

## Mekanisme Aksi dan Efikasi Obat-Obatan Botani yang Berpotensi Dalam Pengobatan Alternatif untuk Fibroid Uterus

Tiara Sekar Rahmadani<sup>1</sup>, Rodiani<sup>2</sup>, Dwi Aulia Ramdini<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>3</sup>Departemen Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

### Abstrak

Fibroid uterus adalah tumor jinak ginekologi yang berkembang dari miometrium dan terjadi pada sebagian besar wanita. Tatalaksana farmakologis yang tersedia bermanfaat untuk mengurangi ukuran fibroid dan meringankan gejala fibroid uterus. Namun, agen farmakologis tersebut dikatakan tidak terjangkau pada sebagian besar masyarakat dan dikaitkan juga dengan efek samping yang cukup besar. Oleh karena itu, obat-obatan botani mencuri perhatian dalam decade terakhir ini karena keefektifan pengobatannya disertai dengan biaya yang terjangkau dan efikasi terapeutik yang sebanding dan lebih kuat, dengan efek samping yang lebih kecil. Tujuan dari ulasan ini adalah untuk memamparkan informasi mengenai mekanisme berbagai obat-obatan botani yang memiliki aktivitas anti-fibroid uterus. Metode penelusuran sumber dilakukan melalui beberapa situs web terpercaya seperti Pubmed, Science Direct, dan Google Scholar. Berdasarkan literatur yang telah diidentifikasi, ditemukan lima obat botani yang akan dibahas dalam ulasan ini. Obat-obatan botani ini akan dijelaskan mekanisme aksinya dalam mengerjakan aktivitas anti-fibroid uterus yang berpotensi sebagai pengobatan alternatif untuk fibroid uterus.

**Kata kunci:** Botani, fibroid uterus, leiomyoma

## Mechanism Of Action And Efficacy Of Potential Botanical Drugs in Alternative Treatment for Uterin Fibroid

### Abstract

Uterine fibroids are benign gynecologic tumors that develop from the myometrium and become entangled in the majority of women. The available pharmacological treatments are useful for reducing the size of the fibroids and relieving the symptoms of uterine fibroids. However, these pharmacological agents are said to be unaffordable for most people and are also associated with considerable side effects. Therefore, botanical medicines stole the attention in the last decade because of their therapeutic effectiveness accompanied by affordable costs and comparable and stronger therapeutic efficacy, with fewer side effects. The aim of this review is to provide information regarding the mechanisms by which various botanical drugs possess uterine anti-fibroid activity. The source search method is carried out through several trusted websites such as Pubmed, Science Direct, and Google Scholar. Based on the literature that has been identified, five botanical drugs were found which will be discussed in this review. These botanical drugs will be explained their mechanism of action in carrying out uterine anti-fibroid activity which has the potential as an alternative treatment for uterine fibroids.

**Keywords:** Botany, uterine fibroids, leiomyoma, plants

Korespondensi: Tiara Sekar Rahmadani; alamat Jl. A.H. Nasution No. 227, Metro Timur, Lampung; HP 087847072551; e-mail: tiarasekar26@gmail.com

### Pendahuluan

Fibroid uterus, atau yang lebih dikenal sebagai leiomioma, adalah tumor ginekologi jinak umum yang berkembang dari sel otot polos miometrium menjadi massa<sup>1</sup>. Umumnya, terjadi pada 70-80% wanita selama hidup mereka dengan mayoritas tanpa gejala apapun. Manifestasi

klinis yang terkait dengan fibroid uterus termasuk perdarahan abnormal, nyeri panggul, menoragia, infertilitas, keguguran berulang, dan komplikasi terkait kebidanan lainnya yang dapat menyebabkan kualitas hidup yang rendah. Sebuah studi *cross-sectional*) yang dilakukan di antara wanita Prancis melaporkan bahwa 64% peserta

mengalami penurunan kualitas hidup sedang hingga signifikan sebagai akibat dari fibroid uterus<sup>1</sup>.

Insiden fibroid uterus dilaporkan masing-masing 1,278% dan 3,745% pada wanita Asia dan Afrika-Amerika per tahun<sup>50</sup>. Selain itu, penelitian juga melaporkan bahwa wanita kulit hitam memiliki prevalensi fibroid uterus yang lebih tinggi dengan gejala yang lebih parah daripada wanita kulit putih<sup>2</sup>.

Etiologi pasti fibroid uterus masih belum jelas. Namun, genetika, sitokin, faktor pertumbuhan, hormon, seperti estrogen dan progesteron dan reseptornya masing-masing, lingkungan dan epigenetik, dan sintesis matriks ekstraseluler (ECM) yang berlebihan, telah dikaitkan dengan patogenesis fibroid uterus. Selain itu, epigenetik dan mikrobiota juga dikaitkan dengan perkembangan fibroid uterus<sup>3</sup>.

Meskipun histerektomi adalah tatalaksana umum dan definitif untuk fibroid uterus, namun beberapa kerugian tetap menjadi pertimbangan, yaitu pengangkatan massa rahim dan infertilitas. Umumnya, pengobatan untuk fibroid uterus tergantung pada ukuran, lokasi, gejala, usia, dan kebutuhan kesuburan pasien. Perawatan terapeutik yang tersedia hanya memberikan bantuan sementara atau sebagian dari fibroid uterus, sedangkan pil hormonal dan NSAID menghasilkan efek samping yang serius pada pasien<sup>4</sup>.

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak penelitian dilakukan untuk mengidentifikasi ekstrak alami dan obat botani untuk mengobati fibroid. Dengan pertimbangan tersebut, pada penelitian ini akan dilakukan pencarian literatur terperinci untuk memberikan gambaran umum tentang obat-obatan botani dan formulasi polih herbal yang tersedia yang berpotensi mengobati dan mencegah fibroid uterus dan mekanisme kerjanya. Terlepas dari kenyataan bahwa beberapa ulasan telah dilakukan pada penggunaan obat botani pada fibroid uterus, penelitian-

penelitian tersebut berfokus pada manfaat dan risiko penggunaan obat herbal atau botani dan efek senyawa pada fibroid uterus<sup>5,6</sup>. Sementara itu, ulasan ini adalah ulasan pertama untuk menambah wawasan mengenai mekanisme rinci ekstrak obat botani dan formulasi polih herbal dalam berkontribusi terhadap aktivitas fibroid anti-uterus.

## Metode

Metode pengambilan sumber data dalam ulasan ini menggunakan kata kunci "botani", "tanaman", "tanaman obat", secara tersendiri ataupun berpasangan dengan "leiomyoma" dan "fibroid uterus". Basis data ilmiah diambil secara sistematis dari dalam periode 2012-2022 situs web terpercaya, seperti PubMed, *Google Scholar*, dan *Science Direct* untuk mendapatkan referensi yang relevan. Artikel penelitian dalam Bahasa Inggris yang hanya disertakan dalam penelitian ini.

Dalam ulasan ini, lima obat botani dan 3 formulasi polih herbal telah diidentifikasi. Sebanyak 32 artikel telah diidentifikasi dan dianggap sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Di antara artikel ini, 4 mempelajari *Curcuma longa* dan/atau konstituen aktifnya, 6 dilakukan pada *Camellia sinensis* dan/atau konstituen aktifnya, 6 pada *Scutellaria barbata*, 2 pada *Euonymus alatus*, 1 studi termasuk *Scutellaria barbata* dan *Euonymus alatus*, 2 penelitian dilakukan pada efek *Fragaria x ananassa* pada leiomioma, 2 referensi pada Guizhi Fu Ling Wan (GZFLW), dan 4 penelitian diselidiki pada rebusan Lichong. Studi lainnya dirujuk dalam '5.3 *Polyherbal Sparganii rhizoma (Sparganium stoloniferum* dan *Curcumae rhizoma* kombinasi ramuan pada fibroid uterus.

## Isi

Selain operasi seperti histerektomi dan miomektomi, *uterine artery embolization* (UAE), dan bedah ultrasonografi terfokus (*focused ultrasound surgery*/FUS) ataupun keduanya. juga

merupakan strategi pengobatan utama untuk fibroid uterus, dengan histerektomi menjadi satu-satunya terapi definitif untuk fibroid uterus.

Histerektomi adalah operasi pengangkatan rahim dan karenanya tidak ideal untuk wanita subur yang ingin mempertahankan rahimnya. Dalam kondisi seperti itu, miomektomi, UEA, atau FUS akan menjadi pilihan alternatif bagi wanita yang ingin mempertahankan rahimnya tetap utuh. Namun, metode bedah ini terbatas pada komplikasi dan biayanya. Dengan pengetahuan bahwa fibroid uterus bergantung pada hormon, agen farmakologis yang menargetkan jalur hormonal, seperti agonis *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), *selective progesterone receptor modulator* (SPRM), dan inhibitor aromatase, telah dikembangkan sebagai pilihan pengobatan untuk fibroid uterus.

Agonis GnRH bekerja dengan menyebabkan peningkatan awal sekresi gonadotropin dengan mengikat reseptor GnRH. Setelah itu, agonis GnRH mendesensitisasi reseptor, menyebabkan penurunan pelepasan gonadotropin, dan selanjutnya menurunkan tingkat estrogen sekunder akibat penurunan stimulasi ovarium oleh gonadotropin. Selain itu, agonis GnRH juga ditemukan memiliki efek antiproliferatif langsung pada fibroid<sup>7</sup>.

Saat ini, agonis GnRH disetujui oleh FDA untuk digunakan dalam pengobatan pra operasi FIBROID UTERUS. Namun, penggunaannya umumnya dibatasi hingga 6 bulan karena tingginya insiden efek samping yang dilaporkan<sup>8</sup>.

Antagonis GnRH adalah anggota baru dalam kelas analog GnRH setelah agonis GnRH. Ini bertindak dengan menempati reseptor GnRH secara kompetitif, sehingga mengurangi tingkat estrogen dan progesteron. Tidak seperti agonis GnRH, ia tidak memicu lonjakan awal hormon perangsang folikel dan hormon luteinizing. Pada tahun 2020, FDA telah memberikan persetujuan untuk

penggunaan elagolix, antagonis GnRH dalam kombinasi dengan estradiol dan norethindrone asetat untuk pengobatan fibroid uterus<sup>9</sup>.

Relugolix, antagonis GnRH terbaru saat ini sedang dalam uji klinis untuk pengobatan fibroid uterus dan menawarkan keuntungan dosis sekali sehari dibandingkan dengan dosis dua kali sehari dengan elagolix<sup>10</sup>. Pada tahun 2019, relugolix telah mendapat persetujuan di Jepang untuk dipasarkan sebagai pengobatan gejala fibroid uterus<sup>11</sup>.

Namun, mirip dengan agonis GnRH, antagonis GnRH dikaitkan dengan efek samping hipoestrogenik, yang memerlukan penambahan estradiol dan norethindrone asetat (terapi tambahan) untuk melemahkan efek hipoestrogenik<sup>12</sup>. Karena risiko keropos tulang dan patah tulang, FDA tidak merekomendasikan penggunaan elagolix selama lebih dari 2 tahun<sup>9</sup>.

*Selective progesterone receptor modulator* (SPRM) adalah kelas lain dari senyawa yang biasa digunakan dalam fibroid uterus, dengan campuran aktivitas agonis dan antagonis pada reseptor progesteron. Dua SPRM yang paling umum digunakan adalah mifepristone (antagonis murni) dan *ulipristal asetat* (UPA), yang telah terbukti efektif melawan fibroid uterus. Awalnya, UPA telah digunakan untuk mengurangi volume fibroid selama 3 bulan sebelum operasi. Namun, baru-baru ini digunakan pada pasien yang menolak untuk mengangkat rahim mereka<sup>13,14</sup>.

Aktivitas antagonis progesteron dari UPA pada endometrium dapat menyebabkan aktivitas estrogen yang tidak dilawan sehingga meningkatkan proliferasi sel. *Progesterone receptor modulator-associated endometrial changes* (PAEC) telah ditemukan terjadi pada 0,4% pasien yang menggunakan UPA sementara 41% - 78,8% pasien yang mengembangkan PAEC tampaknya reversibel setelah menghentikan UPA<sup>15</sup>. Baru-baru ini, *European Medicines Agency* (EMA) memutuskan untuk menangguhkan

penggunaan UPA dalam mengobati fibroid uterus karena tingginya insiden dan tingkat keparahan toksisitas hati, dengan lebih dari 900.000 wanita yang diberi UPA untuk fibroid uterus membutuhkan transplantasi hati. Oleh karena itu, untuk mengevaluasi keamanan keseluruhan sehubungan dengan penggunaan UPA, EMA telah memulai tinjauan baru. Tidak ada pasien yang akan diberi resep UPA untuk pertama kalinya selama periode ini sampai tinjauan selesai<sup>16</sup>.

Inhibitor aromatase digunakan untuk memblokir aksi aromatase, enzim yang bertanggung jawab untuk konversi androstenedion menjadi estrogen, menghasilkan peningkatan proliferasi sel dan fibrosis. Dua inhibitor aromatase yang telah dipelajari secara luas untuk fibroid uterus adalah letrozole dan anastrozole. Dalam uji coba terkontrol secara acak yang membandingkan efek inhibitor aromatase dan agonis GnRH pada fibroid uterus, ditemukan bahwa kedua intervensi mampu mengurangi volume dan gejala mioma; namun, inhibitor aromatase memiliki keuntungan dari aksi onset yang cepat dan tidak adanya flare awal yang terkait dengan agonis GnRH<sup>17</sup>. Kekhawatiran mengenai inhibitor aromatase adalah efek samping hipoestrogenik, yang meliputi *hot flushes* dan pengeroposan tulang<sup>18</sup>.

Produk obat botani memiliki permintaan yang meningkat di era ini karena biayanya yang lebih rendah dengan kemanjuran terapeutik yang sebanding atau lebih kuat sementara dikaitkan dengan efek samping yang lebih rendah. Oleh karena itu, ulasan ini akan membahas mekanisme kerja berbagai obat botani alami dan formulasi herbal terhadap fibroid uterus *in vitro*, *in vivo*, dan dalam uji klinis. Sebanyak lima obat botani dan 3 formulasi polih herbal telah dimasukkan dan diringkas.

#### *Curcuma Longa L [Zingiberaceae]*

*Curcuma longa*, umumnya dikenal sebagai kunyit adalah herba rhizomatous

herba abadi yang termasuk dalam keluarga jahe dan ditanam secara luas di seluruh Asia, India, dan lainnya negara-negara tropis. Ini telah digunakan sejak zaman kuno untuk penyedap dan tujuan pewarnaan karena sifatnya yang kekuningan. Dalam konteks *Traditional Chinese Medicine (TCM)*, Curcuma longa dimasukkan sebagai salah satu herbal dalam rebusan pengecil tumor, yang saat ini sedang dalam uji klinis fase III<sup>19,20</sup>. Curcuma longa juga digunakan dalam Ayurveda sebagai bahan utama untuk formulasi Haridra Khandra, yang tampaknya efektif dalam mengurangi gejala dan ukuran fibroid uterus dalam serangkaian kasus<sup>21</sup>.

Kemampuan ekstrak kunyit dalam melindungi myometrium uterus dari kerusakan oksidatif akibat fibroid uterus telah dilaporkan<sup>22</sup>. *Reactive oxygen species (ROS)* mampu menginduksi proliferasi sel otot polos leiomioma dan juga diperlukan untuk memicu jalur pensinyalan MAPK1/MAPK3, yang berkontribusi terhadap proliferasi sel otot polos leiomyoma<sup>23</sup>.

Dengan demikian, potensi antioksidan kunyit dan efek perlindungannya terhadap miometrium uteri menunjukkan potensi untuk digunakan sebagai pengobatan atau pencegahan fibroid uterus. Aktivitas antioksidan dapat dikaitkan dengan kurkumin, polifenol utama dan senyawa aktif yang ada dalam Curcuma longa yang memiliki kemampuan untuk meningkatkan tingkat enzim antioksidan, yang meliputi katalase, superoksida dismutase, dan glutathione peroksidase<sup>24,25</sup>.

Hingga saat ini, aktivitas anti-uterus fibroid kurkumin telah terbukti dalam banyak literatur. Ukuran, volume, dan aktivitas proliferasi fibroid uterus berkurang secara signifikan ketika pasien mengonsumsi 1,2 g kurkumin secara oral setiap hari selama 6 bulan, tanpa efek samping yang diamati<sup>26</sup>. Ali dan Laila melaporkan penurunan volume uterus dan

mioma diikuti oleh peningkatan persentase hemoglobin yang signifikan pada pasien yang mengonsumsi 1,35 g kurkumin setiap hari selama 3 bulan konsisten dengan penelitian sebelumnya tanpa efek samping yang dilaporkan. Namun, interpretasi hasil dari kedua studi dibatasi karena kurangnya informasi tentang kelompok kontrol<sup>27</sup>.

Studi *in vitro* dengan curcumin pada *Eker rat-derived uteri leiomyoma cell lines* (ELT-3) menunjukkan kemampuan curcumin untuk menghambat proliferasi sel leiomyoma sekaligus meningkatkan apoptosis dengan bertindak sebagai ligan PPAR $\gamma$ <sup>28</sup>. Jalur pensinyalan yang tepat dari PPAR $\gamma$  di fibroid uterus belum dikarakterisasi dengan jelas meskipun fakta bahwa isoform protein PPAR $\gamma$  diekspresikan pada tingkat yang lebih tinggi di fibroid uterus atau tingkat yang relatif sama mekanisme yang diusulkan dalam menghubungkan kemampuan ligan PPAR $\gamma$  dalam menghambat pertumbuhan sel leiomyoma, Houston menyarankan bahwa penghambatan dimediasi oleh *cross-talk* negatif antara jalur pensinyalan ER dan PPAR di mana aktivasi PPAR $\gamma$  menghambat ekspresi gen yang dimediasi ER<sup>29</sup>.

Apoptosis sel leiomyoma uteri juga dirangsang oleh ekspresi caspase-3, mediator penting untuk apoptosis, dan oleh caspase-9, inisiator apoptosis<sup>30</sup>. Selain itu, protein ERK1 dan ERK2 juga menurun dengan cara yang bergantung pada konsentrasi dengan kurkumin<sup>30</sup>. Protein ini terlibat dalam jalur pensinyalan Ras/Raf/MEK/ERK yang berperan dalam proliferasi dan kelangsungan hidup seluler dan terlibat dalam patofisiologi fibroid uterus. Mendukung ini, ERK1 dan ERK2 diekspresikan secara berlebihan pada leiomyoma dibandingkan dengan miometrium normal<sup>31</sup>.

Fakta bahwa fibroid uterus bergantung pada hormon, yang terutama terkait dengan hormon estrogen, estradiol telah ditemukan berkontribusi pada pertumbuhan leiomyoma melalui aktivasi ERK. Oleh karena itu, pengurangan protein

ini sebagian besar dapat berkontribusi pada aktivitas fibroid anti-uterus. Leiomyoma adalah tumor jinak dengan produksi ECM yang berlebihan. Kemampuan kurkumin untuk menurunkan regulasi ekspresi fibronektin, salah satu protein ECM, yang diekspresikan secara berlebihan pada miometrium, juga telah didokumentasikan<sup>30</sup>.

Efek penghambatan yang signifikan dari kurkumin pada ekspresi reseptor ECM pada kanker paru-paru non-sel kecil dan mengurangi aktivitas MMP-2<sup>16</sup>. Selain itu, juga mengatur aktivitas TIMP di berbagai sel kanker menyarankan kemungkinan mekanisme kurkumin dalam memproduksi aktivitas fibroid anti-uterus melalui pengurangan produksi ECM, sehingga penelitian lebih lanjut menyelidiki efek kurkumin pada berbagai reseptor terkait ECM dan protein dalam sel leiomyoma dapat dilakukan<sup>32,33</sup>.

#### *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (Teh Hijau)

Sebuah uji coba terkontrol secara acak melaporkan efek ekstrak teh hijau [45% *epigallocatechin gallate* (EGCG)] pada wanita dengan gejala fibroid uterus menunjukkan penurunan yang signifikan dalam volume fibroid dibandingkan dengan kelompok plasebo setelah mengambil 800 mg ekstrak teh hijau selama 4 bulan. Tingkat keparahan gejala yang terkait dengan fibroid, kehilangan darah rata-rata dan HRQL juga meningkat secara signifikan dengan penggunaan ekstrak teh hijau dibandingkan dengan plasebo, tanpa efek samping yang teridentifikasi<sup>34</sup>. Kemampuan teh hijau untuk mengerahkan aktivitas anti-fibroid uterus terutama disebabkan oleh *epigallocatechin gallate* (EGCG), salah satu konstituen aktif utama dalam teh hijau, yang merupakan lebih dari 40% dari total polifenol katekin teh hijau dan hadir di sekitar 142 mg dalam 200 ml teh hijau<sup>35</sup>.

Sejumlah penelitian telah mengidentifikasi efek induksi antiproliferatif dan apoptosis EGCG pada sel fibroid uterus. Meskipun mekanisme

yang tepat dan jalur yang terlibat tidak jelas, kombinasi mekanisme telah diusulkan masing-masing untuk ini. *Catechol-O-methyl transferase* (COMT) adalah enzim yang diekspresikan pada tingkat yang lebih tinggi pada leiomioma dibandingkan dengan miometrium normal. COMT terlibat dalam mengubah 2-hydroxyestradiol (antiestrogen) menjadi 2-methoxyestradiol (proestrogen), menciptakan lingkungan hiper-estrogenik karena penurunan antiestrogen dan peningkatan pro-estrogen<sup>36</sup>.

Mengetahui fibroid uterus sebagian besar bergantung pada estrogen, peningkatan lingkungan estrogenik memiliki potensi besar untuk meningkatkan proliferasi dan pertumbuhan fibroid uterus. Studi in vitro menunjukkan bahwa kemampuan ekstrak teh hijau dalam menghambat proliferasi sel leiomioma sebagian disebabkan oleh potensi EGCG dalam mereduksi ekspresi enzim COMT<sup>37</sup>. Meskipun demikian, penelitian in vivo menunjukkan tidak adanya penurunan EGCG pada aktivitas COMT dan bahkan meningkat sebesar 24% setelah konsumsi EGCG<sup>36</sup>.

Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi efek antiproliferatif EGCG pada leiomioma melalui jalur COMT. Penurunan protein BCL-2 dan peningkatan ekspresi protein Bax adalah mekanisme lain yang menyebabkan apoptosis oleh EGCG<sup>38</sup>. BCL-2, proto-onkogen, memiliki kemampuan untuk proliferasi<sup>39</sup>. Protein bax adalah anggota proapoptosis yang bekerja dengan membentuk pori-pori pada membran luar mitokondria, memungkinkan sitokrom c untuk mentranslokasi ke dalam sitoplasma, mengakibatkan hilangnya produksi energi dan aktivasi kaskade proteolitik yang mengarah ke apoptosis<sup>40</sup>.

Dilaporkan bahwa EGCG secara signifikan meningkatkan protein BAX dan protein BCL-2 yang diatur ke bawah dengan cara yang bergantung pada dosis ketika EGCG diuji dalam sel HuLM. Gen

jalur p53, yaitu, BAX, p21, MDM2, dan TP5313, yang terlibat dalam perbaikan DNA, apoptosis, dan siklus sel juga diregulasi dengan pengobatan EGCG<sup>38</sup>.

EGCG juga dapat menyebabkan penghentian siklus sel dengan menyebabkan penurunan yang signifikan dalam ekspresi CDK4 dan PCNA<sup>38</sup>. Pembentukan kompleks antara siklin dan CDK4 merupakan pendorong penting dalam siklus sel melalui transisi fase G1 ke fase S. Pengurangan ekspresi CDK4 oleh EGCG, menghalangi transisi dari fase G1 ke fase S, yang dapat menyebabkan penghentian fase G0/G1 dari siklus sel. Di sisi lain, PCNA sangat penting untuk proliferasi sel, dan berinteraksi dengan berbagai protein dalam mengatur siklus sel, replikasi DNA, dan proses perbaikan DNA<sup>41</sup>.

Gen BMP2 tampaknya memiliki ekspresi 14 kali lipat lebih besar pada pengobatan EGCG pada sel HuLM<sup>38</sup>. BMP2 adalah anggota dari superfamili TGF- $\beta$ , yang memainkan peran penting dalam regulasi proliferasi sel, diferensiasi, dan apoptosis. Sebuah studi baru-baru ini tentang kanker kolorektal menunjukkan peran BMP2 dalam mengurangi pertumbuhan, meningkatkan apoptosis, dan mengurangi perkembangan tumor in vivo<sup>42</sup>. Oleh karena itu, data ini mengusulkan kemungkinan BMP2 sebagai pilihan target potensial untuk perawatan fibroid uterus.

Selain menghasilkan efek yang menjanjikan, EGCG memiliki beberapa kelemahan, seperti stabilitas rendah, bioavailabilitas yang buruk, dan sangat dimetabolisme dalam kondisi fisiologis. Mempertimbangkan kelemahan ini, produk analog EGCG disintesis dengan senyawa yang diidentifikasi sebagai 2a dan 4a yang memiliki kerentanan lebih rendah untuk dimetabolisme atau dihambat oleh COMT dan memiliki efek antiproliferatif, antiangiogenik, dan antifibrotik yang diperkuat di HuLM<sup>43</sup>.

*Scutellaria barbata* D. Don [Lamiaceae]

*Scutellaria barbata* (SB) adalah ramuan abadi, yang dikenal di TCM, dan Pengobatan tradisional Korea sebagai “*Ban-Zhi-Lian*” dan “*Ban-Ji-Ryun*”, masing-masing. Obat botani ini menunjukkan anti inflamasi, aktivitas antitumor, dan efek antimutagenik. Efeknya pada fibroid uterus ditetapkan oleh beberapa penelitian dengan beberapa mekanisme aksi yang dilaporkan.

Pada tahun 2004, aktivitas penghambatan aromatase SB dalam sel leiomioma dilaporkan dan enzim dihambat dengan cara yang bergantung pada waktu dan dosis<sup>44</sup>. Aromatase adalah enzim yang bertanggung jawab untuk mengubah androstenedion menjadi estrogen. Dengan kemampuan SB untuk menghambat aktivitas aromatase intraseluler pada sel leiomioma, berpotensi menurunkan produksi estrogen pada fibroid sehingga mengurangi stimulasi estrogen dalam menyebabkan proliferasi sel dan selanjutnya fibrosis atau peningkatan ukuran fibroid.

SB juga menunjukkan penghambatan tergantung dosis pada proliferasi leiomioma dan sel miometrium normal. SB meningkatkan fraksi sel dalam fase G1 dari siklus sel dan disarankan untuk menunjukkan aksi antiproliferatifnya melalui pemblokiran transisi siklus sel dari fase G1 ke fase S atau dengan menghentikan siklus sel pada fase G1<sup>44</sup>. Selain itu, ekspresi penanda diferensiasi sel otot polos, yang meliputi -aktin otot polos, calponin h1, dan penghambat siklus sel p27, pada leiomioma dan sel miometrium normal meningkat setelah pengobatan dengan SB. Sebaliknya, SB tidak berpengaruh pada cyclin E dan cdk2, yang merupakan produk gen yang terkait dengan fase G1 dari siklus sel<sup>44</sup>. Protein P27 dianggap sebagai penekan tumor yang kuat, yang mampu menginduksi apoptosis dan mengurangi viabilitas dan proliferasi sel fibroid uterus<sup>45</sup>.

Ketika sel leiomioma uteri manusia dirawat dengan SB, diamati bahwa ekspresi mRNA c-fos diinduksi oleh SB melalui jalur cAMP/ PKA yang diaktifkan oleh peningkatan level cAMP. Ini terbukti dengan fakta bahwa inhibitor PKA menghambat ekspresi gen c-fos yang diinduksi SB. c-fos adalah proto- onkogen yang terlibat erat dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel dan juga diduga terlibat dalam diferensiasi sel otot polos<sup>46</sup>.

Insiden fibroid uterus yang lebih tinggi dan ukuran fibroid yang lebih besar selama trimester pertama kehamilan menunjukkan peran hCG dalam patogenesis fibroid uterus<sup>3,47</sup>. Mendukung hal ini, hCG secara signifikan meningkatkan proliferasi pada leiomioma dan sel miometrium normal. Dalam konteks ini, SB menunjukkan kemampuan untuk mengurangi efek proliferasi hCG pada leiomioma dan sel miometrium. Selain itu, pengobatan dengan SB juga mengurangi ekspresi PCNA, cyclin E, dan cdc2 dalam sel leiomioma yang diobati dengan hCG<sup>48</sup>.

SB juga telah diamati untuk menurunkan regulasi ekspresi IGF-I dalam sel leiomioma yang diekspresikan secara berlebihan dalam fibroid uterus dibandingkan dengan miometrium normal. IGF- I berfungsi sebagai survival factor yang mampu memblokir apoptosis pada sejumlah tipe sel; oleh karena itu, ekspresi berlebihan IGF-I telah dikaitkan dengan aktivitas tumorigeniknya, melindungi sel kanker dari apoptosis. Studi juga telah menunjukkan peran IGF-I dalam mempromosikan mitosis sel, dan kemampuannya untuk secara khusus mempromosikan proliferasi sel otot polos rahim, sehingga membuatnya menjadi kontributor potensial untuk pembentukan fibroid uterus<sup>49</sup>.

Selain mekanisme yang disebutkan di atas, SB juga dilaporkan menunjukkan efek antiproliferatif dan efek induktif apoptosis dengan menyebabkan pelepasan sitokrom c dari mitokondria ke dalam sitosol, dengan peningkatan aktivitas

seperti caspase-3 dan menyebabkan penurunan BCL-2. protein dalam sel leiomioma, semua ini berkontribusi terhadap aktivitas fibroid anti-uterusnya<sup>49</sup>.

### Simpulan

Penggunaan obat-obatan botani sebagai bagian dari pengobatan telah menjadi praktik sejak zaman kuno dan diterapkan di era ini dengan dorongan untuk mengevaluasi mekanisme aksi mereka dan efikasinya yang terkait. Banyak obat-obatan yang tersedia di pasaran yang berasal dari tumbuhan dan memegang peranan penting dalam pengobatan modern saat ini. Agen farmakologis yang

ideal untuk fibroid uterus harus efektif dan terjangkau dengan durasi pengobatan yang singkat dan efek samping yang minimal.

Obat-obatan botani selalu lebih disukai oleh banyak pasien karena keterjangkauan. Oleh karena itu, para peneliti telah menyelidiki berbagai obat botani agar ditemukan pengobatan yang efektif, aman, dan lebih murah dapat sangat bermanfaat bagi masyarakat. Namun, protokol pengujian yang divalidasi diperlukan untuk menstandarisasi konstituen aktif dalam produk obat botani untuk digunakan sebagai pengobatan anti-fibroid uterus dalam memastikan efek terapeutik.

### Daftar Pustaka

1. Hervé F, Katty A, Isabelle Q, dan Céline S. Impact of Uterine Fibroids on Quality of Life: a National Cross-Sectional Survey. *Eur. J. Obstetrics Gynecol. Reproductive Biol.* 2018;229:32–37. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.07.032.
2. Stewart EA, Nicholson WK, Bradley L, dan Borah BJ. The Burden of Uterine Fibroids for African-American Women: Results of a National Survey. *J. Womens Health (Larchmt).* 2013;22: 807–816. doi:10.1089/jwh.2013.4334
3. Ciavattini A, Delli Carpini G, Clemente N, Moriconi L, Gentili C, dan Di Giuseppe J. Growth Trend of Small Uterine Fibroids and Human Chorionic Gonadotropin Serum Levels in Early Pregnancy: an Observational Study. *Fertil Steril.* 2016; 105:1255–1260. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2016.01.032
4. Liu, J. P., Yang, H., Xia, Y., and Cardini, F. Herbal Preparations for Uterine Fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013: CD005292. doi:10.1002/14651858.CD005292.pub3
5. Fu Y, Fan Y, Fan W, Lv Y, Ai L, dan Yu C. Efficacy and Safety of Traditional Chinese Herbal Formula Combined with Western Medicine for Uterine Fibroid: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Med. Baltim.* 2020;99:e22039. doi:10.1097/MD.00000000000022039
6. Li H, Wu H, Zhang H, Li Y, Li S, Hou Q, et al. Identification of Curcumin-Inhibited Extracellular Matrix Receptors in Non-small Cell Lung Cancer A549 Cells by RNA Sequencing. *Tumour Biol.* 2017; 39: 1010428317705334. doi:10.1177/1010428317705334
7. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, et al. Cell Proliferation Effect of GnRH Agonist on Pathological Lesion of Women with Endometriosis, Adenomyosis and Uterine Myoma. *Hum. Reprod.* 2010;25:2878–2890. doi:10.1093/humrep/deq240
8. Lethaby A, Puscasiu L, dan Vollenhoven B. Preoperative Medical Therapy before Surgery for Uterine Fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;11: CD000547. doi:10.1002/14651858.CD000547.pub2
9. FDA. FDA Approves New Option to Treat Heavy Menstrual Bleeding Associated with Fibroids in Women. *FDA. U.S. Food Drug Adm.* 2020.



- Diakses pada 1 Oktober 2022. Tersedia di: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-option-treat-heavy-menstrual-bleeding-associated-fibroids-women>
10. Al-Hendy A, Venturella R, Arjona Ferreira JC, Li Y, Wagman RB, dan Lukes AS. Liberty Randomized Withdrawal Study: 2-year Efficacy and Safety of Relugolix Combination Therapy in Women with Heavy Menstrual Bleeding Associated with Uterine Fibroids. *Fertil. Steril.* 2021;116:e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.07.014
  11. Markham A dan Keam SJ. Camrelizumab: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79:1355–1361. doi:10.1007/s40265-019-01105-010.1007/s40265-019-01167-0
  12. Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A, Archer DF, Barnhart KT, Bradley LD, et al. Elagolix for Heavy Menstrual Bleeding in Women with Uterine Fibroids. *N. Engl. J. Med.* 2020;382: 328–340. doi:10.1056/NEJMOA1904351
  13. Pazzaglia E, Praet J, Vandromme J, dan Rozenberg S. Medical or Surgical Management of Fibroids? an Internet Survey of Gynecologists' Views. *Maturitas.*2017;95:6–10. doi:10.1016/j.maturitas.2016.10.012
  14. Rozenberg S, Praet J, Pazzaglia E, Gilles C, Manigart Y, dan Vandromme J. The Use of Selective Progestin Receptor Modulators (SPRMs) and More Specifically Ulipristal Acetate in the Practice of Gynaecology. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2017;57:393–399. doi:10.1111/ajo.12641
  15. de Milliano I, Van Hattum D, Ket JCF, Huirne JAF, dan Hehenkamp WJK. Endometrial Changes during Ulipristal Acetate Use: A Systematic Review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017;214:56–64. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.04.042
  16. Ekanem E dan Talaulikar V. Medical Therapy for Fibroids: What Next for Ulipristal Acetate? *Adv. Ther.* 2021;38: 137–148. doi:10.1007/s12325-020-01555-Z/TABLES/3
  17. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, Rajaeefard A, Zarei A, Kazerooni T, et al. A Randomized, Controlled Clinical Trial Comparing the Effects of Aromatase Inhibitor (Letrozole) and Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist (Triptorelin) on Uterine Leiomyoma Volume and Hormonal Status. *Fertil. Steril.* 2010; 93: 192–198. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.064
  18. Song H, Lu D, Navaratnam K, dan Shi G. Aromatase Inhibitors for Uterine Fibroids. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. CD009505. doi:10.1002/14651858.CD009505.pub 2
  19. ClinicalTrials.gov. Study of Tumor-Shrinking Decoction (TSD) to Treat Symptomatic Uterine Fibroids. U.S. Natl. Libr. Med. 2020. Diakses pada 8 Oktober 2021. Tersedia di: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02189083>.
  20. Cheng IC, Li RK, Leung GP, Li SL, Kong M, Lao LX., et al. Application of UPLC-MS/MS to Simultaneously Detect Four Bioactive Compounds in the Tumour-Shrinking Decoction (FM1523) for Uterine Fibroids Treatment. *Phytochem Analysis.* 2019;30:447–455. doi:10.1002/PCA.2827
  21. Dhiman K. Ayurvedic Intervention in the Management of Uterine Fibroids: A Case Series. *Ayu.* 2019; 35: 303–308. doi:10.4103/0974-8520.153750
  22. Eze-Stephen P. Histopathological Investigations of Curcuma Longa (Turmeric) and Zingiber Officinale (Ginger) on Rats with Monosodium Glutamate-Induced Leiomyoma. *J. Exp. Res.* 2019; 7: 9–15

23. Mesquita FS, Dyer SN, Heinrich DA, Bulun SE, Marsh EE, dan Nowak RA. Reactive Oxygen Species Mediate Mitogenic Growth Factor Signaling Pathways in Human Leiomyoma Smooth Muscle Cells. *Biol. Reprod.* 2010;82:341–351. doi:10.1095/biolreprod.108.075887
24. Panahi Y, Sahebkar A, Amiri M, Davoudi SM, Beiraghdar F, Hoseininejad SL et al. Improvement of Sulphur Mustard-Induced Chronic Pruritus, Quality of Life and Antioxidant Status by Curcumin: Results of a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Br. J. Nutr.* 2012;108:1272–1279. doi:10.1017/S0007114511006544
25. Lin X, Bai D, Wei Z, Zhang Y, Huang Y, Deng H, et al. Curcumin Attenuates Oxidative Stress in RAW264.7 Cells by Increasing the Activity of Antioxidant Enzymes and Activating the Nrf2-Keap1 Pathway. *PLoS One.* 2019;14:e0216711. doi:10.1371/journal.pone.0216711
26. Sukonthanonta A. Curcumin in Reduction Size of Myoma Uteri. *Thai J. Obstet. Gynaecol.* 2015;23:165–171. doi:10.14456/tjog.2015.14
27. Ali AFM dan Ali L. Curcumin a new modality for treatment of uterine myoma. *J. Am. Sci.* 2013:1545–1003. Diakses pada 8 Oktober 2022. Tersedia di: <http://www.jofamericanscience.org><http://www.americanscience.org>.33.
28. Tsuiji K, Takeda T, Li B, Wakabayashi A, Kondo A, Kimura T, et al. Inhibitory Effect of Curcumin on Uterine Leiomyoma Cell Proliferation. *Gynecol. Endocrinol.* 2011;27:512–517. doi:10.3109/09513590.2010.507287
29. Houston KD, Copland JA, Broaddus RR, Gottardis MM, Fischer SM, dan Walker CL. Inhibition of Proliferation and Estrogen Receptor Signaling by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Ligands in Uterine Leiomyoma. *Cancer Res.* 2003; 63: 1221–1227.
30. Malik M, Mendoza M, Payson M, dan Catherino WH. Curcumin, a Nutritional Supplement with Antineoplastic Activity, Enhances Leiomyoma Cell Apoptosis and Decreases Fibronectin Expression. *Fertil. Steril.* 2009;91: 2177–2184. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.03.045
31. Yu CH, Zhao JS, Zhao H, Peng T, Shen DC, Xu QX, et al. Transcriptional Profiling of Uterine Leiomyoma Rats Treated by a Traditional Herb Pair, *Curcumae Rhizoma* and *Sparganii Rhizoma*. *Braz J. Med. Biol. Res.* 2019;52:e8132. doi:10.1590/1414-431x20198132
32. Hassan ZK dan Daghestani MH. Curcumin Effect on MMPs and TIMPs Genes in a Breast Cancer Cell Line. *Asian pac. J. Cancer Prev.* 2012;13: 3259–3264. doi:10.7314/APJCP.2012.13.7.3259
33. Supriono S, Pratomo B, dan Kriestian M. Effects of Curcumin against Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) and Tissue Inhibitor Metalloproteinase- 2 (TIMP-2) Serum Level on Rat Model of Liver Fibrosis Resolution Process. *Indones. J. Gastroenterol. Hepatol. Dig. Endosc.* 2018;19:10–15. doi:10.24871/191201810-15
34. Roshdy E, Rajaratnam V, Maitra S, Sabry M, Allah AS, dan Al-Hendy A. Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids with Green Tea Extract: A Pilot Randomized Controlled Clinical Study. *Int. J. Womens. Health.* 2013;5:477–486. doi:10.2147/IJWH.S41021
35. Wang L, Huang X, Jing H, Ma C, dan Wang H. Bilosomes as Effective Delivery Systems to Improve the Gastrointestinal Stability and Bioavailability of Epigallocatechin Gallate (EGCG). *Food Res. Int.* 2021;

- 149: 110631. doi:10.1016/j.foodres.2021.110631
36. Lorenz M, Paul F, Moobed M, Baumann G, Zimmermann BF, Stangl K, et al. The Activity of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Is Not Impaired by High Doses of Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) In Vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 2014;740: 645–651. doi:10.1016/J.EJP.2014.06.014
37. Zhang D, Rajaratnam V, Al-Hendy O, Halder S, dan Al-Hendy A. Green Tea Extract Inhibition of Human Leiomyoma Cell Proliferation Is Mediated via Catechol-O-Methyltransferase. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2014;78:109–118. doi:10.1159/000363410
38. Zhang D, Al-Hendy M, Richard-Davis G, Montgomery-Rice V, Rajaratnam V, dan Al-Hendy A. Antiproliferative and Proapoptotic Effects of Epigallocatechin Gallate on Human Leiomyoma Cells. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1887–1893. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.08.065
39. Omar M, Laknour A, Al-Hendy A, dan Yang Q. Myometrial Progesterone Hyper-Responsiveness Associated with Increased Risk of Human Uterine Fibroids. *BMC Womens. Health.* 2019; 19(92). doi:10.1186/s12905-019-0795-1
40. Westphal D, Kluck RM, dan Dewson G. Building Blocks of the Apoptotic Pore: How Bax and Bak Are Activated and Oligomerize during Apoptosis. *Cell Death Differ.* 2014;21: 196–205. doi:10.1038/cdd.2013.139
41. Mansilla SF, de la Vega MB, Calzetta NL, Siri SO, dan Gottifredi V. Cdk-independent and PcnA-dependent Functions of P21 in Dna Replication. *Genes (Basel).* 2020;11(593). doi:10.3390/genes11060593
42. Vishnubalaji R, Yue S, Alfayez M, Kassem M, Liu FF, Aldahmash A, et al. Bone Morphogenetic Protein 2 (BMP2) Induces Growth Suppression and Enhances Chemosensitivity of Human Colon Cancer Cells. *Cancer Cell Int.* 2016;16:77–12. doi:10.1186/S12935-016-0355-9
43. Ahmed RS, Liu G, Renzetti A, Farshi P, Yang H, Soave C, et al. Biological and Mechanistic Characterization of Novel Prodrugs of Green Tea Polyphenol Epigallocatechin Gallate Analogs in Human Leiomyoma Cell Lines. *J. Cell. Biochem.* 2016;117:2357–2369. doi:10.1002/jcb.25533
44. Lee TK, Lee DK, Kim DI, Lee YC, Chang YC, dan Kim CH. Inhibitory Effects of Scutellaria Barbata D. Don on Human Uterine Leiomyoma Smooth Muscle Cell Proliferation through Cell Cycle Analysis. *Int. Immunopharmacol.* 2004; 4: 447–454. doi:10.1016/J.INTIMP.2003.12.012
45. Ramachandran S, Kwon KY, Shin SJ, Kwon SH, Cha SD, Bae I, et al. Cyclin-dependent Kinase Inhibitor p27Kip1 Controls Growth and Cell Cycle Progression in Human Uterine Leiomyoma. *J. Korean Med. Sci.* 2008;23: 667–673. doi:10.3346/JKMS.2008.23.4.667
46. Lee SM, Choi ES, Ha E, Ji KY, Shin SJ, dan Jung J. Gyejibongnyeong-hwan (Gui Zhi Fu Ling Wan) Ameliorates Human Uterine Myomas via Apoptosis. *Front. Pharmacol.* 2019;10(1105). doi:10.3389/fphar.2019.01105
47. Benaglia, L., Cardellicchio, L., Filippi, F., Paffoni, A., Vercellini, P., Somigliana, E., et al. (2014). The Rapid Growth of Fibroids during Early Pregnancy. *PLoS One* 9, e85933. doi:10.1371/journal.pone.0085933
48. Lee MJ, Yun BS, Seong SJ, Kim ML, Jung YW, Kim MK, et al. Uterine Fibroid Shrinkage after Short-Term Use of Selective Progesterone Receptor Modulator or Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2017;60:69–73. doi:10.5468/ogs.2017.60.1.69

49. Baird DD, Travlos G, Wilson R, Dunson DB, Hill MC, D'Aloisio AA, et al. Uterine Leiomyomata in Relation to Insulin-like Growth Factor-I, Insulin, and Diabetes. *Epidemiology*. 2019; 20: 604–610. doi:10.1097/EDE.0b013e31819d8d3f
50. Sheng B, Song Y, Liu Y, Jiang C, dan Zhu X. Association between Vitamin D and Uterine Fibroids: A Study Protocol of an Open-Label, Randomised Controlled Trial. *BMJ* 2020;10: e038709. doi:10.1136/bmjopen-2020-038709
51. Ando T, Kato H, Furui T, Morishige KI, Goshima S, dan Matsuo M. Uterine Smooth Muscle Tumours with Hyperintense Area on T1 Weighted Images: Differentiation between Leiomyosarcomas and Leiomyomas. *Br. J. Radiol.* 2018; 91: 20170767. doi:10.1259/bjr.20170767