

Pengaruh Kurkumin terhadap Peningkatan Memori pada Alzheimer: Kajian Pustaka

Hilda Al Fadhilah*, Alya Tursina, Sara Puspita

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*hildaalfd@gmail.com, alyanuryadin@gmail.com, sarawardhana3103@gmail.com

Abstract. Alzheimer's is the most common cause of dementia and accounts for about 60-80% of all dementia cases. Most patients are 65 years of age or older and the percentage of people with Alzheimer's increases dramatically with age. In addition to having a direct impact on health, Alzheimer's also has a very significant social impact, causing a substantial reduction in the quality of life for patients, family members, and health workers. Despite the magnitude of the impact caused by Alzheimer's, until now pharmacological therapy to prevent or cure memory decline in Alzheimer's is still limited. Some drugs such as donepezil and galantamine can prevent memory loss, but many patients do not respond to these medications, the beneficial effects are temporary, the drugs are expensive, and are accompanied by a number of side effects. Therefore, there is an urgency to develop a safer, more efficacious, effective, and economical Alzheimer's therapy, one of which is by utilizing natural ingredients, namely curcumin which is a pleiotropic molecule. The purpose of this study was to determine the effectiveness of curcumin to improve memory in Alzheimer's. This study uses a literature review method regarding the Effect of Curcumin on Memory Improvement in Alzheimer's. The type of data used is secondary data. The method of data collection is literature study. From this literature review study, it was concluded that curcumin is effective for improving memory in Alzheimer's.

Keywords: *Alzheimer, Curcumin, Dementia Alzheimer, Memory.*

Abstrak. Alzheimer merupakan penyebab demensia yang paling sering dan menyumbang sekitar 60-80% kasus demensia secara keseluruhan. Sebagian besar penderita berusia 65 tahun atau lebih dan persentase penderita Alzheimer meningkat secara drastis seiring bertambahnya usia. Selain memiliki dampak terhadap kesehatan secara langsung, Alzheimer juga menimbulkan dampak sosial yang sangat signifikan, menyebabkan penurunan kualitas hidup yang cukup besar bagi pasien, anggota keluarga, dan petugas kesehatan. Terlepas dari besarnya dampak yang ditimbulkan akibat Alzheimer, sampai saat ini terapi farmakologis untuk mencegah atau menyembuhkan penurunan memori pada Alzheimer masih terbatas. Beberapa obat seperti donepezil dan galantamin dapat mencegah penurunan memori, tetapi banyak pasien tidak respon terhadap pengobatan tersebut, efek menguntungkannya bersifat sementara, harga obat mahal, dan disertai dengan sejumlah efek samping. Oleh karena itu, timbul suatu urgensi untuk mengembangkan terapi Alzheimer yang lebih aman, berkhasiat, efektif, dan ekonomis salah satunya adalah dengan memanfaatkan bahan alam, yaitu kurkumin yang merupakan molekul pleiotropik. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efektivitas kurkumin untuk meningkatkan memori pada Alzheimer. Penelitian ini menggunakan metode *literature review* mengenai Pengaruh Kurkumin terhadap Peningkatan Memori pada Alzheimer. Jenis data yang digunakan adalah data sekunder. Metode pengumpulan data adalah studi pustaka. Dari studi *literature review* ini, didapatkan kesimpulan bahwa kurkumin efektif untuk meningkatkan memori pada Alzheimer.

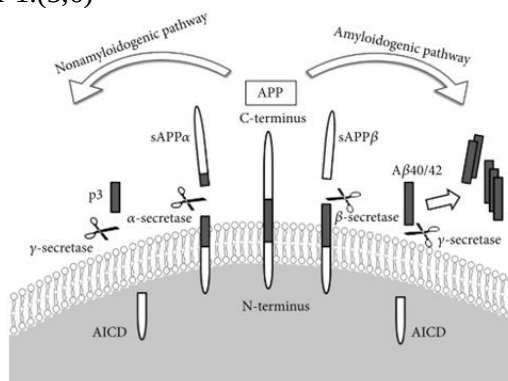
Kata Kunci: *Alzheimer, Demensia Alzheimer, Kurkumin, Memori.*

A. Pendahuluan

Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif dan merupakan penyebab utama demensia pada usia tua, yang pertama kali dijelaskan oleh Alois Alzheimer pada 1907.(1) Menurut *Alzheimer's Association* pada tahun 2019, Alzheimer adalah penurunan fungsi kognitif dan fungsional terkait dengan usia yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian.(2) Berdasarkan *Alzheimer's Disease Facts and Figures*, pada tahun 2019 terdapat sekitar 5,8 juta penduduk Amerika yang menderita Alzheimer.(3) Angka ini diperkirakan akan bertambah menjadi 13,8 juta pada tahun 2050. Persentase penderita Alzheimer meningkat secara drastis seiring bertambahnya usia dan sebagian besar penderita berusia 65 tahun atau lebih.(1) Beberapa data epidemiologi, klinis dan eksperimental menunjukkan beberapa hipotesis yang mendukung terjadinya Alzheimer.(4).

1. Hipotesis Amiloid

Amiloid- β ($A\beta$) merupakan suatu peptida yang beragregasi dan terdeposit diluar neuron jaringan otak membentuk *amyloid plaques* (disebut juga *senile* atau *neuritic plaques*).(5) Keberadaan *amyloid plaques* ini merupakan ciri patologi utama Alzheimer, dimana APP akan mengalami pembelahan oleh β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1) diikuti pembelahan oleh γ -secretase enzyme, menghasilkan fragmen $A\beta$ yang tidak larut dan bersifat neurotoksik, seperti yang dapat dilihat pada gambar 1.(5,6)



Gambar 1. Proses Proteolitik Amyloid Precursor Protein (APP)

Terdapat 2 jenis polimer $A\beta$ yang memiliki peran langsung dalam pembentukan plak yang neurotoksik: $A\beta_{40}$ dan $A\beta_{42}$.(6) $A\beta_{40}$ berjumlah banyak dan kurang neurotoksik dibandingkan $A\beta_{42}$ yang jumlahnya sedikit, sangat tidak larut, sangat neurotoksik, dan mudah beragregasi.(6) Agregasi $A\beta_{40}$ dan $A\beta_{42}$ menyebabkan tersumbatnya kanal ion, perubahan homeostasis kalsium, peningkatan stres oksidatif mitokondria, dan penurunan metabolisme energi dan regulasi glukosa yang berkontribusi pada penurunan fungsi saraf dan berakhir dengan kematian neuron.(6)

2. Hipotesis Protein Tau

Alzheimer ditandai dengan adanya *neurofibrillary tangles* (NFTs) yang merupakan hasil dari hiperfosforilasi protein tau terkait mikrotubulus.(6) Protein tau memiliki domain pengikat mikrotubulus dan akan bergabung dengan tubulin untuk membentuk mikrotubulus yang sempurna.(6) Protein tau memiliki kemampuan menstabilkan mikrotubulus dan membentuk jembatan penghubung antar mikrotubulus yang berdekatan untuk membentuk jaringan mikrotubulus stabil.(6) Ketika protein tau berinteraksi dengan kinase yang dilepaskan karena banyaknya $A\beta$, maka protein tau akan mengalami hiperfosforilasi.(6) Hiperfosforilasi ini menyebabkan tubulus tidak stabil karena disosiasi subunit tubulus yang kemudian diubah menjadi potongan besar filamen protein tau dan bergabung satu sama lain membentuk NFTs, yaitu suatu gumpalan lurus, *fibriler* dan sangat tidak larut yang berada di sitoplasma dan prosesus neuron.(6) Terbentuknya NFTs ini akan menyebabkan hilangnya komunikasi antar

neuron dan memicu apoptosis.(6) Fosforilasi protein tau diatur oleh beberapa kinase, termasuk *glycogen synthase kinase 3* (GSK3 β) dan *cyclin-dependent kinase 5* (CDK5) yang teraktivasi secara intraseluler.(6) Meskipun GSK3 β dan CDK5 merupakan kinase utama yang bertanggung jawab untuk hiperfosforilasi protein tau, kinase lain seperti Protein Kinase C, Protein Kinase A, *extracellular-signal-related kinase 2* (ERK2), *serine/threonine kinase*, *caspase 3*, dan *caspase 9* juga berperan, dan diaktivasi oleh A β .(6)

3. Hipotesis Kolinergik

Asetilkolin adalah *neurotransmitter* yang bertanggung jawab untuk konduksi impuls listrik dari satu neuron ke neuron lainnya.(4) Diproduksi dalam sel dari kolin dan asetil koenzim A β lalu diangkut melalui mikrotubulus ke *synaptic button* untuk dilepaskan ke ruang sinaptik dan berikatan di 2 jenis reseptor: reseptor nikotinik (ionotropik) yang cepat, dan reseptor muskarinik (metabotropik) yang lebih lambat.(7) Pada Alzheimer, neurotransmitter ini menurun karena hidrolisisnya yang cepat oleh *acetylcholinesterase* (AChE).(4)

4. Hipotesis Kaskade Mitokondrial

Hipotesis ini berkaitan dengan mutasi *mitochondrial DNA* (mtDNA), dan keberadaan A β di mitokondria yang memicu disfungsi mitokondrial dan *apoptosis neuronal*.(4) Mutasi mtDNA termasuk *CD-2 associated protein*, yang memicu fisi mitokondria dan kerusakan transpor sepanjang akson akibat perubahan struktural aktin.(4) A β mitokondrial memicu inhibisi transpor elektron rantai kompleks I dan IV dan penurunan produksi ATP.(4) Interaksi A β dengan pembukaan pori transisi permeabilitas mitokondria memicu ketidakseimbangan elektrolit melintasi intramembran mitokondria.(4) Gangguan antara mitokondria dan sitosol ini memungkinkan pelepasan kalsium ke sitosol.(4) Kalsium ini dapat menyebabkan stres neuron melalui aktivasi protease dan fosfolipase, khususnya *calpain* dan *phospholipase A2*.(7) *Calpain* memicu proteolisis, menyebabkan degradasi protein sitoskeletal dan fosfolipase A2 menghidrolisis fragmentasi mitokondria.(4) Proses ini memungkinkan pelepasan sitokrom C yang mengaktifkan jalur *caspases* dan memulai proses apoptosis.(4) Keberadaan A β dalam mitokondria dapat di inhibisi oleh α -ketoglutarate dehidrogenase dan alkohol dehidrogenase.(4) Tapi, inhibisi ini dapat memicu produksi stres oksidatif pada mitokondria, dan stres oksidatif mitokondrial ini juga dapat memicu hiperfosforilasi protein tau melalui penurunan aktivitas *superoxide dismutase* yang terkait dengan aktivasi A β dan *glycogen synthase kinase 3* (GSK3 β). (4)

5. Hipotesis Metabolik

Hipotesis metabolik menyatakan bahwa Alzheimer dapat disebabkan oleh perubahan proses metabolik seperti obesitas, diabetes mellitus, hiperkolesterolemia dan lainnya.(4) Studi terbaru menyatakan bahwa terdapat hubungan kuat antara Alzheimer dengan DM tipe 2.(4) Salah satu mekanisme patogenik yang diusulkan adalah bahwa diabetes menyebabkan disfungsi sinyal insulin yang menyebabkan penurunan aktivitas *mechanistic target of rapamycin* (mTOR), menghasilkan kegagalan proses autofagi yang menyebabkan akumulasi A β .(4) Akumulasi A β ini menyebabkan deregulasi siklus sel neuron, merangsang jalur pertumbuhan abnormal dan gangguan neurogenesis.(4) Di sisi lain, mTOR juga dapat mengaktifkan S6 kinase (S6K) untuk memfosforilasi dan menurunkan *insulin receptor substrate 1* (IRS-1) yang pada akhirnya menyebabkan desensitisasi insulin.(4)

6. Hipotesis Vaskular

Hipotesis ini menyatakan bahwa proses neurodegenerasi diawali oleh hipoperfusi serebral kronis dikarenakan penuaan, stres oksidatif dan gangguan vaskular seperti hipertensi, aterosklerosis, dan hiperkolesterolemia.(4) Hipoperfusi dan hipoksia merupakan salah satu aspek masalahnya, tapi kerusakan sawar darah otak juga dapat menyebabkan akumulasi protein serum neurotoksik di otak, inflamasi, disfungsi vaskular dan sinaptik yang mengarah pada defek metabolisme dan pembersihan A β

dan protein tau, menyebabkan kerusakan vaskular.(4) Disfungsi sawar darah otak memediasi efek neurotoksik tidak langsung pada hipoperfusi kronis dengan mempromosikan stres oksidatif, inflamasi dan gangguan transpor dan permeabilitas glukosa melewati sawar otak.(4) Kerusakan *energy-dependent ion pumps*, seperti *ATP-dependent sodium pump* mengarah ke perubahan pH intraseluler karena perubahan transpor elektrolit lewat sawar otak, menyebabkan disintegrasi neurovaskular.(4) Pada Alzheimer, terjadi *neuronal loss* yang diikuti dengan penebalan dinding pembuluh serebral, rekrutmen makrofag, dan pembentukan deposit A β di sekitar vaskulatur serebral.(4) Mekanisme *neuronal loss* belum dimengerti sepenuhnya, tapi gangguan oksigen *trans-vessel*, fungsi sawar otak, dan transpor glukosa, bersama dengan gangguan penurunan pembuangan metabolit toksik dapat menjadi predisposisi kematian saraf otak.(4).

B. Metodologi Penelitian

Peneliti menggunakan metode *literature review*. Jenis data yang digunakan adalah data sekunder. Metode pengumpulan data adalah studi pustaka.

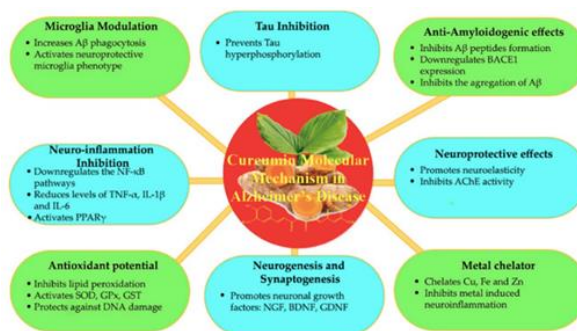
C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Kurkumin

Kurkumin, atau *diferuloylmethane* adalah polifenol turunan kunyit (*Curcuma longa* L. rhizomes) yang banyak diaplikasikan dalam pengobatan tradisional selama lebih dari 2.000 tahun.(8) Kunyit mengandung 2-9% kurkuminoid.(8) Kurkuminoid termasuk senyawa seperti kurkumin (77%), demetoksikurkumin (17%), dan bisdemetoksikurkumin (3%).(8).

Mekanisme Aksi Kurkumin pada Alzheimer

Hubungan antara konsumsi kurkumin di India dan prevalensi Alzheimer yang lebih rendah adalah dasar untuk meneliti mekanisme kurkumin pada Alzheimer.(8) Berbagai mekanisme molekuler kurkumin telah divalidasi secara ilmiah, seperti yang dapat dilihat pada gambar 2.(8)



Gambar 2. Mekanisme Molekuler Kurkumin pada Alzheimer

1. Inhibit A β

Bukti menunjukkan bahwa pembentukan dan deposit A β *plaques* dapat dicegah oleh kurkumin.(8) Pemberian kurkumin intragastrik ke tikus model Alzheimer mengurangi pembentukan A β dengan meregulasi ekspresi BACE-1, enzim yang memotong APP menjadi A β .(8) Target enzimatis lain untuk pembentukan A β adalah komponen katalitik dari γ -secretase yaitu *presenilin-1* (PSEN1), dan *glycogen synthase kinase-3 β* (GSK-3 β), yang jumlahnya menurun ketika sel neuroblastoma manusia diobati dengan kurkumin.(8) Hal ini menunjukkan bahwa kurkumin menurunkan produksi A β dengan menghambat aktivasi GSK-3 β -dependent PSEN1.(8)

Selain menghambat produksi A β , kurkumin juga menghambat agregasi fibril A β serta mendorong terjadinya disagregasi.(8) Sebuah studi *in vitro* menyatakan bahwa hidrofobisitas kurkumin atau interaksi antara cincin keto atau enol kurkumin dengan cincin aromatik dimer A β mengganggu kestabilan daya tarik yang diperlukan

untuk pembentukan *beta-sheets* di $A\beta$ *plaques*.(8) Gugus hidroksil polar kurkumin pada dua cincin aromatik molekul berinteraksi dengan *polar pockets* dari peptida $A\beta$, menyebabkan destabilisasi *beta-sheets*.(8) Efek neuroprotektif kurkumin tidak hanya terbatas dalam mencegah pembentukan fibril $A\beta$ dan agregasinya, tetapi juga mencegah neurotoksisitas yang dimediasi oleh $A\beta$.(8) Studi *in vitro* pada sel neuroblastoma manusia SHSY5Y menunjukkan bahwa kurkumin melemahkan interaksi membran $A\beta$, disrupti membran yang diinduksi $A\beta$ dan mengubah jalur agregasi $A\beta$ ke pembentukan oligomer larut yang tidak toksik.(8,9)

2. Inhibit Protein Tau

Salah satu protein penyebab hiperfosforilasi protein tau adalah GSK-3 β , yang menambahkan gugus fosfat ke residu asam amino serin dan treonin dan meregulasi fosforilasi protein tau.(9) Dalam sel neuroblastoma manusia SHSY5Y, kurkumin menghambat hiperfosforilasi protein tau melalui jalur *phosphatase and tensin homologue* (PTEN)/*protein kinase B* (Akt)/GSK-3B.(9) Dengan demikian, kurkumin dapat melindungi neuron dari neurotoksisitas yang diinduksi protein tau.(9)

3. Modulasi Mikroglia dan Inhibisi Neuroinflamasi

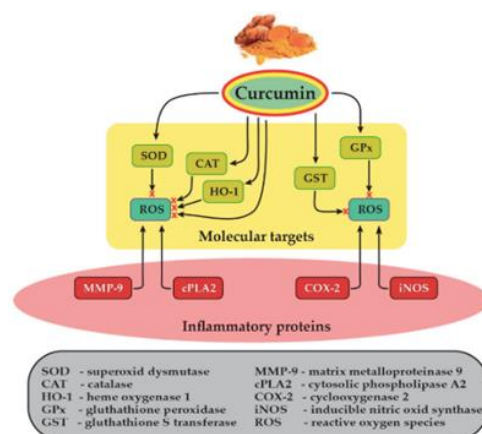
Setiap kerusakan saraf akan menyebabkan aktivasi mikroglia, diikuti oleh proliferasi perubahan fenotipik.(8) Pada Alzheimer, $A\beta$ *plaques* mengubah fenotip neuroprotektif mikroglia menjadi fenotip neurotoksik.(8) Fenotip neurotoksik ini mengekspresikan *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan *major histocompatibility complex* (MHC) II, mengaktifkan persinyalan jalur NF- κ B untuk menghasilkan sitokin pro-inflamasi, seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 dan IL-23, dan menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) dan *nitric oxide* (NO) yang kemudian menstimulus sistem imun, neuroinflamasi, menghambat perbaikan akson neuron dan mencegah neurogenesis.(8) Dalam studi *in vitro* pada mikroglia yang diaktivasi $A\beta$, kurkumin meningkatkan viabilitas mikroglial dan menekan aktivasi dan memblokir *extracellular signal-regulated kinase 1/2* (ERK1/2) dan *p38 signaling*, mengurangi TNF- α , IL-1 β , dan IL-6.(8) Selain itu, kurkumin juga meningkatkan ekspresi *suppressors of cytokine signalling* (SOCS-1), sekaligus mengurangi fosforilasi Janus Kinase 2 (JAK2) dan *Signal Transducer and Activator of Transcription-3* (STAT3), sehingga dapat mencegah respon inflamasi mikroglia dan menghambat akumulasi $A\beta$ *plaques*.(8)

Salehi dkk menyatakan bahwa kurkumin juga memiliki kemampuan untuk mengaktivasi *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR- γ) dan meningkatkan protein (PPAR- γ) yang dapat menurunkan persinyalan jalur NF- κ B.(8) Ketika mikroglia yang diisolasi dari pasien Alzheimer diobati dengan kurkuminoid, fagositosis $A\beta$ oleh mikroglia meningkat sebesar 50% dibandingkan dengan kelompok kontrol.(8) Hal ini menunjukkan bahwa kurkumin juga mengaktivasi fenotip neuroprotektif mikroglia sehingga mencegah respon inflamasi mikroglial, dan menghambat akumulasi $A\beta$ *plaques*.(8)

4. Antioksidan

Produksi ROS yang berlebihan (juga dikenal sebagai stres oksidatif) oleh mitokondria dan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase diakui sebagai penyebab cedera jaringan yang terkait dengan kerusakan otak, proses inflamasi, dan penyakit neurodegeneratif pada Alzheimer.(9) Berbagai protein inflamasi, termasuk *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9), *cytosolic phospholipase A2* (cPLA2), *cyclooxygenase 2* (COX-2), *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), dan molekul adhesi terlibat dalam pembentukan stres oksidatif.(8)

Kurkumin memiliki aktivitas antioksidan yang baik dengan cara *scavenging* radikal bebas atau meningkatkan mediator sitoprotektif.(10) Selain itu, kurkumin juga dapat meningkatkan ekspresi gen yang mengkode protein antioksidan, seperti *catalase* (CAT), *heme oxygenase-1* (HO-1), dan *superoxide dismutase* (SOD).(10) Di otak, kurkumin dapat menstabilkan enzim antioksidan, termasuk *glutathione peroxidase* (GPx), *glutathione S-transferase* (GST) dan melindungi kerusakan DNA yang diinduksi radikal bebas, seperti yang dapat dilihat pada gambar 3.(10)



Gambar 3. Target Molekuler, Mekanisme Anti-inflamasi, dan Antioksidan dari Kurkumin pada Jaringan Saraf

5. Promosi Neurogenesis dan Sinaptogenesis

Studi *in vivo* pada model hewan menunjukkan bahwa diet yang mengandung kurkumin meningkatkan faktor-faktor neurotropik dan mempromosikan neurogenesis, sinaptogenesis, dan meningkatkan fungsi memori.(8) Hal ini sesuai dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Li jun dkk yang menyatakan bahwa pada tikus transgenik yang diintervensi kurkumin terjadi peningkatan signifikan jumlah sel punca neural (BrdU+/Nestin+) dan neuron *newborn* (NeuN/ki67+) pada regio hipokampal serta penurunan jumlah *apoptotic neuron* (TUNEL+ dan *Caspase-3*/NeuN+).(11) Hal ini terjadi karena kurkumin mengaktifkan proliferasi NSC, memperbaiki proses neurogenesis, dan memperbaiki fungsi kognitif dan memori pada tikus model Alzheimer.(11)

6. Kelasi Logam

Ketidakseimbangan homeostasis logam di otak dapat menstimulasi BACE1, memicu agregasi A β dan mempromosikan Alzheimer.(8) Secara kimiawi, kurkumin adalah ligan pengelat logam yang sangat baik karena memiliki gugus OH dan satu gugus CH₂.(8) Kurkumin secara efektif mengelat tembaga, besi, dan seng, sehingga tidak dapat menginduksi agregasi A β .(8) Selain itu, kurkumin juga dapat menurunkan ekspresi NF- κ B yang diinduksi logam berat pada proses neuroinflamasi.(8)

7. *Inhibit* Asetilkolinesterase

Kurkumin diketahui dapat memodulasi AChE dalam mekanisme yang mirip dengan obat lini pertama yang diresepkan untuk Alzheimer, yaitu AChE *inhibitor*.(9).

D. Kesimpulan

Kurkumin efektif untuk meningkatkan fungsi memori pada tikus model Alzheimer lewat beberapa mekanisme yaitu, *inhibit* A β , *inhibit* protein tau, modulasi mikroglia, *inhibit* neuroinflamasi, promosi neurogenesis dan sinaptogenesis, *inhibit* asetilkolinesterase, kelasi logam dan berperan sebagai antioksidan.

Acknowledge

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Mitra Raj. (2019), Principles of Rehabilitation Medicine, McGraw-Hill Education, United States.
- [2] Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. Handb Clin Neurol. 2019;167(3):231–55.
- [3] Alzheimer's Association. 2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimers

- Dement. 2020;16(3):1-91.
- [4] Mendiola-P, Cruz R, L Berumen, G Garcia-A. The Etiology of Alzheimer's Disease. Rodríguez-Cruz A1 BL and G-AG. The Etiology of Alzheimer's Disease. 2016;1–14.
 - [5] Prasansuklab A, Tewin T. Amyloidosis in Alzheimer's Disease: The Toxicity of Amyloid Beta. Evid-Based Compl Alternat Med. 2013 Apr 22;1-10.2013.
 - [6] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. Int J Nanomed. 2019;5541-54.14.
 - [7] Oboudiyat C, Glazer H, Isaacson RS, Seifan A, Greer C. Alzheimer's Disease. Semin Neurol. 2013;33(4):313-29.
 - [8] Salehi B, Calina D, Docea A, Koirala N, Aryal S, Lombardo D, et al. Curcumin's Nanomedicine Formulations for Therapeutic Application in Neurological Diseases. J Clin Med. 2020;9(2):1-36.
 - [9] Tang M, Taghibiglou C, Liu J. The Mechanisms of Action of Curcumin in Alzheimer's Disease. J Alzheimer's Dis. 2017 Apr 10;58(4):1003–16.
 - [10] Fadus MC, Lau C, Bikhchandani J, Lynch HT. Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. J Tradit Complement Med. 2017 Sep 9;7(3):339–46.
 - [11] Li Jun, Han Yazhuo, Li Mingduo, Nie Caixia. Curcumin Promotes Proliferation of Adult Neural Stem Cells and the Birth of Neurons in Alzheimer's Disease Mice via Notch Signaling Pathway. 2018;21(3):152-61.
 - [12] Tulloh, Neng Resan Aulia, Andriane, Yuke (2021). *Sediaan Nanopartikel Alginat Ekstrak Etanol Daun Sirsak (Annona muricata Linn) Memiliki Efek Antikanker pada Kultur Sel Kanker Paru (HTB183)*. 1(2). 124-129