

Efek Pemberian Curcumin Terhadap Outcome Penderita Sirosis Hepatis Dengan Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Sebuah Tinjauan Literatur

Rani Agis Pratiwi¹, Elsa Mathica Naibaho², Angela Christine Sonjaya Putri³, Rara poppy purnamasari⁴, Silvi ayu pratiwi⁵

¹Universitas Tarumanagara, Indonesia; raniagispratiwi22@gmail.com

²Universitas Tarumanagara, Indonesia; elsanaibaho@gmail.com

³Universitas Tarumanagara, Indonesia; Angelachristine24598@gmail.com

⁴Universitas Tarumanagara, Indonesia; Rapoppy34@gmail.com

⁵Universitas Tarumanagara, Indonesia; silviayupratiwi411@gmail.com

*(Korespondensi e-mail: raniagispratiwi22@gmail.com)

ABSTRAK

Sirosis hati adalah keadaan terjadinya fibrosis dan pembentukan nodul hati yang disebabkan secara sekunder akibat cedera kronis sehingga terjadi perubahan organisasi lobular hati yang normal. Pada sirosis hati terjadi pergantian sel hepatosit menjadi jaringan parut (fibrosis) sehingga terjadi fungsi hati yang diperantarai oleh sel hepatosit. Salah satu etiologi yang paling banyak menyebabkan sirosis hepatis adalah non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Oleh karena itu, sirosis hati yang terjadi pada penderita NAFLD perlu mendapat perhatian khusus untuk mencegah mortalitas penyakit ini. Berbagai penelitian terbaru, lebih banyak menginvestigasi obat herbal alami sebagai terapi potensial untuk sirosis hati, terutama karena sumber agen antifibrogeniknya yang melimpah serta efek sampingnya yang lebih sedikit, biaya lebih rendah, dan penerimaan yang lebih tinggi. Salah satu agen terapi yang banyak diteliti akhir-akhir ini adalah Curcumin. Curcumin merupakan komponen bioaktif utama Curcuma longa L., yang memiliki berbagai fungsi biologis dan farmakologis seperti antiinflamasi, antioksidan, antikarsinogenik, antiangiogenik, antitrombotik, dan lain-lain. Oleh karena itu, pada tinjauan literatur ini, dilakukan analisis efek pemberian curcumin terhadap berbagai outcome pasien sirosis hati sehingga dapat dijadikan evidence based of medicine secara klinis. Pencarian studi dilakukan pada berbagai database seperti Pubmed, ScienceDirect, Directory of Open Access Journal, dan Cochrane Library. Dari hasil pencarian didapatkan total 660 studi. Adapun studi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah 3 studi yang dianalisis pada tinjauan literatur ini. Pemberian curcumin memperbaiki skor MELD, MELD-Na, Child-Pugh, CLDQ, SF-26, dan berbagai parameter biokimia darah lainnya. Tidak ada efek samping yang dilaporkan pada penggunaan terapi laser jenis apapun pada keseluruhan studi inklusi. pemberian curcumin 1000 – 1500mg dapat memperbaiki outcome pada pasien sirosis hati dengan NAFLD mulai dari tingkat keparahan penyakit, QoL, hingga parameter biokimia yang merepresentasikan fungsi hati.

Kata kunci: Curcumin, Supplementation, Hepatic Cirrhosis, NAFLD, Literature Review

Abstract

Liver cirrhosis is a state of liver fibrosis and nodule formation caused secondary to chronic injury resulting in changes in the normal lobular organization of the liver. In cirrhosis of the liver there is a turn of hepatocyte cells into scar tissue (fibrosis) resulting in liver function mediated by hepatocyte cells. One of the most common etiologies causing liver cirrhosis is non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Therefore, cirrhosis of the liver that occurs in patients with NAFLD needs special attention to prevent mortality from this disease. . Recent studies have increasingly investigated natural herbal medicines as potential therapies for cirrhosis of the liver, mainly because of their abundant source of antifibrogenic agents and their lower side effects, lower costs, and higher acceptability. One of the

therapeutic agents that has been extensively studied recently is curcumin. Curcumin is the main bioactive component of Curcuma longa L., which has various biological and pharmacological functions such as anti-inflammatory, antioxidant, anti-carcinogenic, anti-angiogenic, anti-thrombotic, and others. Therefore, in this literature review, an analysis of the effect of giving curcumin on various outcomes of liver cirrhosis patients was carried out so that it could be used as clinical evidence-based medicine. Study searches were conducted on various databases such as Pubmed, ScienceDirect, Directory of Open Access Journals, and the Cochrane Library. From the search results obtained a total of 660 studies. The studies that met the inclusion and exclusion criteria were the 3 studies analyzed in this literature review. Administration of curcumin improved MELD, MELD-Na, Child-Pugh, CLDQ, SF-26 scores, and various other blood biochemical parameters. No adverse events were reported with any type of laser therapy in all inclusion studies. administration of curcumin 1000 – 1500mg can improve outcomes in patients with liver cirrhosis with NAFLD ranging from disease severity, QoL, to biochemical parameters that represent liver function.

Keywords: *Curcumin, Supplementation, Hepatic Cirrhosis, NAFLD, Literature Review*

PENDAHULUAN

Sirosis hati adalah keadaan terjadinya fibrosis dan pembentukan nodul hati yang disebabkan secara sekunder akibat cedera kronis sehingga terjadi perubahan organisasi lobular hati yang normal (Azziz, 2018). Pada sirosis hati terjadi pergantian sel hepatosit menjadi jaringan parut (fibrosis) sehingga terjadi fungsi hati yang diperantarai oleh sel hepatosit (Jiménez Herrerías, 2022). Sirosis hati dapat disebabkan oleh berbagai hal seperti hepatitis autoimun, kolangitis bilier primer, kolangitis sklerosis primer, hemokromatosis, penyakit Wilson, defisiensi antitripsin alfa-1, sindrom Budd-Chiari, obat-obatan, dan gagal jantung sisi kanan yang terjadi kronis (Panahi et al., 2016). Salah satu etiologi yang paling banyak menyebabkan sirosis hepatis adalah non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD mencakup spektrum gangguan yang luas dari steatosis sederhana hingga steatohepatitis, yang dapat berkembang menjadi keadaan yang mengancam jiwa termasuk sirosis dan karsinoma hepatoseluler (Fança-Berthon et al., 2021). Oleh karena itu, sirosis hati yang terjadi pada penderita NAFLD perlu mendapat perhatian khusus untuk mencegah mortalitas penyakit ini (Joshi et al., 2021).

Saat ini, tidak ada agen/komponen aktif yang dapat mengobati fibrosis hati secara tuntas; Namun, perawatan yang bersifat antifibrotik dapat digunakan untuk menghambat aktivasi sel fibrogenik, menginduksi apoptosis sel stellate hepatic (HSCs) yang aktif, dan/atau mencegah deposisi protein matriks ekstraseluler (Nouri-Vaskeh et al., 2020; Witchel et al., 2019). Berbagai penelitian terbaru, lebih banyak menginvestigasi obat herbal alami sebagai terapi potensial untuk sirosis hati, terutama karena sumber agen antifibrogeniknya yang melimpah serta efek sampingnya yang lebih sedikit, biaya lebih rendah, dan penerimaan yang lebih tinggi (Li et al., 2018;Bulsara et al., 2021).

Salah satu agen terapi yang banyak diteliti akhir-akhir ini adalah Curcumin. Curcumin merupakan komponen bioaktif utama Curcuma longa L., yang memiliki berbagai fungsi biologis dan farmakologis seperti antiinflamasi, antioksidan, antikarsinogenik, antiangiogenik, antitrombotik, dan lain-lain (WU et al., 2016). Curcumin banyak digunakan sebagai ramuan obat di berbagai daerah karena keamanan dan tingkat tolerabilitasnya yang baik (Reddy et al., 2016). Curcumin telah diteliti sebagai agen yang potensial untuk pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit hati termasuk fibrosis hati karena adanya efek menguntungkan pada cedera hati dan sirosis yang ditunjukkan pada berbagai studi in-vitro dan in-vivo (Riccardo et al., 2017). Kurkumin menekan faktor nuclear kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) dan menghambat inflamasi, mengurangi stres oksidatif, dan menghambat angiogenesis sehingga dapat menghambat sirosis hati (Nouri-Vaskeh et al., 2020). Oleh karena itu, pada

tinjauan literatur ini, dilakukan analisis efek pemberian curcumin terhadap berbagai outcome pasien sirosis hati sehingga dapat dijadikan evidence based of medicine secara klinis (Saadati et al., 2019).

METODE

Pencarian studi dilakukan pada berbagai database seperti *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Directory of Open Access Journal*, dan *Cochrane Library*. Pencarian studi dilakukan dengan menggunakan kata kunci “*curcumin*”, “*cirrhosis*”, dan “*NAFLD*”. Studi yang didapatkan kemudian disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi studi. Kriteria inklusi yang digunakan pada sampel ini adalah: 1) Subjek penelitian merupakan pasien sirosis hati dengan NAFLD; 2) Intervensi yang digunakan berupa pemberian curcumin; 3) *Comparator* berupa terapi konvensional atau plasebo; 4) *Outcome* berupa *quality of life*, derajat keparahan, aktivitas penyakit, parameter laboratorium fungsi hati, dan resiko penyakit kardiovaskuler (Rocha et al., 2019). Adapun kriteria eksklusi yang digunakan pada studi ini adalah artikel dipublikasi lebih dari 10 tahun terakhir (Musazadeh et al., 2022). Studi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian diakses secara *full-text* untuk melihat ketersediaan artikel. Studi yang tidak dapat diakses secara penuh akan dieksklusi. Hasil akhirnya akan didapatkan studi yang akan digunakan pada tinjauan literatur ini (Jabczyk et al., 2021). Pencarian studi dilakukan dengan menggunakan kata kunci Dari hasil pencarian didapatkan total 660 studi (Glueck & Goldenberg, 2019). Adapun studi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi adalah 3 studi yang dianalisis pada tinjauan literatur ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Efek pemberian curcumin terhadap berbagai outcome pasien sirosis hati NAFLD dengan sirosis hati dapat dilihat secara komprehensif pada tabel 1.

Mekanisme Kerja Curcumin pada Sirosis Hati

Aktivasi sel stellate hati (HSCs) menstimulasi terjadinya fibrosis hati terlepas dari apapun etiologic yang mendasarinya. Mekanisme aktivasi HSC secara in-vivo sering didapatkan berkaitan dengan karbon tetraklorida fibrotik (CCl₄) pada model hewan. Pada model tersebut, curcumin menunjukkan peran utama sebagai penghambat aktivasi HSC. Hal itu dapat mengurangi kerusakan hati, serta ekspresi α -SMA dan prokolagen di hati, ketika diberikan dalam model fibrosis hati yang diinduksi CCl₄ selama 4-8 minggu. Mekanisme aksi yang diakui dalam model tersebut termasuk kemampuan curcumin untuk menargetkan beberapa situs, seperti reseptor faktor-b pertumbuhan yang diturunkan dari platelet (PDGF-bR), matrix metalloproteinases (MMPs), faktor pertumbuhan jaringan (TGFb), reseptor teraktivasi proliferasi peroksisom (PPARc), reseptor seperti tol (TLR), jalur apoptosis, sitokin inflamasi dan microRNA (Zhang et al., 2018).

Efek Pemberian Curcumin terhadap Tingkat Fibrosis dan Parameter Biokimia Hati Pasien Sirosis dengan NAFLD

Efek pemberian curcumin terhadap tingkat fibrosis dan parameter biokimia hati pasien sirosis telah ditunjukkan pada studi yang dilakukan oleh Saadati et al (Gharaei et al., 2021). Pada studi ini, sebanyak 52 pasien NAFLD dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok yang mendapatkan suplementasi curcumin 1500mg dan kelompok yang mendapatkan plasebo selama 12 minggu. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa pemberian curcumin 1500mg selama 12 minggu menurunkan skor fibrosis hati, level kolesterol serum, dan glukosa secara signifikan. Selain itu, curcumin juga menurunkan skor setatosis hari, konsentrasi insulin

serum, dan resistensi insulin, namun tidak jauh berbeda dengan kelompok plasebo (Heshmati et al., 2021). Penurunan skor berbagai parameter tersebut menunjukkan efek potensial terapi curcumin dalam mencegah perburukan pasien sirosis hati dan menurunkan resiko penyakit kardiovaskuler (Den Hartogh et al., 2020).

Efek Pemberian Curcumin terhadap Quality of Life Pasien Sirosis Hati dengan NAFLD

Efek pemberian curcumin terhadap QoL pasien sirosis hati telah ditunjukkan pada studi yang dilakukan oleh Masoud et al. Pada studi ini, sebanyak 70 pasien sirosis hati yang berusia 20-70 tahun dengan model End-Stage Liver Disease (MELD) > 11 poin dan tekanan oksigen arteri > 60mmHg. Pada studi ini, pasien dengan Riwayat malignansi, sindrom hepatopulmonary, hipertensi pulmonal, cystic fibrosus dengan FEV1<40%, batu empedu, pengguna anti-platelet/anti-koagulan dalam 3 bulan terakhir dieksklusi pada studi ini. Subjek kemudian dibagi menjadi kelompok intervensi (curcumin 1000mg/hari) dan kelompok plasebo (komponen inaktif tanpa efek kuratif dan mirip dengan suplemen) selama 12 minggu.

Hasil QoL pada studi ini diukur dengan chronic liver disease questionnaire (CDLQ). Domain CLDQ dan skor keseluruhan tidak berbeda secara signifikan antara kedua kelompok pada awal studi ($P > 0,05$). Skor keseluruhan serta sebagian besar domain CLDQ termasuk Kelelahan, Fungsi Emosional, Kekhawatiran, Gejala Perut, dan Gejala Sistemik meningkat secara signifikan setelah suplementasi kurkumin ($P < 0,001$), sedangkan pada kelompok plasebo, penurunan signifikan terlihat pada domain CLDQ dan skor keseluruhan setelah 12 minggu ($P < 0,001$). Setelah uji coba selesai, terdapat perbedaan dalam domain CLDQ dan skor keseluruhan signifikan antara dua kelompok ($P < 0,001$). Selain itu, QoL juga diukur dengan Short Form-36 (SF-36). Tidak ada perbedaan signifikan yang diamati antara dua kelompok mengenai domain SF-36 dan skor keseluruhan pada awal ($P > 0,05$). Skor (total) kesehatan Fisik dan Mental ($P < 0,001$) dan sebagian besar domain SF-36 termasuk Fungsi Fisik ($P < 0,001$), Nyeri Tubuh ($P < 0,001$), Vitalitas ($P < 0,001$), Fungsi Sosial ($P < 0,001$), dan Kesehatan Mental ($P = 0,019$) meningkat secara signifikan setelah suplementasi kurkumin, sedangkan pada kelompok plasebo, terjadi penurunan yang signifikan terlihat pada skor (total) kesehatan Fisik dan Mental ($P < 0,001$). Hasil perbaikan skor CDLQ dan SF-36 menunjukkan bahwa pemberian curcumin kepada pasien sirosis hati dengan NAFLD meningkatkan QoL pasien secara signifikan (Sharifi-Rad et al., 2020).

Efek Pemberian Curcumin terhadap Tingkat Keparahan Penyakit Pasien Sirosis Hati dengan NAFLD

Efek pemberian curcumin terhadap tingkat keparahan penyakit pasien sirosis hati telah ditunjukkan pada studi yang dilakukan oleh Masoud et al. Pada studi ini, sebanyak 70 pasien sirosis hati yang berusia 20-70 tahun dengan model End-Stage Liver Disease (MELD) > 11 poin dan tekanan oksigen arteri > 60mmHg (Ganie et al., 2019). Pada studi ini, pasien dengan Riwayat malignansi, sindrom hepatopulmonary, hipertensi pulmonal, cystic fibrosus dengan FEV1<40%, batu empedu, pengguna anti-platelet/anti-koagulan dalam 3 bulan terakhir dieksklusi pada studi ini. Subjek kemudian dibagi menjadi kelompok intervensi (curcumin 1000mg/hari) dan kelompok plasebo (komponen inaktif tanpa efek kuratif dan mirip dengan suplemen) selama 12 minggu. Tingkat keparahan pada studi ini diukur sebagai skor MELD, MELD Na, dan Child-Pugh (Ahmad et al., 2020). Selain itu, pada studi ini juga dilakukan pengukuran outcome berupa prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), international normalized ratio (INR), Serum AST, alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), serum albumin, creatinine, bilirubin, dan sodium darah (Thong et al., 2020).

Hasil yang didapatkan adalah Skor MELD(i), MELD, MELD-Na, dan Child-Pugh menurun secara signifikan pada kelompok kurkumin setelah intervensi 12 minggu ($p < .001$, $p < .001$, $p = .001$, dan $p = .051$, masing-masing), sedangkan skor ini meningkat secara signifikan pada kelompok plasebo ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, dan $p = 0,001$, masing-masing). Pada akhir penelitian, hasil uji ANCOVA menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik antara kedua kelompok dalam skor MELD(i), MELD, MELD-Na, dan Child-Pugh ($p < 0,001$). Selain itu pada parameter biokimia, didapatkan tingkat ALP serum menurun secara signifikan pada kelompok kurkumin ($p = 0,019$), namun tidak berubah secara signifikan pada kelompok plasebo ($p > 0,05$) setelah periode percobaan (Shen et al., 2022). Selain itu, kadar bilirubin serum dan INR menurun secara signifikan pada kelompok kurkumin ($p = 0,041$ dan $p < 0,001$, masing-masing), namun meningkat secara signifikan pada kelompok plasebo ($p < 0,001$ dan $p = 0,001$, masing-masing) setelah periode percobaan. Selain itu, kadar PT tidak berubah secara signifikan pada kelompok kurkumin ($p > 0,05$), sedangkan kadar PT meningkat secara signifikan pada kelompok plasebo ($p = 0,007$) setelah penelitian. Tidak ada perubahan signifikan yang diamati pada kadar AST, ALT, albumin, kreatinin, natrium, dan PTT baik pada kelompok kurkumin maupun pada kelompok plasebo setelah uji coba ($p > 0,05$). Pada akhir penelitian, hasil uji ANCOVA menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan secara statistik antara kedua kelompok hanya pada ALP ($p = 0,002$), bilirubin ($p < 0,001$), INR ($p < 0,001$), dan PT ($p = 0,002$) (Peng et al., 2021). Hasil perbaikan skor tingkat keparahan penyakit yang diukur dengan MELD, MELD-Na, Child-Pugh, dan parameter biokimia pada pemberian curcumin menunjukkan potensi curcumin sebagai terapi sirosis hati pada pasien NAFLD (Deswal et al., 2020).

Efek Samping Penggunaan Curcumin dalam Mengatasi Sirosis Hati

Pada keseluruhan studi inklusi, efek samping penggunaan curcumin dalam memperbaiki sirosis hati dan mencegah terjadinya perburukan tidak dilaporkan memberikan efek samping pada pasien sirosis hati dengan NAFLD (Fadus et al., 2017). Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan curcumin dalam mengatasi sirosis hati tergolong aman dengan tingkat keefektifan yang lebih baik dibandingkan terapi kontrol dengan plasebo atau terapi konvensional.

Tabel 1. Efek Pemberian Curcumin terhadap Berbagai Outcome Pasien Sirosis Hati dengan NAFLD

Author (Tahun)	Populasi	Intervensi	Outcome	Efek Samping
Saadati et al. (2018)	20 CTS Simptomatik	Curcumin 1,5g/hari VS plasebo (12 minggu)	Terjadi penurunan fibrosis hati, kolesterol serum, glukosa and kadar enzim alanin aminotransferase (ALT)	Tidak ada efek samping yang dilaporkan
Masoud et al. (2020)	70 pasien sirosis hati (mayoritas dengan NAFLD)	Curcumin 1g/hari VS plasebo (3 bulan)	Terjadi penurunan skor keparahan penyakit (MELD, MELD-Na, dan Child-Pugh) secara signifikan setelah intervensi selama 3 bulan. Selain itu terdapat penurunan yang signifikan variable biokimia berupa ALP, bilirubin serum, dan INR.	Tidak ada efek samping yang dilaporkan

Masoud et al. (2020)	70 pasien sirosis hati (mayoritas dengan NAFLD)	Curcumin 1g/hari VS plasebo (3 bulan)	Terjadi peningkatan skor perbaikan <i>quality of life</i> pada domain CDLQ (kelelahan, fungsi emosional, kecemasan, gejala abdomen, dan gejala sistemik) serta skor fisik dan mental SF-36 (domain fungsi fisik, tingkat nyeri, vitalitas, fungsi sosial, dan Kesehatan mental)	Tidak ada efek samping yang dilaporkan
----------------------	---	---------------------------------------	---	--

NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; CDLQ: Chronic Liver Disease Questionnaire; SF-36: 36-Item Short Form Survey; ALP: Alkaline phosphatase; INR: International Normalized Ratio (Simental-Mendía et al., 2022).

KESIMPULAN

Pada tinjauan literatur ini, efek pemberian curcumin yang ditunjukkan pada berbagai studi inklusi menunjukkan bahwa pemberian curcumin 1000 – 1500mg dapat memperbaiki outcome pada pasien sirosis hati dengan NAFLD mulai dari tingkat keparahan penyakit, QoL, hingga parameter biokimia yang merepresentasikan fungsi hati. Selain itu, tidak ada efek samping yang dilaporkan pada semua studi inklusi, sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian curcumin adalah langkah inovatif yang efektif dengan efek samping minimal dalam mengatasi sirosis hati dengan memperbaiki berbagai outcome pasien NAFLD.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, R. S., Hussain, M. B., Sultan, M. T., Arshad, M. S., Waheed, M., Shariati, M. A., Plygun, S., & Hashempur, M. H. (2020). Biochemistry, Safety, Pharmacological Activities, and Clinical Applications of Turmeric: A Mechanistic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2020/7656919>
- Azziz, R. (2018). Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 132(2), 321–336. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>
- Bulsara, J., Patel, P., Soni, A., & Acharya, S. (2021). A review: Brief insight into Polycystic Ovarian syndrome. *Endocrine and Metabolic Science*, 3, 100085. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2021.100085>
- Den Hartogh, D. J., Gabriel, A., & Tsiani, E. (2020). Antidiabetic Properties of Curcumin I: Evidence from In Vitro Studies. *Nutrients*, 12(1), 118. <https://doi.org/10.3390/nu12010118>
- Deswal, R., Narwal, V., Dang, A., & Pundir, C. (2020). The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 13(4), 261. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_95_18
- Fadus, M. C., Lau, C., Bikhchandani, J., & Lynch, H. T. (2017). Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(3), 339–346. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.08.002>
- Fança-Berthon, P., Tenon, M., Bouter-Banon, S. Le, Manfré, A., Maudet, C., Dion, A., Chevallier, H., Laval, J., & van Breemen, R. B. (2021). Pharmacokinetics of a Single

- Dose of Turmeric Curcuminoids Depends on Formulation: Results of a Human Crossover Study. *The Journal of Nutrition*, 151(7), 1802–1816. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab087>
- Ganie, M., Vasudevan, V., Wani, I., Baba, M., Arif, T., & Rashid, A. (2019). Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian Journal of Medical Research*, 150(4), 333. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1937_17
- Gharaei, R., Mahdavinezhad, F., Samadian, E., Asadi, J., Ashrafnezhad, Z., Kashani, L., & Amidi, F. (2021). Antioxidant supplementations ameliorate PCOS complications: a review of RCTs and insights into the underlying mechanisms. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 38(11), 2817–2831. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02342-7>
- Glueck, C. J., & Goldenberg, N. (2019). Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*, 92, 108–120. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.002>
- Heshmati, J., Moini, A., Sepidarkish, M., Morvaridzadeh, M., Salehi, M., Palmowski, A., Mojtahedi, M. F., & Shidfar, F. (2021). Effects of curcumin supplementation on blood glucose, insulin resistance and androgens in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine*, 80, 153395. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153395>
- Jabczyk, M., Nowak, J., Hudzik, B., & Zubelewicz-Szkodzińska, B. (2021). Curcumin in Metabolic Health and Disease. *Nutrients*, 13(12), 4440. <https://doi.org/10.3390/nu13124440>
- Jiménez Herrerías, A. (2022). *Evolución clínica valorada mediante rigidez hepática tras tratamiento con antivirales de acción directa en pacientes VHC*.
- Joshi, M., Shankar, R., Pathak, K., & Yadav, R. (2021). Polycystic ovarian syndrome: A review covering phytoconstituents for its outstrip management. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 1, 100011. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2021.100011>
- Li, B., Zhang, C., & Zhan, Y.-T. (2018). Nonalcoholic Fatty Liver Disease Cirrhosis: A Review of Its Epidemiology, Risk Factors, Clinical Presentation, Diagnosis, Management, and Prognosis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2018/2784537>
- Musazadeh, V., Roshanravan, N., Mohammadzadeh, M., Kavyani, Z., Dehghan, P., & Mosharkesh, E. (2022). Curcumin as a novel approach in improving lipid profile: An umbrella meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 32(11), 2493–2504. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.07.021>
- Nouri-Vaskeh, M., Afshan, H., Mahdavi, A. M., Alizadeh, L., Fan, X., & Zarei, M. (2020). Curcumin ameliorates health-related quality of life in patients with liver cirrhosis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 49, 102351. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102351>
- Nouri-Vaskeh, M., Malek Mahdavi, A., Afshan, H., Alizadeh, L., & Zarei, M. (2020). Effect of curcumin supplementation on disease severity in patients with liver cirrhosis: A randomized controlled trial. *Phytotherapy Research*, 34(6), 1446–1454.

<https://doi.org/10.1002/ptr.6620>

- Panahi, Y., Hosseini, M. S., Khalili, N., Naimi, E., Simental-Mendía, L. E., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2016). Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 82, 578–582. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.037>
- Peng, Y., Ao, M., Dong, B., Jiang, Y., Yu, L., Chen, Z., Hu, C., & Xu, R. (2021). Anti-inflammatory effects of curcumin in the inflammatory diseases: Status, limitations and countermeasures. *Drug Design, Development and Therapy*, 4503–4525.
- Reddy, P. S., Begum, N., Mutha, S., & Bakshi, V. (2016). Beneficial effect of Curcumin in Letrozole induced polycystic ovary syndrome. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 5(2), 116–122. <https://doi.org/10.1016/j.apjr.2016.01.006>
- Riccardo, B. A., Riccardo, S., Salvatore, N., Michele, A., Andrea, S., Maria, M. A., D'Assante, R., Emanuela, Z., Guglielmo, B., & Ivan, G. (2017). The role of curcumin in liver diseases. *Arch Med Sci*.
- Rocha, A. L., Oliveira, F. R., Azevedo, R. C., Silva, V. A., Peres, T. M., Candido, A. L., Gomes, K. B., & Reis, F. M. (2019). Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Research*, 8, 565. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15318.1>
- Saadati, S., Hatami, B., Yari, Z., ShahrbaF, M. A., Eghtesad, S., Mansour, A., Poustchi, H., Hedayati, M., Aghajanoor-pasha, M., Sadeghi, A., & Hekmatdoost, A. (2019). The effects of curcumin supplementation on liver enzymes, lipid profile, glucose homeostasis, and hepatic steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 73(3), 441–449. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0382-9>
- Sharifi-Rad, J., Rayess, Y. El, Rizk, A. A., Sadaka, C., Zgheib, R., Zam, W., Sestito, S., Rapposelli, S., Neffe-Skocińska, K., Zielińska, D., Salehi, B., Setzer, W. N., Dosoky, N. S., Taheri, Y., El Beyrouthy, M., Martorell, M., Ostrander, E. A., Suleria, H. A. R., Cho, W. C., ... Martins, N. (2020). Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01021>
- Shen, W., Qu, Y., Jiang, H., Wang, H., Pan, Y., Zhang, Y., Wu, X., Han, Y., & Zhang, Y. (2022). Therapeutic effect and safety of curcumin in women with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 2728. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1051111>
- Simental-Mendía, L. E., Shah, N., Sathyapalan, T., Majeed, M., Orekhov, A. N., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2022). Effect of Curcumin on Glycaemic and Lipid Parameters in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Reproductive Sciences*, 29(11), 3124–3133. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00761-6>
- Thong, E. P., Codner, E., Laven, J. S. E., & Teede, H. (2020). Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(2), 134–149. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30345-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30345-6)

Suplemen

Volume 15, Suplemen, 2023

<https://myjurnal.poltekkes-kdi.ac.id/index.php/hijp>

- Witchel, S. F., Oberfield, S. E., & Peña, A. S. (2019). Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *Journal of the Endocrine Society*, 3(8), 1545–1573. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00078>
- WU, P., HUANG, R., XIONG, Y.-L., & WU, C. (2016). Protective effects of curcumin against liver fibrosis through modulating DNA methylation. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 14(4), 255–264. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(16\)30025-5](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(16)30025-5)
- Zhang, C., Hao, Y., Wu, L., Dong, X., Jiang, N., Cong, B., Liu, J., Zhang, W., Tang, D., De Perrot, M., & Zhao, X. (2018). Curcumin induces apoptosis and inhibits angiogenesis in murine malignant mesothelioma. *International Journal of Oncology*, 53(6), 2531–2541. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4569>