

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW :
PENGARUH DELIMA (*Punica granatum L.*) TERHADAP KADAR MATRIX
METALLOPROTEINASE-9 PADA KONDISI INFLAMASI

Fidurroty Baidho, Yoyon Arif Martino, Doti Wahyuningsih
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (UNISMA)

ABSTRAK

Pendahuluan: *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) merupakan suatu enzim yang dilaporkan meningkat pada keadaan radang akut maupun kronis. Beberapa penelitian melaporkan, peningkatan kadar MMP-9 dalam tubuh akan menyebabkan komplikasi pada organ vital. Delima (*Punica granatum L.*) dilaporkan memiliki sifat anti inflamasi sehingga mampu menurunkan kadar MMP-9. Zat aktif *ellagitannin*, *punicalagin*, *punicalin*, *ellagic acid*, *punicid acid* dan *luteolin* dilaporkan mampu menurunkan kadar MMP-9 pada kondisi inflamasi. Tinjauan ini melaporkan pengaruh delima terhadap kadar MMP-9 pada kondisi inflamasi akibat infeksi dan non infeksi dalam penelitian *in vivo* dan *in vitro*.

Metode: *Systematic literature review* mengenai pengaruh delima terhadap kadar MMP-9 pada kondisi inflamasi dilakukan dengan melakukan pencarian data pada Google Scholar, PubMed Central, dan PubMed. Kata kunci yang digunakan adalah "*punica granatum AND inflammation AND MMP-9*". Dari 953 jurnal, sebanyak 931 jurnal dikecualikan dan terpilih 22 jurnal sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan antara lain tahun terbit antara 2007-2020, *original article*, terindeks SCOPUS dan dapat diakses secara *full text*.

Hasil: Zat aktif delima *ellagitannins*, *punicalagin*, *punicalin*, *ellagic acid*, *punicid acid*, dan *luteolin* dilaporkan mampu menurunkan kadar MMP-9 pada kondisi inflamasi. Mekanisme hambatannya yaitu hambatan pada jalur NF- κ B, jalur TIMPs, jalur MAPK dan jalur PI3K, serta mampu menurunkan sekresi mediator inflamasi TNF- α dan memicu terjadinya autofagi dan apoptosis.

Kata Kunci: *Punica granatum*, *Inflammation*, *MMP-9*

*Koresponden : dotiwahyuningsih@unisma.ac.id
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW :
THE EFFECT OF POMEGRANATE (*Punica granatum L.*) ON MATRIX
METALLOPROTEINASE-9 LEVEL IN INFLAMMATION

Fidurroty Baidho, Yoyon Arif Martino, Doti Wahyuningsih
Faculty of Medicine, University of Islam Malang (UNISMA)

ABSTRACT

Introduction: *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9) is an enzyme that reported to increase by the acute or chronic inflammation. Some studies reported the increasing of MMP-9 value in the body will affect the vital organ condition. Pomegranate (*Punicagranatum L.*) reported to have anti-inflammatory effect so it can decrease the MMP-9. Substance of pomegranate, named *ellagitannin*, *punicalagin*, *punicalin*, *ellagic acid*, *punicid acid*, and *luteolin* can decrease the MMP-9 at the inflammation phase. This study aims to report the pomegranate effect on MMP-9 value at the inflammation and non-inflammation phase by *in vitro* and *in vitro* study.

Method: *Systematic literature review* about the pomegranate effect on MMP-9 value at the inflammation phase will be conducted by looking for the data in Google Scholar, Pubmed Central, and PubMed. The keyword used is "*punicagranatum AND inflammation AND MMP-9*". In the screening step, 931 journals were excluded and 22 journals were selected according to the inclusion criteria, the year published between 2007-2020, *original article*, detected SCOPUS and can be accessed in full text.

Result: *Ellagitannins*, *punicalagin*, and *punicalin*, *ellagic acid*, *punicid acid*, and *luteolin*, substance of pomegranate, reported to decrease MMP-9 value at inflammation phase. The inhibiting mechanism of NF- κ B, TIMPs, MAPK, PI3K, decreases the secretion of the inflammatory mediator TNF- α and causes autophagy and apoptosis.

Keyword: *Punica granatum*, *Inflammation*, *MMP-9*

*Corresponding author : dotiwahyuningsih@unisma.ac.id
Faculty of Medicine University of Islam Malang

PENDAHULUAN

Matrix Metalloproteinase (MMPs) merupakan suatu enzim yang berperan dalam proses inflamasi¹. Pelepasan MMPs diinduksi oleh sitokin proinflamasi *TNF- α* yang disekresikan sel makrofag oleh karena reaksi jaringan karena adanya jejas¹. Pelepasan MMPs dapat dijadikan sebagai parameter terjadinya produksi *sitokin proinflamasi* yang akan mengakibatkan kondisi peradangan dalam tubuh². Terdapat banyak jenis MMPs yang memiliki kesamaan dalam strukturnya dan berbeda pada kekhususan substratnya. Salah satu jenis dari MMPs adalah MMP-9².

Pelepasan MMP-9 oleh karena induksi *TNF- α* mengakibatkan aktivasi *IKK complex (inhibitor κ B kinase)* sehingga memicu aktivasi *NF- κ B*. Hal tersebut akan memicu ekspresi MMP-9³. Dalam prosesnya, MMP-9 berperan memicu anti *apoptosis* dan *proliferasi* sel radang³. Peningkatan kadar MMP-9 dilaporkan terjadi pada beberapa penyakit radang akut maupun kronis⁴. Beberapa penelitian juga melaporkan peningkatan MMP-9 dalam tubuh akan mengakibatkan kelainan pada organ vital tubuh. Pada kondisi radang sendi dengan peningkatan MMP-9, didapatkan kelainan gagal jantung kronik⁵. Contoh selanjutnya, kadar MMP-9 yang meningkat pada penyakit pankreatitis akut juga ditemukan gangguan kapasitas pernapasan pada parunya⁶.

Allah SWT menurunkan air hujan dan kemudian air tersebut yang menumbuhkan berbagai tanaman di muka bumi, salah satu tanaman tersebut adalah buah delima. Dan sesungguhnya demikian tersebut mengandung tanda-tanda kekuasaan Allah (QS. Al-Anam ayat 99 dan 141). Sehubungan dengan hal tersebut, banyak penelitian melaporkan kandungan *fenolik (Ellagitannins, punicalagin, punicalin)* yang ada dalam delima (*Punica granatum L.*) pada bagian daun, kulit, biji, hingga buahnya, dilaporkan mampu menurunkan kadar MMP-9⁷. Beberapa mekanisme hambatan yang diduga berperan adalah hambatan pada *NF- κ B*⁸, hambatan pada *TNF- α* ataupun hambatan pada *sitokin proinflamasi* lainnya yang mampu menginduksi apoptosis sel makrofag dan menghambat proliferasi inflamasi⁹. Hasil akhir dari mekanisme diatas adalah hambatan ekspresi dari MMP-9 dan terjadi penurunan kadar MMP-9¹⁰. Satu penelitian melaporkan bahwa delima merah yang digunakan dalam penelitian tidak ditemukan efek sitotoksitasnya atau masih dalam kategori tidak beracun¹¹.

Oleh karena dilaporkan banyak peningkatan kadar MMP-9 pada berbagai kondisi inflamasi dan pengaruh delima sebagai anti inflamasi, sehingga banyak penelitian dilakukan untuk menguji pengaruh delima terhadap penurunan kadar MMP-9 pada kondisi inflamasi. Namun, dalam pelaporan hasilnya masih terdapat kontroversi. Beberapa penelitian menunjukkan adanya pengaruh delima dalam menurunkan kadar MMP-9 pada kondisi inflamasi dan penelitian lain menunjukkan hasil

sebaliknya. Tujuan dari penelitian *systematic literature review* ini adalah untuk mengkaji dan membuktikan hasil riset kemampuan delima terhadap kadar MMP-9 pada kondisi inflamasi sebagai dasar teori pengetahuan dan dasar terapi pengobatan alternatif.

METODE

Pencarian data

Database yang digunakan untuk pencarian data berupa jurnal yang akan direview dalam penelitian ini antara lain : Google Scholar, PubMed Central, dan PubMed. Kata kunci atau *keyword* yang digunakan dalam pencarian data adalah "*punica granatum AND inflammation AND MMP-9*". Beberapa kata dalam *keyword* sama dengan sinonim yang juga merupakan istilah kedokteran (MeSH) untuk mendapatkan data yang lebih banyak. ("*pomegranate*" OR "*punicagranatum*" AND ("*inflammation* OR "*inflammatory*" AND ("*matrix metalloproteinase 9*" OR "*MMP 9*"). Jurnal yang relevan dengan *research problem* dan berpotensi memenuhi kriteria inklusi diperiksa oleh peneliti.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Jurnal yang diperiksa adalah jurnal yang membahas pengaruh delima terhadap kadar MMP-9 pada kondisi inflamasi. Kriteria inklusi berikut merupakan kriteria seleksi yang digunakan untuk menentukan apakah jurnal tersebut dapat direview, antara lain tahun terbit jurnal 2007-2020, *original article*, terindeks SCOPUS, penelitian menggunakan studi *in vivo* dan *in vitro* dan jurnal tersebut dapat diakses secara *full text*. Jurnal diabaikan jika termasuk dalam kriteria eksklusi, antara lain *text* jurnal berbahasa selain bahasa inggris dan bukan merupakan *text* asli, misalnya artikel ulasan atau *article review*.

Ekstraksi data

Ekstraksi data dilakukan setelah didapatkan sejumlah data jurnal hasil penelitian yang sesuai klasifikasi dan terakreditasi melalui penilaian validitas artikel penelitian yang dilakukan pada situs <https://www.scimagojr.com/>. Data artikel hasil penelitian yang diekstraksi meliputi nama penulis dan tahun terbit jurnal, jenis hewan coba atau sel, pencetus inflamasi, produk turunan delima, pengaruh terhadap kadar MMP-9 beserta signifikasinya, dan kesimpulan dari penulisnya.

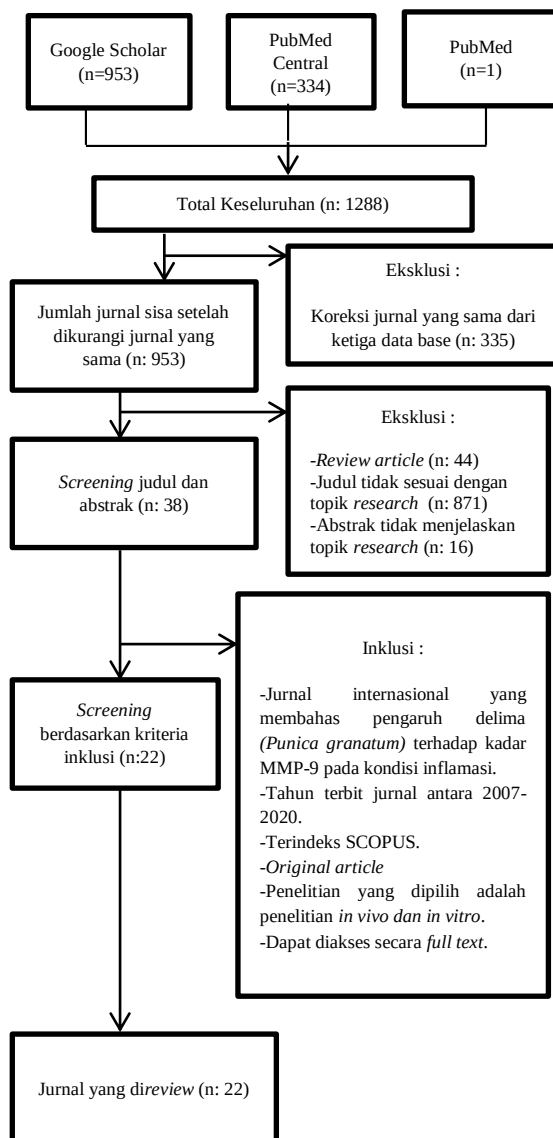
HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses pemilihan literatur berdasarkan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses (PRISMA) flow diagram* atau diagram alir PRISMA. Berdasarkan metode tersebut, didapatkan 22 jurnal hasil penelitian yang memenuhi kriteria inklusi yang ditetapkan. Proses *screening* tahap awal menghasilkan 953 artikel yang relevan, 931 jurnal diantaranya dikecualikan berdasarkan *screening* judul abstrak yang tidak

sesuai dengan *research problem*, *review article* atau artikel ulasan, jurnal tidak dapat diakses secara *full text*, dan artikel yang tidak mencantumkan kata kunci *Punica granatum* atau *pomegranate*, serta artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi setelah dilakukan *screening* tahap akhir berdasarkan judul dan abstraknya (Gambar 1). Hasil ekstraksi data dirangkum pada tabel 1 dan tabel 2.

In Vivo

Pada studi *in vivo* terdapat empat model penyakit yang digunakan dalam menguji kemampuan delima dalam menurunkan kadar MMP-9. Tiga penelitian diantaranya menggunakan model inflamasi oleh karena paparan radiasi UVB. Hewan coba yang digunakan adalah tikus SKH-1 dengan pencetus inflamasi sinar UVB dengan dosis berbeda-beda yaitu, 1688J/cm², 0,18J/cm, dan 180 mJ/cm dengan intensitas 3-5x dalam satu minggu. Dilaporkan pada penelitian dengan menggunakan sinar radiasi tertinggi yaitu 1688J/cm² didapatkan bercak hitam pada kulit tikus.



Gambar 1. Diagram Alir Pencarian Jurnal

Pemberian terapi yang diberikan juga beragam, antara lain EBD 520mg/kgBB dengan pelarut aseton, sediaan bubuk delima yang diencerkan dengan akuades dengan dosis 100, 200, 400 mg/kgBB, dan jus delima 2 ml/kgBB, dan EBD 0,2% wt/vol. Dari ketiga penelitian tersebut, dua penelitian diantaranya melaporkan hasil bahwa delima mampu menurunkan kadar MMP-9^{15,16}. Satu penelitian melaporkan hasil penurunan kadar MMP-9 yang tidak signifikan. Kadar MMP-9 pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, yaitu 1,33 : 1,00. Hal tersebut dilaporkan karena kadar MMP-9 ditemukan sangat meningkat pada lesi awal pra kanker akibat paparan UVB, dan akan menurun setelah pengobatan dalam waktu tertentu dan bertahap¹³.

Selanjutnya, dua penelitian menggunakan model penyakit osteoarthritis. Hewan coba yang digunakan antara lain kelinci dan tikus CD-1 dengan pencetus inflamasi bedah ACL. Terapi menggunakan EBD 34 mg/kgBB dengan pelarut etanol dilaporkan mampu menurunkan MMP-9 secara signifikan hingga 87-92%¹⁴ dan sediaan bubuk delima 200 mg/kgBB yang diencerkan dengan akuades dilaporkan mampu menurunkan kadar MMP-9, dibuktikan dengan kadar MMP-9 pada kelompok perlakuan dilaporkan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol pada tibia dan femur dengan nilai perbandingan 1,94:2,74 dan 2,14:3,14¹⁷.

Penelitian selanjutnya adalah penelitian dengan model inflamasi radang paru. Penelitian ini menggunakan hewan coba tikus BALB/C dengan induksi pencetus inflamasi LPS. Pemberian terapi yang diberikan adalah EKD dengan dosis 200 mg/kgBB dengan dicampurkan pelarut NACL 0,9%. Hasilnya dilaporkan, bahwa EKD mampu menurunkan kadar MMP-9 sebanyak 20%¹².

Terdapat persamaan dalam penelitian ketiga model penyakit inflamasi akibat paparan UVB, osteoarthritis dan radang paru, bahwa terapi menggunakan sediaan bubuk delima yang diencerkan dengan akuades memiliki signifikansi lebih tinggi yaitu $p < 0,01$ dalam menurunkan kadar MMP-9 jika dibandingkan dengan jus delima dan ekstrak buah delima. Zat aktif yang dilaporkan dalam delima adalah fenolik *ellagitannin*, *punicallin* dan *punicallagin*^{12,15,17}. Mekanisme yang terjadi dalam penurunan kadar MMP-9 adalah hambatan *fosforilasi degradasi* I κ B α yang selanjutnya mampu menghambat aktivasi NF-kB sehingga menurunkan sekresi MMP-9¹⁶.

Mekanisme hambatan pada aktivitas NF-kB juga dilaporkan berperan dalam penurunan kadar MMP-9 pada penelitian studi *in vivo* dengan model penyakit kanker hati. Hewan coba yang digunakan adalah tikus wistar yang diberikan pencetus inflamasi DEN 0,01% yang dapat merusak hati tikus. Pemberian terapi dengan *ellagic acid* 30 mg/kgBB yang dibeli dari laboratorium dilaporkan mampu menurunkan kadar MMP-9¹⁸. Pada kasus inflamasi akibat kanker, NF-kB merupakan pro

Tabel 1. Pengaruh Delima Terhadap Kadar MMP-9 pada Studi *In Vivo*

Model Penyakit	Hewan Coba	Pencetus Inflamasi	Perlakuan	Efek Terhadap MMP-9	Referensi
Radang paru	Tikus BALB/C	LPS	EKD 200 mg/kgBB	↓ MMP-9 (p<0,001)	Zioud <i>et al.</i> , 2019
Paparan UVB	Tikus SKH-1	UVB 1688 J/cm ²	EBD 520 mg/kgBB	Tidak signifikan	Gomez <i>et al.</i> , 2020
Osteoarthritis	Kelinci	Bedah ACL	EBD 34 mg/kgBB	↓ MMP-9 (p<0,05)	Akhtar <i>et al.</i> , 2017
Paparan UVB	Tikus SKH-1	UVB 0,18 J/cm	DKB 100, 200, 400 mg/kgBB. DKJ 2 ml/kgBB	↓ MMP-9 (p<0,01 DKB<DKJ)	Kang <i>et al.</i> , 2017
Paparan UVB	Tikus SKH-1	UVB 180 mj/cm	EBD 0,2% wt/vol	↓ MMPs-9 (p<0,05)	Khan <i>et al.</i> , 2012
Osteoarthritis	Tikus CD-1	Bedah ACL	DKB dosis 200 mg/kgBB	↓ MMP-9 (p<0,01)	Choi <i>et al.</i> , 2017
Kanker Hati	Tikus Wistar	DEN 0,01%	EA 30 mg/kgBB	↓ MMPs-9 (p<0,05)	Srigopalram <i>et al.</i> , 2014

Keterangan :

↓: Menurunkan; ACL : *Anterior Cruciate Ligament*; CFA : *Complete Freund's Adjuvant*; DEN : *Diethylnitrosamin*; DKB : Delima Konsentrasi Bubuk; DKJ : Delima Konsentrasi Jus; EA : *Ellagic Acid*; EBD : Ekstrak Buah Delima; EKD : Ekstrak Kulit Delima; LPS : *Lipopolisakarida*; MMP : *Matrix Metalloproteinase*; UVB : *Ultraviolet B*.

Tabel 2. Pengaruh Delima Terhadap Kadar MMP-9 pada Studi *In Vitro*

Model Penyakit	Jenis sel	Pencetus Inflamasi	Perlakuan	Efek Terhadap MMP-9	Referensi
Kanker usus	Sel SW620	-	UL (EG) 0,05 µM	↓ MMP-9 (p<0,05)	Zhao <i>et al.</i> , 2017
Malaria	Sel THP-1	Haemozoin	EA 1, 10 µM dan PUN 1, 10 µM	↓ MMP-9 (p<0,001, EA<PG)	Dell'Agli <i>et al.</i> , 2010
Osteoarthritis	Sel BFLS	LPS	PA 0,26 µg/ml	↓ MMP-9 (p<0,001)	Taherian <i>et al.</i> , 2018
Kanker servix	Sel He-La	-	PUN 0, 25, 50, 100 µM	↓ MMP-9 (p<0,05)	Tang <i>et al.</i> , 2017
Kanker Ovarium	Sel ES-2	-	EA, L (5, 10, 15 µg/ml), DKJ (5, 10 %)	↓ MMP-9 (p<0,01)	Liu <i>et al.</i> , 2017
Kanker lambung	Sel AGS, SNU601	-	EA 0 dan 5 µM	↓ MMP-9 (p<0,05)	Lim <i>et al.</i> , 2019
Kanker prostat	Sel PC-3 dan	-	EA 10, 25, 50	Tidak signifikan	Pitchakarn <i>et</i>

	Sel PLS-10		μM		<i>al.</i> , 2013
Kanker endometrium	Sel KLE dan Sel AN3CA	-	EA 20 μM	↓ MMP-9 (p<0,001)	Wang <i>et al.</i> , 2019
Osteoporosis	Sel RAW264.7	RANKL	PUN 0, 10, 50 μM	↓ MMP-9 (p<0,001)	Wang <i>et al.</i> , 2020
Kanker otak	Sel U87	-	EG 0, 20, 40, 80 μM	↓ MMP-9 (p<0,05)	Jin <i>et al.</i> , 2016
Kanker payudara	Sel MCF-7 dan Sel MDA-MB-231	GOLPH3	PUN 50 μM	↓ MMP-9 (p<0,001)	Pan <i>et al.</i> , 2020
Paparan UVB	Epiderm FT-200	UVB 60 mj/cm	DKJ 1 dan 2 μl. EBD 5 dan 10 μg. MD 1 dan 2 μl.	↓ MMP-9 (p<0,05)	Afaq <i>et al.</i> , 2008
Kanker paru	Sel H1299		EDD 0, 25, 100, 200 μg/ml	↓ MMP-9 (p<0,05)	Li <i>et al.</i> , 2016
Paparan UVB	Sel HaCaT	UVB 30 mj/cm	EBD 10, 20, 40 μg/ml	↓ MMP-9 (p<0,05)	Zaid <i>et al.</i> , 2007
Osteoporosis	Sel RAW264.7	RANKL	EBD 10 μg/ml	↓ MMP-9 (p<0,05)	Spilmont <i>et al.</i> , 2015

Keterangan :

↓ : Menurunkan; EA : *Ellagic Acid*; EG : *Ellagitannins*; EBD : Ekstrak Buah Delima; DKJ : Delima Konsentrasi Jus; MD : Minyak Delima; MMP : *Matrix Metalloproteinase*; PA : *Punicid Acid*; PUN : *Punicalagin*; RANKL : *Receptor Activator of Nuclear Factor. Kβ-Ligand*; UL : *Urolithin*; UVB : *Ultraviolet B*.

inflamatori yang menghubungkan peradangan dengan tumorigenesis. NF-kB menginduksi transformasi sel yang mengakibatkan proliferasi sel kanker dan terjadinya anti apoptosis. Selain itu, NF-kB juga terlibat dalam proses metastasis¹⁸

In Vitro

Lima model penyakit inflamasi digunakan dalam penelitian dengan studi *in vitro*. Pertama, penelitian dengan model penyakit kanker. Terdapat beberapa macam kanker yang digunakan antara lain, kanker usus, servix, ovarium, lambung, prostat, endometrium, otak, payudara dan paru. Begitu pula pada jenis sel yang digunakan, pencetus inflamasinya, dan bagian delima yang digunakan dalam terapi sangatlah beragam.

Kanker lambung, prostat, dan endometrium dengan jenis sel kanker yang berbeda-beda diberikan terapi zat aktif delima *ellagic acid* dengan dosis yang berbeda-beda pula, antara lain 0, 5 μM, 10, 25, 50 μM, dan 20 μM. Dua penelitian diantaranya melaporkan bahwa *ellagic acid* mampu menurunkan kadar MMP-9^{23,24,25}. Hal tersebut terbukti dengan terapi *ellagic acid* terdapat penurunan kadar MMP-9 pada sel AGS sebanyak

66,4% dan sel SNU601 sebanyak 78,1% pada penelitian kanker lambung²³. Zat aktif delima *ellagic acid*, *luteolin*, dan jus delima juga diteliti pengaruhnya dalam menurunkan kadar MMP-9 pada inflamasi kanker ovarium. *Ellagic acid* dan *luteolin* dosis 5, 10, 15 μg/ml serta jus delima dosis 5 dan 10% dilaporkan dapat menurunkan kadar MMP-9 dengan signifikansi tinggi pada dosis yang tinggi pula⁹.

Pada empat penelitian tersebut menghubungkan antara MMP-9 dengan migrasi dan invasi sel. *Matrix metalloproteinase 9* dilaporkan mampu menjadi penanda penting adanya migrasi dan invasi sel kanker atau tumor. Terjadinya penurunan MMP-9 oleh karena pemberian terapi delima maka juga akan menghambat migrasi dan invasi sel kanker atau tumor, sehingga menurunkan risiko karsinogenesis dan metastasis^{9,23}.

Pendapat lain dilaporkan pada penelitian kanker endometrium, mekanisme *ellagic acid* dalam menurunkan kadar MMP-9 dilaporkan melalui jalur PI3K, yaitu jalur transduksi sinyal yang penting dalam pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. *Ellagic acid* mampu menghambat fosforilasi PI3K sehingga ekspresi PI3K menurun

dan menghambat MMP-9²⁵. Terdapat satu penelitian yang melaporkan bahwa tidak terjadi penurunan kadar MMP-9 tetapi tetap terdapat penurunan invasi sel. Hal itu terjadi oleh karena penurunan invasi sel tersebut kemungkinan tidak melalui jalur sekresi MMP-9²⁴.

Zat aktif delima *punicallagin* digunakan sebagai terapi pada kanker servix dan payudara. Dosis yang digunakan antara lain 0, 25, 50, 100 μ M, dan 50 μ M. *Punicallagin* dilaporkan mampu menurunkan kadar MMP-9 dengan signifikansi yang paling tinggi adalah dosis yang paling tinggi pula yaitu 100 μ M^{22,28}. Zat aktif delima *ellagitannin* yang didapat dari laboratorium juga diteliti pada kanker usus dan otak. Dosis yang digunakan adalah 0,05 μ M dan 0, 20, 20, 80 μ M. Dilaporkan dari kedua penelitian tersebut bahwa *ellagitannin* mampu menurunkan kadar MMP-9^{19,27}.

Persamaan mekanisme hambatan dalam penurunan kadar MMP-9 oleh karena pemberian terapi zat aktif delima *punicallagin* dan *ellagitannin* adalah mekanisme autofagi dan apoptosis yang mendasari. Autofagi merupakan kematian sel yang diakibatkan oleh degradasi lisosom, sedangkan apoptosis merupakan kematian sel secara fisiologis atau terprogram, sehingga tidak terjadi adanya metastasis^{19,22}.

Satu penelitian lain dengan model penyakit inflamasi pada kanker paru. Sel H1299 diberikan terapi EDD dengan 4 dosis yang berbeda, antara lain 0, 25, 100, 200 μ g/ml. Ekstrak daun delima tersebut dilaporkan mampu menurunkan kadar MMP-9 secara signifikan. Mekanisme yang terjadi dalam penurunan kadar MMP-9 dilaporkan sama halnya dengan penelitian studi *in vivo* menggunakan ekstrak buah delima yaitu hambatan fosforilasi degradasi IkBa yang kemudian menghambat aktivasi NF-kB dan akan menurunkan sekresi MMP-9³⁰.

Osteoarthritis merupakan model penyakit kedua yang juga diteliti dengan studi *in vitro*. Sel BFLS merupakan jenis sel yang digunakan dalam penelitian yang terlebih dahulu diberikan pencetus inflamasi LPS. Pemberian terapinya adalah zat aktif delima *punicid acid* dosis 0,26 μ g/ml. Dilaporkan dari hasil penelitian tersebut bahwa *punicid acid* mampu menurunkan kadar MMP-9 dari nilai 68,15 menjadi 9,14 secara sangat signifikan²¹.

Degenerasi pada tulang lainnya yaitu osteoporosis menjadi model penyakit selanjutnya yang diteliti dengan studi *in vitro*^{26,32}. Dua penelitian tersebut menggunakan sel makrofag RAW264.7 dengan agen pencetus inflamasi RANKL. Penjelasan yang diberikan bahwa induksi RANKL menyebabkan teraktivasinya *Extracellular Signal Regulated* (ERK 1/2) dan *C-Jun N-Terminal Kinase* (JNK 1/2). Hal tersebut menstimulasi terjadinya sekresi protein MAPK yang selanjutnya akan mengakibatkan rilisnya MMP-9²⁶. Pada penelitian dengan terapi zat aktif delima *punicallagin* dosis 0, 10, 50 μ M dilaporkan mampu menurunkan kadar MMP-9 melalui mekanisme

hambatan sekresi MAPK²⁶. Pada penelitian lain dengan terapi EBD 10 μ g/ml menjelaskan bahwa penurunan kadar MMP-9 yang terjadi oleh karena adanya hambatan pada NF-kB. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya penurunan kadar NF-kB 0,77 kali lipat yang kemudian diikuti dengan penurunan kadar MMP-9 0,88 kali lipat³². Penurunan kadar NF-kB dan MMP-9 tersebut selanjutnya dilaporkan mampu menghambat terjadinya osteoklastogenesis dan degradasi tulang³².

Inflamasi oleh karena paparan radiasi UVB juga dilaporkan pada studi *in vitro*. Sel HaCaT diberikan paparan radiasi UVB 30 mJ/cm. Terapi yang diberikan adalah EBD dengan dosis 10, 20, 40 μ g/ml dan dilaporkan mampu menurunkan kadar MMP-9. Zat aktif yang dilaporkan berperan dalam menurunkan kadar MMP-9 adalah fenolik *ellagitannin*, *punicallin*, dan *punicallagin* sama halnya yang telah dilaporkan oleh penelitian lain. Hal tersebut diperantarai oleh mekanisme peningkatan pada *Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase* (TIMPs) yang akan menghambat aktivasi MMP-9 dan mencegah terjadinya degradasi *Extracellular Matrix* (ECM) yang membahayakan jaringan³¹.

Sel THP-1 dengan diberikan induksi *haemozin*, selanjutnya menjadi model malaria. Pemberian EA dilaporkan mampu menurunkan kadar MMP-9 sebanyak 35-50%, sedangkan dengan pemberian PUN mampu menurunkan sebanyak 65%. Hal tersebut dilaporkan oleh karena EG dan PUN mampu menghambat aktivitas promotor *haemozin induced* yang diinduksi oleh mediator inflamasi TNF- α ²⁰.

KESIMPULAN

Ekstrak daun, ekstrak kulit, ekstrak buah, bubuk, dan jus delima (*Punica granatum L.*) dilaporkan memiliki kandungan zat aktif polifenol *ellagitannin*, *punicallin*, dan *punicallagin*. Selain itu, dilaporkan juga terdapat zat aktif lain dalam delima (*Punica granatum L.*) yaitu *ellagic acid*, *punicid acid*, dan *luteolin*. Zat aktif tersebut diatas yang dilaporkan berperan sebagai anti inflamasi dan mampu menurunkan kadar MMP-9 pada kondisi inflamasi.

SARAN

1. Melakukan penelitian *Systematic Literature Review* lanjutan untuk mengetahui mekanisme NF-kB terhadap rilisnya MMP-9.
2. Melakukan penelitian *Systematic Literature Review* lanjutan untuk mengetahui mekanisme TIMPs terhadap rilisnya MMP-9.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada IOM dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sternlicht MD, Werb Z. How Matrix Metalloproteinases Regulate Cell Behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2011 Nov;17(1):463–516.
2. Manicone A, McGuire J. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation. *Semin Cell Dev Biol.* 2008 Feb;19(1):34–41.
3. Parameswaran N, Patial S. Tumor Necrosis Factor- α Signaling in Macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2010;20(2):87–103.
4. Ahmed HH, El-Abhar HS, Hassanin EAK, Abdelkader NF, Shalaby MB. Punica granatum suppresses colon cancer through downregulation of Wnt/ β -Catenin in rat model. *Rev Bras Farmacogn.* 2017 Sep;27(5):627–35.
5. Korochina KV, Polyakova VS, Korochina IE. Morphology of Synovial Membrane and Articular Cartilage in the Knee Joint in Experimental Chronic Heart Failure. *Bull Exp Biol Med.* 2016 Jan;160(3):376–80.
6. Keck T, Jargon D, Klünsch A, Thomusch O, Richter S, Friebe V, et al. MMP-9 in Serum Correlates with the Development of Pulmonary Complications in Experimental Acute Pancreatitis. *Pancreatology.* 2006 Aug;6(4):316–22.
7. Rahmani AH, Alsahli MA, Almatroodi SA. Active Constituents of Pomegranates (*Punica granatum*) as Potential Candidates in the Management of Health through Modulation of Biological Activities. *Pharmacogn J.* 2017 Jul 15;9(5):689–95.
8. Miguel MG, Neves MA, Antunes MD. Pomegranate (*Punica granatum* L.): A medicinal plant with myriad biological properties - A short review. :12. 2014.
9. Liu H, Zeng Z, Wang S, Li T, Mastriani E, Li Q-H, et al. Main components of pomegranate, ellagic acid and luteolin, inhibit metastasis of ovarian cancer by down-regulating MMP2 and MMP9. *Cancer Biol Ther.* 2017 Dec 2;18(12):990–9.
10. Ahmadiankia N. Molecular targets of pomegranate (*Punica granatum*) in preventing cancer metastasis. *Iran J Basic Med Sci.* 2019;22(9):12.
11. BenSaad LA, Kim KH, Quah CC, Kim WR, Shahimi M. Anti-inflammatory potential of ellagic acid, gallic acid and punicalagin A&B isolated from *Punica granatum*. *BMC Complement Altern Med.* 2017 Dec;17(1):47.
12. Zioud F, Marzaoli V, El-Benna J, Bachoual R. Punica granatum and Citrillus colocynthis Aqueous Extracts Protect Mice from LPS-Induced Lung Inflammation and Inhibit Metalloproteinases-2 and -9. *Indian J Pharm Educ Res.* 2019 Jul 3;53(3):503–10.
13. Gómez-García FJ, López López A, Guerrero-Sánchez Y, Sánchez Siles M, Martínez Díaz F, Camacho Alonso F. Chemopreventive effect of pomegranate and cocoa extracts on ultraviolet radiation-induced photocarcinogenesis in SKH-1 mice. Conejero JA, editor. *PLOS ONE.* 2020 Apr 30;15(4):e0232009.
14. Akhtar N, Khan NM, Ashruf OS, Haqqi TM. Inhibition of cartilage degradation and suppression of PGE2 and MMPs expression by pomegranate fruit extract in a model of posttraumatic osteoarthritis. *Nutrition.* 2017 Jan;33:1–13.
15. Kang S-J, Choi B-R, Kim S-H, Yi H-Y, Park H-R, Song C-H, et al. Beneficial effects of dried pomegranate juice concentrated powder on ultraviolet B-induced skin photoaging in hairless mice. *Exp Ther Med.* 2017 Aug;14(2):1023–36.
16. Khan N, Syed DN, Pal HC, Mukhtar H, Afaq F. Pomegranate Fruit Extract Inhibits UVB-induced Inflammation and Proliferation by Modulating NF- κ B and MAPK Signaling Pathways in Mouse Skin†. *Photochem Photobiol.* 2012 Sep;88(5):1126–34.
17. Choi B-R, Ku S-K, Kang S-J, Park H-R, Sung M-S, Lee Y-J, et al. Selection of the optimal herbal composition of pomegranate concentrated powder from aqueous extracts of and to treat osteoarthritis in rats. *J Korean Med.* 2017 Dec 31;38(4):11–40.
18. Srigopalram S, Jayraaj IA, Kaleeswaran B, Balamurugan K, Ranjithkumar M, Kumar TS, et al. Ellagic Acid Normalizes Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization and Attenuates Inflammation-Mediated Cell Proliferation in Experimental Liver Cancer. *Appl Biochem Biotechnol.* 2014 Aug;173(8):2254–66.
19. Zhao W, Shi F, Guo Z, Zhao J, Song X, Yang H. Metabolite of ellagitannins, urolithin A induces autophagy and inhibits metastasis in human sw620 colorectal cancer cells. *Mol Carcinog.* 2018 Feb;57(2):193–200.

20. Dell'Agli M, Galli GV, Bulgari M, Basilico N, Romeo S, Bhattacharya D, et al. REelslearcghitannins of the fruit rind of pomegranate (*Punica granatum*) antagonize in vitro the host inflammatory response mechanisms involved in the onset of malaria. 2010;9.
21. Taherian, Maghsoudi H, Vaziri A, Alebouyeh M. Investigation of Punicic Acid Effects on Matrix Metalloproteinase Genes Expression in Bovine Fibroblast like-Synoviocytes as a Model of Osteoarthritis. *J. Med. Plants*. 2018; 17 (67) :31-44
22. Tang J, Li B, Hong S, Liu C, Min J, Hu M, et al. Punicalagin suppresses the proliferation and invasion of cervical cancer cells through inhibition of the β -catenin pathway. *Mol Med Rep*. 2017 Feb;16(2):1439–44.
23. Lim S-C, Hwang H, Han SI. Ellagic Acid Inhibits Extracellular Acidity-Induced Invasiveness and Expression of COX1, COX2, Snail, Twist 1, and c-myc in Gastric Carcinoma Cells. *Nutrients*. 2019 Dec 10;11(12):3023.
24. Pitchakarn P, Chewonarin T, Ogawa K, Suzuki S, Asamoto M, Takahashi S, et al. Ellagic Acid Inhibits Migration and Invasion by Prostate Cancer Cell Lines. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013 May 30;14(5):2859–63.
25. Wang Y, Ren F, Li B, Song Z, Chen P, Ouyang L. Ellagic acid exerts antitumor effects via the PI3K signaling pathway in endometrial cancer. *J Cancer*. 2019;10(15):3303–14.
26. Wang W, Bai J, Zhang W, Ge G, Wang Q, Liang X, et al. Protective Effects of Punicalagin on Osteoporosis by Inhibiting Osteoclastogenesis and Inflammation via the NF- κ B and MAPK Pathways. *Front Pharmacol*. 2020 May 15;11:696.
27. Jin Z, Yu Y, Jin R-H, Wang Y-B, Xu H-Y. Effect of granatin B on the glioma cancer by inducing apoptosis. :6.
28. Pan L, Duan Y, Ma F, Lou L. Punicalagin inhibits the viability, migration, invasion, and EMT by regulating GOLPH3 in breast cancer cells. *J Recept Signal Transduct*. 2020 Mar 3;40(2):173–80.
29. Afaq F, Zaid MA, Khan N, Dreher M, Mukhtar H. Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted skin. *Exp Dermatol*. 2009 Jun;18(6):553–61.
30. 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. *Biomed Pharmacother*. 2016 May;80:227–35.
31. Zaid MA, Afaq F, Syed DN, Dreher M, Mukhtar H. Inhibition of UVB-mediated Oxidative Stress and Markers of Photoaging in Immortalized HaCaT Keratinocytes by Pomegranate Polyphenol Extract POMx: Photochemistry and Photobiology, 2007, 83. *Photochem Photobiol*. 2007 Jul;83(4):882–8.
32. Spilmont M, Léotoing L, Davicco M-J, Lebecque P, Miot-Noirault E, Pilet P, et al. Pomegranate Peel Extract Prevents Bone Loss in a Preclinical Model of Osteoporosis and Stimulates Osteoblastic Differentiation in Vitro. *Nutrients*. 2015 Nov 11;7(11):9265–84.