

STUDI KANDUNGAN KIMIA DAN AKTIVITAS FARMAKOLOGI TANAMAN KUNYIT (*Curcuma longa* L.)

Chu Yuan Shan, Yoppi Iskandar

Falkutas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang Km. 21 Jatinangot 45363 Telp. 0227996200,
E-mail : jessiechuyuanshan@gmail.com

ABSTRAK

Sejumlah besar jurnal yang berbincang terhadap aktivitas farmakologi tumbuhan kunyit, *Curcuma longa* L. telah diterbitkan. Dalam jurnal-jurnal tersebut telah menunjukkan efek terapi seperti antiinflamasi, antioksidan, antivirus, antibakteri, dan antijamur dan aktivitas lain-lain dari kunyit. Kurkumin atau *diferuloylmethane* dengan rumus kimia (1,7-bis (4-hidroksi-3-methoxyphenyl) -1,6-heptadiene-3,5-dione) dan kurkuminoid lainnya merupakan zat fitokimia yang terutama dari *Curcuma longa* L. Kurkumin adalah komponen yang penting dalam kunyit yang bertanggungjawab atas aktivitas-aktivitas biologis tersebut. Tulisan ini menyusun terhadap aktivitas farmakologi dan kandungan senyawa kimia dari tumbuhan kunyit.

Kata kunci: aktivitas farmakologi, senyawa kimia, kunyit, kurkumin

ABSTRACT

There is a great variety studies about the pharmacological activities of turmeric, Curcuma longa L. which exhibited anti-inflammatory, antioxidant, anti virus, anti bacteria, antifungal and others activities. Curcumin or diferuloylmethane with chemical formula of (1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) and other curcuminoids compose the main phytochemicals of Curcuma longa L. The responsible major compounds of biological activity in Curcuma longa L is curcumin. The main purpose of this paper is to discuss and summarize the pharmacological activities of the active ingredients in Curcuma longa L. and its chemical compositions.

Keywords : pharmacological activities, chemical compositions, turmeric, curcumin

Diserahkan: 5 Juli 2018, Diterima 5 Agustus 2018

Pendahuluan

Kunyit, *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) adalah tanaman tropis yang banyak terdapat di benua Asia yang secara ekstensif dipakai sebagai zat pewarna dan pengharum makanan. Kunyit adalah sejenis tumbuhan yang dijadikan bahan rempah yang memberikan warna kuning cerah. Kunyit juga digunakan sebagai ba-

han pewarna, obatan dan perasa sejak 600 SM. Kunyit dianggapkan sebagai salah satu herba yang sangat bernilai kepada manusia. Dalam sejarah perobatan rakyat India, kunyit dianggapkan sebagai bahan antibiotik yang terbaik sementara pada masa yang sama kunyit juga digunakan untuk memudahkan proses pencernaan dan memperbaiki perjalanan usus. Di India, secara tradisional kunyit telah

digunakan sebagai pelawanan penyakit yang berhubungan dengan empedu maupun “*hepato-biliary disorders*”, batuk, diabetes dan penyakit hepatic, reumatik dan sinusitis [1]. Manakala di China, kunyit digunakan untuk penyakit yang berhubungan dengan penyakit perut dan penyakit kuning [2]. Tumbuhan ini berasal dari Asia Tenggara dan pada masa sekarang tumbuhan ini menjadi tanaman perdagangan di China, India dan Indonesia. Morfologi akar kunyit adalah bentuk rimpangnya panjang dan bulat dengan diameter sebesar 1-2 cm serta panjangnya 3-6 cm. Kunyit dapat menumbuhkan tunas baru yang akan berkembang menjadi tanaman baru. Tangkai bunga berambut, bersisik, daun kelopak berambut, bentuk lanset. Kelopak bunga berbentuk tabung, panjang 9-13 mm. Dalam rangkuman ini akan membahas penelitian yang telah dilakukan terhadap kunyit, *C. longa* yang berhubungan dengan studi kimia, aktivitas farmakologi dan farmakokinetiknya.

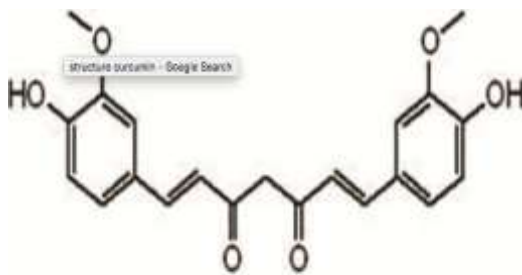
Kandungan Kimia dalam *Curcuma longa* L.

Kandungan kimia yang terdapat di rimpang kunyit akan lebih tinggi apabila berasal dari dataran rendah dibandingkan dengan kunyit yang berasal dari dataran tinggi. Kandungan kimia yang penting dari rimpang kunyit adalah kurkumin, minyak atsiri, resin, desmetoksikurkumin, oleoresin, dan bidesmetoksikurkumin,

damar, gom, lemak, protein, kalsium, fosfor dan besi. Kandungan kimia minyak atsiri kunyit terdiri dari α -tumeron, α dan β -tumeron, tumerol, α -atlanton, β -kariofilen, linalol dan 1,8 sineol. Minyak esensial dihasilkan dengan destilasi uap dari rimpang kunyit, mengandung α -phellandrene (1%), sabinene (0.6%), cineol (1%), borneol (0.5%), zingiberene (25%) and sesquiterpines (53%). Kurkumin (*diferuloylmethane*) (3–4%) merupakan komponen aktif dari kunyit yang berperan untuk menghasilkan warna kuning, dan terdiri dari kurkumin I (94%), kurkumin II (6%) and kurkumin III (0.3%)[3].

Kunyit memiliki kandungan kimia yang bermanfaat untuk kesehatan tubuh dan mengandung senyawa yang berkhasiat sebagai obat, yaitu kurkuminoid yang terdiri dari (kurkumin atau 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3,6-dion, 10% desmetoksikumin atau 1-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-(4-hidroksifenil)-1,6-heptadiena-3,5-dion dan 1-5% bisdesmetoksikurkumin atau 1,7-bis(4-hidroksifenil)-1,6-heptadiena-3,5-dion) dan zat-zat manfaat lainnya seperti minyak atsiri yang terdiri dari (keton sesquiterpen, turmeron, tumeon 60%, zingiberen 25%, felandren, sabinen, borneol dan sineil)[3]. Selain daripada senyawa kurkuminoid, kunyit juga mempunyai senyawa lain yang merupakan senyawa turunan yaitu 4''-(3'''-metoksi-4'''-hidroksilfenil)-

2''-okso-enabutanil 3-(3''-metoksi-4''-hidroksifenil) propenoat atau disebut sebagai calebin A, 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,4,6-heptatriena-3-on, 1,7-hidroksi-1,7-bis(4-hidroksifenil)-3-metoksifenil)-6-heptena-3,5-dion, 1,7-bis(4-hidroksifenil)-1-heptena-3,5-dion, 1,7-bis(4-hidroksifenil)-1,4,6-heptatrien-3-on dan 1,5-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,4-pentadien-3-on [4].



Struktur kimia kurkumin

Aktivitas *Curcuma longa* L. Anti-inflamasi

Dalam beberapa kasus studi in vitro dan hewan telah menunjukkan kemungkinan mekanisme antiinflamasi dari kurkumin. Kurkumin telah ditampilkan dapat menghambat sejumlah molekul yang terlibat dalam peradangan termasuk fosfolipase, lipooxygenase, COX-2, leukotrien, tromboksan, prostaglandin, oksida nitrat, kolagenase, elastase, hyaluronidase, MCP-1, *interferon-inducible protein*, faktor nekrosis tumor, dan interleukin-12[5]. Kurkumin menurunkan kegiatan katalitik fosfolipase A2 dan fosfolipase C g1, dengan demikian mengurangi pelepasan asam arakhidonat dari selular fosfolipid

[6]. Kurkumin mempunyai efek penghambatan pada aktivitas fosfolipase D [7]. Kurkumin dapat menghambat ekspresi *cyclo-oxygenase-2* (COX-2) [8].

Antioksidan

Kurkumin menunjukkan aktivitas antioksidan yang efektif dalam sistem emulsi asam linoleat. Efek dari berbagai konsentrasi (15–45 g / mL) kurkumin pada penghambatan peroksidasi lipid emulsi asam linoleat telah ditemukan efek yang sebesar 97,3, 98,8 dan 99,2%. Kegiatan antioksidan kurkumin lebih besar dari 45 g / mL BHA (95,5%), tocophero (84,6%) dan trolox (95,6%), tetapi efeknya mirip dengan BHT (99,7%). Laporan terhadap bahwa kurkumin menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat dalam studi lain adalah sebanding dengan vitamin C dan vitamin E[9]. Autooksidasi emulsi asam linoleat yang tanpa kurkumin menunjukkan peningkatan kandungan peroksida secara cepat. Akibatnya, hasil ini menunjukkan bahwa kurkumin memiliki aktivitas antioksidan yang efektif dan kuat. Kurkumin mempunyai sifat antiinflamasi dan antioksidan yang telah terbukti dan mempunyai beberapa efek terapi[10]. Kurkumin menghambat peroksidasi lipid pada berbagai studi model hewan. Kurkumin adalah senyawa antioksidan yang sangat larut dalam lemak. Jadi di dalam membran sel, kurkumin akan bereaksi

dengan radikal lipid dan menghasilkan radikal fenoksil[11].

Antibakteri

Studi tentang sifat antibakteri pada ekstrak air *C. longa* rimpang mendemonstrasikan konsentrasi MIC (minimum inhibitory concentration) dari 4 hingga 16 g / L dan MBC (minimum bactericidal concentration) dari 16 hingga 32 g / L terhadap *S. epidermis* ATCC 12228, *Staph. aureus* ATCC 25923, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, dan *E. coli* ATCC 25922[12]. Ekstrak metanol kunyit menunjukkan nilai MIC 16 µg / mL dan 128 µg / mL terhadap *Bacillus subtilis* dan *Staph. aureus* masing-masing[13]. Penelitian ekstrak heksana dan etanol kunyit dan kurkuminoid terhadap 24 jenis patogen bakteri yang diisolasi dari daging ayam dan udang menunjukkan ekstrak etanol mempunyai aktivitas antimikroba yang tertinggi, yaitu dengan rentang MIC dari 3,91 hingga 125 ppt [14]. Ekstrak heksana dan metanol *C. longa* menunjukkan efek antibakteri terhadap 13 bakteri, yaitu antara *Vibrio harveyi*, *V. alginolyticus*, *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus*, *V. cholerae*, *Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *Aeromonas hydrophila*, *Streptococcus agalactiae*, *Staph. aureus*, *Staph. intermedius*, *Staph. epidermidis*, dan *Edwardsiella tarda*. Kurkuminoids juga menimbulkan aktivitas penghambatan terhadap 8 bakteri, yaitu *Str. agalactiae*, *Staph. intermedius*,

Staph. epidermidis, *Staph. aureus*, *A. hydrophila*, *B. subtilis*, *B. cereus*, dan *Ed. tarda* [14].

Antivirus

Terdapat banyak studi tentang kurkumin memiliki berbagai aktivitas antivirus terhadap virus yang berbeda. Kurkumin menunjukkan aktivitas antivirus terhadap virus influenza PR8, H1N1, dan H6N1[34]. Hasilnya menunjukkan lebih dari 90% pengurangan virus dalam kultur dengan menggunakan 30 µM kurkumin [34]. Kurkumin menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap enzim IMPDH baik secara tidak kompetitif atau kompetitif disarankan sebagai senyawa antiviral yang kuat. Kecepatan aktivitas enzim inosin monofosfat dehidrogenase (IMPDH) dalam proses sintesis nukleotida guanin mempunyai pembatasan, jadi enzim ini disarankan sebagai target terapi untuk antivirus dan antikanker[15]. Studi terhadap berbagai biokonjugasi yang dari kurkumin, yaitu kurkumin di-O-tryptophanylphenylalanine, kurkumin di-O-decanoyl, kurkumin di-O-pamitoyl, kurkumin di-O-bis-(γ, γ) folyl, kurkumin C4-ethyl-O-γ-folyl, dan kurkumin 4-O-ethyl-O-γ-folyl dapat menghambat berbagai virus termasuk virus parainfluenza tipe 3 (PIV-3), Feline Infectious Peritonitis Virus (FIPV), virus stomatitis vesikular (VSV), virus simpleks herpes (HSV), feline herpesvirus (FHV),

dan virus sinsitium pernafasan (RSV) yang telah dinilai dengan uji MTT dan menunjukkan aktivitas antivirus yang kuat dari kurkumin dan biokonjugasinya terhadap patogen virus. Selain itu, kurkumin di-O tryptophanylphenylalanine dan kurkumin di-O-decanoyl mengungkapkan aktivitas antivirus yang luar biasa terhadap VSV dan FIPV / FHV dengan nilai EC50 masing-masing yaitu 0,011 μ M dan 0,029 μ M [16].

Antifungi

Studi terhadap penambahan bubuk kunyit ke dalam kultur jaringan tanaman telah menunjukkan bahwa konsentrasi kunyit pada 0,8 dan 1,0 g / L memiliki aktivitas penghambatan yang cukup besar terhadap kontaminasi jamur [17]. Ekstrak metanol kunyit menunjukkan aktivitas antijamur terhadap *Cryptococcus neoformans* dan *Candida albicans* dengan nilai MIC 128 dan 256 μ g / mL masing-masing [13]. Studi tentang ekstrak heksana *C. longa* pada 1000 mg / L menunjukkan efek anti-jamur terhadap *Rhizoctonia solani*, *Phytophthora infestans*, dan *Erysiphe graminis*. Selain itu, 1000 mg / L ekstrak etil asetat *C. longa* mempunyai efek penghambatan terhadap *R. solani*, *P. infestans*, *Puccinia recondita*, dan *Botrytis cinerea*. Kurkumin pada konsentrasi 500 mg / L juga menunjukkan aktivitas antijamur terhadap *R. solani*, *Pu. rekondita*, dan *P. infestans* [17]. Kurkumin dan minyak kunyit

menunjukkan efek antijamur terhadap dua jamur fitofagus, yaitu, *Fusarium solani* dan *Helminthosporium oryzae*. Minyak kunyit menunjukkan aktivitas antijamur yang paling efektif terhadap *F. solani* dan *H. oryzae* dengan IC50 19.73 dan 12.7 μ g / mL masing-masing [18]. Ekstrak metanol *C. longa* memiliki efek penghambatan terhadap beberapa isolat dermatofita. Bahwa minyak atsiri yang baru didestilasi dan diisolasi dari rimpang *C. longa* selama 18 bulan menunjukkan efek antijamur yang paling kuat terhadap 29 isolat dermatofit dengan nilai MIC 7,2 dan 7,8 mg / mL masing-masing [19]. *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, dan *Microsporum gypseum* dihambat oleh pengenceran minyak kunyit dengan perbandingan 1: 40–1: 320.

Antimalaria

Kurkumin menghambat pertumbuhan *P. falciparum* bergantung pada konsentrasinya, yaitu IC50 dari 5–18 μ M [20,21]. Peningkatan dosis kurkumin dapat menurunkan viabilitas *P. falciparum*. Dalam percobaan aktivitas antimalaria kurkumin dengan menggunakan tikus yang diinfeksi oleh *P. berghei* dan diuji secara in vivo, kurkumin memiliki efek penghambatan terhadap *P. falciparum* yang signifikan. Pemberian kurkumin kepada tikus yang diinfeksi oleh *P. berghei* secara oral menunjukkan

penurunan parasitemia sebesar 80–90% dan meningkatkan kelangsungan hidup mereka secara signifikan. Kurkumin mampu menunda kematian hewan sekitar 10 hari, mencegah malaria serebral, komplikasi neurologis yang paling parah dan fatal yang cepat dari penyakit ini [22,23,24,25].

Penyakit yang berhubungan dengan hepatoprotektor

• Lambung

Kandungan mucin pada cairan lambung kelinci yang digunakan untuk melindungi lapisan mukosa lambung terhadap iritasi dapat ditingkatkan oleh serbuk *C. longa*. Kurkumin mempunyai aktivitas protektif terhadap perlukaan lambung yang diinduksi oleh histamin. Batasan pemberian serbuk *C. longa* secara oral adalah 100 mg/kg berat badan per hari selama 6 hari [26].

• Empedu

Penelitian terhadap pengaruh natrium kurkuminat pada sekresi empedu dari saluran empedu terkanulasi pada anjing yang telah dibius menunjukkan natrium kurkuminat menyebabkan penyembuhan sebesar 100% pada pemberian 25 mg/kg secara intra vena.[27].

Sifat antioksidan dan aktivitas penghambatan radikal bebas dari kurkumin memainkan peran yang penting dalam efek penghambatan senyawa pada tahap awal karsinogenesis. Bahwa kurkumin memiliki kemampuan untuk menghambat mutagenesis DNA yang diinduksi oleh sinar UV [28]. Selain efek penghambatan produksi nitrat oksida (NO) dan mampu mengais radikal superoksida yang merusak DNA, kurkumin juga mempengaruhi aktivitas fase I dan fase II enzim sitokrom p450 dalam sistem enzim hati yang terlibat dalam oksidasi dan detoksifikasi zat beracun. Kurkumin telah terbukti menghambat enzim fase I (termasuk isoform sitokrom p450 dan reduktase p450) yang diinduksi sebagai respons terhadap paparan toksin dan menciptakan sejumlah metabolit yang karsinogenik [29]. Sebaliknya, kurkumin menginduksi enzim fase II yang terlibat dalam detoksifikasi metabolit yang beracun (termasuk glutathione S-transferase, glutathione peroxidase dan glutathione reductase) [30]. Efek penghambatan kurkumin pada karsinogenesis telah ditunjukkan pada beberapa studi dari berbagai jenis tumor termasuk kanker mulut dan tumor usus[30].

Anticarsinogen

Farmakokinetik

Sukarelawan yang sehat mengkonsumsi 2 g bubuk kurkumin setelah puasa menunjukkan kurang dari 10 ng / mL kurkumin di dalam plasma mereka setelah 1 jam postdosis[31]. Kurkumin dikonsumsi bersama dengan 20 mg piperin meningkatkan bioavailabilitas kurkumin sebanyak 2000%. Konsentrasi kurkumin dalam plasma telah ditemukan mencapai puncak setelah 1-2 jam asupan dan menurun secara bertahap dalam waktu 12 jam [32]. Dosis 8-g / hari menghasilkan konsentrasi serum yang tertinggi, yaitu $1,75 \pm 0,80$ M.[33].

Simpulan

Kesimpulannya, diperoleh bahwa kurkumin mempunyai aktivitas farmakologi yang berefek serta bervariasi dari literatur yang ditelaah.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada :

- Dr. Yoppi Iskandar, M.Si., Apt. sebagai dosen pembimbing yang telah membantu penulis dalam pemilihan tema dan materi serta selama proses pengerjaan review jurnal ini
- Bapak Rizky Abdullah, PhD., Apt sebagai dosen pengampuh mata kuliah Metodologi Penelitian yang telah memberi peluang penulis untuk mempublikasi review jurnal ini.

Daftar Pustaka

1. P. K. Lai and J. Roy, "Antimicrobial and chemopreventive properties of herbs and spices," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 11, no. 11, pp. 1451–1460, 2004.
2. R. K. Maheshwari, A. K. Singh, J. Gaddipati, and R. C. Srimal, "Multiple biological activities of curcumin: a short review," *Life Sciences*, vol. 78, no. 18, pp. 2081–2087, 2006
3. H. Hayakawa, Y. Minanyia, K. Ito, Y. Yamamoto, and T. Fukuda, "Difference of curcumin content in *Curcuma longa* L., (Zingiberaceae) caused by Hybridization with other *Curcuma* species," *American Journal of Plant Sciences*, vol. 2, no. 2, pp. 111–119, 2011.
4. P. Anand, H. B. Nair, B. Sung et al., "Design of curcumin-loaded PLGA nanoparticles formulation with enhanced cellular uptake, and increased bioactivity in vitro and superior bioavailability in vivo," *Biochemical Pharmacology*, vol. 79, no. 3, pp. 330–338, 2010.
5. Liebert, M. A. Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Tumeric (*Curcuma longa*). *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. Volume 9, Number 1, 2003, pp. 161–168.
6. Rao CV, Rivenson A, Simi B, Reddy BS. Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. *Cancer Res* .1995;55:259–266.
7. Yamamoto H, Hanada K, Kawasaki K, Nishijima M. Inhibitory effect of curcumin on mammalian Phospholipase D activity. *FEBS Lett*. 1997;417:196–198.
8. Goel A, Boland CR, Chauhan DP. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by dietary

- cur- cumin in HT-29 human colon cancer cells. *Cancer Lett.* 2001;172:111–118
9. S. Toda, T. Miyase, H. Arichi, et al., Natural antioxidant. III. Antioxidative components isolated from rhizome of *Curcuma Longa* L., *Chem. Pharm. Bull.* 33 (1985) 1725–1728.
 10. A.C. Reddy, B.R. Lokesh, Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron, *Mol. Cell. Biochem.* 137 (1994) 1–8.
 11. N. Sreejayan, M.N. Rao, Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation, *J. Pharm. Pharmacol.* 46 (1994) 1013–1016
 12. N. Niamsa and C. Sittiwet, “Antimicrobial activity of *Curcuma longa* aqueous extract,” *Journal of Pharmacology and Toxicology*, vol. 4, no. 4, pp. 173–177, 2009.
 13. S. Ungphaiboon, T. Supavita, P. Singchangchai, S. Sungkarak, P. Rattanasuwan, and A. Itharat, “Study on antioxidant and antimicrobial activities of turmeric clear liquid soap for wound treatment of HIV patients,” *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, vol. 27, no. 2, pp. 269–278, 2005.
 14. O.A. Lawhavinit, N. Kongkathip, and B. Kongkathip, “Antimicrobial activity of curcuminoids from *Curcuma longa* L. on pathogenic bacteria of shrimp and chicken,” *Kasetsart Journal—Natural Science*, vol. 44, no. 3, pp. 364–371, 2010.
 15. I. Dairaku, Y. Han, N. Yanaka, and N. Kato, “Inhibitory effect of curcumin on IMP dehydrogenase, the target for anticancer and antiviral chemotherapy agents,” *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, vol. 74, no. 1, pp. 185–187, 2010.
 16. R. K. Singh, D. Rai, D. Yadav, A. Bhargava, J. Balzarini, and E. De Clercq, “Synthesis, antibacterial and antiviral properties of curcumin bioconjugates bearing dipeptide, fatty acids and folic acid,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, no. 3, pp. 1078–1086, 2010.
 17. M.-K. Kim, G.-J. Choi, and H.-S. Lee, “Fungicidal property of *Curcuma longa* L. rhizome-derived curcumin against phytopathogenic fungi in a greenhouse,” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 51, no. 6, pp. 1578–1581, 2003.
 18. H. Chowdhury, T. Banerjee, and S. Walia, “In vitro screening of *Curcuma longa* L and its derivatives as antifungal agents against *Helminthosporium oryzae* and *Fusarium solani*,” *Pesticide Research Journal*, vol. 20, no. 1, pp. 6–9, 2008.
 19. M. Wuthi-udomlert, W. Grisanapan, O. Luanratana, and W. Caichompoo, “Antifungal activity of *Curcuma longa* grown in Thailand,” *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, vol. 31, no. 1, pp. 178–182, 2000.
 20. Reddy R.C., Vatsala P.G., Keshamouni V.G., Padmanaban G., Rangarajan P.N. Curcumin for malaria therapy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;326:472–474. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.11.051.
 21. Nandakumar D.N., Nagaraj V.A., Vathsala P.G., Rangarajan P., Padmanaban G. Curcumin-artemisinin combination therapy for malaria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50:1859–1860. doi: 10.1128/AAC.50.5.1859-1860.2006.
 22. Waknine-Grinberg J.H., McQuillan J.A., Hunt N., Ginsburg H., Golenser J. Modulation of cerebral malaria by fasudil and other immune-modifying compounds. *Exp. Parasit.*

- tol.* 2010;125:141–146.doi: 10.1016/j.exppara.2010.01.005.
23. Vathsala P.G., Dende C., Nagaraj V.A., Bhattacharya D., Das G., Rangarajan P.N., Padmanaban G. Curcumin-artether combination therapy of *Plasmodium berghei*-infected mice prevents recrudescence through immunomodulation. *PLoS ONE*. 2012;7:e29442 doi: 10.1371/journal.pone.0029442.
24. Mimche P.N., Taramelli D., Vivas L. The plant-based immunomodulator curcumin as a potential candidate for the development of an adjunctive therapy for cerebral malaria. *Malar. J.* 2011;10:S10. doi: 10.1186/1475-2875-10-S1-S10.
25. Jain K., Sood S., Gowthamarajan K. Modulation of cerebral malaria by curcumin as an adjunctive therapy. *Braz. J. Infect. Dis.* 2013;17:579–591. doi: 10.1016/j.bjid.2013.03.004.
26. Prasad, D.N., Gupta, B., Srivastava, R.K., Setyavati, G. V. 1976. Effect of high doses of curcumin, *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 20, p. 92
27. Ramprasad C, Sirsi M. Studies on Indian medicinal plants: *Curcuma longa* Linn—Effect of curcumin and the essential oil of *C.longa* on bile secretion. *J Sci IndRes.*16C:108-110 (1957)
28. Oda Y. Inhibitory effect of curcumin on SOS functions induced by UV irradiation. *Mutat Res.* 1995;348:67–73. doi: 10.1016/0165-7992(95)00048-8.
29. Thapliyal R, Maru GB. Inhibition of cytochrome p450 isoenzymes by curcumins in vitro and in vivo. *Food Chem Toxicol.* 2001;39:541–547. doi: 10.1016/S0278-6915(00)00165-
30. Iqbal M, Sharma SD, Okazaki Y, Fujisawa M, Okada S. Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacol Toxicol.* 2003;92:33–38. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920106.
31. G. Shoba, D. Joy, T. Joseph, M. Majeed, R. Rajendran, and P. S. S. R. Srinivas, Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 64, 353–356 (1998).
32. L. Cheng, C. H. Hsu, J. K. Lin, et al., Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* 21, 2895–2900 (2001).
33. M. T. Ruffin, D. P. Normolle, D. D. Heath, J. M. Bailey, S. I. Murray, M. E. Boggs, J. A. Crowell, C. L. Rock, and D. E. Brenner, Dose escalation of curcumin in healthy adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 12(Pt 2 Suppl S), 1324S–1324S (2003).
34. D.-Y. Chen, J.-H. Shien, L. Tiley et al., “Curcumin inhibits influenza virus infection and haemagglutination activity,” *Food Chemistry*, vol. 119, no. 4, pp. 1346–1351, 2010.