

WAL'AFIAT HOSPITAL JOURNAL

ARTIKEL RISET

URL artikel:

Peranan Kurkuma Pada Karsinoma Kolorektal

Asrini Safitri¹

¹Rumah Sakit Ibnu Sina, Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Email korespondensi : asrini.safitri@umi.ac.id

E-mail : asrini.safitri@umi.ac.id

(No .Telp : 085299694840)

ABSTRAK

Kanker kolorektal merupakan salah satu jenis kanker yang terjadi pada mukosa kolon di mana penyakit ini mempunyai angka morbiditas dan mor-talitas yang tinggi. Insidensi puncak untuk kanker kolorektal adalah usia 60 hingga 70 tahun. Kurang dari 20% kasus terjadi pada usia kurang dari 40 tahun, dan bila ditemukan pada usia muda perlu dicurigai adanya kolitis ulseratif atau salah satu dari sindrom poliposis. Sekitar 70–75% kanker kolorektal terletak pada daerah rektosigmoid. Keadaan ini sesuai dengan lokasi polip kolitis ulserativa di mana hampir 95% lokasi polip kolitis ulseratif berada di daerah rektum. Secara umum kanker selalu dihubungkan dengan bahan-bahan kimia, bahan-bahan radioaktif dan virus. Umumnya perkembangan kanker kolorektal merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik serta dihubungkan juga dengan faktor predisposisi diet rendah serat, kenaikan berat badan dan konsumsi alkohol..

Kurkuminoid atau kurkumin sebagai komponen yang utama dalam jenis kurkuma. Sifat anti inflamasi kurkumin dengan cara menghambat produksi IL-1, IL-6 dan TNF- α dan merangsang sekresi IL-10. Penelitian mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik dari dosis kurkumin yang diberikan pada manusia, bahwa pemberian ekstrak kurkuma dalam bentuk kapsul dosis antara 440 sampai 2200 mg/hari yang mengandung 36-180 mg kurkumin aman pada manusia. Pemberian kurkuma sebanyak 12 gram tidak menimbulkan efek yang merugikan pada manusia.

Aktivitas antioksidan dan penangkap radikal kurkumin mengindikasikan hubungannya sebagai penghambat proses karsinogenesis kanker. Aktivasinya sebagai antiinflamasi yaitu sebagai inhibitor enzim siklooksigenase memiliki kaitan dengan aktivitasnya sebagai antikanker terutama kanker kolon. Kurkumin juga aktif dalam menghambat proses karsinogenesis pada tahap inisiasi dan promosi atau progresi juga memiliki efek memacu proses apoptosis yaitu suatu proses alami kematian sel dalam rangka mempertahankan integritas sel

Kata kunci : Kanker Kolorektal ; Kurkumin ; Curcuma; anti inflamasi; antioksidan

PUBLISHED BY :

Rumah Sakit Ibnu Sina
YW-Universitas Muslim Indonesia

Address :

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.

Email :

Walafiathospitaljournal@umi.ac.id

Phone :

+62 852242150099

Article history : (dilengkapi oleh admin)

Received TanggalBulan Tahun

Received in revised form TanggalBulan Tahun

Accepted TanggalBulan Tahun

Available online TanggalBulan Tahun

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).



Penerbit :Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia

1

ABSTRACT

Colorectal cancer is a type of cancer that occurs in the colonic mucosa where the disease has a high morbidity and mortality rate. The peak incidence for colorectal cancer is 60 to 70 years. Less than 20% of cases occur at the age of less than 40 years, and if found at a young age should be suspected of ulcerative colitis or one of the polyposis syndromes. About 70-75% of colorectal cancers are located in the rectosigmoid region. This situation is in accordance with the location of ulcerative colitis polyps where almost 95% of ulcerative colitis polyps are located in the rectal area. In general cancer is always associated with chemicals, radioactive materials and viruses. Generally the development of colorectal cancer is an interaction between environmental factors and genetic factors as well as being associated with predisposing factors to a low fiber diet, weight gain and alcohol consumption.

Curcuminoid or curcumin as the main component in the type of curcuma. Anti-inflammatory properties of curcumin by inhibiting the production of IL-1, IL-6 and TNF- α and stimulate IL-10 secretion. Research on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of curcumin doses given to humans, that the administration of curcuma extract in capsule dosages between 440 to 2200 mg / day containing 36-180 mg of curcumin is safe in humans. Provision of 12 grams of kurkuma does not cause adverse effects in humans.

The antioxidant activity and curcumin radical capture indicate its relationship as an inhibitor of the carcinogenesis of cancer. Its activity as an anti-inflammatory that is as an inhibitor of the cyclooxygenase enzyme has to do with its activity as an anticancer, especially colon cancer. Curcumin is also active in inhibiting the process of carcinogenesis at the initiation and promotion or progression stages also has the effect of stimulating the process of apoptosis which is a natural process of cell death in order to maintain cell integrity

Keywords: Colorectal Cancer; Curcumin; Curcuma; anti-inflammatory; antioxidant

PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu kelompok penyakit yang mempunyai lebih dari 100 jenis, yang ditandai oleh tidak terkontrolnya pertumbuhan seluler, invasi jaringan lokal, dan metastasis ke tempat yang jauh dari tempat sel tumor. Di Indonesia, penyakit ini merupakan penyebab kematian sekitar 4,3% dan menduduki peringkat keenam dengan kecenderungan yang semakin meningkat. Di negara maju seperti Amerika, Jepang dan Inggris, penyakit ini menduduki peringkat kedua setelah kardiovaskuler. Adanya kecenderungan peningkatan jumlah pasien penderita kanker di Indonesia erat kaitannya dengan perubahan perilaku atau gaya hidup (*Life Style*) masyarakat yang semakin modern antara lain mengkonsumsi bahan makanan instant atau melalui proses pengolahan yang tidak sehat yang kemungkinan banyak mengandung karsinogen. Kanker kolorektal merupakan salah satu jenis kanker yang terjadi pada mukosa kolon di mana penyakit ini mempunyai angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Berdasarkan studi epidemiologi yang dilakukan oleh Haggard, *et al* tahun 2009 dikatakan bahwa jumlah insiden kanker kolorektal di dunia mencapai 9% dari semua jenis kanker. Di Indonesia sudah mulai banyak data mengenai angka kejadian Kanker kolorektal. Menurut Profil Kesehatan Indonesia tahun 2008, kanker kolorektal di Indonesia berada pada peringkat 9 dari 10 peringkat utama penyakit kanker pasien rawat inap di seluruh rumah sakit di Indonesia.

Sel-sel kanker kolorektal juga bisa menginvasi dan merusak jaringan di sekitarnya dan yang terpenting adalah dapat melakukan metastase ke jaringan atau organ lainnya. Insidensi puncak untuk kanker kolorektal adalah usia 60 hingga 70 tahun. Kurang dari 20% kasus terjadi pada usia kurang dari 40 tahun, dan bila ditemukan pada usia muda perlu dicurigai adanya kolitis ulseratif atau salah satu dari sindrom poliposis. Sekitar 70–75% kanker kolorektal terletak pada daerah rektosigmoid. Keadaan ini sesuai dengan lokasi polip kolitis ulserativa di mana hampir 95% lokasi polip kolitis ulseratif berada di daerah rektum.

Etiologi Kanker Kolorektal

Secara umum kanker selalu dihubungkan dengan bahan-bahan kimia, bahan-bahan radioaktif dan virus. Umumnya perkembangan kanker kolorektal merupakan interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik, serta dihubungkan juga dengan faktor predisposisi diet rendah serat, kenaikan berat badan dan konsumsi alkohol. Faktor lingkungan beraksi terhadap predisposisi genetik atau defek yang didapat dan berkembang menjadi kanker kolorektal. Terdapat 3 kelompok kanker kolorektal berdasarkan perkembangannya yaitu: 1) kelompok yang diturunkan (*inherited*) yang mencakup kurang dari 10% dari kasus kanker kolorektal; 2) kelompok sporadik, yang mencakup sekitar 70%; 3) kelompok familial, mencakup 20%.

Adapun beberapa faktor yang mempengaruhi kejadian kanker kolorektal yaitu: Umur, Kanker kolorektal sering terjadi pada usia tua. Lebih dari 90% penyakit ini menimpa penderita di atas usia 40 tahun, dengan insidensi puncak pada usia 60–70 tahun (lansia). Hal ini dapat terjadi oleh karena dikaitkan dengan adanya mutasi DNA sel penyusun dinding kolon terakumulasi sejalan dengan bertambahnya umur, serta adanya penurunan sistem imunitas tubuh yang bertambah seiring dengan penambahan umur yang ditandai dengan penurunan produksi imunoglobulin, konfigurasi limfosit dan reaksinya dalam melawan infeksi berkurang dan penurunan kemampuan sistem imunitas tubuh dalam mengenali benda asing yang masuk dalam tubuh. Kanker kolorektal ditemukan di bawah usia 40 tahun yaitu pada orang yang memiliki riwayat kolitis ulseratif atau *polyposis familial*. Faktor Genetik, ada beberapa indikasi bahwa ada kecenderungan faktor keluarga pada terjadinya kanker kolorektal. Risiko terjadinya kanker kolorektal pada keluarga pasien kanker kolorektal adalah sekitar 3 kali dibandingkan pada populasi umum.

Banyak kelainan genetik yang dikaitkan dengan kanker kolorektal diantaranya adalah sindrom poliposis. Namun demikian sindrom ini hanya terhitung < 1% dari semua kanker kolorektal. Selain itu terdapat *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) terhitung 2–3% dari kanker kolorektal.⁷ Faktor Lingkungan, sejumlah bukti penelitian menunjukkan bahwa lingkungan berperan penting pada kejadian kanker kolorektal. Risiko mendapat kanker kolorektal meningkat pada masyarakat yang bermigrasi dari wilayah dengan insiden kanker kolorektal yang rendah ke wilayah dengan risiko kanker kolorektal yang tinggi. Hal ini menambah bukti bahwa perbedaan pola makanan di suatu wilayah berpengaruh pada karsinogenesis. Mengonsumsi makanan tinggi serat dapat menurunkan risiko terjadinya kanker kolorektal. *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP), diwariskan sebagai sifat dominan autosom.

FAP dikarakteristikan dengan pertumbuhan polip adenomatous yang bersifat multipel (ratusan hingga ribuan) yang tersebar pada mukosa kolon. Kurang dari 1% dari semua kasus kanker kolorektal merupakan sekunder dari FAP. Tanpa pengobatan, 100% pasien dengan FAP akan berkembang secara invasif menjadi kanker kolorektal dengan risiko metastase Polip Adenoma, Polip merupakan suatu pertumbuhan abnormal yang berasal dari lapisan dinding bagian dalam dari kolon atau rektum. Polip biasanya dijumpai pada umur di atas 50 tahun. Hampir semua polip bersifat jinak, namun dipercaya bahwa perkembangan kanker kolorektal berawal dari polip yang dikenal dengan adenoma. Kolitis ulseratif atau *Crohn Colitis*, Kolitis ulseratif adalah suatu kondisi di mana terjadi inflamasi dan ulkus pada mukosa kolon. *Crohn Colitis* menyebabkan inflamasi kronik dari traktus gastrointestinal. Orang-orang dengan kolitis ulseratif atau *Crohn Colitis* memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk berkembang menjadi kanker kolorektal.

KURKUMA

Kunyit (*Curcuma longa* Linn.) Sinonim: *Curcuma domestica* Val. atau *C. domestica* Rumph atau *C. longa* Auct. Merupakan Familia : *Zingiberaceae*. Nama Lokal : *Turmeric*, *Saffron* (Inggris), Kurkuma (Belanda), Kunyit (Indonesia dan Malaysia); Kunir (Jawa), Koneng (Sunda), Konyet (Madura).

Kurkumin adalah senyawa aktif yang ditemukan pada kunyit. Zat ini adalah polifenol dengan rumus kimia $C_{21}H_{20}O_6$. Kurkumin dapat memiliki dua bentuk tautomer: keton dan enol. Struktur keton lebih dominan dalam bentuk padat, sedangkan struktur enol ditemukan dalam bentuk cairan.

Pertama kali diisolasi tahun 1870, tapi struktur kimianya baru dapat ditemukan sampai tahun 1910. Kurkuminoid atau kurkumin sebagai komponen yang utama dalam jenis kurkuma, yang bertanggung jawab untuk efek farmakologis karena sifat kimia dan biologinya. Kurkumin [(diferuloyl)methane, 1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione] adalah bentuk pemberi warna kuning yang diisolasi dari *C. longa* dan jenis *Curcuma* lainnya. Saat ini penelitian lebih difokuskan pada mekanisme efek molekulernya. Oleh Leu dkk (2002) melaporkan efek anti inflamasi kurkumin diperlihatkan dengan memicu ekspresi PPAR γ .

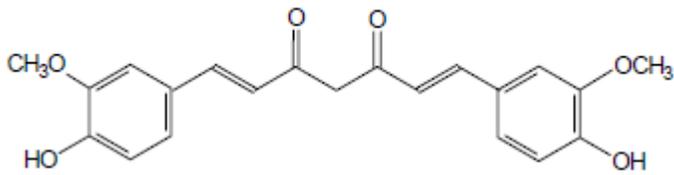
Dalam berbagai studi binatang lainnya, didapatkan suatu dosis curcumin pada 100-200 mg ekstrak kurkuma setiap kilogram dietnya sebagai anti inflamasi. Dengan dosis yang sama tidak

menimbulkan efek kurang baik pada manusia. Dosis letal peroral (LD50) pada tikus, yang lebih tinggi dibanding 2.0 g/kg berat badan. Sifat anti inflamasi kurkumin dengan cara menghambat produksi IL-1, IL-6 dan TNF- α dan merangsang sekresi IL-10. Sharma dkk (2007) melakukan penelitian mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik dari dosis kurkumin yang diberikan pada manusia, dijelaskan bahwa pemberian ekstrak kurkuma dalam bentuk kapsul dosis antara 440 sampai 2200 mg/hari yang mengandung 36-180 mg kurkumin aman pada manusia. Pemberian kurkuma sebanyak 12 gram tidak menimbulkan efek yang merugikan pada manusia.

Pada penelitian studi fase 1 untuk mengevaluasi efek toksikologi, farmakokinetik dan efek biologi terhadap besarnya dosis kurkuma yang dapat diberikan pada manusia terhadap 25 pasien dari beberapa jenis penyakit sebagai sampel penelitian, didapatkan ekstrak kurkuma yang dimulai dari 500mg/hari selama 3 bulan kemudian dosis dinaikkan menjadi 1000, 2000, 4000, 8000, 12000 mg/hari, menyimpulkan ekstrak kurkuma tidak menimbulkan efek toksik pada pemberian oral sampai dosis 8000 mg/hari. Kurkumin sebagai zat aktif dari ekstrak kurkuma (kunyit) dalam berbagai efek dapat memperbaiki proses inflamasi .

Pertengahan tahun 2009, tim riset hasil kolaborasi beberapa universitas dan badan riset di Korea Selatan, membuktikan secara in vitro dengan analisa SPR (Surface Plasmon Resonance) maupun in vivo dengan analisa APN-specific antibody competition, bahwa salah satu senyawa aktif yang terkandung di kunyit ternyata mampu menahan laju pertumbuhan kanker. Seperti dugaan para ahli sebelumnya, kurkumin (senyawa fenolik alam), yang memiliki potensi dalam pengobatan kanker. Penelitian tersebut melibatkan proses pengujian atau dikenal sebagai 'screening process' terhadap kurang lebih 3000 jenis senyawa yang diperkirakan aktif menghambat pertumbuhan sel kanker dan akhirnya diperoleh fakta bahwa senyawa kurkumin memiliki aktivitas kemopreventif.

Kurkumin merupakan bagian terbesar pigmen kuning yang terdapat pada rimpang kunyit (*Curcuma Longa Linn*). Kurkumin (1,7-bis(4' hidroksi-3 metoksifenil)-1,6 heptadien, 3,5-dion merupakan komponen penting dari *Curcuma longa Linn*. Kandungan kimia yang memberikan warna kuning yang khas . Kurkumin termasuk golongan senyawa polifenol dengan struktur kimia mirip asam ferulat yang banyak digunakan sebagai penguat rasa pada industri makanan.



Gambar 1. Struktur kurkumin (1,7 bis (4-hidroksi-3-metoksifenil) 1,6-heptadiene-3,5 dion)

Kurkumin tidak larut dalam air tetapi larut dalam etanol atau dimetilsulfoksida (DMSO). Degradasi kurkumin tergantung pada pH dan berlangsung lebih cepat pada kondisi netral-basa (Aggarwal et al., 2003). Struktur kimia kurkumin [1,7-bis-(4'-hidroksi-3'- metoksifenil)hepta-1,6-diena-3,5-dion].

STRUKTUR KURKUMIN

Selama dua dekade belakangan ini, penelitian tentang kurkumin sebagai bahan aktif untuk beberapa penyakit telah banyak dilakukan. Di antara penelitian-penelitian tersebut antara lain, kurkumin memiliki kemampuan sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikolesterol, anti kanker, dan anti HIV

Mekanisme kerja kurkumin sebagai antikanker merupakan hal yang sangat kompleks, dikarenakan adanya kemampuannya berikatan dengan enzim aminopeptidase N. (APN) dan menghambat aktivitas enzimatikanya. APN adalah suatu enzim yang terdapat pada jaringan membran di dalam tubuh (dikenal sebagai zinc-dependent metalloproteinase) dan bertanggung jawab terhadap angiogenesis dan pertumbuhan tumor. APN tersebut yang berfungsi membongkar protein pada permukaan sel jaringan tubuh sehingga sel kanker dapat mengambil alih kedudukan sel jaringan tadi dan tumbuh tak terkendali. Dugaan sementara, kemungkinan besar ikatan tak jenuh (ikatan rangkap), alfa dan beta di sekitar gugus keton pada kurkumin membentuk ikatan kovalen dengan dua nukleofil asam amino yang terdapat pada situs aktif APN dan mampu menghambat (inhibit) aktivitasnya secara tak dapat balik (irreversible).

Aktivitas antioksidan dan penangkap radikal bebas pada kurkumin terdokumentasi dengan baik dan mengindikasikan hubungannya sebagai penghambat proses karsinogenesis kanker. Aktivitasnya sebagai anti inflamasi yaitu sebagai inhibitor asam sikloogenase memiliki kaitan

dengan aktifitasnya sebagai antikanker terutama kanker kolon. Peranan kurkumin pada kunyit sebagai antioksidan yang menangkal radikal bebas tidak lepas dari struktur senyawa kurkumin yang mengandung gugus fenolik. Gugus fenolik dapat digunakan sebagai antioksidan karena bereaksi dengan radikal bebas. Radikal bebas yang terbentuk selanjutnya distabilkan karena banyaknya resonansi pada cincin aromatik, sehingga radikal bebas ini tidak dapat menyerang senyawa kimia lain dalam tubuh. Pada struktur senyawa kurkumin terdapat 2 gugus fenolik, sehingga 1 molekul kurkumin dapat menangkal 2 radikal bebas.

Mekanisme Penangkal Radikal Bebas Pada Kurkumin

Kurkumin juga aktif dalam menghambat proses karsinogenesis pada tahap inisiasi dan promosi atau progresi. Kurkumin juga memiliki efek memacu proses apoptosis yaitu suatu proses alami kematian sel dalam rangka mempertahankan integritas sel secara keseluruhan. Penelitian lain menunjukkan bahwa kurkumin mampu menghambat proliferasi sel dan menginduksi perubahan siklus sel pada colon adenocarcinoma cell lines tanpa tergantung jalur prostaglandin

Semua kemampuan kurkumin pada kunyit inilah yang menyebabkan kunyit memiliki potensi yang tinggi sebagai obat herbal antikanker. Yang diperlukan hanyalah pemahaman bagaimana mengoptimalkan mendapatkan kandungan kurkumin yang maksimal setiap pengolahan kunyit agar efek antikanker yang dirasakan pasien kanker semakin efektif. Sebagai antikanker, aksi kurkumin dikaitkan dengan aktifitasnya sebagai senyawa antiinflamasi yaitu, sebagai inhibitor enzim sikloogenase (suatu enzim yang mengkatalis pembentukan prostaglandin), dan juga sebagai senyawa pemacu apoptosis. Kurkumin juga memiliki efek memacu proses apoptosis yaitu suatu proses alami kematian sel dalam rangka mempertahankan integritas sel secara keseluruhan.

Sebuah penelitian tahun 2005 yang dilakukan menunjukkan bahwa kurkumin menekan pertumbuhan kanker kepala dan leher pada tikus. Dalam penelitian hewan, kurkumin diterapkan langsung pada tumor dalam bentuk pasta. Penelitian tahun 2010 yang juga dilakukan pada sel tikus menemukan bahwa kurkumin menekan pertumbuhan kanker leher dan kepala dengan cara mengatur siklus sel.

Kurkumin mengikat dan mencegah enzim yang dikenal sebagai inhibitor kappa β kinase (IKK) yang mendorong pertumbuhan kanker. Dalam penelitian ini, 21 pasien kanker kepala dan

leher memberikan sampel air liur mereka sebelum dan setelah mengunyah dua tablet kurkumin 1.000 miligram. Satu jam kemudian, sampel air liur diambil dan proteinnya diekstraksi untuk mengukur aktivitas kinase IKK β . Memakan kurkumin tidak hanya membuatnya melakukan kontak dengan kanker, tetapi juga dengan air liur, dan penelitian ini menunjukkan bahwa hal itu mengurangi tingkat sitokin dalam memperparah kanker.

Sebuah laboratorium independen di Maryland mengkonfirmasi bahwa sitokin dalam air liur mendorong peradangan dan ikut membantu memberi makan kanker. Namun sitokin berkurang pada pasien yang mengunyah kurkumin dan menghambat jalur sinyal sel yang memicu pertumbuhan kanker, .Kurkumin memiliki efek penghambat yang signifikan, memblokir dua pemicu pertumbuhan kanker . Para peneliti yakin bahwa kurkumin dapat dikombinasikan dengan pengobatan lain seperti kemoterapi dan radiasi untuk mengobati kanker.

KURKUMIN SEBAGAI ANTIKANKER

Beberapa aspek hayati kurkumin telah banyak dilaporkan dalam berbagai literatur. Aspek hayati kurkumin yang saat ini banyak dikembangkan adalah kinerja farmakologisnya sebagai antiinflamasi, antihepatotoksik dan antikanker. Sebagai antikanker aksi kurkumin biasanya dikaitkan dengan aktivitasnya sebagai senyawa penangkal radikal, antioksidan, antiproliferasi, antiinflamasi, yaitu sebagai inhibitor enzim siklooksigenase (suatu enzim yang mengkatalisis pembentukan prostanoide dari asam arakidonat), dan juga sebagai senyawa pemacu apoptosis. Penelitian lain menunjukkan bahwa kurkumin juga aktif dalam menghambat proses karsinogenesis pada tahap inisiasi dan promosi/progresi. Akhir-akhir ini juga dilaporkan bahwa kurkumin memiliki efek angiogenesis dan memacu proses apoptosis (suatu proses kematian sel dalam rangka mempertahankan integritas tubuh secara keseluruhan)

1. Kurkumin sebagai senyawa penangkal radikal (radical scavenger) dan antioksidan

Kurkumin telah dikenal memiliki aktivitas antioksidan dan sebagai penangkal radikal . Di samping itu kurkumin juga bertindak sebagai katalisator pembentukan radikal hidroksil . Kemampuan tersebut menjadikan kurkumin mampu bertindak sebagai *radical scavenger* terhadap metabolit antara reaktif senyawa karsinogen, sehingga mengurangi insiden terjadinya kanker. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian kurkumin pada punggung mencit mampu menghambat pembentukan tumor kulit yang terinduksi benzo[a]piren atau DMBA (7,12-dimetilbenz[a]antrasen) .

Sifat kemopreventif kurkumin ini selain karena kemampuannya sebagai penangkap radikal juga karena kurkumin memiliki kemampuan dalam menghambat sitokrom P450 dan enzim glutathione S-transferase sehingga akan menghambat aktivitas benzo[a]piren sebagai mutagen . Berdasarkan hasil penelitian Rao (1997) menunjukkan bahwa kurkumin merupakan penangkal radikal terhadap radikal hidroksil, anion superoksid, dan oksigen singlet. Kurkumin mampu memproteksi plasmid pBR322 DNA terhadap pecahnya untai tunggal DNA akibat induksi oleh singlet oksigen, sebuah spesies oksigen reaktif yang bersifat genotoksik dan mutagenik. Kurkumin merupakan antioksidan yang poten dan sebagai penangkal radikal oksigen dan nitrogen dari proses biologis yang terjadi di dalam tubuh. Kurkumin juga poten sebagai inhibitor lipid peroksidase yang terinduksi berbagai agen selular atau asing. Sifat ini mungkin mempunyai peranan penting dalam mekanisme aksi kurkumin sebagai antiinflamasi, antitumor, dan aktivitas farmakologi lainnya .

2. Kurkumin sebagai inhibitor siklooksigenase (COX)

Sampai saat ini di dalam tubuh ada dua jenis COX yang merupakan bentuk isoform yaitu COX-1 dan COX-2 yang keduanya memiliki aktivitas yang sama sebagai katalis sintesis prostanoide dari asam arakidonat. Enzim siklooksigenase tipe 1 (COX-1) secara konstitutif diekspresi secara nyata oleh hampir seluruh tubuh mamalia pada tingkat konstan dan hanya akan mengalami kenaikan sedikit bila ada stimulasi karena factor pertumbuhan atau selama masa diferensiasi, sedangkan COX-2 diekspresi hanya oleh sebagian saja dari jaringan dalam tingkat yang rendah. Enzim siklooksigenase tipe 2 (COX-2) biasanya akan diekspresi lebih banyak karena adanya rangsang mitogen, sitokin, dan promoter tumor yang bisa diakibatkan oleh adanya kerusakan sel atau bentuk stress yang lain .Enzim siklooksigenase tipe 1 (COX-1) berperan sangat penting dalam menjaga proses-proses fisiologis pada berbagai jaringan atau organ.

Ekspresi COX-2 di pacu karena adanya rangsang tertentu dan berfungsi sebagai pendukung COX-1. Pada beberapa sel kanker ekspresi COX-2 menunjukkan adanya peningkatan yang nyata . Bahkan pada beberapa kanker kolon ekspresi COX-2 menunjukkan adanya peningkatan yang sangat tinggi dibandingkan pada keadaan normal . Pada sel-sel kanker ekspresi berlebih COX-2 yang berakibat pada produksi berlebih prostanoide akan meningkatkan proliferasi sel dan mencegah apoptosis . Peningkatan proliferasi sel terjadi karena adanya aktivitas beberapa onkogen yang terlibat dalam signal mitogenik seperti *Ras* (suatu tipe gen pengaktivasi

proliferasi). Penghambatan terhadap proses apoptosis merupakan akibat dari adanya ekspresi berlebih *bcl-2* (suatu tipe gen penghambat proliferasi). Di samping itu produksi berlebih enzim siklooksigenase tipe 2 (COX-2) pada sel-sel kanker kolon juga ikut memacu proses angiogenesis (suatu proses pembentukan pembuluh darah baru akibat adanya sel kanker) . Peristiwa ini disebabkan oleh produk katalisis COX-2 akan memacu aktivitas faktor angiogenik.

Adanya penghambatan terhadap enzim siklooksigenase (COX), maka produksi berlebih prostanoïd dapat dicegah dan akan mengurangi efek inflamasi. Pada sel kanker hal tersebut akan mengurangi proliferasi sel dan mencegah apoptosis. Pada jalur ini proses apoptosis dipacu karena adanya akumulasi asam arakidonat akibat penghambatan enzim siklooksigenase (COX).

Akumulasi asam arakidonat akan mengaktifkan enzim sphingomielinase yang mengkatalisis pembentukan seramid dari sphingomielin. Adapun seramid merupakan pemacu positif proses apoptosis . Mekanisme aksi kurkumin tidak terbatas pada penghambatan COX, tetapi juga menghambat aktivitas enzim lipooksigenase (LOX) sehingga akan mengurangi produk LOX yang berupa 5 (S)- , 8 (S)-, 12 (S)-, dan 15 (S)- HETE (asam hidroksieikosatetraenat) pada mukosa kolon dan beberapa kanker. Mekanisme ini sangat bermakna sebagai antikanker karena metabolit enzim lipooksigenase (LOX) seperti 12 (S)-HETE (asam hidroksieikosatetraenat) terbukti memacu penyebaran sel kanker dan berpotensi terjadinya metastasis. Ditemukan pula hubungan yang positif antara tingkat 8 (S)-HETE dengan hiperproliferasi dan perkembangan tumor yang diinduksi oleh TPA, suatu porbol ester .

3. Kurkumin sebagai senyawa antiproliferasi

Kurkumin mampu menghambat proses perkembangbiakan sel, sehingga disebut senyawa antiproliferasi. Pada mamalia, perkembangbiakan sel diatur oleh serangkaian protein yang diproduksi oleh gen-gen pengatur tumor yang disebut onkogen (yang pada keadaan normal disebut protoonkogen) dan *tumor suppressor gene (TS)* (suatu tipe gen penghambat perkembangbiakan sel) . Kedua jenis gen tersebut dibedakan berdasarkan fungsinya. Onkogen berfungsi sebagai pemacu perkembangbiakan sel, sedangkan *tumor suppressor gen (TS)* berfungsi sebagai penghambat perkembangbiakan. Kedua jenis gen tersebut bekerja secara harmonis dalam mengatur perkembangbiakan sel dalam rangka menjaga integritas tubuh secara

keseluruhan. Kerusakan atau terjadinya mutasi pada gen-gen tersebut beresiko terjadinya kanker atau proliferasi sel yang berlebihan.

Kurkumin mampu menghambat perkembangbiakan sel melalui berbagai mekanisme. Kurkumin dilaporkan mampu menghambat aktivitas protein kinase C (PKC) karena perlakuan dengan perbort ester. Protein ini mempunyai peran yang sangat vital pada proses awal pembelahan sel yaitu berperan dalam aktivasi *Raf* melalui proses fosforilasi. Penghambatan terhadap PKC berarti menghambat satu proses perkembangbiakan sel sehingga senyawa yang menghambat aktivitas PKC tersebut berpotensi sebagai antikanker atau lebih tepatnya sebagai zat kemopreventif. Kurkumin menunjukkan efek antiproliferatif pada *colon adenocarcinoma cell lines* (jenis HT-29 dan HCT-15). Antiproliferatif kurkumin ini disebabkan karena adanya perubahan pada siklus sel yang tidak tergantung pada sintesis prostaglandin. Pada kedua jenis *cell lines* di atas kurkumin mampu menginduksi akumulasi sel pada fase G2/M dari siklus sel.

4. Kurkumin sebagai senyawa pemacu apoptosis

Apoptosis merupakan program bunuh diri dari sebuah sel. Program ini memiliki peranan penting untuk menjaga homeostasis perkembangbiakan sel. Salah satu peran pentingnya adalah untuk membatasi proliferasi sel yang tidak diperlukan yang sekiranya dapat menyebabkan kanker. Pada sel-sel kanker program apoptosis ini telah mengalami gangguan sehingga sel akan mengalami metastasis lebih lanjut tanpa terkendali. Apoptosis dapat diamati pada penampakan fisiologis, antara lain berupa pengkerutan sel, kerusakan pada plasma membran dan adanya kondensasi kromatin. Berbeda dengan nekrosis sel, sel-sel yang mengalami apoptosis tidak kehilangan kandungan internal sel dan tidak menyebabkan respon inflamasi. Bila program apoptosis ini telah selesai pada sebuah sel maka akan meninggalkan kepingan mati sel yang disebut badan apoptosis yang segera dapat dikenali dan dimakan oleh makrofag.

Secara umum terdapat tiga jalur yang berpengaruh pada proses apoptosis yaitu jalur *p53-Bax*, *P13K-AKT survival*, dan *CD95/Fas*. Protein *p-53* merupakan protein tumor supresor dan regulator yang diaktivasi oleh adanya kerusakan DNA atau stress tertentu pada sel. Protein ini dapat memacu apoptosis melalui peningkatan ekspresi *Bax*, suatu gen yang menyandi protein *Bax* yang berperan dalam proses apoptosis. Namun peningkatan ekspresi *Bax* ini belum cukup untuk memacu proses apoptosis sehingga masih diperlukan pemacu lainnya. Dalam hal ini *Bax*

bersama-sama dengan protein lainnya akan mengaktifkan sitokrom c (*cyt c*) yang dilepas dari mitokondria dan selanjutnya akan terjadi aktivasi berantai terhadap kaspase 9, kaspase 3 sampai akhirnya terjadi apoptosis.

Jalur kedua yaitu *p13K-AKT* yang merupakan jalur pertahanan (*survival*) yang mencegah proses apoptosis. AKT merupakan suatu protein kinase yang diaktivasi oleh *p13K*, dan akan menginaktivasi *Bad* dan kaspase 9 dengan fosforilasi sehingga aktivitas *cyt c* akan terhambat. Jalur ini bisa diaktivasi oleh berbagai rangsang misalnya *integrin dependent cell adhesion*, ligasi dari IGF-1, IL-3 dan aktivasi *Ras*. Jalur ketiga merupakan jalur yang diatur oleh suatu reseptor kematian sel (*death receptor*). Seperti *CD 95/Fas* atau yang termasuk dalam keluarga faktor kematian sel (*Tumor Necrosis Factor-Receptor, TNF-R*). Bergantung dari jenis reseptornya pengaturan negatif dari jalur ini bias mengarah ke apoptosis atau sebaliknya. Adanya rangsang terhadap reseptor ini akan mengakibatkan aktivasi terhadap kaspase 8 yang merupakan jalur lanjut dari aktivasi kaspase 9 melalui kompleks *cyt c-Apaf-1-caspase 9*.

Kurkumin dapat memacu proses apoptosis melalui beberapa cara, misalnya dengan menekan ekspresi *Bcl2* melalui penghambatan prostaglandin seperti telah diterangkan diatas. Selain itu kurkumin dilaporkan juga mampu meningkatkan level kaspase 3 dan mengaktifkannya (Khar *et al.*, 1999). Pengaktifan kaspase 3 yang berakibat terjadinya apoptosis, disebabkan karena kurkumin dapat memacu *cyt c* dengan cara memacu terjadinya oksigen reaktif dan hilangnya potensial membran pada mitokondria. Pada penelitian lain menunjukkan bahwa kurkumin dapat meningkatkan ekspresi gen *p53* dan *Bax*, menurunkan *bcl2* serta lokalisasi *p21* dan *Gadd45* pada nukleus.

5. Aktivitas Kurkumin Pada Tahapan Karsinogenesis

Kurkumin ditemukan dapat mengatur beberapa gen yang berperan dalam kanker. *Matrix metalloproteinase* (MMPs) berperan penting dalam invasi dan metastase sel kanker. Kurkumin ditemukan dapat menghambat migrasi sel kanker paru melalui inhibisi MMP-2 dan MMP-9 dan *Vascular Endothelial growth factor* (VEGF). Pada model kanker kolon diketahui pula bahwa kurkumin mampu mencegah resistensi sel kolon kanker terhadap obat kemoterapi 5 fluorourasil dan oxaliplatin. Penurunan ketahanan/resistensi sel tersebut ditandai dengan penurunan aktivitas HER-2, IGF-IR (Insulin growth Factor-1 receptor), AKT, protein karsinogenesis.

Pada penelitian yang mirip dengan model metastasis kanker kolon diketahui bahwa kurkumin dapat menghambat kanker kolon *cell line*, kurkumin juga menunjukkan efek potensiasi dengan capecitabine dalam menginduksi apoptosis sel, menghambat aktivasi NF- κ B dan penekanan pengaturan gen produksi NF- κ B. Pada model nude- mice kombinasi kurkumin dengan capecitabine telah ditemukan lebih efektif dari pada penggunaan monoterapi capecitabine dalam mereduksi volume tumor.

Aspek yang menarik ditemukan bahwa kurkumin mempunyai efek radioprotektif terhadap sel normal dan radiosensitifitas terhadap sel kanker. Hal ini diduga bahwa kurkumin menurunkan *stress oxidative* dan menghambat transkripsi gen yang berhubungan dengan *stress oxidative* dan respon inflamasi sehingga mencegah efek radiasi terhadap sel normal. Radiosensitifitas terhadap sel kanker kemungkinan disebabkan oleh pengaturan gen yang berhubungan dengan kematian sel. Kurkumin juga diketahui sebagai protector efek samping dari pemakaian kemoterapi. Hal tersebut diduga karena efek antioksidan dari kurkumin

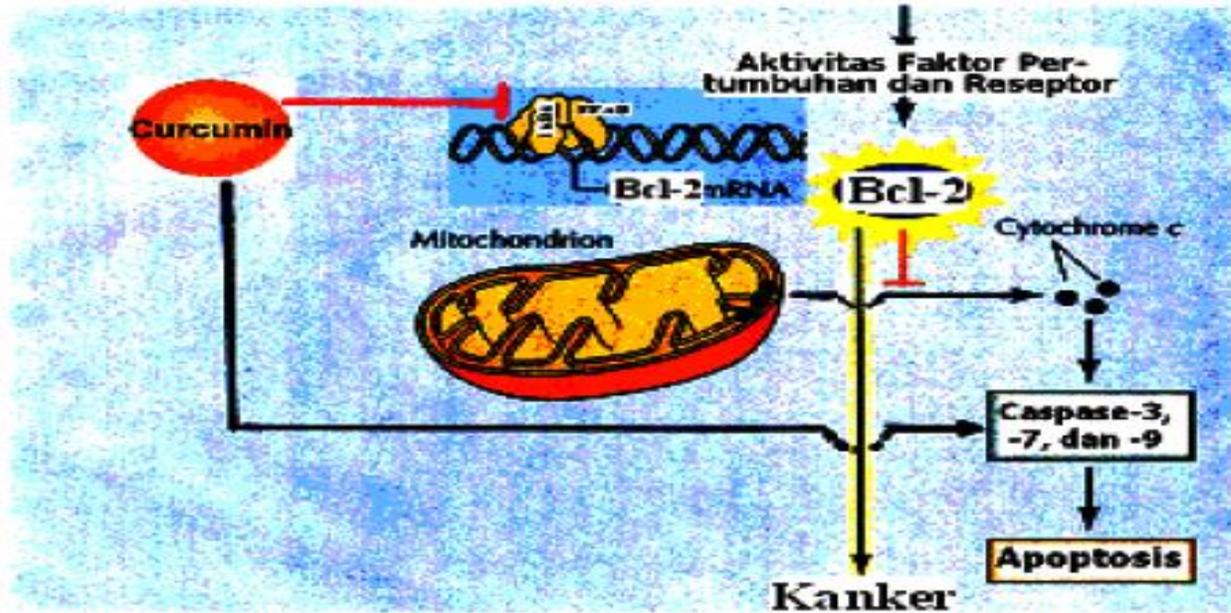
Studi klinik kanker kolon telah dilakukan oleh Sharma *et al* (2001) pada 15 pasien penderita kanker kolon fase-I dengan terapi 5-fluorourasil (5 FU). Pasien diberi variasi dosis ekstrak *curcuma* yaitu antara 440- 2200 mg per hari, yang setara dengan 36- 180 kurkumin terapi diberikan selama 4 bulan. Pemberian kurkumin secara per oral ditoleransi dengan baik, dan dilaporkan tidak adanya toksistas dosis yang diberikan. Namun metabolit kurkumin tidak terdeteksi dalam darah dan urin tetapi terdeteksi dalam feses pasien. Gracea *et al* (2005) melakukan studi farmakodinamik pada 12 penderita kanker kolon . sebelum di bedah pasien di terapi dengan kurkumin dengan dosis 450 mg, 1800 mg dan 3600 mg per hari selama 7 hari. Sampel biopsy diambil pada 6-7 jam setelah pemberian kurkumin. Pemberian kurkumin pada dosis 3600mg diketahui dapat menurunkan M1G dari $4,8 \pm 2,9$ tiap 107 nukleotida menjadi $2,0 \pm 1,8$ per 107 nukleotida . Pada studi ini kurkumin tidak memberikan pengaruh pada protein COX-2. Penelitian ini menunjukkan bahwa dosis 3600 mg masih dalam batas aman bagi manusia. Pada kasus yang lain dilaporkan bahwa terapi kombinasi oxaliplatin, 5 FU dan leucovorin yang diberikan bersama-sama dengan kurkumin pada dosis 5 gram per hari memberikan efek antikanker yang bagus tanpa adanya efek samping pada 5 bulan setelah terapi

AKTIVITAS ANTI-KANKER ANALOG KURKUMIN

Analog kurkumin merupakan senyawa hasil sintesis berdasarkan struktur senyawa kurkumin, dengan melakukan modifikasi beberapa gugus fungsionalnya. Modifikasi yang dilakukan tersebut diharapkan menghasilkan senyawa baru yang mempunyai aktivitas biologis lebih kuat dan toksisitasnya yang lebih rendah. Beberapa analog kurkumin diteliti aktivitas antioksidannya terhadap penghambatan lipid peroksidasi dan penangkal radikal seperti pada senyawa DPPH dan ABTS+. Ternyata gugus fenolik sangat penting dan posisi substitusi orto dengan gugus fungsi seperti gugus metoksi dan/atau gugus metal dapat meningkatkan aktivitasnya.

Pentagamavunon-0 (PGV-0) merupakan analog kurkumin dimana gugus α -diketon dari kurkumin disiklisisasi dalam bentuk siklopentanon tanpa substitusi gugus metil pada cincin aromaticnya. Berdasarkan hasil penelitian dengan pengukuran yang tidak spesifik dan sitoksisitasnya terhadap sel myeloma, PGV-0 mempunyai aktivitas biologi sebagai antioksidan dengan cara menghambat enzim siklooksigenase (COX). Adapun aktivitasnya hampir sama dan bahkan lebih baik dibanding kurkumin sebagai senyawa pembanding pada beberapa uji aktivitasnya

Pada hasil penelitian yang dilaporkan Orbayinah *et al.*, enunjukkan perbedaan kemampuan analog kurkumin yaitu Pentagamavunon-0 (PGV-0), Pentagamavunon-1 (PGV-1) dan Heksagamavunon-1 (HGV-1) dalam menghambat aktivitas enzim siklooksigenase. Senyawa PGV-0 mempunyai daya hambat enzim siklooksigenase lebih kecil dibandingkan pada PGV-1 dan HGV-1 yang mempunyai gugus metil pada cincin aromaticnya. Hal ini mungkin disebabkan karena gugus metal mempunyai halangan sterik terhadap gugus hidroksi fenolik yang lebih kecil daripada gugus metoksi sehingga PGV-1 dan HGV-1 lebih mudah berikatan dengan sisi aktif enzim siklooksigenase. Sifat antiproliferatif PGV-0 diduga hampir sama dengan mekanisme antiproliferatif kurkumin terhadap sel myeloma, yaitu sebagai antiestrogen yang menghambat faktor transkripsi, memacu apoptosis atau melalui G1 arest dengan jalan penekanan cyclin D1 yang merupakan regulator pada siklus sel. Mekanisme antiproliferasi PGV-0 dikaitkan pula dengan kemampuan menghambat nuclear faktor κ B (NF- κ B) dan I κ B α kinase pada sel myeloma



Gambar 2. Mekanisme aktivitas anti-kanker senyawa kurkumin pada tingkat molekuler.

PGV-0 dan kurkumin juga diduga memacu apoptosis melalui inhibisi *cytokine* seperti interleukin- 6. Pada sel myeloma mekanisme antiapoptosis terjadi melalui jalur ekspresi berlebih Bcl-2 dan Bcl-XL yang salah satunya diinduksi oleh interleukin-6. Proses antiapoptosis sel myeloma tidak bergantung pada ekspresi Bcl-2 endogen tetapi cenderung dikaitkan dengan upregulasi protein Bcl-XL yang bersifat antiapoptosis oleh interleukin-6. Dari hasil penelitian Da'i *et al.*, PGV-0 bersifat antiproliferatif terhadap sel myeloma melalui mekanisme penghambatan penggandaan sel (doubling time) dan kemungkinan memacu terjadinya apoptosis. Dari beberapa hasil penelitian yang dikemukakan diatas, dapat dirumuskan suatu mekanisme aktivitas antikanker senyawa kurkumin pada tingkat molekul seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2. Ekspresi onkogen Bcl-2 disebabkan oleh adanya kelainan aktivitas berbagai faktor pertumbuhan dan reseptor dalam sel, dimana Bcl-2 dapat menghambat ekspresi sitokrom c dari mitokondria untuk mempertahankan aktivitas sel normal dan merangsang proses apoptosis. Kurkumin menghambat ekspresi NF- κ B dan I κ B α yang menginduksi ekspresi Bcl-2 dan mengaktifkan enzim caspase-3, caspase -7 dan caspase -9 yang menstimulasi proses apoptosis.

KESIMPULAN

1. Faktor resiko kanker kolorectal lebih sering terdapat pada gaya hidup masyarakat diantaranya ialah obesitas, diet tinggi lemak, konsumsi daging merah, konsumsi makanan olahan, kurangnya konsumsi buah dan sayur, konsumsi alkohol, merokok dan kurangnya olahraga secara teratur
2. Kurkumin diketahui mempunyai sifat anti inflamasi dengan cara menghambat produksi IL-1, IL-6 dan TNF- α dan merangsang sekresi IL-10. senyawa kurkumin memiliki aktivitas kemopreventif.
3. Kurkumin memiliki kemampuan sebagai antioksidan, antiinflamasi , antikolesterol, antikanker dan anti HIV , sebagai senyawa antiproliferasi, sebagai senyawa pemacu apoptosis

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal BB, Kumar A, Burr AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2003;23:363-398.
- Ammon HAT, ;. MAW. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med.* 1991;57:1-7.
- Cheng AI. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* 2001;21(4B):2895-2900.
- Itokawa H, Hirayama F, Funakoshi K, et al. Studies on the antitumor bisabolane sesquiterpenoids isolated from *Curcuma xanthorrhiza*. *Chem Pharm Bull.* 1985;33:3488-3492.
- Leu TH, Man MC. The molecular mechanisms for the antitumorigenic effect of curcumin. *Curr Med Chem Anticancer Agents.* 2002;2:357-370.
- Milobedzka J, Kostanecki SV, Lampe V. Curcumin. *Chem Ber.* 1910;43:2163-2170.
- Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK, et al. Resveratrol and curcumin suppress immune response through CD28/CTLA-4 and CD80 co-stimulatory pathway. . *Clin Exp Immunol.* 2007;147(1):155-163
- Uehara S, Yasuda I, Akiyama K, et al. Diarylheptanoids from the rhizome of *Curcuma xanthorrhiza* and *Alpinia officinarum*. *Chem Pharm Bull.* 1987;35:3298-3304.
- Tatuhey, W., Nikijuluy H., Mainase J., Karakteristik Kanker Kolorektal di RSUD M.Haulussy Ambon Periode Januari 2012- Juni 2013., *Molucca Medica (Mm) Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan* Issn 1979 – 6358, Volume 4, Nomor 2, Maret 2014
- Mutiah, R., *Evidence Based Kurkumin Dari Tanaman Kunyit (Curcuma Longa) Sebagai Terapi Kanker Pada Pengobatan Modern.*, Jurusan Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Malang Indonesia., *Jurnal Farma Sains* Vol. 1 (1) Juli 2015.,P : 28

