

REVIEW: Pandangan Baru Kurkumin dan Aktivitasnya sebagai Antikanker

REVIEW: The new paradigm of curcumin and its anticancer activity

ARIEF NURROCHMAD*

Laboratorium Farmakologi dan Toksikologi, Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Sekip Utara Yogyakarta 55281.

* Korespondensi: ariefnr@ugm.ac.id, Tel.: +62-274-902660, Fax: +62-274-543120.

Diterima: 14 Juni 2004. Disetujui: 18 Agustus 2004.

Abstract. Curcumin, derived from the rhizome of *Curcuma longa* L., is used as a coloring and flavoring additive in many foods and has attracted interest because of its antioxidant, anti-inflammatory, and chemopreventive activities. Various curcumin-related phenols have also been found in edible or medicinal plants, especially Zingiberaceae. Curcumin has a unique conjugated structure, including two methoxylated phenols and an enol form of β -diketone, and the system shows a typical radical trapping ability as a chain-breaking antioxidant. Curcumin has demonstrated anticarcinogenic effects in numerous animal models, including skin and gastrointestinal carcinomas. Curcumin also inhibited benzo[a]pyren- or DMBA (7,12-dimethylbenz[a]anthracene)-induced skin cancer in a mice carcinogenesis model. When administered during initiation and/or post-initiation stages, curcumin inhibits chemically induced carcinogenesis in the skin, forestomach, and colon when administered during initiation and/or post-initiation stages. Curcumin directly inhibited the activity of COX-2. The anti-inflammatory properties of curcumin have been attributed to suppressing PG synthesis, at least in part. Curcumin also inhibited COX-2 transcription in bile acid and phorbol ester-treated gastrointestinal cell lines. Additionally, the administration of curcumin into the rats during the initiation and postinitiation stages and throughout the promotion/progression stage increased apoptosis in the colon tumors. This article provides a mechanistic basis for curcumin's antioxidant, chemopreventive and antiinflammatory related-anticancer properties.

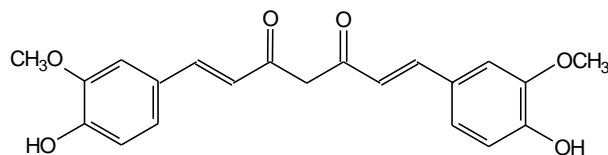
Keywords: curcumin, chemopreventive, COX-2, carcinogenesis, apoptosis.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu kelompok penyakit yang mempunyai lebih dari 100 jenis, yang ditandai oleh tidak terkontrolnya pertumbuhan seluler, invasi jaringan lokal, dan metastasis ke tempat yang jauh dari tempat sel tumor. Penyakit ini menempati peringkat kedua setelah kardiovaskular dalam menimbulkan kematian di Inggris dan Amerika Serikat (Di Piro *et al.*, 1997). Di Indonesia kematian akibat kanker mencapai 4,3 % dan menduduki peringkat ke-6 penyebab kematian dan mempunyai kecenderungan yang semakin meningkat (Anonim, 1988).

Usaha-usaha pencegahan atau pengobatan kanker menjadi semakin penting mengingat tingkat kejadiannya yang cukup tinggi. Beberapa usaha pengobatan kanker telah dilakukan secara intensif meliputi pengobatan fisik, dengan pembedahan maupun dengan pengobatan dengan senyawa kimia (kemoterapi). Sampai saat ini obat kanker yang benar-benar efektif belum ditemukan. Hal ini karena rendahnya selektifitas obat-obat kanker yang digunakan maupun karena belum diketahuinya dengan jelas proses karsinogenesis itu sendiri.

Kurkumin (Gambar 1.) merupakan bagian terbesar pigmen kuning yang terdapat dalam rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) yang memiliki berbagai aktivitas biologis seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antineoplastik. Oleh penduduk Asia, utamanya India dan Indonesia zat warna kuning dari kurkuma tersebut sering digunakan sebagai bahan tambahan makanan, bumbu atau obat-obatan dan tidak menimbulkan efek toksik yang merugikan (Meiyanto, 1999).



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

Selama dua dekade belakangan ini penelitian tentang kurkumin sebagai bahan aktif untuk beberapa penyakit telah banyak dilakukan. Di antara penelitian-penelitian tersebut antara lain melaporkan tentang efek kurkumin sebagai

antioksidan (Rao, 1997; Majeed *et al.*, 1995), antiinflamasi (Van der Goot, 1997; Sardjiman, 1997), antikolesterol (Bourne *et al.*, 1999), antiinfeksi (Sajithlal *et al.*, 1998), antikanker (Huang *et al.*, 1997; Singletary *et al.*, 1998; Huang *et al.*, 1998), dan anti HIV (Mazumder *et al.*, 1997; Barthelemy *et al.*, 1998).

Mekanisme aksi kurkumin sebagai antikanker merupakan suatu permasalahan yang sangat kompleks. Aktivitas antioksidan dan penangkap radikal kurkumin terdokumentasi dengan baik dan mengindikasikan hubungannya sebagai penghambat proses karsinogenesis kanker. Aktivitasnya sebagai antiinflamasi yaitu sebagai inhibitor enzim siklooksigenase memiliki kaitan dengan aktivitasnya sebagai antikanker terutama kanker kolon. Penelitian lain menunjukkan bahwa kurkumin juga aktif dalam menghambat proses karsinogenesis pada tahap inisiasi dan promosi atau progresi. Akhir-akhir ini dilaporkan bahwa kurkumin juga memiliki efek memacu proses apoptosis yaitu suatu proses alami kematian sel dalam rangka mempertahankan integritas sel secara keseluruhan (Meiyanto, 1999). Penelitian lain menunjukkan bahwa kurkumin mampu menghambat proliferasi sel dan menginduksi perubahan siklus sel pada *colon adenocarcinoma cell lines* tanpa tergantung jalur prostaglandin (Hanif *et al.*, 1997). Kurkumin juga mampu menghambat pertumbuhan sel kanker payudara manusia tanpa tergantung ekspresi reseptor estrogen (Verma *et al.*, 1998).

KURKUMIN SEBAGAI ANTIKANKER

Beberapa aspek hayati kurkumin telah banyak dilaporkan dalam berbagai literatur. Aspek hayati kurkumin yang saat ini banyak dikembangkan adalah kinerja farmakologisnya sebagai antiinflamasi, antihepatotoksik dan antikanker. Sebagai antikanker aksi kurkumin biasanya dikaitkan dengan aktivitasnya sebagai senyawa penangkal radikal, antioksidan, antiproliferasi, antiinflamasi, yaitu sebagai inhibitor enzim siklooksigenase (suatu enzim yang mengkatalisis pembentukan prostanoide dari asam arakidonat), dan juga sebagai senyawa pemacu apoptosis. Penelitian lain menunjukkan bahwa kurkumin juga aktif dalam menghambat proses karsinogenesis pada tahap inisiasi dan promosi/progresi. Akhir-akhir ini juga dilaporkan bahwa kurkumin memiliki efek angiogenesis dan memacu proses apoptosis (suatu proses kematian sel dalam rangka mempertahankan integritas tubuh secara keseluruhan) (Meiyanto, 1999).

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

Kurkumin telah dikenal memiliki aktivitas antioksidan (Sharma, 1976) dan sebagai penangkal radikal (Tonnesen and Greenhill,

1992). Di samping itu kurkumin juga bertindak sebagai katalisator pembentukan radikal hidroksil (Kunchandy and Rao, 1989). Kemampuan tersebut menjadikan kurkumin mampu bertindak sebagai *radical scavenger* terhadap metabolit antara reaktif senyawa karsinogen, sehingga mengurangi insiden terjadinya kanker.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian kurkumin pada punggung mencit mampu menghambat pembentukan tumor kulit yang terinduksi benzo[a]piren atau DMBA (7,12-dimetilbenz[a]antrasen) (Huang *et al.*, 1992). Sifat kemopreventif kurkumin ini selain karena kemampuannya sebagai penangkap radikal juga karena kurkumin memiliki kemampuan dalam menghambat sitokrom P450 dan enzim glutathione S-transferase sehingga akan menghambat aktivitas benzo[a]piren sebagai mutagen (Oetari *et al.*, 1996).

Berdasarkan hasil penelitian Rao (1997) menunjukkan bahwa kurkumin merupakan penangkal radikal terhadap radikal hidroksil, anion superoksida, dan oksigen singlet. Kurkumin mampu memproteksi plasmid pBR322 DNA terhadap pecahnya untai tunggal DNA akibat induksi oleh singlet oksigen, sebuah spesies oksigen reaktif yang bersifat genotoksik dan mutagenik. Bagaimanapun juga kurkumin merupakan antioksidan yang poten dan sebagai penangkal radikal oksigen dan nitrogen dari proses biologis yang terjadi di dalam tubuh. Kurkumin juga poten sebagai inhibitor lipid peroksidase yang terinduksi berbagai agen selular atau asing. Sifat ini mungkin mempunyai peranan penting dalam mekanisme aksi kurkumin sebagai antiinflamasi, antitumor, dan aktivitas farmakologi lainnya (Rao, 1987).

2. Kurkumin sebagai inhibitor siklooksigenase (COX)

Sampai saat ini di dalam tubuh ada dua jenis COX yang merupakan bentuk isoform yaitu COX-1 dan COX-2 yang keduanya memiliki aktivitas yang sama sebagai katalis sintesis prostanoide dari asam arakidonat. Enzim siklooksigenase tipe 1 (COX-1) secara konstitutif diekspresi secara nyata oleh hampir seluruh tubuh mamalia pada tingkat konstan dan hanya akan mengalami kenaikan sedikit bila ada stimulasi karena faktor pertumbuhan atau selama masa diferensiasi, sedangkan COX-2 diekspresi hanya oleh sebagian saja dari jaringan dalam tingkat yang rendah. Enzim siklooksigenase tipe 2 (COX-2) biasanya akan diekspresi lebih banyak karena adanya rangsang mitogen, sitokin, dan promotor tumor yang bisa diakibatkan oleh adanya kerusakan sel atau bentuk stress yang lain (O'Neill *et al.*, 1993; De Witt, 1991; dan Dubois *et al.*, 1998).

Enzim siklooksigenase tipe 1 (COX-1) berperan sangat penting dalam menjaga proses-proses fisiologis pada berbagai jaringan atau organ. Misalnya pada ginjal, COX-1

berfungsi untuk menjaga elastisitas pembuluh darah sehingga proses filtrasi dapat berlangsung dengan baik, sedang pada lambung berfungsi untuk menjaga integritas mukosa lambung dengan cara mengatur vasodilatasi pembuluh darah (Dubois *et al.*, 1998). Ekspresi COX-2 di pacu karena adanya rangsang tertentu dan berfungsi sebagai pendukung COX-1. Pada beberapa sel kanker ekspresi COX-2 menunjukkan adanya peningkatan yang nyata (Crofford, 1996). Bahkan pada beberapa kanker kolon ekspresi COX-2 menunjukkan adanya peningkatan yang sangat tinggi dibandingkan pada keadaan normal (Kutcher *et al.*, 1996; Sano *et al.*, 1995).

Pada sel-sel kanker ekspresi berlebih COX-2 yang berakibat pada produksi berlebih prostanoide akan meningkatkan proliferasi sel (Kinoshita *et al.*, 1999) dan mencegah apoptosis (Battum *et al.*, 1998). Peningkatan proliferasi sel terjadi karena adanya aktivitas beberapa onkogen yang terlibat dalam sinyal mitogenik seperti *Ras* (suatu tipe gen pengaktivasi proliferasi). Penghambatan terhadap proses apoptosis merupakan akibat dari adanya ekspresi berlebih *bcl-2* (suatu tipe gen penghambat proliferasi). Di samping itu produksi berlebih enzim siklooksigenase tipe 2 (COX-2) pada sel-sel kanker kolon juga ikut memacu proses angiogenesis (suatu proses pembentukan pembuluh darah baru akibat adanya sel kanker) (Tsuji *et al.*, 1998). Peristiwa ini disebabkan oleh produk katalisis COX-2 akan memacu aktivitas faktor angiogenik.

Adanya penghambatan terhadap enzim siklooksigenase (COX), maka produksi berlebih prostanoide dapat dicegah dan akan mengurangi efek inflamasi. Pada sel kanker hal tersebut akan mengurangi proliferasi sel dan mencegah apoptosis. Pada jalur ini proses apoptosis dipacu karena adanya akumulasi asam arakidonat akibat penghambatan enzim siklooksigenase (COX). Akumulasi asam arakidonat akan mengaktifkan enzim sphingomielinase yang mengkatalisis pembentukan seramid dari sphingomielin. Adapun seramid merupakan pemacu positif proses apoptosis (Chan *et al.*, 1998).

Mekanisme aksi kurkumin tidak terbatas pada penghambatan COX, tetapi juga menghambat aktivitas enzim lipooksigenase (LOX) sehingga akan mengurangi produk LOX yang berupa 5 (S)-, 8 (S)-, 12 (S)-, dan 15 (S)- HETE (asam hidroksieikosatetraenat) pada mukosa kolon dan beberapa kanker. Mekanisme ini sangat bermakna sebagai antikanker karena metabolit enzim lipooksigenase (LOX) seperti 12 (S)-HETE (asam hidroksieikosatetraenat) terbukti memacu penyebaran sel kanker dan berpotensi terjadinya metastasis. Ditemukan pula hubungan yang positif antara tingkat 8 (S)-HETE dengan hiperproliferasi dan perkembangan tumor yang diinduksi oleh TPA, suatu porbol ester (Kawamori *et al.*, 1999).

3. Kurkumin sebagai senyawa antiproliferasi

Kurkumin mampu menghambat proses perkembangbiakan sel, sehingga disebut senyawa antiproliferasi. Pada mamalia, perkembangbiakan sel diatur oleh serangkaian protein yang diproduksi oleh gen-gen pengatur tumor yang disebut onkogen (yang pada keadaan normal disebut protoonkogen) dan *tumor suppressor gene (TS)* (suatu tipe gen penghambat perkembangbiakan sel) (Mandelson *et al.*, 1995 *cit* Meiyanto, 1999). Kedua jenis gen tersebut dibedakan berdasarkan fungsinya. Onkogen berfungsi sebagai pemacu perkembangbiakan sel, sedangkan *tumor suppressor gene (TS)* berfungsi sebagai penghambat perkembangbiakan. Kedua jenis gen tersebut bekerja secara harmonis dalam mengatur perkembangbiakan sel dalam rangka menjaga integritas tubuh secara keseluruhan. Kerusakan atau terjadinya mutasi pada gen-gen tersebut beresiko terjadinya kanker atau proliferasi sel yang berlebihan.

Kurkumin mampu menghambat perkembangbiakan sel melalui berbagai mekanisme. Kurkumin dilaporkan mampu menghambat aktivitas protein kinase C (PKC) karena perlakuan dengan porbol ester (Liu and Lin, 1993 *cit* Meiyanto, 1999). Protein ini mempunyai peran yang sangat vital pada proses awal pembelahan sel yaitu berperan dalam aktivasi *Raf* melalui proses fosforilasi (Sozeri *et al.*, 1992 *cit* Meiyanto, 1999). Penghambatan terhadap PKC berarti menghambat satu proses perkembangbiakan sel sehingga senyawa yang menghambat aktivitas PKC tersebut berpotensi sebagai antikanker atau lebih tepatnya sebagai zat kemopreventif.

Kurkumin menunjukkan efek antiproliferasi pada *colon adenocarcinoma cell lines* (jenis HT-29 dan HCT-15). Antiproliferasi kurkumin ini disebabkan karena adanya perubahan pada siklus sel yang tidak tergantung pada sintesis prostaglandin (Hanif *et al.*, 1997). Pada kedua jenis *cell lines* di atas kurkumin mampu menginduksi akumulasi sel pada fase G2/M dari siklus sel. Kurkumin juga mampu menghambat perkembangbiakan sel kanker payudara melalui jalur lain. Kurkumin mampu menghambat pertumbuhan sel kanker payudara manusia tidak tergantung terhadap reseptor estrogen. Penghambatan tersebut lebih efektif pada pertumbuhan sel ER (*estrogen receptor*) negatif daripada sel ER positif (Verma *et al.*, 1998). Aktivasi pada reseptor estrogen ini akan mengakibatkan aktivasi faktor transkripsi untuk memacu pertumbuhan sel melalui induksi RNA polimerase (Jordan, 1998). Aktivasi pada keadaan normal dilakukan oleh estrogen atau senyawa yang menyerupai estrogen seperti pestisida. Pada jalur ini penghambatan perkembangbiakan sel kanker payudara oleh kurkumin akan lebih efektif bila dilakukan bersama-sama dengan senyawa isoflavonoid

seperti genistein (Verma *et al.*, 1998). Kurkumin juga mampu menghambat aktivitas tirosin kinase dari protein *p185^{neu}* (Hong *et al.*, 1999) yaitu suatu protein yang dihasilkan oleh onkogen *erb B-2/neu* (atau dikenal sebagai HER-2). Onkogen ini diekspresi secara berlebihan pada sekitar 30 % kasus kanker payudara (Salmon *et al.*, 1997). Mekanisme penghambatan ini melalui dua cara, pertama dengan menghambat aktivitas enzimatis dari protein tersebut dan kedua dengan cara menurunkan kadarnya. Aktivitas ganda yang ditunjukkan oleh kurkumin tersebut terbukti sangat efektif untuk mencegah proliferasi sel-sel kanker dan sekaligus mencegah penyebarannya.

Kurkumin pada kadar rendah (10-100 µg) mampu menghambat ekspresi *c-myc* (suatu tipe gen pemacu proliferasi sel) (Chen *et al.*, 1998). Gen ini merupakan protoonkogen yang mempunyai peran yang sangat penting dalam proliferasi sel yaitu mengaktifasi faktor transkripsi sehingga akan memasuki daur sel sehingga dapat menginduksi terjadinya mitosis. Gen ini diketahui diekspresi sangat kuat pada berbagai jenis tumor (Claassen and Hann, 1999).

4. Kurkumin sebagai senyawa pemacu apoptosis

Apoptosis merupakan program bunuh diri dari sebuah sel. Program ini memiliki peranan penting untuk menjaga homeostasis perkembangbiakan sel. Salah satu peran pentingnya adalah untuk membatasi proliferasi sel yang tidak diperlukan yang sekiranya dapat menyebabkan kanker. Pada sel-sel kanker program apoptosis ini telah mengalami gangguan sehingga sel akan mengalami metastasis lebih lanjut tanpa terkendali (Peter *et al.*, 1997). Apoptosis dapat diamati pada penampakan fisiologis, antara lain berupa pengkerutan sel, kerusakan pada plasma membran dan adanya kondensasi kromatin. Berbeda dengan nekrosis sel, sel-sel yang mengalami apoptosis tidak kehilangan kandungan internal sel dan tidak menyebabkan respon inflamasi. Bila program apoptosis ini telah selesai pada sebuah sel maka akan meninggalkan kepingan mati sel yang disebut badan apoptosis yang segera dapat dikenali dan dimakan oleh makrofag (Peter *et al.*, 1997).

Secara umum terdapat tiga jalur yang berpengaruh pada proses apoptosis yaitu jalur *p53-Bax*, *P13K-AKT survival*, dan *CD95/Fas* (Prendergast, 1999). Protein *p-53* merupakan protein tumor supresor dan regulator yang diaktivasi oleh adanya kerusakan DNA atau stress tertentu pada sel. Protein ini dapat memacu apoptosis melalui peningkatan ekspresi *Bax*, suatu gen yang menyandi protein *Bax* yang berperan dalam proses apoptosis. Namun peningkatan ekspresi *Bax* ini belum cukup untuk memacu proses apoptosis sehingga masih diperlukan pemacu lainnya. Dalam hal ini *Bax* bersama-sama dengan protein lainnya akan mengaktifkan sitokrom c (*cyt c*) yang dilepas dari mitokondria

dan selanjutnya akan terjadi aktivasi berantai terhadap kaspase 9, kaspase 3 sampai akhirnya terjadi apoptosis.

Jalur kedua yaitu *p13K-AKT* yang merupakan jalur pertahanan (*survival*) yang mencegah proses apoptosis. AKT merupakan suatu protein kinase yang diaktivasi oleh *p13K*, dan akan menginaktivasi *Bad* dan kaspase 9 dengan fosforilasi sehingga aktivitas *cyt c* akan terhambat. Jalur ini bisa diaktivasi oleh berbagai rangsang misalnya *integrin dependent cell adhesion*, ligasi dari IGF-1, IL-3 dan aktivasi *Ras*.

Jalur ketiga merupakan jalur yang diatur oleh suatu reseptor kematian sel (*death receptor*). Seperti *CD 95/Fas* atau yang termasuk dalam keluarga faktor kematian sel (*Tumor Necrosis Factor-Receptor*, *TNF-R*). Bergantung dari jenis reseptornya pengaturan negatif dari jalur ini bisa mengarah ke apoptosis atau sebaliknya. Adanya rangsang terhadap reseptor ini akan mengakibatkan aktivasi terhadap kaspase 8 yang merupakan jalur lanjut dari aktivasi kaspase 9 melalui kompleks *cyt c-Apaf-1kaspase 9* (Juin *et al.*, 1999).

Kurkumin dapat memacu proses apoptosis melalui beberapa cara, misalnya dengan menekan ekspresi *Bcl2* melalui penghambatan prostaglandin seperti telah diterangkan diatas. Selain itu kurkumin dilaporkan juga mampu meningkatkan level kaspase 3 dan mengaktifkannya (Khar *et al.*, 1999). Pengaktifan kaspase 3 yang berakibat terjadinya apoptosis, disebabkan karena kurkumin dapat memacu *cyt c* dengan cara memacu terjadinya oksigen reaktif dan hilangnya potensial membran pada mitokondria (Bhaumik *et al.*, 1999). Pada penelitian lain menunjukkan bahwa kurkumin dapat meningkatkan ekspresi gen *p53* dan *Bax*, menurunkan *bcl2* serta lokalisasi *p21* dan *Gadd45* pada nukleus (Chen and Huang, 1998).

KESIMPULAN

Pandangan baru aktivitas kurkumin sebagai antikanker terkait dengan mekanisme kerjanya telah memberikan gambaran secara lebih komprehensif akan kinerja kurkumin sebagai antikanker. Di masa yang akan datang kiranya penelitian tentang kurkumin sebagai antikanker akan semakin memperjelas dalam mengelucidasi mekanisme aksinya pada aras molekul, apalagi juga didukung dengan adanya percepatan ketersediaan data-data tentang mekanisme karsinogenesis oleh adanya kemajuan di bidang molekular onkologi. Diharapkan dengan mengetahui mekanisme aksi kurkumin sebagai antikanker akan membuka peluang senyawa kurkumin untuk dikembangkan sebagai obat antikanker dimasa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. 1988. *Profil Kesehatan Indonesia*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI, Pusat Data Kesehatan,.
- Barthelemy, S., L. Vergnes, M. Moynier, D. Guyot, Labidalle, and E. Bahraoui. 1998. Curcumin and curcumin derivatives inhibit Tat-mediated transactivation of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat. *Research in Virology* 149: 43-52.
- Battum S., M. Rigaud, and J.L. Beneytout. 1998. Resistance to apoptosis and cyclooxygenase expression in human adenocarcinoma cell line HT 29 CL. 19A. *Anticancer Research* 18 (15A): 3579-3583.
- Bourne, K.Z., N. Bourne, S.F. Reising, and L.R. Stanberry. 1999. Plant product as topical icrobicide candidates: assesment of *in vitro* and *in vivo* activity against herpes virus type-2. *Antiviral Research* 42 (3): 219-226.
- Chan, T.A., P.J. Morin, B. Vogelstein, and K.W. Kinzler. 1998. Mechanism underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proceeding of the National Academic of Sciences of the United Stated of America* 95: 681-686.
- Chen, T.A., and H.C. Huang. 1998. Effect of curcumin on cell cycle progression and apoptosis in vascular smooth muscle cells. *British Journal of Pharmacology* 24 (6): 1029-1040.
- Chen, T.A., P.J. Morin, B. Vogelstein, and K.W. Kinzel. 1998. Mechanism underlaying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proceeding of the National Academic of Sciences of the United Stated of America* 95: 681-686.
- Classen, G.F., and S.R. Hann. 1999. Myc-mediated transformation: the repression connection. *Oncogene* 18: 2925-2933.
- Crofford, L.J. 1997 COX-1 and COX-2 Tissue expression: implication and predictions. *Journal of Rheumatology* 24; Suppl 49:15-19
- DeWitt, D.L. 1991. Prostaglandin Endoperoxide Synthase: regulation on enzyme expression. *Biochemistry and Biophysics Acta* 1083: 121-134.
- Di Piro, J.T., R.L. Talbert, G.V. Yee, G.R. Maatzke, B.G. Wells, and L.M. Posey. 1997. *Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach*. 3rd edition. New York: Appleton & Lange.
- Dubois, R.N., S.B. Abramson, L. Crofford, R.A. Gupta, L.S. Simon, L.B. Van de Putte, and P.E. Lipsky. 1998. Cyclooxygenase in biology and disease. *Faseb Journal* 12: 1063-1073.
- Hanif, R., Liang Qiaro, J.S. Steven, and B. Rigas. 1997. Curcumin, a natural plant phenolic food additive, inhibits cell proliferation and induces cell cycle changes in colon adenocarcinoma cell lines by a prostaglandin-independent pathway. *Carcinogenesis* 15:951-955.
- Hong, R.L., A.B. Spohn, C. Rago, H. Hermeking, L. Zawel, L.T. Da costa, P.J. Morin, B. Vogelstein, and K.W. Kinzler, K.W. 1998. Identification of c myc as a target of the APC pathway. *Science* 281: 1509-1512.
- Huang M.T., W. Ma, Y.R. Lou, Y.P. Lu, R. Chang, H. Newmark, and A.H. Conney. 1997. Inhibitory effects of curcumin on tumorigenesis in mice. *In: Pramono, S., U.A. Jenie, S.S. Retno, and G. Didik (eds.). Proceedings of the International Symposium on Curcumin Pharmacochemistry (ISCP)*, 47-60. Yogyakarta: Faculty of Pharmacy Gadjah Mada University.
- Huang, M.T., Y.R. Lou, J.G. Xie, W. Ma, P.L. Yao, Y. Patricia, T.Z. Bao, H. Newmark, and T.H. Chi. 1998. Effect of dietary curcumin and dibenzoilmethane on formation of 7,2-dimethylbenz (a)anthracene-induce mammary tumours and lymphomas/leukemias in Sencar mice. *Carcinogenesis* 19 (9): 1697-1700.
- Huang, M.T., Z.W. Wang, C.A. Georgiadis, J.D. Laskin, and A.H. Conney. 1992. Inhibitory effect curcumin on tumor initiation by benzo[a]pyrene and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Carcinogenesis* 13: 947-954.
- Jordan, V.V. 1988 Designer estrogen. *Science America* [Oct (ed.)]: 60-67.
- Juin, P., A.O. Hueber, T. Littlewood, and G. Evan. 1999. c-myc-induced sensitization to apoptosis is mediated through cytocrom c release. *Gene & Development* 13: 1367-1381.
- Kawamori, T., R. Lubet, V.E. Steele, G.J. Kelloff, R.B. Kaskey, and C.V. Rao, and B.S. Reddy. 1999. Chemopreventive effect of curcumin, a naturally anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. *Cancer Research* 59: 597-601.
- Khar, A., A.M. Ali, B.V. Pardhasaradhi, Z. Begum, and R. Anjum. 1999. Antitumor activity of curcumin is mediated through the induction of apoptosis in AK-5 tumor cells. *FEBS Letters* 19: 445 (1): 165-168.
- Kinoshita, T., Y. Takahashi, T. Sakashita, H. Inoue, T. Tanabe, and T. Yoshimoto. 1999. Growth stimulation and induction of epidermal growth factor receptor by over-expression of cyclooxygenase 1 and 2 in human colon carcinoma cells. *Biochemistry and Biophysics Acta* 19: 1438 (1): 120-130.
- Kunchandy, E., and M.N.A. Rao. 1989. Effect of curcumin on hidroxy radical generation through fenton reaction. *International Journal of Pharmaceutics* 57: 173-176.
- Kutchera, W., D.A. Jones, N. Matsunami, J. Groden, T.M. McIntyre, G.A. Zimmerman, R.L. White, and S.M. Prescott. 1996. Prostaglandin H synthase 2 is expressed abnormally in human colorectal cancer: evidence for a transcriptional effect. *Proceeding of the National Academic of Sciences of the United Stated of America* 93: 4816-4820.
- Liu, J.Y., and J.K. Lin. 1993. Inhibitory effect of curcumin on protein kinase C activity induced by 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate in NIH 2T3 cells. *Carcinogenesis* 14: 857-861.
- Majeed M., V. Badmaev, U. Shirakumar, and R. Rajendrar. 1995. *Curcuminoids Antioxidant Phytonutrients*. 3-80. Pis Catway, NJ.: Nutri Science Publisher Inc.
- Mandelson, J., P.M. Howley, M.A. Israel, and L.A. Liotta. 1995. *The Molecular Basis of Cancer*. Philadelphia: W.B. Saunders Company.
- Mazumder, A., N. Neamati, S. Sunder, J. Schultz, H. Pertz, E. Eich, and Y. Pommier. 1997. Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action. *Journal of Medicinal Chemistry* 40: 3057-3063.
- Meiyanto, E. 1999. Kurkumin sebagai obat kanker: Menelusuri mekanisme aksi. *Majalah Farmasi Indonesia* 10 (4): 224-236.
- O'Neill, G.P., and A.W. Ford-Hutchinson. 1993. Expression of mRNA for cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human tissues. *FEBS Letters* 13:330 (2):156-160.
- Oetari, S., M. Sudibyo, J.N. Commandeur, R. Samhoedi, and N.P. Vermeulen. 1996. Effect of curcumin on

- cytochrom P-450 and glutation-S-transferase activities in rat liver. *Biochemical Pharmacology* 12:51 (1): 39-45.
- Peter, M.E., A.E. Houfelder, and M.O. Heugartner. 1997. Advance in apoptosis research. *Proceeding of the National Academic of Sciences of the United Stated of America* 94: 12736-12737.
- Prendergast, G.C. 1999. Mecanism of apoptosis by c-myc. *Oncogene* 18: 2961-2987.
- Rao M.N.A. 1997. Antioxidant properties of curcumin, In: Pramono, S., U.A. Jenie, S.S. Retno, and G. Didik (eds.). *Proceedings of the International Symposium on Curcumin Pharmacochemistry (ISCP)*, 39-47. Yogyakarta: Faculty of Pharmacy Gadjah Mada University.
- Sajithlal, G.B., P. Chithra, and G. Chandrakasan. 1998. Effect of curcumin on the advanced glication and gross-linking of collagen in diabetic rats. *Biochemical Pharmacology* 15:56 (12): 1607-1614.
- Salmon, D.J., G.M. Clark, S.G. Wong, W.J. Levin, A. Ullrich, and W.L. McGuire. 1997. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235: 177-182.
- Sano, H., Y. Kawahito, R.L Wilder, A. Hashiramoto, S. Mukai, K. Asai, S. Kimura, H. Kato, M. Kondo, and T. Hla. 1995. Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in human colorectal cancer. *Cancer Research* 55: 3785-3789.
- Sardjiman., M.R. Samhoedi, L. Hakim, H. van der Goot, H. Timmerman. 1997. 1,5-Diphenyl-1-4-pentadiene-3-ones and cyclic analogues as antioxidative agents. Synthesis and structure-activity relationships. In: Pramono, S., U.A. Jenie, S.S. Retno, and G. Didik (eds.). *Proceedings of the International Symposium on Curcumin Pharmacochemistry (ISCP)*, 175-185. Yogyakarta: Faculty of Pharmacy Gadjah Mada University.
- Sharma, S.C. 1976. Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochemical Pharmacology* 25: 1811-1812.
- Singletary, K, C. MacDonald, Iovinelli, C. Fisher, and M. Wallig. 1998. Effect of the β -diketones diferuloylmethane (curcumin) and dibenzoylmethane on rat mammary DNA adducts and tumors induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Carcinogenesis* 19 (16): 1039-1043.
- Sozeri, O., K. Vollner, M. Liyanage, D. Frith, G. Kour, G.E. Mark, and S. Stabel. 1992. Activation of the c-Raf protein kinase by protein kinase C phosphorylation. *Oncogene* 7: 2259-2262.
- Tonnesen, H.H., and J.V. Greenhill. 1992. Studies on curcumin and curcuminoids. XXII: Curcumin as a reducing agent and as a radical scavenger. *International Journal of Pharmaceutics* 87: 79-87.
- Tsujii, M., S. Kawano, S. Tsujii, H. Sawaoka, M. Hori, and R.N. Dubois. 1998. Cyclooxygenase regulated angiogenesis induced by colon cancer cells. *The Cell* 93: 705-716.
- Van der Goot H. 1997. The chemistry and qualitative structure-activity relationshipof curcumin. In: Pramono, S., U.A. Jenie, S.S. Retno, and G. Didik (eds.). *Proceedings of the International Symposium on Curcumin Pharmacochemistry (ISCP)*, 13-27. Yogyakarta: Faculty of Pharmacy Gadjah Mada University.
- Verma, S.P., B.R. Goldin, and P.S. Lin. 1998. The inhibition of the estrogenic effects of pesticides and environmental chemicals by curcumin and flavonoids. *The Environmental Health Perspective* 106 (12): 807-812.