

Efek *Curcumin* Sebagai Pengobatan Penyakit Jantung Koroner

Anggun Elidiya¹, Putu Ristyaning Ayu², Risti Graharti³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

^{2,3}Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Aterosklerosis merupakan masalah yang kronis dan progresif akibat respons inflamasi, stres oksidatif (OS), disregulasi lipid, dan gangguan epigenetik. Kurkumin merupakan senyawa utama yang ada pada kunyit dan bertanggung jawab atas warna kuning kunyit serta terkandung 50% pada kunyit. Kurkumin memiliki efek hipolipidemik bersama dengan aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi dan dapat berkontribusi untuk mengurangi kejadian aterosklerosis. Kandungan antioksidan yang luar biasa dari kurkumin mengurangi peroksidasi lipid dan pembentukan oxLDL, dan akibatnya, mengurangi respons peradangan serta perkembangan aterosklerosis. Studi lain menunjukkan bahwa kurkumin dapat mengubah ekspresi gen yang terkait dengan adhesi leukosit dan migrasi transendotelial dalam jaringan aorta dengan dimediasi oleh peningkatan ekspresi inhibitor protein NF- κ B (I κ B) dan penurunan ikatan NF- κ B dan aktivitas transkripsi setelah stimulasi dengan tumor necrosis factor- α (TNF- α). Selain itu, dibuktikan bahwa kurkumin dapat menurunkan regulasi aktivasi toll-like receptor 4 (TLR4) yaitu sebuah reseptor yang mengenali pola molekul eksogen atau endogen dan memodulasi respon imun dan inflamasi. Penghambatan TLR4 akan mengurangi aktivasi NF- κ B dan produksi mediator proinflamasi, yang melindungi terhadap atherogenesis. Peran kurkumin lainnya terhadap aterosklerosis adalah proliferasi dan migrasi sel otot polos (SMC). Kurkumin adalah antioksidan yang dapat menjadi salah satu tatalaksana penyakit jantung koroner dikarenakan mampu menekan pembentukan aterosklerosis dan menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Harapannya, kurkumin dapat menjadi modalitas mutakhir dalam penatalaksanaan penyakit jantung koroner.

Kata Kunci: Kurkumin, Penyakit Jantung Koroner, Pengobatan

Effect Of Curcumin As Coronary Heart Disease

Abstract

Atherosclerosis is a chronic and progressive problem due to the inflammatory response, oxidative stress (OS), lipid deregulation, and epigenetic disorders. Curcumin is the main compound in turmeric and is responsible for turmeric yellow and contains 50% of turmeric. Curcumin has a hypolipidemic effect along with antioxidant and anti-inflammatory, it can contribute to reduce the incidence of atherosclerosis. The extraordinary antioxidant content of curcumin reduces lipid peroxidation and oxLDL formation, and consequently, reduces the inflammatory response and the development of atherosclerosis. Another study shows that curcumin can alter gene expression associated with leukocyte adhesion and transendothelial migration in aortic tissue by increasing expression of NF- κ B protein inhibitors (I κ B) and decreasing NF- κ B bonds and transcription activity after stimulation with tumor necrosis factor- α (TNF- α). In addition, it is proven that curcumin can regulate the activation of toll-like receptor 4 (TLR4), a receptor that recognizes exogenous or endogenous molecular patterns and modulates immune and inflammatory responses. The role of other curcumin for atherosclerosis is smooth muscle cell proliferation. Curcumin is an antioxidant that can be one of the management of coronary heart disease due to be able to suppress the formation of atherosclerosis and reduce cholesterol levels in the blood. It is expected that curcumin can be the first treatment for coronary heart disease.

Keywords: Coronary Heart Disease, Curcumin, Treatment

Korespondensi: Anggun Elidiya, Jalan Pangeran Menang No 99 Kelurahan Segala Mider Kecamatan Tanjung Karang Barat, 082177846038, anggunelidiyaaa@gmail.com

Pendahuluan

Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan penyakit yang disebabkan oleh aterosklerosis dan menjadi morbiditas dan mortalitas utama di dunia. Proses aterosklerosis dapat dimulai dengan adanya akumulasi lemak pada tunika intima dari arteri untuk membentuk *fatty streaks*. Progresifitas ditentukan oleh adanya faktor risiko seperti diabetes, kebiasaan merokok, obesitas,

aktivitas fisik yang kurang, hipertensi dan intensitas.¹⁻²

Prevalensi PJK didunia sangat tinggi, menurut *American Heart Association* (AHA) melaporkan bahwa angka kematian keseluruhan dari PJK adalah 102,6/100.000.³ Menurut data Riskesdas 2013 menunjukkan prevalensi PJK di Indonesia berdasarkan wawancara terdiagnosis dokter sebesar 0,5% dan berdasarkan terdiagnosis dokter atau

gejala sebesar 1,5%. Menurut kelompok umur, PJK paling banyak terjadi pada kelompok umur 65-74 tahun (3,6%) diikuti kelompok umur 75 tahun ke atas (3,2%), kelompok umur 55-64 tahun (2,1%) dan kelompok umur 35-44 tahun (1,3%).⁴ Selain itu, penyakit jantung koroner dapat menyebabkan disabilitas massal yaitu *disability-adjusted life years* (DALYs) yang angkanya meningkat dari 85 juta DALYs pada 1990 menjadi sekitar 150 juta DALYs pada 2020.⁵ Sehingga, resiko ini dapat mengakibatkan hilangnya produktivitas secara global. Saat ini, sedang dikembangkan pengobatan secara herbal untuk mengurangi angka terjadi penyakit jantung koroner dengan menggunakan kurkumin.

Isi

Aterosklerosis merupakan masalah yang kronis dan progresif akibat respons inflamasi, stres oksidatif (OS), deregulasi lipid, dan gangguan epigenetik. Kelainan menjadi dasar terjadinya penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner, stroke iskemik, hipertensi, dan penyakit arteri perifer, serta dapat mengakibatkan kematian.⁶⁻⁸ Hiperlipidemia merupakan prekursor terjadinya aterosklerosis dikarenakan dapat menginduksi peningkatan dan deposisi lipoprotein densitas rendah teroksidasi (oxLDL) di daerah sub-endotel.⁹

Kurkumin merupakan senyawa utama yang ada pada kunyit dan bertanggung jawab atas warna kuning kunyit.¹⁰⁻¹¹ Kunyit mengandung 28% glukosa, 12% fruktosa, 8% protein, 52% minyak atsiri yang terdiri 25% keton seskuiterpen, 25% zingiberina dan 50% kurkumin berserta turunannya. Berikut disajikan struktur kimia dari kurkumin. Kunyit sudah digunakan selama berabad-abad dalam pengobatan berbagai penyakit seperti batuk, ulkus diabetes, penyakit hati, gangguan empedu, rematik, sinusitis dan anoreksia.¹² Saat ini, kurkumin telah dipelajari karena manfaatnya bagi kesehatan, yaitu penyembuhan luka, kanker, penyakit neurodegeneratif, penyakit artritis dan penyakit jantung.¹³⁻¹⁴ Studi menunjukkan bahwa kurkumin memiliki peran protektif dalam menekan perkembangan hipertrofi jantung, gagal jantung, kardiotoksitas yang diinduksi obat, infark miokard, aterosklerosis,

aneurisma aorta, stroke dan komplikasi kardiovaskular.¹⁵⁻¹⁷

Kurkumin memiliki efek hipolipidemik, aktivitas antioksidan, anti-inflamasi dan dapat berkontribusi untuk mengurangi kejadian aterosklerosis. Kandungan antioksidan yang luar biasa dari kurkumin mengurangi peroksidasi lipid dan pembentukan oxLDL, dan akibatnya, mengurangi respons peradangan serta perkembangan aterosklerosis.¹⁸

Penelitian yang dilakukan oleh Olszanecki (2005) menjelaskan bahwa efek kurkumin pada aterosklerosis dengan 0,3 mg/hari/tikus selama 4 bulan secara signifikan melemahkan kejadian dan perkembangan aterosklerosis, walaupun tanpa efek pada trigliserida, konsentrasi kolesterol atau berat badan hewan. Studi lain yang dilakukan pada tikus yang diberi makan dengan kurkumin (0,2mg/hari dalam 4 bulan) melaporkan perubahan signifikan dalam ekspresi gen yang terkait dengan adhesi leukosit dan migrasi transendotelial dalam jaringan aorta.¹⁹⁻²⁰ Efek kurkumin ini dimediasi oleh peningkatan ekspresi inhibitor protein NF- κ B (I κ B) dan penurunan ikatan NF- κ B dan aktivitas transkripsi setelah stimulasi dengan tumor necrosis factor- α (TNF- α). Selain itu, dibuktikan bahwa kurkumin (0,1% dalam makanan, 16 minggu) menurunkan regulasi aktivasi toll-like receptor 4 (TLR4) yaitu sebuah reseptor yang mengenali pola molekul eksogen atau endogen dan memodulasi respon imun dan inflamasi pada tikus. Penghambatan TLR4 akan mengurangi aktivasi NF- κ B dan produksi mediator proinflamasi, yang melindungi terhadap atherogenesis.²¹

Pemberian kurkumin (200 mg/kg/hari, selama 8 minggu) mengurangi lesi aterosklerotik, memperbaiki peningkatan sel Th2 dan Th17, meningkatkan sel T regulatori dan menghambat ekspresi dari mediator pro inflamasi pada makrofag M1 yang diisolasi dari limpa).²² Kurkumin memiliki kemampuan untuk mengurangi akumulasi kolesterol dalam pengembangan sel busa atau *foam cel*. Peningkatan penyerapan lipid dan penurunan efluks kolesterol berkontribusi terhadap pembentukan sel busa.²³ Penelitian lain secara in vivo dan in vitro membuktikan bahwa peran kurkumin terhadap aterosklerosis dan steatohepatosis pada tikus dapat mengurangi penyerapan oxLDL pada makrofag THP-1.

Pemberian kurkumin (500, 1000 dan 1500 mg/kg) selama 16 minggu memberikan efek antiinflamasi yang signifikan dan juga menekan protein adiposit 2 (aP2) dan kluster diferensiasi 36 (CD36) level dalam makrofag yang merupakan faktor sentral dalam pengendapan lipid serta pembentukan sel busa.²⁴

Pemberian kurkumin (100 mg/kg/hari, selama 4 minggu) secara signifikan meningkatkan permeabilitas arteri koroner melalui penghambatan matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), CD40L, TNF- α dan C-ekspresi protein reaktif (CRP) (Li et al., 2015). Penelitian terbaru yang dilakukan terhadap makrofag RAW264.7, kurkumin (10 dan 20 μ M) mencegah osteolisis inflamasi yang diinduksi oleh partikel polietilen dengan meningkatkan efluks kolesterol makrofag dan mempertahankan fenotip M0 makrofag.²⁵ Penyakit jantung koroner dapat menyebabkan disfungsi endotel akibat aterosklerosis. Sel endotel merupakan target dari kurkumin. *Pretreatment* dari kurkumin (0,1, 0,5 dan 1 μ M) secara signifikan mengurangi adhesi monosit ke sel endotel vena umbilikal manusia teraktivasi (HUVECs), dalam proses yang dimediasi oleh penghambatan ekspresi gen yang terlibat dalam adhesi seperti molekul adhesi sel vaskular-1 (VCAM-1), molekul adhesi sel antar-1 (ICAM-1), dan E-selectin, yang dirangsang oleh TNF- α .²⁶

Studi lain menunjukkan bahwa kurkumin (20 μ M) secara signifikan menghambat adhesi monosit pada EA.hy926 sel endotel dengan menurunkan regulasi P-selectin dan fractalkine, mengurangi kadar spesies oksigen reaktif intraseluler (ROS) dan aktivasi nikotinamid adenin dinukleotida fosfat (NADPH). Pada sel endotel mikrovaskuler manusia (HMEC-1) yang distimulasi oleh partikel (diameter $\leq 2,5$ μ m) pengobatan kurkumin (50 μ M) mampu mengurangi apoptosis, OS dan peradangan pada HMEC-1 dengan mengurangi produksi spesies reaktif, level ICAM-1 dan VCAM-1, dan pengatur NF-B yang turun.²⁷

Selain itu, peran kurkumin terhadap aterosklerosis adalah proliferasi dan migrasi sel otot polos (*smooth muscle cell* / SMC). Sintesis kolagen terlibat dalam perkembangan aterosklerosis. Efek kurkumin (1-25 μ M) pada fungsi SMC diuji pada sel-sel otot aorta thoracic tikus yang distimulasi dengan faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF) yang

disekresikan ketika mengalami cedera. Kurkumin secara signifikan mengurangi migrasi, proliferasi, dan produksi kolagen dalam proses yang dimediasi dengan memblokir pengikatan PDGF dan transduksi sinyal. Selain itu, kurkumin juga mengurangi pembentukan neointima pada tikus dengan cedera arteri karotis. Selain itu, kurkumin menstabilkan p53, protein yang dapat mengaktifkan p21, menyebabkan penghentian siklus sel dan kurkumin (12.5, 25 dan 50 μ M) dapat menghambat akumulasi kolesterol yang diinduksi ox-LDL dalam SMCs tikus dengan menghambat translokasi nuklir protein-elemen pengikat elemen respon sterol (SREBP-1) yang terkait dengan katabolisme kolesterol, dan merangsang ekspresi caveolin-1.²⁸⁻²⁹

Disamping itu, kurkumin memiliki efek anti-aterogenik pada jaringan lain seperti mengubah peradangan kronis pada usus sehingga dapat memicu penyakit metabolik. Dalam hal ini, kurkumin (100 mg/kg/hari, selama 16 minggu) memperbaiki peningkatan kadar lipopolisakarida plasma (LPS) dan meningkatkan fungsi perlindungan usus dengan mencegah intoleransi glukosa dan aterosklerosis pada tikus. Studi lain yang dilakukan melaporkan adanya pengurangan lesi aterosklerotik dan peningkatan profil lipid setelah 18 minggu asupan kurkumin (0,02% dalam makanan). Efek perlindungan dimediasi sebagian oleh regulasi hepar metabolisme kolesterol lipoprotein karena ekspresi hati dari 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-co-enzim A (HMG-CoA) reduktase dihambat, sedangkan ekspresi PPAR α dan LXR α diregulasi oleh kurkumin.³⁰⁻³¹

Kurkumin adalah antioksidan yang dapat menjadi salah satu tatalaksana penyakit jantung koroner dikarenakan mampu menekan pembentukan aterosklerosis dan menurunkan kadar kolesterol dalam darah. Hal ini berkaitan dengan salah satu fungsinya yaitu dapat menghambat kinerja enzim Hmg CoA dan pembentukan kolesterol dari asam lemak bebas sehingga sintesis lemak dapat berjalan dengan baik.³²

Ringkasan

Aterosklerosis merupakan masalah yang kronis dan progresif akibat respons inflamasi, stres oksidatif (OS), deregulasi lipid, dan gangguan epigenetik. Kurkumin merupakan senyawa utama yang ada pada kunyit dan

bertanggung jawab atas warna kuning kunyit serta terkandung 50% pada kunyit. Kurkumin memiliki efek hipolipidemik bersama dengan aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi dan dapat berkontribusi untuk mengurangi kejadian aterosklerosis. Kandungan antioksidan yang luar biasa dari kurkumin mengurangi peroksidasi lipid dan pembentukan oxLDL, dan akibatnya, mengurangi respons peradangan serta perkembangan aterosklerosis.

Studi lain menunjukkan bahwa kurkumin dapat mengubah ekspresi gen yang terkait dengan adhesi leukosit dan migrasi transendotelial dalam jaringan aorta dengan dimediasi oleh peningkatan ekspresi inhibitor protein NF- κ B (IkB) dan penurunan ikatan NF- κ B dan aktivitas transkripsi setelah stimulasi dengan tumor necrosis factor- α (TNF- α). Selain itu, dibuktikan bahwa kurkumin dapat menurunkan regulasi aktivasi toll-like receptor 4 (TLR4) yaitu sebuah reseptor yang mengenali pola molekul eksogen atau endogen dan memodulasi respon imun dan inflamasi. Peran kurkumin lainnya terhadap aterosklerosis adalah proliferasi dan migrasi sel otot polos (SMC). Kurkumin adalah antioksidan yang dapat menjadi salah satu tatalaksana penyakit jantung koroner dikarenakan mampu menekan pembentukan aterosklerosis dan menurunkan kadar kolesterol dalam darah.

Simpulan

Pemberian kurkumin dapat menjadi modalitas terapi mutakhir pada penyakit jantung koroner yang disebabkan oleh aterosklerosis sehingga dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas PJK. Namun, efek ini harus diteliti dan diterapkan lebih lanjut terhadap berbagai jenis ras/etnis individu agar dapat dijadikan pengobatan awal pasien dengan penyakit jantung koroner.

Daftar Pustaka

1. Lichtenstein AH. Atherosclerosis. Dalam: Caballero B, ed. Encyclopedia of food sciences and nutrition. New York: Academic Press; 2003.
2. Kelley K, Kemple A, Rush C, Sarliker SE. Coronary heart disease. Washington: Washington State Department of Health; 2013.
3. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133:447-54.
4. Kementerian Kesehatan RI. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Zannad F, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33(13):1635-701.
6. Xu, Pelisek, Jin, G. Atherosclerosis is an epigenetic disease. Trends Endocrinol Metab. 2018; 29 (11), 739–742.
7. Libby, P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation. 2001; 104 (3):365–372.
8. Hansson, G.. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N. Engl. J. Med. 2005; 352 (16), 1685–1695.
9. Zingg, Hasan, Meydani. Molecular mechanisms of hypolipidemic effects of curcumin. Biofactors. 2013; 39 (1), 101–121.
10. Kocaadam, Sanlier. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. Crit. Rev. Food Sci. Nutr.. 2017; 57 (13):2889–2895.
11. Akbik, Ghadiri, Chrzanowski, Rohanizadeh. Curcumin as a wound healing agent. Life Sci. 2014; 116 (1):1–7.
12. Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., Banerjee, R.K., 2004. Turmeric and curcumin: biological actions and medicinal applications. Curr. Sci. 87 (1), 44–53.
13. Aggarwal, Harikumar. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2009; 41 (1):40–59.

14. Prasad, Gupta, Tyagi, Aggarwal. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnol.* 2014; 32 (6):1053–1064.
15. Sharma, O. Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochem. Pharmacol.* 1976; 25 (15):1811–1812.
16. Karuppagounder, Arumugam, Giridharan, Sreedhar, Bose, Vanama et. al. Tiny molecule, big power: multi molecule, big power: multi-target approach for curcumin in diabetic cardiomyopathy. *Nutrition.* 2017; 34: 47–54.
17. Campbell, Fleenor. The emerging role of curcumin for improving vascular dysfunction: a review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017;1(1):1–10.
18. Panahi, Ahmadi, Teymouri, Johnston, Sahebkar. Curcumin as a potential candidate for treating hyperlipidemia: a review of cellular and metabolic mechanisms. *J. Cell. Physiol.* 2018; 233 (1):141–152.
19. Olszanecki, Jawien, Gajda, Mateuszuk, Gebaska, Korabiowska, et al. Effect of curcumin on atherosclerosis in apoE/LDLRdouble knockout mice. *J. Physiol. Pharmacol.* 2005; 56 (4):627–635.
20. Coban, Milenkovic, Chanut, Khallou-Laschet, Sabbe, Palagani, et al. Dietary curcumin inhibits atherosclerosis by affecting the expression of genes involved in leukocyte adhesion and transendothelial migration. *Mol. Nutr. Food Res.* 2012; 56 (8):1270–1281.
21. Zhang, Lin, Bao, Wu, Wang, Yang. Effects of curcumin on sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in rabbits with heart failure. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi.* 2010; 38 (4):369–373.
22. Gao, Zhang, Zhao, Zhou, Wu, Liu, et. al. Curcumin ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E deficient asthmatic mice by regulating the balance of Th2/Treg cells. *Phytomedicine.* 2009; 52:129–135.
23. Tian, Ogura, Little, Xu, Sawamura. Targeting LOX-1 in atherosclerosis and vasculopathy: current knowledge and future perspectives. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018; 5(1):1–7.
24. Hasan, Zingg, Kwan, Noble, Smith, Meydani. Curcumin modulation of high fat diet-induced atherosclerosis and steatohepatosis in LDL receptor deficient mice. *Atherosclerosis.* 2014; 232 (1):40–51.
25. Liu, An, Yang, Xiao, Wang, Hu et. al.. Protection effect of curcumin for macrophage-involved polyethylene wear particle-induced inflammatory osteolysis by increasing the cholesterol efflux. *Med. Sci. Monit.* 2019;25:10–20.
26. Karimian, Pirro, Johnston, Majeed, Sahebkar. Curcumin and endothelial function: evidence and mechanisms of protective effects. *Curr. Pharm.* 2017; 23 (17):2462–2473.
27. Shi, Deng, Zhang. Curcumin pretreatment protects against PM2.5-induced oxidized lowdensity lipoproteinmediated oxidative stress and inflammation in human microvascular endothelial cells. *Mol. Med. Rep.* 2017;16(3):2588–2594.
28. Yang, Thomas, Zhang, Culver, Alexander, Murdoch et. al. Curcumin inhibits platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell function and injury-induced neointima formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26 (1), 85–90.
29. Yuan, Kuang, Zheng, Ling, Yang, Yan, et al. Curcumin inhibits cellular cholesterol accumulation by regulating SREBP-1/caveolin-1 signaling pathway in vascular smooth muscle cells. *Acta Pharmacol. Sin.* 2008; 29(5):555–563
30. Pendyala, Walker, Holt. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology.* 2012; 142 (5):1100–1101 e1102.
31. Ghosh, Bie, Wang, Ghosh. Oral supplementation with non-absorbable antibiotics or curcumin attenuates western diet-induced atherosclerosis and glucose intolerance in LDLR^{-/-} mice—role of intestinal permeability and macrophage activation. *PLoS One.* 2014; 9 (9):e108577.
32. Mahfous MM, Zhou SQ, Kummerow FA. Curcumin prevents the oxidation and lipid modification of LDL and its inhibition of prostacyclin generation by endothelial cells in culture. *Prostaglandins Others Lipid Mediat.* 2009;90(1-2):13-20.