

# WELLNESS AND HEALTHY MAGAZINE

Volume 2, Nomor 1, February 2020, p. 147 – 158

ISSN 2655-9951 (print), ISSN 2656-0062 (online)

## Kunyit sebagai agen anti inflamasi

Ghalib Abdul Nasser

Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Email: [ghalibnasser7@gmail.com](mailto:ghalibnasser7@gmail.com)

---

### ARTICLE INFO

*Keyword:*

Curcumin

Herb plant

Inflammatory agent

Tanaman herbal

Agen inflamasi

*\*) corresponding author*

Mahasiswa, Fakultas Kedokteran,

Universitas Lampung

Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No. 1,

Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota

Bandarlampung, 35145 Indonesia

### ABSTRACT

*Herb plant is a famous plant and has been used since ancient times as traditional medicine. Turmeric or curcuma is derived from the plant *Curcuma longa* L (Zingiberaceae). Curcumin is one of healthfull components of tumeric. Inflammation is an adaptive physiological response induced by infection and tissue injuries and has complex product series by the immune system. Usually synthetic drugs are the first line of defense against acute and chronic inflammation but has side effects which disturb gastrointestinal and cardiovascular organs. Some of reasearch has demonstrated the mechanism curcumin as an anti-inflammatory agent. Research shows curcumin is a highly pleiotropic molecule capable of interacting with numerous molecular targets involved in inflammation. Curcumin modulates the inflammatory response by down-regulating the activity of cyclooxygenase-2 (COX-2), lipoxxygenase, and inducible nitric oxide synthase (iNOS) enzymes, inhibits the production of the inflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha (TNF-a), interleukin (IL) -1, -2, -6, -8, and -12, migration inhibitory protein, down-regulates mitogen-activated, and monocyte chemoattractant protein (MCP). However, curcumin has poor bioavailability. several strategies have been explored to improve curcumin's bioavailability, with modulation of the delivery system.*

This is an open access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



## PENDAHULUAN

Inflamasi adalah mekanisme respon tubuh terhadap kerusakan seluler. Inflamasi dirancang untuk membersihkan tubuh dari penyebab cedera dan mempersiapkan jaringan tubuh untuk membentuk kembali jaringan yang mengalami cedera (Barber dan Robertson, 2012). Akibat umum inflamasi adalah radang sendi, alergi dan sakit kepala (Paramawati, 2010). Respon inflamasi yang berlebihan dan kadang-kadang salah arah menyebabkan pembengkakan kronis dan nyeri, yang jika dibiarkan berlangsung terus menerus dapat menyebabkan kerusakan progresif pada jaringan dan organ penting tubuh kita (Vitahealth, 2007).

Pengobatan terhadap inflamasi dapat dilakukan secara tradisional dengan penggunaan berbagai bahan alami. Kunyit, asam jawa dan sirih adalah tanaman yang biasa dibuat obat tradisional yang dimanfaatkan sebagai obat antiinflamasi. Tanaman ini secara empiris telah dapat mengurangi efek inflamasi yang ada pada tubuh. Kesuma (2009) menyatakan bahwa ekstrak etanol rimpang kunyit dan ekstrak etil asetat rimpang kunyit dalam bentuk sediaan topikal mempunyai efek antiinflamasi. Anindita (2010) melakukan penelitian mengenai pengaruh kebiasaan mengonsumsi minuman kunyit asam yang ternyata dapat menurunkan keluhan dismenorea primer pada remaja putri di Kotamadya Surakarta. Selain itu, kombinasi kunyit dan daun salam dapat menurunkan kadar asam urat pada penderita hiperurisemia (Siahaan, 2014). Tanaman ini telah digunakan sejak zaman kuno sebagai bahan tradisional dikenal dengan jamu di Indonesia. Jamu digunakan sebagai obat untuk berbagai penyakit. Orang Indonesia percaya bahwa jamu aman untuk dikonsumsi karena mereka berasal dari ekstraksi tanaman (Chiba *et al.*, 2014).

Kunyit (*curcuma*)--*Curcuma longa L. (Zingiberaceae)* adalah tanaman asli dari Asia Tenggara. Kunyit telah digunakan sejak zaman kuno sebagai bumbu dalam pewarna dan penyedap makanan, juga sebagai obat. Kunyit berasal dari tanaman *Curcuma longa L.*, anggota keluarga jahe dan rimpang (akarnya). Genus *curcuma* memiliki 30 spesies lainnya. Nama *curcuma* berasal dari kata arab "tumeric" yang berarti kuning. Kunyit mengandung tiga fitokimia *curcuminoid* yaitu *curcumin*, *bisdemethoxycurcumin* dan *demethoxycurcumin*, minyak atsiri (*natlantone*, *tumerone* dan *zingiberone*), protein, gula, dan resin. Kebanyakan produk kunyit dan memberikan kuning. Komponen ini juga terdapat pada beberapa jenis temu-temuan lain seperti temulawak. *Curcuminoid* adalah komponen yang memberikan warna kuning yang bersifat sebagai antioksidan dan berkhasiat antara lain sebagai hipokolesteromik, kolagogum, koleretik, bakteriostatik, spasmolitik, antihepatotoksik, dan anti-inflamasi. Selain *curcumin*, kandungan 1-turmeron pada rimpang temulawak berkhasiat untuk mengobati berbagai penyakit.

Kunyit (*Curcuma domestica, Val*) merupakan tanaman tradisional yang sudah dikenal luas dan sudah lama digunakan oleh masyarakat. Secara tradisional masyarakat Indonesia memanfaatkan bagian rimpang tanaman tersebut sebagai salah satu komponen bumbu masakan sehari-hari dan sebagai komponen jamu dari berbagai kondisi dan penyakit seperti panas, hepatitis, jerawat, infeksi bakteri, inflamasi, scabies, dan lain-lain. Studi *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa *curcumin* mempunyai berbagai aktivitas farmakologis antara lain antiinflamasi, antiviral, antibakteri, antifungal, antikanker, antioksidan, antidiabetes mellitus, antirheumatoid arthritis. Sedangkan studi klinik juga telah banyak dilakukan di antaranya pada kanker pankreas, kanker kolon, kanker payudara, dan *multiple myeloma*.

*Curcumin* dilaporkan mempunyai aktivitas multiseluler karena dapat menangkal dan mengurangi risiko beragam penyakit antara lain antiproliferasi dan antioksidan dengan menghambat 97,3% aktivitas peroksidasi lipid seluler (Tuba dan Gulcin, 2008), mengikat berbagai jenis protein sel dan menghambat aktivitas enzim kinase, pengaturan aktivitas faktor transkripsi seluler, ekspresi enzim inflamasi, sitokin, adesi molekul, penurunan siklin D1, siklin E dan mekanisme peningkatan ekspresi gen p21, p27 dan p53 dalam proses karsinogenesis (Goel *et al.*, 2008). Senyawa aktif kurkumin dari hasil ekstraksi rimpang kunyit dapat menurunkan aktivitas sekresi *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) pada penderita osteoarthritis (Hudiyanti, 2007), sedangkan minyak atsiri hasil destilasi uap rimpang kunyit dilaporkan mempunyai senyawa aktif bergugus molekul serupa kurkumin yang berkhasiat anti radang pada edema sendi tarsal tikus (Solfaine *et al.*, 2007).

Sifat fisika dari *curcumin* yang merupakan senyawa flavonoid yang tidak larut dalam air tetapi larut dalam ethanol, *dimethylsulfoxid*, dan aseton. *Curcumin* mempunyai titik didih 183°C dan rumus molekul C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>, berat molekul 368,37 g/mol (Sethi *et al*, 2009). Ada 3 jenis *curcumin* yaitu *curcumin I (curcumin)*, *curcumin II (Demethoxycurcumin)*, *curcumin III (bisdemethoxy curcumin)*

(Nahar dan Sarker, 2007). Secara spektrofotometri, *curcumin* mempunyai absorbansi maksimal pada panjang gelombang 430 nm yang mengikuti hukum Lambert-Beer pada rentang konsentrasi 0,5 sampai 5 µg/mL. Larutan *curcumin* 1% dalam pelarut aseton pada panjang gelombang 415--420 nm memberikan absorbansi 1650 (Sethi *et al.*, 2009).

Metabolit bebas monosodium urat dalam cairan sendi merupakan senyawa kimia dengan derajat keasaman lemah (pH 5,7) yang dihasilkan oleh asupan tinggi purin dalam makanan sehingga konsentrasi urea darah meningkat (hiperuresimia) (Alexander, 2008). Timbunan asam urat kristal tersebut menginduksi respon fagositosis kristal asam urat oleh sel neutrofil dan sel monosit jaringan yang secara bersamaan menstimulasi pelepasan senyawa proinflamasi spesifik seperti interleukin (IL-1 $\beta$ , IL-6 dan IL-8), TNF- $\alpha$ , protease dan lisosom yang membentuk kompleks peradangan (inflamason) pada sendi (Chang *et al.*, 2008; Kumar *et al.*, 2004; Martin, 2008).

Peradangan adalah respon fisiologis adaptif yang disebabkan oleh infeksi dan cedera jaringan. Penelitian memperlihatkan bahwa peradangan adalah produk dari serangkaian respons kompleks oleh sistem kekebalan tubuh. Ada dua macam inflamasi yaitu inflamasi akut dan kronis. Biasanya, obat-obatan sintesis seperti OAINS (obat anti-inflamasi non-steroid) adalah pilihan terapi lini pertama untuk peradangan dan nyeri akut dan kronis. OAINS adalah kelompok obat penghambat enzim COX-1 dan -2 yang digunakan untuk mengurangi sintesis prostanoide, terutama prostaglandin E2, menghasilkan aktivitas antiinflamasi dan antitumor. Namun, efek samping dari penggunaan jangka panjang obat-obatan ini, termasuk komplikasi saluran cerna bagian atas dan kerusakan kardiovaskular (Santangelo *et al.*, 2007).

*Curcumin* telah dikaitkan memiliki banyak efek farmakologis, termasuk antioksidan, antimikroba, dan anti inflamasi. *Curcumin* menunjukkan aktivitas anti-oksidasi dan anti-inflamasi yang kuat. Berdasarkan penelitian awal yang dilakukan dengan kultur sel dan model hewan, uji coba dan uji klinis menunjukkan *curcumin* mungkin memiliki potensi sebagai agen terapi pada penyakit seperti penyakit radang usus, pankreatitis, radang sendi dan uveitis anterior kronis. Efek anti-inflamasi dari *curcuminoid* ini telah menarik perhatian para peneliti. Dalam ulasan ini, dijelaskan bagaimana mekanisme *curcumin* sebagai agen anti-inflamasi.

## METODE

Suatu tinjauan literatur (literatur review) terhadap teori-teori yang relevan. Sumber tinjauan meliputi studi pencarian sistematis database jurnal (proquest, ebsco, elsheiver, google cendikia).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Secara umum, pengobatan antiinflamasi dilakukan dengan tiga cara, yaitu menggunakan obat anti inflamasi non steroid (*the first line of antiinflammatory therapy*), dengan obat steroid (*the second line of treatment*) dan dengan obat oral kolkisin (*the third line of treatment*). Mekanisme kerja obat anti inflamasi non steroid seperti indometasin dan aspirin untuk pengobatan gout arthritis adalah memblokir terbentuknya faktor-faktor proinflamasi leukotrien dan prostaglandin sehingga tidak terjadi peradangan akut pada sendi (Cronstein dan Terkeltaub, 2006).

Sementara itu, senyawa aktif dalam minyak atsiri kunyit yang pernah dilaporkan mengandung senyawa *cynnamyltiglate* (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>), *eucalyptol* (C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O), *methylolpinene* (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O) dan *bicyclenonenol* (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O) diduga merupakan zat-zat aktif yang dapat menghambat pelepasan IL1- $\beta$  dan TNF- $\alpha$  dalam peradangan sendi (Solfaine *et al.*, 2001).

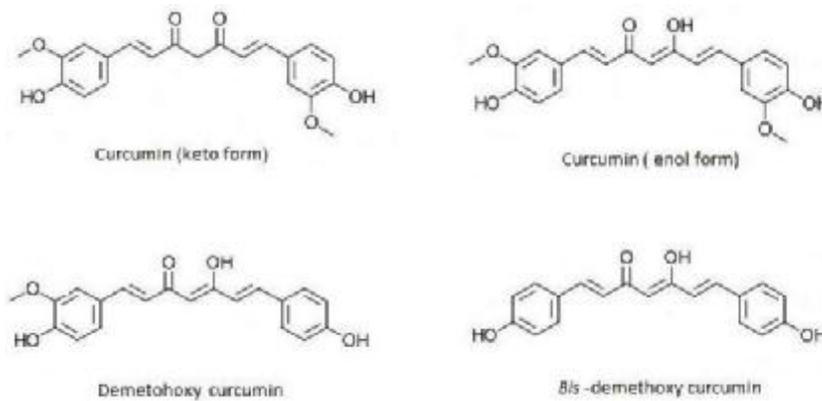
Penelitian yang dilakukan oleh Liwun (2017) untuk mengetahui aktivitas antiinflamasi melalui pengamatan jumlah sel polimorfonuklear dan tanda klinis dari ekstrak kunyit (*Curcuma longa*) pada mata tikus yang diinfeksi dengan *Staphylococcus aureus*. Tikus berjumlah 24 ekor dibagi random menjadi 6 kelompok, yaitu kelompok kontrol sehat (K-), kelompok kontrol positif yang diinfeksi *Staphylococcus aureus* (K+), kelompok kontrol positif yang diberi ekstrak kunyit 5% (K1), kelompok kontrol positif yang diberi ekstrak kunyit 10% (K2), kelompok kontrol positif yang diberi ekstrak kunyit 20% (K3) dan kelompok kontrol positif yang diberi kloramfenikol 0,25% (KP). Mata tikus dibiarkan infeksi selama 3 hari dan diberi ekstrak kunyit selama 7 hari. Tikus dikorbkan dan diambil matanya pada hari ke-19 untuk dibuat preparat dengan pewarnaan Hematoksin Eosin serta dilakukan pengamatan jumlah sel polimorfonuklear. Uji statistik *one-way* anova menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan dari ke-6 kelompok perlakuan ( $0,000 < 0,050$ ). Hasil uji Duncan diperoleh tidak terdapat perbedaan signifikan antara K3 dan KP karena teramati terjadinya penurunan jumlah sel polimorfonuklear pada ke-2 kelompok. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kunyit 20% dapat menurunkan jumlah sel radang pada mata tikus yang diinfeksi *Staphylococcus aureus*.

Pada model uji pra klinik sel inflamasi akan melakukan infiltrasi ke dalam stromal microenvironment tumor, di mana dalam hal ini sitokin proinflamasi memainkan peranan yang sangat penting dalam proliferasi sel, invasi, migrasi dan metastasis, sehingga sel kanker dapat mencegah efek obat-obat antiinflamasi seperti aspirin dan golongan salisilat yang lain. Namun yang menarik pada penelitian efek antiinflamasi, *curcumin* secara *in vitro* menunjukkan bahwa *curcumin* mampu menghambat enzim lipooksigenase dan cyclooksigenase, di mana enzim ini meningkat ekspresinya pada kondisi inflamasi dan kanker. Salah satu contoh obat antiinflamasi yang bersifat selektif menghambat COX-2 adalah *celecoxib* yang mempunyai kerja sinergis dengan kurkumin, di mana obat ini mampu menghambat aktivitas katalisis isoenzim, sedangkan kurkumin sendiri mampu menghambat transkripsi protein COX-2 yang menyebabkan kadar COX-2 dalam sel menurun. Penelitian pada model kanker kolon menunjukkan bahwa aktivitas antiinflamasi *curcumin* adalah melalui penghambatan gen COX-2 yang menyebabkan pengurangan sintesis prostaglandin dan pengurangan pertumbuhan sel kanker (Goel *et al.*, 2001; Reddy *et al.*, 2006). Kurkumin dan beberapa senyawa turunannya juga mampu menghambat transkripsi COX-1 (Plummer *et al.*, 1999). Hal yang menarik dari *curcumin* yaitu *curcumin* bekerja secara sinergis dengan golongan obat penghambat COX-2 yang lain seperti *celecoxib* (celbrex, Pfizer NY, USA) (Lev-Ari *et al.*, 2008).

Respon inflamasi akut terjadi untuk menyembuhkan jaringan yang rusak, ketika tubuh mengalami cedera, iritasi, atau infeksi. Namun, ketika respons akut itu tidak efektif, tubuh melanjutkan respons inflamasi kronis. Stres oksidatif merupakan kontributor utama respon inflamasi serta penurunan fungsional yang menjadi karakteristik penuaan dan penyakit penuaan. Sel-sel imunitas menggunakan radikal bebas seperti ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan RNS (*Reactive Nitrogen Species*) untuk menghilangkan virus dan bakteri penyebab penyakit. Kelebihan produksi radikal bebas menghasilkan keadaan stres oksidatif, yang merusak lemak tak jenuh ganda dalam lipoprotein dan membran sel dan mengubah protein seperti DNA dan RNA. Kerusakan ini menyebabkan gangguan fungsi sel dan respon peradangan yang berkontribusi terhadap kerusakan sel, penuaan, dan penyakit (Poljsak, 2013; Lugin, 2014).

Peradangan kronis dan stres oksidatif menghasilkan peningkatan kadar serum faktor transkripsi NF-KB. NF-KB mengontrol transkripsi DNA dan dapat diaktifkan oleh faktor-faktor yang memicu respons peradangan, seperti infeksi virus. Jalur pensinyalan NF-KB mendorong makrofag dan neutrofil untuk merespon dan merupakan bagian dari respon imun. NF-KB meningkatkan ekspresi banyak sitokin dan enzim yang aktif dalam penyakit radang kronis ini. Sitokin adalah protein mirip hormon yang bertindak sebagai molekul pemberi sinyal untuk mengatur respon imun dan respon

terhadap infeksi, peradangan, dan trauma. Beberapa sitokin bersifat antiinflamasi dan menyembuhkan setelah cedera, infeksi, atau benda asing dihancurkan. Sitokin lain bersifat proinflamasi, seperti *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF-alpha) dan interleukin-1 (IL-1), serta IL-2, IL-6, IL-8, dan IL-12, dan memulai respon inflamasi yang merekrut limfosit untuk melawan penyakit. Pelepasan sitokin proinflamasi ke dalam aliran darah memberi sinyal pada hati untuk menghasilkan protein seperti reaktan fase akut dan molekul adhesi sel yang merespons trauma atau infeksi dan berfungsi sebagai penanda biologis tambahan peradangan. Siklooksigenase-2 (COX-2), Nitrit Oksida Sintase (iNOS), dan lipoksigenase (LOX) adalah enzim penting yang memediasi proses inflamasi. Jalur yang bergantung pada enzim COX dan LOX mensintesis mediator lipid yang terlibat dalam peradangan (Surh *et al.*, 2001).



**Gambar.1** Komposisi dari Curcumin

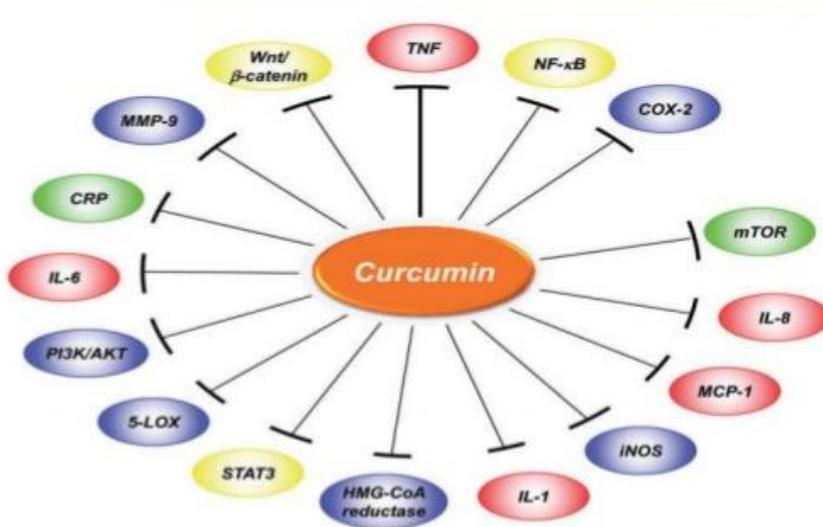
*Curcuma longa L.* memiliki sekitar 2-9% dari *curcuminoid*. Komponen yang paling banyak adalah *curcumin* (77%), *dimethoxy-curcumin* (17%), dan *bis-demethoxy-curcumin* (3%). Ketiga senyawa ini berbeda dalam substitusi gugus metoksi di cincin aromatik (dapat dilihat pada Gambar 1). *Curcumin* (E, E) *curcumin-1,7-bis* (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) hepta-1,6-diene-3,5-dione) diekstraksi dari umbi kunyit kering dan digiling dengan menggunakan pelarut yang sesuai. Resin berminyak diperoleh setelah ekstraksi dan pembuangan pelarut, dan mengandung 25--35% pigmen, minyak atsiri, dan ekstrak resin (Poljsak *et al.*, 2013).

Kompleks curcuminoid juga dikenal sebagai safron India. *Curcumin* merupakan polifenol lipofilik yang hampir tidak larut dalam air, tetapi cukup stabil dalam pH asam lambung (Stankovic, 2004; National Toxicology Program, 1993). Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa *curcumin* dimetabolisme dengan cepat, terkonjugasi di hati, dan diekskresikan dengan feses. Oleh karena itu, *curcumin* memiliki bioavailabilitas sistemik yang terbatas. Dosis kurkumin 40 mg/kg yang diberikan secara intravena pada tikus menghilang dari plasma lengkap pada satu jam setelah pemberian. Dosis oral 500 mg/kg yang diberikan kepada tikus menghasilkan konsentrasi plasma puncak hanya 1,8 ng/mL, dengan metabolit utama yang diidentifikasi adalah curcumin sulfat dan curcumin glukoronid (Aggarwal *et al.*, 2003). Para peneliti telah menemukan bahwa fitokimia dari bahan makanan alami, termasuk rempah-rempah dan dedaunan, adalah terapi yang aman dan efektif untuk membantu mengurangi peradangan dan mencegah serta mengobati penyakit. Senyawa fenolik yang berasal dari sumber botani seperti *curcumin* telah menunjukkan aktivitas anti-inflamasi secara *in vitro* dan *in vivo* (Gupta *et al.*, 2012; Ireson *et al.*, 2001).

*Curcumin* juga memiliki peran dalam perlindungan terhadap penyakit inflamasi dengan membersihkan radikal bebas dan menekan aktivitas COX, LOX, iNOS, dan mediator inflamasi

lainnya. Penelitian yang melibatkan pasien dengan berbagai penyakit proinflamasi, termasuk penyakit neurodegeneratif, kardiovaskular, paru, metabolik, autoimun, dan penyakit neoplastik, menghasilkan efek yang menjanjikan. *Curcumin* juga menunjukkan hasil dalam pengobatan kondisi hati seperti fibrosis hati dan sirosis, psoriasis, AIDS, nyeri terbakar, dan luka (Shehzad, 2013).

Beberapa penelitian telah menunjukkan mekanisme *curcumin* sebagai agen anti-inflamasi. Penelitian menunjukkan *curcumin* adalah molekul yang sangat pleiotropik yang dapat berinteraksi dengan banyak molekul target yang terlibat dalam peradangan. *Curcumin* memodulasi respons inflamasi dengan menurunkan aktivitas siklooksigenase-2 (COX-2), lipoksigenase, dan enzim nitrat oksida sintase (iNOS) yang diinduksi, menghambat produksi sitokin inflamasi tumor nekrosis faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL) -1, -2, -6, -8, dan -12, protein penghambat migrasi, menurunkan *mitogen-activated protein*, dan *monocyte chemoattractant protein* (MCP) (dapat dilihat pada Gambar 2) (Goel *et al.*, 2008).



**Gambar 2. Agen inflamasi yang dimodulasi oleh curcumin**

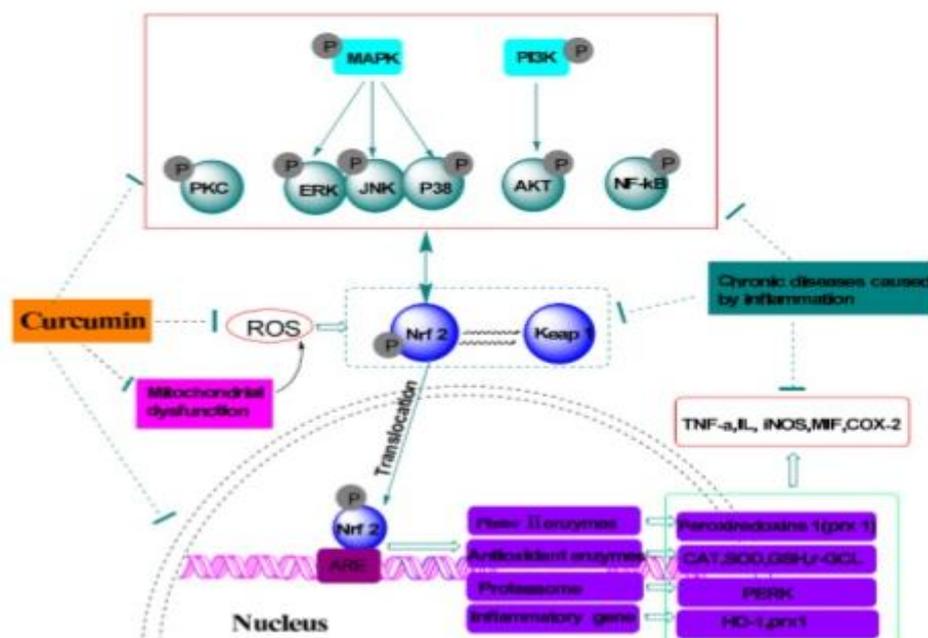
Penghambatan COX-2 dan iNOS kemungkinan terjadi karena oleh *curcumin* menghambat *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B). NF- $\kappa$ B terlibat dalam regulasi peradangan, proliferasi sel, transformasi, dan pembentukan tumor. *Curcumin* dianggap menekan aktivasi NF- $\kappa$ B dan ekspresi gen proinflamasi dengan menghalangi fosforilasi faktor penghambat I-*kappa* B kinase (I $\kappa$ B). Penekanan aktivasi NF- $\kappa$ B kemudian menurunkan ekspresi COX-2 dan iNOS, menghambat proses inflamasi dan pembentukan tumor. Dalam uji coba efek inflamasi pada hewan, *curcumin* juga menghambat metabolisme asam arakidonat dan peradangan pada epidermis kulit tikus melalui regulasi jalur siklooksigenase dan lipoksigenase (Surh *et al.*, 2001).

Penelitian lainnya telah menggambarkan mekanisme oleh stres oksidatif yang persisten. Stres oksidatif didefinisikan sebagai gangguan keseimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan pertahanan antioksidan sebagai mekanisme perlindungan. Ketidakseimbangan ini menyebabkan kerusakan biomolekul dan sel, serta dampak potensial pada organisme. ROS memainkan peran sentral baik pada hulu dan hilir jalur NF- $\kappa$ B dan TNF- $\alpha$ , yang terletak di pusat respon inflamasi. Radikal hidroksil adalah yang paling berbahaya dari semua jenis ROS. Gambaran skematik menunjukkan tiga lingkaran yang terlibat dalam amplifikasi peradangan di mana lingkaran 1 menunjukkan umpan balik

positif NF- $\kappa$ B-TNF- $\alpha$  dan lingkaran 2 menunjukkan sensitasi redoks oleh ROS-NF- $\kappa$ B-TNF- $\alpha$ . Kedua lingkaran dapat diblokir dengan menggunakan antioksidan seperti H<sub>2</sub> yang secara langsung menetralkan radikal hidroksil atau melalui jalur NF- $\kappa$ B. ROS dihasilkan oleh sistem Nox dan

diperkuat melalui lingkaran ini. Selain itu, protein yang dimodifikasi oleh ROS dapat menghasilkan lingkaran 3 yang dapat meningkatkan respon autoimun dengan memberi kembali ke lingkaran 1 dan 2 (Ishibashi, 2013; Debnath *et al.*, 2013).

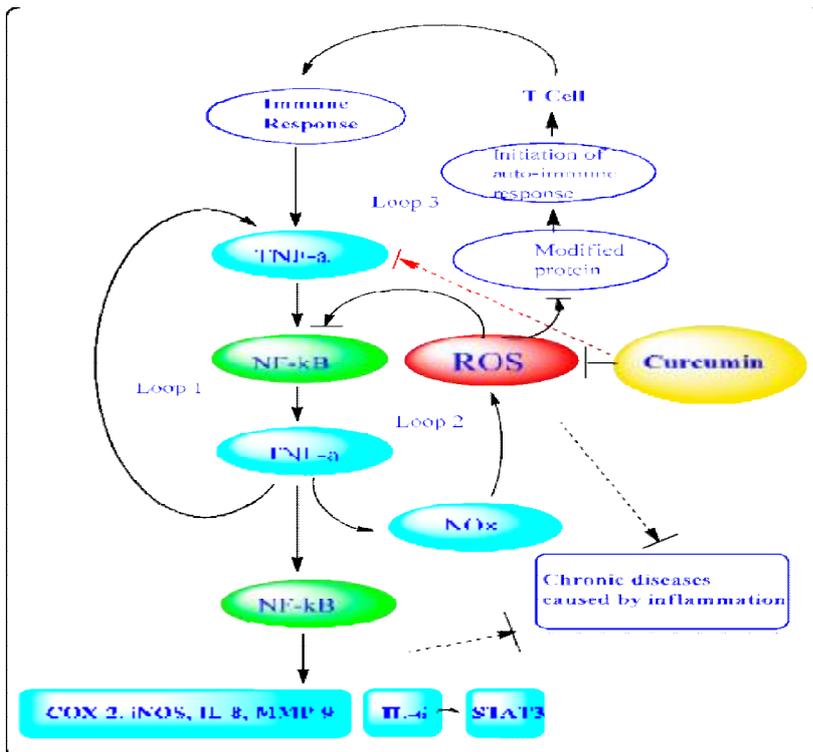
*Nuclear factor erythroid-2 related factor 2* (NRF2) sangat terkait dengan stres oksidatif dalam peradangan. Peran NRF2 telah diketahui pada ginjal dan jantung dalam gangguan ginjal kronis serta kerusakan saraf yang disebabkan oleh asam *quinolinic* dalam kultur neuron granula serebular. Ada juga penelitian yang menunjukkan regulasi timbal balik dari NRF2 dan NF- $\kappa$ B, menunjukkan peran anti-inflamasi NRF2 dan sejumlah besar penelitian melaporkan bahwa NRF2 dikaitkan dengan MAPK, NF-B, PI3K dan jalur PKC. Dengan demikian, NRF2 memainkan peran penting dalam studi patologis sebagai pelindung multi-organ terhadap kerusakan oksidatif (Cordero *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2015).



**Gambar 3. Target Inflamasi**

Ada banyak mekanisme di mana *curcumin* dapat menunjukkan aktivitas anti-inflamasi telah diusulkan (dapat dilihat pada Gambar 3 dan 4). *Curcumin* diduga mampu mengurangi stres oksidatif, peradangan penyakit kronis melalui jalur NRF2-*keap1*. *Curcumin* dapat menekan jalur proinflamasi yang berhubungan dengan sebagian besar penyakit kronis dan menghambat produksi TNF dan pensinyalan sel yang dimediasi oleh TNF dalam berbagai jenis sel. *Curcumin* juga dapat menjadi penghambat TNF dari studi *in vitro* dan *in vivo* dengan cara mengikat TNF secara langsung (Cordero *et al.*, 2015; Malhotra *et al.*, 2012).

Struktur kimia *curcumin* dapat bertindak sebagai penetrasi radikal bebas alami. *Curcumin* dapat meningkatkan pelepasan interleukin yang berbeda melalui NF- $\kappa$ B. *Curcumin* dapat bertindak sebagai respons stres yang menginduksi beberapa komponen protein jaringan homeostatis atau seperti yang diketahui mengikat amiloid, yang langsung berperan dalam reaksi kaskade. Aktivitas antioksidan dan reaksi radikal bebas kurkumin erat kaitannya dengan fenolik O-H dan C-H. Mekanisme antioksidan pada *curcumin* diketahui bahwa mekanisme ini didasarkan pada abstraksi H-atom dari gugus fenolik, bukan pada gugus CH<sub>2</sub> sentral dalam hubungan heptadienon. *Curcumin*, *methylcurcumin*, dan *half-curcumin* dengan struktur yang sama dari O-H BDEs, menunjukkan bahwa kedua kelompok fenolik itu tidak saling berikatan satu sama lain (Giordano *et al.*, 2013).



Gambar 4. Hubungan antara ROS, *chronic inflammation* dan antioksidatif dari *curcumin*

*Curcumin* telah diketahui memiliki efek paliatif pada berbagai jenis kolitis yang diinduksi secara eksperimental. Dalam model kolitis yang kekurangan gen IL-10, suplementasi kurkumin menghasilkan efek antiinflamasi yang kuat yang dimediasi melalui penghambatan sekresi sitokin proinflamasi. Penyakit radang usus adalah kelompok penyakit autoimun yang bermanifestasi sebagai peradangan usus yang persisten. *Curcumin* memiliki efek anti-inflamasi dan anti-oksidan, memiliki potensi kuat untuk pengobatan inovatif penyakit radang usus (Weisberg *et al.*, 2008).

Seperti yang telah dibahas sebelumnya, bahwa satu kelemahan dari penggunaan *curcumin* sebagai terapi adalah bioavailabilitasnya yang buruk. Keterbatasan utama untuk menggunakan obat berbasis *curcumin* adalah kelarutannya yang buruk dan metabolisme yang cepat, sehingga mengakibatkan penyerapan yang buruk dari saluran pencernaan dan membatasi efektivitas terapeutik. Dengan dosis secara oral, sebagian besar *curcumin* diekskresikan dalam feses, dan hanya sedikit yang muncul dalam darah. Karena bioavailabilitas terbatas *curcumin* melemahkan efektivitas secara *in vivo*, meningkatkan bioavailabilitasnya adalah hal yang paling penting. Beberapa strategi telah dieksplorasi untuk meningkatkan bioavailabilitas *curcumin*, seperti modulasi sistem pengiriman dan media administrasi *curcumin* (nanopartikel, liposom, misel, dan kompleks fosfolipid), memblokir jalur metabolisme dengan memberikan *curcumin* dengan agen lain (bahan pelengkap), dan konjugasi dan struktur modifikasi *curcumin* (Anand *et al.*, 2007; Grynkiewicz *et al.*, 2012).

## SIMPULAN DAN SARAN

Tanaman herbal adalah tanaman yang terkenal dan telah digunakan sejak zaman kuno sebagai obat tradisional. Kunyit berasal dari tanaman *Curcuma longa L (Zingiberaceae)*. *Curcumin* adalah salah satu komponen kunyit yang menyehatkan. Peradangan adalah respon fisiologis adaptif yang

disebabkan oleh infeksi dan cedera jaringan, dan memiliki rangkaian produk yang kompleks oleh sistem kekebalan tubuh. Biasanya obat-obatan sintesis adalah lini pertama pertahanan melawan peradangan akut dan kronis, tetapi memiliki efek samping yang mengganggu organ pencernaan dan kardiovaskular. Beberapa penelitian telah menunjukkan mekanisme curcumin sebagai agen anti-inflamasi. Penelitian menunjukkan *curcumin* adalah molekul yang sangat pleiotropik yang mampu berinteraksi dengan berbagai target molekuler yang terlibat dalam proses peradangan. *Curcumin* memodulasi respon inflamasi dengan mengatur aktivitas siklooksigenase-2 (COX-2), lipoksigenase, dan enzim nitrit oksida sintase (iNOS) yang terinduksi, menghambat produksi sitokin tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL) -1, -2, -6, -8, dan -12, migrasi protein penghambat, menurunkan regulasi *mitogen-activated*, dan *Monocyte Chemoattractant Protein* (MCP). Namun, curcumin memiliki bioavailabilitas yang buruk. beberapa strategi telah dieksplorasi untuk meningkatkan bioavailabilitas *curcumin*, dengan modulasi sistem pengiriman.

Beragam target molekul *Curcumin* memberikannya potensi besar sebagai agen terapi untuk berbagai kondisi inflamasi, terutama karena sifat anti-inflamasi dan anti-oksidatifnya. Ada beberapa mekanisme kerja *curcumin* sebagai agen anti-inflamasi. Namun, *curcumin* memiliki bioavailabilitas yang buruk. Beberapa strategi telah diteliti untuk meningkatkan bioavailabilitas *curcumin*, yaitu dengan modulasi sistem pengiriman.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, B. B., Kumar A., Bharti A. C. 2003. *Anticancer potential of curcumin: preclinical*. J. Anticancer Res. Vol 23(1): 363—398.
- Alexander, S. 2008. *Development in the scientific and clinical understanding of gout*. J. Arthrit Res and Ther. Vol 10(221): 1—6.
- Anand, P., Kunnumarkkara A. B., Newman R. A., Aggarwal B. B. 2007. *Bioavailability of curcumin: problems and promises*. J. Mol Pharm. Vol 4(6): 807—818.
- Anindita, A.Y. 2010. *Pengaruh kebiasaan mengkonsumsi minuman kunyit asam terhadap keluhan dismenorea primer pada remaja putri di Kotamadya Surakarta*. Surakarta: Skripsi Universitas Sebelas Maret.
- Barber, P. dan Robertson D. 2012. *Intisari Farmakologi untuk Perawat*. Jakarta: EGC Press.
- Chang, S. J., Chen C. J., Tsai F. C., Lai H. M., Tsai P. C., Tsai M. H., Ko Y. C. 2008. *Associations between gout tophus and polymorphism 869T/C and -509CT in transforming growth factor  $\beta$ 1 gene*. J Rheuma. Vol 47(5): 617—621.
- Chiba, T., Sato Y., Nakanishi T., Yokotani K., Suzuki S., Umegaki K. 2014. *Inappropriate usage of dietary supplements in patients by miscommunication with physicians in Japan*. J. Nutrients. Vol 6(12): 5392—5404.
- Cordero H. I, Martín M. A, Goya L., Ramos S. 2015. *Cocoa flavonoids protect hepatic cells against high-glucose-induced oxidative stress: Relevance of MAPKs*. J. Mol Nut. Food Res. Vol 59(1): 597—609.
- Cronstein, B. N., Terkeltaub R. 2006. *The Inflammatory process of gout and its treatment*. J. Arthrit Res and Ther. Vol 8(1): 1—7.
- Debnath, T., Kim da H., Lim B. O. 2013. *Natural products as a source of anti-inflammatory agents associated with inflammatory bowel disease*. J. of Molecules. Vol 18(1): 7253—7270.

- Giordano, S., Darley U. V., Zhang J. 2013. *Autophagy as an essential cellular antioxidant pathway inneurodegenerative disease*. J. Redox Biol. Vol 2(1): 82—90.
- Goel, A, Kunnumakkara A. B. dan Aggarwa B. B. 2008. *Curcumin as “Curecumin”: from kitchen to clinic*. J. Biochem Pharmacol. Vol 75(4): 787—809.
- Grynkiwicz, G. dan Slifirski P. 2015. *Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status*. J. Acta BiochimPol. Vol 59(2): 201—212.
- Gupta S. C, Patchva S., Koh W., Aggarwal B. B. 2012. *Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities*. J. Clin Exp Pharmacol Physiol. Vol 39(1): 283—299.
- Hudiyanti, V. 2007. *Pengaruh Kurkuminoid ekstrak rimpang kunyit (Curcuma domestica Val) dibandingkan dengan Natrium Diklofenak pada penderita osteoarthritis lutut (kajian kemampuan menekan sekresi Tumor Necrosis Factor-1)*. Yogyakarta: Tesis Sekolah Pasca Sarjana Universitas Gadjah Mada
- Ireson, C., Orr S., Jones D. J. 2001. *Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production*. J. Cancer Res. Vol 61(1): 1058—1064.
- Ishibashi, T. 2013. *Molecular hydrogen, new antioxidant and anti-inflammatory therapy for rheumatoidarthritis and related diseases*. J. Curr Pharm Des. Vol 19(1): 6375—6381.
- Kesuma, T. W. 2009. *Uji efek antiinflamasi sediaan topical ekstrak etanol dan etil asetat rimpang tumbuhan kunyit (Curcuma Domestica Val.) terhadap mencit*. Medan: Skripsi Universitas Sumatera Utara.
- Kumar, V., Cotran R. S., Robbin S. L., *Robbin’s patologi jilid I* Ed.7 jakarta: EGC Press.
- Lev-Ari, S., Lichtenberg D., dan Arber N. 2008. *Compositions for treatment of cancer and inflammation*. J. Recent Patents on Anticancer Drug Discovery. Vol 3(14): 55–62.
- Lin, M., Zhai X., Wang G., Tian X., Gao D., Shi L., Wu H., Fan Q., Peng J., Liu K.2015. *Salvianolic acid B protects against acetaminophen hepatotoxicity by inducing Nrf2 and phase II detoxification gene expression via activation of the PI3K and PKC signaling pathways*. J. Pharmacol Sci. Vol 127(1): 203—210.
- Liwun, R. S. G. 2017. *Uji aktivitas antiinflamasi dari ekstrak kunyit (Curcuma longa) terhadap jumlah sel PMN dan tanda klinis mata tikus yang mengalami inflamasi*. Surabaya: Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Widya Mandala Katolik.
- Lugrin, J., Rosenblatt-Velin N., Parapanov R., Liaudet L. 2014. *The role of oxidative stress during inflammatory processes*. J. Biol Chem. Vol 395(2): 203—230.
- Malhotra, A., Nair P., Dhawan D. K. 2012. *Premature Mitochondrial Senescence and Related Ultrastructural Changes during Lung Carcinogenesis Modulation by Curcumin and Resveratrol*. J. Ultrastruct Pathol. Vol 36(1): 179—184.
- Martin W. J. 2008. *Celular inflammation in models of acute gout*. [diakses 25 November 2009]. Tersedia dari: <http://www.gout.htm>
- Nahar, L, Sarker D. S. 2007. *Phytochemistry of the genus curcuma*. United States: CRC Press.
- National Toxicology Program [NTP]. 1993. *Toxicology and carcinogenesis studies of turmeric oleoresin (CAS No. 8024-37-1) (major component 79%-85% curcumin, CAS No. 458-37-7)*

*in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). J. Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. Vol 4(27):1—275.*

- Paramawati, R. 2010. *Dahsyatnya Manggis untuk Menumpas Penyakit*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Plummer, S. M. dan Holloway K. A. 1999. *Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent kurkumin involves inhibition of NFkappaB activation via the NIK/IKK signalling*. *European J. of Pharmacology* 6(11): 8–16.
- Poljsak, B., Suput D., Milisav I. 2013. *Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants*. *J. Oxid Med Cell Longev.* 9(6): 67—92.
- Reddy, S., Rishi A. K., Xu H. 2006. *Mechanisms of kurkumin and EGF-receptor related protein (ERRP)- dependent growth inhibition of colon cancer cells*. *J. Nutrition and Cancer.* Vol 55(18): 185–194.
- Santangelo, C., Vari R., Scazzocchio B., Benedetto R., Filesi C., Masella R. 2007. *Polyphenols, intracellular signaling and inflammation*. *J. Ann Ist Super Sanita.* Vol 43(4): 394—405.
- Sethi, G, Sung, Aggarwal B. B. 2009. *The role of kurkumin in modern medicine*. Australia: Springer.
- Shehzad, A., Rehman G., Lee Y. S. 2013. *Curcumin in inflammatory diseases*. *J. Biofactors.* Vol 39(1): 69—77.
- Siahaan, R. D. N. 2014. *Observasi klinis pengaruh pemberian kombinasi serbuk daun salam (Syzygium polyanthum (wight) walp.) dan rimpang kunyit (Curcuma domestica val.) pada pasien hiperurisemia*, Medan: Skripsi Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara.
- Solfaine, R, Munarwan, Hayati N, Agustina S, Salasia S. I. O. 2001. *Khasiat minyak atsiri kunyit (Curcuma domestica, Val) sebagai anti radang*. *J. Sain Vet.* Vol 19(1):8—13.
- Stankovic, I. 2004. *Curcumin-Chemical and Technical Assessment (CTA)*. WHO: FAO.
- Surh, Y. J., Chun K. S., Cha H. H. 2001. *Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-KB activation*. *J. Mutat Res.* Vol 480(1): 243—268.
- Tuba, A. K. dan Gulcin I. 2008. *Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin*. *J. Chem-Bio Interac.* Vol 174(1): 27—37.
- Vitahealth. 2007. *Endometriosis*. Jakarta: Gramedia.
- Weisberg, S. P., Leibel R., Tortoriello D. V. 2008. *Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes*. *J. of Endocrinology.* Vol 149(7): 3549—3558.