



EFEKTIFITAS EKSTRAK PUNICA GRANATUM TERHADAP KADAR NITRICT OXYDE PADA KULTUR HUVECS YANG DIPAPAR PLASMA PREEKLAMPSI

Megawati¹, Januarsih², Fitria Jannatul Laili³

^{1,2,3} Poltekkes Kemenkes Banjarmasin, Prodi D III Kebidanan

email : irawanmegawati@gmail.com

ARTICLE INFO

Article History

Submitted : 06 Oktober 2025

Revised : 20 October 2025

Accepted : 20 October 2025

Keywords :

Preeclampsia, *Punica granatum*, Nitric Oxide, HUVECs

ABSTRACT

Preeclampsia is one of the leading causes of maternal morbidity and mortality, with pathogenesis involving oxidative stress due to increased free radicals and decreased antioxidant activity. Red pomegranate (*Punica granatum*) contains polyphenols, anthocyanins, and tannins, which act as natural antioxidants. This study aimed to investigate the effect of *Punica granatum* extract on Nitric Oxide (NO) levels in *Human Umbilical Vein Endothelial Cells* (HUVECs) exposed to preeclampsia plasma. An experimental study with a post-test only control group design was conducted with five groups: negative control (HUVECs + normal plasma), positive control (HUVECs + preeclampsia plasma), and three treatment groups with *Punica granatum* extract at 14 ppm, 28 ppm, and 56 ppm. NO levels were measured using the ELISA method after 24 hours of incubation. The results showed significant differences among groups ($p < 0.05$). The 56 ppm extract dose resulted in the most significant decrease in NO levels (20.3 μ M), comparable to the normal control group (18.4 μ M). This study is at TRL 3–4, representing a proof-of-concept based on in vitro testing. In conclusion, *Punica granatum* extract has potential as a natural antioxidant and a complementary therapy candidate for preeclampsia, although further studies in animal models and clinical trials are required.

Kata Kunci :

Preeklampsi, *Punica granatum*, Nitric Oxide, HUVECs,

Preeklampsi merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal, dengan mekanisme patogenesis yang berkaitan dengan stres oksidatif. Buah delima merah (*Punica granatum*) mengandung polifenol, antosianin, dan tanin yang berpotensi sebagai antioksidan alami. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak *Punica granatum* terhadap kadar Nitric Oxide (NO) pada kultur *Human Umbilical Vein Endothelial Cells* (HUVECs) yang dipapar plasma preeklampsi. Desain penelitian menggunakan *post-test only control group design* dengan lima kelompok: kontrol negatif (HUVECs + plasma normal), kontrol positif (HUVECs + plasma preeklampsi), serta perlakuan dengan ekstrak *Punica granatum* 14 ppm, 28 ppm, dan 56 ppm. Kadar NO diukur dengan metode ELISA setelah inkubasi 24 jam. Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan bermakna antar kelompok ($p < 0,05$). Ekstrak *Punica granatum* dosis 56 ppm menurunkan kadar NO paling optimal (20,3 μ M) mendekati kontrol normal (18,4 μ M). Penelitian ini berada pada TKT 3–4 karena masih tahap *proof of concept* berbasis uji in vitro. Kesimpulannya, *Punica granatum* berpotensi dikembangkan sebagai terapi komplementer pada preeklampsi, meskipun penelitian lanjutan pada model hewan dan uji klinis masih diperlukan.

Alexander

STIKES Panca Bhakti Pontianak, Prodi D III Kebidanan

HP : 08982881716

Email : lppm.akpb.pontianak@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit Hipertensi dalam kehamilan terjadi pada 10% ibu hamil di seluruh dunia. Kondisi tersebut meliputi preeklampsi, eklampsi, hipertensi gestasional dan hipertensi kronis. Preeklampsi merupakan kondisi yang paling banyak terjadi, dengan angka kejadian 2–8% dari seluruh kehamilan di dunia. Insidensi preeklampsia ditemukan lebih tinggi pada wanita nullipara (3–7%) daripada wanita multipara (1–3%) [1].

Angka kejadian preeklampsia sangat bervariasi pada masing-masing negara. Estimasi WHO memperkirakan preeklampsia lebih banyak terjadi di negara-negara berkembang. Prevalensi preeklampsi di negara berkembang berkisar antara 1,8–16,7%. Di Indonesia, Preeklampsi merupakan salah satu penyebab mortalitas maternal tertinggi di Indonesia. Insidensi preeklampsi di Indonesia adalah 128.273 kasus per tahun atau sekitar 5,3% dari seluruh jumlah ibu hamil. Pada 2 dekade terakhir, tidak ada penurunan yang signifikan pada insidensi preeklampsi di Indonesia. [1]

Seorang perempuan, jika sedang hamil dalam kondisi normalpun akan terdapat peningkatan produksi radikal bebas dalam tubuhnya, dibanding pada saat dia sedang tidak hamil. Keadaan tersebut akan lebih parah lagi jika perempuan tersebut sedang hamil dengan Preeklampsi. Pada penderita preeklampsi, terjadi suatu keadaan yang dikenal dengan “stress oksidatif”. Hal tersebut berarti bahwa telah terjadi gangguan keseimbangan antara oksidan dan antioksidan. Stres oksidatif ditandai dengan adanya penurunan aktivitas antioksidan disertai dengan adanya peningkatan kadar oksidan / radikal bebas. Oksidan / radikal bebas yang sangat toksis ini akan beredar di seluruh tubuh dalam aliran darah, yang selanjutnya akan mengakibatkan kerusakan membran sel endotel. Keadaan ini tentu saja menimbulkan terganggunya fungsi endotel bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel yang disebut sebagai disfungsi endotel (*endothelial dysfunction*) sehingga memunculkan gejala – gejala klinik. Keadaan tersebut bisa dikendalikan dengan anti oksidan. [2].

Salah satu penanda terjadinya stres oksidatif pada preeklampsi adalah meningkatnya kadar lipid peroksida. Lipid peroksida sebagai oksidan / radikal bebas yang sangat toksis ini akan beredar di seluruh tubuh dalam aliran darah, yang selanjutnya

akan mengakibatkan kerusakan membran sel endotel. Keadaan ini tentu saja menimbulkan terganggunya fungsi endotel bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel yang disebut sebagai disfungsi endotel (*endothelial dysfunction*) sehingga memunculkan gejala – gejala klinik preeklampsi. Jika keadaan berlanjut, akan menyebabkan kerusakan DNA. Lipid peroksida dapat diukur dengan metode pengukuran kerusakan DNA dalam darah, salah satunya yaitu dengan menggunakan *Nitric Oxide (NO)*. [3].

Kondisi Preeklampsi pada seorang ibu hamil harus segera ditangani. Jika tidak, kondisi Preklampsi akan berlanjut menjadi Eklampsi, Solusio plasenta. Kerusakan organ, seperti edema paru, gagal ginjal, dan gagal hati. Semuanya itu akan berdampak langsung pada kesejahteraan janin, yaitu janin kekurangan nutrisi karena tidak memadainya aliran darah rahim ke plasenta. Hal ini berakhir pada keterlambatan pertumbuhan bayi dalam kandungan, kelahiran prematur, hingga bayi lahir mati [1].

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa konsumsi buah dan sayur yang tinggi kandungan berhubungan dengan penurunan penyakit cardiovasculer dan cerebrovascular serta kanker. Diantara jenis buah-buahan, delima merah adalah buah yang kaya akan antosianin dan beberapa senyawa phenolic, serta menunjukkan aktivitas antioksidan. [4]. Berdasarkan uraian diatas diperlukan penelitian terkait efektifitas ekstrak delima merah terhadap kadar *Nitric Oxide (NO)* pada kultur HUVECs yang dipapar plasma pre eklampsi.

Wilson (2021) Peningkatan stress oksidatif plasenta juga dianggap sebagai penyebab utama plasentasi disfungsi, khususnya pada sel sinsitiotrofoblas [5].

Nasifah (2017) Ekstrak *Punica granatum* mampu menghambat peroksidasi lipid dalam model sel HUVECs yang diberikan paparan terhadap plasma pasien preeklampsi. Jadi, ekstrak *Punica granatum* bias menjadi kandidat herbal antioksidan untuk preeklampsi [6].

Januarsih (2019) telah membuktikan bahwa Ekstrak Delima Merah mampu meningkatkan kadar SOD, CAT dan menekan kadar MDA pada kultur HUVECs yang sebelumnya telah dipapar plasma Pre Eklampsi[7].

post test only control group design. Dalam penelitian ini perlakuan atau intervensi peneliti yaitu HUVECs yang dipapar plasma penderita

Metode

Rancangan penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah *true experimental* (eksperimental sesungguhnya) dengan pendekatan

preeklampsi dilanjutkan dengan pemberian ekstrak buah delima merah berbagai dosis terhadap kultur tersebut.

Fenomena yang terjadi akibat adanya perlakuan atau intervensi dari peneliti hanya diamati setelah perlakuan atau intervensi tersebut diberikan dalam penelitian ini adalah kadar *Nitric Oxyde* pada kultur HUVECs. Rancangan percobaan berupa rancangan acak lengkap dengan

5 kelompok, yaitu 2 kelompok sebagai kontrol, Kelompok Kontrol Negatif (K-) dan Kelompok Kontrol Positif (K+) serta 3 Kelompok Perlakuan (P1, P2, P3).

Hasil dan Pembahasan

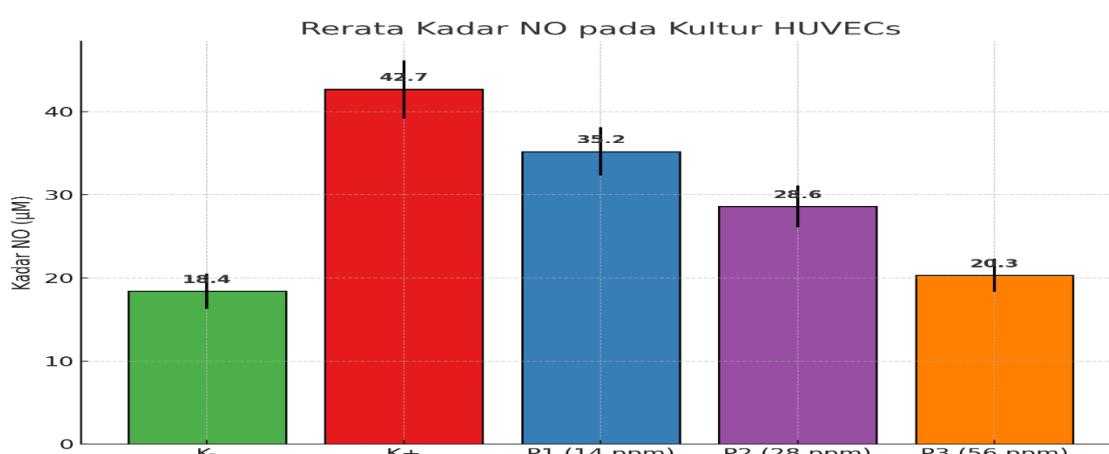
Penelitian telah berlangsung sesuai tahapan yang direncanakan, mencakup kultur sel HUVECs, pemajaman plasma preeklampsi, dan pemberian ekstrak buah delima merah (*Punica granatum*) pada beberapa dosis untuk mengukur kadar Nitric Oxyde (NO) sebagai indikator stres oksidatif.

Kelompok Kontrol Negatif (K-) adalah kultur HUVECs dipapar plasma kehamilan normal 2%. Kelompok Kontrol Positif (K+) yaitu kultur HUVECs dipapar plasma preeklampsi 2%. Kelompok Perlakuan 1 (P1) adalah kultur HUVECs dipapar plasma preeklampsi 2% dan ekstrak buah delima merah dengan dosis 14 ppm. Kelompok Perlakuan 2 (P2) yaitu kultur HUVECs dipapar plasma preeklampsi 2% dan ekstrak buah delima merah dengan dosis 28 ppm. Kelompok Perlakuan 3 (P3) ialah kultur HUVECs dipapar plasma preeklampsi 2% dan ekstrak buah delima merah dengan dosis 56 ppm.

(*Punica granatum*) pada beberapa dosis untuk mengukur kadar Nitric Oxyde (NO) sebagai indikator stres oksidatif.

Tabel 1. Rata-rata kadar NO (μM) \pm SD pada masing-masing kelompok (mean \pm SD, n=5)

Kelompok	Perlakuan	Rerata Kadar NO (μM) \pm SD
K-	HUVECs + plasma normal 2%	$18,4 \pm 2,1$
K+	HUVECs + plasma preeklampsi 2%	$42,7 \pm 3,5$
P1	HUVECs + plasma preeklampsi 2% + ekstrak <i>Punica granatum</i> 14 ppm	$35,2 \pm 2,9$
P2	HUVECs + plasma preeklampsi 2% + ekstrak <i>Punica granatum</i> 28 ppm	$28,6 \pm 2,5$
P3	HUVECs + plasma preeklampsi 2% + ekstrak <i>Punica granatum</i> 56 ppm	$20,3 \pm 2,0$



Gambar 1. Grafik kadar Nitric Oxyde antar kelompok

Hasil penelitian menunjukkan bahwa plasma preeklampsi meningkatkan kadar NO pada kultur HUVECs secara signifikan dibanding plasma normal. Rata-rata kadar NO adalah sebagai berikut: K- ($18,4 \pm 2,1$), K+ ($42,7 \pm 3,5$), P1 ($35,2 \pm 2,9$), P2 ($28,6 \pm 2,5$), dan P3 ($20,3 \pm 2,0$).

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa paparan plasma preeklampsi pada kultur HUVECs meningkatkan kadar NO secara signifikan dibandingkan kontrol normal. Hal ini sesuai dengan teori bahwa stres oksidatif pada preeklampsi menyebabkan peningkatan radikal bebas dan disfungsi endotel [2,4,8].

Pemberian ekstrak *Punica granatum* terbukti mampu menurunkan kadar NO, sejalan dengan penelitian Nasifah (2017) yang melaporkan efek anti-peroksidasi ekstrak *Punica granatum* pada kultur HUVECs [6]. Efek penurunan NO yang lebih kuat pada dosis 56 ppm diduga karena kandungan polifenol dan antosianin yang tinggi berperan sebagai *free radical scavenger*, menghambat peroksidasi lipid, serta meningkatkan sistem pertahanan antioksidan endogen [5,9,10].

Penelitian Januarsih (2019) juga menunjukkan bahwa *Punica granatum* dapat

meningkatkan aktivitas SOD dan katalase, serta menurunkan kadar MDA pada kultur HUVECs yang dipapar plasma preeklampsi [7]. Temuan dalam penelitian ini memperkuat bukti bahwa *Punica granatum* berpotensi sebagai agen komplementer dalam mencegah kerusakan endotel akibat stres oksidatif pada preeklampsi.

Implikasinya, penggunaan *Punica granatum* dapat dipertimbangkan dalam pengembangan terapi suportif berbasis herbal untuk pencegahan maupun penatalaksanaan preeklampsi, meskipun uji klinis lebih lanjut masih diperlukan.

Kesimpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa plasma preeklampsi meningkatkan kadar Nitric Oxide (NO) pada kultur HUVECs secara signifikan, sementara pemberian ekstrak *Punica granatum* mampu menurunkannya, terutama pada dosis 56 ppm yang diduga bekerja melalui aktivitas polifenol dan antosianin sebagai antioksidan. Temuan ini mengindikasikan potensi *Punica granatum* sebagai agen komplementer dalam

Daftar Pustaka

- Nasifah I, Soeharto S, Nooryanto M. Effects of anti-lipid peroxidation of *Punica granatum* fruit extract in endothelial cells induced by plasma of severe pre-eclamptic patients. *J Ayurveda Integr Med.* 2017;8(4):215-7.
- Kusumawati W, et al. *Punica granatum* fruit extract inhibits pro-inflammatory cytokines and angiogenic factors of HUVECs induced by plasma from pre-eclampsia patients. *Clin Nutr Exp.* 2020;33:34-42.
- Januarsih J. Efek pemberian ekstrak buah delima merah (*Punica granatum*) terhadap kadar superoksid dismutase (SOD) dan malondialdehyde (MDA) pada kultur HUVECs yang dipapar plasma preeklampsi [Thesis]. Malang: Universitas Brawijaya; 2015.
- Januarsih J. Pengaruh ekstrak buah delima merah terhadap kadar SOD pada kultur HUVECs yang dipapar plasma preeklampsi. *Embrio.* 2019;11(2):85-92.
- Januarsih J. Potensi terapeutik *Punica granatum* sebagai antioksidan alami pada stres oksidatif yang diinduksi plasma preeklampsi. *J Cakrawala Ilmiah.* 2024;4(6):1230-40.
- mencegah kerusakan endotel akibat stres oksidatif pada preeklampsi, sehingga berimplikasi pada peluang pengembangan terapi suportif berbasis herbal yang aman dan terjangkau. Untuk penelitian selanjutnya, diperlukan uji pra-klinis dan klinis guna memastikan efektivitas, keamanan, serta dosis optimal agar dapat mendukung aplikasi klinis dalam upaya menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat preeklampsi.
- Asgary S, Karimi R, Sahebkar A. Effects of pomegranate on vascular endothelial function: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res.* 2024;38(5):2231-44.
- Farzaei MH, Abbasabadi Z, Khodarahmi R, et al. Pomegranate and endothelial health: molecular insights and clinical evidence. *Front Pharmacol.* 2023;14:1123456.
- Al-Shoai F, Abdel-Rahman HA, El-Sayed R, et al. Punicalagin: a polyphenol with potential protective effects against oxidative stress and vascular dysfunction. *Free Radic Biol Med.* 2024;214:123-35.
- Baghdadi G, Shidfar F, Mokhtare M, Sarbakhsh P, Agah S. Effect of pomegranate peel on liver enzymes, lipid profile, steatosis, and Hs-CRP in NAFLD: randomized controlled trial. *Phytother Res.* 2025;39(2):619-29.
- Al-Salamat HA, Maita M, Qasaimeh A, Abu-Sini M, Alzoubi KH. Pomegranate juice mitigates hypertension, proteinuria, anti-angiogenic factors, and tissue damage in L-NAME-induced preeclampsia rat model: dose-response relationship. *Nutrients.* 2025;17(7):1143.