



STUDI PUSTAKA SISTEMATIS: PENGARUH KURKUMIN SEBAGAI ANTIINFLAMASI TERHADAP C- REACTIVE PROTEIN PADA BERBAGAI PENYAKIT INFLAMASI

Andrie Devin Susilo Hadi¹, Marindra Firmansyah¹, Doti Wahyuningsih^{1*}

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Universitas Islam Malang, JL. MT. Haryono 193,
Malang, Jawa Timur, Indonesia

*dotiwahyuningsih@unisma.ac.id

Abstract: C-Reactive Protein (CRP) is a protein produced in acute phase of inflammatory conditions which until now has been used as a clinical systemic marker. Curcumin was reported to have anti-inflammatory effects. This systematic literature study was conducted to learn the effect of curcumin on decreasing CRP levels in pathophysiological disorders implicate inflammation. This work studies the effect of curcumin to CRP levels in: metabolism, malignancy, infection, and intoxication. Systematic literature study. Data were collected from PubMed and Google Scholar based on the keywords Curcumin, C-Reactive Protein, and Inflammation. The screening process resulted in 16 articles that met the inclusion criteria set for review. Curcumin was shown to be able to reduce CRP levels in inflammatory conditions. This study reports Curcumin works by inhibit pro-inflammatory cytokines Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) as well as inhibit the activation of transcription factor Nuclear Factor-Kappa B (NF- κ B). That curcumin was able to reduce CRP levels in inflammatory conditions.

Keyword: Curcumin, C-Reactive Protein, inflammation

Abstract: *C-Reactive Protein* (CRP) merupakan protein yang dihasilkan pada fase akut dari kondisi inflamasi yang sampai sekarang digunakan sebagai penanda sistemik di klinis. Kurkumin dilaporkan memiliki pengaruh sebagai antiinflamasi. Studi Pustaka sistematis ini dilakukan untuk mempelajari pengaruh kurkumin terhadap penurunan kadar CRP pada berbagai kelainan yang patofisiologinya melibatkan inflamasi. Pada studi ini dipelajari pengaruh kurkumin pada CRP dari kelainan: metabolisme, keganasan, infeksi, dan intoksikasi. Studi Pustaka sistematis. Data dikumpulkan dari *PubMed* dan *Google Scholar* berdasarkan kata kunci *Curcumin*, *C-Reactive Protein*, dan *Inflammation*. Proses *screening* menghasilkan 16 artikel yang memenuhi kriteria inklusi yang ditetapkan untuk ditelaah. Kurkumin terbukti mampu menurunkan kadar CRP pada berbagai kondisi inflamasi. Dalam penelitian ini dilaporkan Kurkumin bekerja dengan menghambat *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) serta menghambat aktivasi faktor transkripsi *Nuclear Factor-Kappa B* (NF- κ B). Sehingga kurkumin mampu menurunkan kadar CRP pada berbagai kondisi inflamasi.

Kata Kunci : Kurkumin, C-Reactive Protein, Inflamasi

PENDAHULUAN

Inflamasi merupakan respon kompleks biologi dari jaringan pembuluh darah terhadap stimulus berbahaya seperti patogen, sel-sel tubuh yang rusak, atau iritan. Tanpa inflamasi, luka dan infeksi sulit untuk sembuh dan dapat mengakibatkan kerusakan jaringan (Egesie dkk., 2011). Pada saat terjadinya suatu inflamasi, berbagai mediator pro inflamasi berupa IL-1, *Tumor Necrosis Factor* (TNF), Interferon (INF)- γ , IL-6, IL-12, dan IL-18 akan mengaktifkan *C-Reactive Protein* (CRP) (Pearson, 2011).

C-Reactive Protein (CRP) merupakan suatu *marker* inflamasi sistemik non spesifik yang dihasilkan oleh hepatosit (Pearson, 2011). Protein ini merupakan protein fase akut yang dijadikan sebagai penanda sistemik secara sensitif pada kondisi peradangan. *C-Reactive Protein* dijadikan penanda peradangan yang ideal dan sering digunakan sebagai parameter tes klinis untuk mendiagnosa dan melakukan prognosis penyakit inflamasi karena tesnya yang mudah dilakukan dan memiliki respon yang tepat (Chandrashekara, 2014). Kadar CRP yang meningkat dalam tubuh hingga 100 kali lipat dapat dijadikan sebagai penanda terjadinya inflamasi yang dapat disebabkan oleh berbagai kondisi (Utama, 2012).

Golongan penyakit yang ditandai dengan adanya peningkatan CRP ini antara lain pada golongan penyakit metabolisme (Mazidi dkk., 2016), keganasan (Upadhyay, 2016), infeksi (Aulia dan Candra, 2015), dan toksisitas (Askari dkk., 2014). Melalui beberapa sumber tersebut dinyatakan bahwa pengobatan yang digunakan pada beberapa golongan penyakit tersebut sebagian besar menggunakan pengobatan herbal yang memiliki efek sebagai antiinflamasi.

Zat aktif mudah didapat dan juga yang memiliki kandungan antiinflamasi antara lain adalah kurkumin. Komponen ini dipercayai memiliki potensi sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Pada penelitian dilaporkan bahwa kurkumin dapat mempengaruhi secara langsung regulator inflamasi dengan cara menurunkan aktivasi NF- κ B dan CRP pada tikus model Rheumatoid Arthritis (Borashan dkk., 2010).

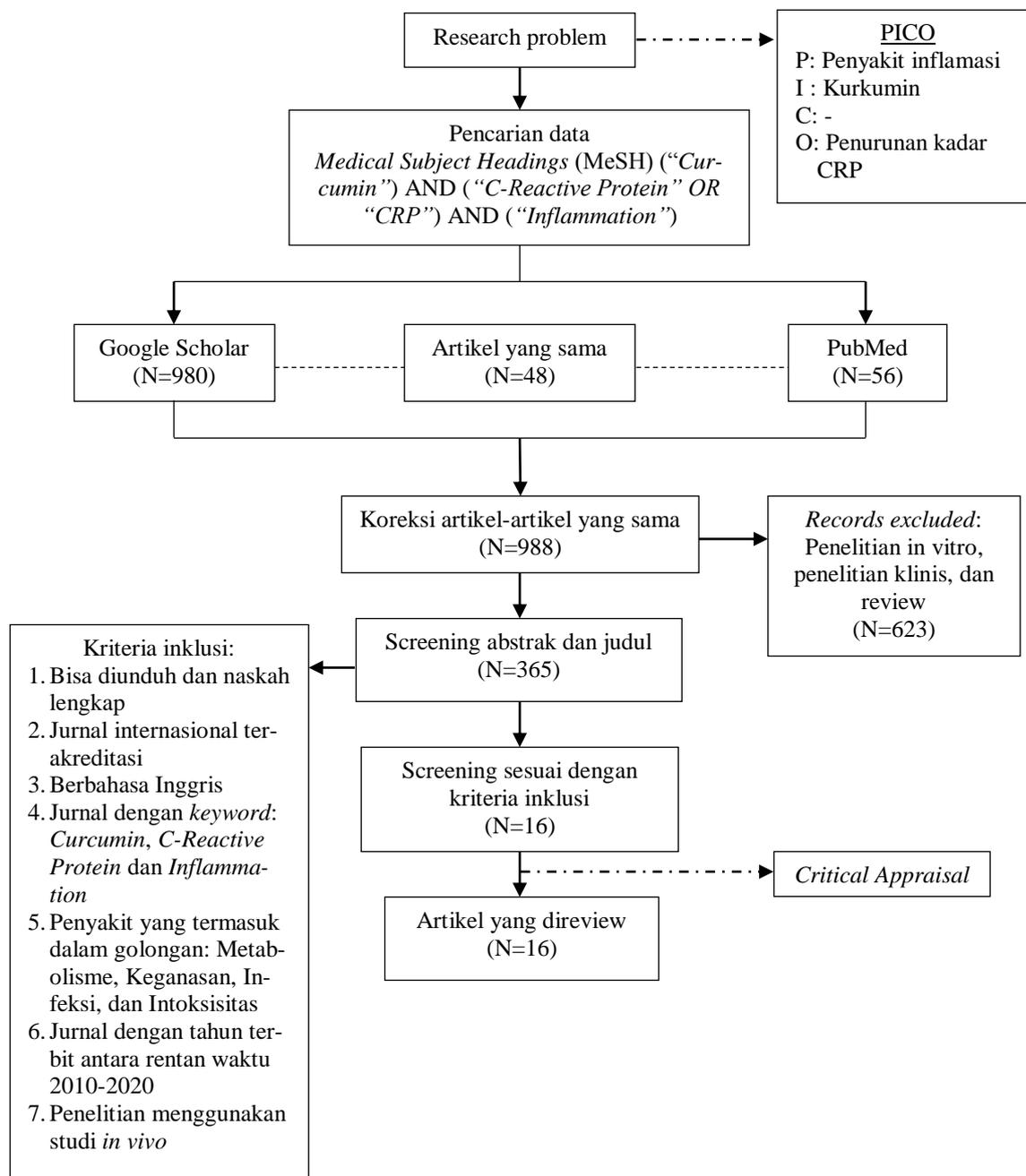
Berdasarkan hal – hal yang telah diuraikan tersebut, peneliti ingin mempelajari lebih dalam efek kurkumin terhadap penurunan kadar CRP pada berbagai kondisi patologis yang melibatkan proses inflamasi seperti pada golongan penyakit metabolisme, keganasan, infeksi dan toksisitas menggunakan metode *systematic literature review* pada beberapa jurnal internasional yang sudah terakreditasi.

METODE

Pencarian data. Pencarian data dilakukan melalui sumber penyedia artikel penelitian terkait yaitu: *PubMed* dan *Google Scholar* sesuai dengan kata kunci Curcumin, C-Reactive Protein, dan Inflammation sehingga mampu mewakili research problem. Kemudian didapatkan *research problem* yang ingin diteliti yaitu pengaruh kurkumin terhadap kadar CRP pada berbagai penyakit yang patofisiologinya melibatkan proses inflamasi. Pencarian keyword disertai dengan penggunaan sinonim dan *Medical Subject Headings* (MeSH) sebagai berikut: (“*Curcumin*”) AND (“*C-Reactive Protein*” OR “*CRP*”) AND (“*Inflammation*”).

Kriteria Inklusi dan Eksklusi. Kriteria inklusi pada penelitian ini berupa: (1) Bisa diunduh dan naskah lengkap. (2) Jurnal internasional terakreditasi. (3) Berbahasa Inggris. (4) Jurnal dengan *keyword*: *Curcumin*, *C-Reactive Protein* dan *Inflammation*. (5) Penyakit yang termasuk dalam golongan: Metabolisme, Keganasan, Infeksi, dan Toksisitas. (6) Jurnal dengan tahun terbit antara rentan waktu 2010-2020. (7) Penelitian menggunakan studi *in vivo*. Kriteria eksklusi yang ditetapkan peneliti berupa: (1) Bukan merupakan jurnal internasional terakreditasi. (2) Jurnal yang tidak mengandung *keyword*: *Curcumin*, *C-Reactive Protein* dan *Inflammation*. (3) Jurnal dengan tahun terbit dibawah tahun 2010.

Ekstraksi Data. Ekstraksi data dilakukan setelah proses screening dan penilaian kualitas data dilakukan dan didapatkan data sesuai dengan syarat yang telah ditentukan. Penilaian kualitas data dilakukan menggunakan website schimago untuk menilai validitas jurnal tersebut. Data artikel hasil penelitian yang diekstraksi meliputi nama penyakit, hewan coba, perlakuan, pencetus inflamasi, dan efek terhadap kadar CRP.



Gambar 1. Diagram Alur Penelitian

HASIL

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *Systematic Literature Review* (SLR). Melalui tahapan yang terdapat pada SLR (Gambar 1), telaah dilakukan pada 16 jurnal internasional terakreditasi dengan tujuan untuk mengetahui serta membuktikan apakah benar bahwa efek kurkumin terhadap penurunan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) pada berbagai kondisi patologis yang melibatkan proses inflamasi seperti pada golongan penyakit metabolisme, keganasan, infeksi dan intoksitasitas.

Efek Kurkumin terhadap Kadar CRP pada Tikus Model Inflamasi yang diinduksi oleh Metabolisme

Efek antiinflamasi kurkumin terhadap kadar CRP pada kondisi inflamasi ditunjukkan pada tabel 1. Pada penelitian yang dilakukan oleh Li dkk., (2015) menunjukkan bahwa pemberian kurkumin mampu menurunkan kadar CRP pada tikus model *Atherosclerosis* yang diinduksi dengan diet tinggi lemak. Penurunan CRP juga terjadi pada tikus model *cardiovaskular* yang diinduksi diet tinggi lemak (Tsai dkk., 2018; El-Habibi dan Mogali, 2013) dan DEP setelah pemberian kurkumin pada penelitian Nemmar, Subramaniyan, dan Ali, (2012). Selain itu, penurunan kadar CRP juga ditunjukkan dalam hasil penelitian Sarker dkk., (2015) dimana pemberian kurkumin dapat menurunkan kadar CRP pada mencit model obesitas yang diinduksi dengan *base diet*. Hal ini juga sesuai dengan penelitian Maithilikarpagaselvi dkk., (2016) bahwa kadar CRP dapat menurun dengan pemberian kurkumin pada tikus model obesitas yang diinduksi diet tinggi lemak.

Tabel 1. Efek Kurkumin terhadap Kadar CRP pada Tikus Model Inflamasi yang diinduksi oleh Metabolisme

No	Nama Penyakit	Hewan Coba	Perlakuan	Pencetus Inflamasi	Efek terhadap CRP	Referensi
1	<i>Atherosclerosis</i>	Tikus Wistar Jantan	<ul style="list-style-type: none"> HFD dan injeksi VD intraperitoneal 2 ml/kg selama 3 hari. Cur 100 mg(kg-d) selama 4 minggu 	Deposisi lipid	↓CRP pada kelompok Cur P<0,05 dibandingkan dengan kelompok <i>atherosclerosis</i>	Li dkk., 2015
2	<i>Cardiovascular Disease</i>	Tikus Wistar Albino Jantan	<ul style="list-style-type: none"> HFD Cur oral (20 mg/kgbb) selama 3 bulan 	Obesitas	↓CRP secara signifikan (P<0,05) dibandingkan dengan kelompok obesitas	El-Habibi El-wakf, dan Mogall, 2013
3	<i>Midlife Obesity</i>	Mencit C57BL/6J Niamale	<ul style="list-style-type: none"> Base Diet 70% CR (AIN 93M) Cur 1000 mg selama 12 minggu 	Obesitas	↓CRP pada kelompok Cur dibandingkan dengan kelompok obesitas	Sarker dkk.. 2015
4	<i>Obesity</i>	Tikus Wistar jantan	<ul style="list-style-type: none"> HFD 30% selama 10 minggu Cur 200 mg/kg bb/hari selama 10 minggu 	Obesitas	↓CRP pada kelompok Cur secara signifikan (P<0,05) dibandingkan dengan kelompok obesitas	Maithilikarpagaselvi dkk., 2016
5	<i>Cardiovascular Effect (Peripheral thrombotic)</i>	Tikus Jantan TO	<ul style="list-style-type: none"> DEP (15 µg/hewan) setiap 2 hari sekali selama 6 hari Cur 45 mg/kg diberikan 1 jam sebelum paparan DEP 	DEP	↓CRP pada kelompok Cur secara signifikan (P<0,05) dibandingkan dengan kelompok DEP	Nemmar, Subramaniyan, dan Ali., 2012

No	Nama Penyakit	Hewan Coba	Perlakuan	Pencetus Inflamasi	Efek terhadap CRP	Referensi
6	<i>Vascular Dysfunction</i>	Tikus Jantan Sprague-Dawley	<ul style="list-style-type: none"> • HSF selama 12 minggu • Cur (300 mg/kg bb/hari) selama 4 minggu 	HSF	↓CRP pada kelompok Cur secara signifikan (P<0,05) dibandingkan dengan kelompok HSF	Tsai dkk., 2018

Keterangan: ↓ : menurunkan; HFD : *High Fat Diet*; Cur : *Curcumin*; CR : *Caloric Restriction*; DEP : *Diesel Exhaust Particle*; HSF : *High Sucrose Fat*; CRP : *C-Reactive Protein*.

Efek Kurkumin terhadap Kadar CRP pada Tikus Model Inflamasi yang diinduksi oleh Keganasan

Potensi kurkumin terhadap kadar CRP pada tikus model inflamasi yang diinduksi oleh keganasan dijelaskan dalam tabel 2. Pada kedua penelitian yang dilakukan oleh Mohammadi dkk., (2017) menunjukkan bahwa pemberian kurkumin mampu menurunkan CRP pada tikus model *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) yang diinduksi dengan estradiol valerat.

Tabel 2. Efek Kurkumin terhadap Kadar CRP pada Tikus Model Inflamasi yang diinduksi oleh Keganasan

No	No	Nama Penyakit	Hewan coba	Perlakuan	Pencetus Inflamasi	Efek terhadap kadar CRP	Referensi
1	1	<i>Polycystic Ovary Syndrome</i>	Tikus Wistar betina	<ul style="list-style-type: none"> • EV 2 mg/kgBB • Cur 100, 200, 300, 400 mg/kgBB selama 14 hari 	Hiperandrogenemia (estradiol valerat)	↓CRP secara signifikan (P<0,001) pada EV+C 100, EV+C 200, EV+C 300, EV+C 400, dibandingkan dengan kelompok PCOS	Mohammadi dkk., 2017
2	2	<i>Polycystic Ovary Syndrome</i>	Tikus wistar betina	<ul style="list-style-type: none"> • EV 2 mg/kg • Cur 100 dan 300 mg/kg BB selama 14 hari 	Hiperandrogenemia (estradiol valerat)	↓CRP secara signifikan pada kelompok EV+Cur 100 & EV+Cur 300, dibandingkan dengan kelompok PCOS	Mohammadi dkk., 2017

Keterangan: ↓ : menurunkan; EV : *Estradiol Valerat*; Cur : *Curcumin*; CRP : *C-Reactive Protein*; PCOS : *Polycystic Ovary Syndrome*

Efek Kurkumin terhadap Kadar CRP pada Tikus Model Inflamasi yang diinduksi oleh Infeksi

Pemberian kurkumin berpotensi dalam menurunkan respon inflamasi yang disebabkan oleh infeksi ditunjukkan pada tabel 3. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk., (2019) menunjukkan bahwa pemberian kurkumin dapat menurunkan faktor-faktor proinflamasi seperti IL-6, CRP, and TNF- α pada tikus model *pankreatitis akut* yang diinduksi *sodium taurocholate*. Selain itu pada penelitian yang dilakukan oleh Suresh dkk., (2018) disebutkan bahwa pemberian kurkumin pada tikus model mastitis yang diinduksi oleh *Staphylococcus aureus* dapat menyebabkan penurunan kadar CRP secara signifikan. Penurunan CRP juga diperlihatkan dalam hasil penelitian yang dilakukan oleh Almarzany, 2020 bahwa pada

tikus model arthritis pemberian nanokurkumin dapat menurunkan CRP secara signifikan pada kelompok nanokurkumin dibandingkan kelompok *arthritis*.

Tabel 3. Efek Kurkumin terhadap Kadar CRP pada Tikus Model Inflamasi yang diinduksi oleh Infeksi

No	No	Nama Penyakit	Hewan Coba	Perlakuan	Pencetus Inflamasi	Efek terhadap kadar CRP	Referensi
1	1	<i>Pankreatitis Akut</i>	Tikus Sprague Dawley	<ul style="list-style-type: none"> • Sodium taurocholate 5% (1ml/kgBB) • Cur 200 mg/kg 	ST	↓CRP secara signifikan pada kelompok Cur dibandingkan dengan kelompok PA	Wang dkk., 2019
2	2	<i>Mastitis</i>	Mencit swiss albino betina	<ul style="list-style-type: none"> • Bovinematitisisolate 3x10² CFU/ 100µl • Cur 100 mg /kg BB selama 7 hari 	<i>Staphylococcus aureus</i>	↓CRP secara signifikan (P<0,05) pada kelompok Cur dibandingkan dengan kelompok Mastitis	Suresh dkk., 2018
3	3	<i>Arthritis</i>	Tikus wistar albino jantan	<ul style="list-style-type: none"> • FCA (0,1 ml) • nanokurkumin (100 mg/kg) selama 1 bulan 	<i>Mycobacterium</i>	↓CRP secara signifikan (P<0,05) dibandingkan dengan kelompok Arthritis.	Almarzany, 2020

Keterangan: ↓ : menurunkan; ST : *Sodium taurocholate*; FCA : *Freund's Complete Adjuvant*; Cur : *Curcumin*; CRP : *C-Reactive Protein*

Efek Kurkumin terhadap Kadar CRP pada Tikus Model Inflamasi yang diinduksi oleh Intoksitas

Efek Proteksi kurkumin dalam menurunkan kadar CRP pada tikus model inflamasi yang diinduksi oleh intoksitas dijelaskan dalam tabel 4. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kumas dkk., (2016) menunjukkan bahwa pemberian kurkumin mampu menurunkan kadar CRP pada tikus model *Renal Failure* yang diinduksi dengan *cadmium*. Penurunan CRP juga diperlihatkan dalam hasil penelitian yang dilakukan oleh Adewale, Akomolafe, dan Asogwa, (2019) bahwa dengan pemberian kurkumin mampu menurunkan CPR pada tikus model *hepatic damage* yang diinduksi dengan *kalium bromate*. Begitu pula dengan penelitian yang lain oleh Adewale dkk., (2019) pada tikus model *hepatotoxicity* yang diinduksi sodium nitrat, kadar CRP menurun dengan pemberian kurkumin. Penurunan kadar CRP ini juga menurun pada penelitian Alhusaini dkk., (2016) setelah pemberian kurkumin pada tikus model *liver damage* yang diinduksi dengan *copper sulfat*. Penelitian Almatroodi dkk., (2020) juga menunjukkan hasil yang sama yaitu pemberian kurkumin pada tikus model *lung Injury* yang diinduksi *Benzo(a)pyrene* mampu menurunkan kadar CRP.

Tabel 4 Efek Kurkumin terhadap Kadar CRP pada Tikus Model Inflamasi yang diinduksi oleh Toksisitas

No	Nama Penyakit	Hewan coba	Perlakuan	PenCetus Inflamasi	Efek terhadap kadar CRP	Referensi
1	<i>Renal Injury</i>	Tikus Sprague Dawley betina Tua dan Muda	<ul style="list-style-type: none"> • Cd 0.5 mg/kg/hari selama 10 hari • Cur 50 mg/kg/hari selama 10 hari 	Cd	↓CRP pada kelompok Cur secara signifikan dibandingkann dengan kelompok Cd (Tua dan muda)	Kumas dkk., 2016
2	<i>Hepatic Damage</i>	Tikus Wistar Jantan	<ul style="list-style-type: none"> • KBrO₃ 20 mg/kg diberikan 2 kali sem-inggu • Cur 20 mg/kg BB selama 28 hari 	KBrO ₃	↓CRP pada kelompok Cur dibandingkan dengan kelompok KBrO ₃	Adewale, Akomolafe, dan Asogwa, 2019
3	<i>Hepatotoxicity</i>	Tikus Wistar Jantan	<ul style="list-style-type: none"> • NaNO₂ 60 mg/kg BB pada hari ke-28 • Cur 20 mg/kg BB selama 28 hari 	NaNO ₂	↓CRP secara signifikan (P<0,05) pada kelompok Cur dibandingkan dengan kelompok NaNO ₂	Adewale dkk., 2019
4	<i>Liver Damage</i>	Tikus albino jantan	<ul style="list-style-type: none"> • CuSO₄ 100 mg/kg selama 7 hari • Cur 80 mg/kg selama 7 hari 	CuSO ₄	↓CRP pada kelompok Cur secara signifikan (P<0,001) dibandingkan dengan kelompok CuSO ₄	Alhusaini dkk., 2018
5	<i>Lung Injury</i>	Tikus sprague dawley jantan	<ul style="list-style-type: none"> • BaP 50 mg/kg bb 3 kali sem-inggu • Cur 50 mg/kg bb 3 kali sem-inggu 	BaP	↓CRP pada kelompok Cur secara signifikan (P<0,05) dibandingkan dengan kelompok BaP	Almatroodi dkk., 2020

Keterangan: ↓ : menurunkan; Cd : Cadmium; KBrO₃ : Kalium Bromate; NaNO₂ : Sodium Nitrat; CuSO₄ : Copper Sulphate; BaP : Benzo(a)pyrene; Cur : Curcumin; CRP : C-Reactive Protein

PEMBAHASAN

Induksi Metabolisme

Pengaruh Induksi HFD, NLD, dan Injeksi VD terhadap Peningkatan Kadar CRP

Pada penelitian El-Habibi, El-Wakf dan Mogali, 2013 pemberian *high fat diet* (HFD) terdiri dari NLD dalam bubuk dicampur dengan lemak perut hewan yang sudah dicairkan (30%) dan ekstra kolesterol murni (2%) selama 3 bulan. Sehingga terjadinya peningkatan berat badan yang signifikan dibandingkan dengan tikus kontrol. Adanya peningkatan akumulasi lipid di jantung dan pembuluh darah merupakan faktor resiko terjadinya penyakit kardiovaskular. Hal ini menunjukkan adanya keterlibatan faktor lain yaitu peradangan. Dikonfirmasi dengan terjadinya peningkatan secara signifikan tingkat CRP pada tikus model obesitas.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Maithilikarpagaselvi dkk., 2016 menggunakan induksi campuran HFD yang terbuat dari 30,4% karbohidrat, protein 21,8% dan 53,8% dari lemak. HFD mengandung 5,02 kcal/g. HFD juga terdiri dari kasein 26g, *Corn starch* 16g, sukrosa 16g, selulose 6,1g, *safflower oil* 1g, butter 29g, campuran mineral standar 4,2g, campuran vitamin 1,2g, kolin 0,02g dan metionin 0,03g. Pemberian makanan tinggi lemak pada tikus selama 10 minggu menunjukkan peningkatan massa jaringan hepar dan adipose sehubungan dengan peningkatan penanda inflamasi plasma seperti TNF- α dan CRP, yang merupakan ciri khas inflamasi.

Sedangkan pada penelitian Li dkk., 2015 menggunakan diet HFD selama 12 minggu, yang terdiri dari 4% kolesterol, 10% lemak, 5% gula putih, 0,5% sodium cholate, 0,2% propiltiourasil dan 80,3% basal feed dan diberikan injeksi intraperitoneal 2 ml/kg VD₃ (600000 IU/kg) diberikan setiap hari selama 3 hari sejak pemberian makan dimulai. Induksi HFD ini memicu terjadinya peningkatan lemak dalam tubuh. Kondisi ini menyebabkan terjadinya deposisi lemak salah satunya pada endotelium yang telah cedera. Deposisi lemak pada endotel berfungsi untuk menginduksi infiltrasi sel inflamasi dan fagositosis. Mediator inflamasi yang berperan pada kondisi ini antara lain TNF- α dan CRP. Hal ini dibuktikan dengan adanya peningkatan signifikan kadar TNF- α dan CRP pada kelompok tikus dengan induksi HFD dibandingkan kelompok tikus kontrol dengan $P < 0,05$.

Pengaruh Induksi Base Diet terhadap Peningkatan Kadar CRP

Pada penelitian Sarker dkk., 2015 grup obesitas (AL) diberikan diet dengan konsumsi *purified maintenance diet* (AIN 93M) secara *ad libitum*. Selain itu juga terdapat kelompok CURAL yang mendapatkan diet obesitas dan pemberian kurkumin. Kedua kelompok ini mengalami berat badan yang stabil 12 minggu, tidak ada perbedaan berat badan pada kedua kelompok ini. Kelompok CURAL mendapatkan makanan 25% lebih banyak jika dibandingkan dengan kelompok AL. Pada kelompok AL memiliki kadar CRP yang paling tinggi secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok lain. Peningkatan CRP yang merupakan biomarker inflamasi sistemik pada kelompok tikus yang diinduksi oleh AL ini disebabkan karena adanya peningkatan akumulasi adipositas tikus sehingga dapat memicu respon inflamasi.

Pengaruh Induksi DEP terhadap Peningkatan Kadar CRP

Pada penelitian terkait arterosklerosis oleh Nemmar, Subramanian, dan Ali, (2012) induksi dilakukan menggunakan DEP. Pemberiannya diawali dengan anastesi pada leher tikus. Menggunakan jarum 24 G dimasukkan melalui mulut hingga trakea. Suspensi DEP (15 μ g/tikus) diberikan intratrakea melalui *sterile syringe* diikuti dengan bolus 50 μ g setiap hari. Pemberian DEP secara berulang menyebabkan peradangan sistemik. Ditunjukkan dengan hasil adanya peningkatan pada TNF- α , dan CRP yang signifikan dalam plasma.

Pengaruh Induksi HSF terhadap Peningkatan Kadar CRP

Pada penelitian oleh Tsai dkk., (2018) pemberian diet HSF dilakukan pada tikus Sprague-Dawley pada kelompok obesitas. Pemberian HSF dilakukan selama 8 minggu untuk menginduksi obesitas. Pada kelompok obesitas ini secara signifikan mengalami peningkatan kadar CRP.

Pengaruh Kurkumin terhadap Kadar CRP pada Tikus Model Inflamasi yang Diinduksi oleh Metabolisme

Efek anti-inflamasi kurkumin terhadap kadar CRP pada kondisi inflamasi yang diinduksi dengan proses metabolisme ditunjukkan pada tabel 1. Sebagaimana dijelaskan dalam penelitian Li dkk., (2015) dimana, kadar CRP pada tikus model inflamasi yang diinduksi dengan pemberian HFD dan injeksi VD intraperitoneal mengalami penurunan secara signifikan. Kurkumin memiliki efek antiinflamasi yang kuat dan dapat menghambat mediator reaksi inflamasi termasuk epoksidase, lipoksidase, TNF- α , IFN- γ dan CRP yang secara efektif melindungi endotel pembuluh darah. Hal ini sejalan dengan penelitian Nemmar, Subramanian, dan Ali, (2012) yang menggunakan DEP terjadi adanya peningkatan CRP yang signifikan setelah induksi dan hal ini biasa terjadi pada kondisi arterosklerosis yang menyebabkan plak tidak stabil. Pemberian kurkumin dapat secara signifikan menurunkan kadar CRP.

Penurunan kadar CRP yang signifikan juga ditemukan dalam penelitian El-Habibi, El-Wakf, dan Mogali (2013) dan penelitian Tsai dkk., 2018 (2018) penelitian ini menggunakan HFD dan pemberian kurkumin secara oral untuk induksi dan penggunaan HSF atau kurkumin secara berurutan, terjadi peningkatan pada kadar CRP setelah induksi dan didapatkan penurunan kadar CRP setelah pemberian kurkumin. Kurkumin memiliki efek penekanan pada produksi sitokin yang menyebabkan penghambatan NF- κ B. Selain itu, kurkumin dapat menurunkan produksi CRP dan menyebabkan penurunan jumlah leukosit.

Hasil penelitian milik Sarker dkk., (2015) dan Maithilikarpagaselvi dkk., (2016) yang membahas terkait inflamasi yang diinduksi dengan diet obesitas, dimana mencit ataupun tikus diberikan Base diet. Diet ini menghasilkan respon inflamasi sehingga mampu meningkatkan kadar CRP dalam darah. Setelah pemberian kurkumin, kedua penelitian tersebut menunjukkan adanya penurunan CRP yang signifikan pada kelompok kurkumin sebanding dengan berkurangnya adipositas dan respon inflamasi.

Induksi Keganasan

Pengaruh Induksi E2V terhadap Peningkatan Kadar CRP

Pada kedua penelitian Mohammadi dkk., (2017) dengan topik yang sama yaitu PCOS, induksinya menggunakan pemberian 2 mg/kg *sesame oilsolved estradiol valerate* (E2V) diinjeksikan secara subkutan dan intramuskular untuk menginduksi PCOS, efeknya akan ditunggu hingga hari ke-60 setelah injeksi E2V. Induksi E2V meningkatkan kadar CRP secara signifikan pada tikus dengan PCOS jika dibandingkan dengan kelompok normal.

Peningkatan kadar CRP pada tikus model dengan induksi E2V disebabkan karena adanya kondisi insulin resisten pada PCOS. Kondisi insulin resisten akan menginduksi produksi sitokin proinflamasi sehingga terjadi peningkatan pada sitokin proinflamasi seperti IL-6, dan TNF- α serta CRP.

Pengaruh Kurkumin terhadap Kadar CRP pada Tikus Model Inflamasi yang Diinduksi oleh Keganasan

Efek anti-inflamasi kurkumin terhadap kadar CRP pada kondisi inflamasi yang diinduksi dengan keganasan ditunjukkan pada tabel 2. Penelitian Mohammadi dkk., (2017) menunjukkan bahwa pemberian kurkumin mampu menurunkan CRP pada tikus model Polycystic Ovary Syndrome yang diinduksi dengan estradiol valerat. Penelitian lain juga melaporkan hal yang sama, bahwa kurkumin dapat menurunkan kadar CRP pada tikus yang diinduksi estradiol valerat.

Penelitian tersebut menyebutkan bahwa PCOS erat kaitannya dengan resistensi insulin dan DMT2 serta resiko penyakit kardiovaskular. Kurkumin terbukti mampu menurunkan proliferasi dari sel tumor pada hipofisis, menginduksi apoptosis dan mengurangi produksi hormone yang menyebabkan PCOS. Kondisi tersebut diketahui melalui salah satu marker inflamasi kronis yang memeratarai kejadian tersebut, yaitu CRP.

Induksi Infeksi

Pengaruh Induksi ST terhadap Peningkatan Kadar CRP

Pada penelitian Wang dkk., (2019) yang membahas terkait pankreatitis akut menggunakan ST untuk menginduksi pankreatitis akut. Cairan induksi tersebut disuntikkan ke ductus biliopancreatic. Induksi ini memicu terjadinya infeksi pada pankreas. Infeksi tersebut menyebabkan peningkatan kadar CRP yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok normal dan kelompok yang diberi kurkumin.

Pengaruh Induksi *Bovine Mastitis Isolate* terhadap Peningkatan Kadar CRP

Pada penelitian yang membahas terkait mastitis oleh Suresh dkk., (2018) induksinya menggunakan intramammary bakteri *S. aureus* atau *bovine mastitis isolate* dengan pemberian 3×10^2 CFU/ 100 μ l selama 7 hari. Induksi ini menyebabkan peningkatan CRP dalam serum pada tikus tersebut secara signifikan jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Pengaruh Induksi CFA terhadap Peningkatan Kadar CRP

Pada penelitian Almarzany, (2020) CFA diberikan sebanyak 0,1 ml pada metatarsal sebelah kiri dan dinilai respon inflamasinya. Respon inflamasi ditimbulkan karena terjadi aktifitas imun sebagai respon masuknya *Mycobacterium* dalam CFA. Bakteri ini akan menstimulasi sel *dendritic* sebagai APC untuk mempresentasikan antigen dan merangsang aktivasi *Thelper*. Selain itu juga menstimulasi aktifasi sel natural killer sehingga terjadi inflamasi di tempat disuntikkannya CFA pada sendi. Inflamasi pada sendi disebut artritis. Kondisi inflamasi akan menyebabkan terjadinya peningkatan protein mediator inflamasi salah satunya yaitu CRP.

Pengaruh Kurkumin terhadap Peningkatan Kadar CRP pada Tikus Model Inflamasi yang Diinduksi oleh Infeksi

Efek anti-inflamasi kurkumin terhadap kadar CRP pada kondisi inflamasi yang diinduksi dengan infeksi ditunjukkan pada tabel 3. Dalam penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk., (2019) pemberian kurkumin dapat menurunkan faktor-faktor pro inflamasi seperti CRP dan TNF- α . Hal ini terjadi karena kurkumin merupakan kandungan yang mampu menghambat sitokin pro inflamasi seperti CRP dan mengurangi terjadinya keluhan atau kondisi pankreatitis akut. Selain itu pada penelitian yang dilakukan oleh Suresh dkk., (2018) disebutkan bahwa pemberian kurkumin 100 mg /kg BB sebagai senyawa antioksidan dan anti-inflamasi menyebabkan penurunan kadar CRP secara signifikan melalui penghambatan sitokin pro inflamasi seperti TNF- α dan IL-1. Sehingga terjadi penurunan CRP yang signifikan pada kelompok yang diberikan kurkumin. Pada penelitian lain milik Almarzany, (2020) nanokurkumin diberikan secara per oral setiap hari, sebanyak 100 mg/kg selama 1 bulan. Pemberian

nanokurkumin menyebabkan peningkatan kadar eritrosit dan hemoglobin, tetapi juga terjadi penurunan jumlah leukosit, LED, dan CRP. Dilaporkan bahwa kurkumin menghambat jalur persinyalan NF- κ B yang mengontrol produksi sitokin. Diuktikan dengan adanya penurunan kadar CRP pada kelompok yang diberikan nanokurkumin.

Induksi Toksisitas

Pengaruh Induksi Cd terhadap Peningkatan Kadar CRP

Pada penelitian oleh Kumas dkk., (2016) tikus dibuat menjadi model *renal injury* menggunakan *cadmium*. Induksi ini menyebabkan peningkatan beberapa parameter mediator inflamasi seperti IL-6, procalcitonin (PCT) dan CRP. Kadar CRP dalam serum meningkat sebagai respon terhadap IL-6 selama infeksi dan inflamasi. Dibuktikan dengan peningkatan kadar CRP yang signifikan jika dibandingkan dengan kelompok normal.

Pengaruh Induksi KBrO₃ terhadap Peningkatan Kadar CRP

Pada penelitian Adewale, Akomolafe, dan Asogwa, (2019) membahas terkait *hepatic damage* yang diinduksi dengan KBrO₃. Induksi ini diberikan secara oral sebanyak 20 mg/kg diberikan 2x seminggu. Pemberian induksi ini memicu kerusakan hepar dan menyebabkan peningkatan CRP yang signifikan, serta sitokin pro inflamasi IL-1 β dan TNF- α dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Pengaruh Induksi NaNO₂ terhadap Peningkatan Kadar CRP

Pada penelitian oleh Adewale dkk., (2019) menggunakan induksi NaNO₂ menyebabkan peningkatan aktivitas *Alanine amino transferases* (ALT), *Aspartate amino transferases*, *Alkaline phosphatases* (ALP), serta menyebabkan penurunan globulin dan albumin, dengan peningkatan CRP dalam serum. Dibuktikan dengan adanya peningkatan CRP pada kelompok yang diinduksi dengan NaNO₂.

Pengaruh Induksi CuSO₄ terhadap Peningkatan Kadar CRP

Pada penelitian oleh Alhusaini dkk., (2018) membahas terkait *liver injury*. Pemberian induksi CuSO₄ menyebabkan kerusakan pada hepar. Induksi ini akan menyebabkan terjadinya respon inflamasi karena adanya peradangan yang diakibatkan adanya situasi hiperkupremis. Kondisi ini akan menyebabkan peningkatan produksi ROS dan aktivasi NF- κ B. Sehingga, melalui adanya aktivasi dari NF- κ B, terjadi peningkatan CRP secara signifikan akibat kerusakan hepar yang diinduksi oleh CuSO₄.

Pengaruh Induksi BaP terhadap Peningkatan Kadar CRP

Pada penelitian Almatroodi dkk., (2020) digunakan induksi dengan Benzo(a)pyrene (BaP) secara *oral* dengan dosis 50 mg/kg 3x seminggu dalam 9 minggu. Untuk menyebabkan *lung injury*. Pemberian induksi ini menyebabkan kerusakan pada sel-sel paru-paru sehingga terjadi peningkatan beberapa mediator inflamasi yang diukur dalam penelitian ini, yaitu, TNF- α , IL-6 dan CRP.

Pengaruh Kurkumin terhadap Penurunan Kadar CRP pada Tikus Model Inflamasi yang Diinduksi oleh Toksisitas

Efek antiinflamasi kurkumin terhadap kadar CRP pada kondisi inflamasi yang diinduksi dengan toksisitas ditunjukkan pada tabel 4. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kumas dkk., (2016) menunjukkan bahwa pemberian kurkumin mampu menurunkan kadar CRP melalui penghambatan pada TNF- α dan IL-6 pada tikus model *renal injury* yang diinduksi

dengan *cadmium*. Dibuktikan dengan adanya penurunan kadar CRP pada kelompok yang diberikan kurkumin.

Penurunan CRP juga diperlihatkan dalam hasil penelitian yang dilakukan oleh Adewale, Akomolafe, dan Asogwa, (2019) bahwa dengan pemberian kurkumin 20 mg/kg setiap hari mampu menghambat peningkatan CRP melalui penekanan sitokin pro inflamasi IL-1 β dan TNF- α pada tikus model *hepatic damage* yang diinduksi dengan KBrO₃. Pada penelitian yang sama dilakukan oleh Adeweke dkk., (2019) pada tikus yang di induksi NaNO₂ menunjukkan adanya penurunan kadar CRP saat diberikan kurkumin pada tikus model *hepatotoxicity*. Hal serupa juga ditunjukkan dalam penelitian oleh Alhusaini dkk., (2018) dengan pemberian kurkumin 80 mg/kg selama 7 hari pada tikus dengan *liver damage* oleh induksi CuSO₄.

Selain itu, penelitian Almatroodi dkk., (2020) menunjukkan hasil yaitu pemberian kurkumin pada tikus model Lung Injury yang diinduksi Benzo(a)pyrene mampu menurunkan kadar CRP walaupun tidak secara signifikan dengan P>0,05. Penurunan kadar CRP dilaporkan terjadi secara tidak langsung, dimana kurkumin mengurangi kerusakan pada paru melalui penghambatan sitokin inflamasi TNF- α dan IL-6 yang merupakan penginduksi terjadinya produksi CRP.

KESIMPULAN

Kandungan zat aktif kurkumin terbukti mampu menurunkan kadar C-Reactive Protein. Mekanisme utama antiinflamasi kurkumin dilaporkan melalui penghambatan langsung pada sitokin pro inflamasi TNF- α , IL-1 β dan IL-6. Selain itu kurkumin juga menghambat langsung pada NF-kB pada kondisi inflamasi.

DAFTAR RUJUKAN

1. Adewale, O. O., Akomolafe, S. F., & Asogwa, N. T. (2019). Curcumin Alleviates Potassium Bromate-Induced Hepatic Damage by Repressing CRP Induction through TNF- α and IL-1 β and by Suppressing Oxidative Stress. *Notulae Scientia Biologicae*, 11(4), 337–344. <https://doi.org/10.15835/nsb11410552>
2. Adewale, O. O., Samuel, E. S., Manubolu, M., & Pathakoti, K. (2019). Curcumin protects sodium nitrite-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *Toxicology Reports*, 6(September), 1006–1011. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.09.003>
3. Alhusaini, A., Fadda, L., Hassan, I., Ali, H. M., Alsaadan, N., Aldowsari, N., Aldosari, A., & Alharbi, B. (2018). Liposomal curcumin attenuates the incidence of oxidative stress, inflammation, and DNA damage induced by copper sulfate in rat liver. *Dose-Response*, 16(3), 1–7. <https://doi.org/10.1177/1559325818790869>
4. Almarzany, Z. S. K. (2020). Anti-inflammatory and anti-arthritic activity of nanocurcumin in albino rats against freund's complete adjuvant induced-arthritis. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(5), 98–105. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.5.16>
5. Almatroodi, S. A., Alrumaihi, F., Alsahli, M. A., Alhomrani, M. F., Khan, A., & Rahmani, A. H. (2020). Curcumin, an active constituent of turmeric spice: Implication in the prevention of lung injury induced by benzo(a) pyrene (BAP) in rats. *Molecules*, 25(3), 1–19. <https://doi.org/10.3390/molecules25030724>
6. Askari, Faezeh, Bahram Rashidkhani, and Azita Hekmatdoost (2013) ' Cinnamon may have therapeutic benefits on lipid profile, liver enzymes, insulin resistance, and high-sensitivity C-reactive protein in nonalcoholic fatty liver disease patients', *Nutrition Research*, 34,pp.143-148.
7. Aulia, Alnur A dan Candra, Aryu K. (2015) ' Pengaruh Pemberian Seduhan Daun Kelor (Moringa Oleifera Lam) Terhadap Jumlah Leukosit Tikus Putih (*Ratus Novergicus*) Jantan', *Journal of Nutrition College*,4(2),pp.308-313.

8. Borashan, Fatemeh Aghaei, Mino Ilkhanipoor, Mohammad Hashemi and Farah Farrokhi. (2010) 'Investigation of the effect of Curcumin on Inflammatory Biomarkers in Arthritic Rats', *Journal of Cell and Molecular Research*, 1(1), pp.35-40.
9. Chandrashekara, S. (2014) 'C-reactive protein : An inflammatory marker with spesific role in physiology, pathology, and diagnosis', 2, pp.1-2
10. Egesie UG, Chima KE, G. N. (2011) 'Anti-inflammatory and Analgesic Effects of Aqueous Extract of Aloe Vera (*Aloe barbadensis*) in Rats', *African Journal of Biomedical Research*, 14(3), pp. 209–212.
11. El-Habibi, E.-S. M., & Mogall, A. M. E.-W. and A. (2013). Efficacy of Curcumin in Reducing Risk of Cardiovascular Disease in High Fat Diet-Fed Rats. *Journal of Bioanalysis and Biomedicine*, 5(3), 65. <https://doi.org/10.4172/1948-593X.1000082>
12. Kumas, M., Esrefoglu, M., Bayindir, N., Iraz, M., Ayhan, S., & Meydan, S. (2016). Protective Effects of Curcumin on Cadmium-Induced Renal Injury in Young and Aged Rats. *Bezmialem Science*, 4(3), 92–98. <https://doi.org/10.14235/bs.2016.788>
13. Li, X., Lu, Y., Sun, Y., & Zhang, Q. (2015). Effect of curcumin on permeability of coronary artery and expression of related proteins in rat coronary atherosclerosis heart disease model. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(6), 7247–7253.
14. Maithilikarpagaselvi, N., Sridhar, M. G., Swaminathan, R. P., & Sripradha, R. (2016). Preventive effect of curcumin on inflammation, oxidative stress and insulin resistance in high-fat fed obese rats. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 13(2), 137–143. <https://doi.org/10.1515/jcim-2015-0070>
15. Mazidi, Mohsen, Hong-Kai Gao, Peyman Rezaie and Gordon A. Ferns (2016)' The effect of ginger supplementation on serum C-reactive protein, lipid profile and glycaemia: a systematic review and meta-analysis', *Food & Nutrition Research*, 60, pp.32613.
16. Mohammadi, S., Bardei, L. K., Hojati, V., Ghorbani, A., & Nabiuni, M. (2017). Anti-inflammatory effects of curcumin on insulin resistance index, levels of interleukin-6, C-reactive protein, and liver histology in polycystic ovary syndrome-induced rats. *Cell Journal*, 19(3), 425–433. <https://doi.org/10.22074/cellj.2017.4415>
17. Mohammadi, S., Kayedpoor, P., Karimzadeh-Bardei, L., & Nabiuni, M. (2017). The Effect of Curcumin on TNF- α , IL-6 and CRP Expression in a Model of Polycystic Ovary Syndrome as an Inflammation State. *Journal of Reproduction and Infertility*, 18(4), 352–360.
18. Nemmar, A., Subramaniyan, D., & Ali, B. H. (2012). Protective effect of curcumin on pulmonary and cardiovascular effects induced by repeated exposure to diesel exhaust particles in mice. *PLoS ONE*, 7(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039554>
19. Pearson, TA. (2011) 'Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association', 107, pp. 499–511.
20. Sarker, M. R., Franks, S., Sumien, N., Thangthaeng, N., Filipetto, F., & Forster, M. (2015). Curcumin mimics the neurocognitive and anti-inflammatory effects of caloric restriction in a mouse model of midlife obesity. *PLoS ONE*, 10(10), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140431>
21. Suresh, S., Sankar, P., Telang, A. G., Kesavan, M., & Sarkar, S. N. (2018). Nanocurcumin ameliorates *Staphylococcus aureus*-induced mastitis in mouse by suppressing NF- κ B signaling and inflammation. *International Immunopharmacology*, 65(October), 408–412. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.10.034>
22. Tsai, I., Chen, C., Tsai, S., Wang, P., & Hsieh, R. (2018). *Curcumin Supplementation Ameliorated Vascular Dysfunction and Antioxidant Status in High Sucrose , High Fat*

- Fed Rats*. 1–32.
23. Upadhyay, Ravi Kant (2016)' GARLIC: A SOURCE OF HERBAL MEDICINES FOR CANCER THERAPY', *World Journal of Pharmaceutical Research*, 5(4),pp.1794-1839.
 24. Utama, I Made Gede Dwi Lingga . (2012) 'Uji Diagnostik C-reactive Protein, Leukosit,dan Nilai Total Neutrofil Sari Pediatri', 13(6), pp. 1–6.
 25. Wang, Y., Bu, C., Wu, K., Wang, R., & Wang, J. (2019). Curcumin protects the pancreas from acute pancreatitis via the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 20(4), 3027–3034. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10547>