

TINJAUAN PUSTAKA**POTENSI ANTOSIANIN PADA KUBIS UNGU DALAM MENCEGAH *NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE***

Ida Bagus Cri Ode Marin Natha,¹ I Gde Haryo Ganessa,² Ni Made Linawati,³ I G Kamasan Nyoman Arijana,⁴ I Gusti Nyoman Sri Wiryawan⁵

ABSTRAK

Pendahuluan: *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) merupakan penyakit hati paling umum di dunia. Komposisi dan jenis makanan yang tidak tepat berkontribusi pada NAFLD. Diperlukan pencegahan melalui pengaturan komposisi. Konsumsi pangan dengan kandungan antosianin diprediksi berperan dalam pencegahan NAFLD. Berbagai riset menyatakan bahwa kubis ungu kaya antosianin dan potensial berperan dalam mencegah terjadinya NAFLD dengan mekanisme kerja yang berbeda-beda. Klarifikasi kandungan dan mekanisme kerja yang tepat perlu dijelaskan sehingga dapat memberi penjelasan yang tepat terkait dengan upaya preventif NAFLD menggunakan kubis ungu. Kajian ini merangkum studi yang berkaitan dengan potensi dan mekanisme antosianin dalam mencegah NAFLD.

Pembahasan: Beberapa studi menunjukkan bahwa antosianin memiliki mekanisme dalam pencegahan NAFLD dengan menurunkan akumulasi lipid dan meningkatkan metabolisme sistemik glukosa melalui regulasi gen tertentu, menurunkan stres oksidatif dengan meningkatkan regulasi faktor yang menjaga homeostasis mitokondria, mengeliminasi mitokondria rusak dengan meningkatkan mitophagosome melalui peningkatan PINK1, *Parkin* dan flux autophagosome, Menurunkan steatosis hepatosit melalui supresi NLRP3 inflammasome, dan menjaga kesehatan gastrointestinal dengan meningkatkan kualitas flora intestinal.

Simpulan: Kandungan antosianin pada kubis ungu memiliki potensi yang besar dalam pencegahan NAFLD. Oleh karena itu, mengonsumsi kubis ungu yang megandung antosianin tinggi, patogenesis dari NAFLD dapat dicegah melalui berbagai macam mekanisme.

Kata kunci: Antosianin, Flavonoid, Kubis Ungu, NAFLD

ABSTRACT

Introduction: NAFLD is the most common liver disease in the world. Improper food composition and types of food contribute to NAFLD. Prevention is needed through regulating composition. Consumption of foods with anthocyanin content is predicted to play a role in the prevention of NAFLD. Various studies have suggested that purple cabbage is rich in anthocyanins and has a potential role in preventing NAFLD with different mechanisms of action. Clarification of the exact content and mechanism of action needs to be explained so that it can provide the right explanation related to NAFLD preventive efforts using purple cabbage. This review summarizes studies related to the potential and mechanism of anthocyanins in preventing NAFLD.

Discussion: Several studies show that anthocyanins have mechanisms in preventing NAFLD, whether it is by reducing lipid accumulation and improving systemic glucose metabolism through specific gene regulation, reducing oxidative stress by upregulating factors that maintain mitochondrial homeostasis, eliminating damaged mitochondria by increasing mitophagosome through increasing PINK1, *Parkin* and autophagosome flux, reducing hepatocyte steatosis through suppression of NLRP3 inflammasome, and maintaining a healthy gastrointestinal by improving the quality of intestinal flora.

Conclusion: Anthocyanin content in purple cabbage has great potential in the prevention of NAFLD. By consuming purple cabbage with high anthocyanin content, the pathogenesis of NAFLD can be prevented through various mechanisms.

Keywords: Anthocyanin, Flavonoid, NAFLD, Purple Cabbage

PENDAHULUAN

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) merupakan salah satu penyakit hati yang paling umum di dunia.^[1] Pertanda dari NAFLD adalah adanya akumulasi lemak pada

hati yang eksefif dan bukan dampak dari konsumsi alkohol berlebih, obat-obatan steatogenik, ataupun penyakit hati lain.^[2] Kerusakan hati dari NAFLD ditandai dengan karakteristik seperti difusi steatosis hepatic dan akumulasi trigliserida.^[3] Secara global,

¹ Program Studi Sarjana Kedokteran,
²⁻⁵ Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

NAFLD merupakan kausa pertama penyakit hati kronis dengan spektrum yang dimulai dari steatosis hepatic sederhana hingga *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH) yang kemudian bisa lebih buruk menjadi sirosis dan fibrosis hati.^[4] Penyebab umum NAFLD, yaitu obesitas, diabetes melitus tipe 2, resistensi terhadap insulin atau kelainan insulin lainnya, dan hiperlipidemia.^[3]

Dewasa ini, prevalensi dari NAFLD secara global terus meningkat. Berdasarkan hasil meta-analisis terbaru tahun 2022 mengestimasi bahwa 32% dari seluruh penduduk global menderita NAFLD.^[5] Tren meningkatnya penderita NAFLD selaras dengan meningkatnya jumlah obesitas dan diabetes global. Pada lingkup Asia, NAFLD memiliki prevalensi sekitar 30% berdasarkan rata-rata data dari berbagai meta analisis yang dilaksanakan selama 20 tahun terakhir. Sementara, di Indonesia prevalensinya sekitar 51.04%, berdasarkan data tersebut, lebih dari setengah masyarakat Indonesia menderita NAFLD.^[4]

Flavonoid merupakan metabolit sekunder yang tersusun berdasarkan cincin benzopiron dengan gugus fenolik atau polifenol di posisi berbeda. Umumnya flavonoid sering ditemukan pada buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, bunga, dan biji-bijian. Sebagai kandungan yang penting pada tanaman obat, flavonoid umumnya dimanfaatkan untuk meredakan inflamasi dan mencegah kanker. Lebih dari 10.000 senyawa flavonoid teridentifikasi sebagai agen terapeutik.^[6] Beberapa flavonoid yang memiliki variasi struktur kimia, tingkat saturasi, dan oksidasi cincin karbon. Subtipe tersebut seperti flavanol dan *flavan-3-ols*, flavon, flavanon, flavonol, isoflavon, dan antosianin.^[1]

Sebagai variasi dari flavonoid, antosianin merupakan pigmen warna biru alami yang kuat untuk memberikan warna biru pada tumbuhan dan memiliki potensi antioksidan.^[7] Antosianin menjadi pigmen natural, *non-toxic*, aman, dan kaya akan nutrisi pada tumbuhan. Hal ini yang menyebabkan antosianin memberi dampak farmakologis dan nutrisi yang cukup besar bagi kesehatan manusia. Antosianin memiliki potensi yang besar dalam makanan, kosmetik, dan obat herbal.^[3]

Beberapa tahun terakhir, terdapat banyak penelitian yang menemukan bahwa antosianin adalah pigmen alami *non-toxic* yang memiliki efek antioksidan dalam perlindungan hati. Meskipun terdapat dasar ilmiah yang menunjukkan potensi tersebut, masih dibutuhkan masih dibutuhkan tinjauan lanjutan untuk memahami secara lebih mendalam bagaimana mekanisme antosianin yang terkandung pada kubis ungu dapat digunakan dalam strategi preventif untuk

antiinflamasi. Antosianin juga memiliki efek antivirus, antimikroba, antikarsinogenik, antiproliferasi, dan antialergi. Efek tersebut menjadikan antosianin berpotensi dalam mencegah penyakit degeneratif. Berbagai data penelitian menunjukkan bahwa mengonsumsi makanan kaya akan antosianin dapat mengurangi kemungkinan penyakit peredaran darah, saraf, pencernaan, endokrin, saluran kemih, dan imunitas. Terdapat studi yang menemukan bahwa akumulasi trigliserida pada NAFLD yang diobservasi, mampu dilawan dan dicegah oleh antosianin.^[3]

Kubis ungu (*Brassica oleracea var. capitata L.*) atau sering disebut sebagai *red cabbage* dibeberapa negara termasuk dalam tumbuhan kaya akan antosianin yang menyebabkan warnanya ungu. Tanaman ini termasuk dalam genus *brassica*.^[8] Kubis ungu paling banyak mengandung antosianin tipe sianidin, khususnya berupa *cyanidin 3-sophoroside-5-glucoside* dan *cyanidin 3-sophoroside-5-glucoside* yang diasetilasi dengan asam sinamat, asam ferulat, asam p-kumarat, dan asam malonat. Berbagai studi dengan bermacam metode menemukan bahwa kubis ungu memiliki kandungan antosianin yang tinggi.^[9] Araujo *et al* mengekstraksi 191.37 mg/100 g antosianin dari kubis ungu.^[10] Alvarez *et al* mengekstraksi 199 mg/1L antosianin dari kubis ungu.^[9] Selain memiliki antosianin yang tinggi, kubis ungu juga memiliki kandungan lain yang bermanfaat untuk tubuh manusia, seperti zat besi, fosfor, natrium, kalsium, kalium, vitamin A, B, C, D, dan E.^[8] Kubis ungu juga mengandung banyak fitokimia, seperti fenolat, glukosinolat, vitamin, dan antosianin. Studi terbaru menunjukkan bahwa kubis memiliki aktivitas biologis yang bermanfaat bagi tubuh, seperti hepatoprotektif, hipoglikemik, hipolipidemik, dan kardioprotektif.^[11]

Potensi antosianin pada kubis ungu sebelumnya telah dieksplorasi dalam berbagai bidang, termasuk sebagai pewarna alami dan indikator kimia, tetapi penelitian dalam konteks pencegahan NAFLD masih sangat terbatas. Studi-studi sebelumnya lebih fokus pada karakteristik fisiko-kimia antosianin, efektivitasnya sebagai pewarna, dan potensinya sebagai indikator kimia daripada pengaplikasiannya dalam pencegahan penyakit NAFLD. Namun, sudah terdapat dasar ilmiah yang menunjukkan potensi besar bagi antosianin dalam NAFLD. Inilah urgensi yang melandasi penulisan tinjauan pustaka ini.

Tinjauan pustaka ini dibuat dengan tujuan untuk merangkum potensi mekanisme kerja antosianin dan perannya terhadap pencegahan NAFLD dan mengaitkannya dengan konsumsi kubis ungu yang memiliki

kandungan antosianin yang tinggi. Tinjauan pustaka ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk penelitian mengenai pengaruh ekstrak antosianin pada kubis ungu dalam mencegah NAFLD.

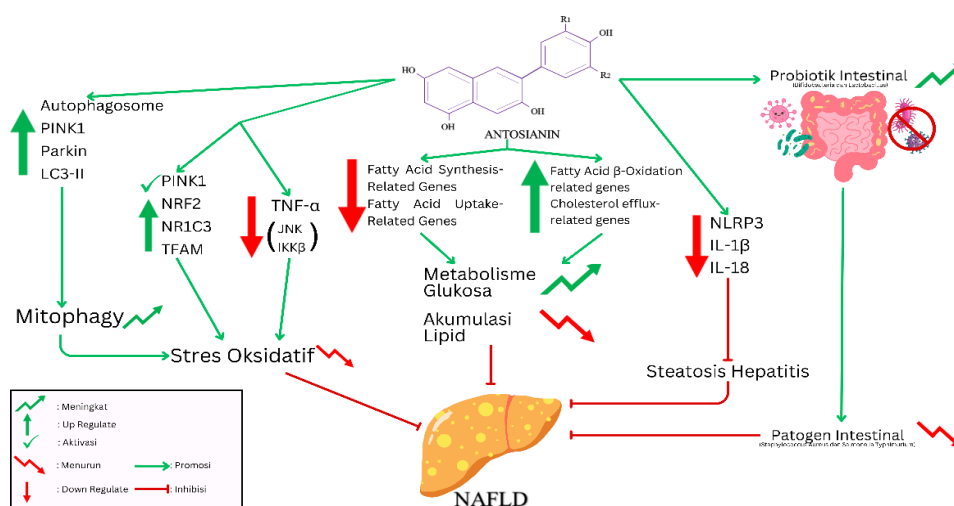
METODE

Penulisan dilakukan dengan metode tinjauan pustaka. Penulis menggunakan kata kunci Antosianin, Flavonoid, Kubis Ungu, dan NAFLD dengan menggunakan logika Boolean "OR" dan "AND", baik dalam pencarian jurnal nasional maupun internasional. Pencarian dilakukan pada lama *database* PubMed, Science Direct, Elsevier, dan Google Scholar. Pemilihan jurnal untuk tinjauan pustaka ini sesuai dengan topik yang dibahas dan disertai kriteria inklusi ataupun eksklusi. Kriteria inklusi yang ditetapkan, yaitu sumber referensi dengan rentang waktu 10 tahun terakhir (2014-2024). Kriteria eksklusi terkait penggunaan *grey literature* dan *commentaries*. Dari 45 artikel yang telah

diskrining, terdapat 15 artikel yang dijadikan referensi untuk penulisan tinjauan pustaka. Data yang didapatkan berupa data kualitatif dan kuantitatif yang kemudian disusun secara sistematis sesuai dengan topik pembahasan sehingga didapatkan suatu simpulan yang merepresentasikan keseluruhan isi tinjauan pustaka.

PEMBAHASAN

Antosianin berpotensi dalam mencegah NAFLD dengan berbagai macam mekanisme. Proses tersebut meliputi menurunkan akumulasi lipid dan meningkatkan metabolisme sistemik glukosa; menurunkan stres oksidatif dan mengeliminasi mitokondria rusak; meningkatkan *mitophagosome* melalui peningkatan PINK1, *Parkin*, dan *flux autophagosome*; menurunkan steatosis hepatosit melalui NLRP3 *inflammasome*; dan meningkatkan kualitas flora *intestinal*. Semua mekanisme tersebut terangkum pada gambar 1.



Gambar 1. Berbagai Mekanisme Antosianin Dalam Mencegah NAFLD¹

¹ Abbreviasi: IKKβ (IkB Kinase Beta) IL-18 (Interleukin-18), IL-1β (Interleukin-1β), JNK (Jun N-terminal kinase), NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), NLRP3 (Nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3), NR1C3 (Peroxisome Proliferative Activated Receptor-γ), NRF1 (Nuclear Respiratory Factor 1), NRF2 (Nuclear Factor Erythroid-2 Related Factor 2) (PINK1 (PTEN Induced Kinase 1), TNF-α (Tumor Necrosis Factor α)

Antosianin Menurunkan Akumulasi Lipid dan Meningkatkan Metabolisme Sistemik Glukosa

Cyanidin-3-O-glucoside merupakan salah satu antosianidin dengan kadar terbanyak.^[12] Studi yang dilakukan terhadap tikus yang diberi *High Fat Diet* (HFD) dengan pemberian *cyanidin-3-O-glucoside* menunjukkan pengurangan berat tubuh, hati, dan rasio berat hati terhadap berat tubuh pada tikus. *Cyanidin-3-O-glucoside* mampu menurunkan steatosis hepatosit di tikus yang diberikan HFD. Selain itu, ekspresi berlebihan dari mRNA *Cholesterol Synthesis-related Genes* (HMGCR), *Fatty Acid Synthesis-related Genes* (seperti FAS, ACCa, SREBF1, dan PPAR- γ), dan *Fatty Acid Uptake-related Genes* (seperti FATB1, FABP1, dan CD36) mengalami penurunan regulasi dan kadar. Sementara itu, Ekspresi berlebihan dari mRNA *fatty acid β -oxidation-related genes* (Ppara, CPT1A, ACOX1, dan MCAD) dan *cholesterol efflux-related genes* (CYP7A1) mengalami peningkatan. Pada tes *in vitro*, hasil menunjukkan bahwa *cyanidin-3-O-glucoside* meringankan akumulasi lipid yang diinduksi oleh asam palmitat pada hati tikus. Pada pasien dengan NAFLD, *cyanidin-3-O-glucoside* dapat mengurangi tingkat trigliserida. *Cyanidin-3-O-glucoside* menurunkan glukosa puasa dan level insulin ketika dites pada tikus dengan NAFLD.^[13]

Antosianin Menurunkan Stres Oksidatif dan Mengeliminasi Mitokondria Rusak

Stres oksidatif merupakan salah satu faktor patofisiologis dari NAFLD.^[14] Sebuah studi menemukan bahwa *cyanidin-3-O-glucoside* dapat mengeliminasi mitokondria rusak untuk menjaga homeostasis mitokondrial dan menurunkan stres oksidatif yang diakibatkan oleh ROS dari mitokondria. *Cyanidin-3-O-glucoside* juga terbukti melemahkan NAFLD melalui aktivasi *PTEN-induced kinase 1* (PINK1)-*mediated mitochondrial phagocytosis*.^[12] PINK1 memiliki fungsi untuk *mitophagy*, yaitu mengeliminasi mitokondria rusak karena menghasilkan banyak ROS yang menginduksi stres oksidatif dan mengganggu homeostasis mitokondrial.^[13]

Studi lain menyatakan bahwa antosianin dapat meningkatkan *Nuclear Factor Erythroid-2 Related Factor 2* (NRF2). NRF2 bekerja sebagai sensor status redoks secara seluler yang kemudian mempromosikan transkripsi dari gen antioksidan secara protektif terhadap sel dan mempromosikan regenerasi hati dengan melibatkan aktivasi dari *Antioxidant Response*

Element (ARE). Kerusakan NRF2 ini menjadi salah satu penyebab utama kerusakan hepatosit yang menginduksi stres oksidatif. Oleh karena itu, antosianin memiliki peran penting dalam Bu melawan NAFLD melalui meningkatkan regulasi NRF2. Selain kerusakan NRF2, salah satu faktor aktivasi penyakit hati adalah TNF yang menjadi bagian dari grup sitokin pro-inflamasi. Menurut salah satu studi, antosianin dapat menurunkan regulasi dari TNF sebagai inhibitor. Inhibisi dari TNF dapat mengurangi kerusakan hati karena peningkatan TNF- α dapat mengaktifkan *stress-related protein kinase*, JNK, dan IKK β yang akan meningkatkan produksi sitokin inflamasi, sehingga menyebabkan kerusakan hati.^[15]

Sebuah Studi mendapatkan bahwa *cyanidin-3-O-glucoside* dapat menurunkan jumlah H₂O₂ dan MDA, Meningkatkan aktivitas *superoksida dismutase* (SOD), *i-cysteine:2-oxoglutarate aminotransferase* (CAT) dan *glutathione peroxidase* (GASH-Px) pada tikus dengan HFD. Selain itu *cyanidin-3-O-glucoside* meningkatkan ekspresi mRNA yang menjaga homeostasis mitokondrial, seperti *peroxisome proliferative activated receptor- γ* (NR1C3), *Nuclear Respiratory Factor 1* (NRF1), *Nuclear factor erythroid-2 related factor 2* (NRF2), dan *mitochondrial transcription factor A* (TFAM) pada tikus dengan NAFLD. Pada tes *in vitro* studi tersebut, *cyanidin-3-O-glucoside* mengurangi ROS secara signifikan pada asam palmitat, serta pada sel hepatosit pasien dengan NAFLD. Data hasil studi tersebut mendemonstrasikan kemampuan *cyanidin-3-O-glucoside* menurunkan stres oksidatif pada hepatosit.^[13]

Antosianin Meningkatkan Mitophagosome melalui peningkatan PINK1, Parkin, dan Flux Autophagosome

Autophagy merupakan salah satu mekanisme untuk menurunkan stres oksidatif. *Autophagy* dapat menyeleksi dan mentarget mitokondria yang memiliki kerusakan secara spesifik, proses ini disebut *mitophagy* yang diaktivasi oleh PINK1-*Parkin cascade*. Studi mendapatkan bahwa *cyanidin-3-O-glucoside* dapat meningkatkan regulasi ekspresi mRNA yang memiliki gen pembentukan autofagosom, seperti PI3K *Catalytic subunit type 3* (PI3KC3), *transcription factor EB* (TFEB), dan *beclin 1* (BECN1). Peningkatan regulasi tersebut mempromosikan akumulasi p62 dan LC3-II yang meningkatkan formasi autofagosom. Data studi ini menunjukkan bahwa *cyanidin-3-O-glucoside* dapat meningkatkan jumlah *autophagy* pada hepatosit.^[13]

Kemampuan mengeliminasi mitokondria rusak dan menginduksi *autophagy* merupakan alasan potensi akibat NAFLD pada tikus. Studi menemukan pula bahwa *cyanidin-3-O-glucoside* dapat merestorasi *autophagy* yang diblok pada kerusakan *mitophagy*. Hal penting dari studi tersebut adalah *cyanidin-3-O-glucoside* dapat secara signifikan meningkatkan jumlah total protein dari ekspresi yang berlebihan atas PINK1 dan *Parkin* yang merupakan inisiator dari *mitophagy* pada tikus dan pada pasien dengan NAFLD. Selain itu, *cyanidin-3-O-glucoside* meningkatkan ekspresi protein PINK1, *Parkin*, dan LC3-II pada fraksi mitokondrial hati pada tikus dengan NAFLD. Data dari studi inilah yang mengindikasikan bahwa *cyanidin-3-O-glucoside* dapat mengelevasi PINK1-*Parkin*-dependent *mitophagy* pada NAFLD.^[13]

Antosianin Menurunkan Steatosis Hepatosit Melalui Supresi NLRP3 Inflammasome

Inflamasi kronis merupakan salah satu gejala dari NAFLD, yaitu steatosis hati yang dikatalisasi oleh aktivasi *nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3* (NLRP3) *inflammasome*. Hal ini menyebabkan, supresi dari NLRP3 dapat mengurangi steatosis hati dan memperbaiki homeostasis glukosa. Studi menemukan bahwa pemberian *cyanidin-3-O-glucoside* dapat mengurangi level IL-1 β dan IL-18 pada darah dan hati. *Cyanidin-3-O-glucoside* juga dapat mengurangi ekspresi yang berlebihan dari mRNA NLRP3 dan peningkatan protein NLRP3, seperti *Pro-Caspase-1* dan IL-1 β pada tikus dengan NAFLD yang diinduksi dengan HFD. Lipotoksitas yang diinduksi oleh asam palmitat berkaitan dengan aktivasi NLRP3 *inflammasome*. Data hasil studi inilah yang mengindikasikan bahwa *cyanidin-3-O-glucoside* dapat menghambat aktivasi NLRP3 *inflammasome* yang menjadi penyebab steatosis hati.^[13]

Antosianin Meningkatkan Kualitas Flora Intestinal

Mikrobiota pada *Intestine* memiliki keterlibatan terhadap patogenesis dari NAFLD. Pada penderita NAFLD terdapat perubahan *mikrobioma* dan peningkatan permeabilitas pada sistem gastrointestinal yang menyebabkan paparan hati terhadap bakteri dari sistem gastrointestinal. Antosianin bisa dicerna oleh berbagai struktur *intestinal* untuk membentuk *metabolite* dan ditransmisikan ke seluruh tubuh sehingga memberikan efek positif.^[12] Antosianin yang diabsorpsi sampai ke organ utama, seperti

kemampuan antosianin dalam meningkatkan dan memperbaiki proses *mitophagy* yang rusak

hati dan ginjal melalui sirkulasi sistemik, dimana metabolit lainnya seperti metilat dan glukuronat juga ditemukan. Bagian dari proses metabolisme antosianin adalah de-glikosilasi dan degradasi antosianin menjadi molekul kecil, seperti asam protocatechuic, asam galat, asam syringic, dan asam 3-*O-metilgalat*.^[15] Antosianin yang dicerna tersebut dapat meningkatkan pertumbuhan probiotik, seperti *Lactobacillus acidophilus* dan *Bifidobacterium*. Antosianin juga menghambat pertumbuhan bakteri patogen seperti *Staphylococcus aureus* dan *Salmonella typhimurium*. Studi menemukan dengan meningkatnya *Bifidobacteria* dan *Lactobacillus, intestinal* kita dapat meningkatkan produksi *Short-chain Fatty Acids* (SCFAs) yang dapat memproteksi flora *intestinal*. Dengan regulasi dan pencegahan gangguan flora *intestinal* dapat mengurangi dan mencegah NAFLD.^[12]

SIMPULAN

Antosianin berperan dalam mencegah NAFLD dengan berbagai macam cara, seperti menurunkan akumulasi lipid dan meningkatkan metabolisme sistemik glukosa, menurunkan stres oksidatif dan mengeliminasi mitokondria rusak, meningkatkan *mitophagosome* melalui peningkatan PINK1, *Parkin* dan *flux autophagosome*, menurunkan steatosis hepatosit melalui NLRP3 *inflammasome*, serta meningkatkan kualitas flora *intestinal*.

Antosianin mencegah akumulasi lipid pada hati dengan meningkatkan regulasi gen anti akumulasi lipid dan menurunkan regulasi gen pro akumulasi lipid. Selain itu antosianin mencegah kerusakan seluler pada hati melalui penurunan stres oksidatif dengan menjaga homeostasis mitokondria dan mengeliminasi mitokondria rusak melalui peningkatan *mitophagy*, serta menurunkan faktor yang memicu inflamasi.

Potensi pengaruh dari konsumsi kubis ungu yang mengandung antosianin tinggi terhadap NAFLD beragam. Pada dasarnya kubis ungu kaya akan nutrisi, gizi, vitamin, dan flavonoid selain antosianin yang sangat baik untuk kesehatan tubuh yang secara tidak langsung mencegah NAFLD. Pengaruh dari konsumsi kubis ungu semakin baik dengan adanya kandungan antosianin tinggi yang memiliki berbagai mekanisme dalam pencegahan NAFLD dan memiliki berbagai mekanisme untuk melindungi hati dari akumulasi lipid dan kerusakan sel pada hepatosit.

SARAN

Diperlukan studi dan penelitian lebih lanjut untuk memastikan efektivitas dari diet tinggi lemak ataupun NAFLD yang kemudian diberikan ekstrak antosianin dari kubis ungu untuk mengevaluasi efektivitas

DAFTAR PUSTAKA

- Li L, Qin Y, Xin X, Wang S, Liu Z, Feng X. The great potential of flavonoids as candidate drugs for NAFLD. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023 Aug 1;164:114991.
- Santacroce G, Gentile A, Soriano S, Novelli A, Lenti MV, Di Sabatino A. Glutathione: Pharmacological aspects and implications for clinical use in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 16];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37035339/>
- Liu J, Zhou H, Song L, Yang Z, Qiu M, Wang J, et al. Anthocyanins: Promising Natural Products with Diverse Pharmacological Activities. *Molecules* [Internet]. 2021 Jun 2 [cited 2024 Mar 21];26(13). Available from: </pmc/articles/PMC8270296/>
- Teng MLP, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJH, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Mar 21];29(Suppl):S32. Available from: </pmc/articles/PMC10029957/>
- Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Mar 21];7(9):851–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35798021/>
- Ullah A, Munir S, Badshah SL, Khan N, Ghani L, Poulson BG, et al. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Mar 21];25(22). Available from: </pmc/articles/PMC7697716/>
- Wu T, Gao Y, Guo X, Zhang M, Gong L. Blackberry and Blueberry Anthocyanin Supplementation Counteract antosianin yang dikandung dalam kubis ungu dalam mencegah NAFLD. Penelitian yang ideal, yaitu penelitian terhadap hewan dengan antosianin pada hati yang mengalami NAFLD, sehingga kedepannya dapat digunakan untuk manusia. *High-Fat-Diet-Induced Obesity by Alleviating Oxidative Stress and Inflammation and Accelerating Energy Expenditure*. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 21];2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057677/>
- Ganesha IGH, Linawati NM, Satriyasa BK. Pemberian Ekstrak Etanol Kubis Ungu (*Brassica oleraceae* L.) Menurunkan Kadar Malondialdehid Dan Jumlah Makrofag Jaringan Paru Tikus Yang Terpapar Asap Rokok. *Jurnal Ilmiah Medicamento* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2024 Mar 16];6(1). Available from: <https://e-journal.unmas.ac.id/index.php/Medicamento/article/view/714>
- Álvarez CE, Contreras JL, Rodríguez DE, Rondón DJ, Muñoz WB, Mezquita PC. Application of microencapsulated anthocyanin extracted from purple cabbage in fermented milk drinks. *Acta Agron* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Oct 19];68(2):134–41. Available from: https://www.researchgate.net/publication/336358225_Application_of_microencapsulated_anthocyanin_extracted_from_purple_cabbage_in_fermented_milk_drinks
- Araújo AC de, Gomes JP, Silva FB da, Nunes JS, Santos FS dos, Silva WP da, et al. Optimization of Extraction Method of Anthocyanins from Red Cabbage. *Molecules* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Oct 19];28(8):3549. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10144143/>
- Zhang N, Jiao S, Jing P. Red cabbage rather than green cabbage increases stress resistance and extends the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Antioxidants* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Mar 22];10(6). Available from: </pmc/articles/PMC8228718/>
- Tan P, Jin L, Qin X, He B. Natural flavonoids: Potential therapeutic strategies for non-alcoholic fatty liver disease. *Front Pharmacol* [Internet].

- 2022 Sep 16 [cited 2024 Mar 29];13. Available from: [/pmc/articles/PMC9524541/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343398/)
13. Li X, Shi Z, Zhu Y, Shen T, Wang H, Shui G, et al. Cyanidin-3-O-glucoside improves non-alcoholic fatty liver disease by promoting PINK1-mediated mitophagy in mice. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Mar 28];177(15):3591–607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343398/>
 14. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Mar 25];23(24). Available from: [/pmc/articles/PMC9779435/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343398/)
 15. Mohammed HA, Khan RA. Anthocyanins: Traditional Uses, Structural and Functional Variations, Approaches to Increase Yields and Products' Quality, Hepatoprotection, Liver Longevity, and Commercial Products. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Mar 21];23(4):2149. Available from: [/pmc/articles/PMC8875224/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343398/)