalam perkembangan dan fungsi sel eritroid dapat menyebabkan kelainan darah seperti anemia atau penyakit lain yang terkait dengan produksi atau fungsi sel darah merah.

Berikut adalah tahapan-tahapan perkembangan sel erythroid yang dijelaskan pada Gambar 4.1:

a. Sel Induk Hematopoietik (*Hematopoietic Stem Cell*)

Sel ini memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel darah, termasuk sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit. Sel induk hematopoietik berada di sumsum tulang dan berfungsi sebagai sumber utama pembentukan sel darah.

b. Progenitor Erythroid (*Erythroid Progenitor Cell*)

Setelah diferensiasi, sel induk hematopoietik akan menjadi sel progenitor eritroid yang lebih spesifik, yaitu CFU-E (*Colony Forming Unit-Erythroid*).

c. Basofilik Erythroblast

Sel eritroid mulai mengalami perubahan dalam bentuk dan ukuran. Sel-sel ini memiliki inti yang besar dan sitoplasma yang sangat biru (basofilik) karena adanya ribosom yang banyak untuk sintesis protein.

d. Polikromatofilik Erythroblast

Sel eritroid mulai menurunkan jumlah ribosom dan mulai menghasilkan hemoglobin. Hal ini menyebabkan warna sitoplasma berubah menjadi lebih pucat, meskipun intinya masih ada.

e. Orthokromatik Erythroblast

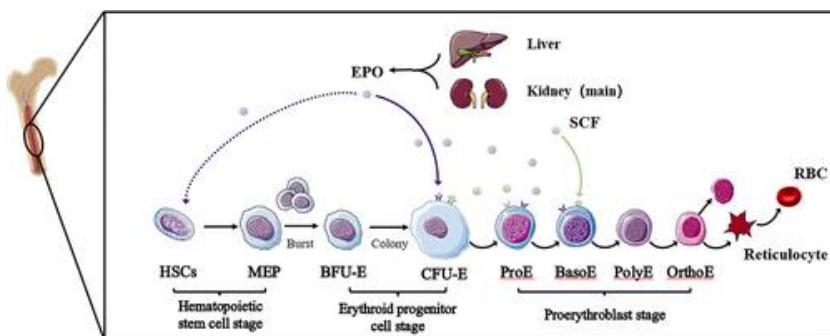
Sel ini memiliki lebih banyak hemoglobin. Intinya mulai mengecil dan menjadi lebih padat.

f. Retikulosit

Setelah kehilangan inti, sel ini masih mengandung sedikit sisa ribosom dan merupakan bentuk yang hampir matang dari eritrosit. Retikulosit akan meninggalkan sumsum tulang dan memasuki aliran darah.

g. Eritrosit Matang (Sel Darah Merah)

Eritosit atau sel darah merah yang matang memiliki bentuk cakram bikonak dan tidak mengandung inti. Sel ini mengandung hemoglobin yang memungkinkan mereka untuk membawa oksigen ke seluruh tubuh.



Sumber: Zhu dkk. (2023)

Gambar 4. 1 Profil sel eritroid

Keterangan: Diferensiasi *hematopoietic stem cells* menjadi sel darah merah matang (*mature red blood cells*). BasoE, *basophilic erythroblast*; BFU-E, *blast colony forming unit-erythroid*; CFU-E, *colony forming unit-erythroid*; HSCs, *Hematopoietic stem cells*; MEP, *megakaryocyte erythroid progenitor*; ProE, *proerythroblast*; PolyE, *polychromatic erythroblast*; OrthoE, *orthochromatic erythroblast*; RBC, *red blood cells*.

Proses pembentukan sel eritroid dipengaruhi oleh beberapa faktor yang dapat memengaruhi kualitas dan kuantitas sel darah merah yang diproduksi. Eritropoietin (EPO) adalah hormon utama yang mengatur produksi sel darah merah. Hormon ini diproduksi terutama di ginjal sebagai respons terhadap rendahnya kadar oksigen dalam darah. EPO merangsang sel-sel progenitor eritroid untuk berdiferensiasi dan memproduksi lebih banyak sel darah merah (Zhu dkk., 2023). Faktor lain yang mempengaruhi pembentukan sel eritroid adalah zat besi. Zat besi sangat penting dalam sintesis hemoglobin, yang merupakan komponen utama sel darah merah dalam pengikatan oksigen. Kekurangan zat besi dapat mengganggu pembentukan sel darah merah yang sehat dan menyebabkan anemia. Selain itu, inflamasi kronis atau gangguan sistem imunitas tubuh (autoimun) juga dapat mempengaruhi pembentukan sel darah merah. Kekurangan

vitamin B12 atau asam folat juga menjadi pemicu terjadinya anemia megaloblastic. Dalam kasus ini, sel darah merah tidak matang dengan benar.

Kehamilan dapat mempengaruhi profil sel eritroid pada ibu hamil. Selama kehamilan, tubuh ibu mengalami peningkatan volume darah dan perubahan dalam komposisi sel darah merah. Salah satu faktor risiko dari infeksi *S. typhi* pada kehamilan adalah terjadinya anemia. Anemia adalah kondisi medis yang ditandai dengan penurunan jumlah sel darah merah atau kadar hemoglobin dalam darah di bawah batas normal. Dalam konteks penderita anemia, sel-sel eritroid mengalami perubahan atau gangguan dalam proses pembentukan sel darah merah. Hal tersebut mengarah pada penurunan jumlah eritrosit atau kadar hemoglobin yang rendah dalam darah. Sel-sel eritroid mengalami perubahan seperti proliferasi yang tidak normal, diferensiasi yang terhambat, atau kematian sel (apoptosis) yang lebih tinggi. Hal ini dapat terjadi karena gangguan dalam regulasi faktor pertumbuhan, defisiensi nutrisi yang diperlukan untuk sintesis hemoglobin, atau perubahan dalam kondisi lingkungan sel eritroid. Pemahaman mengenai profil sel eritroid sangat penting, terutama dalam kehamilan atau kondisi patologis lain, karena untuk memastikan tubuh dapat memproduksi sel darah merah yang cukup dan berkualitas.

4.3 Kemampuan Tapak Liman dalam meningkatkan profil sel eritroid pada infeksi bakteri *Salmonella typhi*

Dalam kaitannya dengan infeksi *S. typhi*, bakteri ini dapat menyebabkan kerusakan pada sel darah merah. *S. typhi* menyebabkan infeksi sistemik yang dapat mempengaruhi berbagai organ dan sistem dalam tubuh, termasuk sumsum tulang yang bertanggung jawab untuk produksi sel darah merah. Infeksi yang parah dapat mengganggu produksi sel darah merah, atau menyebabkan kerusakan pada sel darah merah yang ada, yang kemudian dapat mengakibatkan anemia. Pada penelitian Fadhillah dkk. (2014) telah terbukti bahwa pada mencit bunting yang diinfeksi *S. typhi* terdapat penurunan jumlah relatif sel TER-119⁺ jika dibandingkan dengan mencit sehat non-bunting. TER-

119^+ merupakan penanda garis keturunan atau *lineage marker* yang digunakan dalam penelitian untuk mengidentifikasi dan memisahkan sel-sel eritroid dari tahap proeritroblas awal hingga tahap eritrosit dewasa dalam darah, limpa, dan sumsum tulang pada mamalia.

Selanjutnya, pada penelitian tersebut, mencit bunting yang diinfeksi *S. typhi* juga diberikan administrasi oral Tapak Liman (*E. scaber*) dan kombinasi Tapak Liman dengan kedondong laut (*Polyscias obtusa*) (Fadhillah dkk. (2014)). Pada penelitian lain, pemberian ekstrak Tapak Liman terbukti dapat meningkatkan profil prekursor sel eritrosit ($TER-119^+VLA-4^+$) pada mencit bunting dengan demam tifoid (Djati dkk., 2017). Tapak Liman merupakan tanaman obat yang secara tradisional digunakan untuk mengobati berbagai penyakit, yang salah satunya adalah anemia. Penelitian telah menunjukkan bahwa Tapak Liman dapat meningkatkan produksi eritroid dan meningkatkan jumlah eritrosit, yang dapat membantu meringankan anemia. Penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak daun Tapak Liman dapat meningkatkan aktivitas hematopoietik dan dapat digunakan sebagai terapi alternatif untuk anemia (Nurhayati, 2018).

Menariknya, pada penelitian mencit bunting yang diinfeksi *S. typhi* dan diberikan kombinasi Tapak Liman dan kedondong laut (Fadhilla dkk., 2014) terjadi peningkatan jumlah relatif sel $TER-119^+$ (24,71%) dibandingkan dengan kelompok dengan Tapak Liman saja (12,75%). Hal tersebut menunjukkan bahwa kombinasi Tapak Liman dan kedondong laut lebih berpotensi untuk memperbaiki kondisi anemia pada mencit bunting yang diinfeksi *S. typhi* dibandingkan dengan pemberian Tapak Liman secara tunggal. Namun demikian, jumlah tersebut masih jauh di bawah jumlah relatif sel $TER-119^+$ pada mencit sehat non-bunting (58,48%). Oleh karena itu, perlu untuk dilakukan penelitian lanjutan mengenai optimasi dosis yang tepat untuk meningkatkan jumlah relatif sel $TER-119^+$ pada mencit bunting yang mengalami infeksi.

4.4 Kemampuan Tapak Liman dalam meningkatkan profil sel eritroid pada infeksi bakteri *Escherichia coli*

Infeksi bakteri secara sistemik yang disebabkan oleh *E. coli* dapat mengganggu proses hematopoiesis dan menurunkan jumlah sel darah merah yang sehat. Salah satu dampak dari infeksi bakteri ini adalah anemia inflamasi atau anemia penyakit kronis, yang terjadi akibat respons peradangan tubuh yang menghambat produksi normal sel darah merah (Weiss dkk., 2019). Beberapa studi awal menunjukkan bahwa Tapak Liman memiliki potensi untuk meningkatkan produksi sel eritroid pada kondisi infeksi bakteri *E. coli*.

Nurhayati (2018) melakukan penelitian profil sel eritrosit pada hewan coba mencit bunting pasca infeksi *E. coli*. Penelitian ini menggunakan marker TER-119⁺ dan VLA4⁺ untuk memonitor perkembangan dan pematangan sel darah merah. Antibodi TER-119 digunakan untuk memisahkan dan menganalisis populasi sel eritroid, termasuk sel-sel retikulosit (sel darah merah muda yang belum sepenuhnya matang). TER-119 mengikat permukaan sel darah merah untuk menandai sel eritroid pada berbagai tahap perkembangan, termasuk sel-sel progenitor eritroid dan retikulosit. TER119 secara khusus menandai sel-sel yang sedang berkembang menuju tahap akhir dari diferensiasi eritrosit.

VLA4 (*Very Late Antigen 4*) adalah integrin yang terlibat dalam interaksi sel dengan matriks ekstraseluler dan dengan sel lain. VLA4 memfasilitasi interaksi yang diperlukan antara sel eritroid dan sel stromal di sumsum tulang, tempat hematopoiesis berlangsung. Ekspresi VLA4 akan menurun pada sel-sel eritroid yang lebih matang, karena VLA4 diekspresikan pada sel darah merah yang belum matang, terutama pada tahapan retikulosit (White dkk., 2022). Sel-sel eritroid yang mengekspresikan TER119 dan VLA4 menunjukkan bahwa sel darah merah tersebut belum mengalami pematangan di sumsum tulang (Nurhayati, 2018). Identifikasi sel-sel yang mengekspresikan kedua molekul ini memberikan wawasan mengenai proses hematopoiesis dan maturasi sel darah merah dalam tubuh.

Studi yang dilakukan oleh Nurhayati (2018) menekankan bahwa infeksi *E. coli* yang dilakukan pada awal kehamilan secara kuat menurunkan ekspresi TER-119⁺VLA4⁺ pada sel sumsum tulang

mencit bunting. Penurunan ekspresi marker tersebut jelas terlihat pada akhir masa kehamilan (hari ke-16 masa kebuntingan) dibandingkan dengan awal kehamilan (hari ke-8 masa kebuntingan). Setelah diberikan ekstrak Tapak Liman dosis 200 mg/kg BB selama 16 hari, ekspresi TER-119⁺VLA4⁺ tersebut meningkat dan jumlahnya menyamai dengan mencit bunting sehat. Temuan ini membuktikan bahwa pemberian Tapak Liman mampu mengembalikan jumlah sel darah merah *immature* saat terjadi kehamilan dengan risiko infeksi bakteri *E. coli*.

Selain kemampuannya dalam meningkatkan jumlah eritrosit yang *immature* saat infeksi bakteri, Tapak Liman juga diketahui mempengaruhi ekspresi sel progenitor hematopoietik yang berperan dalam produksi berbagai jenis sel darah. Penelitian Nurhayati (2018) menggunakan marker TER-119⁺ dan CD34⁺ untuk memonitoring perkembangan sel eritroid dari sel induk hematopoietik menjadi sel progenitor eritroid. CD34 adalah marker permukaan sel yang biasa digunakan untuk mengidentifikasi sel-sel hematopoietik dan beberapa jenis sel progenitor lainnya. Marker ini ditemukan pada permukaan sel-sel yang akan berkembang menjadi sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit. Jika sel mengekspresikan TER-119⁺CD34⁺, maka menandakan adanya sel-sel punca hematopoietik yang akan berkembang menjadi sel darah merah (eritrosit).

Nurhayati (2018) juga melaporkan bahwa infeksi bakteri *E. coli* mampu menekan jumlah sel induk hematopoietik yang menjadi sel eritroid progenitor (TER-119⁺CD34⁺). Kombinasi Tapak Liman 100 mg/kg BB dengan Katuk 75 mg/kg BB memiliki kemampuan *erythropoiesis enhancer* pada mencit bunting dengan defisiensi TER-119⁺CD34⁺. Djati dkk. (2021) juga meneliti level sel progenitor erithroid (TER-119⁺CD34⁺) pasca paparan *E. coli*. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa Tapak Liman dan Katuk rasio 50:50 efektif dalam meningkatkan level sel erithroid progenitor. Kemampuan ini didasari oleh kandungan senyawa flavonoid dalam kombinasi herbal tersebut. Senyawa tersebut mampu menginduksi level hormon Eritropoietin (Epo) yang sangat penting dalam tahap awal perkembangan eritrosit.

Tapak Liman memiliki efek positif terhadap peningkatan profil sel eritroid pada infeksi bakteri seperti *E. coli*. Pada percobaan yang dilakukan pada tikus yang terinfeksi *E. coli*, pemberian ekstrak Tapak Liman menunjukkan peningkatan jumlah sel darah merah dan hemoglobin, serta peningkatan produksi EPO. Hasil ini menunjukkan bahwa Tapak Liman memiliki potensi untuk merangsang proses *erythropoiesis* pada kondisi infeksi.

4.5 Mekanisme Tapak Liman dalam meningkatkan profil sel eritroid

Berikut adalah beberapa mekanisme yang mendasari aktivitas *erythropoiesis enhancer* Tapak Liman pada kehamilan dengan infeksi bakteri:

- **Pengurangan level inflamasi/peradangan dan stres oksidatif**

Kandungan senyawa antiinflamasi dan antioksidan dalam Tapak Liman, seperti flavonoid dan saponin, dapat mengurangi peradangan dan stres oksidatif yang terjadi selama infeksi bakteri. Dengan mengurangi peradangan sistemik, Tapak Liman membantu menciptakan lingkungan yang lebih mendukung bagi sumsum tulang untuk memproduksi sel darah merah.

- **Stimulasi produksi erythropoietin (EPO)**

Tapak Liman dapat merangsang peningkatan produksi eritropoietin (EPO) dalam tubuh. EPO adalah hormon yang mengatur produksi sel darah merah di sumsum tulang. Dalam kondisi infeksi, peningkatan kadar EPO membantu memperbaiki produksi sel eritroid yang terhambat oleh stres infeksi.

- **Pemulihan keseimbangan nutrisi**

Tapak Liman juga diketahui dapat meningkatkan penyerapan zat besi dan vitamin B12, yang esensial untuk proses pembentukan sel darah merah. Pada infeksi bakteri, tubuh sering kali kekurangan nutrisi penting ini, yang menghambat produksi sel darah merah yang sehat.

- **Peningkatan kualitas sel darah merah**

Tapak Liman juga dapat meningkatkan kualitas sel darah merah yang diproduksi. Hal ini penting untuk memastikan bahwa sel darah merah yang terbentuk dapat berfungsi dengan baik dalam mengangkut oksigen ke seluruh tubuh, yang sering terganggu pada kondisi infeksi.

BAB V

TAPAK LIMAN SEBAGAI

SUPLEMEN ANTIBAKTERI

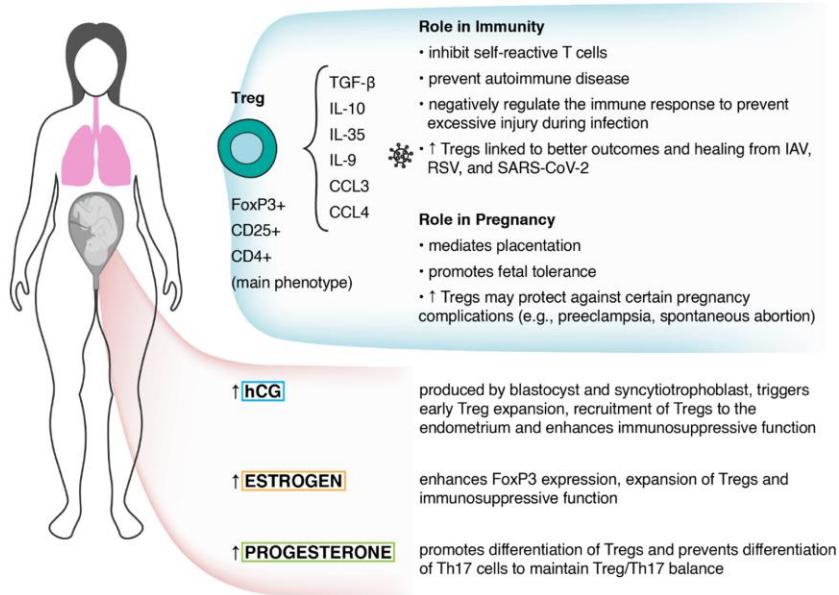
SAAT KEHAMILAN

5.1 Pendahuluan

Salah satu manfaat potensial dari Tapak Liman adalah sebagai suplemen antibakteri, yang dapat digunakan untuk melawan infeksi bakteri. Kehamilan adalah periode yang rentan terhadap infeksi bakteri, dan penggunaan obat-obatan kimia terkadang harus dibatasi untuk menjaga kesehatan ibu dan janin. Oleh karena itu, suplemen antibakteri seperti Tapak Liman dapat dipertimbangkan sebagai alternatif pengobatan yang lebih aman.

5.2 Perubahan sistem kekebalan tubuh selama kehamilan

Sistem kekebalan tubuh, atau sistem imun, wanita hamil mengalami perubahan yang kompleks untuk mendukung proses kehamilan. Perubahan tersebut bertujuan untuk mencegah penolakan janin sebagai benda asing oleh sistem kekebalan tubuh ibu. Hal tersebut terjadi karena janin memiliki sebagian materi genetik dari ayahnya, sehingga tubuh ibu mengenali janin sebagai benda asing. Perubahan sistem kekebalan tubuh tersebut salah satunya terjadi karena perubahan hormon. Beberapa hormon seperti human *chorionic gonadotropin* (hCG), progesteron, dan estrogen dapat menghambat respons kekebalan tubuh yang berlebihan (Gambar 5.1). Hormon-hormon ini memiliki pengaruh pada sistem kekebalan tubuh ibu dengan beberapa mekanisme termasuk efek imunosupresif dan anti-inflamasi.



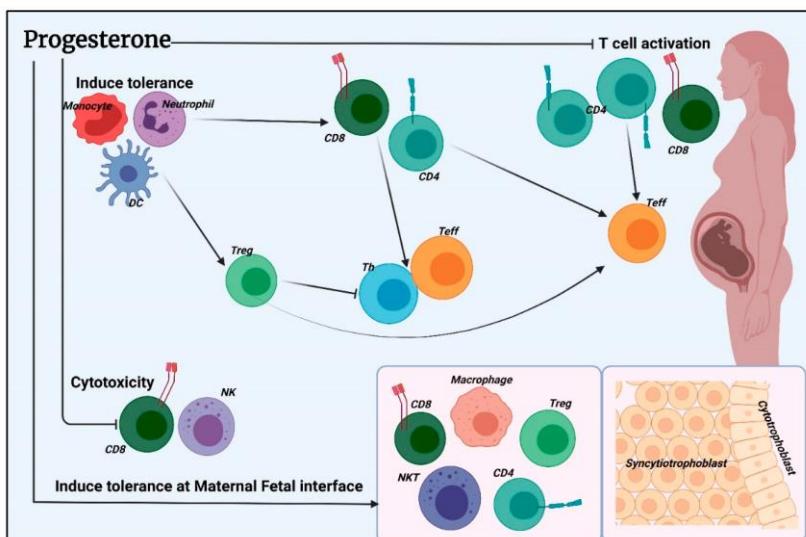
Sumber: Cervantes dkk. (2022)

Gambar 5.1 Sistem kekebalan tubuh pada kondisi kehamilan. Peran penting Treg pada awal kehamilan adalah untuk memediasi plasentasi dan meningkatkan toleransi janin. Hormon hCG, progesterone, dan estrogen memainkan peran utama dalam kehamilan untuk mendukung proliferasi, diferensiasi, atau fungsi imunosupresif Treg.

hCG memiliki kemampuan untuk menghambat aktivitas sel-sel imun tertentu, seperti sel T, sel B, dan sel NK (*Natural Killer*). Dengan mengurangi aktivitas sel-sel imun ini, hCG membantu mencegah penolakan janin oleh sistem kekebalan tubuh ibu. hCG dapat merangsang produksi dan aktivitas sel T regulator yang memiliki peran penting dalam mempertahankan toleransi imun terhadap janin (Gambar 5.1). Sel T regulator membantu mengontrol respons imun berlebihan yang dapat menyebabkan penolakan janin. hCG juga memiliki sifat antiinflamasi dengan menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α). Penghambatan terhadap sitokin proinflamasi tersebut akan membantu menjaga keseimbangan imunologis dan mengurangi respons inflamasi yang berlebihan selama kehamilan.

Disamping itu, hCG dapat mempengaruhi produksi antibodi dalam sistem kekebalan humorai. Hormon ini dapat mengubah profil antibodi dengan menghambat produksi antibodi yang berhubungan dengan reaksi imun yang merugikan terhadap janin.

Tidak hanya hCG, progesteron yang merupakan salah satu hormon yang meningkat selama kehamilan juga memiliki pengaruh penting pada sistem imun ibu. Progesteron memiliki sifat imunosupresif yang membantu mencegah respons imun berlebihan terhadap janin. Hormon ini dapat menghambat aktivitas sel-sel imun, termasuk sel T, sel B, dan sel NK (Gambar 5.2). Progesteron dapat mengubah respons imun dengan menggeser keseimbangan ke arah respons imun yang lebih toleran. Hormon ini dapat meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi, seperti interleukin-4 (IL-4) dan interleukin-10 (IL-10), yang membantu menghambat respons imun yang merugikan.

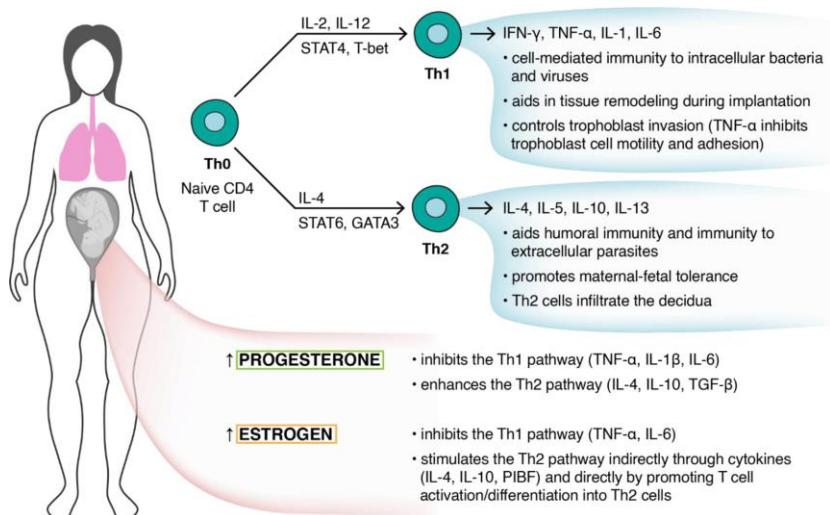


Sumber: Alesci dkk. (2022)

Gambar 5. 2 Peran hormon progesteron dalam kehamilan dan sistem kekebalan tubuh maternal.

Selain kedua hormon tersebut, hormon estrogen juga mengalami peningkatan selama kehamilan. Hormon ini memiliki

beberapa efek pada sistem kekebalan tubuh ibu. Estrogen dapat mempengaruhi respons imun dengan mengatur produksi dan aktivitas sel-sel imun. Hormon ini dapat mempengaruhi produksi antibodi, aktivitas sel T, dan fungsi sel NK. Estrogen juga dapat mempengaruhi ekspresi reseptor imun pada sel-sel imun, memodulasi sinyal, dan respons imun. Gambar 5.3 menjelaskan bahwa estrogen memiliki sifat antiinflamasi dengan menghambat jalur Th1 melalui produksi sitokin proinflamasi interleukin-1 (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α). Estrogen juga menstimulasi secara tidak langsung jalur sel Th2 melalui sitokin IL-4 dan IL-10, serta secara langsung memicu aktivasi sel T menjadi sel Th2. Hormon ini juga dapat meningkatkan aktivitas dan proliferasi sel B, yang bertanggung jawab untuk produksi antibodi. Estrogen dapat mempengaruhi struktur dan fungsi jaringan limfoid, seperti kelenjar timus dan kelenjar limfa. Hormon ini dapat memodulasi perkembangan dan distribusi sel-sel imun dalam jaringan limfoid, yang selanjutnya mempengaruhi respons imun.



Sumber: Cervantes dkk. (2022)

Gambar 5.3 Respons imun maternal berubah dari profil sitokin yang didominasi Th1 menjadi Th2 selama kehamilan. Selama masa kehamilan, sel Th1 dan Th2 mengatur aktivitas dan proliferasi satu sama lain melalui kaskade sitokin

untuk mempertahankan kehamilan yang sehat. Progesteron dan estrogen merupakan imunomodulator utama dalam proses ini.

Kombinasi peningkatan hormon hCG, progesteron, dan estrogen dalam tubuh wanita hamil berkontribusi pada penurunan respons imun selama kehamilan, yang mendukung proses kehamilan dan mencegah penolakan janin sebagai benda asing. Penurunan respons imun selama kehamilan, yang disebut imunosupresi, adalah mekanisme perlindungan alami untuk menghindari penolakan terhadap janin yang sebenarnya adalah setengah benda asing bagi sistem kekebalan ibu. Meskipun penghambatan ini membantu menjaga keseimbangan imunologis dan mencegah respons imun yang berlebihan terhadap janin, pada faktanya, ibu hamil menjadi lebih rentan terhadap infeksi patogen.

5.3 Kehamilan dan infeksi *Salmonella typhi*

Salmonella typhi adalah bakteri yang menyebabkan demam tifoid atau juga dikenal sebagai tifus abdominalis. Penyakit ini umum terjadi di negara-negara tropis dan sedang berkembang. Prevalensi demam tifoid di Indonesia telah diketahui cukup signifikan. Menurut laporan dari Kementerian Kesehatan Indonesia, demam tifoid masih merupakan masalah kesehatan yang cukup serius di negara ini. Di negara-negara tropis, infeksi *S. typhi* sering terjadi melalui makanan atau air yang terkontaminasi dengan tinja manusia yang mengandung bakteri tersebut. Faktor-faktor seperti sanitasi yang buruk, kurangnya perlindungan air bersih, praktik higiene yang tidak memadai, dan kepadatan populasi yang tinggi dapat mempermudah penyebaran infeksi ini.

Wanita hamil merupakan salah satu yang rentan mengalami infeksi *S. typhi*. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, sistem kekebalan tubuh wanita hamil mengalami perubahan dan dapat membuatnya lebih rentan terhadap infeksi, termasuk infeksi *S. typhi*. Selain perubahan sistem kekebalan tubuh, perubahan fisik dalam tubuh wanita hamil juga berkontribusi dalam menyebabkan wanita hamil rentan terinfeksi *S. typhi*. Selama kehamilan, tubuh wanita

mengalami peningkatan volume darah untuk menyediakan nutrisi dan oksigen yang cukup untuk janin yang sedang berkembang. Peningkatan volume darah selama kehamilan dapat mengakibatkan penurunan konsentrasi sel-sel imun, termasuk limfosit, dalam unit volume darah. Penurunan relatif konsentrasi sel-sel imun ini dapat terjadi karena peningkatan jumlah cairan tubuh yang lebih cepat dibandingkan dengan peningkatan jumlah sel-sel imun. Penurunan konsentrasi limfosit ini bersifat fisiologis dan merupakan hasil dari perubahan normal yang terjadi selama kehamilan. Hal ini bertujuan untuk menjaga keseimbangan sistem imun ibu hamil agar tidak terlalu aktif dan tidak menyerang janin yang sebenarnya merupakan jaringan asing dalam tubuh ibu. Bagaimanapun, perubahan ini juga dapat menyebabkan wanita hamil lebih rentan terhadap infeksi patogen.

Di samping itu, produksi asam lambung oleh lambung selama kehamilan mengalami penurunan. Selama kehamilan, terjadi penurunan tingkat asam lambung. Hal ini disebabkan oleh peningkatan kadar hormon progesteron. Progesteron memiliki efek menekan pada fungsi otot polos, termasuk otot yang mengelilingi kerongkongan dan sfingter esofagus bagian bawah (LES). LES adalah katup yang mengontrol aliran makanan dari kerongkongan ke lambung. Peningkatan kadar progesteron membuat LES lebih rileks, yang dapat mengakibatkan refluks asam lambung, sehingga kadar asam lambung menurun. Padahal diketahui bahwa asam lambung memiliki peran penting dalam melindungi tubuh dari mikroorganisme berbahaya yang masuk melalui makanan atau minuman. Asam lambung memiliki sifat asam yang kuat dan dapat membunuh bakteri dan virus yang masuk ke saluran pencernaan. Penurunan asam lambung dapat membuat tubuh lebih rentan terhadap infeksi saluran pencernaan seperti *S. typhi*.

Infeksi *S. typhi* adalah kondisi serius yang dapat mempengaruhi kesehatan ibu hamil dan janin. Wanita hamil yang terinfeksi *S. typhi* memiliki risiko tinggi mengalami komplikasi yang dapat membahayakan kesehatan ibu dan janin. Infeksi *S. typhi* dapat menyebabkan kelahiran prematur, yakni ketika bayi lahir sebelum

mencapai usia kehamilan yang cukup. Infeksi *S. typhi* juga dapat menyebabkan anemia pada ibu hamil, yaitu penurunan jumlah sel darah merah yang dapat mengganggu pasokan oksigen ke janin. Selanjutnya, jika infeksi *S. typhi* menyebar ke aliran darah, maka akan menyebabkan sepsis yang sangat berbahaya bagi ibu hamil. Infeksi *S. typhi* yang tidak diobati juga dapat menyebabkan komplikasi lain seperti infeksi rahim atau plasenta, perdarahan hebat setelah melahirkan, atau perdarahan pralahir. Hal tersebut dapat berisiko bagi kesehatan ibu dan janin. Infeksi *S. typhi* juga dapat menyebabkan gangguan pasokan nutrisi dan oksigen yang cukup untuk janin dalam rahim. Hal ini dapat menyebabkan pertumbuhan janin terhambat atau berat badan lahir rendah pada bayi, serta meningkatkan risiko keguguran atau kelainan pada janin.

5.4 Pengaruh Tapak Liman pada profil sel limfosit T dan B pada infeksi bakteri *Salmonella typhi*

Sistem imun selama kehamilan mengalami adaptasi untuk melindungi ibu dari infeksi, serta menjaga agar tubuh tidak menyerang janin yang berkembang sebagai benda asing. Sistem imun yang terlibat dalam melawan infeksi bakteri *S. typhi*, dapat dipengaruhi oleh perubahan tersebut. Infeksi bakteri *S. typhi*, penyebab utama tifoid, dapat menjadi ancaman serius selama kehamilan karena dapat mempengaruhi kesehatan ibu dan janin. Strategi yang digunakan oleh *S. thypi* dalam menginfeksi adalah menargetkan sistem imun *innate* dan adaptif. Salah satu dampak infeksi *S. typhi* pada sistem imun adaptif maternal adalah penurunan profil sel T dan sel B. Strategi *S. thypi* ini dalam mencegah aktivasi sel T adalah dengan menurunkan antigen yang dibawa *S. thypi* (seperti flagellin) setelah memasuki tahap awal infeksi (Alaniz dkk., 2006). Djati dkk. (2016) membuktikan bahwa demam tifoid yang diakibatkan oleh infeksi *S. typhi* pada mencit bunting menyebabkan penurunan level sel T CD4⁺. Penurunan sitokin IL-2 sebagai faktor *survival* dan proliferasi sel T CD4⁺ menjadi penyebab utama dalam penurunan level sel T CD4⁺.

Sel T CD4⁺ atau sel T helper (Th) terdiri dari dua subset, yaitu Th1 dan Th2, yang dibedakan berdasarkan sitokin yang dihasilkannya.

Th1 mensekresikan IL-2, IFN- γ , dan TNF- β , sedangkan Th2 mensekresikan IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-13 (Gambar 5.3). Sitokin yang dihasilkan oleh Th1 akan berdampak pada proliferasi Th1 dan produksi sitokinya. Ketika levelnya tinggi, maka akan menghambat proliferasi Th2, yang termasuk aktivitasnya dalam memproduksi sitokin. Itulah sebabnya pada kasus demam tifoid, ketika IL-2 menurun, sel T CD4 $^{+}$ dan IFN- γ juga akan menurun, sedangkan sitokin IL-4 dan sel B220 $^{+}$ akan meningkat.

Berdasarkan hasil penelitian Djati dkk. (2016), Tapak Liman dan kombinasinya dengan Katuk berpotensi memodulasi aktivasi sel T CD4 $^{+}$ dengan cara menaikkan faktor *survivalnya*, yaitu IL-2, selama terjadi demam tifoid saat kehamilan. Secara berkelanjutan, level sel T CD4 $^{+}$ dan produksi sitokin IFN- γ meningkat. Ketika sel T CD4 $^{+}$ teraktivasi oleh sitokin IL-2, maka sel T CD4 $^{+}$ tersebut akan berproliferasi dan memproduksi IFN- γ . Selanjutnya, IFN- γ menstimulasi upregulasi MHC kelas II, sehingga lebih banyak sel T naive yang berdiferensiasi menjadi sel T CD4 $^{+}$ (Lee dkk., 2008). IFN- γ juga akan menstimulasi aktivasi makrofag untuk mengeliminasi *S. thypi*. Penguatan sistem imun *innate* ini akan menguatkan fungsi efektor pada situs inflamasi.

Selain itu, pada penelitian tersebut juga dilakukan analisis level sel B pasca paparan *S. thypi*. Selama demam tifoid berlangsung, ekspresi sitokin IL-4 yang diproduksi oleh sel T CD4 $^{+}$ meningkat. IL-4 merupakan sitokin yang berperan dalam aktivasi sel B (B220 $^{+}$). Sel T naive dan sel Th1 membutuhkan IL-2 untuk aktivasi dan proliferasi. Bagaimanapun, sel Th2 mampu berproliferasi tanpa IL-2 jika terdapat IL-4. Hal ini menguntungkan bagi sel Th2 karena sel Th2 memproduksi IL-4 dalam jumlah besar. Sitokin IL-4 dapat menghambat sekresi IL-12 dan IFN- γ , menghambat fagositosis dan intraseluler *killing*, serta menekan produksi sitokin inflamasi. Akibatnya, penurunan sitokin IL-4 akan secara simultan menurunkan level sel B. Djati dkk. (2016) melaporkan bahwa formulasi Tapak Liman dan Katuk 50:50 menunjukkan hasil yang optimum dalam memodulasi profil sel T dan sel B selama kehamilan dengan demam

tifoid. Roffico dan Djati (2014) juga menggunakan Tapak Liman, tetapi dengan formulasi herbal yang berbeda. Penelitian tersebut menggunakan kombinasi daun Tapak Liman dengan daun Kedongdong Laut (*Polyscias obtusa*) untuk meningkatkan ekspresi sel T CD4⁺ dan CD8⁺ pasca paparan *S. thypimurium*.

Tanaman Tapak Liman diketahui memiliki sifat antiinflamasi dan imunomodulator, yang dapat mempengaruhi respons imun tubuh, termasuk profil sel limfosit T dan B. Tapak Liman dikenal mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, dan saponin, yang memiliki sifat antiinflamasi, antibakteri, dan imunomodulator. Sebagai imunomodulator, Tapak Liman dapat mempengaruhi profil sel limfosit T dan B dalam tubuh, yang berpotensi meningkatkan respons imun terhadap infeksi *S. typhi*, terutama pada ibu hamil. Beberapa mekanisme potensial yang dapat terjadi yaitu dengan memodulasi aktivitas sel T, baik CD4⁺ maupun CD8⁺. Senyawa dalam Tapak Liman dapat meningkatkan proliferasi dan aktivasi sel T helper (CD4⁺) dan sel T sitotoksik (CD8⁺). Hal ini dapat mempercepat respons imun tubuh terhadap infeksi *S. typhi* tanpa merusak janin. Aktivasi sel T juga dapat mengarah pada peningkatan pengendalian infeksi secara efektif, sehingga mengurangi dampak penyakit pada ibu hamil.

5.5 Pengaruh Tapak Liman pada profil sel limfosit T dan B pada infeksi bakteri *E. coli*

Salah satu tantangan yang dapat muncul selama kehamilan adalah infeksi bakteri *E. coli*, yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi, termasuk infeksi saluran kemih, sepsis, dan infeksi gastrointestinal. Oleh karena itu, penting bagi tubuh ibu untuk menjaga keseimbangan dalam respons imun agar tidak menyerang janin. Salah satu cara untuk membantu mengatur respons imun tubuh ibu selama infeksi adalah dengan menggunakan tanaman obat yang memiliki sifat imunomodulator.

Penelitian oleh Christina dkk. (2021) menunjukkan bahwa infeksi *E. coli* pada hewan coba bunting menyebabkan peningkatan ekspresi CD4⁺TNF- α ⁺ dan CD4⁺IFN- γ ⁺. Kedua marker ini digunakan

untuk memonitoring level inflamasi pasca paparan *E. coli*, yang terjadi overekspresi dari keduanya. Sel T regulator memainkan peranan penting dalam memodulasi overekspresi sel T CD4⁺TNF- α ⁺ dan CD4⁺IFN- γ ⁺. Pemberian Tapak Liman dosis 150 mg/kg BB mampu menurunkan level kedua marker tersebut, dengan cara menaikkan level sel T regulator. Jika dikombinasikan dengan daun Katuk, Tapak Liman terbukti memiliki efek protektif terhadap nekrosis pada ginjal dan hati. Hal ini menunjukkan potensi dari Tapak Lima dalam meredakan efek buruk dari infeksi bakteri *E. coli* pada organ vital.

BAB VI

TAPAK LIMAN SEBAGAI SUPLEMEN ANTIJAMUR SAAT KEHAMILAN

6.1. Pendahuluan

Tapak Liman (*Elephantopus scaber*) menunjukkan potensi besar sebagai suplemen antijamur alami yang aman bagi wanita hamil, terutama dalam mengatasi infeksi jamur yang disebabkan oleh *Candida albicans*. Senyawa aktif dalam tanaman ini, seperti flavonoid dan triterpenoid, memberikan efek antijamur, antiinflamasi, dan imunomodulator, yang sangat bermanfaat dalam mendukung kesehatan ibu hamil. Meskipun penelitian tentang penggunaan Tapak Liman untuk infeksi jamur pada wanita hamil masih terbatas, studi yang ada menunjukkan bahwa tanaman ini memiliki potensi untuk mengatasi infeksi jamur dengan aman dan efektif. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan dosis yang tepat, durasi penggunaan, dan cara terbaik untuk mengaplikasikan Tapak Liman dalam pengobatan infeksi jamur selama kehamilan.

6.2 Infeksi *Candida albicans* saat kehamilan

Kehamilan berhubungan erat dengan respons imun maternal. Pada masa kehamilan, terjadi suatu kondisi berupa reaksi penolakan oleh sel-sel fagosit ketika ada zat asing atau antigen yang berada di saluran reproduksi. Hal ini disebabkan dari gen paternal yang dianggap sebagai protein asing oleh tubuh maternal. Perubahan dalam sistem imun tubuh ibu yaitu menurunnya aktivitas sel T. Di dalam tubuh, sel T berfungsi sebagai agen pengontrol infeksi penyakit. Penurunan aktivitas sel T menyebabkan ibu hamil lebih rentan terkena infeksi penyakit (Saito dkk., 2010). Kehamilan secara umum dianggap sebagai kondisi imunosupresi (menekan reaksi sistem imun yang berlebihan). Perubahan respons imun dalam kehamilan dapat

mempengaruhi kerentanan genetalia terhadap infeksi bakteri maupun jamur.

Infeksi jamur, terutama yang disebabkan oleh jamur *C. albicans*, adalah infeksi jamur yang sering terjadi pada wanita hamil. Kehamilan dapat menciptakan lingkungan yang lebih kondusif bagi pertumbuhan jamur. Selama kehamilan, peningkatan kadar hormon estrogen dapat menyebabkan perubahan pada keseimbangan mikroflora vagina, sehingga memfasilitasi pertumbuhan *C. albicans*. Selain itu, sistem kekebalan tubuh ibu beradaptasi untuk mencegah penolakan janin, yang bisa membuat ibu lebih rentan terhadap infeksi. Proses kehamilan juga menyebabkan peningkatan kelembapan tubuh, yang dapat meningkatkan risiko infeksi jamur di area genital atau kulit.

Salah satu penyakit yang dapat menyerang genetalia wanita yaitu kandidiasis vulvovaginalis. Kandidiasis vulvovaginalis suatu penyakit yang menyerang mukosa vagina yang disebabkan oleh jamur *C. albicans*. Kandidiasis vulvovaginalis rentan terjadi pada ibu hamil dan dapat menimbulkan iritasi, gatal, dan keputihan. Jamur *C. albicans* dapat menjadi patogen dan menyebabkan keputihan pada vagina. Perubahan keasaman daerah vagina berkaitan dengan kandidiasis vulvovaginalis, sehingga pH tidak seimbang. Ketidakseimbangan pH dalam vagina menyebabkan pertumbuhan jamur, sehingga terjadi infeksi (Aguin dan Sobel, 2015). *C. albicans* dalam vagina akan dikontrol oleh bakteri vagina agar tetap berada dalam jumlah yang rendah dan seimbang. Infeksi jamur seperti ini, meskipun tidak langsung membahayakan janin, dapat menurunkan kualitas hidup ibu dengan menimbulkan gejala yang mengganggu. Oleh karena itu, pengobatan yang aman dan efektif sangat dibutuhkan untuk mengatasi masalah ini selama kehamilan.

6.3 Pengaruh Tapak Liman pada profil sel limfosit T dan B pada infeksi *Candida albicans* saat kehamilan

Penyakit kandidiasis vulvovaginalis dapat diobati dengan menggunakan imunomodulator alami. Imunomodulator alami adalah

senyawa tertentu yang terdapat dalam tanaman herbal yang dapat meningkatkan mekanisme pertahanan tubuh (sistem imun). Daun Tapak Liman mengandung senyawa flavonoid dan saponin. Menurut Faizah dan Djati (2014), tanaman yang memiliki kandungan flavonoid dan saponin telah dikenal sebagai immunomodulator alami. Saponin dan flavonoid adalah bahan aktif yang dapat meningkatkan respons imunitas tubuh dan meningkatkan jumlah sel-sel imunokompeten seperti makrofag, sel T, dan sel B. IFN- γ , TNF- α dan IL-4 merupakan sitokin yang dihasilkan secara endogen oleh sel limfosit T (CD4 $^{+}$ dan CD8 $^{+}$) dan sel *Natural Killer* (NK) yang telah teraktivasi. IFN- γ dan TNF- α berperan dalam aktivasi makrofag dan memiliki fungsi yang sangat penting dalam *cell mediated immunity* terhadap mikroba intraseluler.

Penelitian oleh Alifiyah (2019) meleportkan bahwa pemberian ekstrak daun Tapak Liman dalam kombinasinya dengan ekstrak Katuk (*S. androgynus* L. Merr) berpotensi menurunkan aktivasi sel T CD4 $^{+}$ dan CD8 $^{+}$, serta meningkatkan jumlah sitokin IL-2 $^{+}$ yang diproduksi oleh sel-sel granulosit dan sel T CD4 $^{+}$ mencit bunting terinfeksi *C. albicans*. Pemberian kombinasi ekstrak daun Katuk 50% dan Tapak Liman 50% berpotensi efektif dalam menurunkan aktivasi sel T CD4 $^{+}$ dan CD8 $^{+}$ di 3 trimester yang berbeda pada mencit bunting terinfeksi *C. albicans*. Hal ini dibuktikan dengan adanya peningkatan jumlah relatif sel T naive CD4 $^{+}$ CD62L $^{+}$ dan CD8 $^{+}$ CD62L $^{+}$. Pemberian kombinasi ekstrak daun Katuk 50% dan Tapak Liman 50% juga berpotensi meningkatkan jumlah produksi sitokin IL-2 oleh sel-sel granulosit (Gr1), dengan jumlah yang tidak melebihi kontrol sehat di 3 trimester akibat adanya infeksi *C. albicans*.

Respons imun terhadap infeksi *C. albicans* akan memicu terjadinya inflamasi. IFN- γ merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam proses inflamasi tersebut. Jumlah sitokin IFN- γ pada mencit bunting sehat meningkat pada trimester 2 dan menurun pada trimester 3. Menurut Purnamasari (2004), mencit bunting yang normal memiliki jumlah sitokin IFN- γ yang meningkat dari trimester 1 ke trimester 2, dan menurun pada trimester 3, atau saat mendekati kelahiran. Peningkatan jumlah sitokin IFN- γ diperlukan untuk

implantasi yang normal dan kelangsungan hidup sel. Arifiyani (2019) melaporkan bahwa infeksi *C. albicans* dapat mengaktifasi limfosit sel T CD4⁺ untuk memproduksi sitokin proinflamasi IFN- γ dan TNF- α . Selain itu, infeksi *C. albicans* juga menyebabkan penurunan sitokin IL-4 yang diproduksi oleh sel T CD4. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa setelah pemberian ekstrak kombinasi 50% Tapak Liman dan 50% Katuk, level sitokin IL-4 mengalami peningkatan hampir mendekati jumlah normal pada tiap trimester. Menariknya lagi, kombinasi dua herbal tersebut secara signifikan menurunkan produksi sitokin antiinflamasi IFN- γ dan TNF- α pasca infeksi *C. albicans*. Mekanisme penurunan level inflamasi tersebut diteliti oleh Yulyani (2019), yang diperantarai oleh sel T regulator. Tapak Liman dan Katuk menjadi dua herbal yang kuat ketika dikombinasikan, sehingga secara signifikan dapat meningkatkan ekspresi sel T regulator pasca infeksi *C. albicans*. Peningkatan sel T regulator secara langsung dapat menekan produksi sitokin proinflamasi melalui sekresi sitokin antiinflamasi IL-10.

Aminullah (2019) lebih lanjut meneliti efektifitas ekstrak daun Katuk dan Tapak Liman melalui perbaikan histologi vagina pasca infeksi *C. albicans* pada mencit betina bunting. Vagina mencit bunting sehat memiliki epitel pipih berlapis dengan ketebalan normal. Setelah lapisan epitel terdapat lamina propria yang terdiri dari jaringan ikat, dan diikuti dengan jaringan otot polos yang tampak normal dan tidak memiliki kerusakan jaringan. Vagina mencit dengan infeksi *C. albicans* menunjukkan adanya keratinisasi. Keadaan tersebut cenderung menggambarkan adanya permukaan vagina yang kering dan kasar yang dikarenakan adanya keratin dan tidak adanya lapisan glikogen. Hal tersebut cenderung berakibat pada vagina yang menjadi tipis dan rapuh (Arnon dkk., 2014). Keratinisasi ini erat hubungannya dengan sekresi estrogen yang terjadi dalam tubuh mencit. Keratinisasi ini berfungsi untuk memperkuat jaringan yang hampir mati, serta menyediakan sistem imun *innate*. Selain itu, adanya kornifikasi pada sel epitel pipihnya menandakan proses kematian sel (Anderson dkk., 2014). Penelitian tersebut juga membuktikan bahwa ekstrak Tapak

Liman dapat membantu proses perbaikan vagina, serta tidak menimbulkan toksisitas, terutama pada paru-paru, ginjal, dan hati.

6.4 Mekanisme Tapak Liman sebagai agen antijamur

Aktivitas antiinflamasi Tapak Liman dapat mengurangi kadar sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IFN- γ , dan IL-6, yang sering terlibat dalam patogenesis infeksi *C. albicans*. Dengan mengurangi peradangan yang berlebihan, Tapak Liman dapat membantu mengurangi kerusakan jaringan yang disebabkan oleh reaksi inflamasi. Dengan kata lain, Tapak Liman juga mendukung regenerasi sel epitel yang rusak di area yang terinfeksi. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya perbaikan vagina pasca infeksi jamur *C. albicans*. Beberapa senyawa aktif dalam Tapak Liman dapat menurunkan produksi radikal bebas dan stres oksidatif yang biasanya terjadi selama infeksi, sehingga membantu menjaga keseimbangan mikroflora tubuh dan mencegah kerusakan yang lebih lanjut pada sel-sel tubuh. Beberapa senyawa aktif yang ditemukan dalam Tapak Liman berkontribusi pada sifat antijamur tanaman ini, antara lain:

- Flavonoid: memiliki aktivitas antimikroba, termasuk kemampuan untuk menghambat pertumbuhan jamur patogen.
- Triterpenoid: berperan sebagai antiinflamasi dan antimikroba, serta membantu mengurangi peradangan yang dapat memperburuk infeksi jamur.
- Alkaloid: memiliki aktivitas antibakteri dan antijamur yang kuat.

Senyawa-senyawa aktif ini menjadikan Tapak Liman sebagai kandidat potensial untuk digunakan sebagai suplemen alami dalam mengatasi infeksi jamur pada wanita hamil, dengan efek samping yang minimal jika dibandingkan dengan obat-obatan kimia.

BAB VII

TAPAK LIMAN SEBAGAI AGEN ANTIKANKER

7.1 Pendahuluan

Kanker merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia dengan prevalensi kematian yang meningkat setiap tahun (Siegel dkk., 2024). Walaupun kemoterapi merupakan salah satu terapi yang efektif untuk kanker, namun tetap tidak disarankan untuk penggunaan jangka panjang, karena adanya efek samping terhadap sel normal (Anand dkk., 2022). Oleh karena itu, sangat penting untuk mengembangkan terapi alternatif yang lebih selektif dalam membunuh sel kanker, tanpa menimbulkan efek samping (Sambi dkk., 2017). Upaya pencarian agen antikanker alami yang efektif dan memiliki efek samping yang minimal terus dilakukan, salah satunya melalui eksplorasi tanaman obat tradisional seperti Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.). Penelitian menunjukkan bahwa tanaman ini memiliki potensi untuk menginduksi apoptosis dan menghambat siklus sel pada sel kanker (Christina, 2022).

7.2 Mekanisme induksi apoptosis dan penghambatan siklus sel

Apoptosis atau kematian sel terprogram adalah mekanisme penting dalam pengendalian pertumbuhan sel abnormal (Mustafa dkk., 2024). Senyawa bioaktif yang terkandung dalam Tapak Liman, seperti seskuiterpen lakton dan flavonoid, diketahui mampu mengaktivasi jalur apoptosis intrinsik dan ekstrinsik. Mekanisme ini melibatkan aktivasi protein-protein proapoptotik (seperti Bax) dan penekanan protein antiapoptotik (seperti Bcl-2), yang berujung pada aktivasi caspase-3 sebagai eksekutor utama apoptosis.

Tapak Liman memiliki efek sitotoksik pada lini sel kanker payudara dengan estrogen reseptor (ER)-positif seperti T47D dan MCF-7. Penelitian Sulistyani dan Nurkhasanah (2017) mengungkapkan bahwa ekstrak etanol dan fraksi (petroleum ether, kloroform, dan metanol) Tapak Liman memiliki efek sitotoksik pada lini sel kanker payudara T47D. Menariknya, efek sitotoksik tertinggi didapatkan pada fraksi kloroform dengan nilai *inhibitory concentration* 50 (IC_{50}) sebesar $7,08 \pm 2,11 \mu\text{g/mL}$. Efek sitotoksik Tapak Liman ini diperantarai oleh mekanisme apoptosis dengan cara meningkatkan ekspresi p-53 (Nurkhasanah dkk., 2017), yang merupakan protein *tumor suppressor* yang mengatur siklus sel dan menjaga stabilitas genomik. Sebagian kematian sel yang diakibatkan oleh Tapak Liman disebabkan oleh induksi apoptosis.

Penelitian lain pada lini sel kanker payudara MCF-7 menyebutkan bahwa Tapak Liman dapat bersinergi dengan obat kanker tamoxifen dalam menginduksi apoptosis lini sel MCF-7. Mekanisme molekuler dari aktivitas tersebut disebabkan oleh peningkatan ekspresi caspase-8 dan 9, yang berperan dalam jalur apoptosis ekstrinsik dan intrinsik, yang selanjutnya menurunkan ekspresi gen pro-survival seperti c-Jun, ICAM1, dan VEGF (Ho dkk., 2021). Salah satu senyawa yang berkontribusi dalam mekanisme antikanker Tapak Liman adalah lupeol. Senyawa ini merupakan jenis triterpenoid yang memiliki potensi sebagai antikanker. Pitchai dkk. (2014) melakukan isolasi lupeol pada Tapak Liman dengan menggunakan pelarut petroleum ether. Penelitian tersebut membuktikan bahwa lupeol berkontribusi dalam induksi apoptosis lini sel MCF-7 dengan meregulasi ekspresi protein Bax-XL dan Bcl-2.

Christina (2022) melaporkan bahwa daun Tapak Liman ketika dikombinasikan dengan daun Mahkota Dewa akan berpotensi menjadi herbal yang efektif dalam menghambat pertumbuhan kanker payudara. Secara *in vitro*, kombinasi daun Tapak Liman dan daun Mahkota Dewa pada rasio 2:1 menyebabkan penurunan yang signifikan pada sel hidup lini sel T47D, dengan cara memicu sel untuk masuk ke fase apoptosis lanjut (*late apoptosis*). Kombinasi tersebut menyebabkan terjadinya akumulasi sel apoptosis dan sel nekrotik yang rendah.

Selain menginduksi apoptosis, Tapak Liman juga memiliki kemampuan untuk menghambat proliferasi sel kanker dengan cara menghambat siklus sel. Senyawa aktif dalam Tapak Liman dapat menyebabkan *cell cycle arrest* pada fase tertentu, seperti fase G0/G1 atau G2/M, yang kemudian mencegah pembelahan dan pertumbuhan sel kanker lebih lanjut. Mekanisme sitotoksik Tapak Liman melibatkan penghambatan siklus sel pada fase sub G1 (Sulistyani dan Nurkhasanah, 2017). Mekanisme ini melibatkan regulasi ekspresi siklin dan protein pengatur siklus sel lainnya. Menariknya, Christina (2022) juga membuktikan bahwa kombinasi daun Tapak Liman dan Mahkota Dewa dapat menurunkan level proliferasi lini sel T47D dengan cara meningkatkan jumlah sel yang memasuki fase sub G1 (sel apoptosis) dan fase G0/G1, sehingga fase S dan G2/M dapat ditekan.

7.3 Mekanisme penghambatan proliferasi sel kanker melalui jalur ER- α dan NRF-2

T47D merupakan salah satu lini sel kanker payudara manusia dengan reseptor estrogen alfa positif (ER- α^+) (Zhu dkk., 2006). ER- α berkontribusi pada inisiasi dan perkembangan pertumbuhan kanker payudara (Sharma dkk., 2018). Beberapa obat-obatan konvensional yang digunakan dalam terapi kanker payudara dengan ekspresi ER-positif, antara lain fulvestrant, tamoxifen, dan letrozole (Nunnery dan Mayer, 2020). Obat-obatan ini bekerja dengan cara menghambat jalur persinyalan ER yang memediasi stimulasi estrogen pada sel kanker payudara (Fan dkk., 2008). Oleh karena itu, eksplorasi terkait agen antagonis ER- α yang selektif sangat penting untuk pengembangan terapi kanker payudara dengan ER-positif.

Jalur Nrf-2/Keap1 merupakan regulator utama stres oksidatif dan detoksifikasi xenobiotik (Aliyev dkk., 2021). Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa aktivasi Nrf2 yang berlebihan pada kanker menyebabkan *metabolic reprogramming* (Wang dkk., 2018), yang menyebabkan resistensi dalam radioterapi dan kemoterapi. *Metabolic reprogramming* yang diakibatkan oleh ekspresi Nrf-2 yang berlebihan akan memberikan energi untuk mendukung proliferasi dan

metastasis pada kanker payudara (Catanzaro dkk., 2017). Aktivasi Nrf2 secara berkelanjutan disebabkan oleh mutasi pada Keap1 pada kasus adenokarsinoma dan kanker payudara (Panieri & Saso, 2019). Namun, aktivasi Nrf2 dalam sel normal menyebabkan efek kemopreventif dengan menekan kerusakan DNA yang diakibatkan oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Aliyev dkk., 2021).

Penelitian oleh Christina dkk. (2022) mengungkapkan bahwa lini sel T47D secara signifikan mengekspresikan ER- α yang terfosforilasi (p-Nrf2) yang relatif tinggi, yang kemudian menurun setelah pemberian obat cisplatin dengan kombinasi daun Tapak Liman dan daun Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa*). Berdasarkan hasil analisis *in silico*, oleanolic acid dan scutellarin dari ekstrak daun *E. scaber* dan sesamin dari daun *P. macrocarpa* berpotensi sebagai inhibitor kompleks Nrf-Keap1. Senyawa aktif tersebut diduga dapat mengikat kompleks Nrf2-Keap1, dan kemudian menstabilkan interaksi molekuler antara Keap1 dan Nrf-2, sehingga translokasi Nrf2 ke nukleus menjadi terhambat. Jika Nrf2 tidak aktif, maka sel akan gagal mencegah stres oksidatif, yang selanjutnya menyebabkan kematian sel. Hipotesis ini didukung oleh hasil penelitian *in vitro*, dengan semua kombinasi daun Tapak Liman dan daun Mahkota Dewa secara signifikan menurunkan jumlah relatif p-Nrf2 pada lini sel T47D.

7.3 Mekanisme Tapak Liman dalam menghambat proliferasi sel kanker melalui jalur PI3K-AKT-mTOR

Jalur phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) berperan dalam mengatur perkembangan siklus sel dan sintesis DNA. Aktivasi PI3K dapat mengkatalisis fosforilasi AKT, dan kemudian secara langsung atau tidak langsung mengaktifkan protein hilirnya (termasuk NF- κ B dan mTOR) (Paplomata & O'Regan, 2014). Penelitian penulis telah menemukan bahwa sel T47D yang tidak diberi perlakuan memiliki jumlah relatif p-PI3K, p-AKT, dan p-mTOR yang relatif tinggi, yang diikuti oleh pembelahan/proliferasi sel yang tinggi pula berdasarkan analisis CFSE. Sejalan dengan penelitian Liu dkk. (2020), jalur PI3K/AKT/mTOR sangat aktif pada kanker payudara, sehingga

menyebabkan resistensi multiobat. Aktivasi PI3K/AKT membutuhkan transduksi sinergis dari hulu (*upstream*) dan hilir (*downstream*) untuk menyebabkan resistensi multiobat. PI3K/AKT/mTOR secara signifikan menyebabkan disregulasi mikro-RNA dan kemudian memediasi tumorigenesis (Millis dkk., 2019). Tapak Liman dalam kombinasinya dengan Mahkota Dewa dapat menghambat ekspresi protein terfosforilasi, yaitu: p-PI3K, p-AKT, dan p-mTOR, dengan rasio optimal pada 1:1 dan 2:1.

Penghambatan ketiga jalur penting dalam pertumbuhan kanker, yaitu: ER- α , Nrf2, dan PI3K/AKT/mTOR, dapat memicu apoptosis dan *cell cycle arrest*. Hal ini ditandai dengan akumulasi fase sub G1 yang pada akhirnya akan menghambat proliferasi sel T47D tanpa menimbulkan efek toksik terhadap sel normal TIG-1.

7.4 Mekanisme Tapak Liman dalam memodulasi sistem imun pada kondisi kanker

7.4.1 Profil sel T regulator dan sitokin antiinflamasi

Profil sel-sel imun yang berperan dalam perkembangan kanker payudara juga penting untuk dikaji guna mengetahui respons sel imun terhadap kanker dan menentukan target terapi. Salah satunya yaitu sel T regulator yang merupakan subset dari sel T CD4 $^{+}$, dengan ekspresi FoxP3, yang selanjutnya berperan dalam mengontrol respons imun dan menekan respons inflamasi. Sel T regulator terdiri dari 2 subset, yaitu: *natural* Treg (nTeg) yang berkembang dari timus, dan *induced* Treg (iTreg) yang berkembang karena induksi antigen pada periferi. Dalam lingkungan tumor, iTreg berkembang dari sel T CD4 naïve dan bersifat imunosupresif terhadap efektor tumor, sehingga peningkatan iTreg dapat memicu pertumbuhan kanker (Paluskievicz dkk., 2019). Pada kasus *invasive ductal carcinoma* (IDC), terdapat peningkatan infiltrasi sel-sel limfosit menuju jaringan tumor seperti sel T yang telah teraktivasi, sel B, dan sel T regulator (Barriga dkk., 2019). Pada penelitian ini, terdapat akumulasi sel T CD4 dan CD8 naïve pada mencit model kanker payudara. Hal ini sangat berkorelasi dengan peningkatan sel T regulator dalam organ limpa. Akumulasi sel

T CD4 naïve akan teraktivasi menjadi sel T regulator, bukan efektor sel tumor seperti sel CD4 Th1. Hal ini dibuktikan dengan rendahnya jumlah relatif sel CD4 Th1 ($CD4^+TNF-\alpha^+$ dan $CD4^+IFN-\gamma^+$) pada mencit model kanker payudara. Kurangnya peran sel CD4 Th1 akan menyebabkan terhambatnya maturasi sel T CD8 untuk menjadi sel T CD8 sitotoksik. Selain itu, peningkatan level sel T regulator berefek pada penurunan sel T CD8 naïve pada mencit model kanker payudara, sehingga eliminasi sel kanker oleh sel T CD8 menjadi rendah.

Sel T regulator mampu menekan proliferasi sel T yang lainnya dalam lingkungan tumor melalui sekresi sitokin antiinflamasi IL-10 dan TGF- β (Barriga dkk., 2019). Sitokin IL-10 dan TGF- β adalah sitokin supresif yang berfungsi mengatur respons inflamasi yang berlebihan. Selain sel Treg yang menghasilkan IL-10, *tumor-associated macrophage* (TAM) juga mensekresikan IL-10, yang kemudian akan menekan aktivasi sel T CD8 $^+$. Selain itu, IL-10 juga berperan dalam polarisasi M2 makrofag. Selanjutnya, M2 akan menginduksi deposisi matriks dan *remodeling* jaringan pada tumor (Cha dan Koo, 2020). Sekresi TGF- β oleh sel Treg dapat menekan produksi sitokin IL-2 yang sangat diperlukan untuk *survival* limfosit. Selain sekresi IL-10 dan TGF- β , mekanisme supresi sel Treg juga dapat melalui CTLA-4, yang selanjutnya dapat menghambat dan menekan molekul kostimulasi pada *antigen presenting cells* (APC), sehingga mencegah aktivasi sel T (Ovcinnikovs dkk., 2019). Sel Treg juga menghasilkan perforin dan granzim, dengan target selnya adalah sel NK dan sel T CD4 $^+$. Adanya sekresi perforin dan granzim menyebabkan induksi protein caspase pada limfosit, sehingga sel limfosit akan mati dan respons imun terhadap kanker berkurang (Li dkk., 2011).

Penelitian oleh Christina (2022) menjelaskan bahwa daun Tapak Liman dan kombinasinya dengan daun Mahkota Dewa dengan rasio 3:1 mampu menurunkan ekspresi p-PI3K, pAKT1, p-mTOR, IL-6, dan CD11b pada jaringan tumor mencit model kanker payudara. Selain itu, kombinasi daun Tapak Liman dan daun Mahkota Dewa secara optimal dapat menurunkan progresi IDC pada mencit model kanker payudara. Hal ini ditandai dengan menurunnya volume tumor, yang dikuti oleh berat badan yang normal, dan dapat menekan sel T

reg, IL-10, TGF- β , dan IL-6, serta meningkatkan aktivitas efektor sel tumor, yaitu: sel NK, CD4 $^{+}$ TNF α^{+} , CD4 $^{+}$ IFN γ^{+} , CD8 $^{+}$ TNF α^{+} , dan CD8 $^{+}$ IFN- γ^{+} .

7.4.2 Profil sitokin proinflamasi

IFN- γ merupakan sitokin pleiotropik yang berfungsi sebagai antiviral, antitumor, dan immunomodulator. Sitokin IFN- γ banyak dihasilkan oleh sel *Natural Killer* (NK), sel T *Natural Killer* (NKT) pada imunitas *innate*. Sedangkan pada sel T CD4 $^{+}$ dan CD8 $^{+}$, IFN- γ disekresikan secara parakrin selama respons imun adaptif (Jorgovanovic dkk., 2020). Sel T CD8 mengenali antigen tumor melalui ekspresi molekul MHC kelas I, dan selanjutnya berperan dalam *immunosurveillance*. Sitokin IFN- γ diperlukan untuk maturasi sel T CD8 naive untuk berdiferensiasi menjadi efektor sel T CD8 $^{+}$ (*Cytotoxic T Lymphocyte/CTL*). Selain itu, IFN- γ juga berperan dalam menghambat ekspresi sel T regulator (Jorgovanovic dkk., 2020). Konsentrasi IFN- γ yang rendah diikuti oleh tingginya sel T regulator. Sel T CD8 bersifat sitotoksik, baik secara langsung melisiskan sel target, ataupun melepaskan sitokin IFN- γ .

Mekanisme kerja efektor sel T CD8 pada sel kanker yaitu melalui: 1) perforin, dengan membentuk pori pada membran sel kanker, serta 2) Fas ligan dan TNF- α , yang akan menginduksi apoptosis melalui aktivasi protein caspase. Pelepasan sitokin TNF- α dan IFN- γ oleh sel T CD8 $^{+}$ sangat penting dalam mekanisme *killing* oleh sel T CD8 $^{+}$. Sekresi IFN- γ oleh sel T CD8 $^{+}$, bersama dengan perforin dan granzim, akan meningkatkan aktivitas *killing* sel T CD8 $^{+}$. Pada kondisi fase akhir tumor (*late stage*), ekspresi IFN- γ pada jaringan tumor lokal menurun, sehingga aktivitas *killing* sel T CD8 juga menurun (García-Tuñón dkk., 2007). Peran IFN- γ makrofag adalah untuk menstimulasi fungsi proinflamasi, menginduksi aktivitas tumorisidal, dan meningkatkan produksi NO. IFN- γ menstimulasi polarisasi makrofag menjadi fenotip M1 dan meningkatkan sekresi kemokin. Sedangkan pada sel dendritik, IFN- γ

menyebabkan maturasi sel dendritik dan meningkatkan ekspresi MHC kelas I dan II (Jorgovanovic dkk., 2020).

TNF- α juga merupakan sitokin pleotropik yang dapat bersifat proinflamasi dan antiinflamasi. Pada kondisi *late stage* tumor, TNF- α disekresikan oleh sel tumor atau sel stroma pada tumor *microenvironment* untuk meningkatkan daya tumorigenesis. TNF- α diperlukan sel kanker untuk mengaktifasi MAPK/ERK dan meningkatkan ekspresi MMP-9. Selain itu juga, TNF- α dapat meningkatkan daya invasi dan metastasis sel tumor. Sedangkan TNF- α dan IFN- γ yang disekresikan sel T CD4 $^{+}$ berfungsi untuk merangsang sel tumor untuk meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I, sehingga akan mengoptimalkan fungsi sitotoksitas sel T CD8 $^{+}$ (Richardson dkk., 2021).

Sel T CD4 $^{+}$ dapat berperan secara langsung dan tidak langsung dalam mengeliminasi sel kanker. Sel T CD4 $^{+}$ CTL secara langsung dapat mengeliminasi sel kanker jika sel kanker tersebut mengekspresikan MHC kelas II melalui sekresi perforin dan granzim. Selain itu, sel T CD4 $^{+}$ secara tidak langsung membantu dalam eliminasi sel kanker melalui sekresi TNF- α , IFN- γ , dan IL-2. Sekresi sitokin-sitokin tersebut kemudian akan mengaktifasi makrofag untuk melepaskan NO, rekrutmen sel T CD8 $^{+}$, *tumor senescence*, menghambat angiogenesis, serta mengaktifasi sel B untuk memproduksi antibodi (Richardson dkk., 2021). Dikarenakan adanya peningkatan sel T regulator beserta sitokin antiinflamasinya, level TNF- α dan IFN- γ yang disekresikan sel T CD4 $^{+}$ maupun CD8 $^{+}$ menjadi turun pada mencit model kanker payudara. Hal ini menyebabkan respons inflamasi akan menurun dan sel efektor tidak mampu mengeliminasi sel kanker.

IL-6 merupakan sitokin pleotropik yang bersifat protumor dan antitumor. Efek protumor IL-6 menyebabkan meningkatnya proliferasi, *survival*, dan metastasis sel tumor, meningkatkan supresi sel imun, dan meningkatkan angiogenesis. Sedangkan efek antitumor IL-6 menyebabkan proliferasi dan *survival* sel T, serta meningkatkan *trafficking* sel T CD8 $^{+}$ ke kelembaga limfa dan tumor. IL-6 disekresikan oleh sel tumor secara autokrin dan parakrin, dan juga disekresikan

oleh sel stromal lokal pada TME seperti makrofag, *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC), sel T CD4⁺, dan fibroblas (Fisher dkk., 2014). Untuk itu, penghambatan IL-6 yang diproduksi oleh makrofag, sel T CD4⁺, dan CD8⁺ sangat penting untuk memaksimalkan aktivitas efektor sel kanker. Menurut Tsukamoto dkk. (2018), peran protumorigenik IL-6 antara lain menghambat maturasi sel dendritik, memicu efek imunosupresif melalui aktivasi M2 makrofag dan DC regulator, dan menghambat diferensiasi sel CD4 Th 1. Akibatnya, kemampuannya untuk membantu maturasi sel T CD8⁺ dan sel dendritik menurun. Selain itu, IL-6 juga dapat menstimulasi produksi IL-10, prostaglandin, dan VEGF pada makrofag, yang selanjutnya memicu angiogenesis (Tsukamoto dkk., 2018).

7.4.3 Profil sel *Natural Killer* (NK)

Komposisi sel imun pada hepar terdiri dari populasi sel imun *innate* (sel NK, dan sel NKT) dan limfosit adaptif (sel T dan sel B). Dari populasi tersebut, sel hepatis NK (he-NK) sangat berlimpah, yaitu sekitar 50% dari total sel limfosit pada hepar (Mikulak dkk., 2019). Oleh karena itu, sel NK pada hepar digunakan pada penelitian ini untuk mewakili profil sel NK. Fenotip sel NK pada hepar dan sirkulasi darah sangatlah mirip. Hal ini ditandai dengan adanya ekspresi CD56 dan CD16, sehingga pengamatan sel NK pada hepar dapat mewakili profil sel NK (Marcenaro dkk., 2017). Sel NK pada hepar akan keluar ke sirkulasi darah menuju area tumor, yang selanjutnya akan mengeliminasi sel kanker. Sel NK secara langsung dapat membunuh sel kanker tanpa adanya ekspresi MHC kelas I (Mikulak dkk., 2019).

Produksi granzim pada mencit model kanker payudara pada hari ke-28 pasca injeksi sel 4T1 mengalami penurunan. Hal ini disebabkan oleh tingginya IL-10 yang diproduksi oleh sel T reg, yang menyebabkan terhambatnya aktivasi sel NK dan juga granzim (Lassen dkk., 2010). Granzim B diproduksi oleh CTL maupun sel NK untuk memicu apoptosis pada sel kanker. Granzim B bersama dengan granzim tipe lainnya memasuki sel target melalui perforin dengan cara

membuat pori pada membran sel. Granzim B kemudian memicu kematian sel dengan 2 cara, yaitu: mempengaruhi permeabilitas mitokondria melalui protein BID, atau mengaktifkan protein caspase cascade untuk memicu apoptosis sel kanker. Berdasarkan hasil penelitian Christina (2022), kombinasi daun Tapak Liman dan Mahkota Dewa menyebabkan penurunan level sel T reg dan sitokin IL-10, yang kemudian diikuti oleh peningkatan level NK dan granzim, sehingga dapat memaksimalkan kerja sel NK untuk mengeliminasi sel kanker.

7.4.4 Profil protein PI3K/AKT/mTOR dan Nrf2

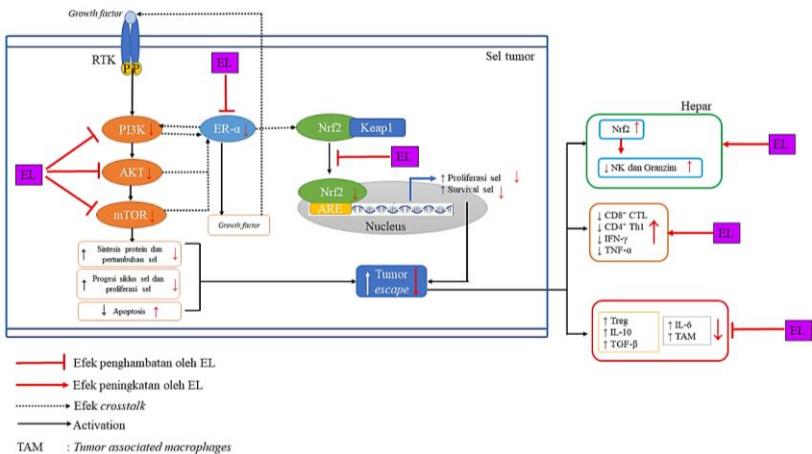
Upregulasi jalur PI3K/AKT/mTOR pada kondisi kanker menyebabkan ROS meningkat melalui dua cara, yaitu: modulasi langsung bioenergetik mitokondria dan aktivasi NADPH, atau secara tidak langsung melalui produksi ROS sebagai produk metabolismik (Murphy, 2009). Nrf2 secara umum diketahui sebagai supresor sel tumor karena kemampuannya untuk mencegah sel dari stres oksidatif dan karsinogen. Nrf2 juga dapat memicu *survival* pada sel normal maupun sel kanker. Nrf2 pada sel normal berperan untuk eliminasi ROS, menurunkan inflamasi, dan detoksifikasi karsinogen. Namun, Nrf2 yang dihasilkan pada sel kanker dapat memicu progesi kanker payudara dengan meningkatkan glikolisis melalui koaktivasi HIF- α (Oshi dkk., 2020). Nrf2 yang diekspresikan oleh sel kanker dapat mencegah sel kanker tersebut dari kematian dengan cara meningkatkan aktivitas protein anti apoptosis (Bcl) dan menurunkan aktifitas protein pro-apoptosis (Bax) (Panieri dan Saso, 2019). Menurut Oshi dkk. (2020), Nrf2 tidak hanya diekspresikan oleh sel kanker saja, tetapi juga sel-sel pada tumor *microenvironment* seperti sel imun dan sel stromal (sel adiposa, sel fibroblast, dan keratinosit) juga mengekspresikan Nrf2 dalam jumlah tinggi. Bagaimanapun, pada penelitian penulis tidak dilakukan pengamatan terhadap ekspresi Nrf2 dalam jaringan tumor, sehingga perlu diteliti lebih lanjut untuk mengkonfirmasi korelasi antara Nrf2 pada jaringan lokal tumor payudara dan hepar.

Penelitian yang dilakukan oleh Christina (2022) mengungkapkan bahwa level Nrf2 pada hepar mengalami peningkatan setelah perlakuan dengan kombinasi daun Tapak Liman dan Mahkota Dewa. Hal ini dimungkinkan karena peran senyawa aktif yang terkandung dalam kombinasi kedua tanaman tersebut bersifat sebagai antioksidan untuk menjaga dan memproteksi sel NK pada hepar dari kerusakan oksidatif. Akibatnya, level sel NK dan produksi granzim menjadi meningkat dan pertumbuhan sel tumor terkendali. Berdasarkan analisis DPPH, daun Tapak Liman memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat, sehingga dapat memicu aktivasi Nrf2 pada hepar dan menekan tingginya ROS pada kanker payudara. Dalam kondisi kanker, upregulasi ROS secara langsung dapat menyebabkan tingginya aktivasi jalur PI3K/AKT/mTOR, dan selanjutnya Nrf2 menjadi target downstream dari PI3K dan ER- α (Gil, 2014). Antioksidan eksogen berperan sebagai penangkap radikal bebas dengan cara meningkatkan sistem pertahanan alami atau antioksidan endogen, sehingga mengurangi elevasi stres oksidatif yang disebabkan oleh radikal bebas yang berlebihan (Yu & Huang, 2015).

Adanya suplementasi antioksidan eksogen seperti fenol dan flavonoid yang terkandung dalam ekstrak daun *E. scaber* maupun daun *P. macrocarpa*, dimungkinkan menyebabkan lepasnya ikatan Nrf2 dengan Keap1. Akibatnya, ekspresi Nrf2 pada hepar akan meningkat untuk mengaktifkan sistem detoksifikasi, sehingga akan memaksimalkan kerja sel-sel imun dalam mengeliminasi sel kanker. Senyawa fenol yang teridentifikasi melimpah pada daun *E. scaber* memainkan peranan penting dalam menginduksi aktivasi Nrf2. Hal ini dilakukan dengan cara menekan ROS (secara tidak langsung) melalui induksi enzim detoksifikasi dan gen antioksidan, yang selanjutnya menyebabkan produksi antioksidan endogen. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan level Nrf2 pada hepar berperan untuk mendukung kerja sistem imun dalam menurunkan perkembangan tumor. Kombinasi daun Tapak Liman dan Mahkota Dewa tersebut juga tidak menimbulkan toksisitas pada hepar maupun ginjal. Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak yang digunakan tergolong aman.

7.5 Rangkuman mekanisme Tapak Liman sebagai agen anti kanker

Mekanisme antikanker dari daun Tapak Liman dalam kombinasinya dengan daun Mahkota Dewa dapat dilihat pada Gambar 7.1. Kombinasi Tapak Liman dan Mahkota Dewa bekerja pada beberapa protein target, yaitu: PI3K, AKT, dan mTOR, serta *crosstalk*-nya dengan ER- α dan Nrf2. Kombinasi kedua tanaman tersebut dapat menurunkan efek *crosstalk* dari ketiga jalur protein tersebut, sehingga level proliferasi sel kanker menurun. Selain itu, kombinasi tersebut juga meningkatkan aktivitas efektor dari sel kanker seperti sel T CD8 CTL, CD8 Th1, sitokin IFN- γ , dan TNF- α , melalui penghambatan level sel T regulator, sitokin antiinflamasi IL-10 dan TGF- β , serta sitokin IL-6. Selain itu, kombinasi daun Tapak Liman dan Mahkota Dewa juga dapat meningkatkan aktivitas sel NK dan meningkatkan Nrf2 dalam hepar. Peningkatan Nrf2 pada sel-sel hepar sebagai upaya untuk meningkatkan kinerja sel NK dalam membantu mengeliminasi sel kanker payudara (pada kondisi kanker terjadi penurunan jumlah sel NK dalam hepar). Hasil penelitian keseluruhan oleh penulis menunjukkan bahwa, secara fitokimia, senyawa dalam kombinasi daun Tapak Liman dan daun Mahkota Dewa memiliki potensi yang sama dalam menghambat pertumbuhan sel kanker. Senyawa-senyawa tersebut bekerja pada protein target yang berbeda, sehingga terjadi sinergi dalam menghambat proliferasi sel kanker. Bagaimanapun, masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut terkait bagaimana senyawa tersebut masuk ke dalam sel dan menghambat protein target dalam sel.



Sumber: Christina (2022)

Gambar 7.1 Proposed mechanism kombinasi EL dalam menghambat pertumbuhan kanker payudara. Keterangan: EL: kombinasi ekstrak daun Tapak Liman dan daun Mahkota Dewa

DAFTAR PUSTAKA

- Aguin, T. J., & Sobel, J. D. (2015). Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Current Infectious Disease Reports*, 17(6), 462. <https://doi.org/10.1007/s11908-015-0462-0>
- Aisemberg, J., Vercelli, C. A., Bariani, M. V., Billi, S. S. C., Wolfson, M. L., & Franchi, A. M. (2013). Progesterone is essential for protecting against LPS-induced pregnancy loss. LIF as a potential mediator of the anti-inflammatory effect of progesterone. *PLOS One*, 8(2), e56161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056161>
- Alaniz, R. C., Cummings, L. A., Bergman, M. A., Rassoulian-Barrett, S. L., & Cookson, B. T. (2006). *Salmonella typhi* coordinately regulates FliC location and reduces dendritic cell activation and antigen presentation to CD4+ T cells. *Journal of Immunology*, 177(7), 3983–3993.
- Al-Chalabi, M., Bass, A. N., & Alsalmi, I. (2023). Physiology, prolactin. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507829/>
- Alesci, A., Pergolizzi, S., Fumia, A., Miller, A., Cernigliaro, C., Zacccone, M., Salamone, V., Mastrantonio, E., Gangemi, S., Pioggia, G., & Cicero, N. (2022). Immune system and psychological state of pregnant women during COVID-19 pandemic: Are micronutrients able to support pregnancy? *Nutrients*, 14(12), 2534. <https://doi.org/10.3390/nu14122534>
- Alifiyah, N. I. (2019). *Potensi kombinasi ekstrak daun Tapak Liman (Elephantopus scaber) dan katuk (Sauropus androgynus) terhadap jumlah aktivasi sel T dan produksi sitokin IL-2+ mencit bunting terinfeksi Candida albicans* (Skripsi). Universitas Brawijaya.
- Aliyev, A. T., Panieri, E., Stepanić, V., Gurer-Orhan, H., & Sas, L. (2021). Involvement of NRF2 in breast cancer and possible therapeutical role of polyphenols and melatonin. *Molecules*, 26(7), 1–18.
- Aminullah, L. (2019). *Uji kombinasi ekstrak daun Tapak Liman (Elephantopus scaber) dan katuk (Sauropus androgynus) terhadap histologi ginjal, hati, paru-paru, dan vagina mencit bunting terinfeksi Candida albicans* (Skripsi). Universitas Brawijaya.
- Anand, U., Dey, A., Chandel, A. K. S., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D. K., De Falco, V., Upadhyay, A., Kandimalla, R., Chaudhary, A., Dhanjal, J. K., Dewanjee, S., Vallamkondu, J., & Pérez de la Lastra, J. M. (2022). Cancer chemotherapy and

- beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & Diseases*, 10(4), 1367–1401. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>
- Arifiyani, Z. I. (2019). *Efektivitas kombinasi ekstrak daun katuk (Sauropolis androgynus) dan Tapak Liman (Elephantopus scaber) terhadap produksi sitokin mencit bunting yang terinfeksi Candida albicans* (Skripsi). Universitas Brawijaya.
- Balsinde, J., Balboa, M. A., & Dennis, E. A. (2000). Identification of a third pathway for arachidonic acid mobilization and prostaglandin production in activated P388D1 macrophage-like cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 275(29), 22544–22549. <https://doi.org/10.1074/jbc.M910163199>
- Barriga, V., Kuol, N., Nurgali, K., & Apostolopoulos, V. (2019). The complex interaction between the tumor micro-environment and immune checkpoints in breast cancer. *Cancers*, 11(8), 1–21.
- Betz, D., & Fane, K. (2023). Human chorionic gonadotropin. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532950/>
- Bowen, R. S., Turner, M. J., & Lightfoot, J. T. (2011). Sex hormone effects on physical activity levels: Why doesn't Jane run as much as Dick? *Sports Medicine*, 41(1), 73–86. <https://doi.org/10.2165/11536860-00000000-00000>
- Care, A. S., Diener, K. R., Jasper, M. J., Brown, H. M., Ingman, W. V., & Robertson, S. A. (2013). Macrophages regulate corpus luteum development during embryo implantation in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(8), 3472–3487. <https://doi.org/10.1172/JCI60561>
- Catanzaro, E., Calcabrini, C., Turrini, E., Sestili, P., & Fimognari, C. (2017). Nrf2: A potential therapeutic target for naturally occurring anticancer drugs? *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 21(8), 781–793.
- Cervantes, O., Cruz Talavera, I., Every, E., Coler, B., Li, M., Li, A., Li, H., & Adams Waldorf, K. (2022). Role of hormones in the pregnancy and sex-specific outcomes to infections with respiratory viruses. *Immunological Reviews*, 308(1), 123–148. <https://doi.org/10.1111/imr.13078>
- Cha, Y. J., & Koo, J. S. (2020). Role of tumor-associated myeloid cells in breast cancer. *Cells*, 9(8), 1–27.
- Chourpiliadi, C., & Paparodis, R. (2023). Physiology, pituitary issues during pregnancy. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551724/>

- Christina, Y. I. (2022). *Potensi kombinasi Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.) dan Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl.) dalam menghambat pertumbuhan kanker payudara.*
- Christina, Y. I., Diana, M. R., Fuzianingsih, E. N., Nurhayati, Ridwan, F. N., Widodo, Rifa'i, M., & Djati, M. S. (2021). Hormone-balancing and protective effect of combined extract of *Sauropus androgynus* and *Elephantopus scaber* against *Escherichia coli*-induced renal and hepatic necrosis in pregnant mice. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 12(2), 245–253. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2020.09.001>
- Christina, Y. I., Rifa'i, M., Widodo, N., & Djati, M. S. (2022). The combination of *Elephantopus scaber* and *Phaleria macrocarpa* leaves extract promotes anticancer activity via downregulation of ER- α , Nrf2, and PI3K/AKT/mTOR pathway. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 13(4), 100674. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2022.100674>
- Coomarasamy, A., Williams, H., Truchanowicz, E., et al. (2016). *PROMISE: First-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – A randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation*. NIHR Journals Library. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK362730/>
- Dante, G., Vaccaro, V., & Facchinetti, F. (2013). Use of progestagens during early pregnancy. *Facts, Views & Vision in ObGyn*, 5(1), 66–71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987350/>
- De Laurentiis, A., Pisera, D., Caruso, C., Candolfi, M., Mohn, C., Rettori, V., & Seilicovich, A. (2002). Lipopolysaccharide- and tumor necrosis factor-alpha-induced changes in prolactin secretion and dopaminergic activity in the hypothalamic-pituitary axis. *Neuroimmunomodulation*, 10(1), 30–39. <https://doi.org/10.1159/000064412>
- Djati, M. S., Rahma, Y. A., Dwijayanti, D. R., Rifa'i, M., & Rahayu, S. (2017). Synergistic effect of *Elephantopus scaber* L. and *Sauropus androgynus* L. Merr extracts in modulating prolactin hormone and erythropoiesis in pregnant typhoid mice. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(8), 1789–1795. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v16i8.24>
- Djati, M., Dwijayanti, D., & Rifa'i, M. (2016). Herbal supplement formula of *Elephantopus scaber* and *Sauropus androgynus* promotes IL-2 cytokine production of CD4+T cells in pregnant

- mice with typhoid fever. *Open Life Sciences*, 11(1), 211–219.
<https://doi.org/10.1515/biol-2016-0029>
- Djati, M. S., Christina, Y. I., & Rifa'i, M. (2021). The combination of *Elephantopus scaber* and *Sauvagesia androgynus* promotes erythroid lineages and modulates follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels in pregnant mice infected with *Escherichia coli*. *Veterinary World*, 14(5), 1398–1404.
<https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.1398-1404>
- Fadhilah, A. (2014). Pengaruh pemberian ekstrak daun *Polyscias obtusa* dan *Elephantopus scaber* L. terhadap sel B220 dan Ter119 pada organ bone marrow mencit BALB/C bunting yang diinfeksi bakteri *Salmonella typhimurium* [Undergraduate thesis, Universitas Brawijaya].
- Faizah, N., & Djati, M. S. (2014). Pengaruh ekstrak daun *Elephantopus scaber* dan *Polyscias obtusa* terhadap modulasi sel T CD8+ dan CD8+CD62L+ mencit BALB/c. *Jurnal Biotropika*, 2(3), 148–153.
- Fan, J., Yin, W. J., Lu, J. S., Wang, L., Wu, J., Wu, F. Y., Di, G. H., Shen, Z. Z., & Shao, Z. M. (2008). ER alpha negative breast cancer cells restore response to endocrine therapy by combination treatment with both HDAC inhibitor and DNMT inhibitor. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 134(8), 883–890. <https://doi.org/10.1007/s00432-008-0366-5>
- Farhana, A., & Khan, Y. S. (2023). Biochemistry, lipopolysaccharide. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554414/>
- Fisher, D. T., Appenheimer, M. M., & Evans, S. S. (2014). The two faces of IL-6 in the tumor microenvironment. *Seminars in Immunology*, 26(1), 38–47.
<https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.01.008>
- García-Gómez, E., González-Pedrajo, B., & Camacho-Arroyo, I. (2013). Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions. *BioMed Research International*, 2013, 928290.
<https://doi.org/10.1155/2013/928290>
- García-Tuñón, I., Ricote, M., Ruiz, A. A., Fraile, B., Paniagua, R., & Royuela, M. (2007). Influence of IFN-gamma and its receptors in human breast cancer. *BMC Cancer*, 7, 1–11.
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-158>
- Gil, E. M. C. (2014). Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Treatment*

- Reviews*, 40(7), 862–871.
<https://doi.org/10.1016/j ctrv.2014.04.009>
- Goldsmith, L. T., & Weiss, G. (2009). Relaxin in human pregnancy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1160, 130–135.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.03800.x>
- Hiradeve, S. M., & Rangari, V. D. (2014). A review on pharmacology and toxicology of *Elephantopus scaber* Linn. *Natural Product Research*, 28(11), 819–830.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2014.883394>
- Ho, W. Y., Liew, S. S., Yeap, S. K., & Alitheen, N. B. (2021). Synergistic cytotoxicity between *Elephantopus scaber* and tamoxifen on MCF-7-derived multicellular tumor spheroid. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 6355236. <https://doi.org/10.1155/2021/6355236>
- Kumar, P., & Magon, N. (2012). Hormones in pregnancy. *Nigerian Medical Journal*, 53(4), 179–183. <https://doi.org/10.4103/0300-1652.107549>
- Lassen, M. G., Lukens, J. R., Dolina, J. S., Brown, M. G., & Hahn, Y. S. (2010). Intrahepatic IL-10 maintains NKG2A+Ly49– liver NK cells in a functionally hyporesponsive state. *Journal of Immunology*, 184, 2693–2701.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902870>
- Lee, Y. H., Ishida, Y., Rifa'i, M., Shi, Z., Isobe, K., & Suzuki, H. (2008). Essential role of CD8+CD122+ regulatory T cells in the recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunology*, 180, 825–832.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.2.825>
- Li, C. H., Kuo, W. H., Chang, W. C., Huang, S. C., Chang, K. J., & Sheu, B. C. (2011). Activation of regulatory T cells instigates functional down-regulation of cytotoxic T lymphocytes in human breast cancer. *Immunological Research*, 51, 71–79.
- Liu, R., Chen, Y., Liu, G., Li, C., Song, Y., Cao, Z., Li, W., Hu, J., Lu, C., & Liu, Y. (2020). PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers. *Cell Death & Disease*, 11(797), 1–12.
- Marcenaro, E., Notarangelo, L. D., Orange, J. S., & Vivier, E. (2017). Editorial: NK cell subsets in health and disease: new developments. *Frontiers in Immunology*, 8, 1–4.
- Mikulak, J., Bruni, E., Oriolo, F., Di Vito, C., & Mavilio, D. (2019). Hepatic natural killer cells: organ-specific sentinels of liver immune homeostasis and physiopathology. *Frontiers in Immunology*, 10, 1–12.

- Millis, S.Z., D.L. Jardim, L. Albacker, J.S. Ross, V.A. Miller, S.M. Ali & R. Kurzrock. 2019. Phosphatidylinositol 3-kinase pathway genomic alterations in 60,991 diverse solid tumors informs targeted therapy opportunities. *Cancer*, 125(7):1185–1199.
- Murphy, M. P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal*, 417, 1–13.
- Mustafa, M., Ahmad, R., Tantry, I. Q., Ahmad, W., Siddiqui, S., Alam, M., Abbas, K., Moinuddin, Hassan, M. I., Habib, S., & Islam, S. (2024). Apoptosis: A comprehensive overview of signaling pathways, morphological changes, and physiological significance and therapeutic implications. *Cells*, 13(22), 1838. <https://doi.org/10.3390/cells13221838>
- Nunnery, S. E., & Mayer, I. A. (2020). Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in hormone-positive breast cancer. *Drugs*, 80(16), 1685–1697.
- Nurhayati. (2018). *Efektivitas ekstrak etanol daun Tapak Liman (Elephantopus scaber) dan katuk (Sauvagesia androgynus) pada sel hematopoietik mencit Balb/C bunting yang terinfeksi Escherichia coli* (Sarjana thesis, Universitas Brawijaya).
- Nurkhasanah, N., Sulistyani, N., & Mahdi, L. (2017). Chloroform fraction of ethanolic extract of *Elephantopus scaber* Linn. increase the p53 expression on human breast cancer (T47D) cell line. *Pharmaciana*, 7(2), 141–146.
- OpenStax CNX. (2025, February 7). *Maternal changes during pregnancy, labor, and birth. Anatomy & Physiology*. Retrieved from <https://courses.lumenlearning.com/odessa-ap2/chapter/maternal-changes-during-pregnancy-labor-and-birth/>
- Oshi, M., Angarita, F. A., Tokumaru, Y., Yan, L., Matsuyama, R., Endo, I., & Takabe, K. (2020). High expression of NRF2 is associated with increased tumor-infiltrating lymphocytes and cancer immunity in ER-positive/HER2-negative breast cancer. *Cancers*, 12(12), 3856. <https://doi.org/10.3390/cancers12123856>
- Ovcinnikovs, V., Ross, E. M., Petersone, L., Edner, N. M., Heuts, F., Ntavli, E., Kogimtzis, A., Kennedy, A., Wang, C. J., Bennett, C. L., Sansom, D. M., & Walker, L. (2019). CTLA-4-mediated transendocytosis of costimulatory molecules primarily targets migratory dendritic cells. *Science Immunology*, 4(35), 1–30.
- Paluskievicz, C. M., Cao, X., Abdi, R., Zheng, P., Liu, Y., & Bromberg, J. S. (2019). T regulatory cells and priming the suppressive tumor microenvironment. *Frontiers in Immunology*, 10, 1–15.

- Panieri, E., & Saso, L. (2019). Potential applications of NRF2 inhibitors in cancer therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–48.
- Paplomata, E., & O'Regan, R. (2014). The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: Targets, trials and biomarkers. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 6(4), 154–166.
- Pitchai, D., Roy, A., & Ignatius, C. (2014). In vitro evaluation of anticancer potentials of lupeol isolated from *Elephantopus scaber* L. on MCF-7 cell line. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 5(4), 179–184. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.143037>
- Purnamasari, N. A. (2004). *Kadar interferon gamma (IFN- γ) sistemik pada mencit bunting yang diinfeksi Toxoplasma gondii* [Skripsi, Universitas Airlangga].
- Rahma, Y. A. (2016). *Uji aktivitas kombinasi ekstrak daun Elephantopus scaber dan daun Sauvagesia androgynus L. Merr terhadap optimasi hormon reproduksi pada mencit BALB/C bunting setelah infeksi Salmonella Typhimurium* [Magister thesis, Universitas Brawijaya].
- Rawindraraj, A. D., Basit, H., & Jialal, I. (2023). Physiology, anterior pituitary. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499898/>
- Richardson, J. R., Schöllhorn, A., Gouttefangeas, C., & Schuhmacher, J. (2021). CD4+ T cells: Multitasking cells in the duty of cancer immunotherapy. *Cancers*, 13(4), 1–19.
- Roffico, R., & Djati, M. S. (2014). Efektivitas pemberian ekstrak etanol daun *Polyscias obtusa* dan *Elephantopus scaber* terhadap modulasi sel T CD4+ dan CD8+ pada mencit bunting BALB/c. *Journal of Tropical Biology*, 2(3), 174–180.
- Saito, S., Nakashima, A., Shima, T., & Ito, M. (2010). Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 73, 601–610.
- Sambi, M., Haq, S., Samuel, V., Qorri, B., Haxho, F., Hill, K., Harless, W., & Szewczuk, M. R. (2017). Alternative therapies for metastatic breast cancer: Multimodal approach targeting tumor cell heterogeneity. *Breast Cancer (Dove Medical Press)*, 9, 85–93. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S130838>
- Sharma, D., Kumar, S., & Narasimhan, B. (2018). Estrogen alpha receptor antagonists for the treatment of breast cancer: A review. *Chemistry Central Journal*, 12(1), 1–32.

- Siegel, R. L., Giaquinto, A. N., & Jemal, A. (2024). Cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(1), 12–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- Silalahi, M., Nisyawati, Walujo, E. B., & Supriatna, J. (2015). Local knowledge of medicinal plants in sub-ethnic Batak Simalungun of North Sumatra, Indonesia. *Biodiversitas*, 16(1), 44–54.
- Soka, S., Wiludjaja, J., & Marcella. (2011). The expression of prolactin and oxytocin genes in lactating BALB/C mice supplemented with mature *Sauvopas androgynus* leaf extracts. *International Proceedings of Chemical, Biological and Environmental Engineering*, 9, 291–295.
- Sulistyani, N., & Nurkhasanah, N. (2017). The cytotoxic effect of *Elephantopus scaber* Linn extract against breast cancer (T47D) cells. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 259, 012006.
- Tsukamoto, H., Fujieda, K., Senju, S., Ikeda, T., Oshiumi, H., & Nishimura, Y. (2018). Immune-suppressive effects of interleukin-6 on T-cell-mediated anti-tumor immunity. *Cancer Science*, 109(3), 523–530.
- USDA, Agricultural Research Service, National Plant Germplasm System. (2025). *Germplasm resources information network (GRIN taxonomy)*. National Germplasm Resources Laboratory. Available from: <https://npgsweb.ars-grin.gov/gringlobal/taxon/taxonomydetail?id=401632> (Accessed 7 February 2025).
- USDA-NASS. (2024). *United States Department of Agriculture - National Agricultural Statistics Service*. Available from: <https://plants.usda.gov/plant-profile/ELSC10>.
- Wang, J. J., Liu, Y. J., Xu, J. X., Wang, A., Wang, Y. L., & Long, C. L. (2013). Studies on medicinal plants of *Elephantopus* (Compositae). *Natural Products Research and Development*, 25, 401–409.
- Wang, H., Yang, L. L., Hu, Y. F., Wang, B. W., Huang, Y. Y., Zhang, C., Chen, Y. H., & Xu, D. X. (2014). Maternal LPS exposure during pregnancy impairs testicular development, steroidogenesis and spermatogenesis in male offspring. *PLoS One*, 9(9), e106786. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106786>
- Wang, Y. Y., Chen, J., Liu, X. M., Zhao, R., & Zhe, H. (2018). Nrf2-mediated metabolic reprogramming in cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1–7.

- Weiss, G., Ganz, T., & Goodnough, L. T. (2019). Anemia of inflammation. *Blood*, 133(1), 40–50. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
- White, J., Callaghan, M. U., Gao, X., Liu, K., Zaidi, A., Tarasev, M., & Hines, P. C. (2022). Longitudinal assessment of adhesion to vascular cell adhesion molecule-1 at steady state and during vaso-occlusive crises in sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 196(4), 1052–1058. <https://doi.org/10.1111/bjh.17954>
- Wu, Z. Y., & Raven, P. (2007). *Flora of China* (Vol. 20–21). Science Press, Beijing, China; Missouri Botanical Garden.
- Yu, B., & Huang, Z. (2015). Variations in antioxidant genes and male infertility. *BioMed Research International*, 2015, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/512386>
- Yuliani, Y., Dewi, S. K., & Rachmadiarti, F. (2018). The morphological, anatomical, and physiological characteristics of *Elephantopus scaber* as explant source for tissue culture. *Proceedings of the International Conference on Science and Technology (ICST 2018)*, Atlantic Press, 61–66.
- Yulyani, F. (2019). *Potensi kombinasi ekstrak daun katuk (Sauropus androgynus) dan Tapak Liman (Elephantopus scaber) terhadap imunitas mencit bunting terinfeksi Candida albicans* (Sarjana thesis, Universitas Brawijaya).
- Zhu, L., He, C., Guo, Y., Liu, H., & Zhang, S. (2023). Molecular regulatory mechanisms of erythropoiesis and related diseases. *European Journal of Haematology*, 111(3), 337–344. <https://doi.org/10.1111/ejh.14028>
- Zhu, Y., Wang, A., Liu, M. C., Zwart, A., Lee, R. Y., Gallagher, A., Wang, Y., Miller, W. R., Dixon, J. M., & Clarke, R. (2006). Estrogen receptor alpha positive breast tumors and breast cancer cell lines share similarities in their transcriptome data structures. *International Journal of Oncology*, 29(6), 1581–1589.

BIOGRAFI PENULIS



Prof. Dr. Ir. Muhammad Sasmito Djati, MS., IPU, ASEAN Eng. dilahirkan di Yogyakarta, 4 Maret 1961, bidang Keahlian Biologi Reproduksi Molekuler, Pendidikan S1 di Universitas Brawijaya bidang minat Produksi Ternak, S2 di Universitas Padjajaran bidang minat Ilmu Ternak, S3 di Institut Pertanian Bogor bidang Minat Fisiologi Reproduksi. Penulis aktif melakukan penelitian terkait jamu dan *herbal medicine* kaitannya untuk penyakit terkait reproduksi, pengembangan *virus like particle*, serta mengembangkan rumah sehat bebas bakteri. Saat ini, penulis aktif sebagai Ketua Dewan Jamu Indonesia Jawa Timur dimana melakukan pengembangan terkait riset jamu, mendukung kemajuan industri jamu dan hilirisasi produk penelitian di Indonesia.



Dr. Yuyun Ika Christina, M.Si. lahir di Malang tanggal 23 Agustus 1992. Penulis adalah peneliti di bidang imunologi dan *herbal medicine*. Penulis mengawali karir sebagai asisten peneliti pada tahun 2014 hingga sekarang di Departemen Biologi, Universitas Brawijaya. Saat ini, penulis juga aktif bertugas sebagai bendahara di Dewan Jamu Indonesia wilayah Jawa Timur. Penulis aktif melakukan riset dan publikasi tentang efek *herbal medicine* terhadap penyakit terkait imunologi, kanker, dan reproduksi.



Dinia Rizqi Dwijayanti, S.Si., M.Si., D.Sc. lahir di Kediri, tanggal 4 Desember 1989. Penulis menyelesaikan pendidikan S3 pada tahun 2020 di Ritsumeikan University, Jepang. Penulis mengawali karir menjadi dosen di Departemen Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Brawijaya sejak tahun 2022. Bidang keahlian utama penulis adalah imunologi dan farmakognosi yang mencakup eksplorasi bahan alam sebagai *natural medicine*, khususnya dalam mengatasi penyakit yang berkaitan dengan inflamasi kronis. Penulis aktif melakukan pengajaran dan penelitian multidisiplin yang mengintegrasikan pendekatan biologi molekuler, imunologi, dan farmakognosi untuk mengungkap mekanisme kerja senyawa aktif dari bahan alam.

[Elephantopus scaber L.]

TAPAK LIMAN

Khasiat, Manfaat dan Kajian Biologis

Tanaman Tapak Liman telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional di berbagai negara tropis, termasuk Indonesia. Berbagai penelitian ilmiah modern kini semakin menguatkan manfaatnya, terutama sebagai agen antiinflamasi, antibakteri, antijamur, antioksidan, hepatoprotektif, dan imunomodulator. Buku ini mengintegrasikan pengetahuan tradisional dengan bukti ilmiah terkini guna mendukung pemanfaatannya dalam dunia medis, khususnya bagi ibu hamil yang mengalami infeksi bakteri. Dalam buku ini, pembaca akan menemukan pembahasan mengenai:

1. Komposisi senyawa aktif tapak liman: Flavonoid, seskuiterpen lakton, triterpenoid, dan steroid berperan dalam aktivitas biologis tapak liman.
2. Regulasi hormon dalam kehamilan terinfeksi: Tapak liman berkontribusi dalam meningkatkan sistem imun, menstabilkan kadar hormon progesteron, estrogen, dan prolaktin guna menjaga kesehatan ibu dan janin.
3. Mekanisme tapak liman sebagai *eritropoiesis enhancer*: Aktivitas tanaman ini dalam mengurangi peradangan, meningkatkan produksi hormon *erythropoietin* (EPO), serta memperbaiki keseimbangan nutrisi untuk mendukung pembentukan sel darah merah saat kondisi kehamilan.
4. Efek imunomodulator terhadap sel limfosit T dan B: Peran tapak liman dalam menekan ekspresi marker inflamasi akibat infeksi bakteri *S. typhi* dan *E. coli* serta potensinya dalam melindungi organ vital dari kerusakan akibat infeksi.
5. Sifat antijamur: Aktivitas antimikroba tanaman ini terhadap *C. albicans*, termasuk mekanisme penekanan produksi radikal bebas dan regenerasi sel epitel vagina yang terinfeksi.
6. Mekanisme antikanker: Kombinasi tapak liman dengan tanaman lain dalam menarget jalur sinyal molekuler PI3K/AKT/mTOR dan efeknya terhadap proliferasi sel kanker.

Buku ini diharapkan menjadi referensi penting bagi mahasiswa, peneliti, serta praktisi di bidang biologi medis dan farmasi dalam mengeksplorasi potensi tapak liman sebagai terapi alami yang berbasis bukti ilmiah. Dengan pemahaman yang lebih mendalam, diharapkan tanaman ini dapat dimanfaatkan secara optimal dalam pengobatan tradisional maupun modern.



FSH-PH Publications

ISBN 978-621-8438-03-3