

## Kurkumin pada *Curcuma longa* sebagai Tatalaksana Alternatif Kanker

Nabil Abdurrahman

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

### ABSTRAK

Kunyit adalah tanaman rempah yang berasal dari rimpang *Curcuma longa*, yang merupakan anggota dari famili jahe (*Zingiberaceae*). Kunyit dapat ditemui dengan mudah di Indonesia, selain terkenal sebagai bumbu penyedap makanan, kunyit juga sering digunakan sebagai jamu dan obat-obatan. Kunyit dapat juga dipertimbangkan sebagai alternatif anti-kanker di Indonesia. Kunyit mengandung kurkumin dan minyak esensial sebagai komponen utama. Kurkumin dan dua turunan demetoksi, demethoxycurcumin dan bisdemethoxycurcumin yang telah terbukti menunjukkan aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, antikanker, antivirus, antibakteri, dan antijamur. Mekanisme dalam menghambat tumorigenesis oleh kurkumin bervariasi dan melibatkan kombinasi antiinflamasi, antioksidan, imunomodulator, proapoptotik, dan sifat anti-angiogenik melalui efek pleiotropik pada gen dan jalur pensinyalan sel pada berbagai tingkatan baik secara intrinsik maupun ekstrinsik. Efek genotoksitas/antigenotoksik kurkumin pada sel kanker yang terpapar cisplatin menunjukkan bahwa, kurkumin secara signifikan mengurangi frekuensi total mikronukleus yang diinduksi oleh cisplatin. Selain dapat bekerja secara mandiri, kurkumin juga mampu bekerja bersama dengan agen anti-kanker lainnya.

Kata kunci: Anti Kanker, Anti-Angiogenik, Kurkumin, Proapoptotik

## Curcumin in *Curcuma longa* as an Cancer Alternative Treatment

### ABSTRACT

Turmeric is derived from the rhizome of *Curcuma longa*, which is a member of the ginger family (*Zingiberaceae*). Turmeric can be found easily in Indonesia, besides being known as a food flavoring, turmeric is also often used as a herbal medicine and medicine. Turmeric can be considered as an anti-cancer alternative in Indonesia. Turmeric (*Curcuma longa*) contains curcuminoid and essential oils as the main components. Curcumin and two demethoxy derivatives, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin which have been shown to antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, antiviral, antibacterial and antifungal activity. The mechanisms involved in tumorigenesis inhibition by curcumin vary and involve a combination of anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory, proapoptotic, and anti-angiogenic properties through pleiotropic effects on genes and cell signaling pathways at various levels both intrinsically and extrinsically. The genotoxicity/antigenotoxic effect of curcumin in cancer cells exposed to cisplatin showed that curcumin significantly reduced the total frequency of micronucleus induced by cisplatin. Apart from being able to stand alone, curcumin is also able to work with other anti-cancer agents.

Keywords: Anti-Cancer, Anti-Angiogenic, Curcumin, Proapoptotic

Korespondensi : Nabil Abdurrahman. Alamat Jl. dr. Susilo gang kenanga 2 no 9 Teluk Betung Utara, Bandar Lampung. HP 081368733440. Email [abdurrahmannabil@gmail.com](mailto:abdurrahmannabil@gmail.com)

### Pendahuluan

Kanker dan proses inflamasi adalah bidang penelitian baru yang bergerak dari teoritis menjadi aplikasi klinis. Paradigma sel proinflamasi yang menginfiltrasi ke dalam lingkungan mikro stroma tumor di mana sitokin proinflamasi memainkan peran penting dalam mempromosikan proliferasi, invasi, migrasi, dan metastasis sel tumor sudah diketahui dalam model pra-klinis. Efek pencegahan kanker dari obat antiinflamasi, seperti aspirin dan salisilat lainnya, telah terbukti dengan baik. Berbagai efek samping yang dapat ditimbulkan dari obat antiinflamasi

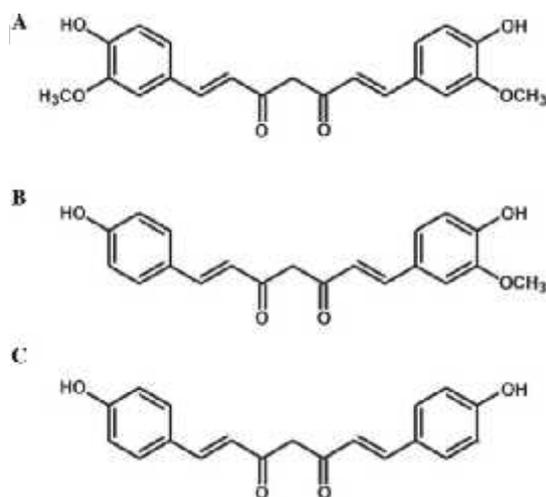
ini membatasi penggunaannya dalam proses pencegahan kanker. Kemungkinan penggunaan kunyit berhubungan dengan aktivitas anti kanker sangat menarik untuk diteliti.<sup>1</sup>

Indonesia merupakan negara yang kaya akan keanekaragaman hayati termasuk tanaman obat, salah satunya adalah kunyit. Kunyit mudah tumbuh hampir di seluruh wilayah dataran tinggi maupun rendah. Kunyit juga tumbuh liar di alam maupun ditanam di pekarangan sehingga mudah didapatkan. Penggunaan kunyit (*Curcuma longa*) di Indonesia selain sebagai rempah penyedap masakan juga memiliki khasiat sebagai jamu

dan obat tradisional untuk berbagai jenis penyakit.<sup>2</sup>

*Curcuma longa* Linn. (*C. longa*), keluarga Zingiberaceae, adalah tanaman asli Asia, terutama India, Indonesia dan Cina. Rimpang *C. longa*, juga disebut kunyit, telah lama digunakan sebagai rempah atau makanan tambahan dan dalam sistem pengobatan tradisional di Asia. Studi tentang fitokimia kunyit telah mengungkapkan mengandung kurkuminoid dan minyak atsiri sebagai komponen utama. Kurkumin dan dua turunan *demethoxy*, *demethoxycurcumin* dan *bisdemethoxycurcumin*, adalah kurkuminoids utama dalam kunyit, yang memiliki aktivitas anti kanker, antiinflamasi, neuroprotektif, anti-Alzheimer dan anti oksidan.<sup>2</sup>

Senyawa kunyit mengandung karbohidrat (69,4%), protein (6,3%), lemak (5,1%), mineral (3,5%), dan kelembaban (13,1%). Esensi dari akar kunyit, dihaluskan dengan pengeringan, juga mengandung kurkuminoids yang terdiri dari komponen kurkumin. Kurkuminoids terdiri dari kurkumin (77%), *demethoxycurcumin* (DMC; 17%), dan *bisdemethoxycurcumin* (BDMC; 3%). Disebutkan bahwa meskipun penelitian berfokus pada kurkumin, komponen kurkuminoid lain juga memiliki aktivitas biologis.<sup>3</sup>



**Gambar 1.** Ekstrak primer tanaman *Curcuma longa*.

- (A) Kurkumin (diferulolymethane),
- (B) demethoxycurcumin dan
- (C) bisdemethoxycurcumin<sup>3</sup>

Zat aktif yang terkandung dalam atsiri, termasuk tumerone, atlantone, dan zingiberone. Konstituen lain termasuk gula, protein, dan resin. Zat aktif yang paling banyak diteliti adalah kurkumin, yang terdiri dari 0,3-5,4 persen dari jumlah kunyit mentah. Studi farmakokinetik pada hewan, menunjukkan bahwa 40-85 persen dosis oral kurkumin yang melewati saluran pencernaan tidak berubah jumlahnya, dimana sebagian besar flavonoid yang diserap dimetabolisme di mukosa usus dan hati. Karena tingkat penyerapannya yang rendah, kurkumin sering diformulasikan dengan bromelain untuk meningkatkan penyerapan dan meningkatkan efek antiinflamasi.<sup>4</sup>

Kurkumin adalah penangkal radikal bebas dan berperan sebagai donor hidrogen, dan menunjukkan aktivitas pro dan antioksidan. Kurkumin juga mengikat logam, terutama besi dan *copper*, dan dapat berfungsi sebagai kelasi besi. Penelitian pada hewan yang melibatkan tikus dan mencit, serta penelitian *in vitro* yang menggunakan garis sel manusia, telah menunjukkan kemampuan kurkumin untuk menghambat karsinogenesis pada tiga tahap, yaitu promosi tumor, angiogenesis, dan pertumbuhan tumor. Dalam dua penelitian kanker usus besar dan prostat, kurkumin menghambat proliferasi sel dan pertumbuhan tumor. Kunyit dan kurkumin juga mampu menekan aktivitas beberapa mutagen dan karsinogen yang umum dalam berbagai jenis sel dalam studi *in vitro* dan *in vivo*. Efek antikarsinogenik dari kunyit dan kurkumin disebabkan oleh efek antioksidan langsung dan radikal bebas, serta kemampuan kurkumin untuk secara tidak langsung meningkatkan kadar *glutathione*, sehingga membantu detoksifikasi hati dari mutagen dan karsinogen, dan menghambat pembentukan nitrosamin. Kurkumin telah terbukti berinteraksi dengan berbagai target termasuk faktor transkripsi, faktor pertumbuhan, DNA, RNA, dan beberapa protein yang terlibat dalam jalur transduksi sinyal.<sup>5,6</sup>

Zat aktif yang terdapat pada *Curcuma longa* berguna sebagai antioksidan yang dapat menekan perkembangan sel tumor dapat dijadikan sebagai alternatif terapi anti-kanker. Selain itu, jumlah yang melimpah di alam Indonesia juga membuat kunyit atau *Curcuma*

longa dapat dipertimbangkan sebagai bahan baku obat-obatan.

### Isi

Mekanisme yang terlibat dalam penghambatan tumorigenesis oleh kurkumin beragam dan melibatkan kombinasi anti-inflamasi, antioksidan, imunomodulator, proapoptosis, dan sifat anti-angiogenik melalui efek pleiotropik pada gen dan jalur pensinyalan sel pada berbagai tingkatan. Penghambatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) hingga penghambatan pada tingkat enzim homeostasis redoks, seperti *glutathione peroksidase* dan *superoksida dismutase*, terjadi secara kompleks, dengan efek ganda yang tergantung pada waktu dan konsentrasi. Efek ganda ini dapat dikaitkan dengan perubahan stres oksidatif dan tingkat ekspresi gen antioksidan yang mengarah ke penghambatan atau promosi kematian sel.<sup>1</sup>

Kunyit dan kurkuminoid mempengaruhi angiogenesis tumor melalui berbagai proses yang saling tergantung yaitu mekanisme pada tingkat faktor transkripsi NF- $\kappa$ B, AP-1 (terkait dengan proses inflamasi) dan respons awal protein pertumbuhan 1, yang melemahkan ekspresi IL-8 pada garis sel kanker pankreas dan kepala dan leher serta mencegah induksi sintesis VEGF, kedua yaitu penghambatan angiogenesis yang dimediasi oleh NO dan iNOS, ketiga yaitu penghambatan COX-2 dan 5-LOX, keempat yaitu tindakan pada tingkat faktor angiogenik seperti VEGF,

faktor utama untuk migrasi, kelangsungan hidup sel dan proliferasi selama angiogenesis, dan faktor pertumbuhan fibroblas dasar serta tindakan pada tingkat stabilitas dan koherensi matriks ekstra selular, termasuk penurunan regulasi metalloproteinase (MMP) yaitu MMP-2 dan MMP-9, dan peningkatan regulasi inhibitor jaringan metalloproteinase-1. Kunyit juga mengganggu pelepasan faktor angiogenik yang disimpan dalam matriks ekstra selular.<sup>1,6</sup>

Eksresi berlebih siklooksigenase-2 selektif (COX-2) terlihat dalam proses karsinogenesis pada banyak jenis tumor. Berbeda dengan penghambat COX-2, seperti celecoxib yang menghambat aktivitas katalitik isoenzim, kurkumin menghambat transkripsi protein COX-2, mengurangi kadarnya dalam sel. Penghambatan gen COX-2 mungkin merupakan aktivitas antiinflamasi utama kurkumin. Sebuah studi *in vitro* sel-sel kanker serviks manusia menunjukkan penurunan regulasi COX-2, diinduksi *nitric oxide synthase* (iNOS) dan *cyclin D*. Kombinasi aktivitas anti-inflamasi dan antioksidan ini menyebabkan penghambatan faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah yang dimediasi angiogenesis dalam mikrovaskuler usus manusia yaitu sel endotel.<sup>1</sup>

Mekanisme aksi kurkumin dapat terjadi baik secara intrinsik (pada mitokondria) maupun ekstrinsik (dimediasi melalui reseptor kematian transmembran permukaan sel). Jalur intrinsik umumnya dimulai dengan aktivasi penekan tumor p53 (p53), yang merupakan pengatur siklus sel, serta melalui anggota



Gambar 2. Jalur sinyal multipel yang di modulasi oleh Kurkumin<sup>6</sup>

keluarga limfoma sel-B (Bcl-2). Regulasi berlebih dari p53 mengaktifkan Bcl-2 menginaktivasi antagonis homolog (Bak) dan Bcl-2 terkait protein x (Bax), yang merupakan anggota pro-apoptosis dari keluarga Bcl-2. Bak dan Bax mempromosikan apoptosis dengan membentuk pori-pori di membran mitokondria yang melepaskan sitokrom-c ke dalam sitoplasma, sehingga mengaktifkan kaspase. Faktor nuklir (turunan-eritroid 2) seperti 2 (Nrf2) adalah faktor transkripsi yang terlibat dalam jalur pertahanan primer terhadap efek stres oksidatif.<sup>1,3</sup> Faktor transkripsi jalur Nrf2 merupakan regulator variasi genetik yang berkaitan pada elektrofil detoksifikasi dan ROS serta memperbaiki dan menghapus produk rusak akibat sel kanker. Kurkumin berpotensi sebagai kemopreventif dan antiproliferatif dengan mengaktifkan jalur Nrf2, restorasi p53, dan modulasi molekul inflamasi.<sup>7</sup>

Faktor transkripsi lain yang umum dipelajari sebagai target untuk pengobatan kanker adalah faktor nuklir kappa-rantai-penambah sel B teraktivasi (NF- $\kappa$ B). Faktor transkripsi ini terlibat dalam respons sel terhadap radikal bebas, sitokin, radiasi ultraviolet, dan antigen virus atau bakteri. Karena NF- $\kappa$ B hadir dalam sitoplasma dalam bentuk tidak aktif sampai distimulasi, hal ini dianggap sebagai faktor transkripsi responden pertama karena tidak memerlukan sintesis untuk aktivasi. Setelah stimulasi, NF- $\kappa$ B ditranslokasi ke nukleus yang memicu ekspresi gen tertentu yang menekan apoptosis dan mendorong proliferasi dan metastasis.<sup>5,6</sup>

Faktor nuklir (NF)- $\kappa$ B, adalah faktor transkripsi di mana mengatur banyak gen yang terlibat dalam regulasi pertumbuhan, peradangan, karsinogenesis, dan apoptosis. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* telah mendokumentasikan bahwa aktivasi dari NF- $\kappa$ B menghasilkan penghambatan apoptosis yang diinduksi kemoterapi pada sejumlah sel kanker. Transduser sinyal dan aktivator transkripsi 3 (STAT3) adalah salah satu transkripsi STAT yang diekspresikan dan diaktifkan oleh fosforilasi tirosin melalui reseptor hulu, seperti *epidermal growth factor* (EGF), *platelet derived growth factor* (PDGF) dan sitokin, seperti interleukin-6 (IL-6). Studi terbaru menunjukkan bahwa STAT3 dapat

memberikan resistensi kanker terhadap agen kemoterapi.<sup>8</sup>

Kurkumin mampu menghambat proliferasi dan menginduksi apoptosis melalui jalur ekstrinsik yang dimediasi melalui aktivasi reseptor faktor nekrosis tumor (TNF). Jalur TNF memicu aktivasi caspase-8 dan caspase-3, yang pro-apoptosis, tetapi juga menginduksi NF- $\kappa$ B, yang mengatur ekspresi gen COX-2. Kurkumin juga menekan aktivasi NF- $\kappa$ B. Menggunakan studi molekuler, kurkumin telah terbukti mengikat TNF- $\alpha$  melalui berbagai interaksi van der Waals dan ikatan hidrogen, yang dapat menghambat pengikatan TNF- $\alpha$  ke reseptornya, sehingga mencegah aktivasi NF- $\kappa$ B.<sup>8</sup>

STAT3 adalah salah satu mediator utama karsinogenesis. Signifikansi onkogenik dari molekul STAT3 yang teraktivasi terjadi karena efeknya pada berbagai parameter, seperti apoptosis, proliferasi sel, angiogenesis, dan penghindaran sistem kekebalan tubuh. STAT3 aktif terus-menerus telah terlibat dalam induksi resistensi terhadap apoptosis, mungkin melalui ekspresi Bcl-xL dan cyclin D1. Perannya dalam tumorigenesis dimediasi melalui ekspresi gen yang menekan apoptosis, memediasi proliferasi, invasi, dan angiogenesis.<sup>8,9</sup>

Efek anti-tumor dari kurkumin sebagian disebabkan oleh penekanan proliferasi sel, pengurangan beban tumor dan induksi apoptosis pada berbagai model kanker, baik *in vitro* dan *in vivo*. Kurkumin menghambat beberapa level dalam jaringan transkripsi untuk membatasi proliferasi sel. Dengan cara menginduksi apoptosis p53 pada berbagai kanker usus besar, payudara, kandung kemih, neuron, paru-paru, ovarium, sementara penangkapan fase G2/M pada p53 oleh kurkumin telah diamati dalam sel kanker kolorektal. Lebih jauh lagi, kurkumin menghambat aktivasi EGFR, aktivitas Src, dan menghambat aktivitas beberapa reseptor nuklir. Kurkumin menunjukkan efek penghambatan pada Cox-2 dan cyclin D1, yang dimediasi melalui NF- $\kappa$ B, dan membatasi pertumbuhan sel tumor.<sup>9</sup>

Kurkumin menginduksi kematian sel kanker di banyak garis sel hewan dan manusia, termasuk leukemia, melanoma, dan karsinoma payudara, paru-paru, usus besar,

ginjal, ovarium, dan hati. Data tertentu telah menunjukkan bahwa kurkumin menunjukkan aksi bifasik, yang bekerja pada *proteasome*, dengan aktivasi pada dosis yang lebih rendah dan dengan penghambatan pada dosis yang lebih tinggi. Karena penghambatan *proteasome* menyebabkan apoptosis, dan stimulasinya menyebabkan kelangsungan hidup sel, ada kemungkinan bahwa kurkumin menghasilkan apoptosis atau kelangsungan hidup tergantung pada dosis yang digunakan. Selain itu, kunyit pada dosis yang berbeda juga dapat mempengaruhi jenis kematian sel. Dosis rendah menyebabkan stres oksidatif dan apoptosis, sementara dosis yang lebih tinggi menyebabkan berkurangnya produksi spesies oksigen reaktif, pengurangan ATP dan kematian sel nekrotik. Kurkumin juga dapat menyebabkan kematian sel di berbagai sel yang resisten terhadap apoptosis.<sup>10,11</sup>

## RINGKASAN

Mekanisme apoptosis yang diinduksi kurkumin telah diuji dari berbagai aspek. Satu temuan menarik dalam publikasi terbaru adalah aktivasi enzim caspase sebagai pemicu apoptosis. Dalam studi ini, efek anti-proliferasi dan induksi apoptosis dari kurkuminoid diselidiki di sel Detroit 562 (karsinoma faring manusia) dan sel HONE-1 (karsinoma nasofaring manusia). Melalui pendekatan ini, apoptosis diinduksi oleh kurkuminoid dalam sel kanker faring dan nasofaring melalui jalur caspase-3-dependent. Namun, ketergantungan yang berbeda diamati, dimana penghambatan proliferasi dan apoptosis tergantung pada dosis pengobatan kurkuminoid dalam sel kanker.<sup>10-12</sup> Hasil penelitian Kurniawan *et al* (2016) menunjukkan bahwa ekstrak kunyit dengan konsentrasi 184,5 g/ml mampu mematikan 50% sel HeLa. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Anggraini (2007) yang menguji ekstrak rimpang *Curcuma longa* terhadap sel kanker payudara T47D, didapatkan harga IC50 = 100 g/ml. Senyawa kurkumin secara *in vitro* mampu memberikan efek sitotoksik pada kanker prostat dengan menghambat reseptor androgen.<sup>13-15</sup>

Kurkumin juga dapat berperan sebagai pelindung terhadap efek samping kemoterapi merupakan temuan di bidang penelitian baru. Neurotoksisitas yang diinduksi oleh ROS dapat muncul sebagai efek samping dari perawatan kemoterapi dengan senyawa platinum, seperti

cisplatin. Efek genotoksisitas/anti-genotoksik dari kurkumin dalam sel PC12 yang terpapar cisplatin menunjukkan bahwa kurkumin secara signifikan mengurangi frekuensi total mikronukleus yang diinduksi oleh cis-platin. Menentukan efek sitotoksik dan genotoksik/anti-genotoksik dari kurkumin dalam model neuron penting untuk menilai kemungkinan bahaya ketika dikombinasikan dengan agen kimia lain, termasuk obat kemoterapi yang digunakan dalam terapi kanker.<sup>12</sup>

## SIMPULAN

*Curcuma longa* mengandung kurkuminoid dan minyak atsiri sebagai komponen utama. Kurkumin dan dua turunan demetoksi yaitu, *demethoxycurcumin* dan *bisdemethoxycurcumin* mengandung anti kanker. Kurkuminoid mempengaruhi angiogenesis tumor melalui berbagai proses yang saling tergantung, serta dapat dikombinasikan dengan agen kemoterapi lain seperti cisplatin.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bar-Sela G, Epelbaum R, Schaffer M. Curcumin as an anti-cancer agent: review of the gap between basic and clinical applications. *Current Medicinal Chemistry*. 2010; 17: 190–197.
2. Chao IC, Wang CM, Li SP, Lin LG, Ye WC, Zhang QW. Simultaneous quantification of three curcuminoids and three volatile components of *curcuma longa* using pressurized liquid extraction. *Molecules*. 2018; 23(1568): 1–9.
3. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and Its effects on health. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition* [internet]. 2017 [disitasi 14 Juni 2019]; 57(13): 2889–95.
4. Mohiuddin E, Asif M. *Curcuma longa* and curcumin. *Rom. J. Biol. – Plant Biol*. 2010 [disitasi 14 Juni 2019]; 55(2): 65–70. Tersedia dari: <https://rsc.org/advances>
5. Salem M, Gillies ER. RSC advances approaches to cancer cell delivery. *RSC Adv*. 2014; 4(0): 10815–29.
6. Kunnumakkara, Bordoloi D, Harsha C, Banik K, Gupta S, Aggarwal B. Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways. *Clinical Science*.

- 2017; 131(4): 1781–99.
7. Das L, Vinayak M. Long term effect of curcumin in restoration of tumour suppressor P53 and phase-II antioxidant enzymes via activation of nrf2 signalling and modulation of inflammation in prevention of cancer. *PLoS ONE*. 2015; 10:1-22.
  8. Vallianou N, Evangelopoulos A, Schizas N, Kazakis C. Potential anticancer properties and mechanisms of action of curcumin. *Anticancer Research*. 2015; 652: 645–651.
  9. Prasad S, Gupta, Tyagi AK, Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnology Advances*. 2014; 32(6): 1053–64.
  10. Perrone D, Ardito F, Giannatempo G, Dioguardi M, Troiano G, Russo LLO, Muzio LLO. Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015; 10(0): 1615–23.
  11. Lawrence H. Curcumin (diferuloylmethane) delivery methods: A Review. *Biofactors*. 2013. 13 (1).
  12. Tyagi AK, Prasad S, Yuan, W, Li S, Aggarwal B. Identification of a novel compound ( $\beta$ -sesquiphellandrene) from turmeric (*Curcuma longa*) with anticancer potential : comparison with curcumin. *Invest New Drugs*. 2015; November: 1–12.
  13. Kurniawan C, Siagian JW, Hutomo S. Sitotoksitas ekstrak etanolik curcuma longa pada sel hela, Studi In Vitro. *Berkala Ilmiah Kedokteran Duta Wacana*. 2016; 1(3):65–172.
  14. Anggraini PN. Aktivitas campuran ekstrak etanol herba sambiloto dan rimpang kunyit terhadap sel kanker payudara manusia T47D in vitro dengan Metode MTT [Skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2007.
  15. Arwansyah, Ambarsari L, & Sumaryada T I. Simulasi docking senyawa kurkumin dan analognya sebagai inhibitor reseptor androgen pada kanker pProstat . *Current Biochemistry*. 2014; 1(1): 11–19.