

Potential of Vicenin-2 in Chitosan Encapsulated Basil (*Ocimum sanctum Linn.*) Leaf Extract as A Therapeutic Alternative Medicine for Non-small cell carcinoma lung cancer

Alvian Mohamad Yapanto¹

¹Yarsi Univeristy.

E-mail: info.alvian@gmail.com

ABSTRACT

This study aimed to analyze the production of chitosan-encapsulated vicenin-2 extracted from basil leaves and its effect on non-small cell carcinoma lung cancer. Vicenin-2 Extract from Chitosan-Encapsulated basil (*Ocimum sanctum Linn.*) leaf extract is produced by library research and laboratory practice. In non-small cell carcinoma lung cancer, vicenin-2, one of the components in basil leaves, and chitosan capsules, which are deacetylated chitin, had a substantial anticancer effect. It is required to investigate the effectiveness and safety of basil leaf powder containing mostly vicenin-2 and encapsulated in chitosan capsules.

Keywords: vicenin-2, chitisan encapsulated basil (*Ocimum sanctum Linn.*) leaf extract, therapeutic alternative, non-small cell carcinoma lung cancer.

Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer-related fatalities globally, accounting for an estimated 1.6 million deaths annually (Herbst et al., 2018). Lung cancer is divided as small cell carcinoma lung cancer and non-small cell carcinoma lung cancer (Niemira et al., 2019). Approximately 85% of lung cancer patients exhibit the histologic subtype of non-small cell carcinoma lung cancer (Herbst et al., 2018). Non-small cell carcinoma lung cancer can be categorized into large cell carcinoma (10 %), adenocarcinoma (30-40 %) and squamous cell carcinoma (30 %) (Panunzio and Sartori, 2020; Yu et al., 2020). Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma are the most common types of non-small cell carcinoma lung cancer (Yu et al., 2020).

Most people with lung cancer have no symptoms (80 %). If symptoms exist, the primary symptom of non-small cell carcinoma lung cancer is a persistent cough (Purandare and Rangarajan, 2015; Xing et al., 2019) On average, lung cancer has a terrible prognosis, with a low 5-year survival rate of around 20.5 %. 90 % of lung cancer cases are attributed to smoking, and the relative risk of lung cancer among smokers is around twenty times that of nonsmokers. Increasing age is also a lung cancer risk factor (US Preventive Services Task Force et al., 2021). Current lung cancer therapies include chemotherapy, radiation therapy, and surgery. In addition to being costly, medications used to treat lung cancer can cause chemoresistance effects that manifest throughout lung cancer therapy with a variety of other adverse effects (Kustiati et al., 2021). Therefore, alternative medicine began to be considered.

Vicenin-2 (VCN-2) is a flavonoid extracted from the basil (*Ocimum sanctum Linn.*) that has been found to possess radioprotective and anticancer effects (Baruah et al., 2018). Basil (*Ocimum sanctum Linn.*) is a widespread plant in Asia, particularly in Southeast Asia and South Asia, including Indonesia. (Kustiati et al., 2022). Basil is very easy to find in Indonesia at an affordable price. All parts of the basil plant are known to provide great benefits, especially the leaves (Kumar and Patel 2021; Rana et al., 2020). In Indonesia, basil has the potential to serve as an alternative cancer treatment. Unprocessed basil has a limited bioavailability in the body; therefore, basil must be processed before it can be used as an alternative cancer therapy.

The authors innovated by extracting Vicenin-2 from basil and encapsulating it with Chitosan in order to boost its bioavailability. Chitosan is a polymer derived from chitin deacetylation that can replace gelatin in the

production of commercial capsule shells. Since Chitosan is derived from shrimp shells, it is abundantly available in the maritime nation of Indonesia. Chitosan will be transformed into nanoparticles to enhance the bioavailability of Vicenin-2 enclosed within it. In addition to its anticancer qualities, the chitosan capsule shell provides an additional benefit (Alami and Permatasari, 2016). Therefore, the authors would like to review the efficacy of Vicenin-2 from the basil plant encapsulated by chitosan nanoparticles as an alternative therapeutic innovation for non-small cell carcinoma lung cancer.

Literature Review

1. Epidemiology and Classification of Lung Cancer

Lung cancer is the leading cause of cancer-related fatalities globally, accounting for an estimated 1.6 million deaths annually (Herbst et al., 2018). The major risk factors for lung cancer include smoking, chronic inflammation caused by certain illnesses or disorders, food and alcohol, ionizing radiation, exposure to asbestos and silica, polyaromatic hydrocarbons, and air pollution (Malhotra et al., 2016).

Lung cancer is classified into small cell carcinoma lung cancer and non-small cell carcinoma lung cancer (Niemira et al., 2019). Approximately 85% of lung cancer patients exhibit the histologic subtype of non-small cell carcinoma lung cancer (Herbst et al., 2018). Non-small cell carcinoma lung cancer can be divided into large cell carcinoma (10%), adenocarcinoma (30-40%) and squamous cell carcinoma (30%) (Panunzio and Sartori, 2020; Yu et al., 2020). Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma are the most common types of non-small cell carcinoma lung cancer (Yu et al., 2020).

Non-small cell carcinoma lung is a common malignant tumour with fast development and metastasis, resulting in a bad prognosis. By the time this imaging technique diagnoses the tumour, non-small cell carcinoma lung cancer has likely been developing for an extended time under the microscope. It creates management delays. In addition, other variables contribute to management delays, such as scheduling delays throughout the diagnosis and staging process and patient delays due to worry or uncertainty (Wang et al., 2012). Lung cancer is a very frequent malignancy and the major cause of mortality from cancer. As lung cancer is the most prevalent subtype, it is essential to discuss lung cancer.

2. Non-small cell carcinoma lung cancer Diagnosis

Most people with lung cancer have no symptoms (80 %). If symptoms exist, the primary symptom of non-small cell carcinoma lung cancer is a persistent cough (Purandare and Rangarajan, 2015; Xing et al., 2019). In addition, signs and symptoms often found in non-small cell carcinoma lung cancer are sputum with blood, chest pain, shortness of breath, cervical and supraclavicular lymphadenectasis, weight loss, radiating pain, and fatigue, fever and dyspnea (Xing et al., 2019). The current methods used for the diagnosis of lung cancer are chest X-ray (CXR), computed tomography (CT) scan, magnetic resonance imaging (MRI), positron emission tomography (PET) scan, sputum analysis and lung biopsy (Goebel et al., 2019).

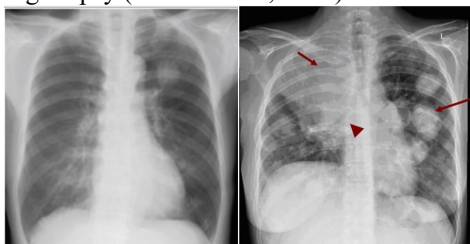


Figure 1. CXR view of nodular lung cancer (left) and metastatic lesion with atelectasis (right) (Gurumurthy et al., 2009; Nakayama et al., 2018)

CXR examination is the initial test conducted on individuals with a suspected lung cancer diagnosis. It pertains to the CXR examination, which is readily available, low-risk, affordable, and simple to interpret. When a lesion is suspected, it is necessary to investigate the mass's location (central or peripheral), the involvement of enlarged hilar lymph nodes, total or partial lung collapse, bronchial obstruction, parenchymal consolidation, and symptoms of infection in the parenchyma. Radiological results indicate a malignant tumour if there are indications of rib erosion (Panunzio and Sartori, 2020). The diagnostic sensitivity of CXR for lung cancer is

79 %. The difficulty in identifying lesions 1 cm, lesions in the upper lobes of the lung, and lesions in the hilum region of the lung are the limits of the CXR diagnosis (Bradley et al., 2019).

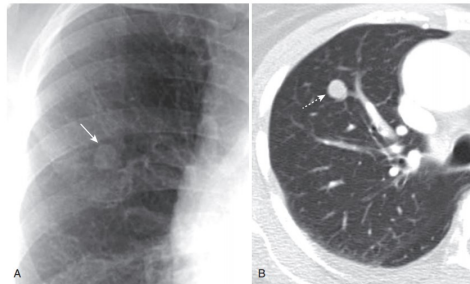
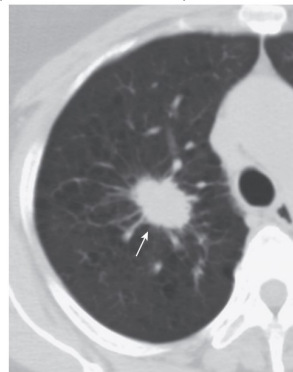


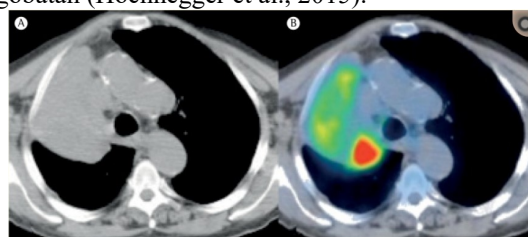
Figure 2 Solitary pulmonary nodule on CXR (A) and CT scan (B) (Herring, 2019)

In terms of lung cancer screening, CT has demonstrated to be superior to CXR (Beek, 2015). The sensitivity and specificity of CT scan are 59-100% and 26.4-99.7%, respectively (Jonas et al., 2021). CT scanning provides cross-sectional pictures of the thorax, has excellent density resolution, and broad dynamic range. In traditional radiography, cross-sectional pictures may identify overlapping structures. It is possible to display the structures of the mediastinum, chest wall, and adipose tissue with a high-density resolution (Purandare and Rangarajan, 2015). Dengan menggunakan CT scan dosis rendah untuk *screening* tahunan, resiko relatif kejadian kematian terkait kanker paru menurun hingga 20% (Bach et al., 2012).



Gambar 3 Tampakkan massa CT scan sugestif ganas dengan ukuran besar dan batas irregular (Diagnosis kanker paru adenokarsinoma)(Herring, 2019)

Pada CT scan, terdapat hubungan positif dari ukuran lesi dengan kemungkinan keganasan. Setidaknya 99% dari semua nodul 4 mm atau lebih kecil adalah jinak, sedangkan nodul nonkalsifikasi yang lebih besar dari diameter 8 mm memiliki risiko keganasan lebih tinggi (Wang et al., 2014). Jika ditambah PET, gambar yang diperoleh dengan PET/CT bisa sangat berguna dalam evaluasi suspek atau patologis terbukti kasus kanker paru-paru. Indikasi paling umum penggunaan PET/CT adalah untuk menggambarkan morfologi dan fungsional karakterisasi nodul atau massa paru, untuk pementasan tumor-node-metastasis (TNM) mediastinum dan skrining untuk metastasis yang cukup sulit dengan CT scan saja, untuk perencanaan radioterapi dan untuk restaging pasien kanker paru setelah pengobatan (Hochhegger et al., 2015).



Gambar 4 Tampakkan PET/CT scan yang dapat melakukan diferensiasi tumor dan jaringan normal sekitar tumor (Hochhegger et al., 2015).

3. Lung Cancer Therapy

Saat ini, sebagian besar perawatan kanker paru-paru melibatkan pendekatan terapi konvensional (kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan). Terapi obat standar dalam pengobatan kasus non-small cell carcinoma lung cancer

adalah penggunaan cisplatin dalam kombinasi dengan pemetrexed. Pengobatan terkait antibodi seperti pembrolizumab, nivolumab, dan atezolizumab sering kali digunakan. Namun, administrasi obat ini telah dicatat memiliki kelemahan. Selain mahal, obat ini menginduksi efek kemoresistan yang muncul dalam pengobatan kanker paru-paru. Selain itu, pembrolizumab dan nivolumab diketahui menyebabkan mukositis oral dan pruritus yang disebabkan oleh efek samping terkait immunitas. Terapi kombinasi seperti terapi radioterapi dengan pembrolizumab diketahui memiliki efek samping yang dapat meningkatkan toksisitas obat. Karena kelemahan dari obat-obatan tersebut, maka perlu dilakukan eksplorasi pengobatan tradisional herbal (Kustiati et al., 2021).

4. Non-small cell carcinoma lung cancer Prognosis

Kanker paru cenderung memiliki prognosis yang buruk dengan angka harapan hidup 5 tahun yang rendah yakni sekitar 20,5%. Faktor risiko yang paling penting untuk kanker paru-paru adalah merokok dan usia. 90% kasus kanker paru-paru diperkirakan memiliki keterlibatan dengan aktivitas merokok, dengan risiko relatif kanker paru-paru sekitar 20 kali lipat lebih tinggi pada perokok dibandingkan bukan perokok. Peningkatan usia juga merupakan faktor risiko kanker paru-paru (US Preventive Services Task Force et al., 2021). *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) merekomendasikan skrining dilakukan pada pasien resiko tinggi untuk kanker paru pada individu berusia 55-80 tahun, yang memiliki riwayat merokok 30 pack tahun atau lebih, dan yang saat ini merokok atau berhenti dalam 15 tahun terakhir (Y.-H. Luo et al., 2019). Di luar populasi berisiko tinggi yang ditentukan oleh USPSTF, tiga subkelompok terbesar yang berpotensi berisiko tinggi terkena kanker paru-paru adalah pasien yang berhenti merokok 15-30 tahun sebelum diagnosis kanker paru-paru, pasien yang berusia 50-54 tahun pada saat diagnosis kanker paru-paru dan mereka yang memiliki riwayat merokok sekitar 20-30 pack tahun (Y.-H. Luo et al., 2019).

5. Alternative Medicine

Pengobatan tradisional menurut *World Health Organization* (WHO) adalah jumlah total pengetahuan, keterampilan, dan praktik berdasarkan teori, kepercayaan, dan pengalaman yang berasal dari budaya yang berbeda, baik yang dapat dijelaskan atau tidak, yang digunakan dalam pemeliharaan kesehatan serta dalam pencegahan, diagnosis, perbaikan atau pengobatan dari penyakit fisik dan mental. Istilah "pengobatan komplementer" atau "pengobatan alternatif" mengacu pada serangkaian praktik perawatan kesehatan yang luas yang bukan merupakan bagian dari tradisi atau pengobatan konvensional negara itu sendiri dan tidak sepenuhnya terintegrasi ke dalam sistem perawatan kesehatan yang dominan. Istilah ini digunakan secara bergantian dengan obat tradisional di beberapa negara. Obat herbal meliputi jamu, bahan herbal, sediaan herbal, dan produk jadi herbal, yang mengandung bahan aktif bagian tumbuhan, atau bahan tumbuhan lain, atau kombinasinya (WHO, 2018).

Pengobatan dengan menggunakan herbal yang diolah menjadi ramuan sudah lama digunakan oleh negara oriental seperti China, Jepang, dan Korea. *Cancer-related fatigue* pada kanker ditemukan tetap meningkat walaupun sudah diberikan management definitif, sehingga bisa dikombinasi dengan pengobatan herbal (Kwon et al., 2020). Pengobatan tradisional menggunakan produk natural yang memiliki banyak ragam kandungan struktur kimiawi. Pengobatan tradisional merupakan jenis pelayanan kesehatan yang paling kuno dan digunakan untuk mencegah dan pengobatan penyakit fisik dan mental (Yuan et al., 2016).

Berbagai obat herbal telah terbukti bermanfaat dan efektif dalam sensitisasi berbagai faktor tingkat seluler dan molekuler yang terkait dengan kejadian kanker. Dalam hal ini pengobatan tradisional khususnya obat herbal dapat berperan dalam memperpanjang waktu kelangsungan hidup, mengurangi efek samping kemoterapi dan radioterapi dan meningkatkan kualitas hidup pasien kanker. (Nie et al., 2016) Obat tradisional menunjukkan efek terapeutik yang menjanjikan terkait dengan imunoterapi. Hal ini menunjukkan bahwa obat tradisional mungkin dapat berkontribusi pada modulasi lingkungan mikro tumor. Dalam model tumor ginjal tikus, obat herbal terbukti meningkatkan akumulasi sel T CD8(+) yang sudah aktif di lingkungan mikro tumor dan meningkatkan ekspresi ligan Fas sehingga menimbulkan sitotoksitas (Xiang et al., 2018). Kebutuhan untuk melakukan identifikasi senyawa kimia yang mempengaruhi sel kanker secara spesifik diperlukan karena senyawa fitokimia dari tanaman herbal dapat menjadi sumber potensial pengembangan terapi terbatu terhadap berbagai target sel kanker (Pathak et al., 2020). Mengingat pentingnya memperhitungkan manajemen holistik, pembahasan pengobatan tradisional menjadi penting. Cina, Jepang, dan Korea telah menggunakan obat herbal sebagai manajemen holistik kanker. (Kwon et al., 2020).

6. Basil (*Ocimum sanctum* Linn.) Leaf Extract

Tabel 1 Klasifikasi Taksonomi Kemangi (Rana et al., 2020)

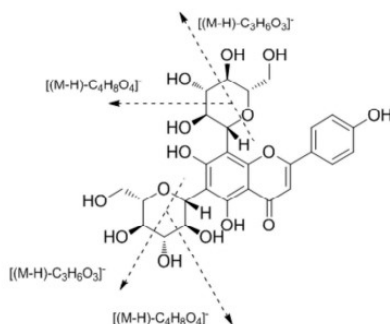
Kingdom	<i>Plantae</i>
Subkingdom	<i>Tracheobionta</i>
Superdivisi	<i>Spermatophyta</i>
Divisi	<i>Magnoliophyta</i>
Kelas	<i>Magnoliopsida</i>
Subkelas	<i>Asteridae</i>
Ordo	<i>Lamiales</i>
Famili	<i>Lamiaceae</i>
Genus	<i>Ocimum L.</i>
Spesies	<i>Sanctum</i>
Nama binomial	<i>Ocimum tenuiflorum/Ocimum sanctum L.</i>

Tanaman kemangi (Nama botani *Ocimum sanctum Linn.*) merupakan tanaman tropis yang tumbuh sebagai gulma, dibudidayakan dan seringkali terkait dengan ibadah oleh umat Hindu yang menjadikan tanaman ini simbol penting bagi agama Hindu (Buddhadev et al., 2014). Tanaman kemangi merupakan tanaman yang umum ditemukan pada benua Asia khususnya daerah Asia Tenggara dan Asia Selatan, termasuk Indonesia (Kustiati et al., 2022).



Gambar 6 Tanaman *Ocimum sanctum Linn.* (Rana et al., 2020)

Kandungan minyak esensial basil *Ocimum sanctum Linn.* adalah sebesar 0,52 gram/100 gram. Kandungan ekstrak n-heksana, metanol dan etanol secara berturut adalah sebesar 3,66; 14,6 dan 10,3/100 gram. Komponen yang ditemukan dari ekstrak *Ocimum sanctum* antara lain vicenin-2 (apigenin-6,8-C-diglucoside), gluteolin (luteolin-5-O-glucoside), cirsilineol (5,4'-dihydroxy-6,7,3'-trimethoxyflavone), eugenyl- β -D-glucoside (Norr & Wagner, 1992). Selain itu, terdapat senyawa cirsimartin, cirsilineol, isothymusin, asam triterpene, uroslic, asam oleanolit, carvacrol monoterpene yang teroksigenasi, caryophyllene hidrokarbon, squiterpene hydrocarbon caryophyllene, phenylpropenes eugenol, metil eter dan masih banyak senyawa lainnya dalam *Ocimum sanctum* (Flegkas et al., 2019).



Gambar 7 Struktur vicenin-2.(Y. Luo et al., 2019)

Pengetahuan mengenai tahapan pertumbuhan yang baik dan benar terhadap tanaman tertentu sangat penting untuk mendapatkan tingkat potensi aktivitas biologis yang baik. Berbagai tahap pertumbuhan tanaman melibatkan berbagai bagian tanaman seperti daun, batang, buah, bunga, biji, akar dan sistem lain. Sebagian besar tanaman perlu untuk melalui berbagai tahapan perkembangan seperti germinasi, vegetatif, pembentukan bunga, pemekaran bunga. Hal ini terkait beberapa tanaman aromatis perlu dipanen ketika tahap vegetative atau ketika

sedang mekar untuk mendapatkan kualitas minyak esensial terbaik dari ekstrak bagian tanaman tersebut. (Rana et al., 2020) Komposisi kimia *Ocimum sanctum* sangat kompleks dan dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor yaitu, wilayah geografis, modifikasi genetik, kondisi lingkungan, waktu tanam dan panen, bagian tanaman yang berbeda dan tahap perkembangan. Panen *Ocimum sanctum* dengan ukuran 20 dan 30 cm diatas permukaan tanah dengan *Day After Transplanting* (DAT) sekitar 75 dan 135 DAT terbukti memiliki hasil yang lebih baik, menghasilkan minyak esensial dan total kolesterol lebih banyak dengan kondisi lapangan terbuka dan 50% bayangan (George et al., 2021).

7. Chitosan

Chitosan adalah suatu polimer alami yang dapat diperoleh dari kitin yang diisolasi dari limbah udang melalui proses deasetilasi kitin. Chitosan terdiri atas β -(1-4)-linked D-glucosamine (unit deasetilasi) dan N-acetyl-D-glucosamine (unit asetilasi) sehingga chitosan memiliki efek mukoadesi, biodegradasi dan biokompabilitas serta memiliki aktivitas antibakteri. Kombinasi ekstrak Chitosan dan Aloe vera dapat bermanfaat dalam bentuk sediaan patch sebagai pembalut luka yang memiliki aktivitas antiinfeksi. (Haeriah et al., 2017; Yee Kuen and Masarudin, 2022) Chitosan dapat digunakan sebagai pengganti gelatin dalam pembuatan cangkang kapsul komersial. Cangkang kapsul berbahan kitosan memiliki nilai tambah dengan sifat antikanker. (Alami and Permatasari, 2016) Chitosan memiliki efek antioksidan serta penekanan proliferasi sel tumor, angiogenesis terkait tumor dan metastasis pada sel kanker paru. (Yee Kuen and Masarudin, 2022).

Method

Metode yang digunakan adalah library research diderai dengan praktek laboratorium dengan cara membuat Ekstrak Vicenin-2 dari *Ocimum sanctum* Terenkapsulasi Chitosan. Terdapat variasi dalam metode ekstraksi *Ocimum sanctum* (Bhat et al., 2015; Harsha et al., 2020; Wihadmadyatami et al., 2019). Daun *Ocimum sanctum* dipanen sebanyak 200 gram, daun kemudian dicuci dengan air keran diikuti air steril, kemudian dijemur hingga kering selama 5 hari dan ditumbuk/ekstraksi mentah (*crude extraction*). Berat serbuk sekitar 30 gram dicampurkan ekstraksi etanol (90%) pada *Soxhlet apparatus* (Bhat et al., 2015; Harsha et al., 2020). Ekstraksi kemudian dikonsentrasikan di *water bath* dengan temperatur tidak lebih 60°C. Metode ini akan menghasilkan konsentrasi ekstraksi sebesar 10% (Bhat et al., 2015).

Metode lain adalah dengan melarutkan 20 gram bubuk dengan 100 ml air yang kemudian dibiarkan semalam kira-kira 22 jam dan kemudian larutan tersebut disaring dengan kain muslin dan kertas saring Whatman no 1 (Panchal and Parvez, 2019). Terdapat variasi yang menggunakan daun *Ocimum sanctum* yang langsung dimasukkan ke dalam air terdistilasi sebanyak 300 ml dan kemudian dibiarkan selama 1 malam. Kemudian air dengan campuran tersebut disaring. Setelah itu diulangi sekali lagi dengan menggunakan daun yang sama, sehingga prosedur ini memerlukan 2 hari. Ekstrak kemudian dievaporasi dalam suhu 60°C. Kemudian suspensi tersebut disaring dengan menggunakan kertas filter 0.22 μ m (Harsha et al., 2020). Jika disediakan dalam bentuk serbuk, dapat dimasukkan ke dalam kapsul formulasi chitosan-alginate. (Krisanti et al., 2020)

Cara pembuatan kapsul chitosan meliputi cangkang kepiting dan kulit udang yang kemudian dilarutkan dalam asam asetat 2%. Larutan tersebut dibiarkan hingga suhu mencapai 40°C, ditambahkan H₂O₂ 30% dan diaduk selama 4 jam. Larutan tersebut kemudian ditambahkan 10% NaOH untuk netralisasi pH. Larutan kemudian disaring dan ditambahkan dengan etanol absolut. Inkubasi dalam kulkas selama 24 jam dan kemudian dilakukan penyaringan untuk mendapatkan air dengan chitosan solid terlarut. Air dengan chitosan solid terlarut kemudian dipanaskan pada suhu 50°C untuk vaporisasi etanol. Air dengan chitosan solid terlarut yang sudah mengering kemudian diukur, setelah itu ditambahkan air, dan dikocok bersama dengan alginate untuk melarutkan campuran. Air kemudian ditambahkan sebanyak 100 mL ketika sudah larut. Larutan kemudian dicetak menjadi cangkang kapsul dengan *dipping pen* dan dikeringkan dalam oven sepanjang 80°C hingga kapsul menjadi kering (Ni'mah et al., 2020).

Results and Discussion

Setiap bagian dari tanaman *Ocimum sanctum* telah diteliti dan terbukti memiliki fungsi terapeutik, khususnya bagian daun. Daun *Ocimum sanctum* merupakan sumber minyak esensial dan memiliki sifat antioksidan ketika dicampur dengan ekstrak etanol. Bagian dari tanaman ini juga digunakan sebagai anti inflamasi, imunomodulator, anti infeksi, anti-stress, anti-piretik, anti-tusif, anti-diabetes, kardioprotektif, neuroprotektif dan hepatoprotektif (Kumar and Patel, 2021; Rana et al., 2020).

Sebuah *systematic review* yang membahas mengenai efikasi dan keamanan pada *Ocimum sanctum* menyatakan penggunaan *Ocimum sanctum* sebagai anti kanker pada seluruh studi terbukti aman tanpa efek samping (Jamshidi and Cohen, 2017). Nilai bukti ilmiah untuk penggunaan *Ocimum sanctum* adalah sebesar 2++ (Baird and Lawrence, 2014). Ekstrak *Ocimum sanctum* dengan menggunakan etanol memiliki efek anti metastasis terkait inhibisi jalur PI3K/Akt pada non-small cell carcinoma lung cancer (Kwak et al., 2014).

Mekanisme anti kanker *Ocimum sanctum* memiliki hubungan dengan aktivitas antioksidan, perubahan ekspresi gen, induksi apoptosis dan inhibisi angiogenesis serta metastasis (Baliga et al., 2013). Terdapat aktivitas sitotoksik pada ekstrak *Ocimum sanctum* dengan menggunakan methanol pada berbagai lini sel kanker manusia (Flegkas et al., 2019). Ekstrak *Ocimum sanctum* terbukti menurunkan kadar radikal bebas pada perokok. Selain itu juga, ekspresi HSP-70, i-NOS dan caspase-3 yang ditemukan meningkat pada perokok aktif terbukti mengalami downregulasi setelah menggunakan ekstrak *Ocimum sanctum*. Hal ini menunjukkan efek antioksidan *Ocimum sanctum* yang memiliki peran penting dalam perkembangan penyakit kanker paru. Isothymusin, Cirsimaritin dan eugenol pada *Ocimum sanctum* terbukti memiliki aktivitas anti kanker paru (Kustiati et al., 2022; Pathak et al., 2020; Singh et al., 2020; Venuprasad et al., 2017). Konsentrasi rendah eugenol hingga 1000 μM ditemukan menurunkan aktivitas siklooksigenase-2, promosi *arrest* siklus sel pada fase S dan menginisiasi apoptosis pada sel kanker paru. (Zari et al., 2021)

Vicenin-2 secara efektif dapat menginduksi anti-proliferatif, anti-angiogenik, menghambat efek proapoptosis dan jalur kanker EGFR/Akt/mTOR/p70S6K bersama dengan penurunan c-Myc, cyclin D1, cyclin B1, CDK4, PCNA dan hTERT (Joseph and Nair, 2013). Vicenin-2 terbukti memiliki sifat radioprotektif dan anti kanker terhadap non-small cell carcinoma lung cancer (Baruah et al., 2018). Dengan radioterapi 6 dan 8 Gy, memiliki penurunan sel kanker yang signifikan jika ditambah dengan Vincenin-2. Vincenin-2 melindungi sel fibroblast dari radiasi tanpa menunjukkan efek toksik ke fibroblast. Selain itu, degradasi DNA sel kanker juga terbukti meningkat pada pasien dengan konsumsi vicenin-2. (Baruah et al., 2018) Vicenin-2 memiliki efek anti inflamasi melalui mekanisme inhibisi jalur protein induksi TGF- β , yang menyebabkan apoptosis terinduksi pada sel kanker paru melalui jalur sinyal PI3K/AKT/mTOR. (Y. Luo et al., 2019) Vicenin-2 juga memiliki peran dalam menekan *Epithelial-Mesenchymal Transition* (EMT). (Y. Luo et al., 2019) Vicenin-2 tidak memiliki efek toksik pada sel jika digunakan pada konsentrasi dibawah 10 μM

Enkapsulasi ekstrak vicenin-2 dengan chitosan dapat meningkatkan bioavailabilitas dan tambahan manfaat sebagai antikanker. Chitosan memiliki efek mukoadesi, biodegradasi dan biokompabilitas serta memiliki aktivitas antibakteri. Kombinasi ekstrak Chitosan dan Aloe vera dapat bermanfaat dalam bentuk sediaan patch sebagai pembalut luka yang memiliki aktivitas antiinfeksi (Haeriah et al., 2017; Yee Kuen and Masarudin, 2022). Chitosan dapat digunakan sebagai pengganti gelatin dalam pembuatan cangkang kapsul komersial. Cangkang kapsul berbahan kitosan memiliki nilai tambah dengan sifat antikanker (Alami and Permatasari, 2016). Chitosan memiliki efek antioksidan serta penekanan proliferasi sel tumor, angiogenesis terkait tumor dan metastasis pada sel kanker paru (Yee Kuen and Masarudin, 2022).

Conclusion

Kanker paru-paru merupakan penyebab kematian akibat kanker yang paling sering terjadi di seluruh dunia. Pengobatan kanker paru saat ini meliputi kemoterapi/pengobatan dan pembedahan yang sangat invasif. Selain mahal, obat yang digunakan dalam kanker paru dapat menginduksi efek kemoresistan yang muncul dalam pengobatan kanker paru-paru dengan berbagai efek samping lainnya. Penggunaan vicenin-2 yang merupakan salah satu kandungan dari daun kemangi dan kapsul chitosan yang merupakan kitin hasil deasetilasi menunjukkan efek anti kanker yang cukup signifikan terhadap non-small cell carcinoma lung cancer. Perlu dilakukan studi uji efikasi dan keamanan serbuk hasil daun kemangi dengan kandungan utama vicenin-2 yang dimasukkan kedalam kapsul chitosan.

References

- Alami and Permatasari, 2016, Industry Pharmaceuticals Chitosan as an Alternatif Replacement Gelatin Capsules on Shell, *Journal of Medical and Bioengineering* Vol. 5, No. 1, February 2016
- Bach, P.B., Mirkin, J.N., Oliver, T.K., Azzoli, C.G., Berry, D.A., Brawley, O.W., Byers, T., Colditz, G.A., Gould, M.K., Jett, J.R., Sabichi, A.L., Smith-Bindman, R., Wood, D.E., Qaseem, A., Detterbeck, F.C., 2012. Benefits and Harms of CT Screening for Lung Cancer: A Systematic Review. *JAMA* 307, 2418. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5521>
- Baird, A.G., Lawrence, J.R., 2014. Guidelines: is bigger better? A review of SIGN guidelines. *BMJ Open* 4, e004278. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004278>
- Baliga, M.S., Jimmy, R., Thilakchand, K.R., Sunitha, V., Bhat, N.R., Saldanha, E., Rao, S., Rao, P., Arora, R., Palatty, P.L., 2013. *Ocimum Sanctum* L (Holy Basil or Tulsi) and Its Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Cancer. *Nutrition and Cancer* 65, 26–35. <https://doi.org/10.1080/01635581.2013.785010>
- Baruah, T.J., Sharan, R.N., Kma, L., 2018. Vicenin-2: a potential radiosensitizer of non-small cell carcinoma lung cancer cells. *Mol Biol Rep* 45, 1219–1225. <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4275-8>
- Beek, E.J. van, 2015. Lung cancer screening: Computed tomography or chest radiographs? *WJR* 7, 189. <https://doi.org/10.4329/wjr.v7.i8.189>
- Bhat, S.S., Kochikar Pai, R., Salman, A., Chandra, J., 2015. Use of an Extract of Indian Sacred Plant *Ocimum sanctum* as an Anticariogenic Agent: An in vitro Study. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 8, 99–101. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1292>
- Bradley, S.H., Abraham, S., Callister, M.E., Grice, A., Hamilton, W.T., Lopez, R.R., Shinkins, B., Neal, R.D., 2019. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. *Br J Gen Pract* 69, e827–e835. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X706853>
- Buddhadev, S., Buddhadev, S., 2014. A REVIEW ARTICLE ON OCIMUM SANCTUM LINN. *PunarnaV*. ISSN: 2348-1846
- Flegkas, A., Milosević Ifantis, T., Barda, C., Samara, P., Tsitsilonis, O., Skaltsa, H., 2019. Antiproliferative Activity of (-)-Rabdosiin Isolated from *Ocimum sanctum* L. *Medicines* 6, 37. <https://doi.org/10.3390/medicines6010037>
- George, D., Pv, S., Menon, M.V., n.d. Effect of harvesting time and height of harvest on the performance of tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.) under shade and open condition 6.
- Goebel, C., Louden, C.L., Mckenna, R., Onugha, O., Wachtel, A., Long, T., 2019. Diagnosis of Non-small cell carcinoma lung cancer for Early Stage Asymptomatic Patients. *Cancer Genomics Proteomics* 16, 229–244. <https://doi.org/10.21873/cgp.20128>
- Gurumurthy, M., Koh, P., Singh, R., Bhide, A., Satodia, P., Hocking, M., Anbarasu, A., Wood, L.E.P., 2009. Metastatic non-small-cell lung cancer and the use of gemcitabine during pregnancy. *J Perinatol* 29, 63–65. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.128>
- Haeriah, H., Rahmatullah, M., Indardaya, A., Utomo, E., Novianti, N., Sartini, S., 2017. The Production of Chitosan from Shrimp Shell Waste and Its Formulation in Patch DosageForm Combined with Aloe vera Extract as Antiinfection Agent. *IJAB* 1, 22. <https://doi.org/10.20956/ijab.v1i1.2277>
- Harsha, M., Mohan Kumar, K., Kagathur, S., Amberkar, V., 2020. Effect of *Ocimum sanctum* extract on leukemic cell lines: A preliminary in-vitro study. *J Oral Maxillofac Pathol* 24, 93. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_181_19
- Herbst, R.S., Morgensztern, D., Boshoff, C., 2018. The biology and management of non-small cell carcinoma lung cancer. *Nature* 553, 446–454. <https://doi.org/10.1038/nature25183>
- Hochegger, B., Alves, G.R.T., Irion, K.L., Fritscher, C.C., Fritscher, L.G., Concatto, N.H., Marchiori, E., 2015. PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings. *J. bras. pneumol.* 41, 264–274. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132015000004479>
- Hussain, A.I., Chatha, S.A.S., Kamal, G.M., Ali, M.A., Hanif, M.A., Lazhari, M.I., 2017. Chemical composition and biological activities of essential oil and extracts from *Ocimum sanctum*. *International Journal of Food Properties* 20, 1569–1581. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1214145>
- Jamshidi, N., Cohen, M.M., 2017. The Clinical Efficacy and Safety of Tulsi in Humans: A Systematic Review of the Literature. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2017, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2017/9217567>

- Jonas, D.E., Reuland, D.S., Reddy, S.M., Nagle, M., Clark, S.D., Weber, R.P., Enyioha, C., Malo, T.L., Brenner, A.T., Armstrong, C., Coker-Schwimmer, M., Middleton, J.C., Voisin, C., Harris, R.P., 2021. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 325, 971. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.0377>
- Joseph, B., Nair, V.M., 2013. OCIMUM SANCTUM LINN. (HOLY BASIL): PHARMACOLOGY BEHIND ITS ANTI- CANCEROUS EFFECT 20.
- Krisanti, E.A., Lazuardi, D., Kiresya, K.K., Mulia, K., 2020. Tablet Formulation Containing Chitosan-Alginate Microparticles: Characterization and Release Profile of Xanthenes. *IJTech* 11, 900. <https://doi.org/10.14716/ijtech.v11i5.4338>
- Kumar, Pulkit & Patel, Dhaniket., 2021. Ocimum Sanctum: An All-Round Treatment for Cancer?. *Alternative Therapies in Health and Medicine*.
- Kustiati, U., Dewi Ratih, T.S., Dwi Aris Agung, N., Kusindarta, D.L., Wihadmadyatami, H., 2021. In silico molecular docking and in vitro analysis of ethanolic extract Ocimum sanctum Linn.: Inhibitory and apoptotic effects against non-small cell carcinoma lung cancer. *Vet World* 3175–3187. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.3175-3187>
- Kustiati, U., Wihadmadyatami, H., Kusindarta, D.L., 2022. Dataset of Phytochemical and secondary metabolite profiling of holy basil leaf (Ocimum sanctum Linn) ethanolic extract using spectrophotometry, thin layer chromatography, Fourier transform infrared spectroscopy, and nuclear magnetic resonance. *Data in Brief* 40, 107774. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2021.107774>
- Kwak, T., Sohn, E.J., Kim, S., Won, G., Choi, J.-U., Jeong, K., Jeong, M., Kwon, O.S., Kim, S.-H., 2014. Inhibitory effect of ethanol extract of Ocimum sanctum on osteopontin mediated metastasis of NCI-H460 non-small cell carcinoma lung cancer cells. *BMC Complement Altern Med* 14, 419. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-419>
- Kwon, C.-Y., Lee, B., Kim, K.-I., Lee, B.-J., 2020. Herbal medicine on cancer-related fatigue of lung cancer survivors: Protocol for a systematic review. *Medicine* 99, e18968. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018968>
- Herring, W., 2019. *Learning radiology: recognizing the basics*. Elsevier Health Sciences.
- Luo, Y., Ren, Z., Du, B., Xing, S., Huang, S., Li, Y., Lei, Z., Li, D., Chen, H., Huang, Y., Wei, G., 2019. Structure Identification of ViceninII Extracted from *Dendrobium officinale* and the Reversal of TGF- β 1-Induced Epithelial–Mesenchymal Transition in Lung Adenocarcinoma Cells through TGF- β /Smad and PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathways. *Molecules* 24, 144. <https://doi.org/10.3390/molecules24010144>
- Luo, Y.-H., Luo, L., Wampfler, J.A., Wang, Y., Liu, D., Chen, Y.-M., Adjei, A.A., Midthun, D.E., Yang, P., 2019. 5-year overall survival in patients with lung cancer eligible or ineligible for screening according to US Preventive Services Task Force criteria: a prospective, observational cohort study. *The Lancet Oncology* 20, 1098–1108. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30329-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30329-8)
- Malhotra, J., Malvezzi, M., Negri, E., La Vecchia, C., Boffetta, P., 2016. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J* 48, 889–902. <https://doi.org/10.1183/13993003.00359-2016>
- Nakayama, S., Sasaki, M., Morinaga, S., Minematsu, N., 2018. Nonsmall Cell Lung Carcinoma with Giant Cell Features Expressing Programmed Death-Ligand 1: A Report of a Patient Successfully Treated with Pembrolizumab. *Case Reports in Oncological Medicine* 2018, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2018/5863015>
- Norr H & Wagner H. 1992. New constituents from *Ocimum sanctum*, *Planta Med*, 59, 574
- Nie, J., Zhao, C., Deng, L., Chen, J., Yu, B., Wu, X., Pang, P., Chen, X., 2016. Efficacy of traditional Chinese medicine in treating cancer. *Biomedical Reports* 4, 3–14. <https://doi.org/10.3892/br.2015.537>
- Niemira, M., Collin, F., Szalkowska, A., Bielska, A., Chwialkowska, K., Reszec, J., Niklinski, J., Kwasniewski, M., Kretowski, A., 2019. Molecular Signature of Subtypes of Non-Small-Cell Lung Cancer by Large-Scale Transcriptional Profiling: Identification of Key Modules and Genes by Weighted Gene Co-Expression Network Analysis (WGCNA). *Cancers* 12, 37. <https://doi.org/10.3390/cancers12010037>
- Ni'mah, Y. L., Pertiwi, A., Harmami, H., Ulfin, I., & Fadlan, A. (2020). Synthesis of capsule from crab water soluble chitosan and alginate. *PROCEEDINGS OF THE 3RD INTERNATIONAL SEMINAR ON METALLURGY AND MATERIALS (ISMM2019): Exploring New Innovation in Metallurgy and Materials*. doi:10.1063/5.0002652
- Panchal, P., Parvez, N., 2019. Phytochemical analysis of medicinal herb (ocimum sanctum). *Int J Nanomater Nanotechnol* 5, 008–011. <https://doi.org/10.17352/2455-3492.000029>
- Panunzio, A., Sartori, P., 2020. Lung Cancer and Radiological Imaging. *CRP* 13, 238–242. <https://doi.org/10.2174/1874471013666200523161849>

- Pathak, G., Singh, S., Kumari, P., Raza, W., Hussain, Y., Meena, A., 2020. Cirsimaritin, a lung squamous carcinoma cells (NCIH-520) proliferation inhibitor. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 1–12. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1763198>
- Purandare, N.C., Rangarajan, V., 2015. Imaging of lung cancer: Implications on staging and management. *Indian Journal of Radiology and Imaging* 25, 109–120. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.155831>
- Rana, L., Tewari, G., Pande, C., n.d. PHYTOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL OVERVIEW ON OCIMUM SANCTUM LINN.: EFFECT OF GROWTH STAGES 15.
- Singh, S., Kumari, P., Hussain, Y., Luqman, S., Meena, A., Kanaojia, D., 2020. Isothymusin, a Potential Inhibitor of Cancer Cell Proliferation: An In Silico and In Vitro Investigation. *CTMC* 20, 1898–1909. <https://doi.org/10.2174/1568026620666200710103636>
- US Preventive Services Task Force, Krist, A.H., Davidson, K.W., Mangione, C.M., Barry, M.J., Cabana, M., Caughey, A.B., Davis, E.M., Donahue, K.E., Doubeni, C.A., Kubik, M., Landefeld, C.S., Li, L., Ogedegbe, G., Owens, D.K., Pbert, L., Silverstein, M., Stevermer, J., Tseng, C.-W., Wong, J.B., 2021. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 325, 962. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1117>
- Venuprasad, M.P., Kandikattu, H.K., Razack, S., Amruta, N., Khanum, F., 2017. Chemical composition of Ocimum sanctum by LC-ESI-MS/MS analysis and its protective effects against smoke induced lung and neuronal tissue damage in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 91, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.04.011>
- Wang et al. - 2012 - Natural growth and disease progression of non-smal.pdf, n.d.
- Wang et al. - 2014 - Magnetic resonance imaging for lung cancer screen.pdf, n.d.
- Wihadmyatami, H., Karnati, S., Hening, P., Tjahjono, Y., Rizal, Maharjanti, F., Kusindarta, D.L., Triyono, T., Supriatno, 2019. Ethanolic extract Ocimum sanctum Linn. induces an apoptosis in human lung adenocarcinoma (A549) cells. *Heliyon* 5, e02772. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02772>
- Xiang, Y., Guo, Z., Zhu, P., Chen, J., & Huang, Y., 2019. Traditional Chinese medicine as a cancer treatment: Modern perspectives of ancient but advanced science. *Cancer Medicine*. doi:10.1002/cam4.2108
- Xing, P., Zhu, Y., Wang, L., Hui, Z., Liu, S., Ren, J., Zhang, Ye, Song, Y., Liu, C., Huang, Y., Liao, X., Xing, X., Wang, D., Yang, L., Du, L., Liu, Yu-Qin, Zhang, Yong-Zhen, Liu, Yun-Yong, Wei, D., Zhang, K., Shi, J., Qiao, Y., Chen, W., Li, J., Dai, M., the LuCCRES Group, 2019. What are the clinical symptoms and physical signs for non-small cell lung cancer before diagnosis is made? A nation-wide multicenter 10-year retrospective study in China. *Cancer Med* 8, 4055–4069. <https://doi.org/10.1002/cam4.2256>
- Yee Kuen, C., Masarudin, M.J., 2022. Chitosan Nanoparticle-Based System: A New Insight into the Promising Controlled Release System for Lung Cancer Treatment. *Molecules* 27, 473. <https://doi.org/10.3390/molecules27020473>
- Yu, K.-H., Wang, F., Berry, G.J., Ré, C., Altman, R.B., Snyder, M., Kohane, I.S., 2020. Classifying non-small cell carcinoma lung cancer types and transcriptomic subtypes using convolutional neural networks. *Journal of the American Medical Informatics Association* 27, 757–769. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocz230>
- Yuan, H., Ma, Q., Ye, L., Piao, G., 2016. The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products. *Molecules* 21, 559. <https://doi.org/10.3390/molecules21050559>
- Zari, A.T., Zari, T.A., Hakeem, K.R., 2021. Anticancer Properties of Eugenol: A Review. *Molecules* 26, 7407. <https://doi.org/10.3390/molecules26237407>