

Diosmetin as Anticancer Agent: Mechanism, Potency, and Formulation Strategy Review

Felix Justin¹, Debian Mydea Erliputeri¹, Sexar Di Vaio¹, Agung Adnan P¹, Dinah Umaimah Radani¹, Yuni Elsa Hadisaputri^{2*}

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jawa Barat, Indonesia

Submitted 30 June 2025; Revised 26 July 2025; Accepted 6 August 2025; Published 30 August 2025

*Corresponding author: yuni.elsa@unpad.ac.id

Abstract

Diosmetin is a naturally occurring flavonoid compound of the flavone subclass, which exhibits therapeutic activity against various diseases, particularly cancer. Its anticancer effects are primarily mediated through apoptosis induction, inhibition of cell proliferation, and modulation of multiple molecular signaling pathways, including PI3K/Akt/mTOR and TGF- β . However, diosmetin is limited by its poor aqueous solubility and low membrane permeability. With advances in pharmaceutical technology, several studies have attempted to address these challenges, notably through the development of novel drug delivery systems. Various formulations have been applied to overcome these limitations, such as solid lipid nanoparticles and PEGylated liposomes. Nevertheless, ongoing research on diosmetin continues to expand, aiming to maximize its therapeutic potential, especially as an anticancer agent.

Keywords: Anticancer; Apoptosis; Diosmetin; Nanoparticles; PI3K/Akt/mTOR.

Keywords: Anticancer; Apoptosis; Diosmetin; Nanoparticles; PI3K/Akt/mTOR.

Diosmetin sebagai Agen Antikanker: Review Mekanisme Kerja, Potensi, dan Strategi Formulasi

Abstrak

Diosmetin merupakan senyawa bahan alam flavonoid golongan flavon yang terbukti memiliki aktivitas dalam mengatasi berbagai penyakit, terutama sebagai antikanker dengan mekanisme induksi apoptosis, penghambatan proliferasi, dan modulasi berbagai jalur sinyal molekuler seperti PI3K/Akt/mTOR dan TGF- β . Akan tetapi, senyawa ini memiliki keterbatasan berupa kelarutannya yang rendah dan permeabilitas membran yang buruk. Seiring dengan perkembangan teknologi, beberapa penelitian dilakukan untuk menanggapi masalah tersebut, salah satunya dengan menerapkan berbagai bentuk formulasi sediaan. Beberapa formulasi sudah diterapkan untuk mengatasi keterbatasan diosmetin, seperti nanopartikel lipid padat dan liposom berlapis PEG. Meski begitu, penelitian mengenai diosmetin semakin berkembang untuk menemukan cara untuk memaksimalkan potensi terapi dari senyawa diosmetin terutama sebagai antikanker.

Kata Kunci: Antikanker, Apoptosis, Diosmetin, Nanopartikel, PI3K/Akt/mTOR.

1. Pendahuluan

Seiring dengan perkembangan teknologi, tantangan dalam bidang kesehatan juga semakin berkembang. Hal ini terbukti dari peningkatan angka kejadian dan kematian akibat penyakit seperti kanker yang menjadi salah satu penyebab kematian di dunia.¹ Berdasarkan model demografi, jumlah kasus kanker baru tahunan akan mencapai sekitar 28,4 juta pada tahun 2040, menunjukkan peningkatan sekitar 47% dari data tahun 2020, sebuah angka yang mengkhawatirkan jika tren saat ini terus berlanjut.² Dari permasalahan tersebut, inovasi dan eksplorasi semakin berkembang, didukung oleh teknologi, untuk mencari pendekatan terapi yang lebih aman, efektif, dan berpotensi menjadi pengobatan suportif lainnya. Salah satu pendekatan dalam dunia kesehatan yang sedang dikembangkan adalah pemanfaatan senyawa bioaktif dalam tanaman.^{3,4} Salah satu golongan senyawa dari tanaman yang terbukti memiliki aktivitas dalam mengatasi berbagai penyakit, salah satunya kanker, dengan kemampuan antioksidan dan anti-tumornya, yaitu Flavonoid.^{5,6} Salah satu senyawa potensial yang sudah digunakan dan diuji sebagai salah satu alternatif pengobatan kanker adalah Diosmetin.

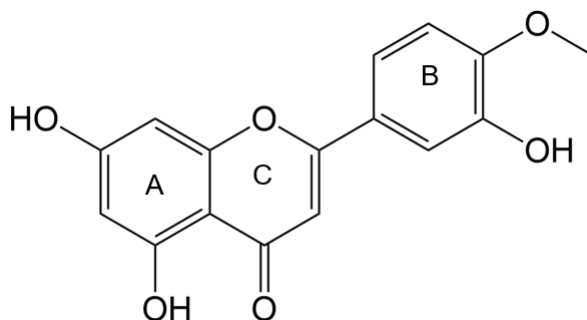
Diosmetin merupakan senyawa bahan alam yang termasuk golongan flavonoid, lebih spesifiknya termasuk kelompok flavon, yang mempunyai struktur kimia berupa 5,7,3'-trihydroxy-4'-methoxyflavone. Senyawa ini merupakan wujud aglikon dari diosmin yang terdiri dari 15 atom karbon yang terdiri dari dua cincin fenol (A dan B) dan sebuah cincin heterosiklik (Gambar 1).^{6,7}

Diosmetin sudah terbukti memiliki berbagai manfaat kesehatan, seperti antikanker^{5,8,9}, antioksidan¹⁰, antiinflamasi^{11,12}, antimikrobia¹³, dan antihipertensi⁷. Diosmetin dapat ditemukan dalam berbagai tanaman famili Citrus seperti jeruk. Terdapat beberapa tanaman alam yang juga terbukti mengandung diosmetin, seperti daun zaitun (*Olea europaea*)¹⁴, bunga seruni (*Chrysanthemum morifolium*)¹⁴, ketepeng cina (*Cassia alata*)¹⁴, semanggi gunung (*Oxalis corniculata*)¹⁴, mawar ladang (*Rosa agrestis*)¹ dan mawar jericho (*Anastatica hierochuntica*)¹. Selain dari sumber alami, diosmetin juga dapat diperoleh melalui transformasi kimia dari hesperidin yang berasal dari limbah kulit jeruk.^{1,14}

Meskipun cukup banyak penelitian yang menggunakan diosmetin sebagai senyawa aktif dan terbukti memiliki interaksi sebagai obat, penggunaan diosmetin sebagai sediaan obat masih cukup terbatas. Hal ini disebabkan oleh keterbatasan dari struktur senyawa ini, seperti kelarutannya yang rendah dan permeabilitas membran yang buruk. Beberapa formulasi yang sudah diterapkan untuk mengatasi keterbatasan diosmetin adalah nanopartikel lipid padat dan liposom berlapis PEG.⁶ Sebagai senyawa yang potensial, diosmetin sangat pantas untuk dipelajari dan dimanfaatkan dengan bantuan teknologi sehingga dapat menjadi pendekatan terapi yang aman, efektif, dan suportif untuk mengatasi berbagai penyakit, salah satunya kanker.

2. Uji In Silico

Enzim CYP17A1 merupakan enzim yang penting dalam biosintesis hormon



Gambar 1. Struktur senyawa diosmetin

steroid, terutama androgen. Enzim ini mengkatalisis perubahan pregnenolon dan progesteron menjadi 17-OH-pregnenolon dan 17-OH-progesteron, lalu memecahnya menjadi DHEA dan androstenedion, prekursor langsung testosteron dan androgen lainnya.¹⁵ Sedangkan, enzim CYP19A1 (aromatase) bertanggung jawab dalam pembentukan estrogen, yaitu konversi androgen menjadi estrogen. Androstenedion dan testosteron bertindak sebagai substrat fisiologis utama, yang melalui aksi aromatase diubah menjadi estron dan estradiol dalam jaringan gonadal maupun extra-gonadal.¹⁶

Hasil penelitian *in silico* yang dilakukan oleh Molla dan Aljahdali menunjukkan bahwa senyawa Diosmetin memiliki potensi kuat sebagai inhibitor enzim CYP17A1 dan CYP19A1 yang berperan dalam biosintesis androgen terkait perkembangan kanker prostat. Analisis molecular docking memperlihatkan energi ikatan yang sangat baik, yaitu sebesar $-11,261$ kcal/mol untuk CYP17A1 dan $-11,145$ kcal/mol untuk CYP19A1, energi ikatan yang sangat rendah berimplikasi pada penghambatan CYP17A1 dan CYP19A1 yang mengakibatkan penurunan biosintesis androgen dan estrogen, sehingga menekan proliferasi sel kanker prostat yang bergantung pada hormon dan memicu apoptosis sel kanker prostat. Validasi melalui *molecular dynamics simulation* selama 200 ns menguatkan hasil ini, dengan nilai RMSD stabil di rentang $1,5-2,8$ Å dan ikatan hidrogen yang konsisten sepanjang simulasi, menunjukkan kompleks ligan-protein tetap kokoh. Dari sisi farmakokinetik, uji ADME dan analisis *Lipinski's Rule of Five* mengonfirmasi bahwa Diosmetin memiliki profil drug-likeness yang baik. Berdasarkan kriteria Lipinski, Diosmetin memiliki LogP 2,47, berat molekul (MW) 300,26 Da, jumlah donor ikatan hidrogen (HBD) 3, jumlah akseptor ikatan hidrogen (HBA) 6, dan jumlah *rotatable bonds* 2. Semua parameter tersebut berada dalam rentang yang diperbolehkan menurut aturan Lipinski, sehingga Diosmetin diprediksi memiliki bioavailabilitas oral yang baik. Analisis BOILED Egg plot juga menunjukkan bahwa Diosmetin dapat diserap dengan

baik di saluran cerna, namun tidak mampu menembus sawar darah otak (BBB), sehingga distribusinya lebih bersifat sistemik.¹⁷

Penelitian Mumpuni dkk. menunjukkan bahwa modifikasi struktur diosmetin dapat meningkatkan afinitas ikatan pada sisi aktif enzim, dengan hasil energi ikatan yang lebih rendah dan ikatan hidrogen yang lebih stabil dibandingkan senyawa induknya. Beberapa turunan diosmetin bahkan menunjukkan selektivitas yang lebih tinggi terhadap target enzim tertentu, menjadikannya potensial sebagai kandidat antioksidan baru. Penggantian atom H dengan substituen golongan amina cenderung meningkatkan aktivitas biologis sebagai antioksidan. Di antara turunan diosmetin, 3,6-diamin diosmetin adalah yang terbaik dengan nilai prediksi IC_{50} sebesar $0,33$ µg/mL.¹⁸

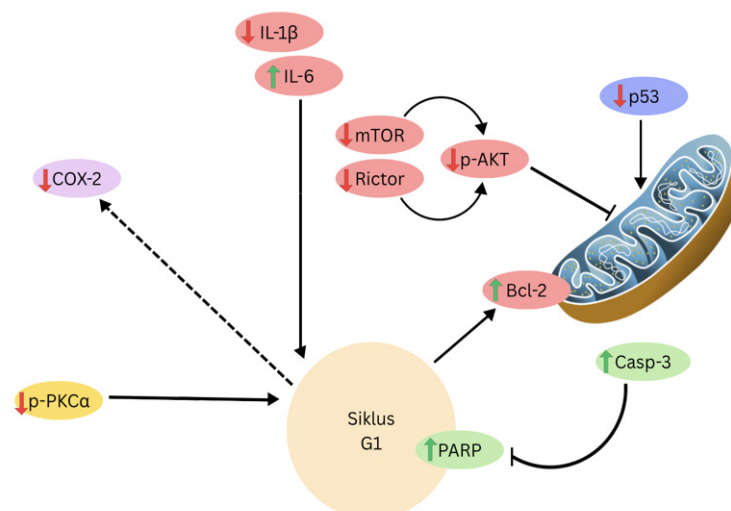
3. Efek Farmakologi

Berbagai penelitian farmakologi menunjukkan bahwa efek diosmetin memiliki potensi yang luas, khususnya pada efek antikanker, anti-inflamasi, antihipertensi, maupun sitoprotektif ditunjukkan pada tabel 1.

Penelitian yang dilakukan oleh Androutsopoulos dkk., menunjukkan bahwa diosmetin memiliki efek antikanker pada sel payudara. Setelah 24 jam diberikannya diosmetin 10 µM menyebabkan sel kanker MDA-MB 468 mengalami henti siklus pada fase G1 dengan persentase sebesar 13,5% dibandingkan kontrol, menunjukkan mekanisme spesifik dapat menghambat pertumbuhan kanker (Tabel 1, Gambar 2).⁵

Penelitian yang dilakukan oleh Chen dkk. menunjukkan bahwa diosmetin secara selektif mampu memicu apoptosis dengan meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) tanpa menimbulkan toksisitas signifikan pada sel normal. Berdasarkan data, diosmetin mampu meningkatkan produksi ROS pada NSCLC A549 dan H1299 sekitar 12 hingga 15 kali lipat. Dengan peningkatan ROS ini mampu memicu apoptosis 11 hingga 18 % dengan 20 µM diosmetin (Tabel 1).¹⁹

Penelitian oleh Li dkk. menunjukkan secara efektif dapat menghambat sel



Gambar 2. Mekanisme regulasi siklus sel G1 dan apoptosis melalui jalur mTOR/AKT-Bcl2-Caspase

melanoma tanpa toksisitas signifikan pada sel normal. Viabilitas sel A375 dan SK-MEL-28 menurun dengan dosis 40 μM hingga 30% pada 48 jam. Selain itu, diosmetin mampu menutupkan luka secara signifikan pada 48 jam pertama dengan nilai $p < 0,05$. Tingkat proliferasi sel juga menurun dengan dosis 40 μM , sel positif EdU 45% menjadi 10%. Dengan tingkat apoptosis yang meningkat dari 5% menjadi 45% (Tabel 1).²⁰

Menurut Choi dkk., diosmetin mampu mengurangi pertumbuhan tumor sebesar 50% setelah 14 hari perlakuan. Selain itu, diosmetin secara signifikan mampu mengurangi panjang tunaskardiovaskular dari cincin aorta tikus lebih dari 50% dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hasil ini menegaskan diosmetin mampu untuk menekan perkembangan tumor dan pembentukan pembuluh darah baru untuk pertumbuhan kanker. Temuan penelitian menunjukkan bahwa diosmetin mengaktifkan jalur caspase-3, yang menyebabkan peningkatan pembelahan PARP dan apoptosis selanjutnya pada sel B16F10 (Tabel 1, Gambar 2).¹

Penelitian oleh Jiang dkk. mengungkapkan diosmetin memiliki efek antikanker pada sel tiroid yang kuat. Diosmetin mampu menekan viabilitas kedua jenis sel CAL-62 dan BHT-101 dengan nilai IC_{50} sebesar 40 $\mu\text{M}/\text{mL}$. Selain itu dengan perlakuan dosis tersebut dapat meningkatkan kadar stres oksidatif yang ditunjukkan dengan

peningkatan TBARS sekitar 14 unit/mg protein dari 4,5. Selain itu, dapat menurunkan kadar protein jalur sinyal PI3K, AKT, dan mTOR hingga 0,5 unit dari kontrol sehingga mengindikasikan penghambatan jalur hidup sel kanker (Gambar 2).⁹

Penelitian yang telah dilakukan oleh Feldo dkk., menunjukkan diosmetin efektif untuk melindungi fibroblas kulit dari kerusakan yang diinduksi LPS. Secara data, LPS mampu mengurangi viabilitas sel hingga 87% dari kontrol. Selain itu, dapat menurunkan kadar IL-1 β dan IL-6 yang meningkat 4 kali lipat oleh LPS. Sebagai contoh, 300 μM dapat menurunkan IL-1 β hingga 150% dari kontrol dan IL-6 hingga 100% dari kontrol. Selain itu, dapat menurunkan COX-2 serta menghambat aktivitas kolagenase sebesar 50% hingga 59% dan menghambat elastase sebesar 55% hingga 66% pada konsentrasi 150-300 μM (Tabel 1, Gambar 2).¹¹

Penelitian menurut Ning dkk., menunjukkan bahwa diosmetin sebesar 0,9 μM selama 10 hari dapat sepenuhnya menghambat proliferasi sel osteosarkoma. Pada konsentrasi 30 dan 90 μM , diosmetin mampu menunjukkan toksisitas seluler yang signifikan dengan mengurangi viabilitas sel. Selain itu, diosmetin secara jelas dapat meningkatkan proporsi sel apoptosis hingga mencapai $40,2 \pm 1\%$ pada sel Saos-2 dan $35,7 \pm 1,5\%$ pada sel U2SO setelah 24 jam dengan perlakuan 90 μM (Tabel 1).²¹

Tabel 1. Aspek Farmakologi Senyawa Diosmetin dan Mekanismenya

No.	Efek Farmakologis	Model Uji	Mekanisme	Hasil Utama	Referensi
1.	Antikanker Payudara	In Vitro (MDA-MB 468)	Menghambat proliferasi sel kanker MDA-MB 468 dengan mengubah bentuk diosmetin menjadi luteolin melalui bioaktivasi oleh enzim CYP1.	Mengalami penghambatan pada fase G1.	5
2.	Antikanker Paru-Paru Non Sel Kecil (NSCLC)	In Vitro (A549, H1299, H460, SPC-A1, H441, H1650, Calu-3); In Vivo (Mencit nude BALB/c betina yang diinokulasi Sel A549)	Menginduksi apoptosis pada sel NSCLC dan meningkatkan kemoterapi paclitaxel dengan meningkatkan ROS.	Meningkatkan produksi ROS akan memicu apoptosis.	19
3.	Antikanker Kulit (Melanoma)	In Vitro (sel A375, sel SK-MEL-28, sel B16F10, sel HaCat); In Vivo (Tikus C57BL/6 jantan)	Menginduksi apoptosis, meningkatkan ekspresi autofagi, menghambat jalur sinyal PI3K/Akt/mTOR.	Viabilitas sel A375 dan sel SK-MEL-28 menurun, tingkat penutupan luka sel A375 dan sel SK-MEL-28 menurun signifikan, proliferasi serta apoptosis sel kanker menurun.	20
4.	Antikanker Kulit (Melanoma) dan Anti-Angiogenik	In Vitro (Sel B16F10 dan Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs)); Ex Vivo (cincin aorta tikus); In Vivo (mencit C57BL/6 yang disuntik sel melanoma B16F10)	Menginduksi apoptosis sel B16F10 melibatkan aktivasi caspase-3 dan peningkatan ekspresi cleaved-PARP. Menghambat kemampuan sel endotel (HUVECs) bermigrasi dan membentuk tabung. Serta menghambat pembentukan dan perluasan pembuluh darah tumor dengan menurunkan ekspresi angiopoietin-2.	Menunjukkan pengurangan pertumbuhan tumor sebesar 50%. Mengurangi panjang tunas mikrovaskular dari cincin aorta tikus lebih dari 50% dibandingkan dengan kontrol.	1
5.	Antikanker Tiroid	In Vitro (sel CAL-62 dan BHT-101)	Meningkatnya stres oksidatif yang dapat memicu kerusakan sel dan menginduksi apoptosis dengan meningkatkan kadar <i>TBA reactive species</i> (TBARS) dan menurunkan kadar antioksidan endogen GSH, SOD, dan CAT. Selain itu, menghambat jalur sinyal pro-survival sel kanker	Menekan viabilitas sel CAL-62 dan BHT-101, Meningkatnya kadar stres oksidatif, dan mengalami penurunan signifikan kadar protein jalur PI3K/Akt/mTOR.	9
6.	Anti-Inflamasi	In Vitro (sel fibroblas kulit manusia (BJ cells)).	Menghambat efek pro-inflamasi LPS dengan menurunkan IL-1 β dan IL-6 serta menurunkan COX-2 dan PGE2. Selain itu, bagian aglikon diosmetin menghambat metalloproteinase.	Mengurangi viabilitas sel fibroblas; menurunkan IL-1 β , IL-6, COX-2, PGE2; dan menghambat aktivitas kolagenase dan elastase.	11

7.	Anti-tumor Osteosarcoma	In Vitro (Saos-2 dan U2SO)	Menghambat proliferasi sel dan mendorong apoptosis melalui penekanan jalur persinyalan STAT3/c-Myc.	Menghambat proliferasi sel, Menunjukkan toksisitas terhadap sel osteosarkoma, Peningkatan apoptosis sel.	21
8.	Antikanker Hati	In Vitro (HepG2, HCC-LM3, sel hati normal LO2)	Menginduksi apoptosis melalui mitokondria dengan ekspresi protein pro-apoptosis seperti Bax, cleaved-caspase 3, cleaved-caspase 8, cleaved-PARP, dan Bak, serta menurunkan ekspresi protein anti-apoptosis seperti Bcl-2.	Menurunnya viabilitas sel HepG2 dan HCC-LM3, Menghambat proliferasi HepG2 dan HCC-LM3, Peningkatan apoptosis sel.	22
9.	Antikanker Prostat	In Vitro (LNCaP, PC-3, RWPE-1)	Memodulasi jalur pensinyalan Rictor/AKT/PKC α dan menginduksi apoptosis rasio ekspresi Bax/Bcl-2.	Menurunnya tingkat ekspresi Rictor pada protein mTORC2, meningkatkan ekspresi Bax, dan mengurangi ekspresi Bcl-2.	23
10.	Antikanker Endometrium	In Vitro (Hec-1B, ISK, AN3CA, HCA2-hTERT)	Menghambat perbaikan rekombinasi homolog DNA dalam sel kanker, Meningkatkan kerusakan genomik, dan menghambat proliferasi sel.	Menghambat proliferasi sel Hec-1B, ISK, AN3CA; kerusakan genomik sel Hec-1B; menghambat rekrutmen protein perbaikan DNA.	24
11.	Antikanker Usus Besar	In Vitro (HCT-116 dan CCD-841); In Vivo (Tikus ICR betina dan <i>nude mice</i>)	Menginduksi apoptosis melalui aktivasi Bax dan translokasi NF-kB. Mengganggu mitosis siklus sel G2/M.	Secara in vivo volume tumor mengalami penyusutan seiring peningkatan dosis. Secara in vitro terjadi peningkatan apoptosis pada HCT-116, menghentikan siklus sel G2/M, dan menghambat translokasi NF-kB ke nukleus.	3, 25
12.	Antikanker Sistem Saraf Pusat	In Vitro (sel glioma U251, U138, dan T98); In Vivo (Tikus BALB/c <i>nude</i>)	Menginduksi apoptosis, menghambat jalur sinyal TGF- β , aktivasi ekspresi E-cadherin.	Menghambat proliferasi sel glioma U251, Menghambat migrasi sel glioma, Menghambat invasi sel glioma, Menginduksi apoptosis sel glioma U251.	26
13.	Antihipertensi	In Vivo (Tikus Sprague-Dawley); In Vitro (cincin aorta tikus)	Menyebabkan vasorelaksasi dengan mengantagonis kanal CA ²⁺ dan K ⁺ .	Menurunkan Mean Arterial Pressure (MAP) pada tikus, menurunkan detak jantung, menyebabkan vasorelaksasi pada cincin aorta.	7

Penelitian oleh Ma dan Zhang, diosmetin pada dosis 10-25 $\mu\text{g/mL}$ secara signifikan menekan viabilitas sel HepG2 dan HCC-LM3. Selain itu, diosmetin secara kuat mempromosikan apoptosis sel HepG2 hingga $35,7 \pm 3,2\%$ pada 15 $\mu\text{g/mL}$. Hasil ini secara konsisten menegaskan potensi diosmetin sebagai terapi antikanker (Tabel 1).²²

Pada penelitian lainnya, yakni oleh Pakradooni dkk. selama 24 jam pemberian diosmetin diketahui dapat menurunkan ekspresi Rictor, p-AKT, dan p-PkC α pada sel LNCaP dan PC-3. Bersamaan dengan itu, diosmetin mampu meningkatkan ekspresi protein pro-apoptosis bax dan mengurangi ekspresi protein anti-apoptosis Bcl-2. Menunjukkan bahwa diosmetin mampu mengganggu jalur sinyal pertumbuhan sel kanker prostat (Gambar 2).²³

Penelitian oleh Hu dkk., menyatakan diosmetin secara efektif dapat menghambat proliferasi sel Hec-1B, ISK, dan AN3CA. Pada sel Hec-1B dengan pemberian diosmetin 5 μM terjadi peningkatan tail moments dua kali lipat dibandingkan dengan kelompok sel kontrol. Selain itu, diosmetin secara kuat menghambat rekrutmen RPA2 dan RAD51 yakni protein kunci untuk perbaikan DNA, yang terbukti dari penurunan jumlah fokus RPA2 dan RAD51 pada lokasi kerusakan DNA sehingga menghambat perbaikan DNA untuk kelangsungan hidup sel kanker (Tabel 1).²⁴

Penelitian yang dilakukan oleh Koosha dkk.; menunjukkan secara *in vivo* hari ke-27 pengobatan kelompok tikus yang tidak diobati memiliki ukuran tumor $1428,8 \pm 459,6 \text{ mm}^3$. Namun, dengan pemberian diosmetin, ukuran tumor mengalami penyusutan pada dosis 50 mg/kg menjadi $581,7 \pm 266 \text{ mm}^3$ dan pada dosis 100 mg/kg volume tumor yang tumbuh berukuran lebih kecil yakni $264 \pm 238,3 \text{ mm}^3$. Secara *In Vitro* diosmetin secara signifikan meningkatkan apoptosis pada sel HCT-116 dengan persentase $1,2 \pm 0,3\%$ menjadi $53,15 \pm 4,35\%$ setelah 72 jam. Diosmetin dapat menghentikan siklus sel pada fase G2/M yang ditujukan untuk akumulasi DNA pada fase tersebut. Selain itu, secara efektif menghambat translokasi NF- κB ke nukleus yang merupakan faktor kelangsungan hidup

sel kanker (Tabel 1).^{3,25}

Menurut Yan dkk., diosmetin secara efektif menurunkan viabilitas sel glioma U251 sebesar 18,3% setelah perlakuan 72 jam. Diosmetin pula dapat menghambat migrasi sel secara signifikan pada 12 dan 24 jam, serta jumlah sel invasif berkurang dengan pemberian 20 $\mu\text{g/mL}$ dari $84,4 \pm 8,62$ menjadi $38,5 \pm 4,74$. Bersamaan dengan hal tersebut diosmetin meningkatkan rasio apoptosis sel glioma U251 hingga 2,54 kali lipat (Tabel 1).²⁶

Penelitian yang telah dilakukan oleh Ahmad dkk. menyatakan bahwa, diosmetin secara signifikan menurunkan Mean Arterial Pressure (MAP) sekitar $27,78 \pm 0,8$ hingga $73 \pm 2,52 \text{ mmHg}$ pada dosis 3 mg/kg IV. Selain itu, diosmetin juga mampu menurunkan detak jantung mencapai maksimum 50%. Bersamaan dengan hal tersebut, menyebabkan vasorelaksasi pada cincin aorta dengan nilai EC_{50} 9,47 $\mu\text{g/mL}$ yang dimediasi oleh kanal CA^{2+} dan K^+ (Tabel 1).⁷

Penelitian oleh Si dkk. menyatakan, diosmetin memiliki efek perlindungan kuat pada sel miokard H9c2 yang cedera akibat hipoksia. Paparan hipoksia ini menyebabkan viabilitas sel H9c2 menyusut secara signifikan, dari 46,1% menjadi hanya 5,8% dengan pemberian diosmetin 15 $\mu\text{g/mL}$. Hasil ini menunjukkan bahwa diosmetin secara efisien melindungi dan meningkatkan viabilitas sel H9c2 dengan menghambat apoptosis. Selain itu, diosmetin juga akan mendorong sel untuk melakukan proses autofagi sehingga jumlah sel yang terlindungi menjadi lebih banyak (Tabel 1).²⁷

Saat ini, penggunaan senyawa aktif diosmetin bersama obat kemoterapi seperti paclitaxel banyak ditelusuri sebagai strategi potensial untuk meningkatkan efektivitas terapi antikanker. Meskipun belum terdapat penelitian yang secara spesifik melaporkan efek kombinasi diosmetin dan paclitaxel terhadap kanker kulit, beberapa studi melaporkan adanya aktivitas antiproliferatif dan sitotoksik pada jenis kanker lain.

Menurut Asnaashari dkk., kombinasi diosmetin dan paclitaxel menunjukkan efek sinergis dengan menghambat proliferasi

dan menginduksi apoptosis selektif pada sel kanker paru non-sel kecil (NSCLC). Mekanisme tersebut melibatkan peningkatan akumulasi ROS dan penghambatan jalur sinyal PI3K/Akt/GSK-3 β /Nrf2 (Gambar 2). Lebih lanjut, hasil simulasi molekuler menunjukkan bahwa diosmetin dapat menghambat metabolisme paclitaxel yang dimediasi enzim CYP2C8, sehingga menurunkan pembentukan 6- α -hidroksi-paclitaxel (metabolit tidak aktif dari paclitaxel) dan mempertahankan bentuk aktifnya lebih lama di dalam sel.²⁸

Secara mekanisme, diosmetin mampu menghambat pertumbuhan tumor melalui mediasi jalur PI3K/Akt/GSK-3 β /Nrf2/TGF- β /p53 (Gambar 2). Berdasarkan penelitian oleh Liu dkk. dan Chan dkk., dapat disimpulkan bahwa diosmetin menghambat proliferasi dan memicu apoptosis sel kanker hati melalui mekanisme yang saling berkaitan dalam jalur TGF- β /p53. Liu dkk. menunjukkan bahwa diosmetin menekan ekspresi TGF- β , T β RII, Smad3, dan p-Smad2/3, yang menyebabkan aktivasi p53 serta peningkatan rasio Bax/Bcl-2, sehingga memicu kematian sel secara apoptosis. Temuan ini sejalan dengan Chan dkk. yang menjelaskan bahwa pada sel HepG2 dan SK-HEP-1, diosmetin mengaktifkan jalur TGF- β /p53, yang selanjutnya meningkatkan ekspresi p21 untuk menghambat transisi siklus sel dari fase G1 ke S, serta memperkuat sinyal apoptosis melalui peningkatan Bax dan penurunan Bcl-2. Secara integratif, kedua penelitian tersebut menunjukkan bahwa diosmetin berperan sebagai pengatur ganda (dual regulator) yang dapat menekan aktivitas proliferasi TGF- β sekaligus mengaktifkan kembali fungsi supresor tumor p53, sehingga secara efektif menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker hati (Gambar 2).^{28,29}

Penelitian Li dkk. menjelaskan diosmetin menghambat proliferasi, migrasi, dan invasi sel kanker prostat melalui penekanan jalur PI3K/Akt/mTOR. Jalur ini dikenal sebagai jalur pro-survival yang berperan penting dalam pertumbuhan dan resistensi sel kanker terhadap stres oksidatif. Menurut Jiang dkk., aktivasi PI3K/Akt meningkatkan ketahanan sel kanker terhadap ROS dan menghambat

apoptosis, sedangkan Mancinelli dkk. menjelaskan bahwa inaktivasi GSK-3 β oleh Akt mendorong proliferasi melalui stabilisasi c-Myc dan cyclin D1. Selain itu, Zimta dkk. melaporkan bahwa aktivasi Nrf2, yang juga dipicu oleh PI3K/Akt, meningkatkan ekspresi gen antioksidan (seperti HO-1 dan NQO1) yang memperkuat resistensi terhadap kemoterapi (Gambar 2).^{31,32,33,34}

Diosmetin menurunkan fosforilasi PI3K, Akt, dan mTOR, sehingga menonaktifkan jalur pertumbuhan dan mengembalikan fungsi GSK-3 β aktif untuk menekan cyclin D1 serta c-Myc. Selain itu, penghambatan Akt juga menurunkan aktivasi Nrf2, mengurangi kemampuan sel kanker menetralkan ROS. Kombinasi efek ini menyebabkan peningkatan ekspresi Bax, penurunan Bcl-2, dan aktivasi caspase, yang berujung pada apoptosis. Secara keseluruhan, diosmetin bekerja dengan menghambat jalur PI3K/Akt/mTOR dan menekan aktivitas GSK-3 β /Nrf2, sehingga secara efektif menurunkan proliferasi dan meningkatkan kematian sel kanker secara selektif (Gambar 2).

4. Formulasi

Menanggapi keterbatasan bioavailabilitas dan permeabilitas sel dari diosmetin yang cukup buruk, beberapa penelitian dilakukan untuk menjawab permasalahan tersebut. Berbagai bentuk sediaan bermunculan seiring dengan berkembangnya teknologi. Berdasarkan penelitian yang dilaporkan oleh Chen dkk., strategi formulasi inovatif seperti sediaan injeksi secara khusus dikembangkan untuk mengatasi keterbatasan farmakokinetik diosmetin yang mendasar, terutama bioavailabilitas oralnya yang buruk dan permeabilitas seluler yang rendah. Pada penelitian ditunjukkan pemberian diosmetin secara intraperitoneal (50 mg/kg) memungkinkan pengiriman senyawa secara langsung ke dalam sirkulasi sistemik, sehingga melewati hambatan absorpsi yang umumnya mengurangi ketersediaannya ketika diberikan secara oral. Pendekatan ini memastikan bahwa dosis terapeutik yang memadai dapat dicapai, yang kemudian dievaluasi melalui serangkaian assay komprehensif. Hasilnya

menunjukkan bahwa dengan mengatasi masalah bioavailabilitas ini, diosmetin mampu menunjukkan efek penghambatan proliferasi tumor secara optimal, yaitu dengan secara efektif mengganggu jalur sinyal PI3K/Akt/GSK-3 β (Gambar 2). Sebagai berikutnya, pencapaian konsentrasi plasma yang efektif melalui formulasi injeksi ini tidak hanya meningkatkan efek antitumor diosmetin sendiri tetapi juga menciptakan sinergi yang signifikan dengan paclitaxel, menjadikannya kemosenitizer yang kuat. Bukti penelitian menyoroti bahwa mengatasi keterbatasan bioavailabilitas merupakan langkah penting dan yang krusial untuk membuka potensi terapeutik penuh dari diosmetin. Keuntungan formulasi injeksi ini terletak pada kemampuannya mengantarkan diosmetin langsung ke sirkulasi sistemik, sehingga mencapai konsentrasi terapeutik yang diperlukan untuk menghambat jalur Nrf2 (Gambar 2). Penghambatan Nrf2 inilah yang kemudian menciptakan sinergi dengan paclitaxel dengan mengganggu mekanisme pertahanan sel kanker, sehingga meningkatkan kerentanan kanker terhadap terapi Paclitaxel dan menjadikan diosmetin sebagai kemosenitizer yang efektif. Namun, kerugiannya adalah tidak praktis dalam pemberian injeksi intraperitoneal untuk regimen kemoterapi jangka panjang yang biasanya melibatkan paclitaxel. Rute pemberian ini menyulitkan integrasi diosmetin ke dalam protokol pengobatan standar yang umumnya dirancang untuk pemberian intravena atau oral, sehingga membatasi potensi penerapannya secara luas sebagai terapi adjuvan untuk Paclitaxel (Tabel 2).¹⁹

Potensi persebaran dari sifat anti-kanker yang menarik dari diosmetin memiliki sebuah tantangan oleh profil farmakokinetiknya. Seperti yang disorot dalam pada berbagai literasi, diosmetin diketahui memiliki bioavailabilitas yang agak buruk dan permeabilitas seluler yang terbatas. Pengembangan sistem penghantaran obat baru, sangat penting untuk meningkatkan kelarutan, stabilitas, dan penghantaran diosmetin yang ditargetkan. Menurut studi dari Choi dkk. terlepas dari tantangan

farmakokinetik diosmetin, pengobatan diosmetin dengan dosis 1,0 mg/kg dalam model murine secara potensial menekan perkembangan melanoma melalui mekanisme ganda: induksi langsung apoptosis sel tumor dan penghambatan tidak langsung angiogenesis dan metastasis tumor (Tabel 1). Selain itu, studi menunjukkan efek antiangiogenik yang kuat dengan menghambat migrasi sel endotel, pembentukan tabung, dan pertumbuhan pembuluh darah mikro secara *ex vivo*. Temuan penting adalah perannya dalam normalisasi pembuluh darah tumor, yang ditandai dengan penurunan regulasi angiopoietin-2 (Ang-2) dan peningkatan yang signifikan dalam cakupan pericyte pada pembuluh darah. Normalisasi pembuluh darah tumor yang tidak berfungsi ini dipostulatkan sebagai faktor kunci dalam penekanan metastasis yang diamati ke paru-paru dan kelenjar getah bening. Oleh karena itu, penelitian di masa depan harus fokus untuk menjembatani kesenjangan antara kemanjuran dan pengiriman dengan memformulasikan diosmetin ke dalam pembawa bioavailabilitas yang lebih baik sebagai sarana maksimal untuk antikanker. Potensi diosmetin sebagai sediaan oral menghadapi tantangan signifikan karena seluruh bukti efikasinya dalam model melanoma diperoleh melalui pemberian intraperitoneal. Rute injeksi ini memungkinkan diosmetin menghindari proses absorpsi di salurancerna dan metabolisme first-pass di hati, sehingga senyawa dapat mencapai sirkulasi sistemik dan jaringan tumor dalam konsentrasi yang memadai untuk memicu efek ganda berupa apoptosis sel kanker dan normalisasi pembuluh darah tumor. Namun, tanpa strategi formulasi khusus untuk meningkatkan kelarutan, stabilitas, dan permeabilitasnya, bioavailabilitas diosmetin sebagai sediaan oral diperkirakan akan sangat rendah, yang berpotensi menggagalkan pencapaian dosis terapeutik yang diperlukan untuk mereplikasi hasil antitumor dan antiangiogenik yang menjanjikan (Tabel 2).¹

Berdasarkan studi yang dirujuk, terbukti bahwa pengembangan nanopartikel zein/PMTMP yang dimuat dengan diosmetin (ZDP-NPs) merupakan kemajuan yang signifikan dalam mengatasi keterbatasan diosmetin, seperti

Tabel 2. Inovasi Formulasi Senyawa Diosmetin

No.	Sediaan	Teknik	Dosis	Karakterisasi	Hasil Utama	Referensi
1.	Injeksi Diosmetin	Tunggal, DIO + Paclitaxel	50 mg/kg	Uji apoptosis, Pembentukan ROS, kerusakan DNA, Analisis pathway, Western blotting, Pengukuran reduksi volume tumor, dan analisis statistik	Disrupsi jalur PI3K/Akt/GSK-3 β , Efektivitas Paclitaxel meningkat	¹⁹
2.	Injeksi Diosmetin	-	1, 10, 20 μ g/ml	MTT assay, Uji apoptosis, Western blotting, Pengukuran volume tumor xenograft pada tikus, Histologi	Menekan proliferasi dan migrasi sel tumor, menginduksi apoptosis dengan aktivasi caspase-3 pathway	¹
3.	Nanopartikel zein/PMTP bermuatan diosmetin	Metode anti-solvent	10 mg/kg/day	Particle size analyzer, potensi zeta, PDI, morfologi struktur dengan TEM dan FE-SEM, analisis FT-IR, XRD, dan XPS	Bioavailabilitas, stabilitas obat, efektivitas drug target meningkat, beserta efek antiinflamasi	³⁵
4.	Self-micro-emulsifying diosmetin	Metode SMEDDS (Self-micro emulsion delivery system)	20 mg	HPLC, Particle size analyzer, potensi zeta, PDI, morfologi struktur dengan SEM, Thermal Analysis dengan DSC, Tes kelarutan, In Vitro release dan farmakokinetik, Uji stabilitas	Meningkatkan profil konsentrasi plasma	⁶
5.	Diosmetin Solid Lipid Nanoparticles (DIO-SLNs)	Metode Emulsification-solvent evaporation	In vitro: 0.1–10 μ M In vivo: 20 mg/kg	Particle size analyzer, potensi zeta, morfologi struktur dengan SEM dan TEM, DSC, XRD, In vitro drug release, LC-ESI-MS/MS bioanalysis	Peningkatan relatif oral bioavailabilitas, C _{max} DIO-SLN (3,55 ng/mL) lebih tinggi dari diosmetin murni (0,26 ng/mL)	³⁶
6.	Diosmetin-Infused Silver Nanoparticles (Ag-Diosmetin)	Metode Sintesis hijau (reduksi kimia)	In vitro: IC50 range (11 - 75.17 μ M)	UV-Vis spectroscopy, XRD, morfologi dengan FESEM, FTIR, Size distribution, PDI Particle size, Uji sitotoksitas	Sitotoksitas yang signifikan terhadap sel kanker prostat (DU145, PC3)	³⁷
7.	Isolat Protein Kedelai Zein (SPI) Nanopartikel mengandung Kurkumin dan Diosmetin	Metode berbasis pH-driven	0–800 μ g/mL	Particle size analyzer, potensi zeta, morfologi struktur dengan TEM, Fluorescence spectroscopy, enkapsulasi efisiensi (EE%), pemuatan efisiensi (LE%), MTT assay	Perubahan struktur setelah co-encapsulation meningkatkan efisiensi enkapsulasi dan stabilitas penyimpanan diosmetin	³⁸

bioavailabilitas yang buruk, permeabilitas seluler yang rendah, dan ketidakstabilan dalam kondisi pencernaan (Tabel 2). Menurut Chen dkk., metode anti-solvent yang digunakan dalam pembuatan nanopartikel ini berhasil merangkul diosmetin dalam matriks yang terdiri dari zein dan polisakarida pektat baru (PMTP) yang diekstrak dari daun *Premna microphylla* Turcz. Formulasi ini tidak hanya meningkatkan sifat fisikokimia diosmetin seperti ukuran partikel, zeta potensial, dan indeks polidispersitas (PDI) tetapi juga meningkatkan kinerja fungsionalnya dalam sistem biologis. Selain itu, lapisan PMTP memberikan karakteristik pelepasan yang responsif terhadap pH, melindungi diosmetin di lingkungan lambung yang asam dan memfasilitasi pelepasannya yang terkendali di saluran usus. Formulasi nanopartikel ZDP-NPs memiliki kelebihan pada kemampuannya mengatasi keterbatasan diosmetin sebagai sediaan oral, seperti meningkatkan stabilitas gastrointestinal melalui pelepasan responsif pH dan meningkatkan bioavailabilitas serta penargetan sel inflamasi via Galectin-3. Namun, hal tersebut memiliki kekurangan, yaitu kompleksitas produksi yang berpotensi menghambat skalabilitas dan kelayakan ekonomi, serta masih perlu evaluasi terlebih lanjut mengenai stabilitas jangka panjang dan kesiapan klinisnya (Tabel 2).³⁵

Pengembangan bioavailabilitas dari diosmetin juga telah dikutip oleh Gu dkk. menunjukkan self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) padat berbasis elektropray merupakan salah satu bentuk formulasi yang menjanjikan untuk meningkatkan bioavailabilitas oral obat yang sulit larut seperti diosmetin. SMEDDS padat, yang dibuat menggunakan polivinil pirolidon (PVP) dan polietilen oksida (PEO) sebagai pembawa memberikan bukti morfologi bola dengan permukaan halus dan ukuran partikel sekitar 194 nm. Formulasi ini secara efektif menghambat kristalisasi diosmetin yang berhasil mengubah menjadi amorf. Secara signifikan meningkatkan laju pelarutannya di lingkungan pH asam dan netral. Penggunaan SMEDDS tidak hanya meningkatkan kelarutan obat tetapi juga memfasilitasi penyerapan

limfatik dan mengurangi metabolisme first-pass, sehingga meningkatkan paparan sistemik. Teknik elektropray, menawarkan alternatif bersuhu rendah dan hemat pelarut untuk pengeringan semprot tradisional, menjaga stabilitas dan aktivitas obat sekaligus memungkinkan produksi bentuk sediaan padat yang dapat diskalakan. Namun, terdapat beberapa hasil tertentu yang menjadi hambatan, antara lain: ukuran partikel SMEDDS padat (194 nm) lebih besar dibandingkan SMEDDS cair (25 nm), efisiensi enkapsulasi sedikit lebih rendah (88% vs 99%), serta adanya sedikit adhesi partikel selama proses elektropray yang mungkin mempengaruhi keseragaman formulasi. Stabilitas jangka panjang dan kesiapan klinis dari formulasi ini masih memerlukan evaluasi lebih lanjut (Tabel 2).⁶

Sebuah perbandingan pada studi penelitian Pawar dkk. dan Gu dkk. berhasil mengatasi bioavailabilitas diosmetin yang buruk dengan mengubah bentuk menjadi bentuk amorf, namun dua studi penelitian tersebut menggunakan sistem pembawa nano yang berbeda dan teknologi produksi untuk mencapai tujuan. Pawar dkk. menggunakan Solid Lipid Nanopartikel (SLN) yang dibuat melalui penguapan emulsifikasi-pelarut, sebuah metode yang merangkul obat dalam matriks lipid padat. Pendekatan ini tidak hanya membuat obat menjadi amorf, seperti yang dikonfirmasi oleh DSC dan XRD, tetapi juga memberikan profil pelepasan yang berkelanjutan, dengan hanya 19,36% obat yang dilepaskan selama 12 jam, yang ideal untuk mempertahankan efek terapeutik yang berkepanjangan. Sebaliknya, Gu dkk. mengembangkan Sistem Penghantaran Obat SMEDDS padat dengan menggunakan teknik elektropray. Sistem ini juga berhasil menghambat kristalisasi diosmetin, menciptakan dispersi padat amorf dalam pembawa polimer (PVP/PEO), tetapi dengan fokus utama pada peningkatan laju disolusi secara drastis di lingkungan asam dan netral (Tabel 2).^{6,36}

Perbedaan utama ini menyoroti perbedaan dalam strategi aplikasi, yaitu SLN diarahkan untuk pelepasan terkontrol,

sementara SMEDDS memprioritaskan pelarutan dan penyerapan yang cepat, yang terakhir memanfaatkan penyerapan limfatik untuk menghindari metabolisme jalur pertama. Formulasi SLN juga menunjukkan peningkatan bioavailabilitas oral yang signifikan dan toksisitas yang rendah pada sel SH-SY5Y. Namun, penelitian SLN ini juga memiliki beberapa kekurangan pada metode preparasi yang menggunakan kloroform sebagai pelarut organik yang berpotensi toksik, beserta potensi ketidakstabilan partikel dalam kondisi penyimpanan tertentu (terutama suhu ruang), serta profil pelepasan obat yang sangat lambat (hanya 19,36% dalam 12 jam) yang mungkin tidak ideal untuk indikasi tertentu yang membutuhkan onset aksi cepat.

Dua studi lainnya menyebutkan bahwa strategi formulasi nano yang inovatif digunakan untuk mengatasi keterbatasan diosmetin yang telah didokumentasikan dengan baik, seperti bioavailabilitas yang buruk dan permeabilitas seluler. Sheoran dkk. dan Yu dkk. menunjukkan bahwa enkapsulasi diosmetin dalam sistem nanopartikel secara signifikan meningkatkan potensi terapeutiknya. Yu dkk. menggunakan metode berbasis pH untuk menciptakan diosmetin dengan kurkumin dalam nanopartikel isolat protein kedelai (SPI). Sistem food-grade delivery system ini dirancang untuk meningkatkan stabilitas dan pelepasan intestinal dari kedua senyawa bioaktif tersebut. Strategi enkapsulasi bersama secara khusus meningkatkan efisiensi enkapsulasi (EE%) diosmetin dan meningkatkan stabilitas penyimpanan selama empat minggu. Tersebut bahwa enkapsulasi bersama mengubah konformasi protein dari nanopartikel, memfasilitasi distribusi senyawa bioaktif yang lebih amorf dan meningkatkan profil pelepasannya di bawah kondisi pencernaan gastrointestinal (Tabel 2).^{37,38}

Sementara penelitian yang dibuktikan oleh Sheoran dkk., nanopartikel silver yang diinfus diosmetin (Ag-diosmetin) yang disintesis melalui metode reduksi bahan kimia hijau menunjukkan efek sitotoksik yang signifikan terhadap sel kanker prostat (DU145 dan PC3), seperti yang dikonfirmasi oleh analisis UV-

Vis, XRD, FESEM, dan FTIR. Studi ini menyoroti peran diosmetin tidak hanya sebagai agen terapeutik tetapi juga sebagai agen penstabil dan penutup untuk nanopartikel silver, yang berkontribusi pada peningkatan kemanjuran antikanker melalui peningkatan kelarutan dan penyerapan sel (Tabel 2).³⁷

Formulasi nanopartikel Ag-diosmetin memiliki potensi terapeutiknya yang tinggi dalam terapi kanker prostat, serta kemampuan menghambat migrasi sel kanker. Pendekatan green synthesis yang digunakan menawarkan metode yang ramah lingkungan dan berkelanjutan. Namun, kekurangan terletak pada penggunaan perak nitrat sebagai prekursor, yang dapat menimbulkan kekhawatiran toksisitas jangka panjang dan dampak biologisnya yang belum sepenuhnya dipahami. Proses sintesisnya juga memerlukan kontrol ketat terhadap suhu dan pH, serta karakterisasi yang kompleks, yang dapat menjadi tantangan dalam produksi skala besar. Dibandingkan dengan metode nanopartikel SPI yang penggunaan bahan berbasis pangan aman dan biokompatibel, serta tidak melibatkan pelarut organik berbahaya. Akan tetapi, metode ini memiliki ketidakstabilan partikel pada pH sekitar 4–5 (titik isoelektrik SPI), yang dapat menyebabkan agregasi. Selain itu, metode ini memerlukan optimasi rasio zein dan SPI yang tepat, serta proses sentrifugasi dan liofilisasi yang dapat mempengaruhi redispersi partikel.

5. Tantangan dan Peluang

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa diosmetin bekerja melalui mekanisme yang beragam, seperti antagonisme kanal kalsium, aktivasi kanal kalium, dan stimulasi reseptor muskarinik,⁷ efek sinergis dengan 5-Fluorouracil (5-FU) pada kanker kolorektal,³⁹ bioaktivasi oleh enzim CYP1 pada kanker payudara,⁵ penghambatan homologous recombination dan potensi sebagai radiosensitizer pada kanker endometrium,²⁴ serta penghambatan jalur PI3K/AKT/mTOR pada kanker tiroid.⁹ Selain itu, penelitian lain juga mendukung efek diosmetin pada pengurangan volume tumor, induksi apoptosis dan autophagy pada melanoma, serta regulasi jalur sinyal TGF- β

dan aktivasi p53 pada kanker hati.^{3,20,29}

Meskipun demikian, masih terdapat sejumlah tantangan yang menjadi perhatian. Pertama, sebagian besar penelitian masih terbatas pada tahap *in vitro* maupun hewan uji sehingga diperlukan uji klinis untuk memastikan keamanan, efektivitas, serta farmakokinetiknya pada manusia.^{7,3,20} Kedua, diosmetin memiliki bioavailabilitas yang rendah yang menyebabkan efektivitas *in vivo* dikhawatirkan tidak sekuat hasil laboratorium dan mekanisme metabolisme yang belum sepenuhnya dipahami, sehingga pengembangan formulasi serta studi farmakokinetik-farmakodinamik menjadi kebutuhan penting. Ketiga, efek diosmetin cenderung bervariasi antar jenis kanker dan pasien, karena perbedaan ekspresi enzim metabolik, jalur sinyal, dan *microenvironment* tumor, sehingga diperlukan validasi pada berbagai tipe kanker serta analisis personalisasi terapi. Keempat, kombinasi diosmetin dengan agen lain seperti 5-FU atau radiasi memiliki mekanisme yang kompleks dengan kemungkinan munculnya efek samping tak terduga, sehingga perlu evaluasi lebih lanjut.³⁹ Terakhir, eksplorasi lebih dalam mengenai jalur molekuler dan interaksi dengan sistem imun masih terbatas, padahal hal tersebut penting untuk memahami mekanisme lengkap efek antitumor diosmetin.

Dengan demikian, peluang besar diosmetin sebagai pengobatan tetap terbuka lebar, namun keberhasilan pengembangannya sebagai obat klinis memerlukan penelitian lanjutan yang lebih mendalam, meliputi studi metabolit, optimasi formulasi untuk meningkatkan bioavailabilitas, serta uji klinis yang komprehensif untuk menjamin keamanan dan efektivitasnya pada manusia. Melalui artikel ini, diosmetin diharapkan membuka jalan untuk penemuan terapi baru sebagai senyawa bahan alam yang dapat digunakan untuk mengatasi penyakit terutama sebagai terapi antikanker yang efektif, aman, dan suportif terhadap terapi kanker lainnya. Penggunaan senyawa ini dengan bantuan teknologi formulasi, salah satunya nanopartikel, merupakan langkah yang sangat berpotensi dalam memaksimalkan potensi dari diosmetin

sehingga produk terapi berbasis bahan alam dapat lebih dikembangkan dan diproduksi secara massal di masyarakat.

6. Simpulan

Diosmetin terbukti memiliki mekanisme kerja melalui jalur molekuler, yaitu P13K/Akt/mTOR, TGF- β /p53, STAT3/c-Myc, serta modulasi stres oksidatif yang berperan dalam induksi apoptosis dan penghambatan proliferasi sel kanker. Meskipun memiliki manfaat dalam dunia klinis, senyawa ini memiliki keterbatasan yang menghambat penggunaannya sebagai sediaan seperti kelarutan yang rendah, bioavailabilitas yang buruk, dan permeabilitas membran yang rendah. Menanggapi permasalahan tersebut, beberapa solusi yang ditawarkan adalah dengan meningkatkan dan mengoptimasi sistem penghantaran yang mampu meningkatkan stabilitas, kelarutan, dan efektivitas farmakologisnya, seperti nanopartikel lipid padat, liposom, SMEDDS, ataupun ko-enkapsulasi dengan senyawa bioaktif lain. Penelitian selanjutnya perlu difokuskan pada optimasi formulasi tersebut hingga tahap uji klinis, serta eksplorasi potensi personalisasi terapi berbasis karakteristik molekuler pasien. Dengan demikian, diosmetin berpotensi besar dikembangkan sebagai kandidat terapi antikanker yang lebih efektif dan aman di masa depan.

Daftar Pustaka

1. Choi J, Lee DH, Park SY, Seol JW. Diosmetin inhibits tumor development and block tumor angiogenesis in skin cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019 Sep;117:109091.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 May 4;71(3):209–49.
3. Koosha S, Mohamed Z, Sinniah A, Alshawsh MA. Evaluation of Anti-Tumorigenic Effects of Diosmetin against Human Colon Cancer Xenografts in Athymic Nude Mice.

- Molecules. 2019 Jul 10;24(14):2522.
4. Liu B, Shi Y, Peng W, Zhang Q, Liu J, Chen N, et al. Diosmetin induces apoptosis by upregulating p53 via the TGF- β signal pathway in HepG2 hepatoma cells. *Molecular Medicine Reports*. 2016 Jul;14(1):159–64.
 5. Androutsopoulos VP, Mahale S, Arroo RRJ, Potter G. Anticancer effects of the flavonoid diosmetin on cell cycle progression and proliferation of MDA-MB 468 breast cancer cells due to CYP1 activation. *Oncology reports*. 2009 Jun;21(6):1525–8.
 6. Gu Z, Xue Y, Li S, Adu-Frimpong M, Xu Y, Yu J, et al. Design, Characterization, and Evaluation of Diosmetin-Loaded Solid Self-microemulsifying Drug Delivery System Prepared by Electrospray for Improved Bioavailability. *AAPS PharmSciTech*. 2022 May 5;23(4):106.
 7. Ahmad T, Javed A, Khan T, Althobaiti YS, Ullah A, Almutairi FM, et al. Investigation into the Antihypertensive Effects of Diosmetin and Its Underlying Vascular Mechanisms Using Rat Model. *Pharmaceuticals*. 2022 Jul 30;15(8):951.
 8. Deng W, McLaughlin SL, Klinke DJ. Quantifying spontaneous metastasis in a syngeneic mouse melanoma model using real time PCR. *The Analyst*. 2017;142(16):2945–53.
 9. Jiang Z, Liu D, Lv J, Chen X, Zhou X, Sun Q, et al. Diosmetin Enhances Apoptosis in Thyroid Cancer CAL-62 Cells via Increasing Oxidative Stress and Inhibiting PI3K/AKT/mTOR Pathway. *Pharmacognosy Magazine*. 2025 Jun 25;
 10. Yang Y, Gong XB, Huang LG, Wang ZX, Wan RZ, Zhang P, et al. Diosmetin exerts anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects to protect against endotoxin-induced acute hepatic failure in mice. *Oncotarget*. 2017 May 9;8(19):30723–33.
 11. Feldo M, Wójciak M, Ziemlewska A, Dresler S, Sowa I. Modulatory Effect of Diosmin and Diosmetin on Metalloproteinase Activity and Inflammatory Mediators in Human Skin Fibroblasts Treated with Lipopolysaccharide. *Molecules*. 2022 Jul 1;27(13):4264.
 12. Yang D, Peng M, Fu F, Zhao W, Zhang B. Diosmetin ameliorates psoriasis-associated inflammation and keratinocyte hyperproliferation by modulation of PGC-1 α / YAP signaling pathway. *International Immunopharmacology*. 2024 Jun;134:112248.
 13. Carevic Milicevic T, Novovic K, Stojkovic D, Kostic M, Kritsi E, Zoumpoulakis P, et al. Eriodictyol and Diosmetin Protective Potential in Skin Infection: Antimicrobial Action, Gene and Molecular Targets, and Keratinocyte Protection Against Bacteria-Induced Damage. *Archiv der Pharmazie*. 2025 Jul 16;358(7).
 14. Garg, M., Chaudhary, S. K., Goyal, A., Sarup, P., Kumari, S., Garg, N., Vaid, L., & Shiveena, B. (2022). Comprehensive review on therapeutic and phytochemical exploration of diosmetin: A promising moiety. *Phytomedicine Plus*, 2(1), 100179.
 15. Richard AM, Estrada DF, Flynn L, Pochapsky SS, Scott EE, Pochapsky TC. Tracking protein–protein interactions by NMR: conformational selection in human steroidogenic cytochrome P450 CYP17A1 induced by cytochrome b 5. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2024;26(24):16980–8.
 16. Friesenhengst A, Pribitzer-Winner T, Miedl H, Pröstling K, Schreiber M. Elevated Aromatase (CYP19A1) Expression Is Associated with a Poor Survival of Patients with Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Hormones & cancer*. 2018 Apr;9(2):128–38.
 17. Molla MHR, Aljahdali MO. Identifying therapeutic target for prostate cancer: exploring Diosmetin as a CYP inhibitor. *Discover Oncology*. 2024 Dec 20;15(1):814.
 18. Mumpuni E, Martati T, Mulatsari E, Hidayat AM. Analisis QSAR senyawa turunan Diosmetin sebagai Antioksidan baru dengan metode Semi Empirik AM 1. *JFI [Internet]*. 2019 Jul. 1 [cited 2025 Sep. 7];11(2):51-7. Available from: <https://www.jfi-online.org/index.php/jfi/article/>

- view/34
19. Chen X, Wu Q, Chen Y, Zhang J, Li H, Yang Z, et al. RETRACTED: Diosmetin induces apoptosis and enhances the chemotherapeutic efficacy of paclitaxel in non-small cell lung cancer cells via Nrf2 inhibition. *British Journal of Pharmacology*. 2019 Jun 11;176(12):2079–94.
 20. Li jie, Xu M, Wu N, Wu F, Chen J, Xu X, et al. Effects of Citrus-derived Diosmetin on Melanoma: Induction of Apoptosis and Autophagy Mediated by PI3K/Akt/mTOR Pathway Inhibition. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2025 Aug;25(13):921–33.
 21. Ning R, Chen G, Fang R, Zhang Y, Zhao W, Qian F. Diosmetin inhibits cell proliferation and promotes apoptosis through STAT3/c-Myc signaling pathway in human osteosarcoma cells. *Biological Research*. 2021 Dec 18;54(1):40.
 22. Ma A, Zhang R. <p>Diosmetin Inhibits Cell Proliferation, Induces Cell Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Liver Cancer</p>. *Cancer Management and Research*. 2020 May;Volume 12:3537–46.
 23. Pakradooni R, Shukla N, Gupta K, Kumar J, Isali I, Khalifa AO, et al. Diosmetin Induces Modulation of Igf-1 and Il-6 Levels to Alter Rictor-Akt-PKCα Cascade in Inhibition of Prostate Cancer. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Oct 15;10(20):4741.
 24. Hu Z, Cai B, Wang M, Wen X, Geng A, Hu X, et al. Diosmetin enhances the sensitivity of radiotherapy by suppressing homologous recombination in endometrial cancer. *Cell Cycle*. 2020 Nov 16;19(22):3115–26.
 25. Koosha S, Mohamed Z, Sinniah A, Alshawsh MA. Investigation into the Molecular Mechanisms underlying the Anti-proliferative and Anti-tumorigenesis activities of Diosmetin against HCT-116 Human Colorectal Cancer. *Scientific Reports*. 2019 Mar 26;9(1):5148.
 26. Yan Y, Liu X, Gao J, Wu Y, Li Y. Inhibition of TGF-β Signaling in Gliomas by the Flavonoid Diosmetin Isolated from *Dracocephalum peregrinum* L. *Molecules*. 2020 Jan 2;25(1):192.
 27. Si Q, Shi Y, Huang D, Zhang N. Diosmetin alleviates hypoxia-induced myocardial apoptosis by inducing autophagy through AMPK activation. *Molecular Medicine Reports*. 2020 Jun 16;22(2):1335–41.
 28. Asnaashari S, Amjad E, Sokouti B. Synergistic effects of flavonoids and paclitaxel in cancer treatment: a systematic review. *Cancer Cell International*. 2023 Sep 24;23(1):211.
 29. Liu B, Shi Y, Peng W, Zhang Q, Liu J, Chen N, et al. Diosmetin induces apoptosis by upregulating p53 via the TGF-β signal pathway in HepG2 hepatoma cells. *Molecular Medicine Reports*. 2016 Jul;14(1):159–64.
 30. Chan EWC, Ng YK, Tan CY, Alessandro L, Wong SK, Chan HT. Diosmetin and tamarixetin (methylated flavonoids): A review on their chemistry, sources, pharmacology, and anticancer properties. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2021 Mar 5;11(03):022–028.
 31. Li jie, Xu M, Wu N, Wu F, Chen J, Xu X, et al. Effects of Citrus-derived Diosmetin on Melanoma: Induction of Apoptosis and Autophagy Mediated by PI3K/Akt/mTOR Pathway Inhibition. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2025 Aug;25(13):921–33.
 32. Jiang N, Dai Q, Su X, Fu J, Feng X, Peng J. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior. *Molecular Biology Reports*. 2020 Jun 24;47(6):4587–629.
 33. Mancinelli R, Carpino G, Petrunaro S, Mammola CL, Tomaipitnca L, Filippini A, et al. Multifaceted Roles of GSKβ3 in Cancer and Autophagy-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017 Jan 12;2017(1).
 34. Zimta AA, Cenariu D, Irimie A, Magdo L, Nabavi SM, Atanasov AG, et al. The Role of Nrf2 Activity in Cancer Development and Progression. *Cancers*. 2019 Nov 8;11(11):1755.
 35. Chen Y, Zhou Q, Zhou Y, Huang J, Niu R, Ming J, et al. Premna microphylla Turcz pectin-modified diosmetin nanoparticles: A galectin-3 targeting strategy for precise colitis intervention. *Carbohydrate*

- Polymers. 2025 Nov;368:124067.
36. Pawar SD, Pawar SR, Gawali K, Jat S, Singh P, Yadav SS, et al. Preparation, characterization and pharmacokinetic assessment of Diosmetin solid lipid nanoparticles: A bioanalytical approach using LC-MS/MS. Food Bioscience. 2025 Sep;71:107096.
37. Sheoran S, Arora S, Yadala R, Kumar A. Evaluating the Cytotoxic Potential of Diosmetin-Infused Silver Nanoparticles in Prostate Cancer Therapy [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/389361839>
38. Yu C, Shan J, Fu Z, Ju H, Chen X, Xu G, et al. Co-Encapsulation of Curcumin and Diosmetin in Nanoparticles Formed by Plant-Food-Protein Interaction Using a pH-Driven Method. Foods. 2023 Jul 27;12(15):2861.
39. Kamran S, Sinniah A, Chik Z, Nelli G, Alshawsh MA. Synergistic anti-tumorigenic effect of diosmetin in combination with 5-fluorouracil on human colon cancer xenografts in nude mice. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2024 Nov;735:150677.