



Meta-analysis of the influence of the etiology of cirrhosis carrying capacity on the success of curcumin as therapy

Meta-analisis pengaruh faktor daya dukung etiologi sirosis terhadap keberhasilan curcumin sebagai terapi

Winnie Nirmala Santosa¹, Dwi Martha Nur Aditya^{2*}

^{1,2}Laboratorium Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya, Jalan Raya Kalirungkut, Surabaya – 60293, Indonesia, email: dwimarta@staff.ubaya.ac.id

INFO ARTIKEL

ARTICLE HISTORY:

Artikel diterima: 17 Oktober 2022
Artikel direvisi: 8 November 2022
Artikel disetujui: 23 November 2022

KORESPONDEN

Dwi Martha Nur Aditya,
dwimarta@staff.ubaya.ac.id,
Orcid ID: 0000-0002-3550-0289

ORIGINAL ARTICLE

Halaman: 271 - 279
DOI:
<https://doi.org/10.30989/mik.v11i3.828>

Penerbit:
Universitas Jenderal Achmad Yani
Yogyakarta, Indonesia.
Artikel terbuka yang berlisensi CC-BY-SA



ABSTRACT

Background: Cirrhosis is a liver disease that affects 20-30% of people in Indonesia. The etiologic of cirrhosis include autoimmune, hepatitis B, portal vein thrombosis, and alcoholism. The existence of etiological factors may but has not been proven to, influence the success of curcumin therapy.

Objective: This meta-analysis examines the research to show how etiological variables might affect cirrhotic patients' response to curcumin treatment.

Methods: The searching terms "curcuma," "curcumin," and "cirrhosis" were used to find articles in databases. Beginning on January 1, 2020, through August 31, 2022, search data for articles was collected. The article search procedure complies with PRISMA chart requirements.

Results: Overall effect size between treatment groups vs. placebo on autoimmune factor (Ai) namely $P=1.09$ (95% CI= 0.44 – 2.74); hepatitis B (HpB) namely $P=0.88$ (95% CI= 0.25 – 3.08); portal vein thrombosis (TVP) ie $P=0.65$ (95% CI= 0.14 – 2.99); alcoholic (Alk) namely $P=0.28$ (95% CI = 0.04 – 1.77). This demonstrates how the HpB, TVP, and Alk variables have an impact on both groups but not the Ai factor.

Conclusion: The etiological variables HpB, TVP, and Alk may affect how well curcumin treatment for cirrhosis works

Keywords: Chirrosis, curcumin, etiology

ABSTRAK

Latar Belakang: Sirosis merupakan penyakit hati yang menyerang 20-30% penduduk di Indonesia. Penyebab sirosis meliputi autoimun, hepatitis B, trombosis vena porta, dan alkoholisme. Adanya faktor etiologi mungkin tetapi belum terbukti, mempengaruhi keberhasilan terapi curcumin.

Tujuan: Meta-analisis ini mengkaji penelitian untuk menunjukkan bagaimana variabel etiologi dapat memengaruhi respon pasien sirosis terhadap pengobatan curcumin.

Metode: Istilah pencarian "curcuma", "curcumin", dan "sirosis" digunakan untuk menemukan artikel di database. Mulai 1 Januari 2020 hingga 31 Agustus 2022, data pencarian artikel dikumpulkan. Prosedur pencarian artikel sesuai dengan persyaratan bagan PRISMA.

Hasil: Ukuran efek keseluruhan antara kelompok perlakuan vs plasebo pada faktor autoimun (Ai) yaitu $P=1,09$ (95% CI= 0,44 – 2,74); hepatitis B (HpB) yaitu $P=0,88$ (95% CI= 0,25 – 3,08); trombosis vena portal (TVP) yaitu $P=0,65$ (95% CI= 0,14 – 2,99); beralkohol (Alk) yaitu $P=0,28$ (95% CI = 0,04 – 1,77). Ini menunjukkan bagaimana variabel HpB, TVP, dan Alk berdampak pada kedua kelompok tetapi tidak pada faktor Ai.

Kesimpulan: Variabel etiologi HpB, TVP, dan Alk dapat memengaruhi seberapa baik pengobatan curcumin untuk sirosis bekerja).

Kata kunci: Curcumin, etiologi, sirosis

PENDAHULUAN

Sirosis merupakan tahap akhir dari fibrosis progresif yang disebabkan oleh kerusakan pada hati dengan berbagai faktor etiologi dan merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia. Sirosis ditandai dengan akumulasi ekstraseluler protein matriks (termasuk kolagen I, III dan IV) dan distorsi arsitektur hati¹. Sirosis hati menempati urutan ke-7 sebagai penyebab kematian di Amerika diperkirakan sekitar 5,5 juta orang (2% populasi Amerika) menderita sirosis hati yang dikarenakan konsumsi alkohol². Data prevalensi di Asia Tenggara diperkirakan lebih dari 70% penduduknya terinfeksi virus Hepatitis B dan sekitar 20% berkembang menjadi sirosis hati³. Di Indonesia, kasus sirosis hati diperkirakan terdapat 28 juta penduduk⁴.

Kerusakan jaringan kronis dan peradangan menyebabkan aktivasi sel stellata hepatic (HSC) yang menjadi kontraktile dan deposit kolagen di ruang Disse. Ini bisa akhirnya menyebabkan gangguan struktur fungsional lobulus hati dan peningkatan resistensi terhadap aliran darah portal⁵. Peningkatan deposisi kolagen antara hepatosit, sinusoid dan pengecilan ukuran fenestra endotel menyebabkan kapilarisasi sinusoid. Penyempitan sinusoid oleh kontraktile HSC dan kapilarisasi meningkatkan resistensi aliran darah dan berkontribusi pada perkembangan hipertensi portal^{6,7}. Komplikasi portal hipertensi merupakan penyebab utama kematian dengan sirosis⁸. Meskipun kemajuan telah dibuat dalam pengelolaan sirosis hati dan komplikasinya, strategi

prevention harus bermanfaat dalam mengurangi beban penyakit ini^{9,10}.

Curcuma longa tanaman yang termasuk dalam famili jahe, banyak digunakan sebagai bahan makanan pewarna dan merupakan salah satu bahan utama dalam bubuk kari. Kunyit telah lama digunakan dalam pengobatan Indo Cina sebagai anti inflamasi untuk mengobati gangguan pencernaan dan hati, untuk pengobatan penyakit kulit dan penyembuhan luka¹¹. Kandungan aktif utama dalam kunyit adalah kurkumin (diferuloyl metana) yang pemberiannya bersifat terapeutik dalam model hewan pengerat dari sejumlah usus, pankreas dan penyakit hati^{12,13}. Anti-inflamasi, anti oksidan dan penghambat faktor nuklir-kB (NF-kB) mendasari efek menguntungkan kurkumin dalam kondisi ini¹⁴. Telah dilaporkan bahwa kurkumin mencegah pembentukan kolagen tipe I dengan mengaktifkan HSC¹⁵ dan mengurangi fibrosis hati dan peradangan pada model hewan pengerat steatohepatitis^{16,17}.

Berbagai penelitian telah banyak mengungkapkan efek terapi curcumin terhadap kasus sirosis, namun belum diungkapkan faktor-faktor apa saja yang dapat mempengaruhi efektivitas senyawa tersebut dalam keberhasilan terapi sirosis. Oleh karena itu, tujuan penelitian meta-analisis ini, untuk mengungkapkan faktor etiologi sirosis terhadap efektivitas terapi oleh curcumin.

METODE

Review question

Review questions pada meta-analisis ini menggunakan panduan pendekatan PICO,

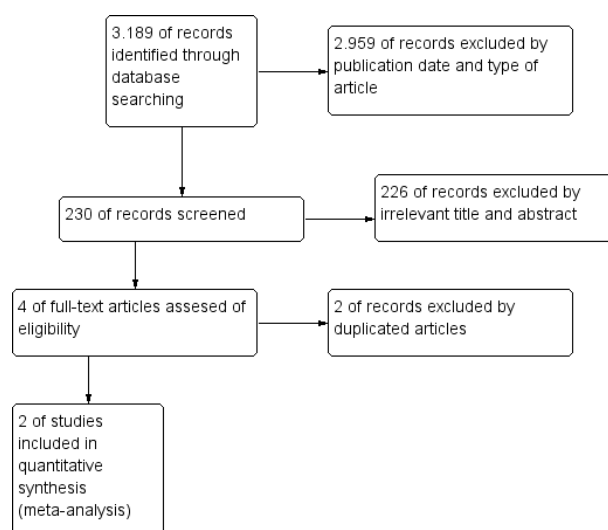
sebagai berikut: (P) Pasien, kondisi sirosis dengan faktor etiologi autoimun, hepatitis B, trombosis vena porta, alkoholik; (I) Intervensi, terapi alternatif curcumin; (C) Control, placebo; (O) Outcomes, daya dukung faktor etiologi terhadap keberhasilan terapi curcumin untuk pasien sirosis. Dari analisis PICO, maka dirumuskan review question untuk studi meta-analisis ini yaitu “Apakah faktor etiologi dapat mempengaruhi keberhasilan terapi curcumin pada pasien sirosis?”

Strategi pencarian dan kriteria eligibilitas

Penelitian ini merupakan penelitian meta-analisis untuk mengungkapkan faktor daya dukung etiologi sirosis terhadap keberhasilan terapi menggunakan curcumin. Pencarian literatur secara elektronik dilakukan melalui 3 *database* pencarian artikel jurnal, antara lain *PubMed*, *ScienceDirect*, dan *Proquest*. Kata pencarian yang digunakan, meliputi: “curcuma”, “curcumin” and “cirrhosis”. Pencarian dilakukan dalam rentang waktu publikasi artikel antara 1 Januari 2020 – 31 Agustus 2022. Kriteria inklusi dalam penelitian ini, antara lain: (1) tahun publikasi artikel 01/01/2020 – 31/08/2022, (2) jenis artikel *randomized control trial*, (3) bahasa Inggris, (4) subjek penelitian manusia. Sedangkan kriteria eksklusi, antara lain: (1) jenis artikel *review*, *case report*, *case series*, (2) hasil laporan tidak dalam angka kuantitatif. Alur pencarian artikel mengikuti pedoman kesesuaian diagram *PRISMA*. Kualitas artikel berdasarkan penilaian indeks artikel *SCOPUS* dan *PubMed* (*PMC* dan *Medline*).

Pengumpulan data

Dua investigator melakukan keseluruhan dari proses pengumpulan data hingga penulisan artikel, meliputi: (1) pencarian artikel pada *database*, (2) mengekstraksi artikel, (3) seleksi artikel berdasarkan kriteria inklusi, (4) pengecekan duplikasi artikel, (5) konsensus pemilihan artikel yang paling relevan. Diagram *PRISMA* pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram *PRISMA*

Analisis statistik

Heterogenitas diantara artikel dievaluasi menggunakan *Q-test* dan *I² test*. Estimasi *pool* diukur menggunakan pendekatan model *random effect*. Apabila nilai $Q < \chi^2$, dan *I²* (0%=nihil, 25%=rendah, 50%=sedang, 75%=tinggi), hal ini mengindikasikan bahwa terdapat heterogenitas diantara artikel. Apabila heterogenitas tampak pada hasil penelitian, maka analisis dilanjutkan dengan tes variabel moderator. *Confidence Interval* (*CI*) yang digunakan untuk menentukan estimasi *pool*

adalah 95%. Jika $OR < 1$, mengindikasikan bahwa terdapat *effect size* yang ditimbulkan oleh interaksi antara kelompok perlakuan dan kontrol.

HASIL DAN PEMBAHASAN
Karakteristik umum artikel

Pada hasil pencarian, didapatkan 3.189 artikel berasal dari *database* pencarian. Dari jumlah artikel yang didapatkan, 2.959 artikel masuk kriteria eksklusi berdasarkan rentang waktu publikasi dan jenis artikel. Kemudian dari sisa artikel yang masih masuk kriteria inklusi, 226 artikel kembali masuk kriteria eksklusi berdasarkan ketidaksesuaian isi dari judul dan abstrak artikel. Empat artikel didapatkan dari hasil seleksi terakhir, kemudian 2 artikel di eksklusi karena duplikasi artikel.

Akhirnya, 2 artikel yang memiliki data tentang berbagai macam etiologi sirosis masuk dalam kriteria inklusi penelitian. Karakteristik umum dari artikel inklusi dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik umum artikel

No	Judul	Tahun	Lokasi	Total subjek	
				Curcumin	Placebo
1.	Effect of curcumin supplementation on disease severity in patients with liver	2020	Iran	29	31

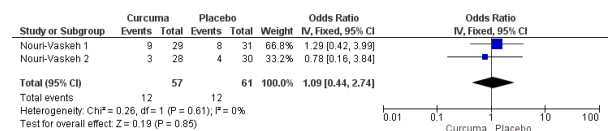
	cirrhosis: A randomized controlled trial ¹⁸ .				
2.	Curcumin ameliorates health-related quality of life in patients with liver cirrhosis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial ¹⁹	2020	Iran	28	30

Semua artikel inklusi berasal dari Iran. Total subjek dalam penelitian ini adalah 118 (n Cu= 54; n PI= 61).

Keberhasilan terapi curcumin terhadap sirosis berdasarkan faktor etiologi

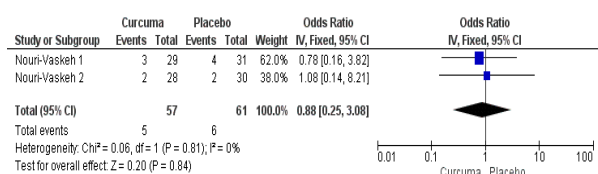
Autoimun (Ai)

Autoimun merupakan salah satu faktor etiologi terjadinya sirosis dalam penelitian ini. Hasilnya didapatkan bahwa *Odds ratio (OR)* antara curcumin dan placebo sebesar 1.09 (*CI* 95%= 0.44 – 2.74). Hal ini menunjukkan bahwa Ai tidak memberikan pengaruh efektif terhadap keberhasilan terapi curcumin untuk sirosis. Hasil uji heterogenitas menunjukkan bahwa nilai $Q (0.61) > \chi^2 (0.26)$; $I^2 = 0\%$, menunjukkan interaksi antara kedua kelompok bersifat homogen. Hasil *Forest plot* efek Ai terhadap keberhasilan terapi curcumin dapat dilihat pada Gambar 2.



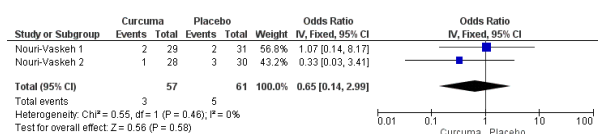
Gambar 2. Forest plot dari odds ratio autoimun *Hepatitis B (HpB)*

Hepatitis B merupakan salah satu faktor etiologi terjadinya sirosis dalam penelitian ini. Hasilnya didapatkan bahwa *Odds ratio (OR)* antara curcumin dan placebo sebesar 0.88 (*CI* 95%= 0.25 – 3.08). Hal ini menunjukkan bahwa HpB memberikan pengaruh efektif terhadap keberhasilan terapi curcumin untuk sirosis. Hasil uji heterogenitas menunjukkan bahwa nilai Q (0.81) > χ^2 (0.06); $I^2= 0\%$, menunjukkan interaksi antara kedua kelompok bersifat homogen. Hasil *Forest plot* efek HpB terhadap keberhasilan terapi curcumin dapat dilihat pada Gambar 3.



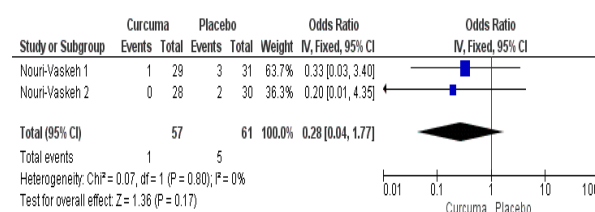
Gambar 3. Forest plot dari odds ratio hepatitis B *Trombosis vena porta (TVP)*

Trombosis vena porta merupakan salah satu faktor etiologi terjadinya sirosis dalam penelitian ini. Hasilnya didapatkan bahwa *Odds ratio (OR)* antara curcumin dan placebo sebesar 0.65 (*CI* 95%= 0.14 – 2.99). Hal ini menunjukkan bahwa TVP memberikan pengaruh efektif terhadap keberhasilan terapi curcumin untuk sirosis. Hasil uji heterogenitas menunjukkan bahwa nilai Q (0.46) < χ^2 (0.55); $I^2= 0\%$, menunjukkan interaksi antara kedua kelompok bersifat heterogen. Hasil *Forest plot* efek TVP terhadap keberhasilan terapi curcumin dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Forest plot dari odds ratio trombosis vena porta *Alkoholik (Alk)*

Alkoholik merupakan salah satu faktor etiologi terjadinya sirosis dalam penelitian ini. Hasilnya didapatkan bahwa *Odds ratio (OR)* antara curcumin dan placebo sebesar 0.28 (*CI* 95%= 0.04 – 1.77). Hal ini menunjukkan bahwa Alk memberikan pengaruh efektif terhadap keberhasilan terapi curcumin untuk sirosis. Hasil uji heterogenitas menunjukkan bahwa nilai Q (0.80) > χ^2 (0.07); $I^2= 0\%$, menunjukkan interaksi antara kedua kelompok bersifat homogen. Hasil *Forest plot* efek Alk terhadap keberhasilan terapi curcumin dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Forest plot dari odds ratio alkoholik

Bias publikasi dalam meta-analisis ini, didapatkan jumlah subjek penelitian pada masing-masing kelompok perlakuan dan placebo tidak sama persis. Hal ini dapat mempengaruhi kondisi data keseluruhan yang tidak selalu homogen. Hal ini dijumpai pada hasil analisis pada faktor etiologi trombosis vena porta. Namun, hal ini tidak mempengaruhi secara keseluruhan hasil dari review meta-analisis, dimana nilai OR keseluruhan masih menunjukkan adanya faktor interaksi antara kedua kelompok perlakuan dan placebo.

Dari hasil meta-analisis, diketahui bahwa faktor etiologi autoimun, hepatitis B, trombosis vena porta, dan alkoholik mempengaruhi terhadap keberhasilan terapi curcumin untuk sirosis. Secara umum, curcumin dapat mereduksi tingkat keparahan sirosis pada saat

kelompok perlakuan dibandingkan dengan placebo.

Faktor autoimun mempengaruhi tingkat keberhasilan terapi curcumin untuk sirosis. Hal ini dikarenakan curcumin dapat menghambat proliferasi namun disisi lain meningkatkan apoptosis pada HSc. Fungsi dari HSc untuk mengekspresikan komponen penting terkait dengan kematian alami sel²⁰. Oleh karena, HSc telah diinduksi untuk melakukan apoptosis menyebabkan kematian sel yang dapat meingkatkan tingkat keparahan sirosis dapat berkurang. Faktor trombosis vena porta mempengaruhi faktor penurunan tingkat keparahan terhadap sirosis, dimana pemberian terapi curcumin dapat mengurangi diameter dari vena porta sehingga aliran darah vena dapat meningkat dan memperbaiki parameter ultrasonografi ameliorasi liver²¹. Begitu pula dengan penyakit hepatitis B, virus hepatitis B menginfeksi hati dan menggunakan sel hospes untuk ekspresi gen dan perkembangbiakan. Oleh karena itu, sasaran faktor hospes untuk ekspresi gen virus hepatitis B merupakan strategi dari antiviral. Penelitian sebelumnya, menjelaskan bahwa Curcumin mampu menghambat ekspresi gen dan replikasi virus hepatitis B melalui *downregulation* dari PGC-1 α . PGC-1 α adalah protein penginduksi lapar yang merangsang glukoneogenesis dan koaktifasi dari transkripsi virus hepatitis B²². Faktor alkoholik sangatlah berkaitan erat dengan tanda kualitas hidup seseorang, dimana gaya hidup alkoholik mengidikasikan kondisi metabolisme tubuh yang tidak normal, sehingga keberadaannya dapat mempengaruhi faktor keberhasilan terapi curcumin terhadap sirosis²³.

Curcumin dapat sebagai agen terapeutik dan menunjukkan kegunaan potensial dalam pencegahan dan pengobatan berbagai masalah kesehatan seperti diabetes, kanker, gangguan pernapasan, kardiovaskular, metabolisme, neurologis, dan gangguan infeksi. Mekanisme hepatoprotektif terjadi karena efek kurkumin sebagai antioksidan yang mampu menangkap ion superoksida dan memutus rantai antar ion superoksida (O_2^-) sehingga mencegah kerusakan sel hepar karena peroksidasi lipid dengan cara dimediasi oleh enzim antioksidan yaitu *superoxide dismutase* (SOD) dimana enzim SOD akan mengonversi O_2^- menjadi produk yang kurang toksik²⁴. Curcumin juga mampu meningkatkan *gluthation S-transferase* (GST) dan mampu menghambat beberapa faktor proinflamasi seperti *nuclear factor-kB* (NF-kB) dan profibrotik sitokin. Aktifitas penghambatan pembentukan NF-kB merupakan faktor transkripsi sejumlah gen penting dalam proses imunitas dan inflamasi, salah satunya untuk membentuk TNF- α . Dengan menekan kerja NF-kB maka radikal bebas dari hasil sampingan inflamasi berkurang²⁵.

Keterbatasan dalam review meta-analisis ini adalah didapatkannya sumber literatur berdasarkan pencarian kata kunci yang sesuai, berasal dari satu author dan penelitian. Kondisi ini meningkatkan tingkat subjektivitas analisa data.

Saran untuk review meta-analisis berikutnya terkait dengan penyempurnaan hasil review adalah dengan menambahkan faktor etiologi lain yang secara umum sering muncul sebagai penyebab sirosis, seperti kriptogenik,

hepatitis C (HCV), cholangitis sklerosis (PSC), dan fatty liver.

KESIMPULAN

Faktor etiologi pasien sirosis diantaranya autoimun, hepatitis B, trombosis vena porta, dan alkoholik dapat mempengaruhi keberhasilan terapi curcumin untuk sirosis. Keberadaan faktor etiologi seperti disebutkan sebelumnya, dapat menurunkan tingkat keberhasilan terapi yang ditunjukkan dengan perbaikan kondisi sirosis yang berjalan lambat dibandingkan dengan ketiadaan faktor-faktor etiologi tersebut.

TERIMA KASIH

N/A

KEPUSTAKAAN

1. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells* [Internet]. 2020 Apr 3;9(4):875. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/4/875> doi: 10.3390/cells9040875
2. Wong T, Dang K, Ladhani S, Singal AK, Wong RJ. Prevalence of Alcoholic Fatty Liver Disease Among Adults in the United States, 2001-2016. *JAMA* [Internet]. 2019 May 7;321(17):1723. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2019.2276> doi: 10.1001/jama.2019.2276
3. Muljono DH, Wijayadi T, Sjahril R. Hepatitis B Virus Infection among Health Care Workers in Indonesia. *Euroasian J Hepato-Gastroenterology* [Internet]. 2018 Jun 1;8(1):88–92. Available from: <https://www.ejohg.com/doi/10.5005/jp-journals-10018-1269> doi: 10.5005/jp-journals-10018-1269
4. Aydin MM, Akcali KC. Liver fibrosis. *Turkish J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Jan 31;29(1):14–21. Available from: <https://www.turkjgastroenterol.org/en/liver-fibrosis-135206> doi: 10.5152/tjg.2018.17330
5. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mech Dis* [Internet]. 2021 Jan 26;13(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wsbm.1499> doi: 10.1002/wsbm.1499
6. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2019 Feb;65:37–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098299718300700> doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002
7. Lai M, Afdhal NH. Liver Fibrosis Determination. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2019 Jun;48(2):281–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889855319300032> doi: 10.1016/j.gtc.2019.02.002
8. Campana L, Iredale J. Regression of Liver Fibrosis. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2017 Feb 15;37(01):001–10. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0036-1597816> doi: 10.1055/s-0036-1597816
9. Irvine KM, Ratnasekera I, Powell EE, Hume DA. Causes and Consequences of Innate Immune Dysfunction in Cirrhosis. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Feb 25;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.00293/full> doi: 10.3389/fimmu.2019.00293
10. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* [Internet]. 2019;100(12):759–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31845776>
11. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules* [Internet]. 2019 Aug

- 13;24(16):2930. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/16/2930> doi: 10.3390/molecules24162930
12. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem* [Internet]. 2017 Mar 9;60(5):1620–37. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.6b00975> doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00975
 13. Zia A, Farkhondeh T, Pourbagher-Shahri AM, Samarghandian S. The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021 Feb;134:111119. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332220313123> doi: 10.1016/j.biopha.2020.111119
 14. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2017 Sep 2;57(13):2889–95. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2015.1077195> doi: 10.1080/10408398.2015.1077195
 15. Zhang T, Li Y, Song Y, Chen X, Li J, Peng Q, et al. Curcumin- and Cyclopamine-Loaded Liposomes to Enhance Therapeutic Efficacy Against Hepatic Fibrosis. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2020 Dec;Volume 14:5667–78. Available from: <https://www.dovepress.com/curcumin--and-cyclopamine-loaded-liposomes-to-enhance-therapeutic-effi-peer-reviewed-article-DDDT> doi: 10.2147/DDDT.S287442
 16. Qiu B, Xu X, Yi P, Hao Y. Curcumin reinforces MSC-derived exosomes in attenuating osteoarthritis via modulating the miR-124/NF-kB and miR-143/ROCK1/TLR9 signalling pathways. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2020 Sep 9;24(18):10855–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.15714> doi: 10.1111/jcmm.15714
 17. Ghasemi F, Shafiee M, Banikazemi Z, Pourhanifeh MH, Khanbabaie H, Shamshirian A, et al. Curcumin inhibits NF-kB and Wnt/ β -catenin pathways in cervical cancer cells. *Pathol - Res Pract* [Internet]. 2019 Oct;215(10):152556. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0344033819308830> doi: 10.1016/j.prp.2019.152556
 18. Nouri-Vaskeh M, Malek Mahdavi A, Afshan H, Alizadeh L, Zarei M. Effect of curcumin supplementation on disease severity in patients with liver cirrhosis: A randomized controlled trial. *Phyther Res*. 2020;34(6):1446–54. <https://doi.org/10.1002/ptr.6620>
 19. Nouri-Vaskeh M, Afshan H, Malek Mahdavi A, Alizadeh L, Fan X, Zarei M. Curcumin ameliorates health-related quality of life in patients with liver cirrhosis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Complement Ther Med* [Internet]. 2020;49(February):102351. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102351> doi: 10.1016/j.ctim.2020.102351
 20. Thongsri P, Pewkliang Y, Borwornpinyo S, Wongkajornsilp A, Hongeng S, Sangiamsuntorn K. Curcumin inhibited hepatitis B viral entry through NTCP binding. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 27;11(1):19125. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-98243-x> doi: 10.1038/s41598-021-98243-x
 21. Khan H, Ullah H, Nabavi SM. Mechanistic insights of hepatoprotective effects of curcumin: Therapeutic updates and future prospects. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2019 Feb;124:182–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691518308664> doi: 10.1016/j.fct.2018.12.002
 22. Hernández-Aquino E, Quezada-Ramírez MA, Silva-Olivares A, Ramos-Tovar E, Flores-Beltrán RE, Segovia J, et al. Curcumin downregulates Smad pathways and reduces hepatic stellate cells activation in experimental fibrosis. *Ann Hepatol* [Internet]. 2020 Sep;19(5):497–506. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S166526812030065X> doi: 10.1016/j.aohep.2020.05.006
23. Kapelle IBD, Manalu W, Souhoka FA. Effect of curcumin analogue synthetic product from cullilawan oil for the liver damage treatment in male mice (*Mus musculus* L.). *J Basic Clin Physiol Pharmacol* [Internet]. 2020 Jan 23;30(6). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jbcpp-2019-0241/html> doi: 10.1515/jbcpp-2019-0241
24. Heshmati J, Golab F, Morvaridzadeh M, Potter E, Akbari-Fakhrabadi M, Farsi F, et al. The effects of curcumin supplementation on oxidative stress, Sirtuin-1 and peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α gene expression in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020 Mar;14(2):77–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402120300035> doi: 10.1016/j.dsx.2020.01.002
25. Mouléur Rechtman M, Har-Noy O, Bar-Yishay I, Fishman S, Adamovich Y, Shaul Y, et al. Curcumin inhibits hepatitis B virus via down-regulation of the metabolic coactivator PGC-1 α . *FEBS Lett* [Internet]. 2010 Jun 3;584(11):2485–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.febslet.2010.04.067> doi: 10.1016/j.febslet.2010.04.067