

# ***Systematic Review : Potensi Kurkumin Dalam Rimpang Kunyit (Curcuma Longa Linn) Sebagai Anti-Inflamasi Pada Gastritis Akibat Infeksi Helicobacter Pylori***

M I A Nugraha<sup>1</sup>, E Harfiani<sup>2</sup>, A Pramesyanti<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Kedokteran Program Sarjana, FK UPN Veteran Jakarta

<sup>2</sup> Departemen Farmakologi, FK UPN Veteran Jakarta

<sup>3</sup> Departemen Biologi, FK UPN Veteran Jakarta

Jl. RS Fatmawati, Pondok Labu, Jakarta Selatan 12450, Telp. (021) 7656971

Email : misranaqsan@upnvj.ac.id

**Abstract.** Gastritis dapat didefinisikan sebagai proses peradangan pada lapisan mukosa dan submukosa lambung yang terutama disebabkan oleh *H. pylori*. *H. pylori* termasuk ke dalam agen infeksius paling umum yang berkoloni pada lambung lebih dari 50% populasi di dunia. Tingginya prevalensi penyakit ini membuat berbagai macam pengobatan baik konvensional maupun alternatif terus dikembangkan, salah satunya adalah penggunaan tanaman tradisional yaitu kunyit (*C. longa L.*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi kurkumin dalam rimpang kunyit (*C. longa L.*) sebagai anti-inflamasi pada gastritis akibat infeksi *H. pylori*. **Metode:** *Systematic literature review* dengan pencarian literatur menggunakan PubMed dan *Google Scholar*. Literatur yang didapatkan diseleksi dengan metode PRISMA-P yang menghasilkan 8 jurnal sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. **Hasil:** Dari 8 jurnal yang diteliti menyimpulkan bahwa senyawa kurkumin yang terkandung dalam rimpang *C. longa L.* memiliki efek anti-inflamasi pada gastritis akibat infeksi *H. pylori*. **Kesimpulan:** pemberian senyawa kurkumin dalam rimpang kunyit (*C. longa L.*) memiliki potensi dalam mengurangi inflamasi yang disebabkan oleh bakteri *H. pylori*. Mekanisme yang mendasari aktivitas farmakologis kurkumin yaitu menghambat pengeluaran beberapa sitokin dan mediator inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-23a, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MMP-3, MMP-9, TLR, COX-2, NF-kB dan iNOS. Kurkumin juga dapat meningkatkan produksi AP-1 yang merupakan faktor induksi nyata dari 15-PGDH yaitu faktor pengatur tingkat intraseluler PGE2 yang termasuk senyawa pro-inflamasi.

## **1. Latar Belakang**

Gastritis didefinisikan sebagai proses peradangan pada lapisan mukosa dan submukosa lambung yang terutama disebabkan oleh *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)<sup>1</sup>. *H. pylori* termasuk ke dalam agen infeksius paling umum yang berkoloni pada lambung lebih dari 50% populasi di dunia<sup>2</sup>. Penduduk di seluruh dunia pada tahun 2015, diperkirakan positif terinfeksi *H. pylori* sekitar 4,4 miliar penduduk. Pada abad ke-21, prevalensi agen infeksius ini telah menurun di negara-negara maju dengan persentase sekitar 34,7%, sedangkan di negara-negara berkembang mencapai tingkat yang tinggi yaitu sekitar 50,8%<sup>3</sup>. Di Indonesia

pada tahun 2014, prevalensi infeksi *H. pylori* jumlahnya bervariasi, di Jakarta terdapat sekitar 8% yang termasuk kedalam prevalensi terendah. Didapatkan prevalensi di beberapa kota lainnya seperti Surabaya (23,5%), Yogyakarta (30,6%), Solo (51,8%) dan yang tertinggi berada di Makassar yaitu sekitar 55%<sup>4</sup>. Pengobatan tradisional di Indonesia telah dimanfaatkan oleh 49% penduduk dalam menangani suatu penyakit karena biayanya yang terjangkau dan dipercaya memiliki efek samping yang rendah<sup>5</sup>. Berdasarkan hal tersebut, penting untuk menemukan pengobatan alternatif terutama yang berhubungan dengan nutrisi, seperti kandungan dari tanaman kunyit (*Curcuma longa* Linn) yang telah terbukti dapat mengurangi peradangan<sup>6</sup>.

Kunyit (*C. longa* L.) merupakan jenis tumbuhan tropis dari famili *Zingiberaceae*<sup>7</sup>. Kandungan dari rimpang kunyit terutama kurkumin diketahui memiliki banyak efek farmakologis dan telah terbukti menunjukkan sifat antibakteri, antikarsinogenik, anti-inflamasi, dan antioksidan yang tinggi serta memiliki aktivitas immunosupresif<sup>6,8</sup>. Mekanisme anti-inflamasi dari kurkumin ditunjukkan tidak hanya dapat menghambat prostaglandin, tetapi juga dikaitkan dengan penghambatan sitokin-sitokin pro-inflamasi, COX-2, iNOS, NF- $\kappa$ B, AP-1 dan juga MMP<sup>9</sup>.

Penelitian terhadap penggunaan kunyit (*C. longa* L.) telah banyak dilakukan, namun masih diperlukan penelitian yang lebih mendalam dengan menggunakan metode *systematic review*. Publikasi jurnal mengenai efek anti-inflamasi yang dihasilkan oleh kurkumin pada keadaan gastritis akibat *H. pylori* masih belum banyak didapatkan, demikian pula dengan mekanisme kerjanya. Penelitian ini bertujuan untuk dapat lebih menggambarkan potensi dan manfaat dari kandungan rimpang kunyit (*C. longa* L.) sebagai anti-inflamasi dalam menghambat perkembangan *H. pylori*.

## 2. Metode Penelitian

### 2.1. Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah *literature review* atau tinjauan pustaka dengan metode *Systematic Review*<sup>10</sup>. Metode *systematic review* dilakukan dengan menggunakan PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses Protocols*) Checklist 2015<sup>11</sup>.

### 2.2. Strategi Pencarian Literatur

Penelusuran literatur publikasi baik dalam lingkup nasional maupun internasional dilaksanakan dengan menggunakan basis data elektronik PubMed dan *Google Scholar* pada bulan Maret 2021. Penelusuran literatur dilakukan menggunakan metode PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*). Kata kunci yang digunakan pada **PubMed** yakni “((((Gastritis [Title/Abstract]) OR (Stomach [Title/Abstract])) OR (*Helicobacter pylori* [Title/Abstract])) OR (Helicobacter [Title/Abstract]) OR (pylori [Title/Abstract])) AND (((((Curcuma longa Linn [Title/Abstract]) OR (Curcuma [Title/Abstract])) OR (longa Linn [Title/Abstract])) OR (Curcumin [Title/Abstract])) OR (Extract [Title/Abstract])) AND ((Antiinflammation [Title/Abstract]) OR (Antiinflammatory [Title/Abstract]))”. Sedangkan untuk **Google Scholar** adalah (*Gastritis* AND *Curcuma longa linn* AND *Anti inflammatory* AND *Helicobacter pylori*) dan (*Gastritis* DAN *Curcuma longa Linn* DAN *antiinflamasi* DAN *Helicobacter pylori*).

### 2.3. Ekstraksi Data

Peneliti melakukan ekstraksi data dengan meninjau aspek intervensi, *outcomes*, *result* dan aspek lainnya untuk selanjutnya dimasukkan ke dalam tabel simpulan yang disusun menggunakan *data extraction form*.

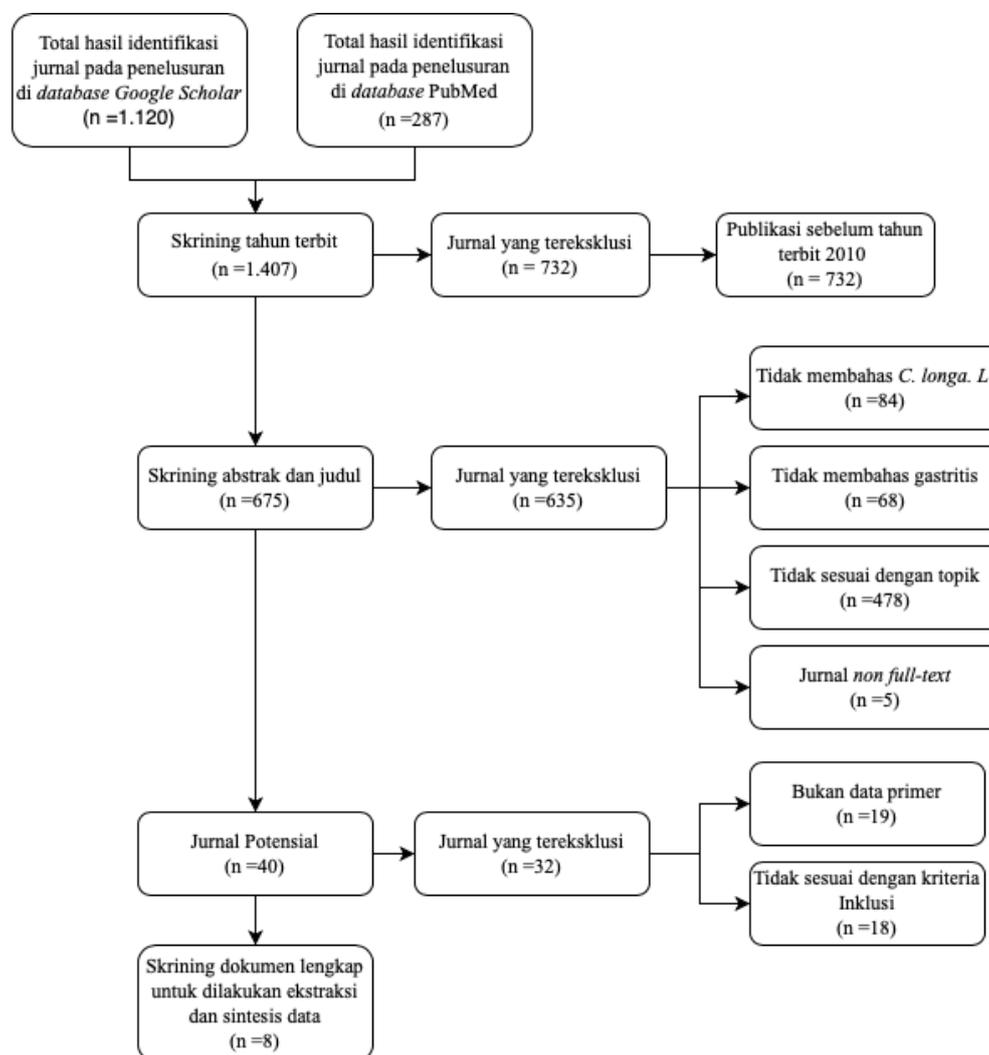
## 2.4. Penilaian Kualitas Literatur

Peneliti melakukan penilaian kualitas terhadap 8 jurnal yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan kriteria *The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal tools*. Jurnal dikatakan baik apabila minimal memenuhi 80%, sedang apabila memenuhi 50–80% dan lemah jika memenuhi kurang dari 50% kriteria. Peneliti hanya menggunakan jurnal dengan kategori baik dan sedang untuk selanjutnya dilakukan sintesis data, yaitu mengelompokkan data hasil ekstraksi yang sejenis sesuai dengan hasil yang diukur untuk menjawab tujuan penelitian.

## 3. Hasil

### 3.1. Identifikasi dan Pemilihan Literatur

Peneliti telah melakukan identifikasi total pada 1.407 jurnal. Pemilihan literatur menggunakan diagram PRISMA-P menghasilkan 8 jurnal untuk selanjutnya dilakukan penilaian kualitas jurnal menggunakan *The Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal tools*.



**Gambar 1.** Alur pemilihan literatur menggunakan diagram PRISMA-P

### 3.2. Penilaian Kualitas Literatur

Dari hasil penilaian kualitas literatur pada 8 jurnal yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan penilaian kualitas jurnal terhadap 7 jurnal termasuk kedalam kategori baik dan 1 jurnal termasuk ke dalam kategori sedang. Menurut hasil tersebut, maka seluruh jurnal inklusi pada penelitian ini dapat digunakan untuk *systematic review*.

## 4. Pembahasan

### 4.1. Deskripsi *Curcuma longa* Linn.

Kunyit merupakan tanaman obat yang dapat ditemukan di banyak tempat di Indonesia dan memiliki banyak manfaat. Kunyit adalah jenis dari suatu rumput – rumputan dengan tinggi  $\pm 1$  meter dan memiliki bunga yang berwarna putih dengan panjang 10 – 15 cm serta menjulur dari puncak batang semu. Berbau harum aromatis, umbi berwarna kuning tua dan sedikit manis. Rimpang yang ada di dalam tanah adalah bagian utama dari tanaman ini. Rimpang tersebut mempunyai banyak cabang dan tumbuh menjalar, rimpang induk biasanya memiliki cangkang luar berwarna jingga kekuning – kuning dan berbentuk lonjong<sup>12</sup>.

Kunyit memiliki batang semu dengan tekstur yang basah, berwarna hijau keunguan dan memiliki bentuk yang bulat dengan tinggi dapat mencapai 0,75m – 1 m. Daun dari tanaman kunyit tersusun atas helai daun (6 – 10 buah), pelepah, dan tangkai. Lebar helai daun  $\pm 10$  – 18 cm, sedangkan panjangnya  $\pm 31$  – 83 cm. Bunga pada tanaman kunyit memiliki pangkal berwarna putih dan bentuk runcing seperti kerucut berwarna putih atau kuning muda. Setiap bunga memiliki empat helai benang sari, tiga lembar tajuk bunga dan tiga lembar kelopak bunga. Rimpang kunyit berbentuk elips dan membentuk cabang rimpang di bagian akar yang membentuk rimpun dan kulit rimpang biasanya berwarna jingga kecoklatan atau kuning kehitaman yang agak terang<sup>13</sup>.

### 4.2. Efek Kurkumin pada Gastritis akibat *H. pylori*

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan, *H. pylori* telah dianggap sebagai patogen manusia kelas satu. Infeksi *H. pylori* saat ini penting didalam populasi umum, karena penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa lebih dari 50% populasi terinfeksi *H. pylori*, dengan tingkat yang jauh lebih tinggi pada negara berkembang. Oleh karena itu, berbagai obat termasuk antibiotik secara rutin digunakan untuk memberantas infeksi ini. Namun, pasien yang terinfeksi oleh *H. pylori* secara terus meningkatkan daya tahannya (resistensi) terhadap antibiotik yang diberikan. Resistensi yang terus meningkat terhadap antibiotik, efek samping yang merugikan, peningkatan biaya, dan penurunan kualitas hidup pasien telah membangkitkan perhatian masyarakat terhadap metode alternatif<sup>14</sup>.

Terapi tiga lapis (*triple therapy*) dengan kurkumin sebagai adjuvan pengobatan secara signifikan mengurangi penanda MDA dan glutathione peroksida, serta meningkatkan kapasitas antioksidan total mukosa lambung dibandingkan dengan kelompok rejimen dasar dan kelompok tanpa kurkumin<sup>14</sup>. Kurkumin juga menunjukkan aktivitas antimikroba yang kuat terhadap isolat *H. pylori* pada tikus yang terinfeksi oleh bakteri ini. Sebaliknya, kadar antibodi anti-IgG dan somatostatin meningkat setelah pengobatan kurkumin, yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki sifat imunomodulator yang menyebabkan terjadinya gangguan normalisasi penghambatan umpan balik gastrin oleh somatostatin di

mukosa lambung yang terinfeksi *H. pylori*<sup>15</sup>. Kurkumin juga dapat menghambat NF-κB pro-inflamasi dan respon motogenik pada sel epitel yang terinfeksi *H. pylori*<sup>16</sup>.

#### 4.3. Karakteristik Sampel

Jumlah seluruh sampel pada 8 jurnal yang diteliti sebanyak 278 sampel dengan 142 sampel adalah hewan percobaan yaitu tikus/mencit dan 136 sampel adalah manusia. Jumlah sampel terbanyak pada penelitian<sup>17</sup> yaitu 100 sampel, sampel tersebut merupakan sampel manusia yang diberikan terapi tiga lapis (*Triple therapy*) dan juga tablet kunyit. Sedangkan sampel paling sedikit yakni 10 sampel pada penelitian<sup>18</sup> yang menggunakan sampel tikus C57BL/6. Pada seluruh jurnal yang diteliti terdapat 4 yang menggunakan tikus C57BL/6 sebagai sampel penelitian, 2 lainnya menggunakan tikus Sprague-Dawley dan mencit BALB/c. Sedangkan 2 jurnal lainnya menggunakan sampel manusia. Tikus C57BL/6 merupakan strain tikus yang digunakan untuk mengetahui peran *H. pylori* dalam karsinogenesis lambung karena latar belakang rekayasa genetik yang ada pada tikus tersebut<sup>19</sup>. Tikus Sprague-Dawley adalah model tikus sederhana yang digunakan pada infeksi *H. pylori* untuk mengembangkan penyakit tukak lambung kronis<sup>20</sup>. Tikus BALB/c banyak digunakan dalam studi kanker dan imunologi karena menunjukkan respon pada infeksi *H. pylori* yang ditandai oleh tingkat kolonisasi bakteri yang lebih tinggi dengan lesi epitel yang lebih sedikit<sup>19</sup>.

Pada 6 jurnal dengan sampel tikus yakni<sup>8, 21, 18, 6, 22, 23</sup> menggunakan tikus jenis kelamin paling banyak adalah jantan dibandingkan dengan betina yakni 3 dari 6 jurnal menggunakan tikus jantan. Hal ini menunjukkan bahwa tikus jantan lebih rentan terhadap penyakit peradangan pada lambung dibandingkan dengan tikus betina dikarenakan hormon estrogen pada tikus betina dapat merangsang sekresi HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> lebih banyak daripada tikus jantan<sup>24</sup>. Tikus jantan dengan gastritis akut berpotensi terjadinya tukak lambung, sedangkan gastritis pada tikus betina dapat mencegah potensi terjadinya ulserasi. Tikus betina dengan gastritis memiliki tingkat penyembuhan yang jauh lebih cepat<sup>25</sup>. Sebanyak 1 lainnya menggunakan tikus jantan dan betina yaitu pada jurnal yang dibuat oleh<sup>21</sup>. Terdapat kekurangan pada penelitian tersebut karena tidak dijelaskan distribusi jenis kelamin tikus, sehingga jumlah tikus betina dan jantan tidak diketahui.

Penelitian yang dilakukan oleh<sup>26, 17</sup> menggunakan sampel manusia dengan selisih jumlah sampel berjenis kelamin laki-laki sebanyak 69 sampel dan sampel berjenis kelamin perempuan sebanyak 67 sampel. Hal ini sesuai dengan penyebaran daripada bakteri *H. pylori* yang terdapat pada lambung lebih dari 50% populasi di dunia yang tidak dibedakan berdasarkan jenis kelaminnya<sup>2</sup>. Penyebaran melalui jalur oral-oral atau fekal-oral adalah penyebaran *H. pylori* paling banyak ditemukan. Transmisi secara oral-oral dibuktikan di Afrika dengan adanya kebiasaan memberikan makanan yang telah dikunyah terlebih dahulu oleh ibu lalu memberikannya pada anak. Sedangkan Fekal-oral tampaknya merupakan cara transmisi yang paling penting. Transmisi lain yang paling jarang adalah iatrogenik, yaitu melalui tindakan endoskopi<sup>27</sup>.

Pasien termuda yang digunakan sebagai sampel pada jurnal penelitian adalah 15 tahun dan usia sampel tertua yakni 65 tahun. Hal ini menunjukkan bahwa prevalensi penyakit yang disebabkan oleh *H. pylori* sangat bervariasi di seluruh dunia (baik di negara berkembang maupun negara maju)<sup>28</sup>. Status ekonomi yang rendah di berbagai penduduk dunia menyebabkan infeksi *H. pylori* secara signifikan lebih umum pada orang dewasa dibandingkan pada anak-anak<sup>29</sup>.

#### 4.4. Jenis Ekstrak dan Potensi *C. longa L* sebagai Anti-inflamasi.

Berbagai jenis ekstrak *C. longa L* telah digunakan dalam beberapa penelitian. Hal ini didasarkan kandungan fitokimia utamanya dari rimpang kunyit (*C. longa L*) yaitu kurkuminoid yang termasuk senyawa polifenol karena aktivitas biologisnya<sup>30</sup>. Potensi optimal senyawa kurkumin telah dikonfirmasi

menunjukkan bioavailabilitas yang sangat buruk, dengan banyak penelitian menunjukkan konsentrasi yang sangat rendah atau bahkan tidak terdeteksi dalam darah dan jaringan ekstraintestinal. Hal tersebut disebabkan karena proses penyerapan yang buruk, metabolisme yang cepat, ketidakstabilan kimia, dan eliminasi sistemik yang cepat menyebabkan mayoritas kurkumin oral diekskresikan dalam tinja ( $\leq 90\%$ )<sup>31</sup>. Pada 8 jurnal yang diteliti menggunakan 4 macam jenis ekstrak *C. longa L.* yaitu ekstrak air, ekstrak DMSO, ekstrak CMC dan ekstrak lipidic. Penelitian yang dilakukan oleh <sup>18, 23</sup> menggunakan ekstrak DMSO kurkumin dan memberikan hasil yang baik pada eradikasi *H. pylori* didalam lambung yang mengalami peradangan. Eradikasi kurkumin yang diekstrak dengan menggunakan pelarut DMSO dijelaskan oleh jurnal tersebut. Pada jurnal yang dibuat oleh <sup>18</sup> menyebutkan ekstrak kurkumin dapat meningkatkan sekresi faktor anti-inflamasi yang menurun selama proses inflamasi akibat *H. pylori* dan pada jurnal yang dibuat oleh <sup>23</sup> menambahkan suplementasi kurkumin dapat memberikan efek anti-inflamasi dengan mengurangi kebocoran makromolekul melalui penekanan ekspresi NF- $\kappa$ B dalam sel epitel lambung. Kedua jurnal tersebut menyebutkan bahwa kandungan kurkumin dapat mengurangi peradangan yang disebabkan oleh kolonisasi bakteri *H. pylori* di dalam lambung. Penelitian yang dilakukan oleh <sup>6, 22</sup> menggunakan ekstrak lipidic kurkumin. Jurnal-jurnal tersebut juga memiliki hasil yang baik terhadap eradikasi *H. pylori* didalam lambung yang mengalami peradangan. Sebuah penelitian yang dilakukan pada orang dewasa sehat berusia 40-60 tahun menggunakan dosis 80 mg/hari dari bentuk kurkumin lipid dan hasil yang didapatkan yaitu kurkumin berpotensi secara signifikan meningkatkan fungsi neutrofil terkait inflamasi dan menurunkan kadar trigliserida tetapi tidak kadar kolesterol total, LDL, atau HDL<sup>32</sup>. Pada jurnal yang dibuat oleh <sup>6</sup> menyebutkan kurkumin memiliki efek nyata pada semua gen penyandi mediator inflamasi, dengan penekanan khusus pada sitokin, kemokin, dan TLR. Sedangkan pada jurnal yang juga dibuat oleh <sup>22</sup> dengan parameter yang berbeda dari penelitian sebelumnya, menyebutkan bahwa kurkumin menunjukkan aktivitas penghambatan langsung terhadap COX-2 (*Cyclooxygenase-2*) yang merupakan pengatur respon inflamasi. Kedua jurnal tersebut menyebutkan kandungan kurkumin yang terdapat pada rimpang kunyit (*C. longa L.*) dapat menghambat dan menekan gen pengatur respon inflamasi. Penelitian yang dilakukan oleh <sup>21</sup> menggunakan ekstrak air kurkumin dan menjelaskan bahwa kurkumin berpotensi lebih efektif dalam mengurangi infiltrasi sel inflamasi dibandingkan dengan *Triple Therapy*. Sebanyak 3 penelitian lainnya yang diteliti oleh <sup>8, 26, 17</sup> tidak menyertakan jenis ekstrak yang dilakukan pada proses ekstraksi rimpang kunyit (*C. longa L.*) sehingga tidak dapat dijelaskan ekstrak yang digunakan dalam proses penelitian tersebut. Pada seluruh jurnal yang diteliti yakni 8 Jurnal menggunakan ekstrak rimpang kunyit (*C. longa L.*) didapatkan bahwa kurkumin berpotensi sebagai anti-inflamasi pada gastritis akibat *H. pylori*. Kurkumin dengan dosis yang bervariasi dan diberikan secara oral dapat memberikan hasil yang baik. Terdapat 2 jurnal yang menggunakan ekstrak lipidic kurkumin yaitu jurnal yang dibuat oleh <sup>8, 22</sup> menggunakan dosis 500 mg/minggu selama 6 – 27 minggu dan terbukti dapat memberikan hasil eradikasi bakteri *H. pylori* yang baik pada peradangan lambung. Pada jurnal yang dibuat oleh <sup>23</sup> menyebutkan dosis yang digunakan pada tikus yakni 200 mg/Kg/hari dan 600 mg/Kg/hari selama 7 hari pemberian dosis tersebut memberikan hasil anti-inflamasi yang baik, namun dosis 200 mg/Kg kurkumin sudah cukup untuk memberikan hasil yang baik. Pada jurnal yang dibuat oleh <sup>18</sup> menunjukkan pemberian ekstrak kurkumin dengan dosis 25 mg/Kg selama 14 hari menghasilkan penurunan kolonisasi *H. pylori* didalam lambung yang mengalami peradangan dengan efek anti-inflamasi yang dimiliki oleh kurkumin. Pada jurnal yang dibuat oleh <sup>21</sup> menjelaskan pemberian kurkumin 25 mg/kg atau 50mg/kg yang diberikan selama 7 hari dapat menurunkan jumlah peradangan lebih signifikan dibandingkan dengan *triple therapy*. Pada jurnal yang dibuat oleh <sup>26</sup> menyebutkan bioavailabilitas tablet kurkumin umumnya rendah dan mungkin efek anti-inflamasi yang dihasilkan juga rendah. Pada penelitian tersebut tablet kurkumin diberikan selama 4 minggu (3 kali/hari) dan mendapatkan hasil yang kurang memuaskan dibandingkan dengan *triple therapy* (OAM). Pada jurnal yang dibuat oleh <sup>17</sup> menyebutkan kombinasi tablet kurkumin dosis 700 mg yang diberikan selama 4 minggu (3 kali/hari) dengan *triple therapy* (OAM) dapat memberikan hasil eradikasi bakteri *H. pylori* secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kurkumin saja.

Terdapat kekurangan pada jurnal yang diteliti yaitu jurnal yang dibuat oleh <sup>8</sup> tidak menyebutkan dosis suplementasi kurkumin yang diberikan, namun hasil penelitian yang dilakukan memberikan hasil yang baik terhadap kolonisasi bakteri *H. pylori* didalam lambung yang mengalami peradangan.

#### 4.5. Gambaran Aktivitas Anti-inflamasi setelah Intervensi Ekstrak *C. longa L.*

Gambaran aktivitas anti-inflamasi kurkumin berdasarkan parameter faktor pro-inflamasi seperti Sitokin, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  dan faktor lainnya dijelaskan oleh 8 jurnal yang diteliti oleh peneliti. Seluruh jurnal yang diteliti yaitu 8 jurnal menunjukkan bahwa dengan pemberian kurkumin pada peradangan lambung yang terinfeksi oleh bakteri *H. pylori* memberikan hasil eradikasi bakteri yang baik di lambung. Hasil Penurunan dan penghambatan faktor pro-inflamasi juga dijelaskan didalam jurnal tersebut. Seperti yang dijelaskan pada jurnal yang dibuat oleh <sup>8</sup> menunjukkan bahwa kurkumin dapat mengurangi efek infeksi yang disebabkan oleh bakteri *H. pylori* melalui peningkatan kadar serum IL-4, penurunan kadar IFN- $\gamma$  dan menghambat pertumbuhan bakteri tersebut. Oleh karena itu salah satu parameter yang digunakan pada penelitian ini yaitu penghambatan formasi biofilm bakteri dengan suplementasi kurkumin memberikan efek antibakteri yang baik dengan menurunkan jumlah bakteri *H. pylori* di dalam lambung. Selain itu, penelitian tersebut menyebutkan kurkumin memiliki efek lain yaitu efek antioksidan dengan menghambat terjadinya kerusakan oksidatif mukosa lambung. Dalam suatu penelitian menjelaskan bahwa mekanisme utama untuk terjadinya infeksi yang disebabkan oleh *H. pylori* adalah variabilitas genetik dari strain *H. pylori* sehubungan dengan faktor virulensi, perbedaan dalam susunan genetik inang, dan faktor lingkungan seperti kebiasaan diet<sup>33</sup>. Seluruh jurnal yang diteliti yaitu sebanyak 8 jurnal menunjukkan adanya penurunan jumlah bakteri *H. pylori* setelah diberikan pengobatan kurkumin.

Pada jurnal yang diteliti yaitu jurnal yang dibuat oleh <sup>8, 18, 21, 6, 22, 23</sup> menjelaskan bahwa ekstrak kurkumin dapat menurunkan inflamasi pada yang disebabkan oleh bakteri *H. pylori* dengan aktivitas anti-inflamasi yang mendasarinya. Sebanyak 3 yaitu yang dibuat oleh <sup>8, 6, 22</sup> menyebutkan bahwa kurkumin memiliki efek anti-inflamasi yang baik terhadap eradikasi bakteri *H. pylori* di dalam lambung yang mengalami peradangan dengan kontrol positif *Phosphate Buffer Saline* (PBS). Mekanisme efek anti-inflamasi tersebut didasari dengan penghambatan gen penyandi inflamasi seperti Sitokin, TNF- $\alpha$ , TLR, COX-2 dan penghambatan formasi biofilm bakteri. Pada salah satu jurnal yang diteliti juga menambahkan kurkumin juga berperan penting dalam menghambat aktivitas *Matrix Metaloproteinase 3* dan *9* (MMP-3 dan MMP-9) yang berperan dalam beberapa respon fisiologis seperti *remodeling* jaringan, pengembangan organ, perbaikan luka dan proses inflamasi. Pada jurnal yang dibuat oleh <sup>21</sup> menjelaskan kurkumin dapat menekan sekresi MMP-3 dan MMP-9 yang mengalami peningkatan selama infeksi bakteri *H. pylori* dan pemberian kurkumin lebih efektif dibandingkan dengan *triple therapy* (OAM). Pada penelitian tersebut juga dijelaskan bahwa peningkatan ekspresi IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 dan iNOS selama infeksi *H. pylori* lebih baik dihilangkan dengan pengobatan kurkumin.

Pada 3 jurnal yang diteliti yaitu yang dibuat oleh <sup>21, 26, 17</sup> menjelaskan efektivitas pemberian kurkumin dengan kontrol positif yakni terapi konvensional yaitu *triple therapy* (OAM). Jurnal yang dibuat oleh <sup>21</sup> menyebutkan kurkumin memiliki manfaat yang menjanjikan untuk memulihkan dan memperbaiki kerusakan lambung yang disebabkan oleh infeksi *H. pylori* dibandingkan dengan *triple therapy*. Pada jurnal lainnya yang dibuat oleh <sup>26</sup> menjelaskan kelompok perlakuan dengan *triple therapy* (OAM) secara signifikan lebih tinggi dan lebih efektif dalam menurunkan infeksi yang disebabkan oleh bakteri *H. pylori* daripada kelompok perlakuan dengan kurkumin. Oleh karena itu, kecil kemungkinan bahwa kurkumin saja memiliki efek yang kuat pada *H. pylori*. Sedangkan pada jurnal yang dibuat oleh <sup>17</sup> menunjukkan bahwa tingkat pemberantasan *H. pylori* secara signifikan lebih tinggi dengan kurkumin yang dikombinasikan dengan *triple therapy* dibandingkan dengan kurkumin saja.

Penelitian yang dilakukan oleh <sup>18</sup> menjelaskan hasil pemberian ekstrak kurkumin dengan kontrol positif *carboxymethylcellulose* (CMC). Pada penelitian tersebut mendapatkan induksi yang nyata dari ekspresi 15-PGDH (*15-Hydroxyprostaglandin dehydrogenase*) yakni faktor pengatur tingkat intraseluler

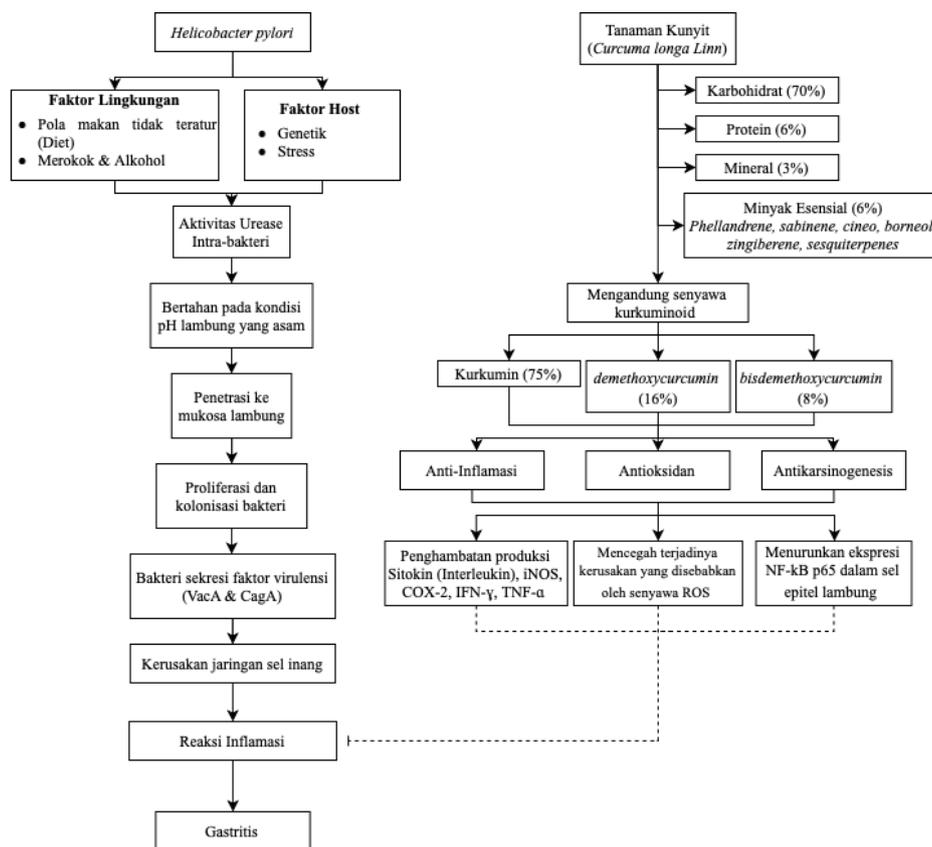
PGE2 yang termasuk senyawa pro-inflamasi melalui peningkatan aktivitas promotor AP-1 (*Activator Protein-1*). Tingkat intraseluler PGE2 diatur tidak hanya oleh 15-PDGH tetapi juga oleh COX-2. kurkumin memiliki efek anti-inflamasi dan anti-karsinogenik melalui penghambatan aktivasi faktor transkripsi NF-kB yang bertanggung jawab untuk ekspresi COX-2<sup>34</sup>. Selain itu terdapat 2 jurnal juga yang menyebutkan penghambatan aktivasi NF-kB yang dapat dilakukan oleh pengobatan kurkumin yaitu jurnal yang dibuat oleh <sup>23, 21</sup>. Pada jurnal yang dibuat oleh <sup>23</sup> juga menjelaskan bahwa kurkumin dapat menekan aktivasi NF-kB. Dalam jurnal tersebut menyebutkan bahwa NF-kB yang merupakan faktor transkripsi penting untuk mengaktifkan banyak gen yang terlibat dalam proses inflamasi dan respon imun dapat dihambat dengan baik oleh pengobatan kurkumin. Pada jurnal yang dibuat oleh <sup>21</sup> menjelaskan peningkatan ekspresi NF-kB (p65) yang diinduksi *H. pylori* dapat dihambat dengan efektif melalui pengobatan dengan kurkumin dibandingkan dengan pengobatan konvensional yaitu *triple therapy* (OAM). Pada beberapa penelitian juga dijelaskan bahwa kurkumin memiliki aktivitas anti-inflamasi yang dapat menghambat terjadinya perkembangan menjadi karsinogenesis dengan menghambat 3 tahap yaitu inisiasi, promosi dan perkembangan sel tumor<sup>9</sup>.

Penelitian yang dilakukan oleh <sup>22, 26</sup> menjelaskan aktivitas kurkumin dalam menghambat faktor pro-inflamasi yakni COX-2. Pada jurnal yang dibuat oleh <sup>22</sup> menyebutkan infeksi *H. pylori* meningkatkan ekspresi COX-2 di semua titik waktu percobaan (6, 18 dan 27 minggu) sementara kurkumin menghambat ekspresi COX-2 pada tingkat mRNA dan protein pada semua titik waktu yang sama dari infeksi kronis. Sedangkan pada penelitian yang dibuat oleh <sup>26</sup> menyebutkan bahwa pengobatan dengan kurkumin saja tidak dapat menekan ekspresi COX-2 dibandingkan dengan pengobatan *triple therapy* (OAM). Ekspresi COX-2 yang tinggi dan tidak terkontrol dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan pertumbuhan tumor, serta penekanan COX-2 terkait dengan penghambatan pertumbuhan sel karsinoma lambung<sup>35</sup>. Pemberian inhibitor COX-2 sebagai anti-inflamasi untuk menghambat/ memodulasi ekspresi COX-2 tidak efektif karena risiko lebih besar daripada manfaatnya<sup>36</sup>. Karena kurkumin dapat menghambat ekspresi COX-2 pada ekspresi gen dan protein tanpa efek sekunder dari NSAID atau COXIB, dapat disimpulkan bahwa pengobatan kurkumin pada manusia mungkin merupakan pendekatan terapi baru yang efektif terhadap peradangan lambung disebabkan oleh infeksi *H. pylori*.

Sebanyak 6 jurnal yang menggunakan sampel penelitian tikus yaitu yang dibuat oleh <sup>8, 21, 18, 6, 22, 23</sup> menjelaskan tikus yang mengalami peradangan lambung akibat bakteri *H. pylori* lebih baik diturunkan peradangannya dengan menggunakan pengobatan kurkumin dibandingkan dengan *triple therapy* dan kontrol positif lainnya. Pada jurnal-jurnal tersebut menjelaskan bahwa kurkumin efektif dalam menghambat dan menekan sekresi dari faktor pro-inflamasi seperti sitokin, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MMP-3, MMP-9, TLR, COX-2, NF-kB dan faktor lainnya yang mengalami peningkatan akibat infeksi yang disebabkan bakteri *H. pylori* didalam lambung tikus. Oleh karena itu, kurkumin mungkin merupakan strategi terapi baru terhadap peradangan lambung yang disebabkan oleh infeksi *H. pylori*

Sebanyak 2 jurnal yang diteliti menggunakan sampel penelitian manusia yaitu yang dibuat oleh <sup>26, 17</sup> menjelaskan manusia yang diberikan pengobatan dengan kurkumin saja selama 4 minggu tidak lebih efektif dibandingkan *triple therapy* selama 1 minggu dalam menurunkan peradangan lambung yang disebabkan oleh bakteri *H. pylori*. Pada jurnal yang dibuat oleh <sup>26</sup> menyebutkan efek anti-inflamasi yang rendah dalam penelitiannya mungkin sebagian disebabkan oleh distribusi buruk dari tablet kurkumin yang diberikan pada manusia. Sedangkan pada penelitian yang dibuat oleh <sup>17</sup> menunjukkan bahwa kurkumin dikombinasikan dengan *standard triple therapy* dapat menjadi pengobatan yang baik bagi pasien gastritis kronis akibat bakteri *H. pylori*. Pada penelitian tersebut juga dijelaskan bahwa kurkumin memiliki efek antioksidan yang secara signifikan dapat mengurangi kandungan MDA dan jumlah kerusakan oksidatif DNA mukosa lambung. Terdapat beberapa penelitian yang menyebutkan manfaat kurkumin sebagai antioksidan pada penyakit gastritis, kurkumin mungkin berguna untuk mengobati cedera lambung dengan penghambatan peroksida lambung, ROS, penghambatan infiltrasi leukosit, dan pengurangan tingkat molekul adhesi sel (ICAM-1) dan faktor TNF- $\alpha$ <sup>37</sup>. Maka dari itu efek perlindungan kurkumin pada perut tikus dan pada model manusia, kurkumin (sebagai zat yang sepenuhnya alami) dapat menjadi pengobatan yang cocok dan aman untuk pasien.

Hasil yang didapatkan pada penelitian yang menggunakan kontrol positif *triple therapy* yakni penelitian yang dilakukan oleh <sup>21, 26, 17</sup> menunjukkan perbedaan efektivitas pemberian kurkumin pada pasien yang terinfeksi *H. pylori*. Pada penelitian yang dilakukan oleh <sup>21</sup> menyebutkan bahwa pemberian kurkumin pada tikus dapat menurunkan eradikasi *H. pylori* didalam lambung secara signifikan. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh <sup>26</sup> menjelaskan pemberian kurkumin pada pasien dapat menurunkan eradikasi bakteri secara rendah dibandingkan dengan *triple therapy* dan pada penelitian yang dilakukan oleh <sup>17</sup> menyebutkan bahwa pemberian kombinasi kurkumin dengan *triple therapy* dapat menurunkan eradikasi bakteri *H. pylori* secara signifikan dibandingkan *triple therapy* saja. Pada suatu penelitian kombinasi *triple therapy* dan kurkumin dibandingkan dengan terapi dasar dan *triple therapy* saja pada akhir penelitian secara signifikan mengurangi kerusakan oksidatif pada DNA. Studi penting ini menunjukkan bahwa penambahan kurkumin ke *triple therapy* secara signifikan mengurangi skor peradangan (aktif, kronis, dan endoskopi) pasien, dibandingkan dengan kelompok terapi dasar dan *triple therapy* tanpa kombinasi dengan kurkumin. Para peneliti ini menyimpulkan bahwa kurkumin yang ditambahkan ke *triple therapy* anti-*H. pylori* sangat meningkatkan tingkat pemberantasan dan lebih baik daripada dengan terapi tiga lapis saja<sup>14</sup>.



Gambar 2. Mekanisme Kurkumin pada gastritis akibat *H. pylori*

## 5. Kesimpulan dan Saran

Pemberian senyawa kurkumin dalam rimpang kunyit (*C. longa L.*) memiliki potensi dalam mengurangi inflamasi yang disebabkan oleh bakteri *H. pylori*. Senyawa kurkumin dalam rimpang kunyit (*C. longa L.*) telah terbukti dapat menghambat aktivitas anti-inflamasi dengan cara menghambat faktor pro-inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-23a, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MMP-3, MMP-9, TLR, COX-2, NF- $\kappa$ B dan iNOS. Senyawa kurkumin juga dapat meningkatkan produksi AP-1 yang merupakan faktor induksi nyata dari 15-PGDH yaitu faktor pengatur tingkat intraseluler PGE2 yang termasuk senyawa pro-inflamasi dan mencegah terjadinya kerusakan oksidatif pada lapisan mukosa lambung yang diakibatkan oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS).

Dari hasil penelitian ini, maka peneliti menyarankan dilakukannya penelitian lebih mendalam mengenai kurkumin yang dikombinasikan dengan *triple therapy* untuk mengetahui eradikasi bakteri *H. pylori* dengan pengobatan tersebut dan melakukan penelitian lebih mendalam mengenai potensi anti-inflamasi dari kurkumin yang terkandung dalam rimpang kunyit (*C. longa L.*) pada penyakit lain.

## Daftar Pustaka

- [1] Hirlan. (2014) 'Gastritis'. Dalam : Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setyohadi B dan Syam AF. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid II, edisi VI, Hal 1768-1771, Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UI, Jakarta.
- [2] Darmani, H., E. A. M. Smadi. and S. M. B. Bataineh. (2020) 'Blue light emitting diodes enhance the antivirulence effects of Curcumin against *Helicobacter pylori*', *J Med Microbiol*, 69(4), pp. 617–624. doi: 10.1099/jmm.0.001168.
- [3] Hooi, J. K. Y., W. Y. Lia., W. K. Ng., M. M. Y. Suen., F. E. Underwood., D. Tanyingoh., P. Malfertheiner., D. Y. Graham., V. W. S. Wong., J. C. Y. Wu., F. K. L. Chan., J. J. Y. Sung., G. G. Kaplan. and S. C. Ng. (2017) 'Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis', *Gastroenterology*, 153(2), pp. 420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
- [4] Uwan, W. B., Syam, A. F., Rinaldi, C., Lesmana, A., & Rumende, M. (2016) 'Perbedaan Prevalensi Infeksi *Helicobacter pylori* antara Etnis Tionghoa dan Dayak dengan Sindrom Dispepsia'. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 3(1)
- [5] Riskesdas. (2013) 'Pemanfaatan Pengobatan Tradisional'. Available at: <https://dinkes.sarolangunkab.go.id/berita-pemanfaatan-pengobatan-tradisional.html> (Accessed: 18 May 2021).
- [6] Santos, A. M., T. Lopes., M. Oleastro., I. V. Gato., P. Floch., L. Benejat., P. Chaves., T. Pereira., E. Seixas., J. Machado. and A. S. Guerreiro. (2015) 'Curcumin inhibits gastric inflammation induced by *Helicobacter pylori* infection in a mouse model', *Nutrients*, 7(1), pp. 306–20. doi: 10.3390/nu7010306
- [7] Yuan Shan, C. and Iskandar, Y. (2018) 'Studi Kandungan Kimia Dan Aktivitas Farmakologi Tanaman Kunyit (*Curcuma longa L.*)', *Pharmacia*, 16, pp. 547–555.
- [8] Vetvicka, V., Vetvickova, J. and Fernandez-Botran, R. (2016) 'Effects of curcumin on *Helicobacter pylori* infection', *Annals of Translational Medicine*, 4(24). doi:10.21037/atm.2016.12.52.
- [9] Sarkar A, De R, Mukhopadhyay AK. (2016). 'Curcumin as a potential therapeutic candidate for *Helicobacter pylori* associated diseases'. *World J Gastroenterol*. 22(9):2736-48. doi:10.3748/wjg.v22.i9.2736. PMID: 26973412; PMCID: PMC4777996.
- [10] Kitchenham, B. and Charters, S. (2007) 'Guidelines for Performing Systematic Literature Reviews in Software Engineering', Technical Report EBSE 2007-001, Keele University and Durham University Joint Report.
- [11] Moher, D. et al. (2015) 'Evaluation of ASTM Standard Test Method E 2177, 6 Retroreflectivity of Pavement Markings in a Condition of 7 Wetness', *Systematic Reviews*, (January), pp. 1–9. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
- [12] Hartati, S.Y., Balitro. (2013) 'Khasiat Kunyit sebagai Obat Tradisional dan Manfaat lainnya'. *Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri*, 19(2), pp. 5-9.
- [13] Winarto, W.P. and T. Lentera. (2003) *Khasiat & manfaat kunyit*. Jakarta: AgroMedia Pustaka.

- [14] Khonche, A.; Biglarian, O.; Panahi, Y.; Valizadegan, G.; Soflaei, S.S.; Ghamarchehreh, M.E.; Majeed, M.; Sahebkar, A. (2016) 'Adjunctive therapy with curcumin for peptic ulcer: A randomized controlled trial'. *Drug. Res. (Stuttg.)*, 66, pp. 444–448
- [15] Kundu, P. Ronita De. Swarnakar, S. Ramamurthy, T. Chowdhury, A. Nair, B. G. Mukhopadhyay, A. K. (2009). 'Antimicrobial Activity of Curcumin against *Helicobacter pylori* Isolates from India and during Infections in Mice', Institute of Post Graduate Medical Education and Research, Kolkata, India, 53 (4), pp. 1592 - 1597.
- [16] Foryst-Ludwig A, Neumann M, Schneider-Brachert W, Naumann M. (2004) 'Curcumin blocks NF-kappaB and the motogenic response in *Helicobacter pylori*-infected epithelial cells'. *Biochem Biophys Res Commun*, 316(4):1065-72. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.02.158. PMID: 15044093
- [17] Judaki, A. et al. (2017) 'In combination with triple therapy regimes ameliorates oxidative stress and histopathologic changes in chronic gastritis-associated *Helicobacter pylori* infection', *Arquivos de Gastroenterologia*, 54(3), pp. 177–182. doi:10.1590/s0004-2803.201700000-18.
- [18] Woo, J.H. et al. (2020) 'Curcumin induces expression of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in gastric mucosal cells and mouse stomach in vivo: AP-1 as a potential target', *Journal of Nutritional Biochemistry*, 85. doi:10.1016/j.jnutbio.2020.108469.
- [19] Zhang, S., & Moss, S. F. (2012) 'Rodent models of *Helicobacter* infection, inflammation, and disease. *Methods in molecular biology*'. 921, 89–98. [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-005-2\\_12](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-005-2_12)
- [20] Werawatganon, D. (2014) 'Simple animal model of *Helicobacter pylori* infection'. *World Journal of Gastroenterology* 20(21): 6420-6424.
- [21] Kundu, P. et al. (2011) 'Curcumin alleviates matrix metalloproteinase-3 and -9 activities during eradication of *Helicobacter pylori* infection in cultured cells and mice', *PLoS ONE*, 6(1). doi:10.1371/journal.pone.0016306.
- [22] Santos, A.M. et al. (2018) 'Cyclooxygenase inhibition with curcumin in *Helicobacter pylori* infection', *Nutrire*, 43(1). doi:10.1186/s41110-018-0070-5.
- [23] Sintara, K. et al. (2010) 'Curcumin suppresses gastric NF-κB activation and macromolecular leakage in *Helicobacter pylori*-infected rats', *World Journal of Gastroenterology*, 16(32), pp. 4039–4046. doi:10.3748/wjg.v16.i32.4039.
- [24] Yang, X., Guo, Y., He, J., Zhang, F., Sun, X., Yang, S., & Dong, H. (2017). Reseptor estrogen dan estrogen dalam modulasi sekresi epitel gastrointestinal. *Oncotarget*, 8 (57), 97683–97692. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18313>
- [25] Kumral ZN, Memi G, Ercan F, Yeğen BC. (2014) 'Estrogen alleviates acetic acid-induced gastric or colonic damage via both ERα- and ERβ-mediated and direct antioxidant mechanisms in rats'. *Inflammation*. 37(3):694-705. doi: 10.1007/s10753-013-9786-9. PMID: 24323397.
- [26] Koosirirat, C. et al. (2010) 'Investigation of the anti-inflammatory effect of *Curcuma longa* in *Helicobacter pylori*-infected patients', *International Immunopharmacology*, 10(7), pp. 815–818. doi:10.1016/j.intimp.2010.04.021.
- [27] Clarke AM, Ndip LM, Ndip RN, et al. (2010) 'An overview of pathogenesis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection'. *African journal of Microbiology Research*, Vol 4 (6). pp. 426-436.
- [28] Sembiring J, Sitorus HM (2016). 'Infeksi *Helicobacter Pylori*'. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- [29] Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, Derakhshan MH. (2018) 'Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection'. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Apr;47(7):868-876. doi: 10.1111/apt.14561. PMID: 29430669.
- [30] Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. (2014) 'A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin'. *Biomed Res Int*. 2014:186864. doi: 10.1155/2014/186864. PMID: 24877064; PMCID: PMC4022204.
- [31] Metzler, M., Pfeiffer, E., Schulz, S. I., & Dempe, J. S. (2013). Curcumin uptake and metabolism. *BioFactors (Oxford, England)*, 39(1), 14–20. <https://doi.org/10.1002/biof.1042>
- [32] Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods (Basel, Switzerland)*, 6(10), 92. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>
- [33] Zaidi, S. F. (2016) 'Helicobacter pylori associated Asian enigma: Does diet deserve distinction? ', *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 8(4), p. 341. doi: 10.4251/wjgo.v8.i4.341.

- [34] Yu LL, Wu JG, Dai N, Yu HG, Si JM. (2011) 'Curcumin reverses chemoresistance of human gastric cancer cells by downregulating the NF- $\kappa$ B transcription factor'. *Oncol Rep.* 26(5):1197-203. doi: 10.3892/or.2011.1410. PMID: 21811763.
- [35] Panda, A. K., Chakraborty, D., Sarkar, I., Khan, T., & Sa, G. (2017). New insights into therapeutic activity and anticancer properties of curcumin. *Journal of experimental pharmacology*, 9, 31–45. <https://doi.org/10.2147/JEP.S70568>
- [36] Scarpignato C, Lanas A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH. (2015) 'Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks'. International NSAID Consensus Group. *BMC Med*;13:55. doi: 10.1186/s12916-015-0285-8. PMID: 25857826; PMCID: PMC4365808.
- [37] Kawiya Sintara, Duangporn Thong-Ngam, Suthiluk Patumraj, Naruemon Klaikeaw. (2012) 'Curcumin Attenuates Gastric Cancer Induced by N-Methyl-N-Nitrosourea and Saturated Sodium Chloride in Rats', *BioMed Research International*, vol. 2012, Article ID 915380, 8 pages, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/915380>