

## Kurkumin dan *Inflammatory Bowel Disease* Stevani Febeline<sup>1</sup> Winda Trijayanthi Utama<sup>2</sup> Waluyo Rudiyanto<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Bagian Kedokteran Kerja, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Kedokteran Keluarga, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

*Inflammatory Bowel Disease* (IBD) adalah penyakit inflamasi pada saluran cerna. Penyebab pasti dari *Inflammatory Bowel Disease* sampai saat ini belum diketahui secara jelas. Diagnosis pada *Inflammatory Bowel Disease* sering mengalami penundaan akibat gejala yang tidak spesifik dan hilang timbul. Terdapat 2 jenis IBD yaitu *Ulcerative Colitis* dan *Crohn's Disease*. Penatalaksanaan IBD dapat dilakukan dengan terapi obat-obatan, pembedahan, maupun kombinasi keduanya. Terapi ini bertujuan untuk mengurangi gejala, meningkatkan kualitas hidup, mencegah kekambuhan penyakit serta menghindari komplikasi. Perawatan IBD dapat terjadi dalam jangka waktu yang panjang, dalam kurun waktu tersebut memakan biaya yang cukup besar dan dapat menimbulkan berbagai efek samping yang dapat di alami oleh pasien. Oleh karena itu, para ahli mulai mempertimbangkan terapi alternatif lain yang dapat digunakan, yaitu contohnya penggunaan senyawa kurkumin Kurkumin merupakan pigmen aktif yang memberikan warna kuning pada kunyit, tanaman yang termasuk famili jahe-jahean atau Zingiberaceae dan mengandung zat anti-inflamasi. Mekanisme kerja kurkumin yaitu dengan aktivitas penekanan Nuclear Factor-Kappa B (NF-KB) dan juga berperan dalam penekanan Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-12, IL-17, dan Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ), dua sitokin utama yang memainkan peran penting dalam regulasi respons inflamasi. Tatalaksana IBD dapat dilakukan melalui pemberian obat-obatan sehingga kurkumin dapat dipertimbangkan sebagai salah satu tatalaksana untuk penyakit IBD.

**Kata Kunci:** *Inflammatory Bowel Disease*, kurkumin, sitokin

## Curcumin and *Inflammatory Bowel Disease*

### Abstract

*Inflammatory Bowel Disease* (IBD) is an inflammatory disease of the gastrointestinal tract. The exact cause of *Inflammatory Bowel Disease* is not yet known clearly. The diagnosis of inflammatory bowel disease is often delayed due to non-specific and intermittent symptoms. There are 2 types of IBD, namely *Ulcerative Colitis* and *Crohn's Disease*. Management of IBD can be done with drug therapy, surgery, or a combination of both. This therapy aims to reduce symptoms, improve quality of life, prevent disease recurrence and avoid complications. IBD treatment can occur over a long period of time, during which time it costs quite a bit and can cause various side effects that can be experienced by patients. Therefore, experts began to consider other alternative therapies that could be used, for example the use of curcumin compounds. Curcumin is the active pigment that gives turmeric its yellow color, a plant that belongs to the ginger family or Zingiberaceae and contains anti-inflammatory substances. The mechanism of action of curcumin is by suppressing activity of Nuclear Factor-Kappa B (NF-KB) and also plays a role in suppressing Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-12, IL-17, and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ), two major cytokines that play an important role in the regulation of the inflammatory response. Management of IBD can be done through the administration of drugs so that curcumin can be considered as one of the treatments for IBD.

**Keywords:** Curcumin, *Inflammatory Bowel Disease*, cytokine

Korespondensi: Stevani Febeline, alamat Perumahan Bumi Puspa Kencana J/5, Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, hp 08194588777, e-mail: stevanifebeline@gmail.com

### Pendahuluan

*Inflamantory Bowel Disease* (IBD) merupakan suatu penyakit autoimun yang ditandai dengan peradangan pada usus yang bersifat kronis dan progresif. Terdapat 2 jenis IBD, yaitu *Ulcerative Colitis* (UC) dan *Crohn's Disease* (CD). Penyakit ini biasa terjadi pada usia remaja hingga dewasa, namun anak dengan usia dibawah 2 tahun dapat mengalami

kejadian IBD, dimana perkembangan penyakitnya terjadi lebih cepat dan dampak yang ditimbulkan juga menjadi lebih parah.<sup>1,2</sup>

Penatalaksanaan IBD dapat dilakukan dengan terapi obat-obatan, pembedahan, maupun kombinasi keduanya. Terapi ini bertujuan untuk mengurangi gejala, meningkatkan kualitas hidup, mencegah kekambuhan penyakit serta menghindari

komplikasi. Namun, perawatan jangka panjang tersebut memakan biaya yang cukup besar dan dapat menimbulkan berbagai efek samping yang dapat di alami pasien. Oleh karena itu, para ahli mulai mempertimbangkan terapi alternatif lain yang dapat digunakan, yaitu contohnya penggunaan senyawa kurkumin.<sup>3,4,5</sup>

Kurkumin merupakan pigmen aktif yang memberikan warna kuning pada kunyit, tanaman yang termasuk famili jahe-jahean atau *Zingiberaceae*. Tanaman ini berupa semak yang termasuk tanaman tahunan dan tumbuh dengan subur di daerah tropis, termasuk Indonesia. Kunyit biasa digunakan untuk bumbu dapur, bahan utama jamu-jamuan, bahan pewarna alami dan juga dapat berfungsi sebagai obat-obatan tradisional, contohnya untuk mengobati jerawat, psoriasis, dermatitis, dan ruam popok. Dalam beberapa tahun belakangan, kurkumin banyak di teliti karena fungsinya pada bidang farmakologi, yaitu sebagai anti-inflamatori, anti-septik, anti-oksidan, anti-tumor, dan anti-proliferatif.<sup>1,6,7</sup>

Mekanisme kerja kurkumin yang dapat menyebabkan efek di atas berkaitan dengan aktivitas penekanan Nuclear Factor-Kappa B (NF-KB). Selain itu, kurkumin juga berperan dalam penekanan Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-12, IL-17, dan Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ), dua sitokin utama yang memainkan peran penting dalam regulasi respons inflamasi.<sup>8,9</sup> Karena mekanisme anti-inflamasi tersebut, kurkumin dapat di pertimbangkan sebagai salah satu terapi potensial untuk penyakit inflamatory bowel disease (IBD).<sup>10</sup>

## Isi

*Inflammatory Bowel Disease* (IBD) merupakan penyakit autoimun idiopatik dengan gejala klinis berupa peradangan pada saluran pencernaan. IBD terbagi menjadi dua tipe, yaitu *Ulcerative Colitis* (UC) dan *Crohn Disease* (CD). *Ulcerative Colitis* terjadi pada mukosa superfisial pada bagian kolon. Sedangkan *Crohn's Disease* merupakan inflamasi transmural yang dapat melibatkan seluruh segmen traktus gastrointestinal, mulai dari mulut sampai anus.<sup>11</sup>

Gejala utama *Ulcerative Colitis* adalah diare yang dapat terjadi postprandial maupun nokturnal. Tingkat keparahan diare terkait

dengan tingkat peradangan. Peradangan pada rektum menyebabkan diare berlendir dalam volume kecil. Peradangan yang lebih proksimal menyebabkan diare akut yang lebih parah dengan volume yang lebih. Darah secara klasik dikaitkan dengan *Ulcerative Colitis*, tetapi tidak selalu ada, terutama pada kasus ringan yang terjadi pada bagian distal. Pasien dengan peradangan pada bagian hanya mengeluarkan lendir berlumuran darah atau sejumlah kecil darah segar. Saat penyakit meluas ke proksimal, darah bercampur dengan tinja dan dapat menyebabkan diare berdarah. Sedangkan gejala klasik pada *Crohn's Disease* adalah nyeri perut, diare, dan penurunan berat badan. Nyeri perut biasanya kolik dan sering bertahan selama bertahun-tahun sebelum didiagnosis. Diare pada *Crohn's Disease* biasanya berupa diare akut, namun tidak jarang juga terjadi diare berdarah. Sama seperti nyeri perut, diare juga dapat bertahan selama bertahun – tahun sebelum diagnosis ditegakkan. Pasien dengan *Crohn's Disease* biasanya mengalami penurunan berat badan yang bersifat multifaktorial sebagai akibat dari diare kronis, malabsorpsi, dan anoreksia yang berasal dari rasa takut makan.<sup>12</sup>

Tidak ada kriteria diagnostik spesifik untuk *Inflammatory Bowel Disease* (IBD). Diagnosis ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dengan atau tanpa kelainan laboratorium ditambah temuan karakteristik pada pemeriksaan pencitraan dan endoskopi, termasuk analisis histopatologis.<sup>13</sup>

*Inflammatory Bowel Disease* merupakan penyakit multifaktorial yang berhubungan dengan faktor genetik, imunitas, dan faktor lingkungan. IBD diperkirakan terjadi karena adanya gangguan pada mukosa saluran pencernaan yang meningkatkan respons imunologis pada mikrobiota manusia dan penurunan toleransi pada flora normal di usus sehingga menimbulkan respon patologis.<sup>13</sup> Kondisi tersebut didukung dengan ditemukannya mutasi *caspase-activation recruitment domain* (CARD15) pada gen nucleotide-binding oligomerization domaincontaining protein 2 (NOD2) pada kromosom 16 yang mempunyai hubungan bermakna dengan *Crohn's Disease*.<sup>5</sup>

Gen NOD2 merupakan gen yang mengkode pola pengenalan reseptor intraselular yang membantu mendeteksi protein spesifik atau peptidoglikan, muramyl dipeptide, yang ditemukan di banyak bakteri.<sup>15</sup> Peptidoglikan tersebut kemudian menginduksi ekspresi IL-32 dengan NOD2 melalui CARD15 yang akhirnya menginduksi NF- $\kappa$ B dan meningkatkan produksi IL-1 $\beta$  dan IL-6. Pada pasien yang menderita Crohn's Disease, ditemukan aktivitas IL-1 $\beta$  dan NF- $\kappa$ B yang berlebih karena mutasi pada NOD2. Ekskresi berlebihan inilah yang merusak mukosa intestinal dan menyebabkan proses inflamasi yang kronis.<sup>10,16</sup> Selain itu, respon imun yang tidak normal ini juga meningkatkan ekspresi dari TH1, TH2, dan TH17, yang menyebabkan terjadinya peningkatan pelepasan sitokin, seperti TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, dan IL-17.<sup>3,17</sup>

IBD merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan, oleh sebab itu tujuan utama dari terapi IBD adalah untuk meminimalisir gejala, meningkatkan kualitas hidup, memperpanjang remisi, serta mencegah komplikasi terjadi pada pasien.<sup>4</sup> Derajat keparahan penyakit dapat membantu pilihan terapi untuk pasien. Pasien dengan IBD ringan hingga sedang, oral aminosalisilat merupakan terapi lini pertama yang dapat diberikan pada pasien. Untuk pasien IBD di bagian kiri atau distal, pemberian mesalazin supositoria atau enema cukup efektif, namun untuk kasus berat biasanya tidak cukup hanya dengan menggunakan preparat 5-ASA.<sup>4,18</sup> Selain aminosalisilat, antibiotik juga biasa digunakan untuk pemberian jangka panjang pada IBD, khususnya pada pasien dengan Crohn's Disease. Ciprofloxacin dan metronidazole merupakan antibiotik yang sering digunakan karena efek antimikrobialnya, dan juga efek anti-inflamasinya.<sup>4</sup>

Glukokortikoid dapat diberikan sebagai pilihan terapi untuk pasien IBD sedang hingga berat. Obat ini dapat menginduksi remisi lebih baik dibandingkan aminosalisilat dan antibiotik jika di gunakan secara sendiran, maupun dikombinasikan dengan obat lain. Prednisolon, metilprednisolon, ataupun steroid enema biasa digunakan karena harga yang murah dan ketersediaan yang luas.<sup>1,4,18</sup>

Selain itu, penggunaan imunodilator seperti Azathioprine dapat digunakan jika pasien gagal mempertahankan remisi menggunakan aminosalisilat, namun membutuhkan waktu berbulan – bulan untuk mencapai efek maksimal karena onset aksi dan toksisitas yang lambat. Belakangan ini juga beberapa agen biologis ditemukan dapat memberikan efek pada IBD, seperti thiopurine, methotrexate, tacrolimus, thalidomide, cyclosporine dan infliximab.<sup>1,4,18</sup>

Namun, IBD merupakan penyakit peradangan yang bersifat kronis dan progresif, sehingga pemberian terapi jangka panjang diperlukan untuk menjaga kondisi pasien. Berbagai efek samping karena dampak dari terapi tersebut dapat terjadi, contohnya pada pemberian aminosalisilat yang dapat menyebabkan mual, muntah, mulas, diare dan sakit kepala. Selain itu pemberian kortikosteroid jangka panjang dapat menyebabkan penambahan berat badan, jerawat, rambut wajah, hipertensi, diabetes, kehilangan massa tulang, dan meningkatkan risiko infeksi. Obat immunosupresan seperti methotrexate dapat menyebabkan dispepsia, alopecia, myelosupresi, sakit perut, sakit kepala dan artralgia, Thalidomide, yang bertindak sebagai penghambat sintesis TNF $\alpha$ , selain menjadi teratogen, dapat menyebabkan neuropati perifer, pusing dan reaksi alergi, Penggunaan tacrolimus telah menunjukkan peningkatan risiko untuk mengembangkan efek samping pada pasien UC, termasuk tremor jari yang paling umum. Molekul anti-TNF $\alpha$ , termasuk infliximab dan adalimumab, menyebabkan reaktivasi infeksi laten, reaksi kulit (erupsi kulit dan makula), komplikasi sistemik dan hematologi, kejadian alergi dan efek samping local. Penggunaan obat biologis dalam waktu lama dapat meningkatkan risiko untuk mengembangkan keganasan seperti limfoma non-Hodgkins.<sup>1,4</sup>

Perawatan obat jangka panjang dengan segala efek sampingnya dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Oleh sebab itu, pemberian terapi lain banyak dicoba pada pasien IBD, misalnya anak-anak yang menderita penyakit Crohn telah menunjukkan bahwa diet jangka pendek lebih efektif daripada pengobatan kortikosteroid. Selain itu

intervensi nutrisi yang dilakukan sebelum pubertas dapat mengoreksi defisit energi dan memaksimalkan pertumbuhan. Terapi probiotik yang dikombinasikan dengan obat lain yang berguna untuk meningkatkan stabilisasi dan regenerasi mukosa usus akibat inflamasi.<sup>1,4,18</sup>

Genus *Curcuma*, yang berasal dari famili *Zingiberaceae*, merupakan tanaman rimpang yang bersifat menahun. Tanaman ini berasal serta dibudidayakan di daerah tropis dan subtropis, khususnya di daerah Asia. Genus *Curcuma* kaya akan senyawa seperti flavonoid, tanin, antosianin, senyawa fenolik, asam organik, dan senyawa anorganik. Di antara *Curcuma* spp., *Curcuma longa*, atau dalam Bahasa Indonesia dikenal sebagai kunyit, adalah jenis yang paling sering digunakan dalam pengobatan alternatif sejak zaman kuno karena tindakannya yang bermanfaat dalam pengobatan karena efeknya yang berkaitan dengan tindakan antirematik, peningkatan profil metabolisme, antihipertensi, antimikroba, neuroprotektif, antioksidan, dan antiinflamasi.<sup>3,19</sup>

Senyawa utama dari kunyit adalah kurkuminoid (kurkumin, demethoxycurcumin, dan bisdemethoxycurcumin) yang merupakan komponen polifenol tidak beracun yang dikaitkan dengan beberapa tindakan biologis. Kurkumin (diferuloylmethane) adalah bahan aktif utama yang memberi kunyit potensi antioksidan yang kuat, juga mendukung produksi asam lemak rantai pendek sehingga memberikan sifat anti-inflamasi. Selain itu, sebuah penelitian menunjukkan bahwa kurkumin adalah penghambat Nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) yang paling poten.<sup>3,20</sup>

NF- $\kappa$ B adalah adalah suatu bentuk protein di dalam sitoplasma sel yang terikat dalam bentuk inaktif yang memainkan peran kunci dalam beberapa fungsi seluler seperti mengatur inflamasi, apoptosis dan fungsi sel, proliferasi, angiogenesis serta imunitas innate dan adaptif.<sup>1,17</sup> Banyak molekul yang terlibat dalam respon inflamasi yang diatur oleh NF- $\kappa$ B seperti TNF, IL-1, IL-6, IL-8, dan IL-10. TNF adalah sitokin yang paling cepat dilepaskan setelah jaringan mengalami cedera dan, melalui interaksi dengan reseptornya, TNF mengatur produksi sitokin pro-inflamasi dan

anti-inflamasi. Terapi yang menargetkan langkah-langkah pembatasan bertahap seperti anti-TNF (seperti infliximab), dapat meningkatkan perkembangan terapi pada IBD. Selain itu NF- $\kappa$ B juga memainkan peran penting dalam peradangan melalui mekanisme apoptosis, termasuk pyroptosis IL-1 $\beta$  dependent one.<sup>1,20</sup>

Kurkumin dapat menekan translokasi NF- $\kappa$ B p65 yang diinduksi lipopolisakarida dan fosforilasi protein kinase yang diaktifkan mitogen di sel dendrit dan menyebabkan pengurangan inflamasi. Ini juga mengurangi ekspresi IL-1, IL-6, IL-12, dan TNF- $\alpha$ , serta menghambat kemampuan sel dendrit untuk menginduksi respons tipe TH1. Kurkumin juga mempunyai efek anti-inflamasi yang mirip dengan kortikosteroid, yaitu dengan penekanan indoleamine 2,3-dioxygenase. Kurkumin dapat memblokir stimulasi subset TH1 dengan menekan aktivasi makrofag, dan juga dapat menghambat aktivasi TH17, mengurangi produksi sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-21, dan IL-17.<sup>3</sup>

Siklooksigenase-2 (COX-2), enzim inflamasi yang diinduksi oleh sinyal NF- $\kappa$ B dan protein aktivator 1 (AP-1), merupakan mediator penting dalam sintesis prostaglandin yang berperan dalam regulasi di IBD. Pada bagian dalam sel mikroglial BV2, pengobatan kurkumin membatalkan ekspresi gen COX-2 melalui pengurangan pensinyalan AP-1 dan NF- $\kappa$ B, selain itu kurkumin juga dapat menghambat reseptor untuk COX-2.<sup>3</sup>

## Simpulan

*Inflamantory Bowel Disease* (IBD) merupakan suatu penyakit autoimun yang ditandai dengan peradangan pada usus yang bersifat kronis dan progresif. Sifat tersebut membuat terapi dari IBD membutuhkan waktu yang panjang sehingga memakan biaya yang cukup besar dan dapat menimbulkan berbagai efek samping yang dapat di alami pasien. Oleh sebab itu, pemberian terapi lain banyak dicoba pada pasien IBD, salah satunya adalah penggunaan senyawa kurkumin. Kurkumin dapat menekan translokasi NF- $\kappa$ B p65, sehingga dapat mengurangi pelepasan molekul yang terlibat dalam respon inflamasi yang diatur oleh NF- $\kappa$ B seperti TNF, IL-1, IL-6, IL-8,

dan IL-10. Selain itu kurkumin juga menginduksi respons tipe TH1, menekankan indoleamine 2,3-dioxygenase dan memblokir stimulasi subset TH1.

#### Daftar Pustaka

1. Brumatti, LV., Marcuzzi, A., Tricarico, PM., Zanin, V., Girardelli, M., & Bianco, AM. *Curcumin and inflammatory bowel disease: Potential and limits of innovative treatments*. In *Molecules*. 2014.
2. Danastri, IGA., & Putra, IBD. *Inflammatory Bowel Disease*. E-Jurnal Medika Udayaba. 2013. 2(1):1-29.
3. Goulart, RDA., Barbalho, SM., Lima, VM., Souza, GA., Matias, JN., Araújo, AC., et al. *Effects of the Use of Curcumin on Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review*. In *Journal of Medicinal Food*. 2021.
4. Sairenji, T., Collins, KL., & Evans, DV. *An Update on Inflammatory Bowel Disease*. In *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 2017.
5. Yosy, DS., & Salwan, H. *Inflammatory Bowel Disease Pada Anak*. *Majalah Kedokteran*. 2014.
6. Gupta, SC., Kismali, G., Aggarwal, BB. *Curcumin, a component of turmeric: From farm to pharmacy*. In *BioFactors*. 2013.
7. Pulungan, ASS. *Aktivitas Antijamur Ekstrak Etanol Daun Kunyit (Curcuma longa LINN.) terhadap Jamur Candida albicans*. *BIOLINK (Jurnal Biologi Lingkungan, Industri, Kesehatan)*. 2017.
8. Kim, YS., Young, MR., Bobe, G., Colburn, NH., & Milner, JA. *Bioactive food components, inflammatory targets, and cancer prevention*. In *Cancer Prevention Research*. 2009.
9. Chandra, S., & Simadibrata, M. *Management of Inflammatory Bowel Disease*. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*. 2014. 15(2):111-113.
10. Mutiah, R. *Evidence Based Kurkumin dari Tanaman Kunyit (Curcuma longa) sebagai Terapi Pengobatan Modern*. *Jurnal Farma Sains*. 2015. 1(1):28-41.
11. Shapiro, JM., Subedi, S., & LeLeiko, NS. *Inflammatory bowel disease*. In *Pediatrics in Review*. 2016.
12. Flynn, S., & Eisenstein, S. *Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis*. In *Surgical Clinics of North America*. 2019.
13. Higuchi, LM., & Bousvaros, A. *Clinical Features and Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents*. 2013.
14. Seyedian, SS., Nokhostin, F., & Malami, MD. *A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease*. In *Journal of medicine and life*. 2019.
15. Zhang, YZ., & Li, YY. *Inflammatory bowel disease: Pathogenesis*. *World Journal of Gastroenterology*. 2014.
16. Khawar, B., Abbasi, MH., & Sheikh, N. *A panoramic spectrum of complex interplay between the immune system and IL-32 during pathogenesis of various systemic infections and inflammation*. In *European Journal of Medical Research*. 2015.
17. Ali, T., Shakir, F., & Morton, J. *Curcumin and Inflammatory Bowel Disease : Biological Mechanism and Clinical Implication*. *Digestion*. 2012. 85:249-255.
18. Firmansyah, MA. *Perkembangan Terkini Diagnosis dan Penatalaksanaan Imflammatory Bowel Disease*. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2013.
19. Puteri, FD. *Efek Kurkumin Pada Kunyit sebagai Pengobatan Kanker Lambung*. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sansi Husada*. 2020. 9(2):861-864.
20. Supriono, S., Pratomo, B., & Praja, DI. *Pengaruh Kurkumin Terhadap Kadar NF-κB dan Derajat Fibrosis Hati pada Tikus Fibrosis Hati*. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2019.