

**PENINGKATAN BIOAVIABILITAS CURCUMIN DALAM KUNYIT
(*Curcuma longa*) DENGAN MENGGUNAKAN KOMBINASI PIPERIN
DALAM LADA HITAM (*Piper longum*) SEBAGAI ALTERNATIF
KEMOTERAPI KANKER PARU**

Eka Prasetya Budi Mulia, Akbar Fahmi, Muh. Wildan Yahya, Raden Argarini
Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

Abstrak

Kanker paru merupakan salah satu jenis kanker yang mempunyai tingkat insidensi dan kematian yang tinggi. Berbagai modalitas telah dilakukan untuk terapi seperti pembedahan, radioterapi, kemoterapi, dan imunoterapi. Namun demikian, masing-masing cara mempunyai kelemahan sehingga pengobatan kanker belum memuaskan. Penggunaan kemoterapi antikanker belum memberikan hasil yang optimal karena bekerja tidak spesifik sehingga dapat merusak sel normal. Selain efek sampingnya yang relatif besar, harga obat-obatan tersebut juga mahal sehingga sulit dijangkau oleh sebagian besar masyarakat di Indonesia. Keanekaragaman hayati di Indonesia sangat berpotensi dalam penemuan senyawa baru yang berkhasiat sebagai antikanker, salah satunya tanaman yang digunakan adalah dari genus *Curcuma* (jenis temu-temuan) yaitu kunyit (*Curcuma longa*). Tanaman ini menghasilkan zat yang disebut *curcumin*. Curcumin sendiri memiliki kemampuan sebagai antiviral, antiinflamasi, antiarthritis, antioksidan dan antikanker. Tanaman lain yang memiliki potensi adalah tanaman dari genus *Piper*. Spesies tanaman piper banyak digunakan pada pengobatan seperti *Piper longum*. Piperidin yang terdapat dalam piperin merupakan salah satu senyawa yang memiliki aktivitas sebagai antikanker. Tujuan tinjauan pustaka ini adalah menganalisis potensi dan teknik implementasi curcumin dalam kunyit (*Curcuma longa*) dengan ajuvan piperin dalam lada hitam (*Piper longum*) sebagai alternatif kemoterapi kanker paru.

Kata kunci: *kanker paru, Curcuma longa, curcumin, Piper longum, piperin, kemoterapi*

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Kanker paru merupakan salah satu jenis kanker yang mempunyai tingkat insidensi yang tinggi di dunia, sebanyak 17% insidensi terjadi pada pria (peringkat kedua setelah kanker prostat) dan 19% pada wanita (peringkat ketiga setelah kanker payudara dan kanker kolorektal) (Ancuceanu and Victoria, 2004). *World Health Organisation* (WHO) tahun 2007 melaporkan bahwa insidens penyakit kanker di dunia mencapai 12 juta penduduk dengan *Proportional Mortality Rate* (PMR) 13

%. Salah satu penyakit kanker yang menyebabkan kematian tertinggi di dunia adalah kanker paru. WHO *World Report* 2000 melaporkan, PMR kanker paru pada tahun 1999 di dunia 2,1%. Menurut WHO, *Cause Specific Death Rate (CSDR)* kanker trakea, bronkus, dan paru di dunia 13,2 per 100.000 penduduk dengan PMR 2,3% (WHO, 2004). Hasil survei penyakit tidak menular oleh Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan (Dirjen PPM & PL) di 5 rumah sakit propinsi di Indonesia (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung, dan Sumatera Selatan) pada tahun 2004, menunjukkan angka kesakitan disebabkan oleh kanker paru sebesar 30%. (Depkes RI, 2004).

Faktor- faktor risiko kanker paru yaitu merokok, terpapar asbestos, riwayat adanya penyakit paru interstisial, terpapar zat beracun (nikel, kromium, klorometil eter), terpapar uranium atau radon, dan infeksi HIV (Sat Sharma, 2009). Dari semua faktor risiko diatas, merokok adalah penyebab utama terjadinya kanker paru pada 80-90% kasus kanker paru (Kopper and Timar, 2005; CDC, 2011)

Berbagai cara penyembuhan telah dilakukan untuk melawan kanker seperti pembedahan, penyinaran, kemoterapi, dan imunoterapi. Namun demikian, masing-masing cara mempunyai kelemahan sehingga pengobatan kanker belum memuaskan hingga saat ini (Hoffman, 1999). Penggunaan kemoterapi antikanker belum memberikan hasil yang optimal karena bekerja tidak spesifik sehingga dapat merusak sel normal. Pembedahan umumnya tidak efektif lagi untuk sel yang telah mengalami metastasis. Penyinaran seringkali tidak selektif dan tidak aman untuk sel-sel normal (Supardjan dan Meiyanto, 2002).

Obat antikanker yang ideal seharusnya cepat membunuh sel kanker tanpa membahayakan jaringan sehat. Akan tetapi, sampai sekarang belum ditemukan obat-obatan dengan kriteria demikian. Selain efek sampingnya yang relatif besar, harga obat-obatan tersebut juga mahal sehingga sulit dijangkau oleh sebagian besar masyarakat di Indonesia. Usaha untuk mengobati penyakit kanker dengan obat tradisional semakin banyak dilakukan karena alasan biaya yang lebih murah, lebih mudah didapat, efek samping yang relatif kecil, dan dapat diramu sendiri (Mangan, 2003).

Di sisi lain, Keanekaragaman hayati di Indonesia sangat berpotensi dalam penemuan senyawa baru yang berkhasiat sebagai antikanker, salah satunya tanaman

yang digunakan adalah dari genus *Curcuma* (jenis temu-temuan) yaitu kunyit (*Curcuma longa*). Tanaman ini menghasilkan zat yang disebut *curcumin*. Curcumin sendiri memiliki kemampuan sebagai antiviral, antiinflamasi, antiarthritis, antioksidan dan antikanker. (Zhou, 2010) Potensi efek antikanker berasal dari *curcumin* mampu untuk menginduksi apoptosis pada sel-sel kanker tanpa efek sitotoksik pada sel sehat. Kurkumin dapat menghambat aktivitas faktor transkripsi NF-kB, yang telah dikaitkan dengan sejumlah penyakit inflamasi seperti kanker. (Li et al, 2004)

Beberapa penelitian lain menunjukkan efek kurkumin dapat memodulasi pertumbuhan sel-sel kanker melalui pengaturan jalur sinyal beberapa sel termasuk jalur sel proliferasi (cyclin D1, c-myc), sel hidup jalur (Bcl-2, Bcl-xL, cFLIP, XIAP, c-IAP1), jalur caspase aktivasi (caspase-8, 3, 9), jalur supresor tumor (p53, p21) kematian jalur reseptor (DR4, DR5), jalur mitokondria, dan protein jalur kinase (JNK, Akt, dan AMPK). (Ravindran, 2009).

Tanaman lain yang memiliki potensi adalah tanaman dari genus *Piper*. Spesies tanaman piper banyak digunakan pada pengobatan seperti *Piper longum*, *Piper nigrum* L., *Piper cubeba* L., *Piper retrofractum* Vahl., dan *Piper betle* L. Komponen yang menimbulkan efek biologis pada tanaman ini piper adalah piperin. Piperin digunakan pada pengobatan *colic*, *diarrhoea*, *cholera*, *scarlatina*, *chronic gonorrhoea* dan *tinea capitis* (Felter dan Lloyd, 1898. Piperidin yang terdapat dalam piperin merupakan salah satu senyawa yang memiliki aktivitas sebagai antikanker (Kintzios and Barberaki, 2003) dan pada saat ini. banyak penelitian yang menunjukkan bahwa tanaman piper dapat digunakan sebagai obat antikanker.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *Piper longum* diketahui mempunyai efek toksik terhadap sel DLA (*Dalton's Lymphoma Ascites*) dan sel EAC (*Ehrlich Ascites Carcinoma*). Nilai LC50 ekstrak alkohol *Piper longum* sebesar 500 µg/ml untuk sel DLA dan 250 µg/ml untuk sel EAC (Sunila dan Kutana, 2003). Selain itu, penelitian lain menunjukkan bahwa ekstrak etanol 70% dari buah kemukus (*Piper cubeba* L.) mempunyai efek toksik terhadap sel myeloma dengan nilai IC50 sebesar 76,10 µg/ml (Nurhayati, 2007).

Tingginya penderita kanker paru-paru di Indonesia sangat kontras dengan potensi bahan alam dari Indonesia. Oleh karena itu diperlukan suatu langkah

strategis yang mampu menggali bahan dari Indonesia sekaligus berguna sebagai terapi. Penggunaan *curcumin* pada penderita kanker memberikan pengaruh positif dan spesifik hanya membunuh sel kanker (Ravindran, 2009). Akan tetapi memiliki sedikit kelemahan yakni bioavailabilitas yang masih rendah (Shoba, 1998). Oleh karena itu diperlukan kombinasi, dalam hal ini dengan ajuvan, yang dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Piperin merupakan salah satu alkaloid yang memiliki potensi tersebut. Sehingga dengan kombinasi *curcumin* dan ajuvan piperin memungkinkan dapat memberi efikasi yang lebih baik bagi penderita kanker paru-paru.

Tujuan

Adapun tujuan yang ingin dicapai dalam penulisan karya tulis ini adalah:

1. Menganalisis potensi curcumin dalam kunyit dengan ajuvan piperin dalam lada hitam sebagai alternatif kemoterapi kanker paru.
2. Menjelaskan teknik implementasi curcumin dengan ajuvan piperin sebagai kemoterapi kanker paru.

Manfaat

Berikut ini adalah manfaat dari penyusunan karya tulis:

1. Memberikan solusi alternatif kemoterapi kanker paru menggunakan curcumin dengan ajuvan piperin.
2. Mengoptimalkan penggunaan curcumin dalam kunyit dan piperin dalam lada hitam sebagai kemoterapi kanker paru.
3. Memberikan masukan kepada pemerintah untuk lebih meningkatkan perhatian terhadap alternatif obat herbal sebagai kemoterapi kanker paru.
4. Meningkatkan harapan hidup penderita kanker paru dengan alternatif terapi kanker paru.
5. Meningkatkan nilai guna Kunyit dan Lada sehingga berpengaruh positif bagi petani

GAGASAN

Kondisi Kekinian

Kanker Paru-Paru

Kanker paru adalah pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali dalam jaringan paru yang dapat disebabkan oleh sejumlah karsinogen lingkungan, terutama asap rokok. Menurut World Health Organization (WHO), kanker paru merupakan penyebab kematian utama dalam kelompok kanker baik pada pria maupun wanita (Ferlay, 2004).

Insidens dan Prevalensi Kanker Paru

Setiap tahun ada lebih dari 1.4 juta kasus kanker paru baru di seluruh dunia⁹, yang menyebabkan kira-kira 1.1 juta kematian tiap tahun (Ferlay, 2004). Dengan kata lain di seluruh dunia terdapat 3.000 orang yang meninggal karena kanker paru setiap harinya dan ini berarti satu orang setiap 30 detik¹⁰. Kanker paru dilaporkan sebagai kanker penyebab kematian terbesar di dunia, dan bertanggung jawab atas 18.7% kematian akibat kanker¹ serta kanker pembunuh terbanyak di Eropa (Boyle, 2005).

Tipe Kanker Paru

Ada dua tipe utama kanker paru menurut Rozengurt (1999):

1. Small cell lung cancer carcinoma (SCLC). Kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK)
2. Non-small cell lung cancer carcinoma (NSCLC). kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil. NSCLC adalah tipe yang paling umum dari kanker paru, mencakup 75 – 80% dari semua kasus. (KPKBSK) yaitu terdiri dari:
 - a. Adenokarsinoma yang mencakup 40% kanker paru, lebih banyak muncul pada wanita.
 - b. squamous cell karsinoma lebih jarang dijumpai, dan mencakup 25% dari kasus kanker paru serta paling banyak terjadi pada pria dan orang tua.
 - c. large cell (kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil). Tipe kanker paru yang paling jarang yang mencakup 10% kanker paru, tumbuh lebih cepat dibanding tipe lain serta menyebar cepat dalam paru. (Rozengurt, 1999)

Angka Harapan Hidup Penderita Kanker Paru

Secara keseluruhan, hanya 20% dari orang yang terdiagnosis kanker paru akan bertahan hidup satu tahun setelah diagnosis, dengan pengurangan sampai 6% setelah lima tahun diagnosis. Angka harapan hidup tergantung pada stadium saat kanker terdiagnosis serta pilihan terapi yang dipergunakan. Jika kanker terdiagnosis pada stadium dini, sampai 80% pasien akan bertahan hidup setidaknya lima tahun sejak terdiagnosis, tentu saja dengan menjalani terapi. Sayangnya, banyak pasien tidak terdiagnosis pada stadium dini. Hampir 70% kasus NSCLC terdiagnosis pada stadium lanjut, saat kanker telah menyebar ke bagian tubuh yang lain. Pada tahap ini, 15-35% pasien akan hidup sampai satu tahun, dengan hanya 2% pasien bertahan hidup sampai lima tahun. Rata-rata angka harapan hidup pasien dengan NSCLC tahap lanjut hanya empat bulan (Cancer Research UK, 2011).

Faktor Risiko

Faktor risiko terbesar berkembangnya kanker paru adalah merokok, yang dihubungkan dengan 9 dari 10 kasus kanker paru. Perokok pasif juga merupakan faktor risiko dengan 25% peningkatan risiko terkena kanker paru jika pasangannya merokok, sementara orang yang terekspos asap rokok di lingkungan kerja risikonya meningkat sebesar 17% (Cancer Research UK, 2011).

Faktor risiko lainnya mencakup paparan asbes dan gas radon, sakit yang dialami sebelumnya (misalnya tuberkulosis). Sejarah keluarga ada yang terkena kanker paru, serta terapi kanker sebelumnya. Polusi udara di luar ruang juga berdampak tetapi sulit diprediksi besarnya kasus yang diakibatkan oleh hal tersebut (Cancer Research UK, 2011).

Kunyit

Kunyit (*Curcuma longa*) termasuk salah satu tanaman rempah dan obat, habitat asli tanaman ini meliputi wilayah Asia khususnya Asia Tenggara. Tanaman ini kemudian mengalami persebaran ke daerah Indo-Malaysia, Indonesia, Australia bahkan Afrika. Hampir setiap orang Indonesia dan India serta bangsa Asia umumnya pernah mengkonsumsi tanaman rempah ini, baik sebagai pelengkap

bumbu masakan, jamu atau untuk menjaga kesehatan dan kecantikan (Hariana, 2005).

Urutan klasifikasi kunyit adalah:

Kingdom	<i>Plantae</i>
Subkingdom	<i>Tracheobionta</i>
Superdivisi	<i>Spermatophyta</i>
Divisi	<i>Magnoliophyta</i>
Subdivisi	<i>Angiospermae</i>
Kelas	<i>Liliopsida</i>
Subkelas	<i>Zingiberidae</i>
Ordo	<i>Zingiberales</i>
Famili	<i>Zingiberaceae</i>
Genus	<i>Curcuma</i>
Spesies	<i>Curcuma longa L.</i>

(Tjitrosoepomo, 2004)

Kunyit termasuk jenis rumput-rumputan, tingginya sekitar 1 m dan bunganya muncul dari pucuk batang semu dengan panjang sekitar 10- 15 cm dan berwarna putih. Daunnya lebar-berlanset, licin dan berbatang panjang. Warnanya kuning-muda sampai putih, berangkai kemerah-merahan. Umbi akarnya berwarna kuning-tua, berbau wangi aromatis yang luar biasa dan rasanya agak manis. Kunyit mempunyai batang pohon semu dan basah. Daunnya mirip dengan tumbuh-tumbuhan jenis pisang-pisangan. Pelepah-pelepah daun kunyit yang dominan berwarna hijau membentuk batang dengan helaian daun berbentuk bulat telur. Rimpangnya memiliki banyak cabang dengan kulit luarnya berwarna jingga kecoklatan. Buah daging rimpang kunyit berwarna merah jingga kekuning-kuningan (Muhlisah, 1999; Hariana, 2005).

Tanaman kunyit dapat tumbuh baik pada daerah yang memiliki intensitas cahaya penuh atau sedang, sehingga tanaman ini sangat baik hidup pada tempat-tempat terbuka atau sedikit naungan. Pertumbuhan terbaik dicapai pada daerah yang memiliki curah hujan 1000-4000 mm/tahun. Bila ditanam di daerah curah hujan <1000 mm/tahun, maka system pengairan harus diusahakan cukup dan tertata baik. Tanaman ini dapat dibudidayakan sepanjang tahun. Pertumbuhan yang paling baik

adalah pada penanaman awal musim hujan. Suhu udara yang optimum bagi tanaman ini antara 19-30⁰C (Menegristek, 1999)

Kunyit mengandung senyawa yang berkhasiat obat yang disebut kurkuminoid. Kurkuminoid terdiri atas :

-Curcumin : R1 = R2 = OCH₃ dengan kandungan 10 %

-Desmetoksicurcumin : R1 = OCH₃, R2 = H dengan kandungan 1–5 %

-Bisdesmetoksicurcumin : R1 = R2 = H, berupa minyak atsiri (terdiri dari keton sesquiterpan, turmeron, tumeon 60 %, zingiberen 25 %, feladeren, sabinen, borneol, dan sineil).

Selain itu, kunyit juga mengandung lemak 1–3 %, karbohidrat 3 %, protein 30 %, pati 8 %, vitamin C 45 %–55 %, garam-garam mineral (zat besi, fosfor, kalsium), saponin, flavanoid, damar, tanin, dan polifenol (Wijayakusuma, 2006; Awasthi & Dixit, 2009).

Curcumin dalam kunyit memiliki kemampuan sebagai antiviral, antiinflamasi, antiarthritis, antioksidan dan antikanker. (Zhou, 2010) Potensi efek antikanker berasal dari *curcumin* mampu untuk menginduksi apoptosis pada sel-sel kanker tanpa efek sitotoksik pada sel sehat.

Solusi yang Pernah Diterapkan

Terapi Kanker Paru

Terapi kanker paru bisa rumit karena penyakit ini mudah menyebar melalui sistem limfatik. Penyebaran sel kanker ke bagian tubuh lain disebut metastasis dan ini berarti pada sebagian besar pasien pengobatan tidak akan membawa pada kesembuhan. Saat ini ada tiga standar terapi kanker paru: pembedahan, radioterapi dan kemoterapi.

Satu atau lebih dari terapi ini bisa digunakan, tergantung pada tipe kanker, tahapan penyakit serta kondisi kesehatan pasien dan usianya. Baik pembedahan atau radio terapi dapat menyembuhkan kanker paru sepanjang kanker tersebut terlokalisir (tidak menyebar ke jaringan disekelilingnya). Jika diterapi pada stadium ini, angka rata-rata kesembuhannya mencapai 70%, sepanjang kondisi kesehatan pasien bagus. Meskipun demikian, diagnosis pada tahap dini ini hanya mencakup 25- 30% kasus (Cancer Research UK, 2011).

Pada kasus NSCLC stadium lanjut, kemoterapi merupakan pilihan terapi pertama. Kemoterapi dapat diberikan dengan atau tanpa radioterapi, sesuai kebutuhan pasien. Kemoterapi biasanya diberikan dalam bentuk kombinasi dua obat. Rejimen ini meliputi empat kombinasi dasar platinum yaitu cisplatin/paclitaxel, gemcitabine/cisplatin, cisplatin/docetaxel dan carboplatin/paclitaxel (WHO, 2004). Jika pasien tidak memberikan respon terhadap terapi lini pertama atau kanker muncul kembali, terapi lini kedua harus diberikan. Kemoterapi lini kedua yang umum digunakan adalah docetaxel dan pemetrexed dan navelbine. Selain itu, sejumlah terapi baru termasuk *erlotinib* (dipasarkan dengan nama dagang Tarceva®) saat ini juga bisa dipakai untuk terapi kanker paru NSCLC. Dikenal juga sebagai '*targeted therapy*', obat ini memberikan efektifitas lebih baik serta menghindari efek samping yang tidak diinginkan serta memberikan kenyamanan. Namun, kemoterapi kanker paru saat ini banyak memberikan efek samping seperti menurunkan jumlah sel darah, menyebabkan rambut rontok, kehilangan nafsu makan, mual, diare, dan nyeri persendian (Zmuda & Barton, 2011).

Curcumin pada Kunyit sebagai Alternatif Kemoterapi Kanker Paru

Karakteristik Curcumin

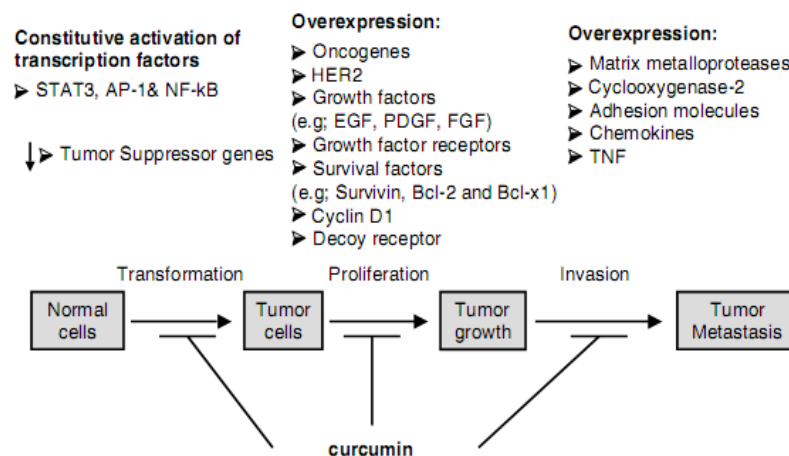
Curcumin (1,7-Bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion) merupakan pigmen kuning dan komponen yang paling aktif yang terdapat pada kunyit (*Curcuma longa*) (Lopez-Lazaro, 2008). Curcumin mempunyai titik leleh 183°C dengan rumus molekul $C_{21}H_{20}O_6$ dan berat molekul 368,37 g/mol (Lin dan Lin, 2008). Rizoma, atau akar kunyit, diolah menjadi bubuk kunyit, dengan kandungan curcumin sebesar 2% sampai 5%. Secara tradisional, *Curcumin* telah digunakan sebagai bumbu, kosmetik dan obat-obatan. Penelitian ekstensif telah terbukti bahwa sebagian besar bioaktivitas terkait dengan kadar *Curcuminoid* (Aggarwal et al, 2007).

Efek Anti kanker Curcumin

Curcumin memiliki kemampuan untuk menghambat bioaktivasi karsinogen melalui penekanan khusus isozim sitokrom P450, dan mendorong aktivitas atau

ekspresi dari enzim detoksifikasi karsinogen tahap II, dapat menjelaskan efek kemopreventif kanker. *Curcumin* telah terbukti memiliki efek pelindung dan terapi terhadap kanker darah, kulit, rongga mulut, paru-paru, pankreas, dan saluran usus, dan untuk menekan angiogenesis dan metastasis pada hewan pengerat (Lopez-Lazaro, 2008).

Gaurisankar dan Das Tanya (2008) menyebutkan bahwa curcumin menunjukkan aktivitas antikankernya melalui jalur cyclin-dependen, p53-dependen, dan p53-independen. Curcumin menekan ekspresi cyclin D1 yang berperan dalam pembentukan beberapa jenis kanker. Cyclin D1 adalah komponen subunit dari *cyclin-dependent kinases (CDK) 4 (Cdk4)* dan *6 (Cdk6)* yang membatasi pertumbuhan sel melalui siklus sel. Curcumin juga menginduksi apoptosis sel kanker dengan mengaktifasi *caspase-8*, yang menyebabkan pelepasan berantai dari *mitochondrial cytochrome C* dan aktivasi *caspase-9* dan *caspase-3*, yang mengaktifkan *poly ADP ribose polymerase (PARP)* dan menyebabkan apoptosis sel kanker (Preetha et al, 2008).



Gambar 1. Mekanisme *curcumin* sebagai antikanker (Ravindran, 2009)

Dalam jalur p-53 dependen yang merupakan gen supresor tumor, curcumin menunjukkan efek penghambatan terhadap COP9 signalosome (CNS) dan protein Mdm2 yang mendegradasi p53 (Bech-Otschir, 2001). Selain itu, dalam karsinoma sel basal, curcumin mempercepat sintesis de novo protein p53 atau protein lain untuk stabilisasi p53, dan meningkatkan translokasi nuclear untuk mentransaktivasi

Cip1 dan Gadd45 yang mengindikasikan curcumin terlibat dalam jalur p53 untuk apoptosis sel (Jee, 1998; Gaurisankar & Das Tanya, 2008).

Curcumin juga menekan aktivasi beberapa faktor transkripsi yang berhubungan dengan karsinogenesis. Curcumin menekan aktivasi *nuclear factor kappa B (NF- κ B)*, activator protein 1 (AP-1), dan setidaknya dua *signal transducer and activator of transcription proteins (STAT3, STAT5)*, dan memodulasi ekspresi *early growth response protein 1 (Egr-1)*, *peroxisome proliferator associated receptor gamma (PPAR- γ)*, *β -catenin*, dan *Nrf-2* (Lin&Lin, 2008). Curcumin juga memodulasi ekspresi gen yang terlibat dalam pembelahan sel, invasi sel, metastasis, angiogenesis, dan kemoterapi resisten (Preetha et al, 2008). Selain itu, Curcumin juga telah menunjukkan efek penghambatan terhadap ekspresi factor yang berperan dalam siklus sel dan apoptosis seperti *Bcl-2*, *BclXL*, *cyclooxygenase 2 (COX-2)*, *matrix metalloproteinase (MMP)-9*, *tumor necrosis factor (TNF)*, *cyclin D1*, dan molekul adhesi (Shishodia et al, 2005).

Berbagai hasil penelitian tersebut telah menunjukkan bahwa Curcumin memiliki potensi kemoterapi terhadap berbagai kanker.

Aktivitas Curcumin sebagai Kemoterapi Kanker Paru

Curcumin menunjukkan efek antikanker pada berbagai sel kanker paru melalui berbagai target molekuler. Pada tingkat seluler, curcumin menghambat FPTase dalam sel A549. Curcumin menghambat transkripsi Ap-1 dan metastasis nodus limfa mediastinal dalam *Lewis Lung Carcinoma Cell* dan aktivitas ornitin dekarboksilase di sel epitel trakea tikus (Mohammad et al, 2010). Curcumin dapat merusak ikatan DNA NF- κ B, aktivasi I κ Ba kinase, fosforilasi I κ Ba, dan translokasi nuklear p65, dan regulasi penghambatan COX-2 (Chen et al, 2003). Demikian, pemberian curcumin menginduksi apoptosis dan menghambat pertumbuhan sel A549 dan H1299 (Pillai et al, 2004). Di sel A549, curcumin mengganggu pertumbuhan sel dan menurunkan aktivitas NAT dan aktivasi STAT1 (Lee et al, 2006). Curcumin mengatur aktivitas invasif sel CL1-5 dan menunjukkan aktivitas antiproliferasi di sel NCI-H460 dan H520. Hal ini menunjukkan kesesuaian curcumin sebagai kemoterapi sel kanker paru (Pesic et al, 2006). Curcumin juga dapat menghambat metastasis sel kanker melalui aktivasi tumor supresor *DnaJ-like*

heat shock protein40 (HLJ1). Curcumin meningkatkan ekspresi HLJ1 dan E-chaderin, menekan pembentukan filopodia, sehingga dapat menghambat invasi sel kanker (Chen et al, 2008)

Aggarwal et al (2007) menyebutkan bahwa di tahun 1999 dilakukan penelitian mengenai aktivitas curcumin sebagai agen kemopreventive melawan kanker paru yang diinduksi pada tikus A/J menggunakan karsinogen tembakau benzopyrene (BaP) dan 4-(methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK). Pemberian curcumin (2000 ppm) setelah satu minggu terpapar karsinogen tidak menunjukkan efek pada pembelahan sel tumor. Dalam penelitian lain, pemberian curcumin per oral (200 nmol/kg berat badan), menunjukkan efek penghambatan metastasis melanoma paru dengan pengurangan jumlah nodul tumor sebanyak 80%. Sebagai akibat penghambatan tumor paru, jangka waktu hidup dari hewan coba juga meningkat sebesar 143,85%. Hasil ini menunjukkan kemungkinan penggunaan curcumin dalam menghambat metastasis dan pertumbuhan kanker paru. Pada tikus wistar, marker enzim dan level lipid plasma menurun setelah pemberian 80mg/kg curcumin (Aggarwal et al, 2007).

Penelitian yang dilakukan Moghaddam et al (2009) menyebutkan bahwa curcumin secara signifikan mengurangi jumlah tumor di permukaan paru tikus CC-LR yang tidak terpapar NTHi lysate sebesar 85% (34 ± 6 tanpa curcumin vs 5 ± 2 dengan curcumin) dan setelah delapan minggu yang terpapar NTHi sebesar 53% (161 ± 4 tanpa curcumin vs 76 ± 11 dengan curcumin). Curcumin juga mengurangi volume tumor pada tikus yang terpapar NTHi lysate sebesar 64% ($24.1\% \pm 3.5$ vs $8.8\% \pm 4.6$) dan setelah terpapar NTHi sebesar 39% ($67.1\% \pm 9.4$ vs $47.9\% \pm 6.6$). Jadi curcumin mengurangi ukuran tumor dan jumlah tumor.

Curcumin yang berpotensi sebagai kemoterapi kanker paru, ternyata memiliki kelemahan, yaitu bioavailabilitas yang rendah (Shoba, 1998). Pada penelitian yang dilakukan oleh Sharma (2001) penggunaan curcumin pada pasien kanker kolateral dengan dosis 180 mg per hari selama 4 bulan tidak menunjukkan efek yang berarti. Penelitian lain menunjukkan pemberian curcumin dengan dosis 8 g per hari pada pasien dengan lesi pre malignan juga tidak memberikan efek yang jelas (Cheng, 2001)

Peningkatan Bioavailabilitas Curcumin dalam Kunyit dengan Ajuvan Piperine dalam Lada Hitam

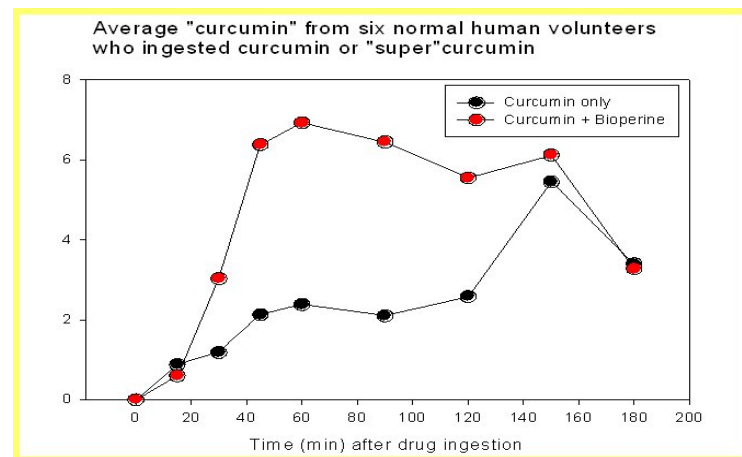
Piperin yang terkandung dalam lada hitam (*Piper longum*) memiliki potensi untuk mengatasi masalah tersebut. Piperin terbukti mampu meningkatkan bioavailabilitas curcumin melalui mekanisme penghambatan enzim *glucoronidase* pada usus dan hati (Shoba et al, 1998). Enzim *glucoronidase* berfungsi sebagai katalisator eliminasi benda asing dalam tubuh, dalam hal ini curcumin. Penelitian tentang distribusi kurkumin dalam jaringan tubuh manusia menunjukkan bahwa konsentrasi kurkumin dalam plasma mengalami fluktuasi selama proses absorpsi. (Ravindranth dan Chandrasekhara, 1982).

Penelitian terhadap pemberian kurkumin per oral dengan dosis 1 mg menunjukkan bahwa 75% metabolit dikeluarkan melalui feses, sedangkan sisanya dikeluarkan melalui urin (Wahlstrom dan Blennow, 1978). Penelitian lain menunjukkan bahwa pada pemberian kurkumin per oral dengan dosis 0,6 mg diketahui bahwa 89% kurkumin diekskresi melalui feses dan 6% diekskresikan melalui urin. Fakta penelitian tersebut menunjukkan bahwa sangat sulit mendapatkan konsentrasi tinggi kurkumin dalam plasma. Hal tersebut disebabkan oleh sifat kurkumin yang sangat lipofilik dan biotransformasi oleh hati dan usus. Biotransformasi kurkumin di hati dan usus dikendalikan oleh enzim *glucoronidase*. Pada sebagian besar organisme, glukoronidase dimanfaatkan untuk melakukan konjugasi untuk melakukan biotransformasi kimia lingkungan, obat-obatan dan substrat endogen yang larut dalam air (Pan et al, 1998).

Proses biotransformasi tersebut menurunkan bioavailabilitas kurkumin. Piperin yang terkandung dalam lada hitam memiliki efek untuk menghambat aktivitas enzim *glucoronidase*, sehingga lada hitam berpotensi untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin (Shoba et al, 1998).

Penelitian dari Shoba (1998) menunjukkan bahwa piperin dapat meningkatkan bioavailabilitas kurkumin relawan sehat. Ketika kurkumin dengan dosis 2 g/kg tikus diberikan tanpa piperin, konsentrasi efektif serum dicapai selama 4 jam. Pemberian kurkumin 2 g/kg yang dikombinasikan dengan piperin dengan dosis 20 mg/kg tikus piperin meningkatkan kecepatan pencapaian konsentrasi efektif kurkumin dalam serum yaitu 1-2 jam. Kombinasi tersebut dapat

meningkatkan bioavailabilitas kurkumin sebesar 154%. Konsentrasi kurkumin dalam serum pasien dideteksi setiap jam selama 4 jam setelah pemberian 2 g kurkumin. Hasil penelitian menunjukkan konsentrasi kurkumin tidak terdeteksi atau sangat rendah. Ilmuan kemudian memberikan 2 g kurkumin dan 20 mg piperin pada relawan sehat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa didapatkan peningkatan bioavailabilitas kurkumin sebesar dua puluh kali lipat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa piperin meningkatkan konsentrasi serum, tingkat penyerapan dan bioavailabilitas kurkumin pada tikus dan manusia tanpa efek samping. Hasil penelitian tersebut dapat dijelaskan dengan efek piperin sebagai penghambat proses glukuronidasi metabolisme kurkumin di hati dan usus (Shoba et al, 1998).



Gambar 2. Grafik peningkatan bioavailabilitas curcumin dengan ajuvan piperin
(Anand et al, 2007)

Pihak-Pihak Yang Dipertimbangkan Dapat Membantu Mengimplementasikan Gagasan.

Untuk merealisasikan gagasan ini maka dibutuhkan kerjasama dengan beberapa pihak.

1. Petani kunyit dan Lada Hitam.

Dalam proses penyediaan bahan baku, maka perlu diadakan kerjasama dengan para petani kunyit dan lada hitam yang dikoordinir oleh Koperasi Desa. Kerjasama yang dilakukan meliputi perjanjian penyediaan bahan baku untuk produksi dan pembelian bahan baku dengan harga layak yang disepakati.

2. Para Peneliti, Dokter dan Paramedis

Produk yang berkualitas dapat dihasilkan melalui kerjasama dengan para peneliti di Indonesia. Kerjasama ini berupa kegiatan penelitian dan pengembangan produk kunyit dengan kombinasi lada hitam sebagai kemoterapi kanker paru. Selain itu juga dibutuhkan kerjasama dengan dokter dan paramedis lain untuk melakukan penelitian klinis mengenai efektivitas kunyit dengan kombinasi lada hitam sebagai terapi kanker paru.

3. Ahli Farmasi dan Perusahaan Farmasi

Khasiat produk dapat ditingkatkan melalui kerjasama dengan ahli farmasi untuk meneliti bentuk sediaan yang paling efektif. Setelah didapatkan produk yang telah melewati fase penelitian yang meliputi uji preklinik dan klinik, maka selanjutnya dilakukan kerjasama dengan perusahaan farmasi untuk memproduksi produk secara massal.

4. Departemen Kesehatan, Puskesmas, Rumah Sakit

Distribusi produk dapat dilakukan melalui kerjasama dengan pemerintah dalam hal ini Departemen Kesehatan. Kerjasama tersebut diharapkan dapat menghasilkan kebijakan pemerintah untuk memanfaatkan produk kunyit dengan kombinasi lada hitam sebagai terapi kanker paru. Selain itu, kerjasama dengan puskesmas dan rumah sakit perlu dilakukan untuk memastikan pasokan produk dapat dijangkau oleh pasien yang berobat di rumah sakit.

Implementasi Pemanfaatan Kunyit Sebagai Kemoterapi Kanker Paru

Kunyit merupakan salah satu komoditas rempah-rempah unggulan yang sejak lama telah diusahakan oleh petani secara intensif. Komoditas ini juga merupakan sumber pendapatan dan kesempatan kerja yang memberikan kontribusi cukup tinggi terhadap perkembangan ekonomi wilayah. Untuk keberhasilan budidaya kunyit selain menggunakan varietas unggul, perlu dipenuhi persyaratan tumbuhnya yang pokok dan teknik budidaya yang baik.

Pertumbuhan kunyit terbaik dicapai pada daerah yang memiliki curah hujan 1000-4000 mm/tahun. Tanaman ini dapat dibudidayakan sepanjang tahun. Pertumbuhan yang paling baik adalah pada penanaman awal musim hujan. Suhu udara yang optimum bagi tanaman ini antara 19-30°C. Di Indonesia kunyit dapat

tumbuh subur karena iklim dan kondisi tanah yang sesuai. Oleh karena itu banyak muncul sentra-sentra penanaman kunyit di Indonesia, khususnya di daerah Jawa Tengah, dapat membudidayakan kunyit hingga mencapai produksi 12.323 kg/ha. Di India, Srilanka, Cina, Haiti, dan Jamaika dengan produksi mencapai > 15 ton/ha. (Menegristek, 1999)

Kunyit dalam pengolahannya perlu diperhatikan cara mempertahankan kandungan bahan alami tersebut. Prinsip pengolahan kunyit dengan ekstraksi dapat mempertahankan kadar zat aktif curcumin kunyit. Pengolahan kunyit sangat sederhana dan tidak memerlukan penjemuran yang dapat menurunkan jumlah bahan aktif yang terkandung dalam kunyit.

Ekstraksi kunyit dapat dijelaskan sebagai berikut. Rimpang temu pada mulanya dicuci dan diiris tipis, lalu dikeringkan dan dibuat serbuk. Serbuk tersebut dimaserasi dengan air hangat 80°C, disaring sehingga diperoleh ekstrak air dan residu. Ekstrak air diuapkan dengan menggunakan vakum evaporator selama 2 jam pada suhu 60°C. Sisa residu diekstrak kembali dengan etanol absolut dan dipanaskan selama 2 jam pada suhu 60°C. Hasil ekstrak disaring kemudian diuapkan menggunakan vakum evaporator sehingga diperoleh ekstrak alkohol. Kedua ekstrak (air dan alkohol) dicampur dengan perbandingan 1:1 dan suspensikan kembali sehingga diperoleh ekstrak hidroalkohol (Quiles et al., 2002). Metode pengolahan kunyit cukup sederhana serta dapat diaplikasikan pada industri farmasi di Indonesia.

Untuk melakukan evaluasi kualitas produk, maka perlu dilakukan uji kualitatif dan kuantitatif terhadap fraksi kurkumin sampel produk. Deteksi Fraksi kurkumin dapat dilakukan dengan menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) dengan *Beckman Diode Array Detector*, kolom IC-18 *supelcosil* (150 mmx4.6 mm dan 5 μ m supelco), dan fase gerak metanol:asam asetatsetonitril dengan panjang gelombang (λ) 425 nm, suhu kolom 30°C, dan laju alir adalah 1 mL/menit (Spiro, 1990) atau fraksi kurkumin dianalisa dengan alat UV, IR, GC-MS dan uji titik leleh (Setiawati, 1991). Apabila analisa terhadap fraksi kurkumin menunjukkan nilai positif, maka produk sudah siap dipasarkan dengan tetap melakukan evaluasi *postmarketing*.

Pengujian dosis curcumin secara oral telah mencapai Fase I Uji klinis. Kurkumin digunakan antara 250 sampai 500 mg sampai tiga kali sehari secara aman. Dosis ini setara dengan menggunakan antara 0,5 sampai 1,5 mL ekstrak cair tiga kali sehari. (Sharma, 2004)

Selain itu dengan menggunakan ajuvan dengan cara per oral didapatkan peningkatan bioavailabilitas yang signifikan. Ilmuan memberikan 2 g kurkumin pada relawan sehat kemudian diikuti dengan ajuvan 20 mg piperin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa didapatkan peningkatan bioavailabilitas kurkumin sebesar dua puluh kali lipat. (Shoba et al, 1998)

Ekstraksi piperin dilakukan dengan cara mengambil 10 kg buah kering lada hitam. Setelah dihancurkan dilarutkan dengan EtOH di kamar ekstraksi. Kemudian dilakukan penghilangan pelarut dengan cara diempatkan pada ruang dan dibiarkan semalam pada suhu kamar. Setelah proses tersebut didapatkan kristal putih dan bisa disaring. Ketika proses rekristalisasi tersebut terbetuk MeOH, molekul tersebut dapat diidentifikasi sebagai piperin (Shidiqque, 1997).

Apabila gagasan ini diimplementasikan maka diharapkan akan terjadi penurunan angka mortalitas dan morbiditas penyakit kanker paru. Apabila ditinjau dari sisi ekonomi, diharapkan nilai jual kunyit akan meningkat sehingga perekonomian petani kunyit juga akan meningkat.

Karya ilmiah ini memberikan sebuah gagasan pemanfaatan kunyit sebagai terapi kanker paru. Implementasi yang tepat dan didukung oleh berbagai pihak diharapkan dapat menjadi solusi permasalahan kanker paru di Indonesia.

KESIMPULAN

Berdasarkan uraian di atas, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. **Gagasan** yang diajukan antara lain:
 - a. Curcumin dalam kunyit mempunyai potensi sebagai alternative terapi kanker paru.
 - b. Curcumin menunjukkan aktivitas antikankernya melalui jalur cyclin-dependen, p53-dependen, dan p53-independen.
 - c. Pemberian curcumin dalam kunyit dengan ajuvan piperin dalam lada hitam dapat meningkatkan bioavailabilitas curcumin sebesar dua puluh kali lipat.

2. **Teknik implementasi** pemanfaatan curcumin dalam kunyit sebagai kemoterapi kanker paru adalah dengan:
 - a. Melakukan ekstraksi dan isolasi curcumin dari kunyit yang kemudian digunakan sebagai kemoterapi kanker paru.
 - b. Menggunakan ajuvan piperin untuk meningkatkan bioavailabilitas curcumin.
3. **Prediksi** dari pemanfaatan curcumin dalam kunyit sebagai kemoterapi kanker paru adalah:
 - a. Jumlah penderita kanker paru dapat berkurang dengan adanya alternatif kemoterapi.
 - b. Menghindari efek samping kemoterapi kanker paru yang ada saat ini dengan adanya alternatif kemoterapi.
 - c. Minat terhadap produksi kunyit meningkat seiring dengan peningkatan pemanfaatan kunyit sebagai kemoterapi kanker paru.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal BB, I.D. Bhatt, H. Ichikawa, K.S. Ahn, G. Sethi, S.K. Sandur, C. Sundaram, N. Seeram, S. Shishodia. 2007. Curcumin – biological and medicinal properties, in: P.N. Ravindran, K.N. Babu, K. Sivaraman (Eds.), *Turmeric the Genus Curcuma*, CRC Press, NY, 2007, pp. 297–368.
- Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. 2007. Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol* 595: 1-75.
- Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm.* 2007, 4(6):807-18
- Ancuceanu, R. V., and Victoria, I, 2004, Pharmacologically Active Natural Compounds for Lung Cancer, *Altern. Med. Rev.*, 9, 4, 402-419.
- Awasthi, PK& Dixit, SC. 2009. Chemical composition of *Curcuma Longa* leaves and rhizome oil from the plains of Northern India. *Pharmacognosy*, 1(4), 312-316.
- Bech-Otschir D, Kraft R, Huang X. 2001. COP9 signalosome-specific phosphorylation targets p53 to degradation by the ubiquitin system. *EMBO J*, 20:1630-1639
- Bina S Siddiqui, Sabira Begum, Tahsin Gulzar, Farhat Noor, Fatima Noor. An Amide From Fruits of Piper Nigrum. *phytochemistry* 1997 45(8): 1617-1619
- Bisht , Savita, Georg Feldmann1, Sheetal Soni, Rajani Ravi, Collins Karikar Amarnath Maitra3 and Anirban Maitra. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy. *Journal of Nanobiotechnology* 2007, 5:3 doi:10.1186/1477-3155-5-3\
- Boyle P and Ferlay J, Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annal Oncol* (2005):16;481–488

- Cancer Research UK. 2011. Lung Cancer. Access from <http://www.cancerhelp.org.uk/type/lung-cancer/?script=true>
- CDC. 2011. *Lung Cancer*. Diakses dari http://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm pada tanggal 21 Februari 2011.
- Chen Huei-Wen, Jen-Yi Lee, Ji-Ying Huang, Chi-Chung Wang, Wan-Jiun Chen, Sheng-Fang Su, Chia-Wen Huang, Chao-Chi Ho, Jeremy J.W. Chen, Meng-Feng Tsai, Sung-Liang Yu, Pan-Chyr Yang. 2008. Curcumin Inhibits Lung Cancer Cell Invasion and Metastasis through the Tumor Suppressor HLJ1. *Cancer Res* 2008; 68: (18)
- Chen YS, C.C. Ho, K.C. Cheng, Y.S. Tyan, C.F. Hung, T.W. Tan, J.G. Chung. 2003. Curcumin inhibited the arylamines N-acetyltransferase activity, gene expression and DNA adduct formation in human lung cancer cells (A549), *Toxicol. In Vitro* 17 (2003) 323–333.
- Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001;21:2895-900
- Felter, H.W. & Lloyd, J.U. (1898) King's American Dispensatory. OR: EM Publications, USA. Retrieved online from <http://ibiblio.org/herbmed/eclectic/kings.main.html>
- Ferlay J, Bray F, Pisani P and Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, Version 2.0, Lyon: IARC Press, 2004.
- Gaurisankar; Das, Tanya. 2008. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. *Cell Division*, 3:14
- Hariana, Arief. 2005. *Tumbuhan Obat dan Khasiatnya 2*. Depok: Penebar Swadaya.
- Jee SH, Shen SC, Tseng CR, Chiu HC, Kuo ML. 1998. Curcumin induces a p53-dependent apoptosis in human basal cell carcinoma cells. *J Invest Dermatol* 1998, 111:656-661.
- Lee J, H.H. Jung, Y.H. Im, J.H. Kim, J.O. Park, K. Kim, W.S. Kim, J.S. Ahn, C.W. Jung, Y.S. Park, W.K. Kang, K. Park. 2006. Interferon-alpha resistance can be reversed by inhibition of IFN-alpha-induced COX-2 expression potentially via STAT1 activation in A549 cells, *Oncol. Rep.* 15 (2006)1541–1549.
- Li L, Aggarwal BB, Shishodia S, Abbruzzese J, Kurzrock R: Nuclear factor-kappaB and IkappaB kinase are constitutively active in human pancreatic cells, and their down-regulation by curcumin (diferuloylmethane) is associated with the suppression of proliferation and the induction of apoptosis. *Cancer* 2004, 101:2351-2362.
- Lin, Chih-Li dan Lin, Jen-Kun. 2008. Curcumin: a Potential Cancer Chemopreventive Agent through Suppressing NF-κB Signaling. *Journal of Cancer Molecules* 4(1): 11-16.
- Lopez-Lazaro, Miguel. 2008. Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: Consideration for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. *Mol.Nutr.Food Res* 2008,52,S103-S127
- Meiyanto, E., and Supardjan, A.M., 2002, Antiproliferative effect of curcumin on Raji cell line, *Pharmakon*, 3(2): 40-45

- Menegristek Bidang Pendayagunaan dan Pemasyarakatan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi. 1999. Kunyit (*Curcuma domestica* Val.). <http://www.warintek.ristek.go.id/pertanian/kunyit.pdf>
- Moghaddam, Seyed Javad; Peter Barta, Seyedeh Golsar Mirabolfathinejad, Zoulikha Ammar-Aouchiche, Nelly Torres Garza, Thu Thuy Vo, Robert A. Newman, Bharat B. Aggarwal, Christopher M. Evans, Michael J. Tuvim, Reuben Lotan, Burton F. Dicke. 2009. Curcumin Inhibits COPD-Like Airway Inflammation and Lung Cancer Progression in Mice. Diakses dari <http://carcin.oxfordjournals.org> pada tanggal 21 februari 2011.
- Mohammad, Pourhassan; Zarghami Nosratollah, Rahmati Mohammad, Alibakhshi Abbas and Ranjbari Javad. 2010. The inhibitory effect of *Curcuma longa* extract on telomerase activity in A549 lung cancer cell line. *African Journal of Biotechnology* Vol. 9 (6), pp. 912-919
- Muhlisah, Fauziah. 1999. *Temu-Temuan dan Empon-Empon, Budidaya dan Manfaatnya*. Yogyakarta: Kanisius.
- Pan Min-Hsiung, Tsang-Miao Huang, dan Jen-Kun Lin. 1998. Biotransformation of Curcumin through Reduction and Glucoronidation in Mice. *American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Vol. 27, No. 1: 486-494.
- Pesic M, J.Z. Markovic, D. Jankovic, S. Kanazir, I.D. Markovic, L. Rakic, S. Ruzdijic. 2006. Induced resistance in the human non small cell lung carcinoma (NCI-H460) cell line in vitro by anticancer drugs, *J. Chemother.* 18 (2006) 66–73
- Pillai GR, A.S. Srivastava, T.I. Hassanein, D.P. Chauhan, E. Carrier. 2004. Induction of apoptosis in human lung cancer cells by curcumin, *Cancer Lett.* 208 (2004) 163–170.
- Preetha, Anand; Chitra Sundaram, Sonia Jhurani, Ajaikumar B. Kunnumakkara, Bharat B. Aggarwal. 2008. Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution. *Cancer Letters* 267: 133–164
- Quiles JL et al. 2002. *Curcuma longa* extract supplementation reduces oxidative stress and attenuates aortic fatty streak development in rabbits. *Arterioscler Thromb Vase Bioi.* 22: 1225-1231.
- Ravindran , Jayaraj, Sahdeo Prasad,1 and Bharat B. Aggarwal. Curcumin and Cancer Cells: How Many Ways Can Curry Kill Tumor Cells Selectively? *The AAPS Journal*, Vol. 11, No. 3, September 2009 (# 2009)
- Ravindranath V dan Chandrasekhara N (1981) In vitro studies on the intestinal absorption of curcumin in rats. *Toxicology* 20:251–257.
- Rozengurt E. Autocrine loops, signal transduction, and cell cycle abnormalities in the molecular biology of lung cancer. *Curr Opin Oncol* (1999) 11(2):116-22
- Setiawati, AW, 1991 Mempelajari Analisis Kurkumin Rim-pang Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) yang Disimpan dalam Berbagai Kemasan dengan Metode Spektrofotometri.
- Shishodia S, Amin HM, Lai R Aggarwal BB. 2005. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF-kappaB activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma. *Biochem Pharmacol*;70(5):700-13.
- Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med.* 1998 May;64(4):353-6.

- Spiro M, M. Kandiah and W. Prince, Extraction of ginger rhizome: kinetic studies with dichloromethane, ethanol, 2-propanol and an acetone-water mixture, 1990
- Tjitrosoepomo, G. 2004. *Taksonomi Tumbuhan Obat-Obatan*. Yogyakarta: GajahMada University Press.
- Wahlstrom Bo dan Blennow G (1978) A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacol Toxicol* 43:86–92.
- WHO factsheet: Cancer: key facts. 2004. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>.
- Wijayakusuma, Hembing. 2006. *Atasi Asam Urat & Rematik ala Hembing*. Depok: Puspaswara.
- Zhou HM .Cao J, Jia L, , Liu Y, Zhong LF. Mitochondrial and nuclear DNA damage induced by curcumin in human hepatoma G2 cells. *Toxicol Sci*. 2006;91:476–83
- Zmuda, Richard & Barton Mary Kay. 2009. *Lung Cancer*. Diakses dari http://www.cancerpage.com/articles/default.asp?id=4&subarea=Your_Treatment pada tanggal 21 Februari 2011.