

## Potensi Curcumin sebagai Modalitas Terapi Suportif Pada Pasien Kanker Payudara

Amira Puri Zahra<sup>1</sup>, Ahmad Farishal<sup>2</sup>, Bintang Abadi Siregar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Asisten Bedah Onkologi, Rumah Sakit Umum Abdoel Moelok Provinsi Lampung

<sup>3</sup>Bagian Bedah Onkologi, Rumah Sakit Umum Abdoel Moelok Provinsi Lampung

### Abstrak

Kanker payudara merupakan keganasan pada sel-sel payudara di bagian duktus maupun lobus akibat mutasi level gen. Mutasi gen terutama BRCA1 dan BRCA2 merupakan gen dominan pada kanker payudara yang mengaktifkan karsinogenesis yang menyebabkan defek imunitas. Imunitas yang turun harus diperbaiki dan ditunjang salah satunya menggunakan perbaikan nutrisi khusus yang memiliki terapi suportif pada kanker payudara. Curcumin memiliki potensi sebagai nutrisi yang meningkatkan imunitas dan memiliki efek apoptosis, menekan metastase, meregulasi microRNA hingga menghentikan proses angiogenesis yang dipromosikan oleh VEGF pada sel kanker. Curcumin merupakan bahan alami yang didapatkan dari *Curcuma longa* alias kunyit yang telah digunakan secara luas sebagai rempah di wilayah Asia. Potensi antikanker dan antioxidant yang ada curcumin harus diberikan dengan dosis minimal 3,6 gram dan diserap oleh usus hanya 1% akan tetapi mudah terdeposit di otak, hati dan paru-paru. Penggunaan nano dan rute injeksi diharapkan meningkatkan bioavailabilitas curcumin.

**Kata kunci:** antikanker, curcumin, kanker payudara

## Curcumin's Potential as a Modality Supportive Therapy in Breast Cancer Patients

### Abstract

Breast cancer is a malignancy in breast cells in the ducts or lobes due to mutations in gene level. Gene mutations, especially BRCA1 and BRCA2, are the dominant genes in breast cancer that activate carcinogenesis that causes immune defects. Decreased immunity must be improved and supported one of them using special nutrition improvements that have supportive therapy in breast cancer. Curcumin has potential as a nutrient that increases immunity and has an apoptosis effect, suppresses metastases, regulates microRNA and stops the angiogenesis process promoted by VEGF in cancer cells. Curcumin is a natural ingredient obtained from *Curcuma longa* alias turmeric which has been used widely as a spice in the Asian region. The potential anticancer and antioxidant available in curcumin should be given at a minimum dose of 3.6gram and absorbed by the intestine only 1% but it is easily deposited in the brain, liver and lungs. The use of nano and injection routes are expected to increase the bioavailability of curcumin.

**Keywords:** anticancer, breast cancer, curcumin

Korespondensi: Amira Puri Zahra, Alamat : Perumahan Bukit Alam Permai Blok D-11A, Pramuka, Bandar Lampung, HP : 082282635684 , Email : amirapuriz@yahoo.com

### Pendahuluan

Perubahan gaya hidup dan pola makan telah merubah paradigma penyakit di masyarakat. Perubahan paradigma tersebut terlihat jelas di Indonesia dengan kondisi iklim tropis yang memiliki beban ganda yaitu penyakit infeksi dan penyakit non-infeksi seperti degeneratif dan kanker.<sup>(1)</sup>

Kanker adalah tantangan utama di seluruh dunia, berkontribusi terhadap hampir 9,6 juta kematian pada tahun 2018. Kanker hati, perut, kolorektal, prostat, dan paru-paru adalah jenis kanker yang paling umum di antara pria; sementara kanker tiroid, serviks, paru-paru, kolorektal, dan payudara adalah yang paling umum di antara wanita. Meskipun

perbaikan luar biasa dalam modalitas pengobatan telah dibuat dalam beberapa dekade terakhir, jutaan kematian terkait kanker terus meningkat sebagai masalah kesehatan masyarakat.<sup>(1,2)</sup>

Data epidemiologi menyebutkan sekitar 1 dari 8 wanita Amerika Serikat (sekitar 12%) beresiko terkena kanker payudara invasif selama masa hidupnya. Data kanker menyebutkan pada tahun 2020, diperkirakan 276.480 kasus baru kanker payudara invasif yang didiagnosis dan 48.530 kasus baru kanker payudara tipe non-invasif (in situ). Jumlah total penderita kanker payudara hingga Januari 2020, terdapat 3,5 juta wanita dengan riwayat kanker payudara. Sedangkan kanker payudara

pada pria mencapai 2.620 kasus baru kanker payudara invasif yang didiagnosis tahun 2020. Angka mortalitas kanker payudara mencapai 42.170 wanita di Amerika Serikat.<sup>(3)</sup>

Pada wanita di bawah 45 tahun, kanker payudara lebih sering terjadi pada wanita Afrika-Amerika daripada wanita kulit putih. Secara keseluruhan, wanita Afrika-Amerika lebih mungkin meninggal karena kanker payudara. Untuk wanita Asia, Hispanik, dan Asli-Amerika, risiko berkembang dan mati akibat kanker payudara lebih rendah. Perempuan Yahudi Ashkenazi memiliki risiko kanker payudara yang lebih tinggi karena tingkat mutasi BRCA yang lebih tinggi.<sup>(3,4)</sup>

Penelitian lain menganalisis data registrasi kanker payudara yang diselenggarakan oleh WHO didapatkan bahwa insiden tertinggi berada di wilayah Cina, Jepang, Filipina, Singapura, Korea Selatan, Taiwan dan Thailand dimana di negara-negara tersebut meningkat dengan cepat. Insidensi terlihat pada semua usia dimana diagnosis di banyak negara Asia berkisar antara 45-50 tahun sedangkan di sebagian besar negara barat adalah 55-60 tahun.<sup>(3,5,6)</sup>

Sedangkan data epidemiologi kanker payudara di Indonesia berdasarkan survey globalcon tahun 2018 mencapai 16,7% dari total penderita kanker 348.809 ribu dan merupakan jenis kanker tertinggi dan utama di Indonesia. Kanker payudara di Indonesia didominasi oleh wanita dengan jumlah penderita mencapai 58.256 ribu dan angka mortalitas mencapai 11%.<sup>(2,6)</sup>

Deteksi dini menjadi hal utama dalam penanggulangan kanker payudara dan tatalaksana lebih awal memberikan hasil maksimal serta memberikan diagnosis lebih baik dan memberikan pilihan terapi yang beragam. Terapi utama menjadi *gold standart* dalam terapi kanker payudara meliputi kemoterapi dan operasi, kedua terapi tersebut harus saling melengkapi sedangkan beberapa penelitian menyatakan bahwa terapi suportif pada kanker payudara sudah banyak dilakukan salah satunya adalah penggunaan bahan alam untuk menunjang daya imunitas pasien kanker payudara yaitu curcumin yang berasal dari tanaman *Curcuma longa*.<sup>(3)</sup>

Curcumin yang memiliki gugus kimia (1,7-bis (4-hidroxy-3-methoxyphenyl) -1,6-heptadiene-3,5-dione) disebut juga sebagai diferuloylmethane merupakan senyawa

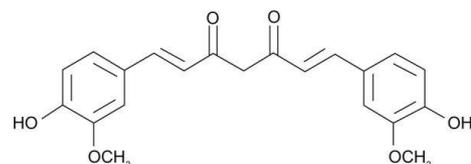
polifenol yang banyak ditemukan terkandung dalam *Curcuma longa* atau lebih dikenal dengan kunyit. Kunyit digunakan oleh banyak orang di wilayah Asia sebagai bumbu masak dan terapi herbal. Beberapa penelitian memberikan hasil yang mendukung bahwa curcumin dapat melindungi biomembran terhadap kerusakan peroksidatif. Secara umum, peroksidasi lipid adalah reaksi berantai yang dimediasi radikal bebas yang meningkatkan kerusakan membran sel dan hingga pada akhirnya dapat merubah kondisi sel pada level DNA.<sup>(7-9)</sup>

## Isi

Kanker payudara berdasarkan Penelitian menyatakan bahwa mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 adalah yang paling umum. Mutasi tersebut menyebabkan peningkatan angiogenesis pada sel kanker tersebut dan memberikan aktivasi protoonkogen untuk terjadi hiperplasia dan hipertropi sel. Aktivitas curcumin akan menekan proses angiogenesis dan menekan proses hiperplasia sel kanker payudara melalui jalur Interleukin-10 dan microRNA.<sup>(3,6)</sup>

Data penelitian epidemiologi menyatakan wanita dengan mutasi BRCA1 memiliki hingga 72% resiko seumur hidup terkena kanker payudara. Sedangkan wanita dengan mutasi BRCA2, memiliki risikonya adalah 69%. Kanker payudara yang positif untuk mutasi BRCA1 atau BRCA2 cenderung berkembang lebih sering pada wanita yang lebih muda. Peningkatan risiko kanker ovarium juga terkait dengan mutasi genetik. Pada pria, mutasi BRCA2 dikaitkan dengan risiko kanker payudara seumur hidup sekitar 6,8%.<sup>(10,11)</sup> Penelitian lainnya menunjukkan sekitar 85% kanker payudara pada wanita yang tidak memiliki riwayat keluarga kanker payudara kondisi ini dapat terjadi karena mutasi genetik sebagai akibat dari proses degeneratif.<sup>(6,10)</sup>

## Potensi dan Metabolisme Curcumin



**Gambar 1. Struktur Kimia *Curcumin longa***



**Gambar 2. Curcumin longa dan Bubuk Curcumin**

Kandungan Curcumin merupakan pigmen kuning dari *Curcuma longa* yang dikenal luas dengan nama kunyit digunakan sebagai zat pewarna makanan dan rempah-rempah.<sup>(7)</sup> Curcumin adalah polifenol molekul rendah, pertama kali diisolasi dari kunyit pada tahun 1815, dan strukturnya digambarkan pada tahun 1910 sebagai diferuloylmethane. Kunyit memiliki kandungan 2%-8% kandungan utamanya curcuminoids, yang sebagian besar mengandung curcumin, <20% demethoxycurcumin, dan sekitar 2% bis-demethox curcumin. Curcumin bersifat hidrofobik dan biasanya larut dalam minyak, etanol, aseton, dan dimetil sulfoksida. Kunyit memiliki efek . Efek kesehatan yang bermanfaat dari kurkumin dianggap karena sifatnya antikarsinogenik.<sup>(8,9,12)</sup>

Penelitian studi klinis pertama dilakukan oleh Wahlstrom dan Blennow pada tahun 1978, di mana curcumin diberikan kepada tikus Sprague-Dawley dengan dosis 1g/kg. Penelitian lainnya memberikan hasil bahwa kadar curcumin yang rendah diamati dalam plasma darah tikus. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa ketika curcumin diberikan secara oral dengan dosis 2g/kg pada tikus, konsentrasi serum maksimum adalah  $1,35 \pm 0,23 \mu\text{g} / \text{mL}$  meskipun pada manusia tidak terdeteksi.<sup>(9,13,14)</sup>

Penelitian lain menemukan bahwa dengan bioavailabilitas oral curcumin rendah hanya 1%. Sehingga dosis curcumin yang sangat tinggi (3,6gr sampai dengan 12gr) diperlukan untuk memberikan efek dan potensi manfaat serta tidak didapatkan efek toksik dalam dosis curcumin tinggi. Dosis minimal 3,6gr maka curcumin akan terdeteksi sebagai curcumin glucuronide dan curcumin sulphate. Dalam sampel urin pasien yang mengkonsumsi dosis minimal curcumin didapatkan metabolitnya dalam bentuk curcumin,

glucuronide dan sulfat. akhirnya sebagai bentuk sulfat.<sup>(9,15)</sup>

Sifat farmakokinetik dan farmakodinamik kurkumin, beberapa peneliti menunjukkan sulitnya kurkumin dalam proses penyerapan usus. Selain itu, penelitian ini menunjukkan bahwa curcumin mengalami biotransformasi selama penyerapan dari usus menjadi tetrahydrocurcumin glucuronide dan hexahydrocurcumin. Penelitian dengan hewan dan model in vitro telah dilakukan didapatkan mekanisme dari curcumin-glukuronide aktivitasnya melawan beberapa patologi.<sup>(8,9)</sup>

Penelitian Ryu et al. menunjukkan bahwa curcumin diberikan secara intravena tampak curcumin terdeposit di hati, limpa, paru-paru dan di otak sehingga disimpulkanlah bahwa curcumin memiliki afinitas spesifik untuk beberapa jaringan tubuh. Akhirnya, ekskresi metabolit kurkumin tergantung pada rute pemberian yang digunakan. Untuk pemberian oral, 75% metabolit kurkumin ditemukan hanya dalam tinja tetapi tidak dalam urin. Namun, ketika curcumin diberikan secara intraperitoneal, 73% dari metabolit ini ditemukan dalam tinja dan sekitar 11% dalam urin. Sehubungan dengan bentuk administrasi, enkapsulasi dalam liposom, nanopartikel polimer, enkapsulasi siklodekstrin, kompleks lipid atau dengan sintesis kompleks polimer-kurkumin telah dilakukan akan tetapi belum dilakukan uji secara luas.<sup>(14,16)</sup>

### **Efek Terapeutik Curcumin Terhadap Sel Kanker**

Senyawa curcumin menunjukkan hasil inhibisi pada COX-1, COX-2, ekspresi Bax, dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) serta aktivitas telomerase. Selain dalam hal gen dan grow hormon curcumin juga meregulasi beberapa aktivitas antikanker.<sup>(17)</sup>

Curcumin menginduksi apoptosis kanker payudara dengan mengatur ekspresi gen terkait apoptosis. Curcumin dalam sel kanker payudara manusia memiliki aktivitas Dalam sel meliputi MCF-7, gen HIAP1, CRAF1, GADD45, HPRT, MCL-1, BCL2L2, NIP1, TRAP3, GSTP1, PIG11, DAXX, PIG3, RBP2, dan JNK1 diregulasi, sedangkan gen TRAIL, AP13, TNFR, SARP3, TRAIL-R2, TNFRSF5, TNFb, dan hTRIP diturunkan regulasi. Curcumin juga dilaporkan mengatur protein terkait apoptosis. Studi terbaru melaporkan bahwa curcumin meningkatkan ligan apoptosis (TRAIL) yang

diinduksi apoptosis terkait TNF bahkan dalam sel kanker payudara yang resistan terhadap TRAIL. Aktivitas telomerase dihambat oleh curcumin melalui pengaturan ekspresi hTERT (telomerase reverse transcriptase) sehingga sel-sel kanker akan mengalami apoptosis terprogram.<sup>(17,18)</sup>

Curcumin dapat mempengaruhi sel-sel kanker payudara manusia melalui induksi siklus sel pada fase G2M dan fase S akhir pada sel MCF-7. Curcumin menyebabkan peningkatan fraksi fase G2M yang jelas. Curcumin menginduksi penghentian fase sel kanker dengan mengatur jalur pensinyalan terkait spindel. Efek mendalam pada spindel mitosis diberikan oleh curcumin secara langsung, dan spindle monopolar.<sup>(9,19)</sup>

Curcumin menekan onkogenesis kanker payudara dengan memodulasi microRNA (miR), DNA, histone, dan mikrondria. Gen ekspresi miR-15a, miR-16, dan miR-34a diregulasi dalam model sel yang diberikan kurkumin, dan bahwa Bcl-2 dan Bmi-1 diturunkan regulasi. Selain itu, bukti terbaru menunjukkan bahwa curcumin meningkatkan regulasi miR-22, yang diduga untuk menargetkan reseptor estrogen  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) dan faktor transkripsi Sp1, sementara miR-196 diturunkan regulasi.<sup>(14,20)</sup>

Curcumin menekan pertumbuhan kanker payudara dengan memediasi sistem kekebalan tubuh. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa curcumin dapat mencegah hilangnya sel T dan menghambat sitokin penekan kekebalan, termasuk mentransformasi beta faktor pertumbuhan (TGF- $\beta$ ) dan interleukin 10 (IL-10) dalam karsinogenesis. Selain itu, curcumin bertindak sebagai penghambat jalur pensinyalan MEK/ERK, sehingga mencegah TGF- $\beta$  yang bergantung pada tumor dan proliferasi sel T-regulator yang diinduksi.<sup>(17,20)</sup>

Curcumin menekan pertumbuhan kanker payudara dengan memengaruhi faktor-faktor metastasis dengan dua cara. Pertama, curcumin menghambat faktor angiogenesis, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan faktor pertumbuhan fibroblast dasar (bFGF), dalam sel kanker payudara ER-negatif. Kedua, curcumin juga mempengaruhi faktor-faktor metastasis melalui invasi. Curcumin tidak hanya membatasi ekspresi molekul adhesi (seperti integrin  $\alpha 6 \beta 4$ ) dan protein matriks (seperti matriks metalloproteinase 9 dan molekul adhesi antar sel 1). Didapatkan juga bahwa curcumin

mencegah metastasis hematogen dalam imunodefisiensi onkogen dan Gen Penekan Tumor dalam keadaan tertentu, onkogen diaktifkan dan memprogram ulang sel normal menjadi sel kanker.

Penelitian lainnya melaporkan bahwa gen erbB2/(HER2) yang dikodekan oleh p185neu tyrosine kinase dimana aktivitas ekspresi berlebih dapat menyebabkan kanker payudara akan tetapi dapat dihambat oleh kurkumin. Terapi suportif curcumin menghasilkan gen penekan tumor tingkat tinggi, seperti maspin dan p16INK4A pada karsinoma duktal invasif dan myofibroblas yang berhubungan dengan kanker payudara.<sup>(3,9,11)</sup>

### Ringkasan

Kanker payudara memiliki mortalitas yang tinggi jika tidak didiagnosis sedini mungkin. Kegiatan deteksi dini dengan teknik SADARI (Cek payudara sendiri) sangatlah dianjurkan sedangkan jika sudah terkena kanker payudara maka terapi meliputi kemoterapi dan operasi. Curcumin longa dapat menjadi terapi suportif dari segi nutrisi untuk meningkatkan imunitas adapun kandungan bahan aktif didominasi oleh curcuminoid dan dexoycurcumin yang memiliki aktivitas antioxidant, antikanker dan meningkatkan daya imunitas sehingga akan membantu proses terapi utama.

### Daftar Pustaka

1. American cancer society. Cancer Facts And Figure 2020. J Cancer. 2020;
2. World Health Organization. Indonesia Source GLOBOCAN 2018. Int Agency Res Cancer [Internet]. 2019;256:1–2. Available from: <http://gco.iarc.fr/>
3. Chopra S, Davies EL. Breast cancer Facts and Figure 2019-2020. Med (United Kingdom). 2020;48(2):113–8.
4. Baade P. Geographical variation in breast cancer outcomes. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(5):10–2.
5. Liu FC, Lin HT, Kuo CF, See LC, Chiou MJ, Yu HP. Epidemiology and survival outcome of breast cancer in a nationwide study. Oncotarget. 2017;8(10):16939–50.
6. Ghoncheh M, Mahdavi N, Darvishi E, Salehiniya H. Epidemiology, incidence and mortality of breast cancer in Asia. Asian Pacific J Cancer Prev. 2016;17:47–52.
7. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J,

- Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa MC. Curcumin and health. *Molecules*. 2016;21(3):1–22.
8. M. Yallapu M, Jaggi M, C. Chauhan S. Curcumin Nanomedicine: A Road to Cancer Therapeutics. *Curr Pharm Des*. 2013;19(11):1994–2010.
  9. Wang Y, Yu J, Cui R, Lin J, Ding X. Curcumin in Treating Breast Cancer: A Review. *J Lab Autom*. 2016;21(6):723–31.
  10. Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2 - update and implications on the genetics of breast cancer: A clinical perspective. *Clin Genet*. 2014;85(1):1–4.
  11. McCartney A, Vignoli A, Biganzoli L, Love R, Tenori L, Luchinat C, et al. Metabolomics in breast cancer: A decade in review. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2018;67:88–96. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.04.012>
  12. Devassy JG, Nwachukwu ID, Jones PJH. Curcumin and cancer: Barriers to obtaining a health claim. *Nutr Rev*. 2015;73(3):155–65.
  13. Wang XJ, Chen JY, Fu LQ, Yan MJ. Recent advances in natural therapeutic approaches for the treatment of cancer. *J Chemother* [Internet]. 2020;0(0):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1080/1120009X.2019.1707417>
  14. Tan BL, Norhaizan ME. Curcumin combination chemotherapy: The implication and efficacy in cancer. *Molecules*. 2019;24(14):1–21.
  15. Yeung AWK, Horbańczuk M, Tzvetkov NT, Mocan A, Carradori S, Maggi F, et al. Curcumin: Total-Scale Analysis of the Scientific Literature. *Molecules*. 2019;24(7).
  16. Korothe J, Nirgude S, Tiwari S, Gopalakrishnan V, Mahadeva R, Kumar S, et al. Investigation of anti-cancer and migrastatic properties of novel curcumin derivatives on breast and ovarian cancer cell lines. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1):1–16.
  17. Wang L, Wang C, Tao Z, Zhao L, Zhu Z, Wu W, et al. Curcumin derivative WZ35 inhibits tumor cell growth via ROS-YAP-JNK signaling pathway in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):1–17.
  18. Nayak D, Tripathi N, Kathuria D, Siddharth S, Nayak A, Bharatam P V., et al. Quinacrine and curcumin synergistically increased the breast cancer stem cells death by inhibiting ABCG2 and modulating DNA damage repair pathway. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2020;119:105682. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.105682>
  19. Wei Y, Lee RJ. Liposomal curcumin and its application in cancer Physical property. 2017;6027–44.
  20. He YC, He L, Khoshaba R, Lu FG, Cai C, Zhou FL, et al. Curcumin nicotinate selectively induces cancer cell apoptosis and cycle arrest through a P53-mediated mechanism. *Molecules*. 2019;24(22).

