

---

**Potensi Nanocurcumin sebagai Terapi pada *Oral Squamous Cell Carcinoma*  
(Tinjauan Literatur)**

**<sup>1</sup>Agustine Hanafi, <sup>2</sup>Alifa Baidluri Hayatunnufus, <sup>2</sup>Annisa Rif'atul Ulya, <sup>2</sup>Yuan Marcelita, <sup>2</sup>Tania Thirzalia Locarno, <sup>2</sup>Tiara Proboray, <sup>2</sup>Amara Aulia**

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya, Malang 65145

<sup>2</sup>Mahasiswa Program Studi Profesi Dokter Gigi, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Brawijaya, Malang, 65145

Korespondensi: drg. Agustine Hanafi, M.Biomed.; Email: [agustinehanafi@ub.ac.id](mailto:agustinehanafi@ub.ac.id)

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC) adalah bentuk kanker mulut yang paling umum, sangat invasif, dan merupakan salah satu dari 10 kanker paling umum di seluruh dunia. Curcumin merupakan tanaman herba yang mulai banyak digunakan sebagai bahan antikanker, namun dinilai memiliki bioavailabilitas yang buruk. Dewasa ini banyak dikembangkan bahan berukuran nano guna memperbaiki kekurangan yang dimiliki curcumin. Modifikasi curcumin dengan ukuran nano diharapkan dapat meningkatkan efektivitasnya sebagai terapi pada *oral squamous cell carcinoma*. **Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi nanocurcumin sebagai terapi pada *oral squamous cell carcinoma*. **Metode:** Literatur yang digunakan dalam penulisan diperoleh dari database elektronik antara lain Google Scholar, ScienceDirect, dan Proquest dengan menggunakan metode penelusuran informasi *boolean search*. Kata kunci yang digunakan untuk penelusuran artikel antara lain, "*Curcumin*", "*Nano*", "*Oral Squamous Cell Carcinoma*", dan "*Dentistry*". Jurnal yang akan direview diseleksi dengan metode PRISMA berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. **Hasil:** Dari 25 jurnal yang ditemukan, didapatkan bahwa *nanocurcumin* mampu menghambat proliferasi, migrasi, invasi, metastasis, dan induksi apoptosis melalui berbagai jalur pensinyalan pada *oral squamous cell carcinoma cell lines*. **Kesimpulan:** Nanocurcumin berpotensi sebagai terapi pada *oral squamous cell carcinoma*.

**Kata Kunci:** *Nanocurcumin, oral squamous cell carcinoma, dentistry*

**ABSTRACT**

**Background:** *Oral Squamous Cell Carcinoma* (OSCC) is the most common, highly invasive form of oral cancer, and is one of the 10 most common cancers worldwide. Curcumin is an herbal plant that is starting to be widely used as an anticancer agent, but is considered to have poor bioavailability. Nowadays, many nano-sized materials are being developed to correct the deficiencies of curcumin. Nano-sized modification of curcumin is expected to increase its effectiveness as a therapy for oral squamous cell carcinoma. **Objective:** The aim of this study was to determine the potential of nanocurcumin as a therapy for oral squamous cell carcinoma. **Methods:** The literature used in writing was obtained from electronic databases including Google Scholar, ScienceDirect, and Proquest using the Boolean search information search method. Keywords used for article searches include, "*Curcumin*", "*Nano*", "*Oral Squamous Cell Carcinoma*", and "*Dentistry*". Journals to be reviewed are selected using the PRISMA method based on inclusion and exclusion criteria. **Results:** From the 25 journals found, it was found that nanocurcumin was able to inhibit proliferation, migration, invasion, metastasis and induced apoptosis through various signaling pathways in oral squamous cell carcinoma cell lines. **Conclusion:** Nanocurcumin has potential as a therapy for oral squamous cell carcinoma.

**Keywords:** *Nanocurcumin, oral squamous cell carcinoma, dentistry*

## PENDAHULUAN

Kanker mulut memiliki persentase sekitar 5% dari seluruh kanker secara global dan merupakan penyebab utama kematian akibat penyakit mulut.<sup>1</sup> Di Indonesia angka kejadian kanker mulut sebanyak 5.329 dari total 18.071 kasus. Indonesia menempati urutan ke enam di Asia Tenggara untuk jumlah kasus kanker mulut, dengan angka kematian mencapai separuh dari jumlah kasus.<sup>2</sup> WHO menyatakan bahwa kanker mulut adalah jenis kanker yang paling umum pada pria (urutan ke-8) dan wanita (urutan ke-14). Etiologi kanker mulut bersifat multifaktorial, dengan tembakau menjadi agen penyebab paling umum. Kanker mulut bisa bersifat ganas, dan sebagian besar (84% –97%) kanker mulut adalah *oral squamous cell carcinoma* (OSCC).<sup>1</sup>

Salah satu jenis kanker yang paling umum ditemukan di rongga mulut dan tenggorokan adalah squamous cell carcinoma oral (OSCC).<sup>3</sup> Meskipun telah ada kemajuan dalam pengobatan OSCC, tantangan yang signifikan tetap ada, termasuk resistensi terhadap terapi konvensional dan efek samping yang merugikan. Oleh karena itu, penelitian terus dilakukan untuk menemukan pendekatan baru yang lebih efektif dan aman dalam pengobatan OSCC.<sup>4</sup>

---

Salah satu bahan alami yang menunjukkan potensi besar sebagai agen terapeutik dalam pengobatan OSCC adalah kurkumin, senyawa yang ditemukan dalam kunyit. Namun, kurkumin memiliki keterbatasan dalam hal bioavailabilitas dan stabilitas, yang dapat membatasi efektivitasnya sebagai agen terapeutik.<sup>5</sup> Untuk mengatasi masalah ini, nanoteknologi telah digunakan untuk mengembangkan formulasi nanokurkumin yang dapat meningkatkan kelarutan, stabilitas, dan penyerapan kurkumin.<sup>6</sup>

Formulasi nanokurkumin adalah partikel berukuran nanometer yang mengandung kurkumin yang terbungkus dalam lapisan pelindung. Partikel-partikel ini memiliki sifat fisikokimia yang unik, termasuk ukuran yang sangat kecil, dan luas permukaan yang besar.<sup>6</sup> Selain itu, formulasi nanokurkumin dapat dikombinasikan dengan berbagai strategi penghantaran seperti penghantaran terarah dan pelepasan terkendali, yang memungkinkan penghantaran efektif kurkumin ke sel-sel kanker OSCC.<sup>7</sup>

Berbagai penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa nanokurkumin menghambat proliferasi sel kanker OSCC, menginduksi apoptosis, menghambat migrasi dan invasi sel kanker, dan menghambat pembentukan pembuluh darah baru untuk melawan tumor. Nanokurkumin

juga telah terbukti memiliki efek antikanker yang lebih kuat dibandingkan kurkumin konvensional.<sup>8,9</sup>

Dengan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan tinjauan literatur mengenai potensi nanocurcumin sebagai terapi pada *oral squamous cell carcinoma*.

## METODE

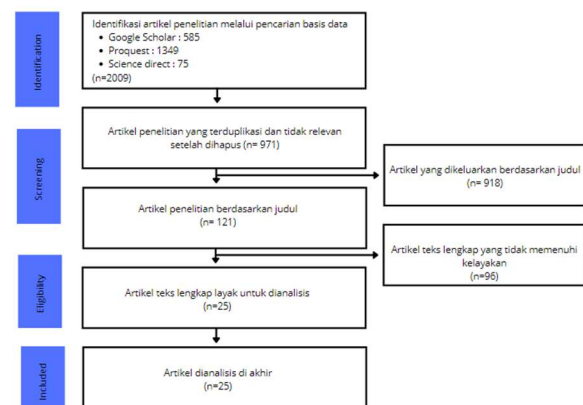
Dalam penulisan artikel ini digunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR). Literatur yang digunakan dalam penulisan diperoleh dari database elektronik antara lain Google Scholar, Science direct, dan Proquest dengan menggunakan metode penelusuran informasi *boolean search* (AND, OR, dan NOT). Kata kunci yang digunakan untuk penelusuran artikel antara lain, "*Curcumir*", "*Nand*", "*Oral Squamous Cell Carcinoma*", dan "*Dentistry*". Kemudian jurnal disaring dipilih untuk dilakukan ditinjau kembali dengan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-analyses*).

PRISMA adalah serangkaian *evidencebased minimum* berbasis bukti. Prisma memiliki tujuan dalam membantu penulis melaporkan berbagai tinjauan sistematis dan meta-analisis yang menilai kegunaannya. Metode PRISMA memfokuskan pada cara-cara agar penulis

dapat memastikan transparansi laporan yang dan lengkap dari jenis penelitian.

Kriteria Inklusi penelitian ini adalah:

- 1) Artikel Internasional berbahasa Inggris dan Indonesia;
  - 2) Tahun publikasi artikel maksimal 5 tahun terakhir (2018-2023);
  - 3) Jenis artikel yang digunakan *original article*;
  - 4) Area Kajian meliputi *oral Squamous Cell Carcinoma*, *nanocurcumin*, *nanotechnology*, *nanodentistry*, *dentistry*.
- Sedangkan untuk kriteria eksklusi penelitian ini adalah: 1) Artikel di luar bahasa Inggris dan Indonesia; 2) Artikel dengan tahun publikasi sebelum tahun 2018; 3) Artikel yang tidak berkaitan dengan pembahasan.



## HASIL

No	Peneliti / Tahun Terbit Jurnal	Judul	Tujuan	Subjek	Metode Penelitian	Hasil	Kesimpulan
1.	Mukherjee <i>et al.</i> (2022) <sup>9</sup>	<i>Nanocurcumin in Oral Squamous Cancer Cells and Its Efficacy as a Chemo-Adjuvant</i>	Untuk mengetahui efek <i>adjuvant</i> nanocurcumin (NC ~ 200 nm) pada cetuximab ( <i>epidermal growth factor receptor inhibitor</i> ) pada <i>oral squamous cancer cells</i> (KB 3-1 cell).	Kultur sel	<i>Lab-controlle d cell culture study</i>	Konsentrasi kematian sel <i>dependent cancer</i> dengan perawatan NC menunjukkan hasil yang signifikan dibandingkan dengan cetuximab. Kelompok dengan perawatan kombinasi menunjukkan jumlah kematian sel yang signifikan dibandingkan dengan perawatan <i>single drug</i> dan sensitisasi NC menyebabkan kematian sel yang signifikan dibandingkan dengan perawatan cetuximab tunggal.	Hasil penelitian ini mengindikasikan adanya potensi efek <i>chemo-adjuvant Nanocurcumin</i> pada <i>oral cancer</i>

2.	Essawy <i>et al.</i> (2022) <sup>10</sup>	<i>The Theranostic Potentialities of Bioavailable nanocurcu min in oral cancer manageme nt</i>	Untuk mengetahui potensi teranostik bioavailabilita s nanocurcumin pada terapi <i>oral cancer</i>	Kultur sel	<i>Lab- controlle d cell culture study</i>	<i>Nanocurcumin</i> memiliki sitotoksisitas <i>cancer</i> yang kuat pada dosis yang lebih rendah dibandingkan dengan partikel <i>curcumin</i> asli yang mengendap pada dosis tinggi sehingga menghambat penyerapan selularnya. Lebih lanjut, <i>nanocurcumin</i> secara unggul mampu menghambat migrasi sel <i>cancer</i> sebanyak -25%	Hasil penelitian ini menunjukkan bioavailabilitas <i>nanocurcumin</i> memiliki sitotoksisitas apoptosis yang lebih baik.
3.	Abdelgawad <i>et al.</i> (2023) <sup>11</sup>	<i>Influence of Nanocurcu min and Photodyna mic Therapy Using Nanocurcu min in Treatment</i>	Untuk membandingk an efek penggunaan Nanocurcumi n, dan terapi fotodinamik (PDT), sendiri atau	40 tikus Wister jantan dibagi menjadi Kelompok Kontrol (grup 1), 650 nm <i>diode Laser</i> (grup 2),	RCT	Kelompok kontrol dengan OSCC menunjukkan adanya penurunan berat badan yang signifikan, sementara kelompok dengan PDT mengalami kenaikan lebih banyak dibandingkan dengan	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa PDT menggunakan <i>nanocurcumin photosensitizer</i> efektif dalam perawatan OSCC berdasarkan klinis, histologis, dan <i>gene expression</i> dari BCL2 dan Caspase-3.

		<i>of Rat Tongue Oral Squamous Cell Carcinoma Through Histological Examination and Gene Expression of BCL2 and Caspase-3</i>	bersama-sama dalam pengobatan OSCC pada tikus.	<i>Nanocurcumin</i> (group 3), dan PDT dengan kombinasi laser dan <i>Nanocurcumin</i> (grup 4).		kelompok nanocurcumin dan kelompok laser. Hasil pemeriksaan histologis juga menunjukkan adanya perbaikan pada pemeriksaan lidah kelompok PDT.	
4.	Elwahab et al. (2019) <sup>12</sup>	<i>Effect of Curcumin and Nanocurcumin on Squamous Cell Carcinoma Cell Line (an-In Vitro Study)</i>	Untuk mengetahui efek Curcumin dan Nanocurcumin ada squamous cell carcinoma cell line (HEP-2) setelah 24 jam..	Kultur sel	<i>Lab-controlle d cell culture study</i>	Rata-rata persentase viabilitas dari <i>curcumin treated cells</i> meningkat dari 8.57% menjadi 98.57%. Namun , efek sitotoksik pada <i>nanocurcumin treated cells</i> meningkat dari 17.08% menjadi 97.84%. <i>Morphometric analysis</i> menunjukkan	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Curcumin dan Nanocurcumin  Memiliki efek <i>anticancer</i> yang signifikan terhadap Hep-2 cell line.

						adanya penurunan pada <i>nuclear area factor</i> (NAF) yang merupakan indikator apoptosis saat konsentrasinya bertambah.	
5.	Maulina <i>et al.</i> (2019) <sup>13</sup>	<i>The Usage of Curcumin as Chemopreventive Agent for Oral Squamous Cell Carcinoma: An Experimental Study on Sprague-Dawley Rat</i>	Untuk mengetahui efektivitas curcumin sebagai agen kemopreventif OSCC dengan mengevaluasi <i>immunoexpression</i> HO-1 pada <i>epithelial dysplasia stage</i> .	40 tikus <i>Sprague-Dawley</i> dibagi menjadi 2 kelompok : Kelompok Kontrol dan Kelompok dengan <i>curcumin</i>	RCT	Pemeriksaan sampel menunjukkan bahwa semua tikus menunjukkan tahap <i>dysplastic epithelial dysplasia</i> sedang hingga berat pada OSCC, sedangkan uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan antara 2 kelompok untuk <i>immunoexpression</i> HO-1.	Hasil penelitian ini menunjukkan dosis kurkumin yang digunakan dalam penelitian ini tidak terbukti efektif.

6.	Viraaj et al. (2023) <sup>1</sup>	<i>Comparing the efficacy of nanocurcumin and its bulk counterpart to understand the permeability - an in vitro approach</i>	Untuk membandingkan sintesis, karakterisasi, dan pengujian nanokurkumin pada limfosit, eritrosit, dan <i>cell line</i> OSCC dan membandingkan efeknya dengan kurkumin <i>bulk</i>	Sintesis nanokurkumin dalam jumlah besar	Uji <i>In-vitro</i>	Hasil menunjukkan bahwa kematian sel meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi nanokurkumin, menunjukkan sitotoksitas yang bergantung pada dosis pada OSCC setelah 24 jam perlakuan.	Hasil penelitian ini menunjukkan Kurkumin <i>bulk</i> memiliki indeks proliferasi yang lebih rendah dibandingkan nanokurkumin karena ukuran dan permeabilitasnya.
7.	Srivastava et al (2018) <sup>8</sup>	<i>Chemoprotective effect of nanocurcumin on 5-fluorouracil-induced toxicity toward oral</i>	Untuk mengevaluasi kemoprotektif kurkumin sebagai obat herbal terhadap pengobatan kanker mulut	Nanoformulation of CU (nano-CU) dan nanoformulation of 5-FU (nano-FU)	Uji <i>In-vitro</i>	Berdasarkan data yang diperoleh bahwa pengobatan CU dengan kemoterapi 5-FU melawan kanker mulut dengan merusak jalur intraseluler pada OSCC. Pengobatan kombinasi CU dengan 5-FU dalam sistem obat nanocarrier	Hasil penelitian ini menunjukkan nanokurkumin memberikan sifat kemoprotektif terhadap toksisitas yang diinduksi 5-FU, serta efek sinergis dalam pengobatan kanker mulut.



		<i>cancer treatment</i>				dapat meningkatkan bioavailabilitas dan waktu paruh obat serta menunjukkan efek perlindungan CU dalam pengobatan kanker mulut.	
8.	Lin, H. Y., <i>et al.</i> (2021) <sup>14</sup>	<i>In vitro suppression of oral squamous cell carcinoma growth by ultrasound-mediated delivery of curcumin microemulsions</i>	Untuk mengetahui peningkatan pengantaran obat metode USG dengan mikroemulsi kurkumin untuk pengiriman kurkumin secara lokal.	Mikroemulsi kurkumin dibentuk dengan bahan kimia <i>food grade</i> yang disetujui oleh <i>Food and Drug Administration</i>	Uji <i>In-vitro</i>	Hasil menunjukkan bahwa USG meningkatkan pengiriman konsentrasi sitotoksik kurkumin ke sel.	Hasil penelitian ini menunjukkan gambaran mikroskopis dari sel terkonfirmasi bahwa mikroemulsi kurkumin memiliki efek toksik dan penambahan USG sangat meningkatkan efek tersebut, terutama pada sel OSCC-25.
9.	Ohnishi <i>et al.</i> (2020) <sup>15</sup>	<i>Curcumin inhibits epithelial-mesenchym</i>	Untuk mengetahui potensi curcumin	Kultur sel OSCC yang diturunkan dari lidah	Uji <i>In-vitro</i>	Penelitian <i>in vitro</i> menunjukkan bahwa pemberian pada tahap awal penyakit	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kurkumin dapat berpotensi sebagai obat yang

		<i>al transition oral cancer cells via c-Met blockade</i>	terhadap EMT (Epithelial-mesenchymal cells) yang diinduksi HGF (Hepatosit growth factors) pada OSCC.	manusia HSC-4 dan Ca9-22		menghasilkan peningkatan efisiensi obat ini. Data in vitro pada sel HSC-4 yang diinduksi HGF lebih lanjut menunjukkan bahwa kurkumin adalah obat yang menjanjikan yang dapat menargetkan sel yang menunjukkan karakteristik mirip cancer stem cells.	menargetkan sel kanker mulut invasif.
10.	Srivastava et al .(2018) <sup>16</sup>	<i>Co-delivery of 5-Fluorouracil and Curcumin Nanohybrid Formulations for Improved Chemotherapy Against Oral Squamous</i>	Untuk mengembangkan formulasi nanoemulsi (NEs) dengan mengkombinasikan 5-FU dan Cur untuk meningkatkan aktivitas antikanker melawan OSCC	Nanoemulsi yang diformulasikan melalui homogenisasi	Uji <i>In-vitro</i>	Studi sitotoksitas menunjukkan efek antikanker yang bergantung pada dosis lebih tinggi dengan penurunan nilai IC50 NEs dibandingkan dengan BLNE. Selain itu, ekspresi protein sel (Bcl2, Bax, P53, dan P21) direvisi dan meningkatkan apoptosis sel.	Hasil penelitian ini menunjukkan kombinasi 5-FU dan Cur dalam sistem nanoformulasi telah membuktikan potensinya untuk meningkatkan aktivitas antikanker, melawan kanker mulut.

		<i>Cell Carcinoma</i>					
11.	Denewer <i>et al.</i> (2023) <sup>17</sup>	<i>A Comparative In Vitro Study: Cytotoxicity Effect of Curcumin Vs Biodegradable Nanoparticles/PVA Against HNO97 And Effect of Curcumin on Cell Cycle Phases</i>	Untuk mengevaluasi kurkumin dan nanopartikel biodegradable dengan bahan penutup PVA, ditinjau dari sitotoksitasnya yang dilanjutkan dengan analisis siklus sel terhadap garis sel HNO97 (karsinoma lidah).	Kurkumin, formulasi nano kurkumin, dan SRB untuk IC50 yang dibagi dalam 5 konsentrasi	Tes aliran sitometri	Kurkumin memiliki efek sitotoksitas tertinggi terhadap garis sel (HNO97) dibandingkan dengan nanopartikel kurkumin/PVA menunjukkan sitotoksitas yang rendah. Selain itu, uji siklus sel untuk kurkumin menunjukkan bahwa persentase sel pada fase G2/M meningkat secara signifikan.	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kurkumin memiliki efek antikanker yang kuat terhadap karsinoma lidah secara in vitro.

12.	Hosseini <i>et al.</i> (2018) <sup>18</sup>	<i>An In vitro Study on Curcumin Delivery by Nano-Micelles for Esophageal Squamous Cell Carcinoma (KYSE-30)</i>	Untuk mengetahui efek potensial nanokurkumin pada ekspresi <i>cyclin</i> D1	<i>Nano-micelle</i> yang mengandung 80 mg kurkumin	Uji MTT	Nanokurkumin meningkatkan sitotoksitas sel, menurunkan IC50 , dan menurunkan regulasi <i>cyclin</i> D1. Namun, pengobatan sel dengan nanokurkumin mungkin menyebabkan resistensi multi-obat.	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nanokurkumin menekan proliferasi sel KYSE-30 dan ekspresi <i>cyclin</i> D1 meskipun penggunaannya dalam kombinasi dengan agen kemoterapi lain memerlukan pengujian lebih lanjut.
13.	Liu <i>et al.</i> (2023) <sup>19</sup>	<i>Curcumin Nanoemulsions Inhibit Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Proliferation by PI3K/Akt/Mtor Suppression</i>	Untuk menyelidiki efek CUR-NEs pada proliferasi sel sel OSCC HSC-3 secara in vitro, dan mengeksplorasi mekanisme potensial dari efeknya	CUR-NEs	Uji <i>In-vitro</i>	CUR-NEs menunjukkan efek sitotoksik yang signifikan pada sel OSCC yang bergantung pada dosis, dibandingkan dengan kontrol. CUR-NEs secara efektif menangkalkan pengaruh proliferasi sel sel OSCC dan fase proliferasi siklus sel yang disebabkan oleh inhibitor miR-199a yang bergantung pada waktu.	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa CUR-NEs mungkin merupakan agen terapi yang efektif untuk OSCC. Efek tersebut dapat dikaitkan dengan penghambatan proliferasi sel OSCC dengan penekanan PI3K/Akt/mTOR dan peningkatan regulasi miR-199a.

		<i>and Mir-199a Upregulation: A Preliminary Study</i>					
14.	Kumbar <i>et al.</i> (2022) <sup>20</sup>	<i>Curcumin-encapsulated nanomicelles improve cellular uptake and cytotoxicity in cisplatin-resistant human oral cancer cells</i>	Untuk mengetahui efek <i>Curcumin-nanomicelles</i> dalam meningkatkan efektivitas penghantaran obat pada sel kanker mulut.	<i>Curcumin nanomicelles</i> yang di dapatkan dengan melarutkan <i>curcumin</i> dan DSPE-PEG-2000	Uji <i>In-vitro</i>	Kurcumin dalam bentuk nano terbukti meningkatkan stabilitas dan memperlambat laju degradasi jika dibandingkan dengan sediaan kurcumin pada penelitian sebelumnya. penelitian ini telah menunjukkan bukti eksperimental aktivitas antiproliferatif CUR dan CUR-NM terhadap garis sel mulut dan sel kanker yang resisten terhadap cisplatin.	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa <i>curcumin nanomicelles</i> (CUR-NMs) meningkatkan potensi sitotoksik dengan peningkatan serapan seluler pada sel kanker mulut yang resisten cisplatin. CUR-NM memicu kematian sel apoptosis melalui perubahan potensi membran mitokondria. CUR-NMs berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat baru melawan kanker mulut yang resisten terhadap cisplatin.

15.	Ma, Chao. <i>et al.</i> (2020) <sup>21</sup>	<i>Curcumin Has Anti-Proliferative and Pro-Apoptotic Effects on Tongue Cancer in vitro: A Study with Bioinformatics Analysis and in vitro experiment</i>	Untuk mengetahui mekanisme dari efek terapeutik curcumin dalam menghambat kanker lidah.	Garis sel kanker lidah manusia (CAL 27) dikultur dalam DMEM yang dilengkapi dengan 1 penisilin/streptomisin dan 20% FBS pada suhu 37°C	Uji <i>In-vitro</i>	Kurkumin secara signifikan menghambat proliferasi dan migrasi sel CAL 27, namun secara signifikan meningkatkan apoptosis sel.	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kurkumin memiliki efek terapeutik potensial dalam pengobatan kanker lidah dengan menekan proliferasi dan migrasi sel, serta mendorong apoptosis melalui modulasi jalur sinyal terkait oksigen.
16.	Xie, Xi. <i>et al.</i> (2022) <sup>22</sup>	<i>Hyaluronic acid microneedles loaded with curcumin nanodrugs and new indocyanine green</i>	Untuk meneliti sistem penghantaran <i>microneedle</i> asam hialuronat yang membawa obat nano	Sel Cal-27 masing-masing diberi perlakuan dengan <i>microneedles</i> .Kelompok <i>microneedle</i> IR820 dan kelompok	Uji <i>In-vitro</i>	<i>Microneedles</i> yang dilengkapi dengan IR820 menunjukkan kinerja fototermal yang lebih baik. Tingkat kelangsungan hidup sel Cal-27 adalah 100,00% pada kelompok kontrol kosong, 99,92% pada kelompok <i>microneedle</i>	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dibandingkan dengan pengobatan obat tunggal, <i>microneedle</i> Cur-NDs+IR820 menunjukkan efek penghambatan yang lebih baik pada proliferasi sel Cal-27 secara <i>in vitro</i> .

		<i>inhibit human tongue squamous carcinoma cells in vitro.</i>	kurkumin (Cur-NDs) dan IR820, dan untuk menyelidiki pengaruhnya terhadap proliferasi OSCC lidah manusia (Cal-27) secara in vitro.	<i>microneedle</i> Cur-NDs+IR820 diiradiasi dengan cahaya inframerah dekat 808 nm pada 1 W/cm <sup>2</sup> selama 5 menit.		kontrol, 94,08% pada kelompok <i>microneedle</i> Cur-NDs, 0,41% pada kelompok <i>microneedle</i> IR820, dan 0,04% pada kelompok <i>microneedle</i> Cur-NDs+IR820.	
17.	Saleh, M. et al. (2020) <sup>23</sup>	<i>Chemopreventive Effect of Green Tea and Curcumin in Induced Oral Squamous Cell Carcinoma: An</i>	Untuk menilai efek kemopreventif teh hijau dan kurkumin melalui induksi karsinoma kantong bukal hamster dengan menggunakan penanda	Karsinoma sel skuamosa diinduksi secara kimia pada 50 hamster emas Suriah yang dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok pertama digunakan	<i>True experimental laboratories</i>	Kelompok kontrol normal (A) tidak menunjukkan perubahan patologis maupun inflamasi pada kantong bukal dengan 1,72% sel mengalami apoptosis sedangkan sel kelompok kontrol positif (B) menghasilkan 11,57% apoptosis.  Pada kelompok penelitian, perlakuan sel	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa teh hijau dan kurkumin mempunyai efek kemopreventif yang signifikan terhadap karsinogenesis oral dan kombinasi kedua bahan tersebut mempunyai efek yang lebih baik.

		<i>Experimental Study</i>	apoptosis dan membandingkan efeknya baik secara masing-masing maupun kombinasi.	sebagai kelompok kontrol normal. Kelompok kedua hanya menerima zat karsinogenik. Tiga kelompok lainnya masing-masing menerima teh hijau, kurkumin dan kombinasi keduanya.		dengan teh hijau (C), kurkumin (D) dan keduanya (E) menghasilkan apoptosis masing-masing sebesar 82,22%, 78,91%, 96,63%.	
18.	Liao <i>et al.</i> (2018) <sup>24</sup>	<i>Curcumin enhances anti-tumor immune response in</i>	Untuk mengevaluasi peran respon imun anti tumor	Garis sel (Cal 27, FaDu) dan model hewan (model tikus	Uji <i>In-vivo</i>	Hasil <i>in vivo</i> menunjukkan bahwa kurkumin secara signifikan melemahkan pertumbuhan tumor	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kurkumin dapat secara efektif meningkatkan respon imun anti tumor di TSCC.



		<i>tongue squamous cell carcinoma</i>	kurkumin pada karsinoma sel skuamosa lidah (TSCC)	4NQO) digunakan dalam penelitian ini.		pada model tikus 4NQO. Ekspresi PD-L1 dan p-STAT3Y705 juga mengalami penurunan yang sama secara <i>in vivo</i> . Selain itu, respons imun antitumor meningkat pesat setelah pengobatan kurkumin melalui peningkatan sel T CD8 positif dan penurunan Treg dan MDSC.	
19.	Liu <i>et al.</i> (2021) <sup>25</sup>	<i>Curcumin suppresses the proliferation of oral squamous cell carcinoma through a specificity protein 1/nuclear</i>	Untuk memperjelas mekanisme molekuler terperinci dimana Cur mengatur aktivitas jalur NF-κB di OSCC.	Kelangsungan hidup sel HSC3 dan CAL33 setelah pengobatan dengan Cur ditentukan menggunakan uji Cell Counting Kit-8.	Uji <i>In-vitro</i>	Cur secara signifikan menghambat viabilitas dan kemampuan pembentukan koloni sel HSC3 dan CAL33. Selain itu, Cur menurunkan ekspresi Sp1, p65 dan HSF1 dengan menekan level transkripsinya. Cur menurunkan aktivitas NF-κB dalam sel OSCC, dan penurunan regulasi	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Cur dapat menghambat proliferasi sel OSCC melalui jalur yang bergantung pada Sp1/NF-κB

		<i>factor-kB-dependent pathway</i>				Sp1 meningkatkan efek Cur.	
20.	Ferreira et al. (2020) <sup>26</sup>	<i>Mucoadhesive emulgel systems containing curcumin for oral squamous cell carcinoma treatment: From pre-formulation to cytotoxicity in tissue-engineering oral mucosa</i>	Untuk mengembangkan sistem emulgel yang mengandung kurkumin untuk pengobatan kanker mulut	Emulgel yang mengandung kurkumin dibuat dengan poloxamer 407, turunan asam akrilat, fase minyak (minyak wijen atau isopropil miristat)	Uji <i>In-vitro</i>	Emulgel menunjukkan perilaku pseudoplastik dan suhu gelasi 33 °C, yang memastikan konsistensinya lebih tinggi. Selain itu, 70% kurkumin yang dimasukkan dilepaskan dalam waktu 24 jam dalam studi pelepasan obat in vitro dan dapat menembus mukosa mulut.	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sifat fisikokimia, pelepasan dan perembesan kurkumin untuk selektivitas membunuh sel kanker dapat ditingkatkan dengan penggabungan ke dalam sistem emulgel..
21.	Maulina et al. (2019) <sup>27</sup>	<i>The therapeutic activity of curcumin</i>	untuk mengevaluasi potensi antikanker	Penelitian eksperimental ini dilakukan	Uji <i>In-Vivo</i>	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok eksperimen menunjukkan ekspresi	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kurkumin sangat efektif dalam menghambat tahap

		<p><i>through its anti-cancer potential on oral squamous cell carcinoma: A study on Sprague Dawley rat</i></p>	<p>kurkumin pada karsinoma sel skuamosa mulut berdasarkan ekspresi faktor nuklir kappa B dan siklooksigenase 2 selama tahap displasia epitel.</p>	<p>pada 35 ekor tikus Sprague Dawley. Pada awal percobaan, semua tikus diinduksi oleh 100 µg 0,5% 7,12-dimethylbenz (a) antrasena setiap 2 hari selama 28 hari. Setelah tahap displasia epitel tercapai, semua tikus kemudian dibagi secara acak menjadi kelompok</p>	<p>faktor inti kappa B dan siklooksigenase 2 yang jauh lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sehingga hal ini menunjukkan bahwa kurkumin efektif dalam menekan ekspresi faktor nuklir kappa B dan siklooksigenase 2 pada karsinoma sel skuamosa mulut yang diinduksi secara eksperimental.</p>	<p>displasia epitel OSCC yang disebabkan oleh DMBA</p>
--	--	--	---	---	--	--

				kontrol (yang tidak menerima kurkumin) atau kelompok eksperimen (kelompok yang menerima kurkumin selama 4 minggu berikutnya).			
22.	Hussein <i>et al.</i> (2023) <sup>28</sup>	<i>The Apoptotic Activity of Curcumin Against Oral Cancer Cells Without Affecting Normal Cells in Comparison</i>	Untuk mengetahui aktivitas apoptosis curcumin melawan <i>oral cancer</i> tanpa memengaruhi <i>normal cell</i> dibandingkan dengan	Kultur sel	<i>Lab-controlle d cell culture study</i>	Hasil menunjukkan bahwa CUR dan PTX secara signifikan menghambat TSCCF viabilitas sel, tanpa efek signifikan pada sel HGF normal.	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa CUR lebih spesifik pada sel kanker mulut tetapi tidak pada sel normal.

		<i>to Paclitaxel Activity</i>	aktivitas paclitaxel				
23.	Azizi <i>et al.</i> (2023) <sup>29</sup>	<i>Nanoliposomal Coencapsulation of Dorema aucheri Extract and Curcumin; Enhanced Cytotoxicity, Apoptosis Induction, and Inhibition of EGFR Gene Expression in Oral Cancer Cells OCC-02</i>	Untuk mengevaluasi aktivitas antikanker ekstrak Bilhar terhadap sel kanker mulut dan aktivitas ekstrak ini dalam kombinasi dengan kurkumin.	Kultur sel	<i>Lab-controlle d cell culture study</i>	Ekstrak Bilhar bisa membunuh secara efektif sel kanker melalui induksi dan penghambatan apoptosis ekspresi gen EGFR. Namun, kombinasinya dengan kurkumin memiliki kinerja yang jauh lebih baik. Terungkap bahwa memuat agen ini pada <i>nanoliposome</i> sangat meningkatkan efisiensinya.	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa efektivitas ekstrak Bilhar melawan sel kanker mulut. Dalam kombinasi dengan kurkumin juga menunjukkan aktivitas aditif yang meningkat pesat setelah memuat nanoliposom.

24.	Chen <i>et al.</i> (2022) <sup>30</sup>	<i>Curcumin analog HO-3867 triggers apoptotic pathways through activating JNK1/2 signalling in human oral squamous cell carcinoma cells</i>	untuk mengeksplorasi efek terapeutik dan cara kerja analog kurkumin baru, HO-3867, terhadap sel OSCC manusia	Analog kurkumin baru HO-3867 dan sel OSCC	Uji <i>In-Vitro</i>	Hasil penelitian menunjukkan HO-3867 menekan pertumbuhan sel OSCC secara efektif. Selain itu, kami menemukan bahwa HO-3867 menginduksi apoptosis sel dengan memicu pembentukan caspase 3 teraktivasi, caspase 8, caspase 9 dan PARP.	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa HO-3867 merupakan agen antikanker yang efektif sebagai induksi apoptosis sel melalui jalur JNK1/2 pada sel kanker mulut manusia.
25.	Wei <i>et al.</i> (2022) <sup>31</sup>	<i>Effect of transferrin-modified liposomal curcumin on proliferation inhibition of oral squamous</i>	Untuk memberikan pilihan baru untuk membangun sistem pengiriman kurkumin yang	Kurkumin liposom termodifikasi transferin, garis sel OSCC, kurkumin liposom, larutan	Uji <i>In-Vitro</i>	Hasil penelitian ini menemukan bahwa dibandingkan dengan Cur, waktu metabolisme Cur-Lips diperpanjang secara signifikan, dan modifikasi transferin selanjutnya dapat meningkatkan stabilitas	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa dibandingkan dengan Cur dan Cur-Lips, Tf-Cur-Lips memiliki efek penghambatan yang lebih kuat terhadap sel karsinoma sel skuamosa mulut HN4

		<i>cell carcinoma</i>	ditargetkan dalam jangka panjang terhadap karsinoma sel skuamosa mulut.	kurkumin dilarutkan dalam PBS	kurkumin liposom dan memperpanjang waktu metabolisme kurkumin liposom. Dibandingkan dengan Cur dan Cur-Lips, Tf-Cur-Lips dapat secara signifikan meningkatkan penghambatan proliferasi sel HN4, menginduksi apoptosisnya, dan meningkatkan regulasi ekspresi gen terkait apoptosis P53 dan Fas	
--	--	-----------------------	---	-------------------------------	--	--

## **DISKUSI**

Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) adalah salah satu penyakit keganasan dengan prevalensi terbanyak pada rongga mulut, mencapai 90–95 % kasus. Lokasi utama dimana OSCC banyak ditemukan adalah pada lidah<sup>32</sup>. OSCC dapat dipengaruhi oleh faktor risiko karena kebiasaan seperti penggunaan tembakau, konsumsi alkohol berlebihan, konsumsi sayur dan buah yang lebih sedikit, genetika, trauma dan virus.<sup>33</sup>

OSCC adalah proses karsinogenesis yang terjadi karena adanya mutasi genetik di dalam sel. Mutasi genetik ini secara bertahap menyebabkan kondisi hiperplastik, diikuti oleh displasia sel, pertumbuhan sel yang tidak teratur, dan akhirnya terjadi karsinoma. Penatalaksanaan terapi tergantung dari stadium kanker yang terjadi di rongga mulut.<sup>34</sup> Perawatan umum untuk kanker rongga mulut meliputi pembedahan, kemoterapi, radioterapi, terapi bertarget molekuler, terapi gen, dan imunoterapi. Namun, efek kuratif dari pengobatan ini sejauh ini dibatasi oleh karakteristik spesifik dari tumor.<sup>35</sup> Aktivasi abnormal dari jalur

pensinyalan terlibat dalam patogenesis tumor dan memainkan peran penting dalam pertumbuhan, perkembangan, dan kekambuhan kanker.<sup>36</sup> NFκB merupakan jalur pensinyalan penting yang terlibat dalam patogenesis dan pengobatan kanker. Pensinyalan NFκB terlibat dalam *cellular immunity*, inflamasi, dan stres, serta regulasi diferensiasi sel, proliferasi, dan apoptosis.<sup>36</sup>

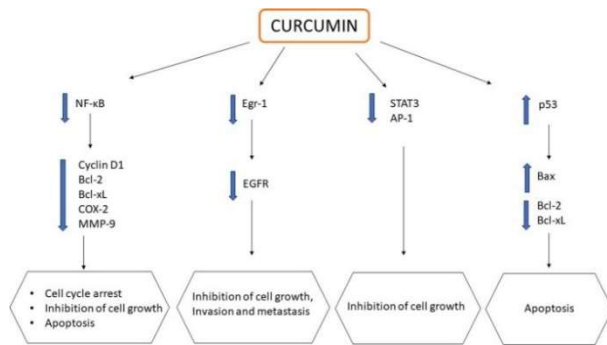
*Nuclear Factor-κB* (NF-κB) merupakan kelompok faktor transkripsi yang dapat diinduksi. *Nuclear Factor-κB* (NF-κB) memiliki peran dalam mengatur berbagai aspek fungsi imun bawaan dan adaptif serta berfungsi sebagai mediator penting dalam respon inflamasi. NF-κB menginduksi ekspresi berbagai gen pro-inflamasi, termasuk yang memberi kode sitokin dan kemokin, dan juga berpartisipasi dalam regulasi inflamasi. NF-κB juga memiliki peran penting dalam mengatur kelangsungan hidup, aktivasi, dan diferensiasi sel imun bawaan dan sel T inflamasi. Hasilnya, aktivasi NF-κB yang mengalami deregulasi berkontribusi dalam proses patogenik berbagai penyakit inflamasi.<sup>37</sup> Karena NFκB terlibat dalam berbagai mekanisme seluler



termasuk inflamasi, proliferasi sel, dan apoptosis, maka dapat disimpulkan bahwa aktivasi NF- $\kappa$ B berperan dalam perkembangan kanker, yaitu diantaranya pada pertumbuhan, metastasis, dan juga stadiumnya.<sup>38</sup>

Pencarian *inhibitor* NF- $\kappa$ B telah mengidentifikasi beberapa senyawa alami salah satunya adalah kurkumin. Kurkumin adalah pigmen berwarna kuning yang berasal dari *Curcuma longa*. Tanaman ini dikenal dengan nama kunyit dimana digunakan sebagai zat pewarna pada makanan dan rempah-rempah. Kurkumin bersifat hidrofobik dan dapat larut dalam minyak, etanol, aseton, dan dimetil sulfoksida.<sup>39,40</sup> Kurkumin telah terbukti menunjukkan aktivitas anti-inflamasi, anti-bakteri/jamur/virus, anti-kanker, dan anti-oksidan pada hewan laboratorium.<sup>41</sup> Kurkumin memberikan efeknya dengan menurunkan regulasi (*downregulating*) jalur pensinyalan beberapa sel, yang meliputi NF- $\kappa$ B, STAT3, *activated protein-1* (AP-1) dan *epidermal growth response-1* (Egr-1), yang semuanya penting dalam perkembangan dan kemajuan penyakit kanker.<sup>42</sup> Faktor transkripsi ini biasanya diregulasi pada

sebagian besar kanker untuk membantu proliferasi sel, angiogenesis, dan pembentukan tumor. *Downregulation* jalur NF- $\kappa$ B memodulasi ekspresi berbagai gen seperti cyclin D1, Bcl-2, Bcl-xL, *cyclooxygenase 2* (COX-2), *matrix metalloproteinase* (MMP)-9, sehingga mendorong *cell cycle arrest*, menekan proliferasi sel, dan menginduksi apoptosis.<sup>42</sup> Kurkumin juga memodulasi AP-1 dan STAT3 dalam proliferasi sel kanker. *Downregulation* AP-1 dan STAT3 mengakibatkan terhambatnya pertumbuhan sel kanker. *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) merupakan target penting dalam pengobatan kanker, penurunan regulasi EGFR berkaitan dengan penghambatan pertumbuhan, invasi, dan metastasis sel kanker. Selain itu, kurkumin juga dapat mendorong terjadinya apoptosis melalui *upregulation* gen penekan tumor p53, yang menyebabkan kematian sel pada fase G2. Efek dari aktivasi p53 mengarah pada efek apoptosis pada sel karsinoma melalui *downregulation* gen anti-apoptosis Bcl-2/Bcl-xL dan peningkatan regulasi gen pro-apoptosis Bax.<sup>42</sup>



Gambar 1 Representasi skema yang menunjukkan dampak kurkumin pada berbagai jalur sinyal pada kanker. ( Sumber: Wong, 2019)

Kurkumin juga menjadi salah satu inhibitor khusus yang menargetkan p65 dan menekan aktivitas NF- $\kappa$ B di beberapa sel kanker manusia. Selain itu, kurkumin membuat sel kanker peka terhadap radiasi dengan mengurangi ekspresi inhibitor NF- $\kappa$ B  $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ ) dan menghambat aktivitas NF- $\kappa$ B. Dalam peran ini kurkumin dapat menghambat pertumbuhan OSCC dengan menghambat jalur NF- $\kappa$ B melalui berbagai mekanisme sehingga kurkumin diindikasikan untuk meningkatkan radiosensitivitas OSCC in vivo dan in vitro. Kurkumin dapat menurunkan regulasi p65, yang mungkin menyebabkan penurunan aktivitas NF- $\kappa$ B dan kelangsungan hidup sel OSCC.<sup>25</sup>

Namun, kelarutan kurkumin dalam air yang rendah, bioavailabilitas yang buruk, dan metabolisme yang cepat merupakan kelemahan utama

keberhasilan aplikasi terapeutiknya. Penelitian oleh Anand pada tahun 2007 menunjukkan bahwa saluran pencernaan hanya mampu menyerap sedikit kurkumin dengan kelarutan pada tingkat maksimum 11ng/ml dalam buffer air biasa (pH 5.0). Beberapa penelitian berusaha untuk meningkatkan aktivitas biologis dan farmakologis kurkumin dan mengatasi kelemahannya dengan sistem penghantaran yang efisien, khususnya nanoenkapsulasi.<sup>43</sup>

Nanoteknologi muncul sebagai bidang interdisipliner yang berkembang pesat dan membawa perubahan besar dalam bidang kedokteran dan kedokteran gigi. Di antara penerapan nanoteknologi yang luas, salah satu pemanfaatan nanopartikel yaitu untuk meningkatkan bioavailabilitas dan kelarutan senyawa lipofilik, salah satunya yaitu seperti kurkumin dalam sistem penghantaran obat. Nanopartikel merupakan sebuah partikel berdiameter sekitar 1–100 nm yang memiliki sifat fisik, kimia, dan biologis unik yang dapat berguna untuk penghantaran obat, ukuran ini 1.000 kali lebih kecil dari rata-rata sel tubuh manusia.<sup>44</sup> Mengenkapsulasi obat di dalam

nanopartikel dapat meningkatkan farmakokinetik dan kelarutan obat, memberikan penghantaran yang tepat sasaran dan pelepasan obat yang terkontrol.<sup>44</sup> Nanoteknologi juga dapat diterapkan untuk diagnosis, prognosis dan pengobatan pada kanker. Dalam terapi keganasan, perkembangan nanoteknologi dapat memberikan sifat baru pada agen farmasi menjadi lebih spesifik dan menargetkan obat hanya pada lokasi tumor sehingga mampu mengurangi toksisitas sistemik.<sup>1</sup>

Sejumlah penelitian telah membuktikan bahwa formulasi nanokurkumin memiliki bioavailabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan kurkumin dalam jumlah besar. Ukuran nano dapat dicapai dengan mengenkapsulasi kurkumin dalam *nanocarrier*, memodifikasi permukaan kimia atau dengan secara langsung mengurangi ukuran partikulat.<sup>1</sup> Nanokurkumin adalah bentuk nanopartikel dari kurkumin asli yang diciptakan untuk meningkatkan bioavailabilitas dan kelarutan kurkumin dan melindungi kurkumin dari inaktivasi hidrolisis. Kurkumin dalam bentuk nano memiliki kelarutan lebih tinggi,

peningkatan penyerapan, efisiensi serapan seluler lebih tinggi, kebutuhan dosis yang lebih rendah, dan penargetan jaringan yang lebih spesifik dibandingkan kurkumin asli. Nanokurkumin diciptakan untuk memberikan keuntungan karena ukuran submikron, sehingga memungkinkan untuk akses ke organ yang tidak dapat diakses serta meningkatkan penyerapan sel. Sintesis nanomaterial kurkumin telah banyak dikembangkan seperti metode fesi, nanopresipitasi, mikroemulsi, ultrasonik, emulsi tunggal, presipitasi antisolventgelasi ionik dan lain sebagainya<sup>1,45,44</sup>

Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Mukherjee *et al.*(2022) hasil pengobatan nanokurkumin serupa dengan pengamatan yang dilakukan oleh Srivastava *et al.*, dimana nanokurkumin (ukuran ~200 nm) yang digunakan dalam sel kanker mulut menunjukkan sitotoksitas yang bergantung pada dosis. Temuan ini juga diperkuat dengan hasil yang diamati dalam penelitian lain yang menggunakan nanopartikel kurkumin (dalam kisaran 34-359,4nm).<sup>1</sup>

Efek sitotoksik nanokurkumin bergantung pada konsentrasi pada

OSCC.<sup>9</sup> Nanokurkumin mempunyai efek sitotoksik pada *cell line* Hep-2 yang menunjukkan bahwa nanokurkumin dapat menghambat pertumbuhan sel kanker tergantung dosis dan menginduksi penghentian siklus sel serta menyebabkan kematian sel akibat induksi apoptosis dan nekrosis.<sup>12</sup> Sebuah studi penelitian tentang perbandingan efek sitotoksik kurkumin normal versus nanopartikel yang mengandung kurkumin yang dilapisi dengan kitosan (Cu-NP- Chitosan (CSL)) pada lini sel OSCC menunjukkan bahwa konsentrasi obat nanopartikel yang mengandung kurkumin secara signifikan lebih tinggi daripada yang kurkumin bebas pada waktu pemaparan. Penelitian ini juga membuktikan kematian sel apoptosis dan sitotoksik dari garis sel OSCC.<sup>1</sup>

Pada penelitiannya, Virraaj *et al.*(2023) juga menunjukkan hasil bahwa krim anti bakteri yang diformulasikan dari nanokurkumin menunjukkan efektivitas yang lebih baik dalam perawatan OSCC dibandingkan krim *bulk*. Pada penelitian lain, Elwahab *et al.*(2019) menunjukkan bahwa kurkumin dan nanokurkumin memiliki efek *anticancer* yang signifikan terhadap OSCC tetapi nanokurkumin

menunjukkan efektivitas yang lebih baik dibandingkan kurkumin. Essawy *et al.*(2022) dalam penelitiannya juga menyebutkan bahwa nanokurkumin memiliki sitotoksitas kanker yang kuat pada dosis yang lebih rendah dibandingkan dengan partikel kurkumin.

Kurkumin juga terbukti efektif digunakan sebagai terapi tambahan, seperti pada penelitian Mukherjee *et al.*(2022), Azizi *et al.* (2023), dan Abdelgawad *et al.*(2023), hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terapi yang dikombinasikan dengan kurkumin menunjukkan hasil kematian sel *dependant cancer* pada OSCC yang secara signifikan lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol maupun dengan kelompok yang menggunakan terapi tunggal.

### **Kesimpulan**

Berdasarkan hasil studi, didapatkan bahwa kurkumin memiliki sifat anti-proliferasi, pro-apoptik pada kanker. *Nanocurcumin* berpotensi sebagai terapi dalam perawatan *oral squamous cell carcinoma*. Nanokurkumin memiliki ukuran yang lebih kecil daripada sel manusia sehingga memudahkan untuk masuk kedalam

organ dan meningkatkan penyerapan. Nanokurkumin secara signifikan lebih efektif dibandingkan dengan kurkumin normal. Biovisibilitas dan sitotoksitas yang dimiliki *nanocurcumin* mampu menekan pertumbuhan sel kanker. Namun efek sitotoksik nanokurkumin bergantung pada dosis dalam perawatan *oral squamous cell carcinoma*.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Viraaj V, Khodabux RJ, Sudharsan S, Parvathi D V. Comparing the efficacy of nanocurcumin and its bulk counterpart to understand the permeability-an in vitro approach. *J Integr Sci Technol*. 2023;11(3):533.  
<http://pubs.thesciencein.org/jist>
2. Amtha R, Komariah K, Priandini D, et al. Pelatihan Deteksi Dini Kanker Mulut dengan SAMURI pada Komunitas Penyintas Kanker Love and Healthy Tangerang. *ABDI MOESTOPO J Pengabdian Pada Masyarakat*. 2022;5(1):10-21.  
doi:10.32509/abdimoestopo.v5i1.1749
3. Riskayanti NP, Riyanto D, Winias S. Manajemen multidisiplin Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC): laporan kasus. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):621-626.  
doi:10.15562/ism.v12i2.1076
4. Ketabat F, Pundir M, Mohabatpour F, et al. Controlled drug delivery systems for oral cancer treatment—current status and future perspectives. *Pharmaceutics*. 2019;11(7):1-29.  
doi:10.3390/pharmaceutics11070302
5. Suprihatin T, Rahayu S, Rifa'i M, Widyarti S. Senyawa pada Serbuk Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) yang Berpotensi sebagai Antioksidan. *Bul Anat dan Fisiol*. 2020;5(1):35-42.  
doi:10.14710/baf.5.1.2020.35-42
6. Mohanty C, Das M, Sahoo SK. Emerging role of nanocarriers to increase the solubility and bioavailability of curcumin. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(11):1347-1364.  
doi:10.1517/17425247.2012.724676
7. Chopra H, Dey PS, Das D, et al. Curcumin nanoparticles as promising therapeutic agents for

- drug targets. *Molecules*. 2021;26(16):1-28. doi:10.3390/molecules26164998
8. Srivastava S, Mohammda S, Gupta S, Mahdi A, Dixit R, Singh V. Chemoprotective effect of nanocurcumin on 5-fluorouracil-induced-toxicity toward oral cancer treatment. *Natl J Maxillofac Surg*. 2018;9(6):160. doi:10.4103/njms.NJMS
  9. Mukherjee D, Dash P, Ramadass B, Mangaraj M. Nanocurcumin in Oral Squamous Cancer Cells and Its Efficacy as a Chemo-Adjuvant. *Cureus*. Published online May 2, 2022. doi:10.7759/cureus.24678
  10. Essawy MM, Mohamed MM, Raslan HS, Rafik ST, Awaad AK, Ramadan OR. The theranostic potentialities of bioavailable nanocurcumin in oral cancer management. *BMC Complement Med Ther*. 2022;22(1). doi:10.1186/s12906-022-03770-3
  11. Abdelgawad LM, Abdullatif Abdelaziz A, Bawdy El-Begawey M, Saafan AM. *Influence of Nanocurcumin and Photodynamic Therapy Using Nanocurcumin in Treatment of Rat Tongue Oral Squamous Cell Carcinoma Through Histological Examination and Gene Expression of BCL2 and Caspase-3*. Vol 11.; 2023. www.RBMB.net
  12. Elwahab IM, El Azab SM, El Bolok AHM, Gamal HE. Effect of Curcumin and Nanocurcumin on Squamous Cell Carcinoma Cell Line (an-In Vitro Study). *Egypt Dent J*. 2019;65(2):27-33.
  13. Maulina T, Widayanti R, Hardianto A, Sjamsudin E, Pontjo B, Yusuf HY. The Usage of Curcumin as Chemopreventive Agent for Oral Squamous Cell Carcinoma: An Experimental Study on Sprague-Dawley Rat. *Integr Cancer Ther*. 2019;18. doi:10.1177/1534735418822094
  14. Lin HY, Thomas JL, Chen HW, Shen CM, Yang WJ, Lee MH. In vitro suppression of oral squamous cell carcinoma growth by ultrasound-mediated delivery of curcumin microemulsions. *Int J Nanomedicine*. 2021;7:941-951. doi:10.2147/IJN.S28510
  15. Ohnishi Y, Sakamoto T, Zhengguang L, et al. Curcumin

- inhibits epithelial-mesenchymal transition in oral cancer cells via c-Met blockade. *Oncol Lett.* 2020;19(6):4177-4182. doi:10.3892/ol.2020.11523
16. Srivastava S, Mohammad S, Pant AB, et al. Co-delivery of 5-Fluorouracil and Curcumin Nanohybrid Formulations for Improved Chemotherapy Against Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Maxillofac Oral Surg.* 2018;17(4):597-610. doi:10.1007/s12663-018-1126-z
  17. Denewer SA. A Comparative In Vitro Study Cytotoxicity Effect of Curcumin Vs Biodegradable Nanoparticles PVA Against HNO97 And Effect of Curcumin on Cell Cycle Phases. *Al-Azhar J Dent.* 2023;10(2):479-486.
  18. Hosseini S, Rahimi H, Chamani J, Azmoodeh N, Ghasemi F, Abadi H. *An In Vitro Study on Curcumin Delivery by Nano-Micelles for Esophageal Squamous Cell Carcinoma (KYSE-30).* Vol 6.; 2018. www.RBMB.net
  19. Liu W, Wang J, Zhang C, Bao Z, Wu L. Curcumin nanoemulsions inhibit oral squamous cell carcinoma cell proliferation by PI3K/Akt/mTOR suppression and miR-199a upregulation: A preliminary study. *Oral Dis.* 2023;29(8):3183-3192. doi:10.1111/odi.14271
  20. Kumbar VM, Muddapur U, Bin Muhsinah A, et al. Curcumin-Encapsulated Nanomicelles Improve Cellular Uptake and Cytotoxicity in Cisplatin-Resistant Human Oral Cancer Cells. *J Funct Biomater.* 2022;13(4). doi:10.3390/jfb13040158
  21. Ma C, Zhuang Z, Su Q, He J, Li H. Curcumin has anti-proliferative and pro-apoptotic effects on tongue cancer in vitro: A study with bioinformatics analysis and in vitro experiments. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:509-518. doi:10.2147/DDDT.S237830
  22. Xie X, Shan Y, Zhang X, Wu Y, Liao J. Hyaluronic acid microneedles loaded with curcumin nanodrugs and new indocyanine green inhibits human tongue squamous carcinoma cells in vitro. *Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban = J Zhejiang Univ Med Sci.*

- 2022;51(5):585-593.  
doi:10.3724/zdxbyxb-2022-0428
23. Saleh M, Darwish Z, El Nouaem M, Mourad G, Ramadan O. Chemopreventive Effect of Green Tea and Curcumin in Induced Oral Squamous Cell Carcinoma: an Experimental Study. *Alexandria Dent J.* 2020;0(0):0-0. doi:10.21608/adjalexu.2020.82700
24. Liao F, Liu L, Luo E, Hu J. Curcumin enhances anti-tumor immune response in tongue squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol.* 2018;92(April):32-37. doi:10.1016/j.archoralbio.2018.04.015
25. Liu T, Long T, Li H. Curcumin suppresses the proliferation of oral squamous cell carcinoma through a specificity protein 1/nuclear factor- $\kappa$ B-dependent pathway. *Exp Ther Med.* 2021;21(3). doi:10.3892/etm.2021.9635
26. Ferreira SB de S, Slowik KM, Castro Hoshino LV de, et al. Mucoadhesive emulgel systems containing curcumin for oral squamous cell carcinoma treatment: From pre-formulation to cytotoxicity in tissue-engineering oral mucosa. *Eur J Pharm Sci.* 2020;151(March):105372. doi:10.1016/j.ejps.2020.105372
27. Maulina T, Hadikrishna I, Hardianto A, Sjamsudin E, Pontjo B, Yusuf HY. The therapeutic activity of curcumin through its anti-cancer potential on oral squamous cell carcinoma: A study on Sprague Dawley rat. *SAGE Open Med.* 2019;7(1). doi:10.1177/2050312119875982
28. Hussein HA, Khaphi FL. The Apoptotic Activity of Curcumin Against Oral Cancer Cells Without Affecting Normal Cells in Comparison to Paclitaxel Activity. *Appl Biochem Biotechnol.* 2023;195(8):5019-5033. doi:10.1007/s12010-023-04454-5
29. Azizi M, Ghalamfarsa G, Khosravani F, Bardania H, Azizi S. Nanoliposomal Coencapsulation of Dorema aucheri Extract and Curcumin; Enhanced Cytotoxicity, Apoptosis Induction, and Inhibition of EGFR Gene Expression in Oral Cancer Cells OCC-02. *IET*



- Nanobiotechnology*. 2023;2023:1-9. doi:10.1049/2023/1745877
30. Chen CW, Hsieh MJ, Ju PC, et al. Curcumin analog HO-3867 triggers apoptotic pathways through activating JNK1/2 signalling in human oral squamous cell carcinoma cells. *J Cell Mol Med*. 2022;26(8):2273-2284. doi:10.1111/jcmm.17248
  31. Wei XQ. Effect of transferrin-modified liposomal curcumin on proliferation inhibition of oral squamous cell carcinoma. Published online 2022.
  32. França DCC, Monti LM, Castro AL De, et al. Unusual Presentation of Oral Squamous Cell Carcinoma in a Young Woman. 2012;12(May):228-231.
  33. Mahawar P, Reddy D, Bhasin M, Kakkad A, Yadav D. Oral Squamous Cell Carcinoma Case Series: A Saga of Reactions Against Risk Factors. *IOSR J Dent Med Sci e-ISSN*. 2020;19(7):55-60. doi:10.9790/0853-1907035560
  34. Gharat SA, Momin M, Bhavsar C. Oral Squamous Cell Carcinoma: Current Treatment Strategies and Nanotechnology-Based Approaches for Prevention and Therapy. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2016;33(4):363-400. doi:10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2016016272
  35. Debela DT, Muzazu SG, Heraro KD, et al. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE open Med*. 2021;9:20503121211034370. doi:10.1177/20503121211034366
  36. Xia L, Tan S, Zhou Y, et al. Role of the NFκB-signaling pathway in cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11:2063-2073. doi:10.2147/OTT.S161109
  37. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023-. doi:10.1038/sigtrans.2017.23
  38. Xia Y, Shen S, Verma IM. NF-κB, an active player in human cancers. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(9):823-830. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0112
  39. Singhvi HR, Malik A, Chaturvedi P.

- The role of chronic mucosal trauma in oral cancer: A review of literature. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2017;38(1):44-50. doi:10.4103/0971-5851.203510
40. Kurniawan<sup>1</sup> C, Siagian<sup>2</sup> JW, Hutomo<sup>3</sup> S, et al. SITOTOKSISITAS EKSTRAK ETANOLIK CURCUMA LONGA PADA SEL HeLa, STUDI IN VITRO. *Berk Ilm Kedokt Duta Wacana.* 2016;01(03):165-172.
41. Olivera A, Moore TW, Hu F, et al. Inhibition of the NF- $\kappa$ B signaling pathway by the curcumin analog, 3,5-Bis(2-pyridinylmethylidene)-4-piperidone (EF31): anti-inflammatory and anti-cancer properties. *Int Immunopharmacol.* 2012;12(2):368-377. doi:10.1016/j.intimp.2011.12.009
42. Wong KE, Ngai SC, Chan KG, Lee LH, Goh BH, Chuah LH. Curcumin Nanoformulations for Colorectal Cancer: A Review. *Front Pharmacol.* 2019;10:152. doi:10.3389/fphar.2019.00152
43. Karthikeyan A, Senthil N, Min T. Nanocurcumin: A Promising Candidate for Therapeutic Applications. *Front Pharmacol.* 2020;11:487. doi:10.3389/fphar.2020.00487
44. Karthikeyan A, Senthil N, Min T. Nanocurcumin: A Promising Candidate for Therapeutic Applications. *Front Pharmacol.* 2020;11. doi:10.3389/fphar.2020.00487
45. Hafez Ghoran S, Calcaterra A, Abbasi M, Taktaz F, Nieselt K, Babaei E. Curcumin-Based Nanoformulations: A Promising Adjuvant towards Cancer Treatment. *Molecules.* 2022;27(16). doi:10.3390/molecules27165236