

Potensi Kurkumin pada Kunyit (*Curcuma longa sp.*) dalam Penatalaksanaan Malaria

Moona Fahira^{1*}, Muhammad Andre Darmawan¹, Muhammad Rivandha Islami Yoga Pratama¹,
Muhammad Renaldi Irawan¹, Nadia Safira¹, Mahacita Andanalusia²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

² Staf Pengajar Farmakologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

DOI : <https://doi.org/10.29303/lmj.v2i2.2790>

Article Info

Received : 22 Juni 2023
Revised : 11 Juli 2023
Accepted : 26 September
2023

Abstract: Malaria is one of the world's deadliest endemic diseases in tropical regions such as Asia. Malaria is a disease caused by parasites of the genus "*Plasmodium*". The parasite is transmitted through the bite of a female *Anopheles* mosquito. Various conventional anti-malarial drugs such as chloroquine, sulfadoxine, quinine and artemisinin have shown resistance, because of that we need alternative drugs. In Indonesia, some malaria endemic areas such as Jambi and Maluku use traditional medicine from turmeric as an anti-malarial. *Curcuma longa sp.* or turmeric contains curcumin compounds that have a mixture of three curcuminoids, namely curcumin (77%), bisdemethoxycurcumin (3%), and demethoxycurcumin (17%) and has several active compound targets. Examples of the active compound targets of curcumin are CD36, which can increase phagocytosis of parasite-infected erythrocytes, and PfGCN5, which induces damage to DNA caused by malaria parasites. *In-vitro* and *in-vivo* studies of curcumin show positive results, *in-vivo* curcumin as an anti-oxidant reduces blood parasitemia by 80-90%. Based on these studies turmeric has great potential in future anti-malaria management. Method that used in this literature review by collecting references that are relevant to the topic. Literature searched through the ScienceDirect, PubMed, MDPI, and Springer with search keywords malaria, turmeric, curcumin, and traditional medicine.

Keywords: malaria, turmeric, curkumin, pharmacology, traditional medicine

Pendahuluan

Penyakit malaria adalah salah satu penyakit endemis mematenkan di dunia yang ada di beberapa wilayah tropis seperti Asia, Amerika Tengah, Amerika Selatan, dan subtropis Afrika. Malaria mempengaruhi sekitar 219 juta orang yang

menyebabkan 435.000 kematian pada tahun 2017 secara global (World Health Organization, 2018). Dampak dari penyakit malaria ini mengakibatkan

kelompok ekonomi, sosial dan aktivitas masyarakat secara signifikan yang menyebabkan pemerintah harus mengeluarkan anggaran yang cukup besar untuk mengendalikan penyakit ini. Ada empat spesies yang berbeda dari Plasmodium yang mampu menyebabkan malaria pada manusia. *P. falciparum* bertanggung jawab untuk sebagian besar kematian dan morbiditas yang berhubungan dengan penyakit malaria.

Berbagai pengobatan farmakologi telah hadir dalam menangani berbagai jenis malaria. Beberapa obat

Email: moonafahira02@gmail.com (*Corresponding Author)

anti malaria tersebut seperti klorokuin, sulfadoksin, kina dan yang terbaru artemisinin telah menunjukkan (Jiazhong et al., 2013). Terdapat juga efek samping ringan obat malaria seperti klorokuin. Hal yang ditimbulkan cukup mengganggu seperti sakit kepala, kehilangan nafsu makan, diare, gangguan lambung, sakit perut, gatal, rambut rontok dan perubahan mood. Selain itu, terdapat juga efek samping berat seperti telinga berdenging, kelemahan otot, muntah, denyut jantung tidak teratur, sampai kejang dan kesulitan bernafas (Medline Plus, 2020). Adanya resistensi dari berbagai obat tersebut menimbulkan masalah karena menjadi kurang efektif dalam pengobatan malaria sehingga diperlukan alternatif baru yang memiliki potensi anti-malaria dan memiliki minim efek samping seperti obat tradisional dari kunyit.

Di Indonesia, khususnya di beberapa wilayah endemis tertentu seperti di Jambi penggunaan obat tradisional yang dikombinasikan dengan obat konvensional ditemukan sebesar 34,5%. Alasan utama mereka menggunakan obat tradisional karena memilih efek samping yang relatif kecil, selain itu beberapa alasannya adalah harga relatif murah dan lebih mudah didapat. Dari keseluruhan sebesar 95,7% merasakan khasiatnya. Terdapat beberapa jenis bahan tanaman tradisional yang digunakan seperti daun pepaya, sambiloto, beras kencur, dan juga kunyit (Darmawan dan Lipinwati, 2014).

Wilayah lain di Indonesia yang menggunakan obat tradisional untuk malaria adalah provinsi Maluku utara adat kesultanan Jailolo. Provinsi Maluku Utara ini juga termasuk dalam wilayah endemis di Indonesia. Masyarakat disana menggunakan beberapa tanaman. Tanaman tersebut ada yang dikonsumsi secara tunggal maupun dipadukan. Beberapa dipadukan seperti pulai-brotowali dan awar-kunyit-pepaya. Sedangkan, yang tunggal contohnya seperti langsa dan kumis kucing. Untuk tanaman tersebut rata-rata prosedurnya direbus. Untuk dosis atau takarannya berdasarkan dari sosiokultural yang dipercaya oleh masyarakat sekitar (Tamalene, Bahtiar dan Supratman, 2018).

Sebagai obat alternatif dari pengobatan malaria, dari sekian banyak tumbuhan yang ada, kunyit dipercaya sebagai salah satu obat yang efektif mengatasi malaria. Kunyit merupakan tumbuhan rempah yang sangat melimpah dan mudah untuk didapatkan serta relatif murah. Kandungan di dalam kunyit yakni polifenol sebagai senyawa pro-oksidan dan anti-oksidan, serta memiliki efek anti-inflamasi menjadikan kunyit dapat membantu dalam mengurangi gejala nyeri otot dan sendi yang terjadi pada malaria dan dapat bekerja untuk memicu sistem

imunitas tubuh dalam menghadapi malaria. Selain itu, senyawa yang terkandung pada kunyit merupakan suatu anti-malaria alami yang dapat mengatasi malaria sama halnya dengan yang terkandung dalam tanaman lain meskipun memiliki efektifitas yang berbeda-beda. (Li Yixuan et al, 2021).

Dalam kunyit, ditemukan senyawa aktif yang dikenal dengan kurkumin. Senyawa ini mampu mengatasi parasit malaria dengan cara menginduksi produksi dari ROS (*reactive oxygen species*) yang berperan dalam meningkatkan ekspresi dari salah satu komponen imunitas dalam makrofag atau monosit, sehingga secara *in-vitro* dan *in-vivo*, kunyit dapat efektif mengatasi malaria. Dalam penggunaannya, kunyit dapat diekstraksi atau diolah menjadi bubuk, kapsul, atau dicampur dengan masakan. Sebagai perbandingan, biosintesis kurkumin memiliki kondisi reaksi yang ringan, ramah lingkungan, spesifisitas tinggi, dan dapat menghindari reaksi efek samping yang tidak dapat dihindari serta tidak diinginkan dibandingkan dengan sintesis kimia (Li Yixuan et al, 2021). Tinjauan pustaka ini ditujukan untuk memaparkan mekanisme kerja pengaruh dari senyawa aktif kurkumin yang terkandung dalam kunyit sebagai potensi anti-malaria.

Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah studi literatur dengan mengumpulkan literatur yang relevan dari berbagai referensi yang didapatkan dari database ScienceDirect, PubMed, MDPI, Springer, dan Pedoman pemerintah. Pencarian di database menggunakan kata kunci malaria, kunyit, kurkumin, dan obat tradisional. Dalam pencarian penulis menggunakan literatur yang memiliki tahun terbit dari tahun 2013-2023. Literatur yang kemudian dipilih berjumlah 20 artikel dan satu pedoman pemerintah.

Definisi

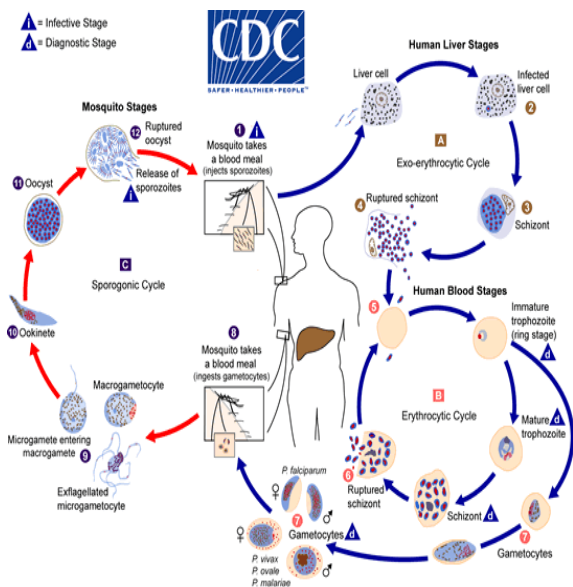
Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh parasit dari genus "*Plasmodium*" (Hijazi et al., 2022). Terdapat empat spesies penyebab malaria pada manusia yaitu *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, dan *Plasmodium ovale* (Noronha et al., 2020). Parasit tersebut ditularkan melalui gigitan dari nyamuk *Anopheles betina* (Varo, Chaccour dan Bassat, 2020). Manifestasi klinis yang ditunjukkan beragam tergantung pada fase dan jenis spesiesnya.

Beberapa gejala yang dapat ditemukan adalah demam, distress pernafasan, hipotensi, gangguan hepatorenal, hyperbilirubinemia, bahkan sampai shock (Milner, 2018). Demam mulai timbul bersamaan

dengan pecahnya skizon darah yang mengeluarkan antigen. Antigen tersebut akan melepaskan sel-sel makrofag, monosit atau limfosit yang mengeluarkan berbagai macam sitokin, antara lain TNF (Tumor Nekrosis Factor) dan IL-6 (Interleukin-6). TNF dan IL-6 akan dibawa aliran darah ke hipotalamus yang merupakan pusat pengatur suhu tubuh dan terjadi demam (Kemenkes, 2013).

Patofisiologi Malaria

Nyamuk menggigit di kulit manusia melalui alat tubuh disebut proboscis menusuk ke kulit manusia pembuluh darah akan menyalurkan saliva dari anopheles, terdapat sporozoit salah satu fase dari plasmodium. Sporozoit akan masuk ke aliran darah dan menjadi awal terjadi infeksi malaria (Kemenkes, 2013). Tahapan inkubasi dimulai saat sporozoit bersirkulasi di aliran darah dan menyerang dan bereplikasi di hepatosit. Setelah itu timbul merozoit dari hati, setiap merozoite menyerang sel darah merah dan berkembang menjadi schizont (Varo, Chaccour dan Bassat, 2020). Patogenesis tersebut mengakibatkan terjadinya interaksi imun kompleks antara parasit, inang dan lingkungan sehingga terjadi reaksi tubuh seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 1**. (Goncalves, Fried dan Duffy, 2016).

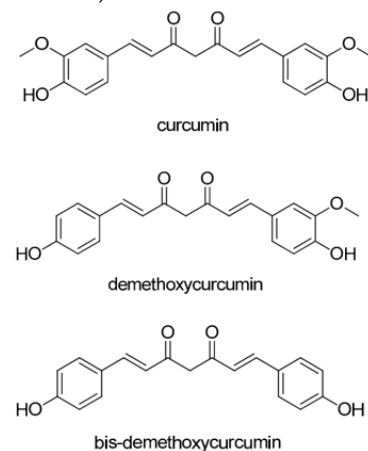


Gambar 1. Patogenesis dari Plasmodium di dalam tubuh (CDC, 2020)

Senyawa aktif kunyit yang berperan sebagai anti-malaria

Curcuma longa atau kunyit melalui kandungan senyawa kurkumin, dapat digunakan sebagai pengobatan anti-malaria (Jamil *et al.*, 2023). Kurkumin

merupakan senyawa utama pada *Curcuma longa* yang memiliki senyawa polifenol memberikan warna rimpang yang khas pada *Curcuma longa* berjumlah sekitar 2 hingga 9% dari massa rimpang. Kurkumin memiliki campuran dari tiga kurkuminoid, yaitu kurkumin (77%), bisdemethoxycurcumin (3%), dan demethoxycurcumin (17%) dengan disertai adanya perbedaan pada setiap struktur kimianya seperti yang ditunjukkan pada **Gambar 2**. Berdasarkan persentasi jumlah senyawa yang terkandung, Kurkumin menjadi senyawa dengan kandungan tertinggi di antara kurkuminoid lainnya. Hal ini menjadikan kurkumin sebagai senyawa aktif yang sering digunakan sebagai penelitian dan pengembangan obat dibandingkan dengan senyawa bioaktif bersumber alami lainnya (Opustilova *et al.*, 2023).



Gambar 2. Struktur kimia kurkumin (curcumin) dan dua kurkuminoid lainnya (demethoxycurcumin dan bis-demethoxycurcumin) secara alami terdapat dalam kurkumin yang tersedia secara komersial (Jamil *et al.*, 2023)

Kurkumin (*1,7-bis(4-hydroxy 3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione*) atau diferuloylmethane merupakan suatu senyawa polifenol yang didapatkan dari ekstraksi akar kunyit atau *Curcuma longa L.* (berasal dari famili *Zingiberaceae*). Senyawa ini memiliki peranan penting dalam immunomodulator atau pemicu sistem imunitas dalam mengatasi berbagai penyakit salah satunya ialah malaria (Andromeda, Ekawardhani and Berbudi, 2020; Khairani *et al.*, 2021).

Mekanisme kerja kurkumin pada kunyit dalam melawan malaria

Kandungan kurkumin sebagai senyawa aktif pada kunyit memiliki fungsi sebagai pro-oksidan dan anti-oksidan yang memiliki target kerja cukup banyak dalam mengatasi parasit malaria. Selanjutnya, akan dipaparkan mengenai beberapa target kerja senyawa aktif kurkumin dalam mengatasi perkembangan dari

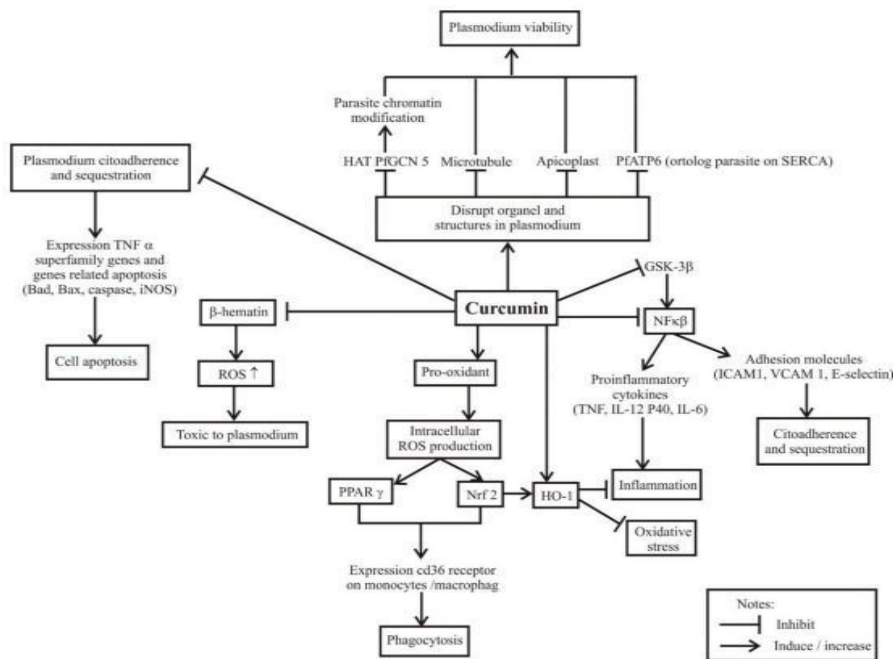
parasit malaria dalam menginfeksi inangnya sebagaimana ditampilkan pada **Gambar 3**.

Kurkumin sebagai senyawa yang dominan ditemukan pada kunyit, dapat bekerja untuk memicu sistem imunitas tubuh dalam menghadapi malaria dengan cara menginduksi produksi dari ROS (*reactive oxygen species*) yang berperan dalam aktivasi PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) atau Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) sehingga akan membantu dalam memodulasi peningkatan ekspresi dari salah satu komponen imunitas yaitu CD36 dalam makrofag atau monosit. Peningkatan ekspresi CD36 akan berperan dalam meningkatkan fagositosis eritrosit yang telah terinfeksi oleh parasit malaria (Memvanga, Coco and Pr eat, 2013; Andromeda, Ekawardhani and Berbudi, 2020; Khairani *et al.*, 2021).

Disisi lain, kurkumin juga dapat berperan sebagai suatu senyawa yang memiliki sifat anti-inflamasi. Hal ini terjadi karena kurkumin dapat menekan aktivitas dari NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) yang memiliki fungsi dalam meregulasi pengeluaran mediator inflamasi seperti COX-2 (sitokin penyebab demam) selama

terjadinya infeksi dari parasit malaria. Selain itu, kurkumin juga dapat menghambat produksi sitokin pro-inflamasi (TNF α , IL12p40, and IL-6) pada sel mononuklear di darah yang telah terinfeksi oleh trophozoit atau skizon dari *P. falciparum*. Penurunan produksi dari TNF α akan menghambat regulasi dari ekspresi ICAM1, VCAM1, dan E-selektin yang memiliki fungsi dalam pembentukan molekul adhesi sehingga dapat merusak sel endotel pada struktur otak yang dapat menyebabkan terjadinya komplikasi yaitu malaria serebral (Xu *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2019).

Dalam beberapa studi juga didapatkan bahwa kurkumin merupakan senyawa yang dikenal dapat menginhibisi HAT (*histone acetyltransferases*) dari *p300/CREB-binding protein* (GST). Dengan demikian, kurkumin secara spesifik dapat menghambat HAT *P. falciparum general control nondepressed 5* (PfGCN5), yaitu suatu struktur kromatin yang dimiliki oleh parasit malaria. Dengan menghambat PfGCN5, maka akan menginduksi kerusakan pada DNA dari parasit malaria. Kerusakan DNA ini bersamaan dengan aktivasi dari ROS akan memicu penurunan dari berkembangnya siklus hidup parasit hingga dapat berujung pada kematian dari parasit (Andromeda, Ekawardhani and Berbudi, 2020; Khairani *et al.*, 2021).



Gambar 3. Diagram target senyawa aktif kurkumin terhadap parasit malaria (Andromeda, Ekawardhani and Berbudi, 2020)

Studi in-vitro dan in-vivo kurkumin sebagai anti-malaria

Dalam pembuktian kurkumin secara kimiawi, telah ditemukan sejumlah studi yang dilakukan secara *in-vitro* dan *in-vivo*. Berikut ini dipaparkan beberapa studi *in-vitro* dan *in-vivo* dari kurkumin yang dapat berfungsi sebagai suatu senyawa anti-oksidan dan anti-inflamatori yang memiliki target kerja yang baik dalam mengatasi malaria (Khairani *et al.*, 2021).

Pada suatu penelitian yang dilakukan dalam suatu subjek penelitian yaitu tikus yang telah terinfeksi *P. falciparum* dan *P. berghei* yang resisten terhadap obat malaria khususnya klorokuin, ditemukan bahwa senyawa kurkumin yang terkandung pada kunyit, secara *in-vivo* dapat mengurangi parasitemia dalam darah hingga 80-90% dan secara signifikan juga meningkatkan kelangsungan hidup dari subjek penelitian. Selain itu, pada penelitian ini juga didapatkan bahwa kurkumin secara *in-vitro* dapat menghambat pertumbuhan *P. falciparum* yang resisten terhadap klorokuin dalam suatu kultur. Penelitian ini menunjukkan bahwa kurkumin memiliki fungsi yang cukup baik sebagai suatu senyawa anti-oksidan (Khairani *et al.*, 2021).

Pada studi yang dilakukan secara *in-vitro* menggunakan CQS dan CQR *P. falciparum* menunjukkan bahwa kurkumin dapat menghambat PfTrxR protein (Mumigunti *et al.*, 2014). Kemudian studi yang dilakukan secara *in-vivo* pada tikus yang terinfeksi *P. Berghei* setelah diberikan kurkumin dengan dosis 50mg/kg menunjukkan penurunan tingkat parasitemia dan peningkatan kelangsungan hidup (Ullah *et al.*, 2017).

Selain itu, pada penelitian yang lain juga didapatkan bahwa kurkumin dapat digunakan sebagai senyawa anti-inflamatori. Dipaparkan bahwa dalam penelitian yang dilakukan pada tikus yang telah terinfeksi *P. berghei* ANKA, didapatkan bahwa kombinasi antara kurkumin dan sistem pengiriman obat berbasis lipid atau *lipid-based drug delivery system* (LBDDS) dengan β -arteether (30 mg/g) mampu mengurangi sitoaderensi dan sekuestrasi parasit dari eritrosit yang terinfeksi parasit dengan menghambat aktivasi NF-kB, sehingga akan menekan respon dari sitokin proinflamasi dan ekspresi molekul adhesi dalam sel endotel (Memvanga, Coco and Pr at, 2013).

Kesimpulan

Kunyit memiliki potensi sebagai obat alternatif yang menarik dalam tata laksana anti-malaria di masa

depan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, senyawa aktif kurkumin yang terdapat dalam kunyit telah menunjukkan berbagai efek yang efektif dalam melawan parasit malaria.

Studi *in-vitro* dan *in-vivo* telah membuktikan bahwa kurkumin memiliki kemampuan untuk meningkatkan fagositosis eritrosit yang terinfeksi oleh parasit malaria. Selain itu, senyawa ini juga dapat menginduksi kerusakan pada DNA parasit malaria, mempengaruhi siklus hidup dan replikasi mereka. Efek ini membuka peluang besar dalam pengembangan terapi yang berfokus pada penghambatan parasit malaria.

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa penggunaan kunyit secara efektif mengurangi tingkat parasitemia darah hingga 80-90%. Hal ini menunjukkan bahwa kunyit memiliki potensi sebagai agen anti-malaria yang kuat. Selain itu, senyawa kurkumin juga memiliki efek anti-oksidan, yang dapat memberikan manfaat tambahan dalam melawan peradangan dan kerusakan sel yang disebabkan oleh infeksi malaria.

Dalam konteks resistensi obat yang semakin meningkat terhadap obat anti-malaria konvensional, penggunaan kunyit sebagai obat alternatif menjadi semakin menarik. Dengan sifatnya yang multifungsi dan efeknya yang menjanjikan, kunyit dapat menjadi salah satu strategi penting dalam upaya penanggulangan malaria di masa depan.

Namun, penting untuk dicatat bahwa meskipun hasil penelitian menunjukkan potensi yang menjanjikan, lebih banyak penelitian diperlukan untuk memahami mekanisme aksi dan efek samping yang mungkin terkait dengan penggunaan kunyit sebagai obat anti-malaria. Dalam hal ini, kerjasama lintas disiplin ilmu dan uji klinis yang lebih luas diperlukan untuk memvalidasi temuan-temuan ini sebelum kunyit dapat digunakan secara luas sebagai obat anti-malaria.

Referensi

- American Society of Health-System Pharmacists. (2020). Chloroquine. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682318.html>
- Andromeda, Ekawardhani, S., & Berbudi, A. (2020). The role of Curcumin as an antimalarial agent. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(7), 18-25. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.7.05>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2017). Malaria: Biology <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/CDC>

- Darmawan, A. and Lipinwati (2014). Gambaran Obat Tradisional yang Digunakan Penderita Malaria di Wilayah Puskesmas Simpang IV Sipin Kota Jambi 2014. *Jambi Medical Journal*, 2(2), 114-126. <https://online-journal.unja.ac.id/kedokteran/article/view/2707>
- Gonçalves, B.P., Fried, M. and Duffy (2016). Malaria pathogenesis: Advances in Malaria Research. In First (Ed.), *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (Chapter 16., pp. 427-164). John Wiley & Sons, Inc
- Hijazi, M., Abdalla, E., Fadul, A., Eltayeb, D. A., & Al-Mashdali, A. (2022). Malaria causing post-infectious cerebellitis, a case report and literature review. *Annals of medicine and surgery* (2012), 81, 104462. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104462>
- Jamil, S. N. H., Ali, A. H., Feroz, S. R., Lam, S. D., Agustar, H. K., Mohd Abd Razak, M. R., & Latip, J. (2023). Curcumin and Its Derivatives as Potential Antimalarial and Anti-Inflammatory Agents: A Review on Structure-Activity Relationship and Mechanism of Action. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(4), 609. <https://doi.org/10.3390/ph16040609>
- Kemenkes.(2013). 'Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 5 Tahun 2013 Tentang Pedoman Tata Laksana Malaria'. Peraturan Menteri Kesehatan RI(128), pp. 5-62.
- Khairani, S., Fauziah, N., Wiraswati, H. L., Panigoro, R., Setyowati, E. Y., & Berbudi, A. (2021). The Potential use of a Curcumin-Piperine Combination as an Antimalarial Agent: A Systematic Review. *Journal of tropical medicine*, 2021, 9135617. <https://doi.org/10.1155/2021/9135617>
- Memvanga, P. B., Coco, R., & Pr eat, V. (2013). An oral malaria therapy: curcumin-loaded lipid-based drug delivery systems combined with β -arteether. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 172(3), 904-913. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.09.001>
- Milner D. A., Jr (2018). Malaria Pathogenesis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(1), a025569. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025569>
- Munigunti, R., Gathiaka, S., Acevedo, O., Sahu, R., Tekwani, B., & Calder on, A. I. (2014). Determination of antiplasmodial activity and binding affinity of curcumin and demethoxycurcumin towards PfTrxR. *Natural product research*, 28(6), 359-364. <https://doi.org/10.1080/14786419.2013.866112>
- Noronha, M., Pawar, V., Prajapati, A., & Subramanian, R. B. (2020). A literature review on traditional herbal medicines for malaria. *South African Journal of Botany*, 128, 292-303. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.11.017>
- Opustilov a, K., Lap cikov a, B., Lap c ik, L., Gautam, S., Valenta, T., & Li, P. (2023). Physico-Chemical Study of Curcumin and Its Application in O/W/O Multiple Emulsion. *Foods*, 12(7), 1394. <https://doi.org/10.3390/foods12071394>
- Tamalene, M. N., Bahtiar, & Supratman. (2018). Prospek Pengembangan Ramuan Anti Malaria Terstandar Berbasis Etnomedisin Masyarakat Kesultanan Jailolo (Prospect of Making Anti-Malaria Development Based on Ethnomedicine Kesultanan Jailolo Community). *Proceeding Biology Education Conference*, 15(1), 715-720.
- Ullah, R., Rehman, A., Zafeer, M. F., Rehman, L., Khan, Y. A., Khan, M. A., Khan, S. N., Khan, A. U., & Abidi, S. M. (2017). Anthelmintic Potential of Thymoquinone and Curcumin on *Fasciola gigantica*. *PloS one*, 12(2), e0171267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171267>
- Varo, R., Chaccour, C., & Bassat, Q. (2020). Update on malaria. *Medicina clinica*, 155(9), 395-402. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.010>
- Wang, X., Zhang, Y., Yang, Y., Zhang, W., Luo, L., Han, F., Guan, H., Tao, K., & Hu, D. (2019). Curcumin pretreatment protects against hypoxia/reoxygenation injury via improvement of mitochondrial function, destabilization of HIF-1 α and activation of Epac1-Akt pathway in rat bone marrow mesenchymal stem cells. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 109, 1268-1275. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.005>
- World Health Organization. (2018). orld Malaria Report 2018. WHO: Geneva, Switzerland.
- Xu, Y. Q. *et al.* (2016).Niosome encapsulation of curcumin: Characterization and cytotoxic effect on ovarian cancer cells. *Journal of Nanomaterials*.doi: 10.1155/2016/6365295.
- Yixuan, L., Qaria, M. A., Sivasamy, S., Jianzhong, S., & Daochen, Z. (2021). Curcumin production and bioavailability: A comprehensive review of curcumin extraction, synthesis, biotransformation and delivery systems. *Industrial Crops and Products*, 172, 114050. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.114050>