

**PENGARUH KURKUMIN SEBAGAI AGEN ANTI-INFLAMASI
PADA WANITA ENDOMETRIOSIS
(Studi Literature)**

SKRIPSI

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh
Arinda Indah Marhayu Puspita
30101800025

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2022**

SKRIPSI
PENGARUH KURKUMIN SEBAGAI AGEN ANTI-INFLAMASI PADA
WANITA ENDOMETRIOSIS
(Studi Literature pada Wanita Endometriosis)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh
Arinda Indah Marhayu Puspita

30101800025

telah dipertahankan di depan Dewan
Penguji pada tanggal 19 Agustus
2022 dan dinyatakan telah memenuhi
syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji


dr. Rini Aryani, Sp. OG(K) – FER


Dr. Dra. Atina Husaana Apt. M. Si

Pembimbing II


Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo M. Kes


dr. Dian Ayu Listiarni Sp. An

Semarang, 19 Agustus 2022

Fakultas Kedokteran Universitas

Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF., S. H.
NIK 210199049

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Arinda Indah Marhayu Puspita

NIM : 30101800025

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah berjudul:

PENGARUH KURKUMIN SEBAGAI AGEN ANTI-INFLAMASI PADA WANITA ENDOMETRIOSIS

***Literature Review* pada Wanita Endometriosis**

Adalah benar karya saya dan penuh kesadaran tidak melakukan plagiasi dalam bentuk apapun seperti mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan plagiasi saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 10 Agustus 2022



Arinda Indah Marhayu Puspita

PRAKATA

Assalamu'alaikum wr.wb

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah, rahmat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ini dengan judul “PENGARUH KURKUMIN SEBAGAI AGEN ANTI-INFLAMASI PADA WANITA ENDOMETRIOSIS (Studi *Literature Review* pada wanita endometriosis)”. Karya tulis ilmiah ini adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Selama menyelesaikan karya tulis ini, penulis menyadari masih ada kekurangan dan keterbatasan. Dukungan, bantuan, bimbingan, dan petunjuk dari orang-orang terdekat penulis sangat berkontribusi dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp KF, S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu memberikan izin pengambilan data.
2. dr. Rini Aryani Sp.OG (K), selaku dosen pembimbing I yang sudah meluangkan waktu, tenaga, ilmu, dan kesabarannya dalam memberikan nasihat dan sarat serta membimbing penulis sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.
3. Dr. dr. Joko Wahyu Wibowo M.Kes, selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam

memberikan bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

4. Dr.Dra. Atina Husaana Apt. M.Si., selaku dosen penguji I yang telah memberikan masukan, ilmu, dan saran sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini hingga akhir.
5. dr. Dian Ayu Listiarini Sp.An, selaku dosen penguji II yang telah memberikan masukan, ilmu, dan saran serta kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini sampai akhir.
6. Kedua orang tua saya, Bapak Misran dan Ibu Muji Amriyah Rahayu yang telah memberikan doa, dukungan, fasilitas, dan motivasi selama proses pengerjaan karya tulis ilmiah ini.
7. Saudara kandung saya Baruna Eka Atmaja dan Arika Indah Marhayu Puspasari yang telah memberikan doa, dukungan, dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
8. Kelompok skripsi Chelian Ayu dan Kholiyanti Agustin yang telah membantu selama proses penelitian.
9. Teman-teman semasa perkuliahan (Sri Rahmani, Elma Nafiana, Aura Antaresta, Farah Mantika, Anggita Sabila, dan Ambarwati) dan Avenzoar FK UNISSULA 2018) yang telah menemani dan saling menyemangati selama masa perkuliahan.
10. Teman-teman semasa SMA (Zavia, Khamidah) yang telah menemani dan selalu memberi dukungan dan doa dalam penulisan skripsi ini.
11. Seluruh pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan skripsi ini.

12. Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca pada umumnya dan khususnya mahasiswa kedokteran.

Wassalamu'alaikum wr.wb.

Semarang 10 Agustus 2022

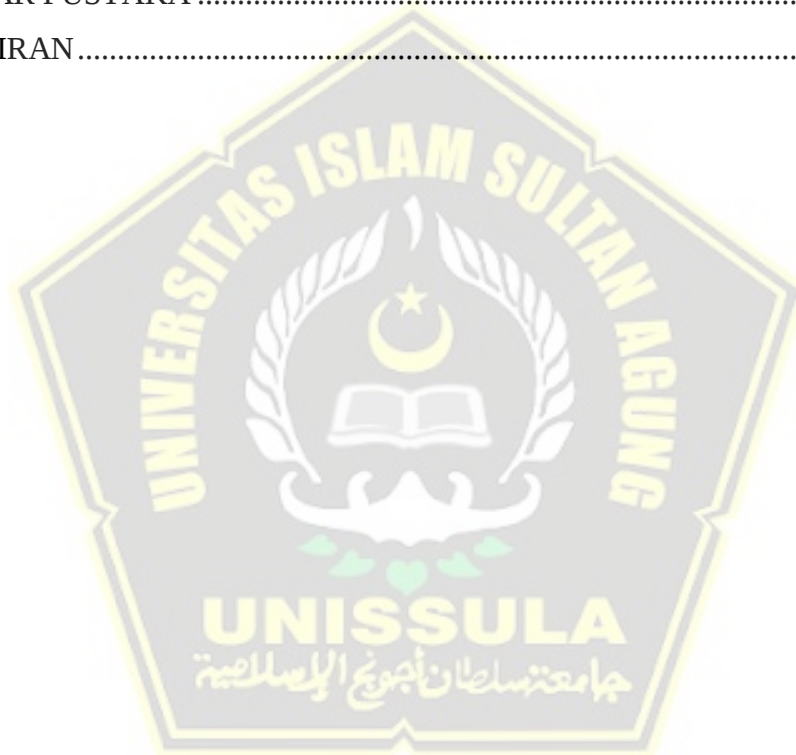
Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Pendahuluan.....	1
1.2. Rumusan <i>Review</i>	5
1.3. Tujuan <i>Review</i>	6
1.3.1. Tujuan Umum	6
1.3.2. Tujuan Khusus	6
1.4. Manfaat <i>Review</i>	6
1.4.1. Manfaat Teoritis	6
1.4.2. Manfaat Praktis	7
BAB II METODE PENELITIAN.....	8
2.1. Pencarian <i>Literature</i>	8
2.1.1. <i>Keyword</i>	8
2.1.2. Pencarian Informasi	9
2.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	9
2.2.1. Kriteria Inklusi	9
2.2.2. Kriteria Eksklusi.....	10
2.3. Alur Pencarian Literatur	11
2.4. Peta <i>Literature Review</i>	18

BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN.....	19
3.1. Hasil	19
3.2. Pembahasan.....	27
3.2.1. Definisi dan Gejala Endometriosis.....	27
3.2.2. Patogenesis Endometriosis.....	28
3.2.3. Kurkumin	34
BAB IV KESIMPULAN DAN REKOMENDASI.....	41
4.1. Kesimpulan	41
4.2. Rekomendasi.....	41
DAFTAR PUSTAKA	43
LAMPIRAN.....	48



DAFTAR SINGKATAN

AP-1	: <i>Activator Protein-1</i>
AT-LDL	: <i>α1- Antitrypsin Low-density Lipoprotein</i>
CCL-2	: <i>Chemokine Ligand 2</i>
CO	: <i>Karbon monoksida</i>
COX-2	: <i>Enzim Cyclooxygenase-2</i>
COPD	: <i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DMEM	: <i>Media kultur sel sintetik Dulbecco's Modified Eagle's Medium</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
HbA1c	: <i>Hemoglobin A1c</i>
HDL	: <i>High-density Lipoprotein</i>
HOXA10	: <i>Homeobox A10</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IFN γ	: <i>Interferon gamma</i>
IKK α	: <i>IKappaB kinase alfa</i>
IKK β	: <i>IKappaB kinase beta</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IL-12	: <i>Interleukin-12</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-1 α	: <i>Interleukin-1α</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1β</i>
IL-17	: <i>Interleukin-17</i>
IL-2	: <i>Interleukin-2</i>
IL-22	: <i>Interleukin-22</i>
IL-23	: <i>Interleukin-23</i>
IL-27	: <i>Interleukin-27</i>

IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
JKOM	: <i>Japanese Knee Osteoarthritis Measure</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal kinases</i>
JOK	: <i>skor Japanese Orthopaedic Association knee osteoarthritis</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
INOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
LDL	: <i>Low-density Lipoprotein</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemotactic Protein-1</i>
MIF	: <i>Macrophage Migration Inhibitory Factor</i>
MTT	: <i>Uji Microtetrazolium</i>
MVD	: <i>Microvessel Density</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
NAFLD	: <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NLRP3	: <i>NOD-like receptor pyrin domain-containing 3</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PPOK	: <i>Penyakit Paru Obstruktif Kronis</i>
RANTES	: <i>Regulated on Activation Normal T Expressed and Secreted</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SAA-LDL	: <i>Serum Amyloid A Low-density Lipoprotein</i>
StAR	: <i>Steroidogenic Acute Regulatory</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer And Activator Of Transcription 3</i>
Th17	: <i>sel T helper 17</i>
TLRs	: <i>Toll-like receptors</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
Treg	: <i>sel T regulatory</i>

VAS : *Visual Analog Scale*
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*
WST-8 : *Water Soluble Tetrazolium*



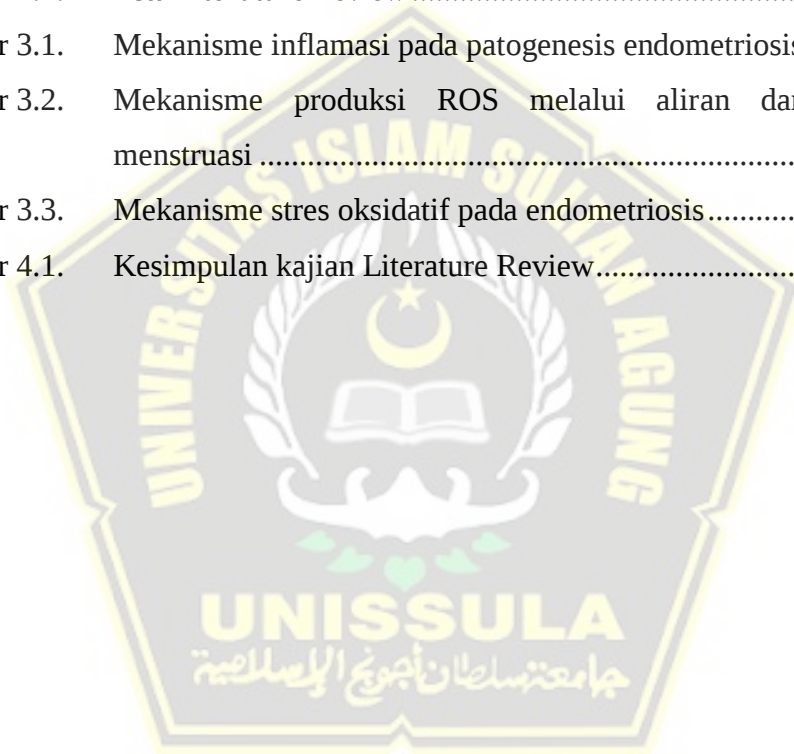
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Critical appraisal jurnal penelitian	8
Tabel 2.2. Hasil temuan Literature	17
Tabel 3.1. Hasil Kajian Kriteria Inklusi Literature Review	19
Tabel 3.2. Hasil Kajian Literature Review dengan Variabel Kurkumin.....	22



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Alur pencarian Literature	11
Gambar 2.2.	Pencarian data Literature, 1) Google Scholar, 2) Pubmed, 3) Science Direct	13
Gambar 2.3.	Screening referensi menggunakan aplikasi Mendeley	14
Gambar 2.4.	Pengkajian kriteria inklusi.....	15
Gambar 2.5.	Pengkajian kriteria eksklusi	16
Gambar 2.6.	Pengkajian jurnal pada fokus Review selain endometriosis	17
Gambar 2.7.	Peta <i>Literature Review</i>	18
Gambar 3.1.	Mekanisme inflamasi pada patogenesis endometriosis.....	30
Gambar 3.2.	Mekanisme produksi ROS melalui aliran darah balik menstruasi	31
Gambar 3.3.	Mekanisme stres oksidatif pada endometriosis.....	33
Gambar 4.1.	Kesimpulan kajian Literature Review.....	42



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Sampel Jurnal Original Article Efek Kurkumin pada endometriosis	48
Lampiran 2.	Sampel Jurnal Original Article Efek Kurkumin pada Endometriosis.....	49
Lampiran 3.	Sampel Jurnal Original Article Efek Kurkumin pada Endometriosis.....	50
Lampiran 4.	Sampel Jurnal Original Article Efek Kurkumin pada Penyakit Inflamasi lain (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease).....	51
Lampiran 5.	Sampel Jurnal Original Article Efek Kurkumin pada Penyakit Inflamasi lain (Chronic Kidney Disease)	52
Lampiran 6.	Sampel Jurnal Original Article Efek Kurkumin pada Penyakit Inflamasi lain (Diabetes Militus Non-Insulina)	53
Lampiran 7.	Sampel Jurnal Original Article Efek Kurkumin pada Penyakit Inflamasi lain (Penyakit Paru Obstruktif Kronis)	54
Lampiran 8.	Sampel Jurnal Original Article Efek Kurkumin pada Penyakit Inflamasi lain (Obesitas)	55
Lampiran 9.	Sampel Jurnal Original Article Efek Kurkumin pada Penyakit Inflamasi lain (kondroprotektif).....	56
Lampiran 10.	Surat Ijin Penelitian.....	57
Lampiran 11.	Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	58
Lampiran 12.	Surat Undangan Seminar Hasil	59
Lampiran 13.	Surat Keterangan Pelaksanaan Ujian Hasil.....	60

INTISARI

Kurkumin adalah zat warna kuning pada tanaman kunyit (*Curcuma longa* L.) yang merupakan jenis tanaman tradisional yang banyak digunakan sebagai zat pewarna dan pengharum makanan. Kurkumin memiliki efek anti inflamasi, antiproliferatif, anti-angiogenik, dan anti-oksidan yang penting untuk menghambat pertumbuhan sel abnormal endometrium pada kasus endometriosis. Endometriosis adalah penyakit inflamasi kronik yang ditandai dengan adanya kelenjar dan stroma endometrium yang berada di dalam rongga peritoneum atau di luar kavum uteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji literatur yang berkaitan tentang peran kurkumin sebagai anti-inflamasi pada penyakit endometriosis.

Pencarian literatur jurnal pada penelitian ini menggunakan 3 *database* yaitu *Google Scholar*, *Pubmed*, dan *Science Direct*. Peneliti menemukan 103 jurnal penelitian tanpa duplikasi yang sesuai dengan kata kunci yang sesuai. Selanjutnya skrining judul dan abstrak dengan menampilkan jurnal secara *full text* didapatkan 24 jurnal penelitian. Sebanyak 4 jurnal penelitian dan 1 jurnal artikel harus dikeluarkan karena menggunakan subjek penelitian selain manusia sehingga total referensi yang digunakan yaitu 3 jurnal artikel yang sesuai analisa.

Kurkumin sebagai zat anti inflamasi dapat memperbaiki folikulogenesis dan mengatasi nyeri panggul pada endometriosis. Penelitian eksperimental secara *in vitro* sudah banyak dilakukan sebelumnya dibandingkan penelitian *clinical trial*. Oleh karena itu sangat diperlukan penelitian dengan metode *clinical trial* pada pasien endometriosis.

Kata Kunci: Antiinflamasi, Kurkumin, Endometriosis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Pendahuluan

Kurkumin adalah zat warna kuning pada tanaman kunyit (*Curcuma longa L.*) yang merupakan jenis tanaman tradisional yang banyak digunakan sebagai zat pewarna dan pengharum makanan (Yuan Shan and Iskandar, 2018). Tanaman kunyit adalah tanaman tropis yang banyak ditemukan di benua Asia salah satunya Indonesia yang sering digunakan sebagai obat tradisional atau terapi alternatif (Simanjuntak, 2012). Kunyit mengandung senyawa kimia diantaranya glukosa, fruktosa, protein, minyak atsiri, dan kurkumin serta turunannya (Wahyuningtyas, S.E.P., Permana, I.D.G.M., Wiadnyani, 2017). Kandungan kimia tanaman kunyit antara lain 4,2-14% minyak atsiri, 4,4-12,7% minyak lemak, dan 60-70% kurkuminoid. Sebagai kandungan utama kunyit, kurkuminoid memiliki tiga jenis senyawa yaitu kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin. Kurkumin dengan nama senyawa 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadiena-3,6-dion berperan banyak dalam aktivitas biologis salah satunya dalam proses inflamasi. Kurkumin adalah senyawa anti-inflamasi yang paling potensial diantara senyawa kurkuminoid lainnya (Simanjuntak, 2012). Demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin memiliki efek biologis sebagai antioksidan yang potensial. Kedua senyawa tersebut mampu mengaktivasi sistem diketon yang dapat menginduksi pengikatan besi bebas

dalam rongga peritoneum (Simanjuntak, 2012) (Yuan Shan and Iskandar, 2018).

Endometriosis adalah penyakit inflamasi kronik yang ditandai dengan adanya kelenjar dan stroma menyerupai endometrium yang berada di luar kavum uteri (Kumar, 2013). Data epidemiologi menunjukkan kasus endometriosis tertinggi pada 5 sampai 15% wanita dengan rentang usia 15 sampai 49 tahun dan 3-5% wanita usia >49 tahun (Pramesti *et al.*, 2020). Pada tahun 2021 dilaporkan prevalensi endometriosis di seluruh dunia mencapai 190 juta kasus wanita usia reproduktif (Halim and Adiwinata, 2021), kasus endometriosis dirawat di rumah sakit dengan nyeri panggul pada pasien remaja bergejala berkisar 5 sampai 21% kasus (Zondervan, Becker and Missmer, 2020) dan kasus nyeri panggul kronik mencapai 70-75% kasus (Shafrir *et al.*, 2018). Di Indonesia, prevalensi endometriosis belum bisa diperkirakan karena belum terdapat studi epidemiologinya, dari data RSUD Dr. Moewardi Solo tercatat 35 kasus di tahun 2010; 43 kasus di tahun 2011; dan mencapai 65 kasus di tahun 2012 (Mukti, 2014). Penderita endometriosis sering mengeluhkan nyeri panggul sebelum menstruasi yang menetap saat menstruasi berlangsung dan dapat bertahan lebih lama (Supriyadi *et al.*, 2017). Menurut penelitian (Setiawan and Lestari, 2018), sebanyak 43-93% remaja putri mengalami dismenore, 25-38% kejadian endometriosis disertai dengan dismenore dan mencapai 67% kejadian endometriosis dengan nyeri panggul tidak ada perbaikan. Nyeri panggul yang terus menerus dapat mengganggu aktivitas wanita usia reproduktif

(Tsamara, Raharjo and Putri, 2020). Nyeri panggul yang memburuk dari hari ke hari dan tidak ada perbaikan dengan kontrasepsi oral maupun obat analgetik berisiko endometriosis (Luqyana and Rodiani, 2019).

Nyeri pada endometriosis berhubungan dengan proses inflamasi. Ketika memasuki fase menstruasi kadar hormon progesteron yang rendah menyebabkan aktifitas enzim 17β -HSD tipe 2 (*17 β hidroksisteroid Dehydrogenase 2*) berkurang. Estradiol tidak dapat dikonversi menjadi estron yang bersifat kurang estrogenik menyebabkan peningkatan kadar estradiol dan aromatase yang dapat memicu enzim *cyclooxygenase* untuk menghasilkan sitokin proinflamasi yaitu PGE2 dan leukotrin (Serdar E. Bulun, 2009). Prostaglandin berkontribusi memberikan respon vasokonstriksi pembuluh darah uterus yang menyebabkan iskemik. Kondisi tersebut memicu kontraksi otot polos uterus dan hipoksia sehingga menimbulkan peningkatan sensitifitas persarafan uterus yang menjalar hingga ujung saraf sensorik untuk menghasilkan sinyal nosiseptik. Penjalaran sinyal ini menimbulkan sensasi nyeri di sekitar pelvis atau disminore. (Hendarto, 2015b).

Terapi hormonal saat ini masih digunakan untuk mengurangi gejala nyeri dan progresivitas lesi endometriosis. Terapi hormonal dapat menekan proses ovulasi sehingga tidak dapat digunakan sebagai terapi jangka panjang (Hendy Hendarto, 2014). Terapi hormonal seperti progestin, danazol, dan GnRH agonis dapat memengaruhi kesuburan dan menimbulkan efek samping sistemik (gejala vasomotor) karena penurunan kadar hormon

steroid endogen (Vercellini *et al.*, 2014). Tindakan pembedahan invasif minimal lebih direkomendasikan untuk mengatasi endometriosis dengan mengurangi nyeri 50-95%, tetapi dalam beberapa kasus mengalami kekambuhan dalam 3-5 tahun kedepan (Musyarrofah and Primariawan, 2015). Terapi alternatif sangat diperlukan untuk mengatasi endometriosis. Terapi dengan efek samping minimal dan memiliki rentang dosis yang luas sehingga aman digunakan dalam jangka panjang.

Kurkumin memiliki efek anti-inflamasi, anti-proliferasi, anti-angiogenesis, dan anti-oksidan yang penting untuk menghambat pertumbuhan sel abnormal endometrium dan menekan perluasan implantasi lesi endometriosis (Hendy Hendarto, 2012). Kurkumin dapat menghambat kerja dari molekul yang terlibat peradangan seperti COX-2, prostaglandin, TNF- α , MCP-1, dan *interleukin-12* (IL-12). Sejumlah molekul tersebut berpengaruh terhadap perkembangan lesi endometriosis (Yuan Shan and Iskandar, 2018). Kurkumin memiliki efek samping yang rendah dengan rentang dosis yang luas sehingga aman digunakan dalam pengobatan jangka panjang. Keuntungan kurkumin yang tidak memengaruhi ovulasi, dapat diberikan bersama obat stimulasi pada penderita endometriosis dengan infertilitas (Hendy Hendarto, 2014).

Penelitian (Fanaei *et al.*, 2016) kurkumin memberikan efek antin inflamasi, mengendalikan emosional, dan mengurangi nyeri menstruasi. Pernyataan ini didukung oleh penelitian (Marsaid, Nurjayanti and Rimbaga, 2017) yang menyebutkan bahwa kandungan kurkumin dalam

kunyit efektif untuk menurunkan dismenore remaja putri di Kabupaten Ponorogo.

Penelitian (Baiti, 2018) kepada siswa di Madiun telah membuktikan bahwa minuman kunyit asam dapat memberikan perbaikan dismenore primer. Minuman kunyit asam diminum 100cc/ hari sebagai salah satu pengobatan alternatif untuk meredakan nyeri saat menstruasi. Kunyit asam memberikan perbaikan dengan mengurangi nyeri haid pada remaja (Baiti, 2018).

Menurut hasil penelitian (Widowati, Kundaryanti and Ernawati, 2020) kepada mahasiswi di Universitas Nasional Jakarta menunjukkan bahwa minuman madu kunyit dapat mengurangi skala nyeri menstruasi yang dapat menjadi pengobatan non-farmakologi. Madu dan kunyit memiliki efek analgetik dan anti-inflamasi yang potensial untuk mengurangi nyeri menstruasi.

Berdasarkan uraian diatas peneliti tertarik untuk melakukan *Review* lebih lanjut mengenai pengaruh terapi kurkumin sebagai antiinflamasi dalam memberikan perbaikan pada endometriosis.

1.2. Rumusan *Review*

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Bagaimana pengaruh terapi kurkumin sebagai antiinflamasi pada endometriosis?

1.3. Tujuan Review

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum tinjauan *Literature Review* ini adalah untuk mengetahui pengaruh kurkumin sebagai agen anti-inflamasi pada wanita endometriosis melalui beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Untuk mengetahui mekanisme kurkumin sebagai anti-inflamasi pada endometriosis.
- 1.3.2.2. Untuk mengetahui efektifitas senyawa kurkumin pada kunyit sebagai agen antiinflamasi pada endometrisis.
- 1.3.2.3. Untuk mengetahui efek samping senyawa kurkumin pada kunyit sebagai agen antiinflamasi pada endometrisis.

1.4. Manfaat Review

1.4.1. Manfaat Teoritis

- 1.4.1.1. Memperdalam pengetahuan tentang pengaruh terapi kurkumin pada endometriosis.
- 1.4.1.2. Mendapatkan landasan teori tentang peran kurkumin untuk melakukan penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat membantu dokter dalam memberikan edukasi tentang pengaruh kurkumin pada pasien endometriosis serta menjadi pilihan terapi bagi dokter yang menangani kasus endometriosis.



BAB II

METODE PENELITIAN

2.1. Pencarian Literature

Jurnal penelitian perlu dilakukan *critical appraisal* sebelum pengambilan data dengan metode PICOS *framework* untuk strategi mencari jurnal terkait penelitian.

- a. *Population/problem* : Populasi yang menganalisis masalah.
- b. *Intervention* : Tindakan intervensi atau penatalaksanaan pada kasus yang terjadi serta penjelasannya.
- c. *Comparison* : Pembandingan dari penatalaksanaan ini.
- d. *Outcome* : Suatu hasil dari penelitian.
- e. *Study Design* : Model penelitian yang digunakan untuk di Review.

Tabel 2.1. *Critical appraisal* jurnal penelitian

Kriteria	Uraian
Problem	Jurnal nasional dan Internasional dari database yang berbeda dan berhubungan dengan variable penelitian yakni kurkumin dan endometriosis.
Intervention	Pemberian suplementasi kurkumin
Comparison	Terdapat faktor pembandingan
Outcome	Adanya pengaruh terapi kurkumin sebagai agen anti-inflamasi pada wanita endometriosis
Study Design	Study observasional dan <i>eksperimental (in vitro)</i>
Tahun Terbit	Jurnal yang terbit pada tahun 2013-2022
Bahasa	Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris

2.1.1. Keyword

Kata kunci yang digunakan untuk mencari literatur adalah:

Curcumin AND anti-inflammatory AND endometriosis. Pencarian

jurnal selain kriteria inklusi guna memperkuat penelitian ini dapat menggunakan kata kunci: *Curcumin AND Anti-Inflammation*. Jurnal yang didapatkan dari beberapa kata kunci tersebut selanjutnya dikaji.

2.1.2. Pencarian Informasi

Data sekunder adalah data yang digunakan dalam melakukan penelitian ini yang didapatkan dari penelitian primer atau penelitian terdahulu yang telah dilakukan. Sumber data yang digunakan dengan melakukan pencarian jurnal melalui database *e-resource Pubmed*, *Google Scholar*, dan *Science Direct*. Kemudian jurnal tersebut diseleksi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Selanjutnya data jurnal yang didapatkan diinput dalam aplikasi *Mendeley*, yang merupakan perangkat lunak untuk menampung referensi jurnal.

2.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.2.1. Kriteria Inklusi

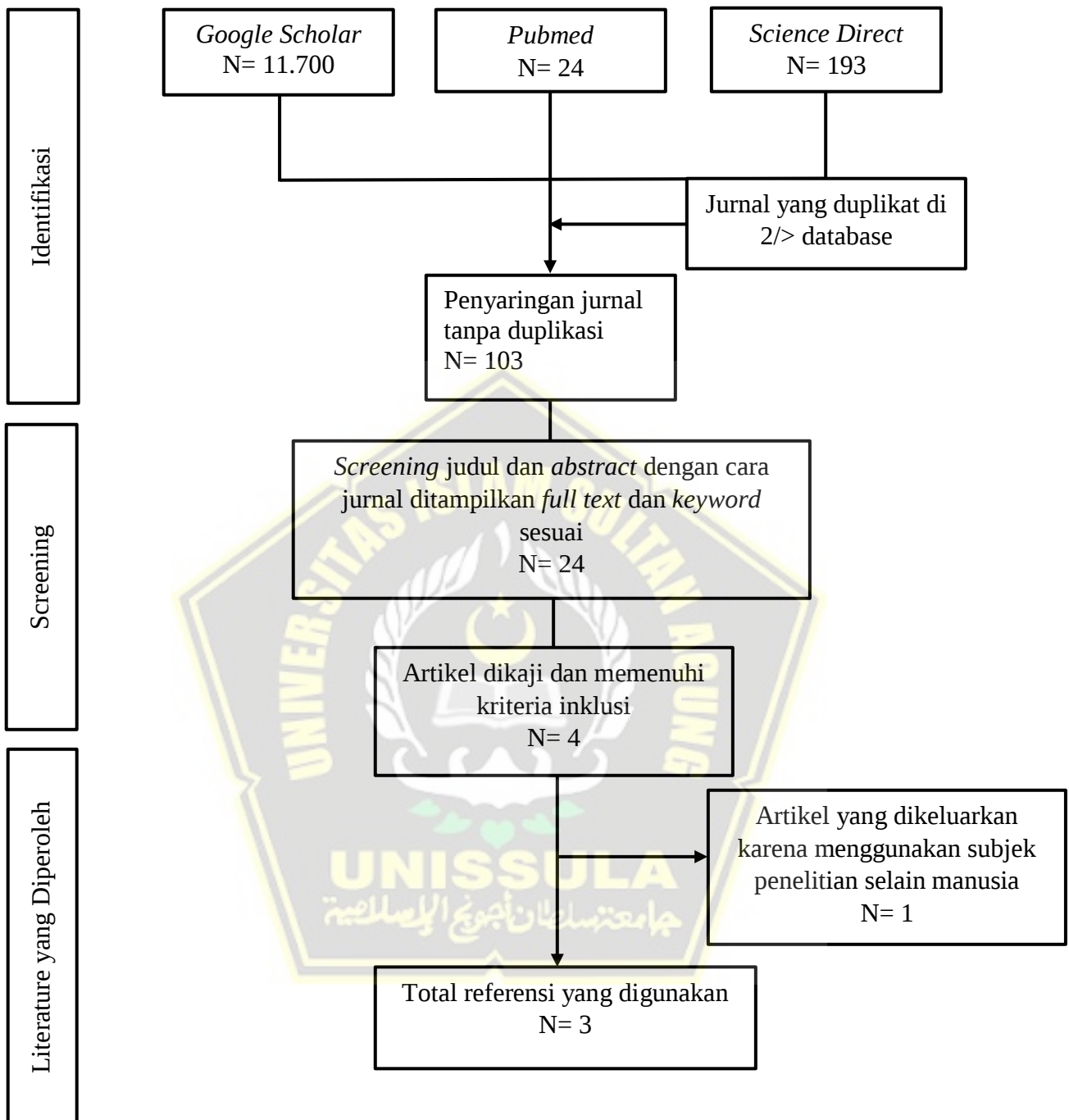
1. Jurnal original artikel penelitian *in vitro*.
2. Jurnal yang dipublikasikan dapat diakses secara *free full text*.
3. Jurnal dipublikasikan baik secara nasional maupun internasional.
4. Jurnal yang dipublikasikan 10 tahun terakhir atau dari tahun 2013-2022.
5. Jurnal yang terdapat faktor pembanding.

2.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Jurnal yang tidak menggunakan subjek penelitian manusia.
2. Jurnal yang dipublikasikan lebih dari 2 *database*.
3. Jurnal yang tidak mencantumkan metode penelitian dengan jelas, seperti tidak mencantumkan jenis penelitian observasional atau eksperimental.



2.3. Alur Pencarian Literatur



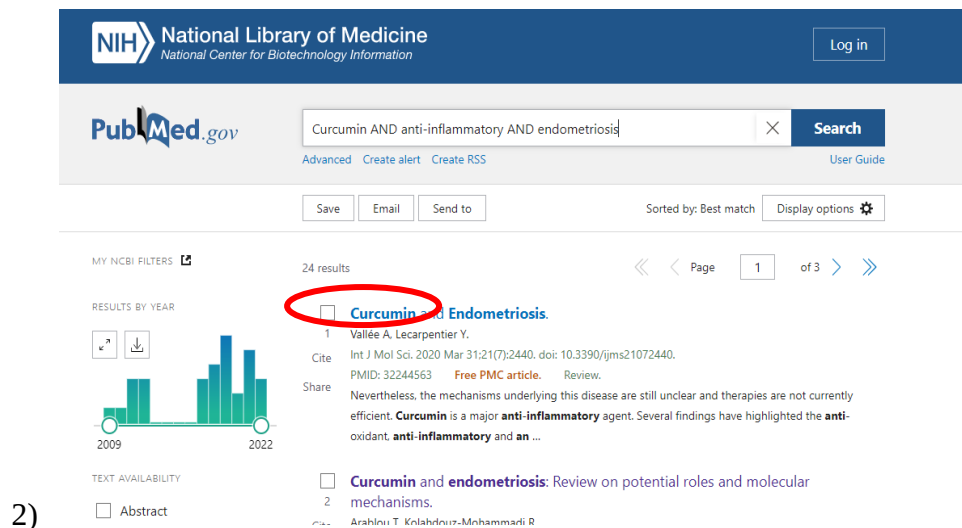
Gambar 2.1. Alur pencarian Literature

a. Pencarian Data

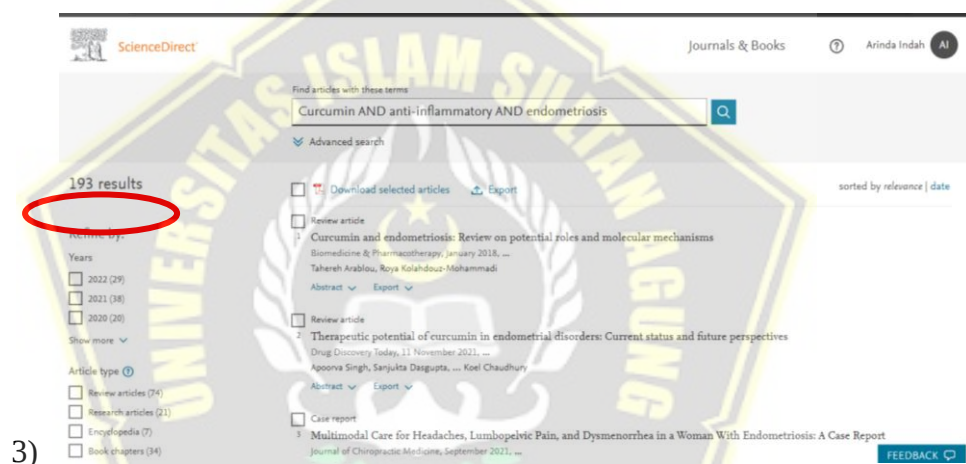
Dalam melakukan penelitian ini, peneliti menelusuri literatur publikasi pada beberapa *database Google Scholar, Pubmed (NCBI), dan Science Direct* dengan menggunakan kata kunci yaitu *Curcumin AND anti-inflammatory AND endometriosis* untuk mencari literatur di beberapa database. Selanjutnya, hasil temuan literatur jurnal tersebut diseleksi sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Data jurnal tersebut kemudian di input ke aplikasi *Mendelay* untuk dilakukan manajemen referensi.

Senin, 4 Juli 2022





Rabu, 20 Juli 2022

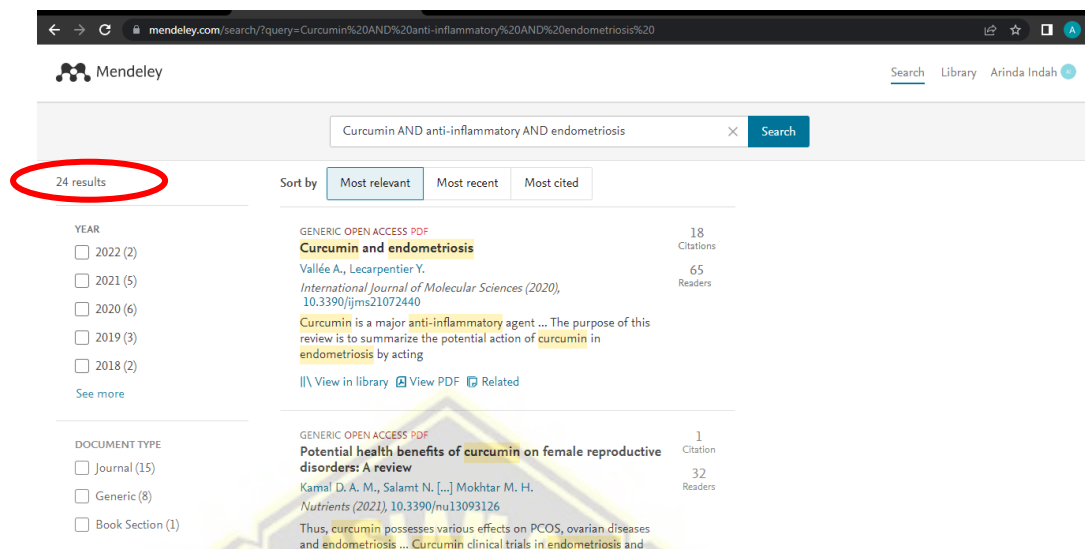


Gambar 2.2. Pencarian data *Literature*, 1) *Google Scholar*, 2) *Pubmed*, 3) *Science Direct*

b. *Screening Referensi*

Screening merupakan pemulihan dan penyaringan data pada jurnal yang ditemukan yang bertujuan untuk memilih masalah penelitian yang sesuai dengan topik yang akan diteliti. *Screening* dilakukan dengan cara melihat judul literatur jurnal dan abstraknya sesuai dengan topik penelitian

Literature Review peneliti. Adapun topik dalam penelitian ini adalah pengaruh terapi kurkumin sebagai agen anti-inflamasi pada endometriosis.

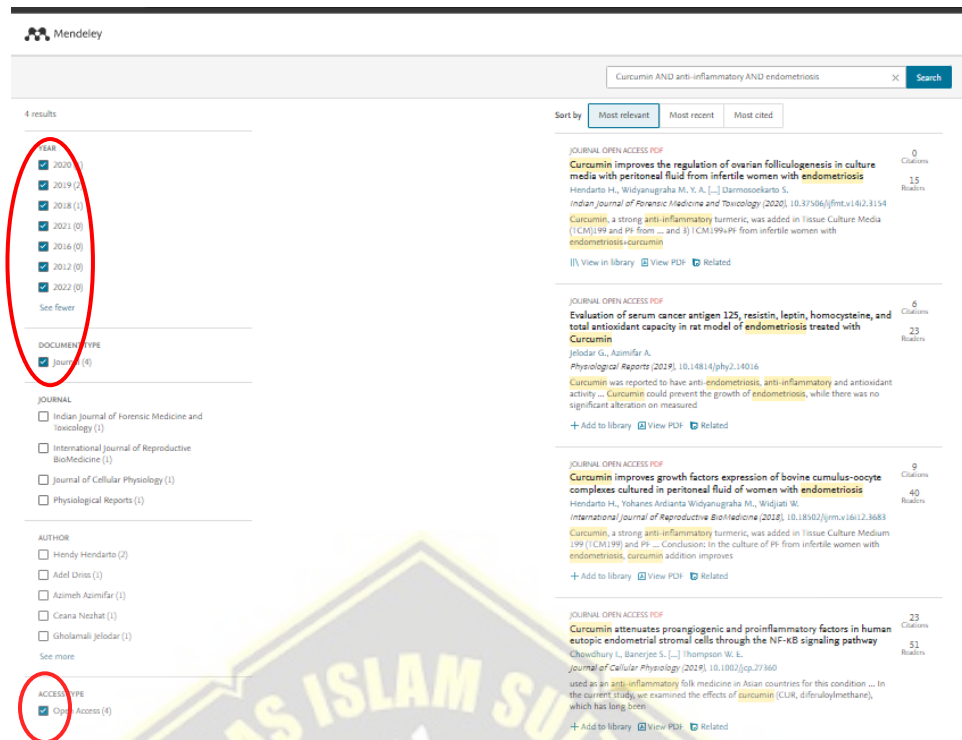


Gambar 2.3. Screening referensi menggunakan aplikasi Mendeley

c. Pengkajian Kriteria Inklusi

Setelah dilakukan proses *sreening* sesuai *keyword* peneliti mendapatkan jumlah literatur jurnal awal yang dimiliki. Selanjutnya sampel jurnal dilakukan pengkajian sesuai dengan kriteria inklusi peneliti sebagai berikut:

1. Jurnal original artikel penelitian *in vitro*.
2. Jurnal yang dipublikasikan dapat diakses *free full text*.
3. Jurnal yang dipublikasikan secara nasional maupun internasional.
4. Jurnal yang diterbitkan 10 tahun terakhir atau dari tahun 2013 sampai 2022.
5. Jurnal yang terdapat faktor pembanding.

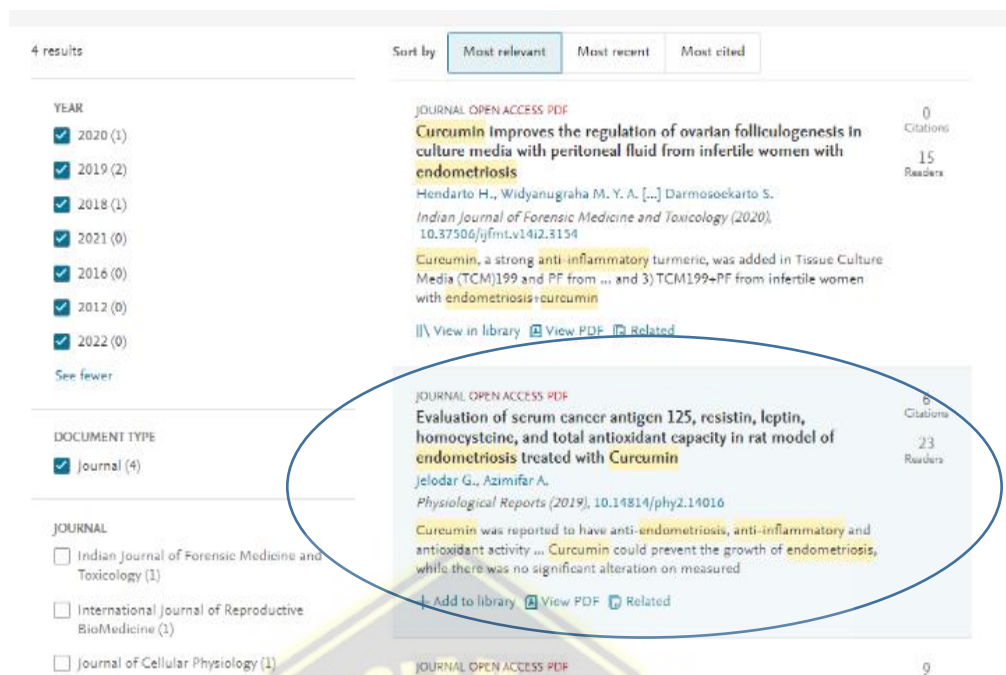


Gambar 2.4. Pengkajian kriteria inklusi

d. Pengkajian Kriteria Eksklusi

Pengkajian dilakukan dengan cara menghilangkan jurnal yang tidak memenuhi syarat kriteria inklusi dan memenuhi kriteria eksklusi sebagai berikut:

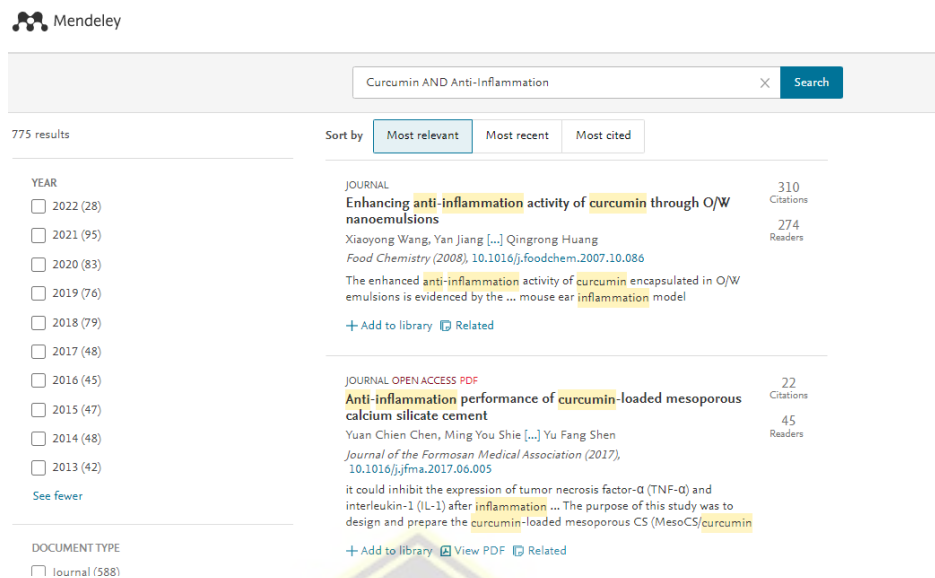
1. Jurnal yang tidak menggunakan subjek penelitian manusia.
2. Jurnal yang terduplikasi lebih dari 2 database.
3. Jurnal yang tidak mencantumkan metode penelitian dengan jelas, seperti tidak mencantumkan jenis penelitian observasional atau eksperimental.



Gambar 2.5. Pengkajian kriteria eksklusi

e. Pengkajian Jurnal yang Tidak Termasuk Kriteria Inklusi maupun Kriteria Eksklusi

Pencarian literatur jurnal yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi perlu dilakukan guna memperkuat hasil penelitian pada jurnal sebelumnya dengan menggunakan kata kunci *Curcumin AND Anti-Inflammation*. Kriteria jurnal yang dikaji tetap menggunakan variabel bebas kurkumin sebagai terapi selain endometriosis atau penggunaan kurkumin sebagai terapi alternatif pada penyakit kronis lainnya.



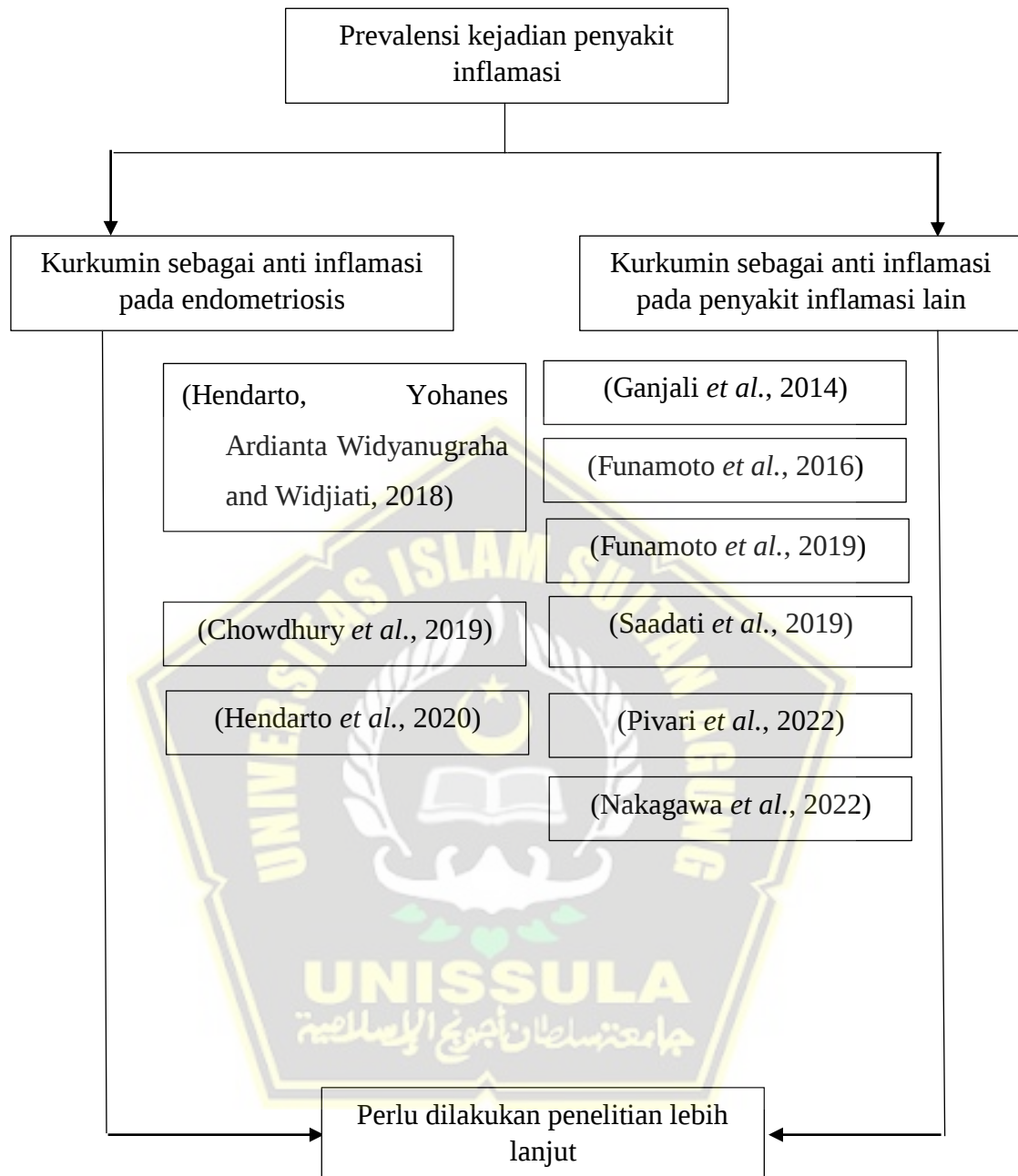
Gambar 2.6. Pengkajian jurnal pada fokus *Review* selain endometriosis

Hasil temuan pencarian *Literature Review*:

Tabel 2.2. Hasil temuan *Literature*

Pangkalan Data	Temuan <i>Literature</i>	<i>Literature</i> Terpilih
Google Scholar	11.700	2
Pubmed	24	1
Science Direct	192	0 (Sudah terduplikasi)
Jumlah	11.916	3

2.4. Peta Literature Review



Gambar 2.7. Peta Literature Review

BAB III

HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1. Hasil

Pencarian literatur jurnal untuk melakukan penelitian ini menggunakan 3 pangkalan data elektronik yaitu *Google Scholar*, *Pubmed*, dan *Science Direct*. Hasil dari pencarian literatur jurnal dan telah dilakukan *screening* antara lain; *Google Scholar* sebanyak 2 jurnal, *Pubmed* sebanyak 1 jurnal, dan *Science Direct* tidak ditemukan karena sudah terduplikasi di *Google Scholar* maupun *Pubmed* sesuai dengan keywords dan kriteria inklusi yang sudah ditentukan. Sedangkan jurnal yang tidak termasuk kriteria inklusi namun menggunakan variabel yang sama antara lain *Google Scholar* sebanyak 1 jurnal, *Pubmed* sebanyak 4 jurnal, dan *Science Direct* sebanyak 1 jurnal.

Tabel 3.1. Hasil Kajian Kriteria Inklusi Literature Review

No	Judul	Pengarang	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian (Meliputi: subjek, rancangan, instrument, dan cara penelitian)	Hasil Penelitian
1.	<i>Curcumin improves growth factors expression of bovine cumulus-oocyte complexes cultured in peritoneal fluid of women with</i>	(Hendarto, Yohanes Ardianta Widyanugraha and Widjiati, 2018)	Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efek kurkumin terhadap ekspresi GDF-9 (<i>Growth Differentiation Factors-9</i>) KitL (<i>Kit Ligand</i>) dan TNF α dalam COCs sapi yang ducultured Bersama cairan peritoneum	Subjek → sampel penelitian ini terdiri dari 21 wanita infertil usia 20-40 tahun. Kemudian dilakukan pengambilan sampel cairan peritoneum pada wanita endometriosis yang telah menjalani laparoskopi untuk evaluasi infertilitas	COCs pada kelompok perlakuan cairan peritoneum yang diberikan kurkumin menunjukkan peningkatan ekspresi GDF-9 ($P \leq 0,001$) diikuti dengan peningkatan ekspresi KitL ($P \leq 0,001$) yang dibandingkan dengan kelompok

	<i>endometriosis</i>		wanita infertile dengan endometriosis .	untuk dikultur media kultur jaringan TCM 199 dan COCs sapi yang diaspirasi dari folikel ovarium sapi. Rancangan Penelitian → Studi Eksperimental Cara Penelitian → COCs sapi yang telah diaspirasi dilakukan kultur untuk di bagi menjadi 3 kelompok perlakuan yaitu kelompok (1) TCM0199 (2) TCM-100 dan cairan peritoneum wanita endometriosis dan (3) TCM-199, cairan peritoneum wanita endometriosis, dan kurkumin.	yang tidak diberikan kurkumin. Ekspresi TNF α pada kelompok kurkumin dan tanpa kurkumin memiliki perbedaan yang signifikan ($P \leq 0,001$). Pemberian kurkumin dapat meningkatkan GDF-9, KitL, dan menurunkan faktor inflamasi.
2.	<i>Curcumin Attenuates Proangiogenesis and Proinflammatory Factors in human eutopic in Endometrial Stromal Cells Through The NF-κB Signaling Pathway</i>	(Chowdhury et al., 2019)	Tujuan penelitian ini adalah untuk mengamati efek kurkumin sebagai obat tradisional anti inflamasi pada wanita endometriosis dan wanita normal di negara-negara Asia	Subjek → Sampel kami terdiri dari 3 pasien pasca operasi ginekologi jinak yang tidak ada lesi endometriosis, dan sebanyak 3 pasien dengan lesi endometriosis setelah dilaparoskopi. Rancangan → Penelitian eksperimental Cara Penelitian → biopsi jaringan endometrium kelompok kontrol dan perlakuan. Sel dikultur dan diobati dengan dan tanpa	Pemberian kurkumin dapat menurunkan kadar kemokin dan sitokin yang merupakan faktor proangiogenik dan proinflamasi. Penurunan kadar sitokin dan kemokin melalui penghambatan IKK α dan IKK β untuk mengendalikan NF- κ B. Pemberian kurkumin juga dapat menghambat fosforilasi JNK dan STAT3 sehingga reseptor kemokin dan sitokin tidak dapat mengaktifkan

				kurkumin (1,5,10,20, dan 40 mg/l) selama 24,48, dan 72 jam dalam media F-12 DMEM/Ham dengan 5% serum janin sapi yang didepleksi eksosom.	JNK.
3.	<i>Curcumin Improves the Regulation of Ovarian Folliculogenesis in Culture Media with Peritoneal Fluid from Infertile Women with Endometriosis</i>	(Hendarto et al., 2020)	Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efek kurkumin terhadap folikulogenesis dengan mengevaluasi GDF-9, KitL, dan TNF α.	Subjek→ sampel penelitian ini terdiri dari 21 wanita infertil usia 20-40 tahun. Kemudian dilakukan pengambilan sampel cairan peritoneum pada wanita endometriosis yang telah menjalani laparoskopi untuk evaluasi infertilitas untuk dikultur media kultur jaringan TCM 199 dan COCs sapi yang diaspirasi dari folikel ovarium sapi. Rancangan Penelitian→ Studi Eksperimental Cara Penelitian→ COCs sapi yang telah diaspirasi dilakukan kultur untuk di bagi menjadi 3 kelompok perlakuan yaitu kelompok (1) TCM0199 (2) TCM-100 dan cairan peritoneum wanita endometriosis dan (3) TCM-199, cairan peritoneum wanita endometriosis, dan kurkumin.	COCs pada kelompok perlakuan cairan peritoneum yang diberikan kurkumin menunjukkan peningkatan ekspresi GDF-9 diikuti dengan peningkatan ekspresi KitL ($P < 0,05$) yang dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan kurkumin. Ekspresi TNF α pada kelompok kurkumin dan tanpa kurkumin memiliki perbedaan yang signifikan ($P < 0,05$). Pemberian kurkumin dapat meningkatkan folikulogenesis melalui penekanan ekspresi faktor inflamasi pada wanita infertil dengan endometriosis.

Tabel 3.2. Hasil Kajian *Literature Review* dengan Variabel Kurkumin

No	Judul	Pengarang	Tujuan Penelitian	Metode Penelitian (Meliputi: subjek, rancangan, instrument, dan cara penelitian)	Hasil Penelitian
1.	<i>Curcumin and inflammation in non-alkoholic fatty liver disease: a randomized placebo controlled clinical trial</i>	(Saadati et al., 2019)	Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi efek pemberian suplemen kurkumin pada pasien <i>non-alkoholic fatty liver disease</i> (NAFLD) dengan gambaran infamasi pada hepar.	Subjek → sampel penelitian ini terdiri dari 48 pasien berusia 18 tahun atau lebih yang terburkt steatosis hati. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok (23 pasien kelompok kontrol dan 25 pasien kelompok perlakuan dengan kurkumin) Rancangan → Penelitian eksperimental <i>placebo controlled, double blind randomized clinical trial</i> Cara Penelitian → Kelompok perlakuan diberikan kurkumin 500 mg dan kelompok control diberikan placebo 3 kali sehari setelah makan selama 12 hari. Selama proses penelitian kedua kelompok sampel menjalani diet seimbang dan olahraga ≥ 30 menit dalam 3 kali.	Pemberian suplementasi kurkumin mengurangi fibrosis hati ($p < 0.001$) dan aktivitas <i>NF-κB</i> ($p < 0,05$). Sedangkan steatosis hati dan <i>TNF-α</i> mengalami penurunan yang tidak signifikan pada kelompok kurkumin maupun kelompok placebo.
2.	<i>Curcumin Supplementation Modulate Inflammation, Lipid</i>	(Pivari et al., 2022)	Tujuan penelitian ini adalah untuk mengamati manfaat suplemen	Subjek → Sampel penelitian ini terdiri dari 24 pasien kelompok intervensi kurkumin dengan	Pemberian kurkumin dapat mengurangi mediator proinflamasi (CCL-2, IFN- γ , dan IL-4)

	<i>Peroxidation and Gut Microbiota Composition in Chronic Kidney Disease</i>		kurkumin fosfolipid terhadap status gizi, inflamasi, dan stress oksidatif pada pasien <i>Chronic Kidney Disease</i> (CKD) ringan stage 3a-4.	CKD ringan stadium 3a-4 berusia ≥ 18 tahun yang tidak sedang menjalani hemodialisa, tidak ada penyakit infeksi kronis, inflamasi akut, vaskulitis, neoplasma, demensia, dan kehamilan. Kelompok kontrol terdiri dari 20 pasien tanpa CKD dengan kriteria inklusi yang sama dengan kelompok intervensi. Rancangan → Penelitian eksperimental <i>clinical trial</i> Cara Penelitian → 24 pasien pada kelompok perlakuan diberikan kurkumin 500 mg 2 kali sehari selama 3 atau 6 bulan dan dievaluasi toksin uremik, mikrobiota usus, status nutrisi, inflamasi, dan stress oksidatif.	dan lipid peroksidasi. Evaluasi mikrobiota usus setelah 6 bulan pemberian kurkumin, <i>Escherchia-Shigella</i> secara signifikan menurun dan <i>Lactobacillasea sp</i> secara signifikan lebih tinggi setelah 3 bulan pemberian kurkumin. Pemberian suplemen kurkumin dalam penelitian ini terbukti tidak menimbulkan efek samping sehingga aman digunakan dalam jangka panjang.
3.	<i>Effect of Highly Absorbable Curcumin in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus</i>	(Funamoto et al., 2019)	Tujuan penelitian ini adalah untuk menguji efek pemberian kurkumin yang mudah diabsorpsi pada pasien toleransi glukosa, adipositokin, dan LDL teroksidasi.	Subjek → sampel penelitian ini terdiri dari 33 pasien pria atau wanita berusia antara 20 sampai 85 tahun yang menderita diabetes militus non-insulin yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 18 pasien dalam kelompok kontrol (14 pria dan 4	Kurkumin yang mudah diserap dapat menghambat peningkatan LDL teroksidasi pada penderita diabetes militus (toleransi glukosa) yang tidak tergantung insulin.

				wanita) dan 15 pasien dalam kelompok kurkumin (9 pria dan 6 wanita). Rancangan → Penelitian eksperimental <i>a double-blind placebo-controlled parallel group randomized trial</i>. Cara Penelitian → Kelompok intervensi dengan kurkumin sebesar 180 mg per hari (90 mg setelah makan pagi dan 90 mg setelah makan malam) selama 6 bulan. Sedangkan kelompok kontrol diberikan placebo selama 6 bulan. Selanjutnya, kedua kelompok dievaluasi IMT, tekanan darah, LDL, dan HDL.	
4.	<i>Highly absorbptive curcumin reduce serum atherosclerotic low-density lipoprotein levels in patients with mild COPD</i>	(Funamoto <i>et al.</i>, 2016)	Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi manfaat kurkumin terhadap stress oksidatif dan inflamasi pada pasien PPOK ringan.	Subjek → sampel terdiri dari 39 pasien PPOK ringan (stadium I-II), laki-laki atau perempuan berusia 20-85 tahun, dan tidak merokok selama 4 bulan terakhir. Dari 39 pasien, kelompok intervensi kurkumin terdiri dari 22 pasien dan kelompok placebo terdiri dari 17 pasien. Rancangan → Penelitian eksperimental	Tidak ada perbedaan dari kedua kelompok sampel pada tekanan darah, HbA1c, LDL-kolesterol, trigliserid, CRP, dan SAA-LDL. Hanya perubahan tingkat AT-LDL yang lebih rendah pada kelompok kurkumin ($P = 0,020$). AT-LDL dapat memicu aterosklerotik sehingga pemberian kurkumin dapat mengurangi risiko penyakit

				<i>randomized, double blind, parallel-group study</i> Cara penelitian → kedua kelompok diberikan 90 mg dosis kurkumin maupun placebo 2 kali sehari selama 24 minggu. Selanjutnya, mengamati perubahan parameter stress oksidatif dan inflamasi (CRP, SAA-LDL, AT-LDL)	kardiovaskular pada PPOK ringan.
5.	<i>Investigation of the Effects of Curcumin on Serum Cytokines in Obese Individuals: A Randomized Control Trial</i>	(Ganjali <i>et al.</i>, 2014)	Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis manfaat kurkumin sebagai antiinflamasi dan imunomodulatorp ada tingkat serum sitokin pasien dengan obesitas.	Subjek → sampel penelitian ini terdiri dari 33 pasien obesitas dengan IMT 30 berusia 18-65 tahun yang telah memenuhi kriteria inklusi Rancangan → Penelitian eksperimental <i>randomized, double blind, crossover trial</i> Cara Penelitian → 30 pasien obesitas diacak dan dibagi menjadi 2 kelompok (placebo dan intervensi). Kelompok intervensi diberikan kurkumin 1g per hari dan kelompok control diberikan placebo 1g per hari selama 4 minggu, kedua kelompok dilakukan <i>wash out</i> (interval pembersihan) selama 2 minggu dan	Kadar serum sitokin inflamasi IL-1β (P=0,042), IL-4 (P=0,008), dan VEGF (P=0,01) berkurang secara signifikan setelah diberikan terapi kurkumin. Sebaliknya, kadar serum sitokin lainnya (IL-1α, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFNγ, EGF, dan MCP-1).

				rejimen pengobatan alternatif selama 4 minggu. Serum sitokin dievaluasi diawal dan akhir setiap periode penelitian. Metode pengukuran kadar sitokin (IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, VEGF, IFNγ, EGF, MCP-1, TNFα) menggunakan <i>Multiplex Biochip Array Technology</i>.	
6.	<i>The Oral Administration of Highly – Bioavailable Curcumin for One Years Has Clinical an Chondro-Protective Effects: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Prospective Study</i>	(Nakagawa et al., 2022)	Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan keberhasilan pemberian kurkumin secara oral sebagai kondroprotektif pada pasien yang menjalani <i>mosaicplasty</i> untuk penyakit <i>osteocondral</i> selama 12 bulan.	Subjek → sampel penelitian ini terdiri dari 43 pasien (14 pria dan 29 wanita, 24 lutut kanan dan 19 lutut kiri) berusia antara 24-84 tahun. Sampel dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan (23 pasien kelompok <i>theracurcumin</i> dan 20 pasien kelompok placebo). Rancangan → Penelitian eksperimental studi klinis prospektif <i>randomized, double blinded, placebo-controlled</i>. Cara penelitian → sampel kelompok kurkumin diberikan 180 mg (6 kapsul) <i>theracurcumin</i> per hari dan kelompok placebo 6 kapsul per hari selama 52 minggu. Parameter biokimia darah	→ Tidak perbedaan yang signifikan dari rasio efek samping dan biokimia darah kedua kelompok. Skor JOA, VAS, dan JKOM pada 0, 3, 6, dan 12 bulan setelah <i>mosaicplasty</i>. Pada kelompok <i>theracurcumin</i> kekasaran permukaan, dan kekakuan tulang rawan secara signifikan mengalami perbaikan lebih baik daripada kelompok placebo pada pemeriksaan <i>second-look arthroscopy</i>.

				kedua kelompok dianalisis sebelum penelitian, 3, 6, dan 12 bulan setelah <i>mosaicplasty</i> .	
--	--	--	--	--	--

3.2. Pembahasan

3.2.1. Definisi dan Gejala Endometriosis

Endometriosis adalah kondisi medis pada wanita usia reproduktif yang ditandai dengan tumbuhnya sel-sel endometrium diluar kavum uteri (Fritz, M.A. and Speroff, L., 2011). Endometriosis termasuk kondisi kronis yang bersifat responsif terhadap hormon estrogen akibat pertumbuhan jaringan stroma atau jaringan endometrium yang melapisi dinding rahim diluar kavum uterus yang dapat menimbulkan morbiditas pada 10-15 % wanita usia reproduktif di dunia. (Dai *et al.*, 2018). Salah satu tanda yang dapat ditemukan pada pasien endometriosis adalah adanya jaringan endometrium ektopik membentuk lesi endometriosis yang berlokasi di beberapa tempat seperti peritoneum panggul, ovarium, kavum douglasi, dan lokasi yang lebih jauh seperti apendik, pericardium, dan pleura (Hendarto, 2015a).

Penderita endometriosis didominasi oleh wanita usia reproduktif dan akan menurun ketika pasca-menopause, namun beberapa kasus endometriosis juga terjadi pada wanita pasca-menopause yang sedang melakukan terapi hormonal (Hidayat and Hendry, 2019) karena penyakit ini merupakan *estrogen dependent*

disease yaitu reaksi inflamasi yang terjadi bergantung pada kadar hormon estrogen (Khairiah *et al.*, 2014).

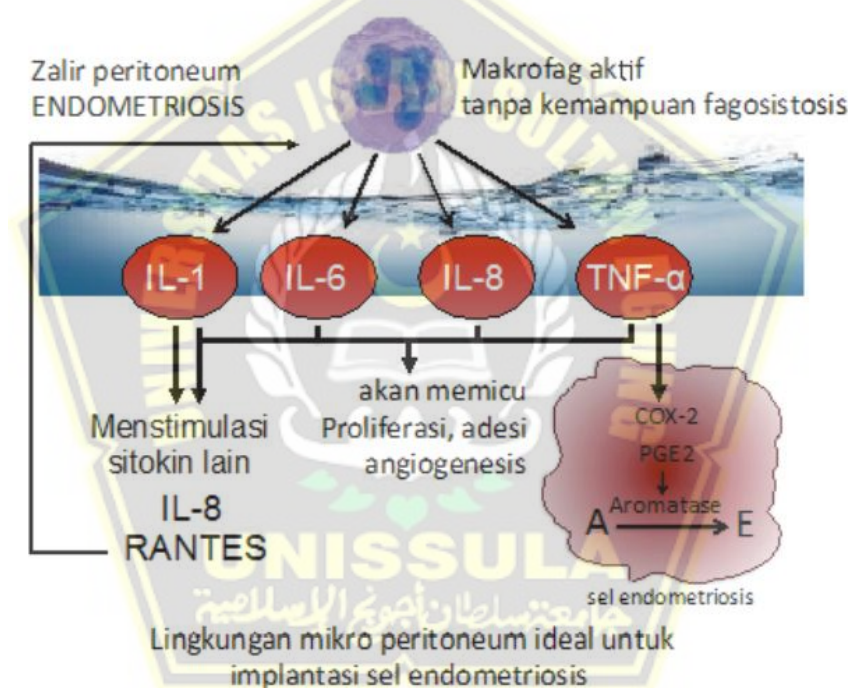
Gejala endometriosis dapat bersifat simptomatik maupun asimtomatik, namun yang paling sering dialami pasien adalah gejala nyeri haid siklik, nyeri panggul kronis, dyspareunia, dan diskezia (Alimi *et al.*, 2018). Dari wanita yang mengalami nyeri panggul, sebanyak 30% sampai 80% nya adalah pasien endometriosis (Zondervan, Becker and Missmer, 2020). Penderita endometriosis mengeluhkan nyeri panggul sebelum menstruasi dan memburuk setelah menstruasi. Gejala lainnya seperti nyeri punggung bagian bawah dan sakral juga dialami pasien endometriosis selama menstruasi (Alimi *et al.*, 2018).

3.2.2. Patogenesis Endometriosis

Penyebab endometriosis pasti hingga saat ini belum dapat dipastikan, namun penelitian menemukan beberapa faktor yang dapat menerangkan patogenesis endometriosis salah satunya adalah teori inflamasi dan stress oksidatif. Zalir peritoneum penderita endometriosis memiliki kadar makrofag aktif tinggi yang berikatan dengan haptoglobin sehingga tidak bisa melakukan fagositosis, namun dapat mengeluarkan sitokin pro-inflamasi seperti *interleukin* (IL)-6, IL-1 β , IL-8, *Macrophage Migration Inhibitory Factor* (MIF), TNF- α , *regulated on activation normal T expressed and secreted* (RANTES) dan *monocyte chemotactic protein* (MCP)-1. *Monocyte*

Chemotactic Protein (MCP-1) berperan penting dalam perekrutan makrofag, semakin tinggi kadar MCP-1 maka semakin tinggi pula produksi makrofag yang kemudian meningkatkan sitokin pro-inflamasi (Burney and Giudice, 2013). Selain mensekresikan sitokin inflamasi, makrofag peritoneal pada wanita endometriosis juga memproduksi enzim siklo oksigenase (COX-2) yang dapat meningkatkan produksi prostaglandin E2 melalui aktivasi IL-1 β . PGE2 yang tinggi dapat mengaktifkan aromatase dan *Steroidogenik Acute Regulatory* (StAR) sehingga dapat menyebabkan respon umpan balik positif pada produksi estrogen dengan meningkatkan bioavailabilitas estradiol lokal. Ketergantungan estrogen yang tinggi pada endometriosis berkontribusi besar pada peradangan endometriosis (Hendarto, 2015a). Selain berada di lingkungan mikro peritoneal, inflamasi pada endometriosis juga dapat terjadi di jaringan endometrium eutopik. Adanya hormon progesteron yang berperan sebagai anti inflamasi, namun dapat dilemahkan fungsinya jika terjadi peradangan pada endometriosis eutopik. Interleukin-6 (IL-6) yang disekresikan oleh makrofag dan sel endometrium dapat memicu inflamasi kronis yang sulit diatasi oleh hormon progesterone. Mekanisme inflamasi yang terjadi di panggul dan daerah pelvis tersebut dapat menimbulkan persepsi nyeri panggul pada pasien endometriosis (Burney and Giudice, 2013). Proses inflamasi pada endometriosis dapat disebabkan karena aliran darah

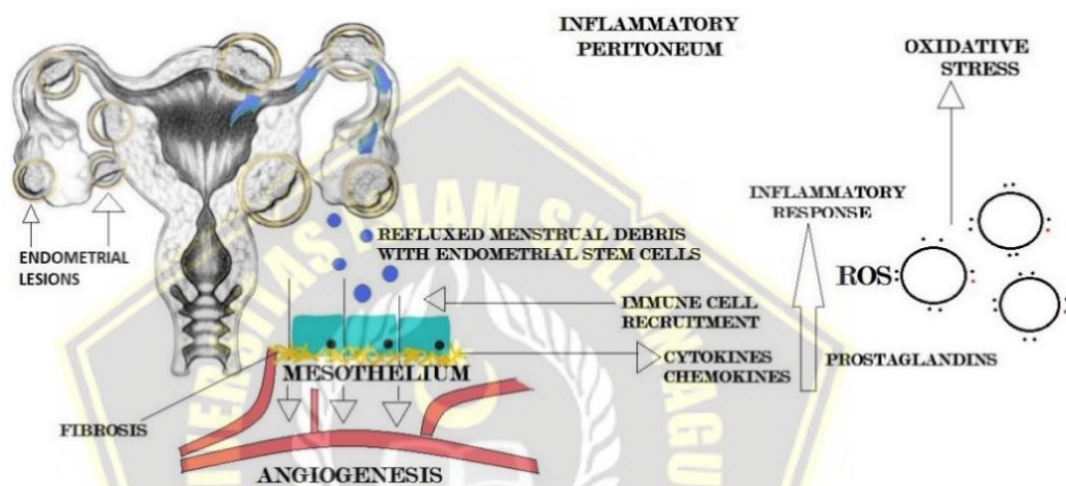
balik menstruasi yang mengandung sel-sel debris endometrium hingga mencapai ruang peritoneum untuk melakukan implantasi. Cairan peritoneum merespon sel debris sebagai benda asing mengaktifkan makrofag untuk mengeluarkan sitokin inflamasi (IL-6, IL-10, IL-8, COX-2, VEGF, TNF α) yang tidak bisa difagositosis oleh makrofag. Implantasi jaringan endometrium tidak bisa diatasi karena kegagalan respon imun seluler dan humoral yang dipengaruhi oleh faktor inflamasi tersebut (Ruszała *et al.*, 2021).



Gambar 3.1. Mekanisme inflamasi pada patogenesis endometriosis (Hendarto, 2015a).

Peradangan pada endometriosis dapat menimbulkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) oleh makrofag yang tinggi. Stress oksidatif dihasilkan dari kadar ROS yang lebih tinggi daripada antioksidan dalam tubuh. Ketidakseimbangan tersebut diikuti dengan

keadaan abnormal lainnya seperti kadar LDL teroksidasi dalam cairan peritoneal yang tinggi, perubahan ekspresi peroksida endometrium dan enzim antioksidan, serta kandungan vitamin E dalam *peritoneal fluid* (Vitale *et al.*, 2018). Mekanisme tersebut berhubungan dengan teori patogenesis endometriosis aliran darah balik menstruasi.

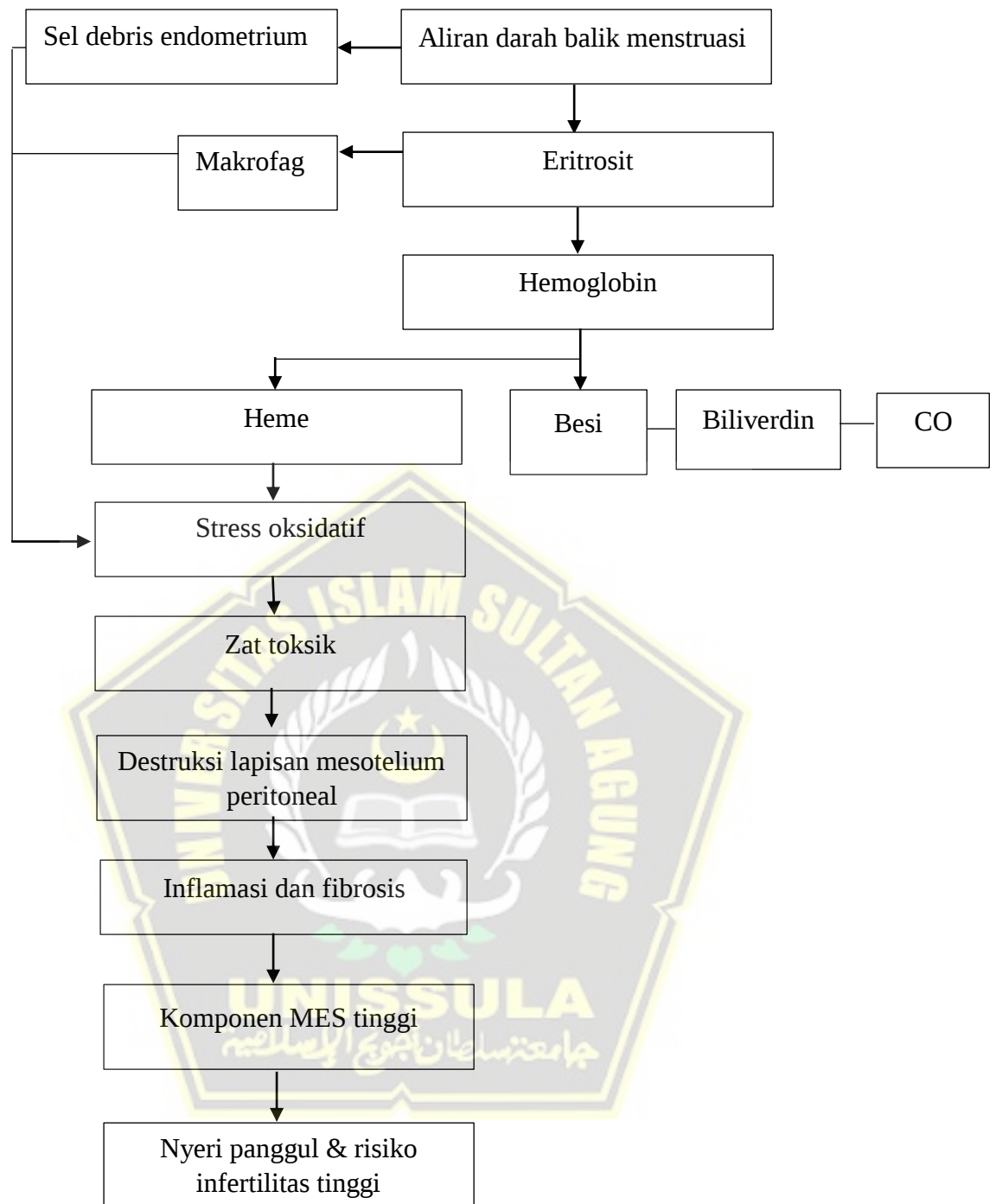


Gambar 3.2. Mekanisme produksi ROS melalui aliran darah balik menstruasi (Ruszała *et al.*, 2021)

Dari beberapa teori patogenesis, teori ini yang paling banyak dijadikan acuan para ahli untuk mengetahui penyebab endometriosis (Hendarto, 2015). Aliran darah balik darah menstruasi dari uterus menuju tuba fallopi hingga ke rongga peritoneum menyebabkan pelepasan besi dari hemoglobin oleh makrofag cairan peritoneal. Tingginya kadar besi bebas dalam *peritoneal fluid* menjadi katalisator reaksi fenton untuk memproduksi ROS dan akan menginduksi stress oksidatif. Kadar besi bebas yang tinggi dapat

disebabkan karena sistem pembuangan cairan peritoneum yang tidak bisa mengatasi aliran darah balik menstruasi yang berlebihan. Besi akan menjadi zat toksik dengan mengkatalisis produksi stress oksidatif, disregulasi seluler, disfungsi sel, nekrosis dan implantasi lesi endometrium (Vitale *et al.*, 2018). Sebagai respon stres oksidatif tersebut, lapisan mesotelium peritoneal akan didestruksi dan diapoptosis yang menginduksi inflamasi kronis dan rentan terhadap fibrosis. Terbentuknya fibrosis atau jaringan parut ini dalam rongga peritoneum akan meningkatkan komponen matriks ekstraseluler yang memberikan persepsi nyeri panggul dan infertilitas pada wanita endometriosis (Ruszała *et al.*, 2021).





Ket. CO: *carbon monoxide*; MES; Matriks Ekstraseluler

Gambar 3.3. Mekanisme stres oksidatif pada endometriosis
(Ruszała *et al.*, 2021)

3.2.3. Kurkumin

Kurkumin adalah zat warna kuning yang terbentuk dengan proses alami dari tumbuhan rimpang *Curcuma longa* atau kunyit. Tumbuhan kunyit dapat ditemukan di beberapa negara Asia salah satunya Indonesia. Di bidang kuliner, kunyit telah banyak digunakan sebagai bahan penyedap dan pewarna dalam beberapa produk makanan karena memiliki warna oranye kuning cerah (Abelira, 2020). Zat dengan nama senyawa 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione atau *diferuloylmethane* ini tersimpan dalam komponen kurkuminoid yang jumlahnya 77% dari dari komponen kurkuminoid lain seperti, *demethoxycurcumin* dan *bisdemethoxycurcumin*. Kandungan polifenol alami utama yang terkandung dalam kurkumin dapat memberikan efek antiinflamasi, antioksidan, antimutagenik, antimikroba, dan antikanker. Efek biologis yang bermanfaat bagi kesehatan berada di gugus metoksi cincin fenil pada struktur kimia kurkumin (Pulido-Moran *et al.*, 2016). Pada pengobatan tradisional China, kurkumin berperan penting dalam proses sirkulasi darah, stasis darah, dan penyakit inflamasi lain. Aktivitas anti-inflamasi yang secara signifikan telah dibuktikan oleh penelitian hewan coba memiliki potensi besar untuk mengatasi berbagai penyakit inflamasi (Peng *et al.*, 2021).

a) Kurkumin sebagai Antiinflamasi

Mekanisme inflamasi secara fisiologis maupun patologis terjadi melalui 4 jalur yaitu penginduksi, sensor, mediator, dan efektor yang disebabkan karena ketidakseimbangan antara pemicu dan penghambat inflamasi. Mekanisme kerja obat antiinflamasi berada di reseptor dan jalur persinyalan yang mengatur respon ke jaringan target terhadap mediator inflamasi. Sama halnya dengan obat anti-inflamasi, kurkumin dapat menghambat jalur persinyalan dan menekan pengeluaran mediator inflamasi. Jalur persinyalan yang dihambat antara lain *Toll-like receptors* (TLRs), *nuclear factor kappa-B* (NF- κ B), *Mitogen Activited Protein Kinase* (MAPK), *Activator Protein-1* (AP-1), dan beberapa jalur pensinyalan lainnya. Penyakit inflamasi akut maupun kronik berhubungan dengan reseptor *NOD-like receptor pyrin domain-containing 3* (NLRP3) yang bersifat sitosolik kompleks multiprotein. NLRP3 dapat ditekan aktivitasnya dengan menghambat jalur NF- κ B. Pada penelitian hewan coba, kurkumin terbukti dapat menurunkan mediator inflamasi seperti interleukin (IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL-27, TNF α , *Inducible nitric oxide synthase* (iNOS), NO, *Regulated upon Activation Normal T cell Expressed ang secret factor* (RANTES), *Granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), *Monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) (Peng et al.,

2021). Penelitian tersebut diperkuat oleh penelitian eksperimental biopsi jaringan pada manusia oleh (Chowdhury *et al.*, 2019), kurkumin juga menunjukkan efek penghambatan IKK α dan IKK β untuk mengendalikan jalur NF- κ B. Kurkumin sebagai senyawa yang dapat mengendalikan sistem imun, mampu bekerja di sel T *Helper* 17, sel T regulator, dan sel dendritik. Sel Th 17 merupakan proinflamasi yang memproduksi mediator inflamasi IL-17, IL-22, dan IL-23 untuk memberikan respon inflamasi. Sel T regulator bekerja berlawanan dengan sel Th 17 melalui penghambatan respon inflamasi. Jika terjadi perubahan kadar dari kedua sel T tersebut atau produksi mediator inflamasi oleh sel Th 17 bekerja secara berlebihan dan sel T regulator tidak mampu mengatasi keadaan tersebut, maka akan terjadi ketidakseimbangan yang menimbulkan peradangan karena respon imun yang gagal. Untuk menjaga keseimbangan tersesut, dibutuhkan zat anti inflamasi seperti kurkumin. Kurkumin menjaga keseimbangan sel Treg dan Th17 melalui penghambatan jalur produksi IL-23 oleh sel Th17 (Peng *et al.*, 2021).

b) Kurkumin sebagai Antioksidan

Mekanisme inflamasi juga diikuti dengan akumulasi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang menimbulkan respon stress oksidatif. Kerja kurkumin sebagai antioksidan bekerja pada *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH)

oksidase untuk mengurangi akumulasi dan produksi ROS serta meningkatkan kadar enzim antioksidan untuk menekan proses peradangan (Peng *et al.*, 2021).

Berdasarkan penelitian Srimal dan Dhawan (1973), aktivitas farmakologi pada kurkumin mampu mengobati peradangan akut dan kronis (Simanjuntak, 2012). Kurkumin dapat menghambat kerja dari molekul yang terlibat peradangan seperti COX-2, prostaglandin, TNF- α , MCP-1, dan *interleukin-12* (IL-12). Sejumlah molekul tersebut berpengaruh terhadap perkembangan lesi endometriosis (Yuan Shan and Iskandar, 2018). Selain mediator inflamasi, kurkumin mampu menekan produksi serum ROS dan menghambat ekspresi VEGF di sel endometrium ektopik yang berkaitan erat dengan proses inflamasi. Kurkumin memberikan efek perbaikan dengan menurunkan laju pertumbuhan sel dan meningkatkan aktivasi apoptosis pada sel tumor endometrium (Ruszała *et al.*, 2021).

Kurkumin adalah zat aktif yang terkandung dalam tanaman kunyit dan termasuk golongan senyawa polifenol yang berperan dalam memproduksi antioksidan untuk menangkal radikal bebas (Wahyuningtyas, S.E.P., Permana, I.D.G.M., Wiadnyani, 2017). Aktivitas kurkumin sebagai antioksidan sebanding dengan vitamin C dan vitamin E. Kurkumin adalah senyawa yang larut dengan lemak karena dapat bereaksi terhadap radikal lipid di

membran sel untuk menghasilkan radikal fenoksi yang lebih stabil, sehingga tidak dapat membentuk radikal bebas baru (Yuan Shan and Iskandar, 2018). Kandungan kurkumin dan turunannya dapat melindungi hemoglobin dari oksidasi yang diinduksi oleh nitrit (Simanjuntak, 2012).

Implantasi endometriosis menimbulkan perubahan biologis seperti pertumbuhan lesi terus menerus, penurunan sel apoptosis, dan angiogenesis. Peningkatan sekresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Microvessel density* (MVD) akibat pertumbuhan lesi endometriosis dapat meningkatkan proliferasi sel endotel vaskular untuk memberikan nutrisi melalui angiogenesis kepada lesi endometriosis. Peran kurkumin sebagai anti-angiogenesis adalah untuk menghambat pertumbuhan *Microvessel density* (MVD) dan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) sehingga memperkecil lesi endometriotik (Zhang *et al.*, 2011). Peningkatan kemokin, sitokin, dan faktor pertumbuhan yang diproduksi jaringan endometrium pada wanita endometriosis menyebabkan meningkatkan proses angiogenesis dan proliferasi. Aktivitas kurkumin dapat menghambat kuat sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan. Kurkumin dapat menstimulasi IL-10 dan IL-12 sebagai zat anti inflamasi untuk inaktivasi makrofag, proinflamasi dan pro angiogenik (Chowdhury *et al.*, 2019).

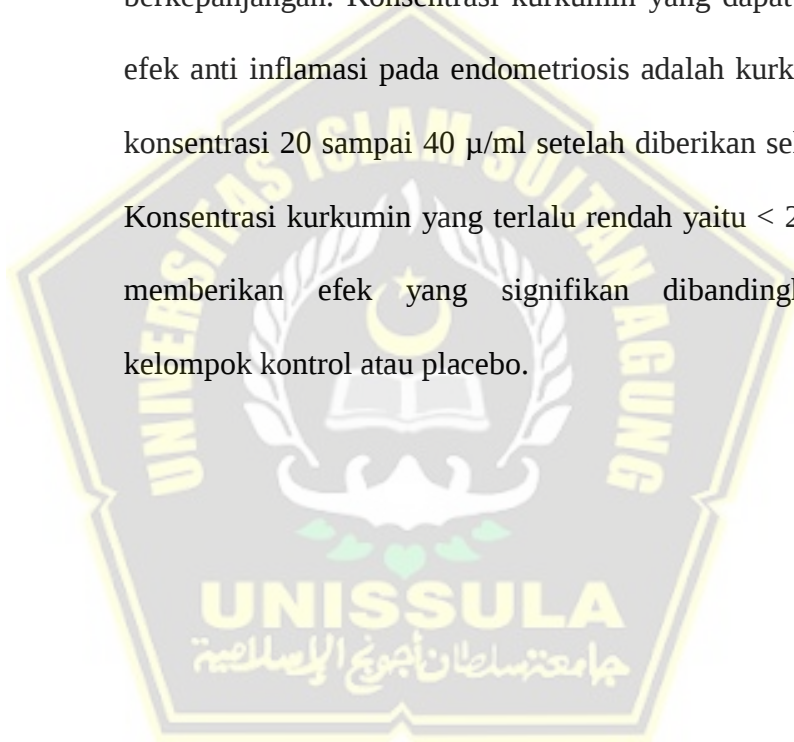
Hasil penelitian (Hendarto, Yohanes Ardianta Widyanugraha and Widjiati, 2018), menunjukkan bahwa efek anti inflamasi pada kurkumin dapat meningkatkan ekspresi GDF-9 pada kelompok COCs yang dikultur bersama cairan peritoneum wanita dengan endometriosis setelah diberikan kurkumin. GDF-9 dapat menghambat apoptosis sel granulosa pada folikel sehingga sel granulosa dapat menghasilkan KitL untuk menginduksi proses pematangan oosit.

Penelitian (Chowdhury *et al.*, 2019) menjelaskan bahwa pemberian kurkumin dapat menurunkan kadar kemokin dan sitokin yang merupakan faktor proangiogenik dan proinflamasi. Penurunan kadar sitokin dan kemokin melalui penghambatan IKK α dan IKK β untuk mengendalikan jalur persinyalan inflamasi NF- κ B. Pemberian kurkumin juga dapat menghambat fosforilasi JNK dan STAT3 sehingga reseptor kemokin dan sitokin tidak dapat mengaktifkan JNK. Kurkumin tidak memengaruhi kadar kolesterol serum, lipoprotein, dan hormon kehamilan. Penelitian ini juga menyebutkan bahwa terapi non-hormonal lebih efektif digunakan untuk pasien endometriosis dengan nyeri panggul kronis yang membutuhkan pengobatan jangka panjang.

Pada penelitian (Hendarto *et al.*, 2020) melanjutkan penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa pemberian kurkumin dapat memperbaiki folikulogenesis melalui penekanan ekspresi

faktor inflamasi TNF α pada wanita infertil dengan endometriosis. Peningkatan konsentrasi TNF α pada endometriosis mengakibatkan peradangan dan angiogenesis. Hal ini memicu atresia folikel dan menghambat aktivitas sel oosit.

Dari ketiga literatur jurnal yang telah di *Review*, menunjukkan bahwa efek anti inflamasi pada kurkumin dapat memperbaiki kesuburan dan meredakan nyeri panggul berkepanjangan. Konsentrasi kurkumin yang dapat memberikan efek anti inflamasi pada endometriosis adalah kurkumin dengan konsentrasi 20 sampai 40 μ /ml setelah diberikan selama 96 jam. Konsentrasi kurkumin yang terlalu rendah yaitu $< 20 \mu$ /ml tidak memberikan efek yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol atau placebo.



BAB IV

KESIMPULAN DAN REKOMENDASI

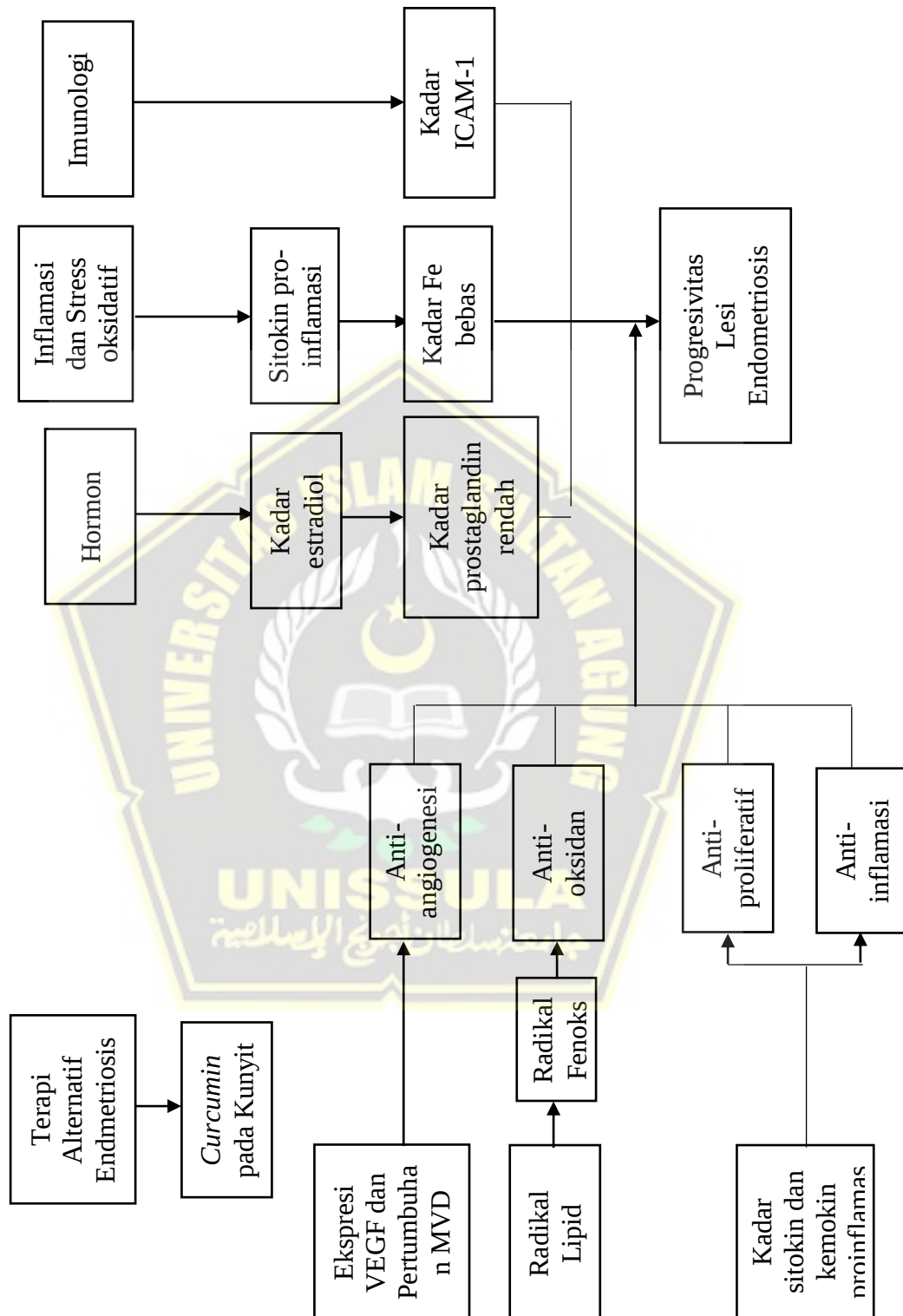
4.1. Kesimpulan

Kurkumin berpotensi sebagai zat anti inflamasi dalam menangani penyakit reproduktif seperti endometriosis. Berdasarkan penelitian (Hendarto, Yohanes Ardianta Widyanugraha and Widjiati, 2018) dan (Hendarto *et al.*, 2020) dapat disimpulkan bahwa pemberian suplementasi kurkumin dapat memperbaiki folikulogenesis melalui penurunan faktor inflamasi yang diikuti dengan peningkatan GDF-9 dan KitL. Penelitian lain oleh (Chowdhury *et al.*, 2019) yang menggunakan biopsi jaringan wanita endometriosis juga menunjukkan bahwa kurkumin yang terkandung dalam tanaman kunyit dapat menghambat jalur sinyal peradangan IKK α/β , NF- κ B, STAT3. Efek antiinflamasi pada kurkumin telah memberikan respon perbaikan yang signifikan pada beberapa penyakit yang melibatkan proses peradangan seperti gagal ginjal kronik, obesitas, penyakit paru obstruktif kronis, *non-alkoholic fatty liver disease*, diabetes militus, dan kondroprotektif pada peradangan tulang.

4.2. Rekomendasi

Masih sangat dibutuhkan penelitian lebih lanjut penggunaannya dalam pengobatan endometriosis pada manusia untuk mengetahui aturan dosis standar yang dianjurkan. Penelitian eksperimental secara *in vitro* sudah banyak dilakukan sebelumnya dibandingkan penelitian *clinical trial*. Oleh

karena itu sangat diperlukan penelitian dengan metode *clinical trial* pada pasien endometriosis.



Gambar 4.1. Kesimpulan kajian *Literature Review*

DAFTAR PUSTAKA

- Abelira, R. (2020) 'Peran Kurkumin Sebagai Terapi Pada Osteoarthritis', *Journal of Health Science and Physiotherapy*, 2(1), pp. 106–110. doi: 10.35893/jhsp.v2i1.36.
- Alimi, Y. *et al.* (2018) 'The Clinical Anatomy of Endometriosis: A Review', *Cureus*, 10(9). doi: 10.7759/cureus.3361.
- Baiti, N. U. (2018) 'PENGARUH PEMBERIAN MINUMAN KUNYIT ASAM TERHADAP PERUBAHAN SKALA NYERI PADA SISWI KELAS VIII DENGAN DISMENOREA PRIMER DI MTsN 6 MADIUN', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp. 1689–1699.
- Burney, R. O. and Giudice, L. C. (2013) 'Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis', 98(3). doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.Pathogenesis.
- Chowdhury, I. *et al.* (2019) 'Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF- κ B signaling pathway', *Journal of Cellular Physiology*, 234(5), pp. 6298–6312. doi: 10.1002/jcp.27360.
- Dai, Y. *et al.* (2018) 'A Review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: A comparative update', *Reproductive Health*, 15(1), pp. 1–12. doi: 10.1186/s12978-018-0506-7.
- Fanaei, H. *et al.* (2016) 'Effect of curcumin on serum brain-derived neurotrophic factor levels in women with premenstrual syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial', *Neuropeptides*, 56, pp. 25–31. doi: 10.1016/j.npep.2015.11.003.
- Funamoto, M. *et al.* (2016) 'Highly absorptive curcumin reduces serum atherosclerotic low-density lipoprotein levels in patients with mild COPD', *International Journal of COPD*, 11(1), pp. 2029–2034. doi: 10.2147/COPD.S104490.
- Funamoto, M. *et al.* (2019) 'Effects of Highly Absorbable Curcumin in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus', *Journal of Diabetes Research*, 2019. doi: 10.1155/2019/8208237.
- Ganjali, S. *et al.* (2014) 'Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: A randomized controlled trial', *The Scientific World Journal*, 2014. doi: 10.1155/2014/898361.

- Halim, B. and Adiwinata, T. (2021) 'Tata laksana terkini endometriosis', *Medicinus*, 34(3), pp. 3–13.
- Hendarto, H. (2015a) *Buku Endometriosis aspek teori dan penanganan klinis*, Airlangga University Press.
- Hendarto, H. (2015b) *Endometriosis dari Aspek Teori Sampai Penanganan Klinis.*, Airlangga University Press.
- Hendarto, H. *et al.* (2020) 'Curcumin improves the regulation of ovarian folliculogenesis in culture media with peritoneal fluid from infertile women with endometriosis', *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, 14(2), pp. 1603–1608. doi: 10.37506/ijfmt.v14i2.3154.
- Hendarto, H., Yohanes Ardianta Widyanugraha, M. and Widjiati, W. (2018) 'Curcumin improves growth factors expression of bovine cumulus-oocyte complexes cultured in peritoneal fluid of women with endometriosis', *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 16(12), pp. 775–782. doi: 10.18502/ijrm.v16i12.3683.
- Hendy Hendarto (2012) 'Comparison of ovarian malondialdehyde (mda) level between endometriosis rat given with and without curcumine supplementation', *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 20(1), pp. 30–34.
- Hendy Hendarto, 090315218 (2014) 'Khasiat Berbagai Dosis Suplementasi Kurkumin pada Progresivitas Endometriosis di Hewan Coba Mencit', *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 22(3), pp. 118–125.
- Hidayat, A. and Hendry, D. (2019) 'Karakteristik Penderita Endometriosis Dan Adenomiosis Di Rsup Dr. M. Djamil Padang Periode Januari 2017 – Oktober 2018', *Journal Obgin Emas*, 3(1), pp. 1–8. doi: 10.25077/aoj.3.1.1-8.2019.
- Khairiah, R. *et al.* (2014) 'Pengaruh Genistein terhadap Ekspresi Reseptor Estrogen α & β pada Kultur Sel Endometriosis', 22(2), pp. 86–93.
- Kumar, V. A. A. ;C. A. J. (2013) *Buku Ajar Patologi Robbins*. 9th ed. Edited by J. Kumar, Vinay;K. Abbas, Abul;C. Aster. Philadelphia: Elsevier. Available at: www.elsevier.com/permissions.
- Luqyana, S. D. and Rodiani (2019) 'Diagnosis dan Tatalaksana Endometriosis', *Jimki*, 7(2), pp. 67–75.
- Marsaid, Nurjayanti, D. and Rimbaga, Y. A. (2017) 'Efektifitas Pemberian Ekstrak Kunyit Asam Terhadap Penurunan Dismenore Pada Remaja Putri Di Desa Tambang Kecamatan Pudak Kabupaten Ponorogo [Effectiveness of Extract Curcumin Tamarind Against Dysmenorrhea in Adolescent Girls in Tambang Village, Pudak Dist]', *Global Health*

Science, 2(2), pp. 122–125. Available at: <http://jurnal.csdforum.com/index.php/ghs>.

- Mukti, P. (2014) 'Faktor Risiko Kejadian Endometriosis', *Unnes Journal of Public Health*, 3(3), pp. 1–10. doi: 10.15294/ujph.v3i3.3542.
- Musyarrofah, A. and Primariawan, R. Y. (2015) 'Penurunan Skala Nyeri Penderita Endometriosis Sebelum dan Sesudah Pembedahan Laparoskopi Konservatif dengan atau Tanpa Diikuti Terapi Medikamentosa di RSUD Dr. Soetomo', *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 23(1), p. 10. doi: 10.20473/mog.v23i1.2097.
- Nakagawa, Y. *et al.* (2022) 'The Oral Administration of Highly-Bioavailable Curcumin for One Year Has Clinical and Chondro-Protective Effects: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Prospective Study', *Arthroscopy, Sports Medicine, and Rehabilitation*, 4(2), pp. e393–e402. doi: 10.1016/j.asmr.2021.10.016.
- Peng, Y. *et al.* (2021) 'Anti-inflammatory effects of curcumin in the inflammatory diseases: Status, limitations and countermeasures', *Drug Design, Development and Therapy*, 15, pp. 4503–4525. doi: 10.2147/DDDT.S327378.
- Pivari, F. *et al.* (2022) 'Curcumin Supplementation (Meriva®) Modulates Inflammation, Lipid Peroxidation and Gut Microbiota Composition in Chronic Kidney Disease', *Nutrients*, 14(1). doi: 10.3390/nu14010231.
- Pramesti, P. A. W. *et al.* (2020) 'Karakteristik klinikopatologi penderita endometriosis di rsup sanglah Denpasar tahun 2017-2018', *Jurnal Medika Udayana*, 9(2), pp. 100–106.
- Pulido-Moran, M. *et al.* (2016) 'Curcumin and health', *Molecules*, 21(3), pp. 1–22. doi: 10.3390/molecules21030264.
- Ruszało, M. *et al.* (2021) 'Endometriosis and Oxidative-Antioxidative Imbalance Status. the Role of Flavonoids, Curcumin and N-Acetylcysteine', *InterConf*, pp. 477–483. doi: 10.51582/interconf.7-8.04.2021.050.
- Saadati, S. *et al.* (2019) 'Curcumin and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, placebo controlled clinical trial', *BMC Gastroenterology*, 19(1), pp. 1–6. doi: 10.1186/s12876-019-1055-4.
- Serdar E. Bulun, M. D. (2009) 'Mechanism of Disease Endometriosis', *The New England journal of medicine*, (360), pp. 268–79.
- Setiawan, S. A. and Lestari, L. (2018) 'Hubungan Nyeri Haid (Dismenore) dengan Aktivitas Belajar Sehari-Hari Pada Remaja Putri Kelas VII Di SMPN 3 Pulung.', *Jurnal Delima Harapan*, 5(1), pp. 24–31. doi:

10.31935/delima.v5i1.5.

- Shafrir, A. L. *et al.* (2018) 'Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic Review', *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 51(July), pp. 1–15. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.
- Simanjuntak, P. (2012) 'Review STUDI KIMIA DAN FARMAKOLOGI TANAMAN KUNYIT (*Curcuma longa* L) SEBAGAI TUMBUHAN OBAT SERBAGUNA', *Lipi*, 17(2), pp. 103–107.
- Supriyadi, A. *et al.* (2017) 'Konsensus Tatalaksana Nyeri Endometriosis', *Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI)*.
- Tsamara, G., Raharjo, W. and Putri, E. A. (2020) 'Hubungan Gaya Hidup dengan Kejadian Dismenore Primer pada Mahasiswi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura', *Jurnal Nasional Ilmu Kesehatan (JNIK)*, 2(3), pp. 130–140.
- Vercellini, P. *et al.* (2014) 'Endometriosis: Pathogenesis and treatment', *Nature Reviews Endocrinology*, 10(5), pp. 261–275. doi: 10.1038/nrendo.2013.255.
- Vitale, S. G. *et al.* (2018) 'The role of oxidative stress and membrane transport systems during endometriosis: A fresh look at a busy corner', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. doi: 10.1155/2018/7924021.
- Wahyuningtyas, S.E.P., Permana, I.D.G.M., Wiadnyani, A. A. I. S. (2017) 'PENGARUH JENIS PELARUT TERHADAP KANDUNGAN SENYAWA KURKUMIN DAN AKTIVITAS ANTIOKSIDAN EKSTRAK KUNYIT (*Curcuma domestica* Val.) The Effect of The Kinds of Solvent to Curcumin Content and Antioxidant Activity of The Extract Turmeric (*Curcuma domestica* Val.)', *Itepa*, 6(2), pp. 61–70. Available at: <https://ojs.unud.ac.id/index.php/itepa/article/view/36950/22387>.
- Widowati, R., Kundaryanti, R. and Ernawati, N. (2020) 'Pengaruh Pemberian Minuman Madu Kunyit Terhadap Tingkat Nyeri Menstruasi', *Jurnal Ilmu dan Budaya*, 41(66), pp. 7809–7824.
- Yuan Shan, C. and Iskandar, Y. (2018) 'Studi Kandungan Kimia Dan Aktivitas Farmakologi Tanaman Kunyit (*Curcuma longa* L.)', *Pharmacia*, 16, pp. 547–555.
- Zhang, Y. *et al.* (2011) 'Inhibitory effect of curcumin on angiogenesis in ectopic endometrium of rats with experimental endometriosis', *International Journal of Molecular Medicine*, 27(1), pp. 87–94. doi:

10.3892/ijmm.2010.552.

Zondervan, K. T., Becker, C. M. and Missmer, S. A. (2020) 'Endometriosis', *New England Journal of Medicine*, 382(13), pp. 1244–1256. doi: 10.1056/NEJMr1810764.

