

Aktivitas Anti Trombotik dari Genus *Curcuma* : Kajian Sistematis

Antithrombotic Effects of *Curcuma* Species – Systematic Review

Fajar Jamaluddin Sandhori¹, Idha Kusumawati^{2,3*}, Samirah⁴, Subhan Rullyansyah⁵,
Firmansyah Ardian Ramadhani², Hanif Rifqi Prasetyawan¹, Mega Ferdina Warsito⁶

¹ Program Studi Magister Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Jawa Timur, 60115, Indonesia

² Departemen Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Jawa Timur, 60115, Indonesia

³ Natural Product Drug Discovery and Development Research Group, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Jawa Timur, Indonesia

⁴ Departemen Farmasi Praktis, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, 60115, Jawa Timur, Indonesia

⁵ Program Studi Doktor Ilmu Kefarmasian, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Jawa Timur, 60115, Indonesia

⁶ Pusat Penelitian Mikrobiologi Terapan, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN), Komplek CSC-LIPI, Jl. Raya Bogor Km 46, Cibinong 16911, Jawa Barat, Indonesia

*Corresponding author

Email: idha-k@ff.unair.ac.id

ABSTRACT

Keyword :

Curcuma genus,
Antitrombotik

Background : The *Curcuma* genus has various pharmacological activities, one of these is antithrombotic activity by preventing thrombus formation. Some of its chemical contents are also known to inhibit thrombus formation including curcumin, bisdemethoxycurcumin, ar-turmerone, and xanthorrhizol compounds. Antithrombotic drugs are used for the prevention and treatment of thrombosis whose mechanisms are divided into anticoagulants, thrombolytics, and antiplatelets. **Objective:** This review article discusses the potential of *Curcuma* genus as antithrombotic, including anticoagulant, antiplatelet, and thrombolytic, **Methods:** This study was conducted using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) method using four databases : PubMed, ScienceDirect, Scopus, and Google Scholar from July to December 2023. The inclusion criteria used were articles on antithrombotic activity, including anticoagulants, antiplatelets, and thrombolytics from the genus *Curcuma*. **Results:** The number of articles obtained from four databases was 3413 articles. Furthermore, based on the results of filtering duplicate articles from all databases, 2771 articles were selected and then continued with screening based on inclusion and exclusion criteria until 15 articles were selected as material for systematic review. **Conclusion:** *Curcuma* species that have potential as antithrombotic are *Curcuma longa*, *Curcuma zedoaria* Rosc., *Curcuma amada*, *Curcuma caesia*, *Curcuma aeruginosa*, *Curcuma latifolia*, *Curcuma aromatica* Salisb, *Curcuma wenyujin*, and *Curcuma xanthorrhiza*.

ABSTRAK

Kata Kunci :

Curcuma genus,
Antitrombotik

Latar Belakang : Genus *Curcuma* memiliki berbagai aktivitas farmakologis, salah satunya adalah aktivitas antitrombotik dengan mencegah pembentukan thrombus. Beberapa kandungan kimianya juga diketahui dapat menghambat pembentukan thrombus diantaranya yaitu senyawa kurkumin, bisdemethoxycurcumin, ar-turmerone, dan xanthorrhizol. Obat antitrombotik digunakan untuk pencegahan dan pengobatan trombosis yang mekanismenya terbagi menjadi antikoagulan, trombolitik, dan antiplatelet. **Tujuan:** Artikel review ini membahas potensi genus *Curcuma* sebagai antitrombotik, termasuk antikoagulan, antiplatelet, dan trombolitik. **Metode:** Penelitian ini dilakukan dengan metode Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) menggunakan empat database yaitu: PubMed, ScienceDirect, Scopus, dan Google Scholar dari bulan Juli hingga Desember 2023. Kriteria inklusi yang digunakan adalah artikel tentang aktivitas antitrombotik, termasuk antikoagulan, antiplatelet, dan trombolitik dari genus *Curcuma*. **Hasil:** Jumlah artikel yang didapatkan dari empat database yaitu sebanyak 3413 artikel. Selanjutnya berdasarkan hasil

penyaringan artikel duplikat dari seluruh database diperoleh 2771 artikel terpilih untuk kemudian dilanjutkan dengan penyaringan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi hingga diperoleh 15 artikel terpilih sebagai bahan untuk kajian sistematis. **Kesimpulan:** *Spesies Curcuma* yang memiliki potensi sebagai antitrombotik yaitu *Curcuma longa*, *Curcuma zedoaria* Rosc., *Curcuma amada*, *Curcuma caesia*, *Curcuma aeruginosa*, *Curcuma latifolia*, *Curcuma aromatica* Salisb, *Curcuma wenyujin*, dan *Curcuma xanthorrhiza*.

How To Cite : Sandhori, F. J., et al. (2024). Aktivitas Anti Trombostik dari Genus *Curcuma*: Kajian Sistematis. *Journal of Islamic Medicine*, 8(2), 95-112. <https://doi.org/10.18860/jim.v8i2.25929>
Copyright © 2024

LATAR BELAKANG

Trombosis merupakan suatu kondisi terbentuknya trombus di dalam pembuluh darah. Trombus ini dapat menghambat aliran darah dan menyebabkan berbagai komplikasi tergantung pada lokasi terjadinya trombosis. Trombosis dapat terjadi di berbagai bagian tubuh, termasuk dalam pembuluh darah vena (trombosis vena) maupun arteri (trombosis arteri)¹. Trombosis dapat menyebabkan berkembangnya berbagai macam penyakit kardiovaskular, termasuk stroke, penyakit jantung iskemik, infark miokard, dan tromboemboli paru². Prevalensi morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular tinggi di seluruh dunia. Gangguan kardiovaskular akibat trombosis menyebabkan sekitar 10 juta kematian dalam skala global setiap tahun, dengan proyeksi yang menunjukkan peningkatan yang signifikan menjadi lebih dari 23,6 juta kematian pada tahun 2030³.

Kelas obat antitrombotik mencakup antikoagulan, antiplatelet, dan trombolitik⁴. Obat antitrombotik digunakan untuk mencegah dan mengobati trombosis⁵. Namun, obat antitrombotik memiliki beberapa kekurangan⁶. Pemberian aspirin pada dosis 75 mg tidak memberikan efek yang signifikan bila dibandingkan dengan dosis rendah 30 mg. Bila dosis dinaikkan secara perlahan menjadi 150 mg, 325 mg, 500 mg, 625 mg dan hingga 1300 mg menunjukkan bahwa peningkatan dosis tersebut dapat meningkatkan resiko efek samping obat seperti adanya gejala penyakit gastrointestinal atas dan juga resiko perdarahan⁷. Adanya interaksi obat dengan ibuprofen, indometasin, naproxen, dan obat inflamasi nonsteroid (NSAID) lainnya, dapat menghambat aspirin menuju *binding site* substrat COX-1, dengan demikian dapat mengurangi efek antiplatelet dari aspirin⁸.

Potensi keanekaragaman hayati Indonesia sangat besar. Dari 30.000 spesies yang tumbuh di Indonesia 6.000 di antaranya digunakan sebagai tanaman obat

dan 1000 di antaranya telah menjadi produk di pasaran. Dari data tersebut dapat diketahui bahwa tanaman obat memegang peranan penting dalam pelayanan kesehatan masyarakat di Indonesia. Genus *Curcuma* yang termasuk dalam famili Zingiberaceae merupakan salah satu genus yang penting secara medis dengan lebih dari delapan puluh spesies. Genus *Curcuma* terdiri secara alami ditemukan di daerah tropis dan subtropis dan terutama tersebar di India, Thailand, Cina, Malaysia, Indonesia dan Australia Utara⁹.

Genus *Curcuma* telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional karena khasiatnya yang beragam, termasuk antiinflamasi, antioksidan, dan antitrombotik¹⁰. Berkaitan dengan aktivitasnya sebagai antitrombotik, beberapa spesies *Curcuma* telah diidentifikasi mengandung senyawa aktif yang dapat menghambat pembentukan trombus. Senyawa tersebut adalah kurkumin, bisdemethoxycurcumin¹¹, ar-turmerone¹², dan xanthorrhizol¹³. Sedangkan spesies *Curcuma* yang dilaporkan mempunyai aktivitas sebagai antitrombotik yaitu *C. longa L.*, *C. aromatica Salisb*¹⁴, dan *C. wenyujin*¹⁵. Subramani menunjukkan bahwa *C. aromatica Salisb* mampu menghambat agregasi trombosit yang diinduksi oleh asam arakidonat, kolagen, dan adenosin difosfat¹⁴.

Penelitian ini akan melakukan kajian sistematis dari artikel-artikel mengenai aktivitas antitrombotik secara in vitro dan in vivo, termasuk sifat antikoagulan, antiplatelet, dan trombolitik pada genus *Curcuma* menggunakan metode PRISMA. Artikel dikumpulkan dari beberapa database seperti Google Scholar, PubMed, Science Direct, dan Scopus¹⁶. Hasil kajian ini dimaksudkan untuk memberikan wawasan dan pengetahuan baru tentang potensi sifat antitrombotik dari genus *Curcuma*.

METODE

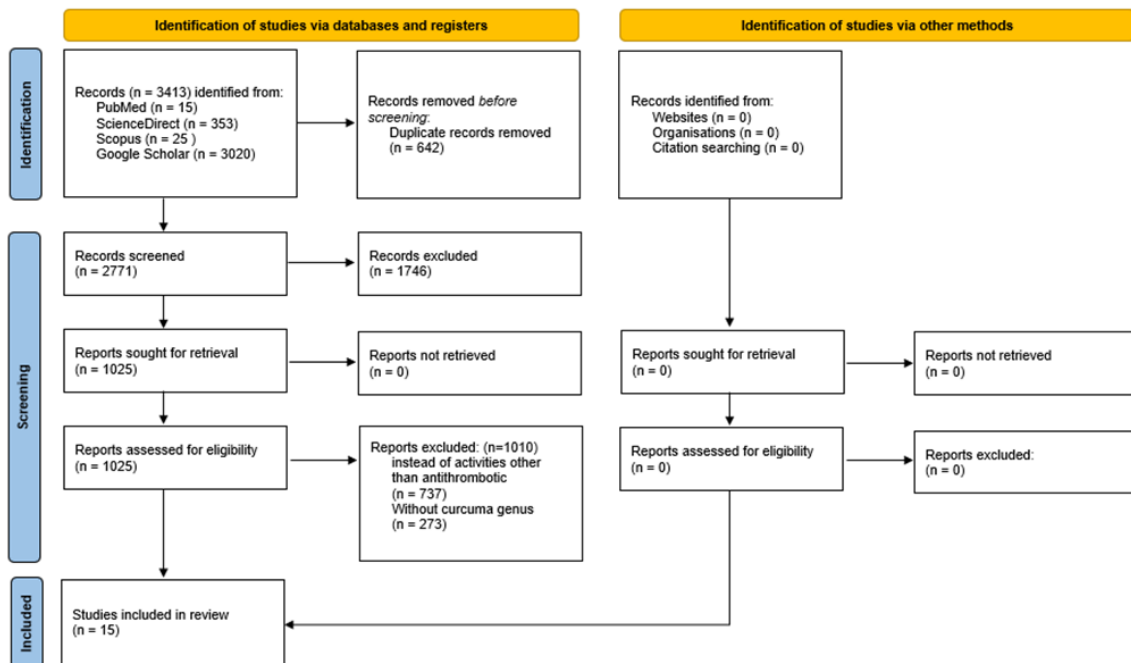
Kriteria Ligibilitas

Kriteria inklusi untuk penelitian ini adalah artikel yang berkaitan dengan genus *Curcuma* dan sifat antikoagulan atau anti platelet atau anti trombolitik secara *in vitro* dan *in vivo* dari tahun 2011 hingga 2023. Kriteria eksklusi meliputi sumber dari buku, artikel *review* dan *review* sistematis, abstrak konferensi, laporan kasus, editorial, dan surat kepada editor.

Proses seleksi dan pemilihan artikel kajian ini menggunakan database PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, dan Scopus. Penyaringan dilakukan pada setiap artikel yang dikumpulkan dengan menggunakan aplikasi EndNote X9.3.3.

Tahap penyaringan pertama dilakukan dengan memeriksa duplikasi dari hasil pencarian artikel dan kemudian memisahkan artikel duplikat yang ditemukan. Proses pemilahan dilanjutkan dengan melihat kesesuaian judul dan abstrak dengan topik penelitian ini.

Uji kelayakan artikel dilakukan dengan membaca keseluruhan isi artikel untuk melihat kesesuaiannya dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan sebelumnya. Kemudian, penilaian risiko bias setiap artikel ditentukan dengan menggunakan daftar periksa alur PRISMA. Diagram alir penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram Alur Penelitian PRISMA 2020

Pemilihan Kualitas Artikel

Seluruh pencarian dan penilaian kualitas artikel dilakukan oleh tiga orang. Segala perbedaan pendapat diselesaikan dengan mengundang dua orang reviewer lain. Untuk menghindari resiko bias, setelah proses pencarian dilakukan penilaian kualitas studi menggunakan *JBICritical Appraisal tools umbrella review*. Penilaian ini menggunakan 11 pertanyaan terkait isi

dari yang akan digunakan dalam penelitian¹⁷.

Analisis Data

Analisis data terhadap artikel yang diperoleh dilakukan secara deskriptif dari masing-masing artikel, termasuk data mengenai efek antitrombotik dari spesies di genus *Curcuma* terkait sampel dan dosis atau konsentrasi yang digunakan, metode

yang digunakan, hasil yang diperoleh dan hipotesis mekanisme aksi pada tiap kelas antithrombotik baik pada efek trombolitik, antiplatelet, ataupun antioagulan untuk

mengetahui potensi dari tiap spesies dengan spesifik. Data-data tersebut dirangkum dalam Tabel 1 dan Tabel 2.

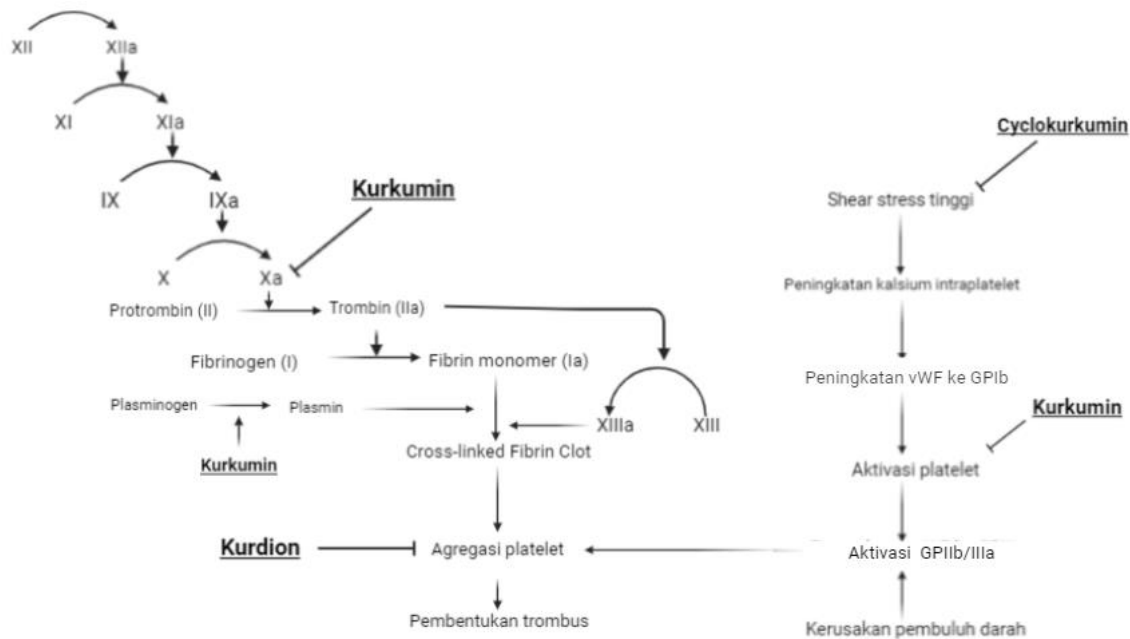
Tabel 1. Investigasi genus *Curcuma* Sebagai Efek Antitrombotik Secara *In Vitro*

Nama Spesies	Klasifikasi Anti Trombotik	Sampel dan Konsentrasi yang Digunakan	Metode	Hasil	Hipotesis dan Mekanisme Aksi	Pustaka
<i>Curcuma longa</i>	Trombolitik	Ekstrak hydroalkoho 1 50 %; Konsentrasi: 1000, 500, 250, 100, 50, 20 µg/mL	Metode: Uji <i>Clot lysis</i> kontrol positif: streptokinase 100 µl (30.000 I.U) kontrol negatif: aquades	Persen <i>Clot lysis</i> - sampel 1000, 500, 250, 100, 50, 20 µg/mL sebesar 32.51%, 11.25%, 16.30, 36.66%, 26.32%, 4.51% - streptokinase sebesar 86,20%. aquades sebesar 25,6%	Aktivasi plasminogen yang menyebabkan produksi plasmin yang mampu memecah fibrin yang terbentuk	20
	Trombolitik	Ekstrak hydroalkoho 1 50%; Konsentrasi: 20.000, 40.000, 60.000, 80.000, 100.000 µg /mL	Metode: Uji <i>Clot lysis</i> kontrol positif: streptokinase 50 µl (15.000 I.U) kontrol negatif: aquades	Persen <i>Clot lysis</i> - sampel 20.000, 40.000, 60.000, 80.000, 100.000 µg /mL sebesar 6,12%, 5,76%, 9,28%, 8,65%, 13,85% - streptokinase sebesar 13,63%. aquades sebesar 2,4%	Aktivasi plasminogen yang menyebabkan produksi plasmin yang mampu memecah fibrin yang terbentuk	21
	Trombolitik	Ekstrak air; Konsentrasi: 100.000 µg /mL	Metode: Uji <i>Clot lysis</i> kontrol positif: streptokinase 100 µl (30.000 I.U) kontrol negatif: aquades	Persen <i>Clot lysis</i> - sampel 100.000 µg /mL sebesar 32,94% - streptokinase sebesar 86,2%. aquades sebesar 4,7%	Aktivasi plasminogen yang menyebabkan produksi plasmin yang mampu memecah fibrin yang terbentuk	22
	Antiplatelet	Ekstrak Etanol; Konsentrasi: 0,5 µM	Metode: Uji Shear stress-induced platelet aggregation (SIPA) kontrol positif: aspirin 100 µg /mL kontrol negatif: DMSO 1%	IC50 - sampel 0,5 µM sebesar 6,33 µM - aspirin sebesar 5,12 µM DMSO 1% sebesar 50,5 µM	Memodulasi inisiasi interaksi antara vWF – platelet GP (Glikoprotein) Ib.	23

Nama Spesies	Klasifikasi Anti Trombotik	Sampel dan Konsentrasi yang Digunakan	Metode	Hasil	Hipotesis dan Mekanisme Aksi	Pustaka
<i>Curcuma longa</i>	Antiplatelet	Ekstrak air; Konsentrasi: 10 µg/mL	Metode: - Uji penghambatan adhesi platelet ke kolagen - Uji agregasi platelet yang diinduksi oleh trombin kontrol positif: aspirin 75 µg /mL kontrol negatif DMSO 1%	Uji penghambatan adhesi platelet ke kolagen - penghambatan sampel 10 µg/mL sebesar 53,83% - penghambatan aspirin sebesar 87,4% - penghambatan DMSO sebesar 7,4% Uji agregasi platelet - penghambatan sampel 10 µg/mL sebesar 50,12%. - penghambatan aspirin sebesar 56,74% penghambatan DMSO sebesar 6,7%	Berikatan dengan reseptor tromboksan A (2), menurunkan pembentukan TxA (2) atau meningkatkan kadar AMP siklik trombosit.	24
	Antikoagulan	Ekstrak air; Konsentrasi: 10 µg/mL	Metode: - Uji perpanjangan waktu prothrombin (PT) - Uji activated partial thromboplastin time (APTT) kontrol positif heparin 3 IU/ml kontrol negatif DMSO 1%	Uji perpanjangan waktu prothrombin (PT) - perpanjangan waktu sampel 10 µg/mL sebesar 14,30 detik - perpanjangan waktu heparin sebesar 17,23 detik - perpanjangan waktu DMSO 1% sebesar 13,76 detik Uji activated partial thromboplastin time (APTT) - perpanjangan waktu sampel 10 µg/mL sebesar 27,32 detik - perpanjangan waktu heparin sebesar >200 detik perpanjangan waktu DMSO 1% sebesar 28,02 detik	Penghambatan faktor pembekuan VIII, IX, XI, atau XII dari jalur intrinsik	24
<i>Curcuma zedoaria</i> <i>Rosca</i>	Trombolitik	Ekstrak etanol; Konsentrasi: 100 µg/mL	Metode: Uji <i>Clot lysis</i> kontrol positif: streptokinase 100 µl (30.000 I.U) kontrol negatif: aquades	Uji <i>Persen Clot lysis</i> - sampel 100.000 µg /mL sebesar 47,08% - streptokinase sebesar 65,96%. aquades sebesar 6,67%	Aktivasi plasminogen yang menyebabkan produksi plasmin yang mampu memecah fibrin yang terbentuk	25

Nama Spesies	Klasifikasi Anti Trombotik	Sampel dan Konsentrasi yang Digunakan	Metode	Hasil	Hipotesis dan Mekanisme Aksi	Pus-tak-a
<i>Curcuma amada</i>	Trombolitik	Ekstrak metanol, Konsentrasi: 100.000 µg /mL	Metode: Uji <i>Clot lysis</i> kontrol positif: streptokinase 100 µl (30.000 I.U) kontrol negatif: aquades	Persen <i>Clot lysis</i> - sampel 100.000 µg /mL sebesar 43,55% - streptokinase sebesar 93,75%. aquades sebesar 3,1%	Aktivasi plasminogen yang menyebabkan produksi plasmin yang mampu memecah fibrin yang terbentuk	26
	Trombolitik	Ekstrak hidro alkohol 70%; Konsentrasi: 100.000 µg /mL	Metode: Uji <i>Clot lysis</i> kontrol positif: streptokinase 100 µl (30.000 I.U) kontrol negatif: aquades	Persen <i>Clot lysis</i> - sampel 100.000 µg /mL sebesar 34,74% - streptokinase sebesar 77,93%. aquades sebesar 7,1%	Aktivasi plasminogen yang menyebabkan produksi plasmin yang mampu memecah fibrin yang terbentuk	27
<i>Curcuma caesia</i>	Trombolitik	Ekstrak etanol; Konsentrasi: 100.000 µg /mL	Metode: Uji <i>Clot lysis</i> kontrol positif: streptokinase 100 µl (30.000 I.U) kontrol negatif: aquades	Persen <i>Clot lysis</i> - sampel 100.000 µg /mL sebesar 49,18% - streptokinase sebesar 49,18%. aquades sebesar 2,96%	Aktivasi plasminogen yang menyebabkan produksi plasmin yang mampu memecah fibrin yang terbentuk	28
	Trombolitik	Ekstrak hidroalkohol 70%; Konsentrasi: 100.000 µg /mL	Metode: Uji <i>Clot lysis</i> kontrol positif: streptokinase 100 µl (30.000 I.U) kontrol negatif: aquades	Persen <i>Clot lysis</i> - sampel 100.000 µg /mL sebesar 38,75% - streptokinase sebesar 77,93%. aquades sebesar 7,1%	Aktivasi plasminogen yang menyebabkan produksi plasmin yang mampu memecah fibrin yang terbentuk	29
<i>Curcuma aeruginosa</i>	Trombolitik	Ekstrak Super Critical Fluid; Konsentrasi: 100.000 µg /mL	Metode: Uji <i>Clot lysis</i> kontrol positif: streptokinase 100 µl (30.000 I.U) kontrol negatif: aquades	Persen <i>Clot lysis</i> - sampel 100.000 µg /mL sebesar 77,11% - streptokinase sebesar 89,56%. aquades sebesar 7,2%	Aktivasi plasminogen yang menyebabkan produksi plasmin yang mampu memecah fibrin yang terbentuk	30
<i>Curcuma latifolia</i>	Trombolitik	Ekstrak metanol; Konsentrasi: 2000, 4000, 6000, 8000, 10000 µg /mL	Metode: Uji <i>Clot lysis</i> kontrol positif: streptokinase 100 µl (30.000 I.U) kontrol negatif: aquades	Persen <i>Clot lysis</i> - sampel 2000, 4000, 6000, 8000, 10000 µg /mL sebesar 19.97%, 15.57%, 14.43%, 11.33%, 10.81% - streptokinase sebesar 55,93%. aquades sebesar 1,2%	Aktivasi plasminogen yang menyebabkan produksi plasmin yang mampu memecah fibrin yang terbentuk	31

Nama Spesies	Klasifikasi Anti Trombotik	Sampel dan Konsentrasi yang Digunakan	Metode	Hasil	Hipotesis dan Mekanisme Aksi	Pustaka
<i>Curcuma aromatica</i> Salish	Antiplatelet	Minyak atsiri; Konsentrasi: 10 µM	Metode: Uji tingkat ekspresi yang diinduksi trombin dari molekul pensinyalan AMPK dan jalur pensinyalan integrin α IIb β 3 kontrol positif: tirofiban 2 µg /mL kontrol negatif: normal salin	Agregasi Platelet - penghambatan sampel 10 µM sebesar 30% - penghambatan tirofiban sebesar 80% penghambatan normal saline sebesar 0,6%	Menurunkan ekspresi yang diinduksi trombin dari AMPK terfosforilasi (P- AMPK) dan P-integrin pada tingkat protein dan mRNA dan menurunkan regulasi vinculin dan talin	32
<i>Curcuma wenyujin</i>	Antiplatelet	Essential oil; Konsentrasi: 20, 40, 100, 500, 1000 µM	Metode: Agregasi platelet yang diinduksi oleh trombin (0,3 U/mL), dan faktor pengaktif platelet (PAF, 0. 375 µg / mL) kontrol positif: aspirin 100 µg /mL kontrol negatif: DMSO 1%	PAF dan agregasi platelet - penghambatan sampel 20, 40, 100, 500, 1000 µM sebesar 18%, 43%, 61%, 68%, 77% - penghambatan aspirin sebesar 89,2% - penghambatan DMSO 1% sebesar 1,2%.	Menurunkan regulasi serta mobilisasi Ca ²⁺ dan peningkatan cAMP	15



Gambar 2. Mekanisme Kandungan Senyawa Pada Genus *Curcuma* Sebagai Antitrombotik

HASIL

Total artikel yang ditemukan dari empat database yang digunakan adalah 3413 artikel. Artikel diperoleh dengan pencarian: 15 artikel dari PubMed + 353 artikel dari ScienceDirect + 25 artikel dari Scopus + 3020 artikel dari Google Scholar. Setelah menghapus artikel duplikat dari empat database sejumlah 1352 artikel, diperoleh 2771 artikel untuk kajian sistematis. Selanjutnya 1746 artikel tidak dipilih karena merupakan buku, makalah konferensi, dan artikel review yang tidak sesuai dengan kriteria kelayakan; setelah itu, 1025 artikel teks lengkap ditinjau dan dibaca secara lengkap, 1010 artikel tidak relevan karena memberikan hasil pengujian antithrombotik namun bukan genus *Curcuma* atau genus *Curcuma* namun bukan aktivitas antithrombotik sehingga terpilih 15 artikel yang dikaji (Gambar. 1). Untuk menghindari resiko bias dilakukan penilaian kualitas menggunakan *JBI Critical Appraisal tools umbrella review* pada 15 artikel yang akan digunakan.

PEMBAHASAN

Obat antitrombotik adalah obat yang dapat mencegah dan mengobati trombosis atau pembentukan trombus. Tiga kelas obat antitrombotik yaitu antikoagulan, trombolitik, dan antiplatelet¹⁸. Antikoagulan adalah obat yang mampu mengurangi pembentukan fibrin sehingga mencegah terbentuknya trombus. Antiplatelet adalah obat yang dapat mencegah trombotis atau platelet menggumpal dan beragregasi dengan mekanisme membatasi migrasi atau agregasi platelet. Trombolitik adalah obat yang dapat melarutkan trombus¹⁹.

Berdasarkan 15 artikel yang ditemukan, genus *Curcuma* memiliki aktivitas antitrombotik yang ditunjukkan oleh aktivitas trombolitik, antiplatelet, dan antikoagulan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.

Tabel 2. Investigasi Genus *Curcuma* Sebagai Efek Antitrombotik Secara *In Vivo*

Nama Spesies	Klasifikasi Anti trombotik	Jenis Sediaan Dan Dosis Yang Digunakan	Metode	Hasil	Hipotesis Mekanisme Aksi	Pustaka
<i>Curcuma longa</i>	Antiplatelet	Minyak atsiri; Dosis: 500, 1000 mg/kg	Metode: trombosis yang diinduksi kolagen-epinefrin terhadap 1. uji <i>bleeding time</i> 2. uji <i>survival rate</i> . Hewan coba: mencit Kontrol positif: aspirin 30 mg/kg Parameter yang diukur: waktu <i>Bleeding time</i> dan <i>Person survival rate</i> .	Uji <i>bleeding time</i> - peningkatan waktu dosis 500 dan 1000 mg/kg sebesar 18% dan 25% - peningkatan waktu aspirin sebesar 100%. Uji <i>Survival rate</i> - persen ketahanan dosis 500, dan 1000 mg/kg. sebesar 43%, dan 57,6% aspirin sebesar 38%.	<i>Bleeding Time:</i> mengurangi kolagen, trombin dalam agregasi platelet dan menghambat agregasi trombosit yang diinduksi asam arakidonat. <i>Survival rate:</i> modulasi mekanisme pensinyalan spesifik selama aktivasi trombosit dengan melemahkan fosforilasi tirosin	53
<i>Curcuma xanthorrhiza</i>	Antiplatelet	Ekstrak etanol; Dosis: 350, 700, and 1400 mg/kg	Metode: trombosis yang diinduksi kolagen-epinefrin terhadap 1. uji <i>bleeding time</i> 2. uji <i>survival rate</i> . Hewan coba: mencit Kontrol positif: aspirin 10 mg/kg Parameter yang diukur: waktu <i>Bleeding time</i> dan <i>Person survival rate</i>	Uji <i>bleeding time</i> - peningkatan waktu dosis 350, 700 dan 1400 mg/kg sebesar 184,6%; 196,11%, dan 198,82% - aspirin sebesar 185,62%. Uji <i>Survival rate</i> - persen ketahanan dosis 350, 700 dan 1400 mg/kg sebesar 80%, 80%, dan 100% - aspirin sebesar 100%.	<i>Bleeding time:</i> mengurangi pembentukan Tx _{A2} pada jalur siklooksigenase dengan cara menekan pelepasan asam arakidonat dari fosfolipid membran trombosit dan menghambat konversi asam arakidonat <i>Survival rate:</i> meningkatkan produksi asam 12-hydroxyeicosatetraenoic (12-HETE) yang dapat mengurangi pembentukan Tx _{A2} melalui prekursornya	54
<i>Curcuma wenyujin</i>	Antiplatelet	Minyak atsiri; 50, 100, 200 mg/kg.	Metode: trombosis ekor yang diinduksi karagenan Hewan coba: mencit Kontrol positif: aspirin 100 mg/kg Kontrol negatif: 10% Tween 80 Parameter yang diukur: panjang trombosis di ekor	<i>Tail thrombosis</i> - persentase panjang trombosis dosis 50, 100, dan 200 mg/kg sebesar 66.1%, 68% dan 60.6%, - aspirin sebesar 70,1%. - tween 80 sebesar 81,5%.	Menurunkan regulasi serta mobilisasi Ca ²⁺ dan peningkatan cAMP	15

Aktivitas Trombolitik Secara *In Vitro*

Terdapat 10 artikel yang telah melaporkan mengenai aktivitas trombolitik dari genus *Curcuma* menggunakan metode *Clot lysis* yaitu *C. longa*, *C. Zedoaria rosc*, *C. amada*, *C. caesia*, *C. aeruginosa*, dan *C.*

latifolia. *Clot lysis* merupakan metode perhitungan persentase berat *clot* (gumpalan darah) berdasarkan pengukuran antara berat *clot* sebelum dan sesudah *treatment*³³. Trombus terbentuk dari fibrin yang dihasilkan oleh trombin dengan

memecah fibrinogen. Proses perubahan fibrinogen menjadi fibrin terdiri dari 3 tahap yaitu tahap enzimatis, polimerisasi dan stabilisasi. Trombin menyebabkan aktivasi faktor XIII menjadi XIIIa yang berperan sebagai transamidinase. Faktor XIIIa menyebabkan ikatan silang (cross-linked) fibrin dengan membentuk ikatan kovalen yang stabil³⁴.

Pada pengujian trombolitik, lisisnya clot disebabkan oleh fitokonstituen pada genus *Curcuma* yaitu kurkumin yang mempengaruhi aktivasi plasminogen sehingga menyebabkan produksi plasmin, yang dapat memecah fibrin sehingga mampu melarutkan thrombus³⁵. Persen *Clot lysis* streptokinase sebesar dilaporkan hanya 13,63%. Hal ini diduga karena perbedaan konsentrasi streptokinase yang digunakan. Konsentrasi streptokinase yang digunakan adalah 15.000 IU, sedangkan konsentrasi streptokinase pada penelitian *Curcuma* yang lain adalah 30.000 IU, sehingga menghasilkan persen *Clot lysis* yang lebih tinggi³⁶.

Aktivitas Antiplatelet Secara *In Vitro*

Aktivitas antiplatelet dari genus *Curcuma* secara *in vitro* ditunjukkan pada empat penelitian yaitu dua penelitian pada *C. longa*, satu penelitian pada *C. aromatica* *Salisb*, dan satu penelitian pada *C. wenyujin*. Keempat penelitian diatas menggunakan metode yang berbeda untuk menguji antiplatelet. Metode yang digunakan adalah Uji *shear stress-induced platelet aggregation* (SIPA), uji penghambatan antiplatelet terhadap adhesi platelet ke kolagen, uji agregasi platelet yang diinduksi trombin, uji tingkat ekspresi yang diinduksi trombin dari molekul pensinyalan AMPK dan jalur pensinyalan integrin α IIb β 3, dan agregasi platelet yang diinduksi oleh trombin dan faktor aktivasi platelet³⁷⁻⁴⁰.

Pada pengujian SIPA, kondisi *shear stress* yang tinggi menyebabkan peningkatan kadar kalsium intraplatelet dan pengikatan faktor Von Willebrand (vWF) ke glikoprotein (GP) Ib yang menyebabkan

terjadinya transduksi sinyal, sehingga mengaktifkan platelet⁴¹. Ketika platelet diaktifkan, degranulasi dan aktivasi GP IIB / IIIa dapat menstabilkan agregat platelet, kemudian mempercepat pembentukan trombus, sehingga *shear stress* yang tinggi penting dalam trombosis secara patologis⁴². Aspirin secara selektif mampu menghambat SIPA, yang dapat memberikan modulasi trombosis tanpa mengganggu hemostasis normal⁴³.

Cyclocurcumin, yaitu kandungan bioaktif dari *C. longa*, mampu mengatasi trombosis tanpa komplikasi perdarahan yang merupakan efek samping dari agen antiplatelet saat ini⁴³. *Cyclocurcumin* dapat mengurangi inisiasi aktivasi platelet di bawah *Shear stress* yang tinggi, menghambat interaksi vWF dan GP Ib, yang menunjukkan bahwa *cyclocurcumin* dapat digunakan untuk mencegah kejadian trombotik dan juga gangguan kardiovaskular²³.

Penelitian terkait aktivitas antiplatelet *C. longa* lainnya menunjukkan potensi dengan metode uji penghambatan antiplatelet terhadap adhesi platelet ke kolagen, dan uji agregasi platelet yang diinduksi trombin³⁹. Adhesi dan agregasi platelet merupakan mekanisme yang penting untuk membentuk sumbatan platelet pada pembuluh darah yang rusak, menghambat aktivasi platelet adalah salah satu strategi terapeutik untuk mengobati trombosis⁴⁴. Aspirin mampu menghambat fungsi platelet, dengan mengikat reseptor TxA(2) sehingga mengurangi pembentukan TxA (2)⁴⁵. Konsentrasi aspirin yang digunakan sebagai kontrol positif pada uji penghambatan antiplatelet terhadap adhesi platelet ke kolagen, dan uji agregasi platelet yang diinduksi trombin yaitu 75 μ g/mL. Mekanisme potensial kurkuminoid dan konstituen lain dalam *C. longa* adalah menghambat fungsi platelet, termasuk kemampuannya untuk mengikat reseptor TxA(2) dan akibatnya mengurangi pembentukan TxA(2)⁴⁶ atau meningkatkan kadar AMP siklik platelet⁴⁷.

Aktivitas antiplatelet dari *C. aromatica Salisb.* dengan uji tingkat ekspresi yang diinduksi trombin dari molekul pensinyalan AMPK dan jalur pensinyalan integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ ³². Penghambatan AMPK ditunjukkan sebagai strategi yang potensial untuk menghambat agregasi platelet yang diinduksi trombin. Tirofiban diketahui mampu menghambat persinyalan AMPK sehingga dapat menghambat agregasi platelet yang diinduksi trombin³⁷.

Curdione, senyawa seskuiterpen yang diisolasi dari *C. aromatica Salisb.*, memiliki efek antikoagulan dan antiplatelet yang signifikan¹⁵. Penghambatan agregasi platelet yang diinduksi trombin oleh *curdione* disertai dengan penurunan aktivitas AMPK yang dibuktikan dengan penurunan tingkat fosforilasi AMPK. Oleh karena itu, hal ini mengindikasikan bahwa efek antiplatelet dari *curdione* berkaitan dengan penghambatan fosforilasi AMPK⁴⁸.

Aktivitas antiplatelet dilaporkan dari *C. wenyujin* dengan uji agregasi platelet yang diinduksi oleh trombin dan uji faktor aktivasi platelet. Mediator penting dalam mengatur aktivasi platelet adalah tingkat siklik adenosin monofosfat (cAMP). Peningkatan kadar cAMP intraseluler menghambat aktivasi platelet, adhesi, dan pelepasan platelet⁴⁹. cAMP menstimulasi protein kinase yang memediasi fosforilasi sistem pemompaan kalsium dan menurunkan Ca^{2+} melalui penyerapan Ca^{2+} ke dalam sistem tubulus, dan menghambat sebagian besar respons platelet. Peningkatan cAMP intraseluler telah terbukti menghasilkan banyak efek penghambatan pada respons platelet fisiologis normal, yang meliputi agregasi platelet dan pengeluaran kalsium⁵⁰. Hasil penelitian menunjukkan bahwa minyak atsiri *C. wenyujin* menghambat PAF dan agregasi platelet yang diinduksi trombin. Aspirin mampu menghambat faktor aktivasi platelet dan agregasi platelet yang diinduksi trombin⁵¹.

Aktivitas Antikoagulan Secara *In Vitro*

Aktivitas antikoagulan ditunjukkan dalam satu penelitian pada *C. longa* dengan pengujian *prothrombin time* (PT) dan uji *activated partial thromboplastin time* (APTT). PT dan APTT menunjukkan kelainan faktor koagulasi spesifik pada jalur koagulasi yang berbeda. Sebagai contoh, PT yang tidak normal tetapi APTT yang normal menunjukkan adanya kelainan pada aktivitas faktor koagulasi VII pada jalur ekstrinsik. Sebaliknya, jika PT dan APTT terpengaruh, efek ini berada pada jalur umum kaskade koagulasi (faktor V, X, protrombin, dan fibrinogen)²⁴. Heparin mampu menghambat faktor aktivasi platelet baik PT maupun APTT. Kurkumin diketahui mampu menghambat faktor aktivasi platelet yaitu pada factor Xa⁵²

Aktivitas Antiplatelet Secara *In Vivo*

Tiga penelitian untuk menentukan potensi antiplatelet dilakukan dengan metode trombosis yang diinduksi kolagen-epinefrin dan *bleeding time* pada tikus pada *C. longa* dan *C. xanthorrhiza* serta model trombosis ekor yang diinduksi karagenan secara *in vivo* pada *C. wenyujin*. Aktivitas antiplatelet dari *C. longa* telah dibuktikan dengan pengujian trombosis yang diinduksi kolagen-epinefrin dan *bleeding time* pada tikus⁵⁵. Aktivasi siklooksigenase (COX) dan stimulasi platelet dengan ADP, kolagen, dan trombin memfosforilasi beberapa protein pada residu tirosin, yang mengatur berbagai respon fungsional dari platelet⁵⁶. Penghambatan fosforilasi tirosin menunjukkan modulasi mekanisme pensinyalan spesifik selama aktivasi platelet. Aspirin dapat menghambat agregasi trombosit yang dimediasi oleh ADP. Minyak atsiri pada *C. longa* mengandung ar-turmerone, α , β -turmerone, dan curlone sebagai tiga komponen penting yang berjumlah hampir 45 hingga 55% dari total minyak, dan diduga bertanggung jawab atas berbagai efek terapeutiknya⁵⁷. Minyak dari *C. longa* secara kolektif mengurangi trombin, kolagen, dan agregasi yang diinduksi ADP, menunjukkan bahwa

efek antiplatelet secara keseluruhan dari minyak *C. longa* pada tingkat membran/reseptor.

C. xanthorrhiza dilaporkan memiliki aktivitas antiplatelet yang ditunjukkan dengan pengujian trombosis yang diinduksi kolagen-epinefrin dan *bleeding time* pada tikus. Jika pembentukan trombus dihambat, aliran darah akan lancar, dan *bleeding time* akan meningkat. Aspirin mampu meningkatkan produksi 12-hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE) yang dapat mengurangi pembentukan TxA₂ melalui prekursornya sehingga trombus dihambat kemudian aliran darah akan lancar.

Curcumene pada *C. xanthorrhiza* secara signifikan dapat meningkatkan *bleeding time* dan tingkat kelangsungan hidup karena penghambatan aktivasi dan agregasi platelet. Senyawa ini menghambat agregasi platelet yang diinduksi oleh kolagen, asam arakidonat, trombin, dan ADP⁵⁸. *Curcumene* juga dapat mengurangi pembentukan TxA₂ pada jalur siklooksigenase dengan menekan pelepasan asam arakidonat dari fosfolipid membran platelet dan menghambat konversi asam arakidonat. TxA₂ adalah agonis aktivasi platelet dan pembentukan trombus. TxA₂ menyebabkan agregasi platelet yang tidak dapat diubah, vasokonstriksi, dan proliferasi sel otot polos⁵⁹. Senyawa *curcumene* dapat berperan dalam jalur lipooksigenase (LOX). Pada jalur lipooksigenase, *curcumene* meningkatkan produksi 12-hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE), yang dapat mengurangi pembentukan TxA₂ melalui prekursornya⁶⁰

Aktivitas anti platelet *C. wenyujin* juga telah dibuktikan dengan model trombosis ekor yang diinduksi karagenan. Platelet sangat penting dalam sistem pembentukan trombus dengan menempel pada area yang rusak (yang disebabkan oleh spesies oksigen reaktif) pada permukaan endotel. Platelet terlibat dalam proses kompleks pembentukan dan pertumbuhan plak yang dibentuk oleh platelet yang teraktivasi⁶¹. Plasmin, agen fibrinolitik

alami, melisiskan trombus dengan memecah fibrinogen dan fibrin. Streptokinase (aktivator plasminogen bakteri) membentuk kompleks stoikiometri 1:1 dengan plasminogen yang dapat mengubah plasminogen menjadi plasmin⁶². Aspirin memiliki aktivitas penghambatan agregasi platelet dan menghambat penggumpalan darah. *Curdione* pada *C. wenyujin* secara spesifik dapat menekan agregasi platelet yang diinduksi oleh PAF.

Kurkumin, senyawa dengan kandungan tertinggi dari kurkuminoid, secara umum diyakini sebagai konstituen penting yang berkontribusi pada beragam aktivitas farmakologis genus *Curcuma*^{63, 64}. Berbagai aktivitas biologis kurkumin telah ditemukan, termasuk antitrombotik, antioksidan, antiinflamasi, dan potensi manfaatnya untuk berbagai penyakit⁶⁵. Berbagai penelitian terbaru telah dilakukan yang berkaitan dengan uji aktivitas antitrombotik dari kurkuminoid dan turunannya, termasuk demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, dan cyclocurcumin telah banyak dilakukan.

Berdasarkan artikel yang dipilih, telah ditemukan bahwa genus *Curcuma* memiliki aktivitas antitrombotik yang ditunjukkan oleh aktivitas antikoagulan, antiplatelet, dan trombolitik baik secara in vitro maupun in spesies *Curcuma* yang memiliki potensi sebagai antitrombotik telah ditemukan, yaitu *C. longa*, *C. zedoaria* Rosc., *C. amada*, *C. caesia*, *C. aeruginosa*, *C. latifolia*, *C. aromatica* Salisb, *C. wenyujin*, dan *C. xanthorrhiza*. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut terhadap genus *Curcuma* dengan aktivitas antitrombotik perlu dilakukan, dan harapannya artikel review ini dapat memberikan wawasan baru tentang pengembangan obat baru dengan keamanan dan kemanjuran yang lebih baik.

KESIMPULAN

Hasil kajian menunjukkan bahwa genus *Curcuma* memiliki aktivitas sebagai antikoagulan, antiplatelet, dan trombolitik

secara *in vitro* maupun *in vivo*. Berdasarkan data dari 9 spesies *Curcuma* yang diteliti pada kajian ini menunjukkan bahwa spesies *C. longa* memiliki seluruh aktivitas antitrombotik (antikoagulan, antiplatelet dan trombolitik). Sedangkan pada 5 spesies lainnya (*C. zedoaria* Rosc, *C. amada*, *C. caesia*, *C. aeruginosa* dan *C. latifolia*) hanya memiliki aktivitas trombolitik, dan 3 spesies lain (*C. aromatica* Salisb, *C. wenyujin* dan *C. xanthorrhiza*) hanya memiliki aktivitas antiplatelet, sehingga secara keseluruhan pada genus *Curcuma* memiliki aktivitas antitrombotik sebagai trombolitik.

Genus *Curcuma* dapat menjadi alternatif untuk pengembangan agen antitrombotik baru dan lebih banyak uji klinis harus dilakukan pada manusia untuk menentukan dosis yang optimal untuk kondisi trombotik yang berbeda. Pengetahuan tentang mekanisme pencegahan dan pengobatan terhadap trombus dan juga fungsi biologis dari genus *Curcuma* ini akan memberikan wawasan baru untuk meningkatkan kesehatan bagi manusia.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini didukung oleh hibah Penelitian Tesis Magister (PTM) dari Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi Republik Indonesia (Hibah no. 0267E5/AK.04/PT/2022).

DAFTAR PUSTAKA

- Gustiara R, Jaya H, Santoso I. Sistem Pakar Mendiagnosa Penyakit Trombosis Vena Dalam Menggunakan Metode Case Based Reasoning. *Jurnal Sistem Informasi Triguna Dharma (JURSI TGD)*. 2022;1(4):498.
- Gao L, Wang F, Chen Y, Li F, Han B, Liu D. The antithrombotic activity of natural and synthetic coumarins. *Fitoterapia*. 2021;154(August):104947.
- Ramdasari Aksan S, Na S, Banne Tondok S, Kemal Firdaus E, Studi Magister Keperawatan P, Kedokteran F, et al. Asupan Tinggi Garam Sebagai Perilaku Berisiko Terhadap Penyakit Kardiovaskular: Literature Review High Salt Intake as Risk Behavior Toward Cardiovascular Disease: A Literature Review. Vol. 4, *Jurnal Keperawatan Klinis dan Komunitas*. 2020.
- Chen C, Yang FQ, Zhang Q, Wang FQ, Hu YJ, Xia ZN. Natural products for antithrombosis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015.
- Fintel DJ. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: Overview of current and emerging treatment options. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8(1):77–89.
- Feher G. Clinical importance of aspirin and clopidogrel resistance. *World J Cardiol*. 2010;2(7):171.
- Baigent C, Sudlow C, Collins R, Peto R. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J*. 2002;324(7329):71–86.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006;367(9510):606–17.
- Elhawary EA, Moussa AY, Singab ANB. Genus *Curcuma*: chemical and ethnopharmacological role in aging process. Vol. 24, *BMC Complementary Medicine and Therapies*. BioMed Central Ltd; 2024.
- Sun W, Wang S, Zhao W, Wu C, Guo S, Gao H, et al. Chemical constituents and biological research on plants in the genus *Curcuma*. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(7):1451–523.
- Kim DC, Ku SK, Bae JS. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Rep*. 2012;45(4):221–6.
- Lee HS. Antiplatelet property of *Curcuma longa* L. rhizome-derived ar-turmerone. *Bioresour Technol*. 2006;97(12):1372–6.

13. Jantan I, Saputri FC, Qaisar MN, Buang F. Correlation between chemical composition of curcuma domestica and curcuma xanthorrhiza and their antioxidant effect on human low-density lipoprotein oxidation. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2012;2012(Ldl).
14. Subramani B, Sathiyarajeswaran P. Current update on herbal sources of antithrombotic activity—a comprehensive review. Egypt J Intern Med. 2022;34(1).
15. Xia Q, Wang X, Xu DJ, Chen XH, Chen FH. Inhibition of platelet aggregation by curdione from Curcuma wenyujin essential Oil. Thromb Res. 2012;130(3):409–14.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. International Journal of Surgery. 2021;88(March).
17. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: Methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. Int J Evid Based Healthc. 2015 Sep 1;13(3):132–40.
18. Chan NC, Weitz JI. Antithrombotic agents new directions in antithrombotic therapy. Circ Res. 2019;124(3):426–36.
19. Jin NZ, Gopinath SCB. Potential blood clotting factors and anticoagulants. Biomedicine and Pharmacotherapy. 2016;84:356–65.
20. Ashish DK, Goel R, Bansal P, , Shikha Sharma UG Scholar, KIET School of Pharmacy G. Standardization and Thrombolytic activity of Curcuma longa & Withania somnifera. 2018;32–48.
21. Dinesh Y, Abilasha R, Ramani P, Rajeshkumar S. Assessment of Cytotoxic, Antioxidant, Thrombolytic, Anti Inflammatory and Antimicrobial Activity of Curcuma longa Linn, Cissus quadrangularis and Boerhaavia diffusa Herbal Mixture - An In vitro Study. J Pharm Res Int. 2021;33:1766–77.
22. Jain S, Dangi CBS, Kaur M, Singh H, Peter J. Plant as anticogulant/antithrombotic agent. 2014;(March).
23. Ngo T, Kim K, Bian Y, An GJ, Bae ON, Lim KM, et al. Cyclocurcumin from Curcuma longa selectively inhibits shear stress-induced platelet aggregation. J Funct Foods. 2019;61(July):103462.
24. Sukati S, Khobjai W. In vitro antiplatelet and anticoagulant activity of indigenous vegetables from Southern Thailand. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2021;13(special issue 1):38–42.
25. Miah MAS, Yeasmin T, Islam F, Yeasmin S. Antimicrobial , membrane stabilizing and thrombolytic activities of ethanolic extract of Curcuma zedoaria Rosc . Rhizome. J Pharmacogn Phytochem. 2017;6(5)(October 2018):38–41.
26. Hossain MS, Rahaman MM, Rahman MA, Uddin J, Ahmed F. Phytochemical and Biological Investigation of Curcuma amada Leaves. Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020;19(1):9–13.
27. Vijaya Bharathi SS, Anuradha V, Ahmad A, Tajo SM. Thrombolytic activity of curcuma amada and curcuma caesia. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 2017;10(2):317–8.
28. Fathima SN, Ahmad SV, Kumar BR. Evaluation of In Vitro Thrombolytic Activity of Ethanolic Extract of CURCUMA CAESIA Rhizomes. Int J Pharma Res Rev. 2015;4(11):50–4.
29. Vijaya Bharathi SS, Anuradha V, Ahmad A, Tajo SM. Thrombolytic activity of curcuma amada and curcuma caesia. Asian Journal of

- Pharmaceutical and Clinical Research. 2017 Feb 1;10(2):317–8.
30. J D V, scholar R, Professor A. Thrombolytic activity and antimicrobial properties of SCF extract of *Curcuma aeruginosa*. 2019;6(2).
 31. Maduabuchi R, Kanayo P, Wilson O. Preprint not reviewed Preprint n. 2013;4(1):8–17.
 32. Fang H, Gao B, Zhao Y, Fang X, Bian M, Xia Q. Curdione inhibits thrombin-induced platelet aggregation via regulating the AMP-activated protein kinase-vinculin/talin-integrin α IIb β 3 sign pathway. *Phytomedicine*. 2019;61(January).
 33. Prasad S, Kashyap RS, Deopujari JY, Purohit HJ, Taori GM, Daginawala HF. Development of an in vitro model to study clot lysis activity of thrombolytic drugs. *Thromb J*. 2006;4:9–12.
 34. Canoa P, Simón-Vázquez R, Popplewell J, González-Fernández Á. A quantitative binding study of fibrinogen and human serum albumin to metal oxide nanoparticles by surface plasmon resonance. *Biosens Bioelectron*. 2015;74:376–83.
 35. Keihanian F, Saeidinia A, Bagheri RK, Johnston TP, Sahebkar A. Curcumin, hemostasis, thrombosis, and coagulation. Vol. 233, *Journal of Cellular Physiology*. Wiley-Liss Inc.; 2018. p. 4497–511.
 36. Dinesh Y, Abilasha R, Ramani P, Rajeshkumar S. Assessment of Cytotoxic, Antioxidant, Thrombolytic, Anti Inflammatory and Antimicrobial Activity of *Curcuma longa* Linn, *Cissus quadrangularis* and *Boerhaavia diffusa* Herbal Mixture - An In vitro Study. *J Pharm Res Int*. 2021 Dec 23;1766–77.
 37. Fang H, Gao B, Zhao Y, Fang X, Bian M, Xia Q. Curdione inhibits thrombin-induced platelet aggregation via regulating the AMP-activated protein kinase-vinculin/talin-integrin α IIb β 3 sign pathway. *Phytomedicine*. 2019 Aug 1;61.
 38. Zhou Y, Zhang D, Tan P, Xian B, Jiang H, Wu Q, et al. Mechanism of platelet activation and potential therapeutic effects of natural drugs. *Phytomedicine*. 2023 Jan 1;108.
 39. Ngo T, Kim K, Bian Y, An GJ, Bae ON, Lim KM, et al. Cyclocurcumin from *Curcuma longa* selectively inhibits shear stress-induced platelet aggregation. *J Funct Foods*. 2019 Oct 1;61.
 40. Sukati S, Khobjai W. In vitro antiplatelet and anticoagulant activity of indigenous vegetables from Southern Thailand. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2021;13(special issue 1):38–42.
 41. Kroll KL, Amaya E. Transgenic *Xenopus* embryos from sperm nuclear transplantations reveal FGF signaling requirements during gastrulation. *Development*. 1996;122(10):3173–83.
 42. Xu XR, Carrim N, Neves MAD, McKeown T, Stratton TW, Coelho RMP, et al. Platelets and platelet adhesion molecules: Novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1).
 43. McFadyen JD, Schaff M, Peter K. Current and future antiplatelet therapies: Emphasis on preserving haemostasis. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(3):181–91.
 44. Ruggeri ZM. Mechanisms initiating platelet thrombus formation. *Thromb Haemost*. 1997;78(1):611–6.
 45. Fontana P, Zufferey A, Daali Y, Reny JL. Antiplatelet therapy: Targeting the TxA2 pathway. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014 Feb;7(1):29–38.
 46. Guerrero JA, Lozano ML, Castillo J, Benavente-García O, Vicente V, Rivera J. Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A2 receptor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(2):369–76.
 47. Iman RA, Priya BL, Chithra R, Shalini K, Sharon V, Chamundeeswari D, et al.

- In vitro Antiplatelet Activity-Guided Fractionation of Aerial Parts of *Melothria maderaspatana* (Family Solanaceae). *Journal of Medicinal Plants Research*. 2006;(October):5–7.
48. Liu YL, Zhou W, Tang H Bin, Liu ZR, Liu K, Yuan LY, et al. Diffusion Coefficient of Ho^{3+} at Liquid zinc Electrode and Co-reduction Behaviors of Ho^{3+} and Zn^{2+} on W Electrode in the LiCl-KCl Eutectic. *Electrochim Acta*. 2016;211:313–21.
 49. Liu Y, Oh SJ, Chang KH, Kim YG, Lee MY. Antiplatelet effect of AMP-activated protein kinase activator and its potentiation by the phosphodiesterase inhibitor dipyridamole. *Biochem Pharmacol*. 2013;86(7):914–25.
 50. Li Z, Delaney MK, O'Brien KA, Du X. Signaling during platelet adhesion and activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2341–9.
 51. Santos-Gallego CG, Badimon J. Overview of Aspirin and Platelet Biology. *American Journal of Cardiology*. 2021 Apr 1;144:S2–9.
 52. Kim DC, Ku SK, Bae JS. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Rep*. 2012 Apr;45(4):221–6.
 53. Prakash P, Misra A, Surin WR, Jain M, Bhatta RS, Pal R, et al. Anti-platelet effects of *Curcuma* oil in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion and thrombosis. *Thromb Res*. 2011;127(2):111–8.
 54. Saputri FC, Avatara C. Antithrombotic effect of *Kaempferia galanga* L. and *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. On collagen-epinephrine induced thromboembolism in mice. *Pharmacognosy Journal*. 2018;10(6):1149–53.
 55. Prakash P, Misra A, Surin WR, Jain M, Bhatta RS, Pal R, et al. Anti-platelet effects of *Curcuma* oil in experimental models of myocardial ischemia-reperfusion and thrombosis. *Thromb Res*. 2011 Feb;127(2):111–8.
 56. Dohare P, Garg P, Sharma U, Jagannathan NR, Ray M. Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil: In rat embolic stroke model. *BMC Complement Altern Med*. 2008;8:1–20.
 57. Mehrotra N, Sabarinath S, Suryawanshi S, Raj K, Gupta RC. LC-UV assay for simultaneous estimation of aromatic turmerone, α/β -turmerone and curcumin: Major bisabolane sesquiterpenes of turmeric oil in rabbit plasma for application to pharmacokinetic studies. *Chromatographia*. 2009;69(9–10):1077–82.
 58. Jayakumar T, Yang CH, Geraldine P, Yen TL, Sheu JR. The pharmacodynamics of antiplatelet compounds in thrombosis treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(6):615–32.
 59. Huang SW, Kuo HL, Hsu MT, Tseng YJ, Lin SW, Kuo SC, et al. A novel thromboxane receptor antagonist, nstpbp5185, inhibits platelet aggregation and thrombus formation in animal models. *Thromb Haemost*. 2016;116(2):285–99.
 60. Srivastava KC, Bordia A, Verma SK. Curcumin, a major component of food spice turmeric (*Curcuma longa*) inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1995;52(4):223–7.
 61. Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;106(5):827–38.
 62. Banerjee A, Chisti Y, Banerjee UC. Streptokinase - A clinically useful thrombolytic agent. *Biotechnol Adv*. 2004;22(4):287–307.
 63. Ammon HPT, Wahl MA. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med*. 1991;57:1–7.

64. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as “Curecumin”: From kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(4):787–809.
65. Ghosh S, Banerjee S, Sil PC. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food and Chemical Toxicology.* 2015;83:111–24.