

TINJAUAN PUSTAKA

POTENSI TERAPEUTIK NANOFORMULASI PUNICALAGIN DARI EKSTRAK DELIMA (*Punica granatum*) SEBAGAI TERAPI ADJUVAN KANKER PARU: TINJAUAN LITERATUR

Farah Nabilah Anrofa,¹ Fajrizqi Rahmandiar Muhammad,¹

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Jawa Timur

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker paru merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di Indonesia dengan angka kejadian dan mortalitas yang terus meningkat. Terapi konvensional, seperti kemoterapi, radioterapi, dan imunoterapi menghadapi tantangan berupa keterbatasan efektivitas, distribusi, dan efek samping sistemik. Punicalagin dari ekstrak delima menunjukkan aktivitas antikanker, tetapi memiliki bioavailabilitas yang rendah. Pengembangan nanoformulasi berbasis kitosan menawarkan solusi untuk meningkatkan stabilitas dan penghantaran terarah, sehingga punicalagin berpotensi dikembangkan sebagai terapi adjuvan yang efektif dan aman pada kanker paru.

Pembahasan: Punicalagin, senyawa polifenol utama dalam ekstrak buah delima (*Punica granatum*), memiliki aktivitas antikanker melalui berbagai mekanisme, seperti peningkatan stres oksidatif mitokondria, penghentian siklus sel pada fase G1, serta induksi apoptosis melalui aktivasi jalur caspase intrinsik dan ekstrinsik. Selain itu, punicalagin juga menghambat migrasi dan invasi sel kanker dengan menurunkan aktivitas MMP-2 dan MMP-9. Namun, rendahnya bioavailabilitas punicalagin menjadi hambatan dalam penggunaannya secara terapeutik. Untuk mengatasinya, pengembangan sistem penghantaran berbasis nanopartikel kitosan telah dilakukan. Kitosan memiliki sifat biokompatibel, *biodegradable*, dan *mucoadhesive* yang mendukung peningkatan stabilitas, efisiensi enkapsulasi, dan penghantaran terarah ke sel kanker. Kombinasi punicalagin dan nanopartikel kitosan lebih efektif menurunkan viabilitas sel kanker paru A549 dibandingkan komponen tunggal, serta menunjukkan potensi selektivitas terhadap sel kanker tanpa merusak sel sehat.

Simpulan: Punicalagin terenkapsulasi dalam nanopartikel kitosan berpotensi menjadi terapi adjuvan inovatif untuk kanker paru. Formulasi ini menunjukkan prospek sebagai alternatif terapi yang lebih efektif, selektif, dan terjangkau dalam upaya penanganan kanker paru di Indonesia.

Kata kunci: Kitosan, Kanker Paru, Nanopartikel, Punicalagin, Terapi Adjuvan

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is one of the leading causes of cancer-related death in Indonesia, with incidence and mortality rates continuing to rise. Conventional therapies such as chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy face challenges related to limited effectiveness, uneven accessibility, and systemic side effects. Punicalagin, derived from pomegranate extract, exhibits anticancer activity but is limited by low bioavailability. The development of a chitosan-based nanoformulation offers a solution to enhance the stability and targeted delivery of punicalagin, thereby positioning as a safe and effective adjuvant therapy for lung cancer.

Discussion: Punicalagin, the primary polyphenolic compound found in pomegranate (*Punica granatum*) extract, exhibits anticancer activity through various mechanisms, including the induction of mitochondrial oxidative stress, cell cycle arrest at the G1 phase, and apoptosis via activation of both intrinsic and extrinsic caspase pathways. Moreover, punicalagin inhibits cancer cell migration and invasion by downregulating the activity of MMP-2 and MMP-9. However, its low bioavailability limits its therapeutic application. To overcome this, a nanoparticle-based delivery system using chitosan has been developed. Chitosan exhibits biocompatible, biodegradable, and mucoadhesive properties, which enhance stability, encapsulation efficiency, and targeted delivery to cancer cells. The combination of punicalagin with chitosan nanoparticles has demonstrated superior efficacy in reducing the viability of A549 lung cancer cells compared to the individual components, while also exhibiting selectivity for cancer cells without harming normal cells.

Conclusion: Punicalagin encapsulated in chitosan nanoparticles holds enormous potential as an innovative adjuvant therapy for lung cancer. This formulation offers promise as a more effective, selective, and accessible alternative for lung cancer treatment in Indonesia.

Keywords: Adjuvant Therapy, Chitosan, Lung Cancer, Nanoparticles, Punicalagin

¹Program Studi
Sarjana
Kedokteran,
Fakultas
Kedokteran,
Universitas
Brawijaya,
Jawa Timur

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan permasalahan kesehatan global yang signifikan, ditandai dengan tren peningkatan angka insiden dan mortalitas dari tahun ke tahun. Berdasarkan proyeksi *Global Cancer Observatory*, jumlah kasus baru kanker paru diperkirakan akan melampaui 3,4 juta pada tahun 2035, meningkat dari 2,48 juta kasus yang tercatat pada tahun 2022.^[1] Di Indonesia, kanker paru menduduki peringkat kedua sebagai jenis kanker dengan jumlah insiden tertinggi pada tahun 2022, dengan 38.904 kasus baru. Lebih lanjut, penyakit ini juga tercatat sebagai penyebab utama kematian akibat kanker di Indonesia, dengan angka mortalitas mencapai 34.339 jiwa pada tahun yang sama.^[2]

Kanker paru merupakan jenis kanker pada sistem respirasi dengan prevalensi tertinggi, yang ditandai oleh proliferasi sel abnormal secara cepat dan tidak terkendali. Etiologi penyakit ini melibatkan berbagai faktor risiko, antara lain paparan asap rokok (baik aktif maupun pasif), polusi udara, serta zat karsinogenik seperti radon dan asbestos. Paparan berkelanjutan terhadap faktor-faktor tersebut berkontribusi terhadap peningkatan stres oksidatif dan inflamasi kronis pada jaringan paru, yang pada akhirnya dapat memicu perubahan genetik dan epigenetik.^[3]

Kompleksitas patofisiologi kanker paru menjadikannya tantangan tersendiri dalam penatalaksanaan medis. Modalitas terapi yang saat ini tersedia meliputi tindakan pembedahan, kemoterapi, radioterapi, imunoterapi, serta terapi target molekuler.^[4,5] Walaupun pendekatan-pendekatan ini mampu meningkatkan angka harapan hidup, distribusi akses terhadap terapi tersebut masih belum merata, khususnya di negara berkembang.^[5] Oleh karena itu, diperlukan upaya pengembangan terapi inovatif yang tidak hanya efektif, tetapi juga lebih mudah diakses oleh masyarakat, salah satunya melalui pemanfaatan bahan alam yang melimpah di Indonesia.

Buah delima (*Punica granatum*) merupakan tanaman yang mudah dijumpai di Indonesia. Salah satu komponen utama yang terkandung dalam ekstrakya adalah punicalagin, yang memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antikanker. Punicalagin telah menunjukkan potensi terapeutik dalam pengelolaan berbagai jenis kanker, seperti kanker prostat, payudara, kolorektal, kandung kemih, dan kulit. Sejumlah studi ilmiah melaporkan bahwa ekstrak delima mampu menghambat proliferasi sel kanker, menginduksi proses apoptosis, serta menekan angiogenesis dan proses metastasis sel tumor.^[6]

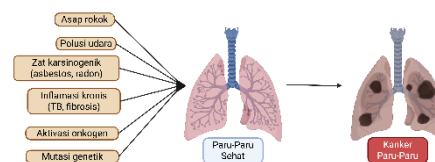
Bioavailabilitas dan stabilitas punicalagin yang rendah masih menjadi hambatan utama dalam pemanfaatannya sebagai agen antikanker.^[7] Upaya pengembangan sistem nanoformulasi dipandang sebagai strategi penting karena mampu meningkatkan bioavailabilitas, memperpanjang waktu paruh, mengontrol pelepasan obat, serta menurunkan risiko toksisitas.^[8] Dengan demikian, teknologi nanoformulasi tidak hanya memperbaiki keterbatasan farmakokinetik punicalagin, tetapi juga berpotensi meningkatkan efektivitas farmakodinamiknya.

Di antara berbagai kandidat nanopartikel, kitosan menempati posisi yang menjanjikan berkat sifatnya yang biokompatibel, biodegradable, tidak toksik, serta memiliki aktivitas antibakteri dan mucoadhesive yang mendukung penghantaran terarah.^[8,9] Sejumlah studi melaporkan bahwa kitosan mampu mengenkapsulasi punicalagin dengan efisiensi tinggi, stabilitas fisik yang baik, dan meningkatkan sitotoksitas terhadap sel kanker paru A549 secara lebih signifikan dibandingkan penggunaan komponen tunggal.^[7,10] Oleh karena itu, nanoformulasi berbasis kitosan dapat dipandang sebagai sistem penghantaran yang ideal untuk mengoptimalkan potensi punicalagin sebagai terapi adjuvan pada kanker paru.

PEMBAHASAN

Patogenesis dan Target Terapeutik Kanker Paru

Mekanisme patogenesis kanker paru melibatkan berbagai faktor, seperti paparan asap rokok, polusi, zat karsinogenik, inflamasi kronis, serta stres oksidatif. Faktor-faktor ini dapat menyebabkan kerusakan pada DNA, mutasi gen, dan proliferasi sel yang tidak normal. Selain itu, faktor genetik seperti mutasi pada gen penekan tumor TP53 (*Tumor Protein p53*) dan RB (*Retinoblastoma*), serta aktivasi onkogen KRAS (*Kirsten Rat Sarcoma Virus*) dan EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) turut mempercepat perkembangan kanker paru.^[3]



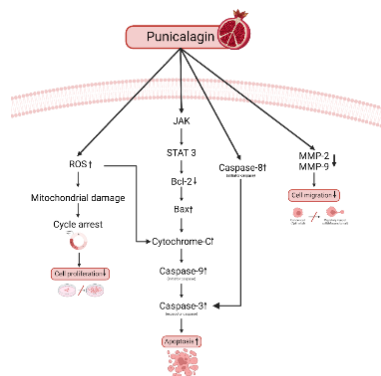
Gambar 1. Patogenesis Kanker Paru

Sejumlah target molekuler telah diidentifikasi sebagai sasaran potensial

terapi untuk menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker. Target-target ini mencakup protein sinyal intraseluler seperti PI3K/Akt/mTOR dan Ras/Raf/MAPK; faktor angiogenik seperti VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), FGF (*Fibroblast Growth Factor*), dan PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*); faktor pertumbuhan sel seperti EGF (*Epidermal Growth Factor*), HGF (*Hepatocyte Growth Factor*), dan IGF (*Insulin-like Growth Factor*); regulator siklus sel seperti cyclin dan CDK (*Cyclin-Dependent Kinase*); serta faktor transkripsi seperti NF- κ B (*Nuclear Factor-Kappa B*) dan AP-2 (*Activating Protein-2*). Diharapkan punicalagin dari ekstrak delima dapat menghambat proses proliferasi, angiogenesis, metastasis, dan menginduksi apoptosis pada sel kanker paru.

Potensi Terapeutik Punicalagin dalam Penanganan Kanker Paru

Punicalagin memiliki kemampuan untuk mencegah perkembangan sel kanker paru melalui berbagai mekanisme biologis yang telah terangkum pada Gambar 2. Mekanisme tersebut, meliputi peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS), induksi apoptosis, serta penghentian siklus sel. Selain itu, punicalagin juga berperan dalam menghambat proses metastasis, sehingga berpotensi memperlambat progresivitas kanker paru.



Gambar 2. Mekanisme Kerja Punicalagin terhadap Sel Kanker Paru

Salah satu mekanisme utama yang berkontribusi terhadap efek antikanker punicalagin adalah kemampuannya menginduksi peningkatan ROS. Studi oleh Berkoz *et al.* (2020) menunjukkan bahwa pemberian punicalagin pada konsentrasi 75 μ M secara signifikan meningkatkan produksi ROS mitokondria sebesar 2,18 kali dibandingkan dengan kelompok kontrol, sementara produksi ROS di sitoplasma mengalami penurunan sebesar 25,03%

dibandingkan kelompok kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa punicalagin meningkatkan stres oksidatif di mitokondria, tetapi mengurangi stres oksidatif di tingkat seluler secara keseluruhan.^[11]

Akumulasi ROS yang berlebihan dalam sel kanker menyebabkan stres oksidatif yang akhirnya mengakibatkan disfungsi mitokondria. Kerusakan mitokondria ini mengganggu regulasi siklus sel, sehingga sel kanker tidak dapat melanjutkan proses pembelahan. Studi oleh Berkoz *et al.* (2020) menunjukkan bahwa perlakuan dengan punicalagin pada konsentrasi 75 μ M meningkatkan persentase sel pada fase G1 menjadi $65,9 \pm 1,9\%$. Sementara itu, jumlah sel pada fase S menurun menjadi $23,1 \pm 1,1\%$, mengindikasikan inhibisi sintesis DNA. Fase G2/M juga mengalami penurunan menjadi $11 \pm 0,6\%$, menunjukkan bahwa punicalagin menghambat transisi sel dari fase G1 ke S yang berpotensi berkontribusi terhadap efek antiproliferasinya.^[11]

Studi yang dilakukan oleh Alsubhi *et al.* (2022) menunjukkan potensi punicalagin sebagai agen sitotoksik terhadap sel kanker paru A549. Hasil penelitian menunjukkan bahwa punicalagin memiliki aktivitas antikanker lebih tinggi dengan IC50 sebesar 250 μ g/mL, dibandingkan dengan doxorubicin yang memiliki IC50 sebesar 300 μ g/mL. Hal ini mengindikasikan bahwa punicalagin lebih efektif menghambat pertumbuhan sel kanker pada konsentrasi yang lebih rendah dibandingkan doxorubicin.^[12] Hasil tersebut sejalan dengan penelitian oleh Aydemir *et al.* (2021) yang menunjukkan bahwa cytotoxic concentration 50 (CC50) punicalagin terhadap sel A549 lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Menariknya, punicalagin tidak menunjukkan sitotoksitas yang signifikan terhadap sel epitel ginjal manusia (293T). Hal ini mengindikasikan potensi selektivitasnya sebagai agen antikanker karena mampu menargetkan sel kanker tanpa merusak sel sehat.^[13]

Efek sitotoksik punicalagin dimediasi oleh aktivasi enzim caspase yang terlibat dalam mekanisme apoptosis sel kanker. Punicalagin mengaktifkan caspase-9 dalam jalur intrinsik dan caspase-8 dalam jalur ekstrinsik. Kedua jalur ini berkonvergensi pada aktivasi caspase-3, yang berfungsi sebagai caspase eksekutor, menyebabkan kematian sel kanker secara terprogram.^[11,14] Hasil penelitian oleh Fang *et al.* (2020) menunjukkan bahwa punicalagin menginduksi apoptosis dengan tingkat apoptosis tertinggi pada konsentrasi 30 μ M.^[14] Hasil tersebut sejalan dengan penelitian oleh Berkoz *et al.* (2020), yang menunjukkan penurunan drastis viabilitas sel A549 pada konsentrasi tinggi (≥ 50 μ M), dari

98.2 ± 1.6% pada 1 µM menjadi 31.8 ± 1.1% pada 100 µM.^[11] Temuan ini mengindikasikan bahwa punicalagin berpotensi sebagai agen antikanker yang efektif memicu kematian sel melalui jalur apoptosis.

Punicalagin juga memiliki potensi menghambat metastasis sel kanker dengan menekan ekspresi dan aktivitas *matrix metalloproteinase* (MMP-2, MMP-9), sehingga migrasi dan invasi sel kanker dapat dikurangi secara signifikan. Efek ini terlihat dari uji *in vitro* oleh Li *et al.* (2016) yang menunjukkan bahwa semakin tinggi dosis punicalagin, jumlah sel yang bermigrasi dan menginvasi matriks semakin menurun.^[15]

Pengembangan Sistem Penghantaran Punicalagin Berbasis Nanopartikel

Nanopartikel telah dikembangkan untuk meningkatkan efektivitas penghantaran obat dengan manfaat, seperti meningkatkan bioavailabilitas, memperpanjang waktu paruh obat, mengontrol rilis obat, dan mengurangi reaksi toksik.^[8] Punicalagin, yang dapat mengikat protein dalam medium kaya protein, dapat menghambat pemecahan dirinya sendiri dan pembebasan *ellagic acid*. Salah satu nanopartikel yang menjanjikan dalam meningkatkan efektivitas punicalagin adalah kitosan. Kitosan, yang bersifat biokompatibel, biodegradable, dan tidak toksik, memiliki ukuran yang bervariasi antara 20 nm hingga beberapa mikrometer, serta memiliki sifat antibakteri dan kemampuan membentuk gel, menjadikannya ideal untuk aplikasi penghantaran obat, termasuk dalam terapi kanker paru.^[9]

Penelitian oleh Rajivgandhi *et al.* (2023) menunjukkan bahwa kombinasi nanopartikel kitosan dan minyak esensial tanaman lebih efisien dalam menghambat proliferasi sel kanker paru A549 dibandingkan penggunaan masing-masing bahan secara terpisah, dengan dosis 500 µg/mL dari kombinasi ini sudah cukup efektif untuk mencapai hasil yang setara dengan dosis 1000 µg/mL dari minyak esensial atau kitosan yang digunakan secara terpisah.^[7] Selain itu, penelitian oleh Soltanzadeh *et al.* (2021) menunjukkan nanopartikel kitosan dapat mengenkapsulasi punicalagin dengan efisiensi tinggi, ukuran partikel rata-rata 208 nm, efisiensi enkapsulasi 50,5%, serta stabilitas fisik yang baik untuk mencegah agregasi dan meningkatkan daya hantar.^[10] Studi oleh Mura *et al.* (2022) menunjukkan keunggulan lain dari kitosan, yaitu sifat mucoadhesive yang memungkinkan partikel tetap berada lebih lama di area target melalui interaksi elektrostatis antara gugus amina bermuatan positif pada kitosan dan glikoprotein bermuatan negatif dalam lendir

mukosa.^[8] Sifat ini meningkatkan efisiensi terapi, mengurangi efek samping, dan menyediakan pengiriman obat yang lebih terkontrol dan ditargetkan, menjadikannya matriks penghantar yang efektif untuk punicalagin dalam pengobatan kanker paru.

SIMPULAN

Punicalagin telah terbukti efektif sebagai agen terapi adjuvan pada kanker paru dengan menghambat proliferasi dan migrasi sel kanker melalui berbagai mekanisme. Penggunaan nanopartikel kitosan diharapkan dapat meningkatkan efektivitas farmakokinetik dan farmakodinamik senyawa tersebut. Inovasi ini berpotensi menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat kanker paru di Indonesia serta berkontribusi pada peningkatan kualitas hidup masyarakat.

SARAN

Penelitian lebih dalam diperlukan, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanan punicalagin dalam terapi kanker paru. Uji klinis pada manusia juga perlu dilakukan guna memahami respons farmakologis dan potensi efek sampingnya. Selain itu, analisis biaya dan efektivitas perlu dipertimbangkan agar terapi berbasis punicalagin dengan nanopartikel kitosan dapat diterapkan secara luas dan terjangkau bagi masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ferlay J, Ervik M, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Znaor A, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France; 2024 [cited 2025 Jun 23]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Ferlay J, Ervik M, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Indonesia Factsheet. The Global Cancer Observatory. 2022;
3. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. Clin Chest Med. 2020 Mar 1;41(1):1–24.
4. Smolarz B, Łukasiewicz H, Samulak D, Piekarska E, Kołaciński R, Romanowicz H. Lung Cancer—Epidemiology, Pathogenesis, Treatment and Molecular Aspect (Review of Literature). Int J Mol Sci. 2025 Feb 26;26(5):2049.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/1438/2023 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan

- Kedokteran Tata Laksana Kanker Paru. 2023 Oct 11;
6. Rauf A, Olatunde A, Akram Z, Hemeg HA, Aljohani ASM, Al Abdulmonem W, et al. The Role of Pomegranate (*Punica granatum*) in Cancer Prevention and Treatment: Modulating Signaling Pathways From Inflammation to Metastasis. *Food Sci Nutr*. 2025 Feb 31;13(2).
 7. Rajivgandhi G, Kadaikunnan S, Ramachandran G, Chackaravarthi G, Kanisha Chelliah C, Maruthupandy M, et al. Anti-cancer ability of chitosan nanoparticles loaded plant essential oil evaluated against A549 human lung cancer cells through invitro approaches. *J King Saud Univ Sci*. 2023 Jun 1;35(4).
 8. Mura P, Maestrelli F, Cirri M, Mennini N. Multiple Roles of Chitosan in Mucosal Drug Delivery: An Updated Review. Vol. 20, *Marine Drugs*. MDPI; 2022.
 9. Sharkawy A, Barreiro MF, Rodrigues AE. Chitosan-based Pickering emulsions and their applications: A review. Vol. 250, *Carbohydrate Polymers*. Elsevier Ltd; 2020.
 10. Soltanzadeh M, Peighambari SH, Ghanbarzadeh B, Mohammadi M, Lorenzo JM. Chitosan nanoparticles as a promising nanomaterial for encapsulation of pomegranate (*Punica granatum* L.) peel extract as a natural source of antioxidants. *Nanomaterials*. 2021 Jun 1;11(6).
 11. Berköz M, Krośniak M. Punicalagin induces apoptosis in A549 cell line through mitochondria-mediated pathway. *Gen Physiol Biophys*. 2020 Nov 1;39(6):557–67.
 12. Alsubhi NH, Al-Quwaie DA, Alrefaei GI, Alharbi M, Binothman N, Aljadani M, et al. Pomegranate Pomace Extract with Antioxidant, Anticancer, Antimicrobial, and Antiviral Activity Enhances the Quality of Strawberry-Yogurt Smoothie. *Bioengineering*. 2022 Dec 1;9(12).
 13. Aydemir E. Cytotoxic Effects of Punicalagin on U87, PANC-1, A549 and 22RV1 Cancer Cell Lines. *Haydarpasa Numune Training and Research Hospital Medical Journal*. 2022;
 14. Fang L, Wang H, Zhang J, Fang X. Punicalagin induces ROS-mediated apoptotic cell death through inhibiting STAT3 translocation in lung cancer A549 cells. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021 Jun 1;35(6):1–10.
 15. Li Y, Yang F, Zheng W, Hu M, Wang J, Ma S, et al. *Punica granatum* (pomegranate) leaves extract induces apoptosis through mitochondrial intrinsic pathway and inhibits migration and invasion in non-small cell lung cancer in vitro. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2016 May 1;80:227–35.