

Literature Review

Potensi Resveratrol untuk Penderita Penyakit Hipertensi: *Systematic Review*

I Made Ferdio Amarta Putra^{1*}

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Indonesia

* Penulis Korespondensi: ferdioamartaputra043@student.unud.ac.id

ABSTRAK: Hipertensi tergolong ke dalam penyakit kardiovaskular yang dapat membahayakan nyawa jika dibiarkan begitu saja. Hipertensi merupakan suatu kondisi tekanan darah sistolik dan diastolik yang tinggi tetapi meningkat secara konsisten sepanjang hari. Resveratrol, golongan senyawa polifenol yang dapat ditemukan dalam anggur merah, diketahui berpotensi dalam mengelola hipertensi melalui aktivitas antiinflamasi. Artikel ini bertujuan untuk merangkum bukti eksperimen serta memberikan gambaran mengenai potensi dari resveratrol dalam mengendalikan hipertensi. Metode yang digunakan yakni tinjauan literatur sistematis melalui database PubMed, Science Direct, dan Scopus, menggunakan kata kunci (“Resveratrol” AND “Hypertension”) yang mengevaluasi penggunaan resveratrol pada pasien hipertensi dengan batasan tahun publikasi dari 2019 hingga 2024. Tinjauan dilakukan dengan menggunakan pedoman PRISMA yang terlebih dahulu dilakukan identifikasi judul dan abstrak serta dilanjutkan dengan evaluasi artikel secara menyeluruh dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang diambil berupa karakteristik penelitian, jenis perlakuan, dan mekanisme kerja dari resveratrol dalam menangani hipertensi. Dari 965 jurnal yang ditemukan, 5 jurnal telah memenuhi kriteria dan akan dilanjutkan untuk dilakukan analisa lebih lanjut. Hasil analisis menunjukkan bahwa resveratrol bekerja dengan cara mengurangi pembentukan Reactive Oxygen Species (ROS) sebagai antioksidan dan menghambat aktivitas inflamasi NLRP3 yang diakibatkan oleh hipertensi dengan meningkatkan ekspresi Nod *toll-like receptor 3* (NLRP3), p-NFκB, *tumor necrosis factor-α* sebagai antiinflamasi sehingga dapat menurunkan tekanan darah. Selain itu, resveratrol mengurangi tekanan darah sistolik dan hipertrofi seluruh jantung pada tikus 2K1C. Kesimpulannya, resveratrol berpotensi sebagai senyawa yang berfungsi dalam menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi.

KATA KUNCI: Hipertensi, Kardiovaskular, Resveratrol, Tekanan darah

1. PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan kondisi permasalahan kesehatan global serius yang signifikan, dengan prevalensi yang terus meningkat seiring bertambahnya populasi di dunia (Turana *et al.*, 2019). Hipertensi merupakan suatu kondisi tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih tinggi dari batas normal yakni untuk sistolik ≥ 140 mmHg dan untuk diastolik ≥ 90 mmHg (Wati dkk., 2023). Kondisi ini biasa dikenal sebagai "*silent killer*" karena penyakit ini tidak menunjukkan gejala yang jelas namun memiliki risiko tinggi untuk menyebabkan komplikasi serius seperti penyakit kardiovaskular, stroke, dan gagal ginjal. Hipertensi dapat dikategorikan sebagai salah satu penyakit tidak menular (PTM) yang memiliki pengaruh secara signifikan di dunia dan berkontribusi terhadap munculnya komplikasi penyakit lainnya (Turana *et al.*, 2019).

Menurut data *World Health Organization* (WHO) dan *The International Society of Hypertension* (ISH), jumlah penderita hipertensi saat ini sebanyak 600 juta penderita di seluruh dunia dan akan terus mengalami peningkatan setiap tahunnya. Pada tahun 2025, diperkirakan akan ada 1,5 milyar orang yang terkena hipertensi. Angka mortalitas akibat hipertensi dan komplikasinya diperkirakan akan mencapai 9,4 juta nyawa (Kemenkes RI, 2019). Diperkirakan 46% orang dewasa dengan hipertensi tidak menyadari kondisi mereka (WHO, 2023). Di Indonesia, jumlah kasus hipertensi sebanyak 63.309.620 orang dan angka kematian akibat hipertensi sebanyak 427.218 kematian. Pada tahun 2013, prevalensi hipertensi pada populasi usia 18 tahun ke atas meningkat menjadi 34,1% naik dari 25,8%. Prevalensi pada wanita adalah 36,9%, sedangkan pada pria adalah 31,3%. Kelompok usia 18-24 tahun memiliki prevalensi hipertensi sebesar 13,2%, kelompok usia 25-40 tahun memiliki prevalensi sebesar 20,1%, dan kelompok usia di atas 75 tahun memiliki prevalensi sebesar 69,5%. Sulawesi Utara memiliki prevalensi hipertensi tertinggi yakni 13,2% diantara orang yang berusia di atas 18 tahun (Casmuti & Fibriana, 2023). Berdasarkan hasil Riskesdas (2018) menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi di Indonesia terjadi pada penduduk usia produktif. Sebanyak 50% dari 15 miliar orang memiliki tekanan darah tidak terkendali.

Beberapa faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi untuk hipertensi diantaranya adalah usia, jenis kelamin, dan genetika. Faktor risiko lain yang dapat dimodifikasi yakni termasuk merokok, diet rendah serat, dislipidemia, konsumsi garam berlebih, gaya hidup yang tidak aktif, stres, dan kelebihan berat badan atau obesitas (Debora *et al.*, 2023). Sebuah studi penelitian menunjukkan bahwa memiliki BMI sebesar 25 dapat meningkatkan risiko mengalami hipertensi hingga 3,05 kali lipat, memiliki anggota keluarga dengan hipertensi meningkatkan risiko hampir 3 kali lipat, dan tidak mengonsumsi alkohol mengurangi risiko hipertensi sebesar 70% (Ondimu *et al.*, 2019). Mekanisme patofisiologis yang mendasari munculnya penyakit hipertensi adalah peningkatan jumlah *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam tubuh yang dipicu oleh stres oksidatif.

Stres oksidatif merupakan salah satu mekanisme utama yang bertanggung jawab dalam perkembangan hipertensi. Stres oksidatif menginduksi hipertensi melalui beberapa mekanisme dalam sistem kardiovaskular, ginjal, dan saraf pusat yang terkait dengan pengaturan tekanan darah (Bal & Demirel-Yilmaz, 2024). Stres oksidatif juga menyebabkan kerusakan organ akibat hipertensi dengan memicu berbagai proses seluler seperti stres retikulum endoplasma (ER), disfungsi mitokondria, autofagi atau mitofagi yang tidak teratur, peradangan, apoptosis, dll. Oleh karena itu, stres oksidatif dianggap sebagai mediator penting dalam perkembangan hipertensi. Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa peningkatan ROS telah dikaitkan dengan stres ER dan memainkan peran penting dalam kerusakan organ yang disebabkan oleh hipertensi. Stres ER adalah respons protektif atau adaptif untuk memulihkan homeostasis seluler dengan memicu respons *Unfolded Protein Response* (UPR). Jalur UPR, terutama sinyal *PKR-like ER kinase* (PERK) merupakan jalur yang berkaitan dengan berbagai jalur inflamasi dan apoptosis yang berkontribusi pada proses patologis hipertensi (Monahan *et al.*, 2021).

Seiring dengan meningkatnya kesadaran terhadap efek samping obat berbahan kimia dalam pengobatan hipertensi, penggunaan obat berbasis bahan alam selalu mengalami perkembangan untuk menjadi solusi dalam permasalahan tersebut. Resveratrol, juga dikenal sebagai 3,4',5-trihydroxystilbene, adalah contoh dari zat-zat tersebut. Resveratrol telah menarik perhatian sebagai agen terapi potensial dalam mengatasi hipertensi. Resveratrol diketahui

memiliki sifat antioksidan yang kuat sehingga mampu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen dan mengurangi produksi ROS. Selain itu, resveratrol diketahui menunjukkan efek vasodilatasi dan antiinflamasi yang memiliki kontribusi dalam menurunkan tekanan darah. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi dari resveratrol sebagai agen terapeutik dalam pengelolaan hipertensi. Dengan memahami peran resveratrol dengan berbagai mekanismenya dalam menurunkan tekanan darah, diharapkan dapat memberikan perspektif baru terkait potensi dari senyawa resveratrol dalam pengobatan penyakit hipertensi.

2. METODE

2.1. Pencarian Literatur

Metode PRISMA digunakan sebagai dasar untuk pendekatan pencarian literatur pada penulisan *systematic review* ini. Tinjauan dilakukan dengan mengidentifikasi terlebih dahulu judul dan abstrak serta dilanjutkan dengan evaluasi artikel secara menyeluruh dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi. Penelusuran literatur dilakukan untuk menemukan artikel yang relevan terkait potensi resveratrol sebagai senyawa yang dapat menurunkan tekanan darah pada penderita hipertensi. Penulis menggunakan *database* berupa PubMed, Science Direct, dan Scopus dengan menggunakan kata kunci (“Resveratrol” AND “Hypertension”) dalam pencarian literatur.

2.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Artikel yang dimasukkan ke dalam kriteria inklusi pada *systematic review* ini adalah penelitian eksperimental baik secara *in vivo*, *in vitro*, dan *clinical trial*. Artikel yang dipilih harus mengevaluasi potensi dari resveratrol sebagai antihipertensi. Artikel harus menggunakan bahasa Indonesia atau Inggris baik dari sumber nasional maupun internasional. Jurnal dipilih dengan mempertimbangkan rentang waktu publikasi selama 5 tahun dari 2019 hingga 2024 dengan syarat akses terbuka (*open access*). Kriteria eksklusi dalam *systematic review* ini meliputi prosiding, skripsi, tesis, literatur sekunder dan tersier, buku, disertasi, artikel dengan judul, abstrak yang tidak memiliki korelasi dengan resveratrol sebagai antihipertensi, serta artikel yang tidak membahas resveratrol sebagai antihipertensi.

2.3. Seleksi Artikel

Seleksi artikel dilakukan dengan menganalisa teks secara lengkap. Artikel yang terpilih dalam penulisan *systematic review* ini disusun dengan menggunakan *software Zotero*.

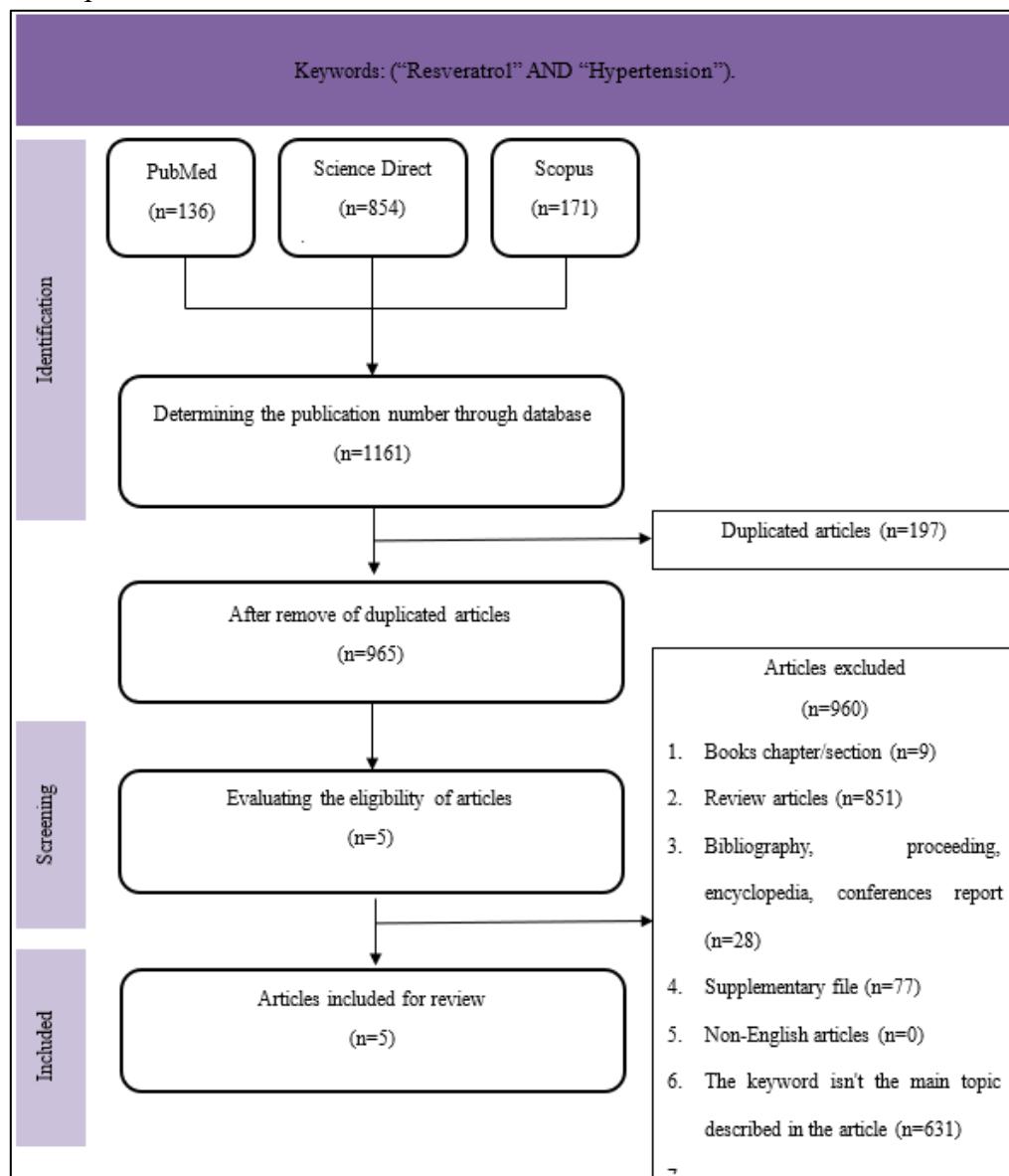
2.4. Ekstraksi dan Manajemen Data

Artikel yang telah lolos seleksi dan memenuhi kriteria dilakukan analisis. Ekstraksi data dilakukan yang meliputi jenis perlakuan, dosis, hasil, dan mekanisme kerja dari resveratrol dalam menangani hipertensi.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelusuran literatur dalam *systematic review* dilakukan untuk menemukan artikel yang relevan mengenai potensi dari resveratrol untuk mengatasi hipertensi. Penelusuran dilakukan dengan menggunakan Pubmed, Science Direct, dan Scopus dengan menggunakan kata kunci “Resveratrol” dan “Hypertension” dengan rentang waktu publikasi 5 tahun terakhir dari 2019

hingga 2024. Jumlah artikel yang diperoleh sebanyak 965 artikel. Artikel yang didapat kemudian diseleksi dengan menggunakan pedoman PRISMA yang terlebih dahulu dilakukan identifikasi judul dan abstrak serta dilanjutkan dengan evaluasi artikel secara menyeluruh dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi. 5 jurnal telah memenuhi kriteria dan akan dilanjutkan untuk dianalisa lebih lanjut dalam *review* ini. Diagram alir seluruh proses seleksi artikel dapat dilihat pada gambar 1. Data yang diambil pada analisa berupa karakteristik penelitian, jenis perlakuan, dan mekanisme kerja dari resveratrol dalam menangani hipertensi dapat dilihat pada tabel 1.



Gambar 1. Diagram alir menggunakan pedoman PRISMA dalam pencarian literatur

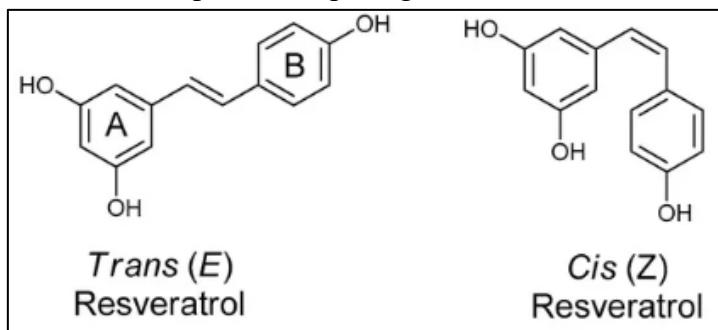
Tabel 1. Karakteristik penelitian, dosis, hasil, dan mekanisme kerja resveratrol

No	Jenis Uji/Metode	Dosis	Hasil	Mekanisme Kerja	Pustaka
1	<i>In vivo</i>	Resveratrol 20 mg/kg	Tikus 2K1C mengalami penurunan	Resveratrol bekerja dengan cara menekan kerja	(Restini <i>et al.</i> ,

		berat badan tikus	tekanan darah sistolik (SBP) lebih signifikan dibandingkan dengan kombinasi bersama kaptopril	hormon Angiotensin II sehingga mengurangi pembentukan ROS di pembuluh darah tikus 2K1C	2022)
2	<i>In vivo</i>	Resveratrol 15 mg/kg berat badan tikus	Tikus hipertensi yang diberikan resveratrol dan diberi perlakuan olahraga secara teratur secara signifikan menurunkan tekanan darah sistolik (150,10 ± 4,42 mmHg, p<0,05)	Menghambat aktivitas inflamasi NLRP3 yang diakibatkan oleh hipertensi dengan meningkatkan ekspresi Nod toll-like receptor 3 (NLRP3), serta mengurangi ekspresi p-NF κ B dan tumor necrosis factor- α .	(Bal <i>et al.</i> , 2022)
3	<i>In vivo</i>	450 mg/kg natrium tiosulfat dan 87 mg/kg resveratrol	Peningkatan signifikan dalam parameter pengujian darah seperti pO ₂ , pCO ₂ , RBC, dan Hb menunjukkan bahwa resveratrol dan natrium tiosulfat dapat mengurangi efek berbahaya nikotin faktor penyebab hipertensi pada darah tikus	Resveratrol kombinasi dengan natrium tiosulfat bekerja melalui mekanisme antioksidan dan anti-inflamasi, yakni mengurangi ROS dan meningkatkan sintesis antioksidan.	(Al-Tamemi & Al-Okaily, 2023)
4	<i>In vitro dan in vivo</i>	Resveratrol 75 dan 150 mg/kg berat badan tikus	Resveratrol secara signifikan mengurangi tekanan darah yang disebabkan oleh CsA (P<0,05, 0,01); reaksi kontraksi (P<0,05, 0,01); penurunan reseptor 5-HT1B dan ekspresi protein p-ERK1/2 (P<0,05, 0,01); dan peningkatan ekspresi protein Sirtuin 1 (SIRT1) (P<0,01).	Resveratrol menghambat hipertensi yang diinduksi oleh CsA dengan regulasi reseptor 5-HT melalui jalur pensinyalan SIRT1-ERK1/2.	(Wang <i>et al.</i> , 2022)
5	<i>Clinical trial</i>	Kelompok A1 10 mg Dapril; Kelompok A2 10 mg Dapril + 50	Tekanan darah diastolik (DBP) dan sistolik (SBP) secara signifikan menurun dengan penambahan resveratrol (P<0,001)	Resveratrol mengaktifkan adenosine monophosphate -activated protein kinase (AMPK), yang secara langsung memfosforilasi Endothelial Nitric Oxide	(Theodo tou <i>et al.</i> , 2017)

mg Evelor;	<i>Synthase</i> (eNOS), sehingga
Kelompok	meningkatkan produksi
B1 20 mg	<i>Nitric Oxide</i> (NO)
Dapril; dan	
Kelompok	
B2 20 mg	
Dapril + 50	
mg Evelor	

Resveratrol adalah senyawa polifenol non-flavonoid yang pertama kali diidentifikasi dalam ekstrak dari tumbuhan *Veratrum album* (*white false hellebore*) sering ditemukan di benua Eropa. Setelah penemuannya, resveratrol telah dikarakterisasi sebagai fitoaleksin yang juga ditemukan di kulit beberapa buah, yang paling terkenal adalah anggur. Resveratrol, juga dikenal sebagai *3,4',5-trihydroxystilbene*, adalah contoh dari zat-zat tersebut. Resveratrol merupakan senyawa golongan polifenol yang dapat ditemukan pada anggur, beri, dan tanaman tertentu, yang telah dikaitkan dengan potensi manfaat kesehatan seperti sifat neuroprotektif dan antiinflamasi. Resveratrol terdapat dalam dua bentuk, yakni isomer *cis* dan *trans*. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa *trans*-resveratrol ditemukan dalam konsentrasi yang lebih tinggi daripada *cis*-resveratrol dalam makanan seperti anggur dan *wine* sehingga menunjukkan sifat antioksidan dan anti-inflamasi yang lebih besar (Thapa *et al.*, 2019). Struktur kimia dari resveratrol dapat dilihat pada gambar 2.



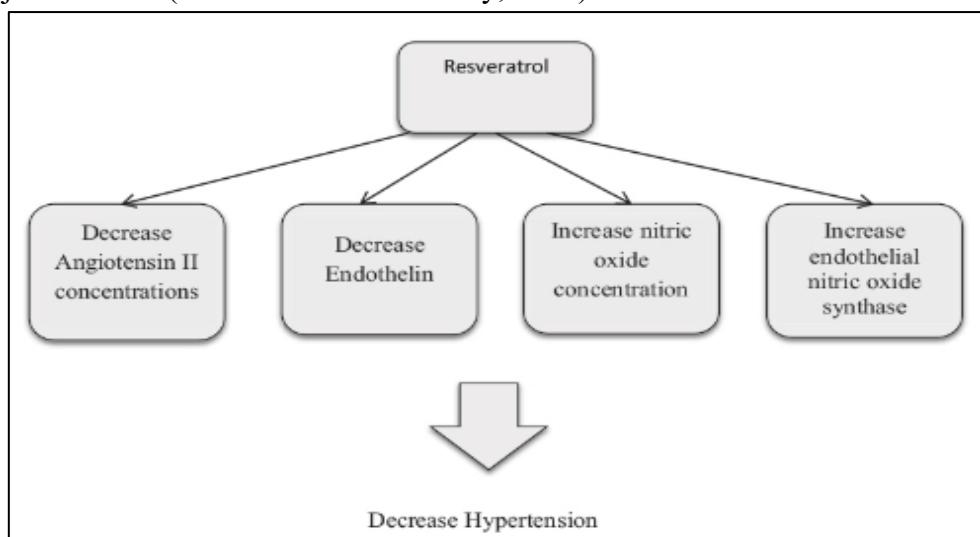
Gambar 2. Struktur kimia resveratrol dan isomernya

Sumber: Thapa *et al.*, 2019

Resveratrol dalam menurunkan tekanan darah dapat melalui berbagai mekanisme diantaranya menurunkan konsentrasi hormon angiotensin II, menurunkan kadar endotelin, meningkatkan kadar NO, dan meningkatkan eNOS. Mekanisme resveratrol dalam menangani hipertensi melalui antioksidan dapat dilihat pada gambar 3. Temuan Restini *et al.* (2022) menunjukkan hasil bahwa pengujian secara *in vivo* yang dilakukan pada tikus 2K1C dengan menggunakan dosis resveratrol 20 mg/kg berat badan tikus mengalami penurunan *Systolic Blood Pressure* (SBP) signifikan ($P<0,05$) secara independen dibandingkan dengan pengobatan kombinasi dengan kaptopril. Resveratrol dalam penelitian ini bekerja dengan cara menurunkan konsentrasi angiotensin II. Angiotensin II merupakan peptida yang memegang peranan penting dalam mengatur tekanan darah (Fogacci *et al.*, 2020). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Al-Tamemi & Al-Okaily (2023) yang menunjukkan bahwa pengujian secara *in vivo* yang dilakukan pada tikus menggunakan kombinasi natrium tiosulfat 450 mg/kg dan resveratrol 87 mg/kg berat badan tikus yang diinduksi nikotin mengalami peningkatan yang signifikan ($P<0,05$) pada parameter pengujian darah seperti pO_2 , pCO_2 ,

RBC, dan Hb sehingga mengurangi efek berbahaya dari nikotin dalam tubuh. Resveratrol pada penelitian ini bekerja melalui mekanisme antioksidan dan anti-inflamasi, yakni mengurangi ROS dan meningkatkan sintesis antioksidan. Nikotin menghasilkan ROS melalui berbagai mekanisme, termasuk dampaknya pada konsumsi oksigen oleh mitokondria dan *Complex I Inhibitor*. Selain itu, tikus yang diinduksi dengan nikotin menunjukkan peningkatan penanda stres oksidatif termasuk *Malondialdehyde* (MDA) (Elsonbaty & Ismail, 2020).

Bal *et al.* (2022) pada penelitiannya menyatakan bahwa sekelompok tikus yang diinduksi deoksikortikosteron asetat (DOCA) sebagai agen hipertensi dan diberikan resveratrol secara signifikan menurunkan tekanan darah sistolik ($150,10 \pm 4,42$ mmHg, $p<0,05$). Mekanisme kerja dari resveratrol dalam penelitian ini berfokus pada proses menghambat aktivitas inflamasi NLRP3 yang diakibatkan oleh hipertensi dengan meningkatkan ekspresi Nod *toll-like receptor* 3 (NLRP3), serta mengurangi ekspresi p-NF κ B dan *tumor necrosis factor- α* . Produksi ROS yang berlebihan pada hipertensi dapat menyebabkan aktivitas inflamasom NLRP3 dan penekanan mitofagi yang berkontribusi terhadap perubahan hati yang diinduksi hipertensi. Ketika NLRP3 distimulasi, NLRP3 berinteraksi dengan pro-caspase-1 dan ASC untuk mengaktifkan caspase-1 dan kemudian caspase-1 aktif menyebabkan pemotongan dan pelepasan sitokin proinflamasi IL-18 dan IL-1 β , sehingga memperparah peradangan melalui aktivasi jalur NF- κ B (Al-Tamemi & Al-Okaily, 2023).

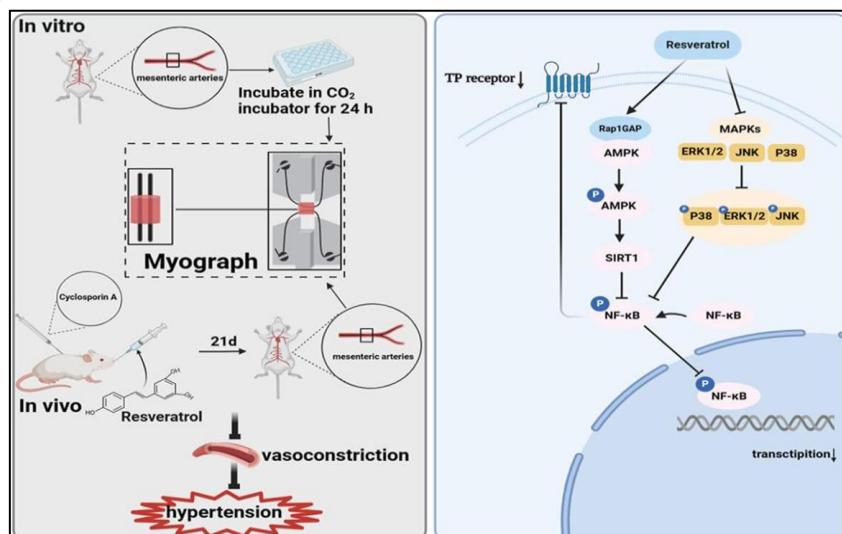


Gambar 3. Mekanisme resveratrol dalam menurunkan tekanan darah melalui mekanisme antioksidan
Sumber: Fahimeh *et al.*, 2020

Uji klinis yang dilakukan oleh Theodotou *et al.* (2017) memberikan hasil bahwa tekanan darah diastolik (DBP) dan sistolik (SBP) secara signifikan ($P<0,001$) menurun dengan penambahan resveratrol. Resveratrol bekerja dengan cara mengaktifkan *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK), yang secara langsung meningkatkan kerja *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS), sehingga meningkatkan produksi *Nitric Oxide* (NO). NO adalah molekul sederhana namun berpotensi majemuk, yang terutama disintesis di endotel vaskular dan merupakan molekul gas pertama yang diterima sebagai mediator sinyal (Maayah *et al.*, 2021). NO dihasilkan dari L-arginin oleh sintase NO endotel (eNOS). L-arginin dimetabolisme oleh enzim eNOS menjadi NO, yang menstimulasi enzim guanilat siklase (GC) untuk membentuk 3',5'-siklik guanosin monofosfat (cGMP). cGMP merupakan hasil dari kaskade pensinyalan yang menyebabkan vasodilatasi sel otot polos pembuluh darah sehingga

menurunkan resistensi perifer yang secara langsung mempengaruhi tekanan arteri dan menurunkan tekanan darah (AzargoonaJahromi & Abutalebian, 2024).

Wang *et al.* (2022) pada penelitiannya secara *in vivo* dan *in vitro* memberikan hasil bahwa dengan memberikan dosis resveratrol sebesar 75 dan 150 mg/kg berat badan tikus secara signifikan mengurangi tekanan darah yang disebabkan oleh siklosporin A (CsA) ($P<0,05$, 0,01); reaksi kontraksi ($P<0,05$, 0,01); penurunan reseptor 5-HT1B dan ekspresi protein p-ERK1/2 ($P<0,05$, 0,01); dan peningkatan ekspresi protein SIRT1 ($P<0,01$). Resveratrol menghambat peningkatan vasokonstriksi yang dimediasi oleh reseptor tromboksan A2 akibat siklosporin A di arteri mesenterik tikus, baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Selain itu, resveratrol mengaktifkan AMPK/SIRT1 dan menghambat jalur sinyal MAPK/NF- κ B. Sebagai kesimpulan, resveratrol memulihkan peningkatan reseptor tromboksan A2 dan hipertensi yang diinduksi oleh siklosporin A melalui jalur AMPK/SIRT1 dan MAPK/NF- κ B pada tikus (Li *et al.*, 2024). Mekanisme resveratrol dalam menurunkan tekanan darah melalui jalur AMPK dapat dilihat pada gambar 4.



Gambar 4. Mekanisme resveratrol dalam menurunkan tekanan darah melalui jalur AMPK

Sumber: Li *et al.*, 2024

4. KESIMPULAN

Resveratrol berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen antihipertensi yang baik. Resveratrol diketahui memiliki sifat antioksidan yang kuat sehingga mampu meningkatkan aktivitas enzim antioksidan endogen dan mengurangi produksi ROS. Selain itu, resveratrol diketahui menunjukkan efek vasodilatasi dan antiinflamasi yang memiliki kontribusi dalam menurunkan tekanan darah. Terdapat beberapa mekanisme resveratrol dalam menurunkan tekanan darah meliputi menurunkan konsentrasi hormon Angiotensin II, menurunkan kadar endotelin, meningkatkan kadar NO, meningkatkan eNOS, serta menghambat hipertensi yang diinduksi oleh CsA dengan menurunkan regulasi reseptor 5-HT melalui jalur pensinyalan SIRT1-ERK1/2. Penelitian resveratrol lebih lanjut terhadap manusia diperlukan untuk mengetahui dosis yang efektif untuk mengatasi hipertensi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada dosen pembimbing dan seluruh pihak yang telah mendukung dalam penyusunan artikel *systematic review* sehingga peneliti dapat menyelesaikan artikel ini dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Tamemi, Z. S., & Al-Okaily, B. N. (2023). Effect of sodium thiosulfate and resveratrol on blood pressure and arterial health in nicotine-exposed rats. *Revista Latinoamericana de Hipertension*, 18(10), 522–529. Scopus. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10443697>
- Azargoonjahromi, A., & Abutalebian, F. (2024). Unraveling the therapeutic efficacy of resveratrol in Alzheimer's disease: An umbrella review of systematic evidence. *Nutrition & Metabolism*, 21(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12986-024-00792-1>
- Bal, N. B., & Demirel-Yilmaz, E. (2024). Resveratrol and regular exercise can restore hepatic alterations induced by hypertension in rats. *Journal of Research in Pharmacy*, 28(1), 29–39. Scopus. <https://doi.org/10.29228/jrp.669>
- Bal, N. B., Bostancı, A., Sadi, G., Dönmez, M. O., Uludag, M. O., & Demirel-Yilmaz, E. (2022). Resveratrol and regular exercise may attenuate hypertension-induced cardiac dysfunction through modulation of cellular stress responses. *Life Sciences*, 296, 120424. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120424>
- Casmuti, C., & Fibriana, A. I. (2023). Kejadian Hipertensi di Wilayah Kerja Puskesmas Kedungmundu Kota Semarang. *HIGEIA (Journal of Public Health Research and Development)*, 7(1), 123–134. <https://doi.org/10.15294/higeia.v7i1.64213>
- Elsonbaty, S. M., & Ismail, A. F. M. (2020). Nicotine encourages oxidative stress and impairment of rats' brain mitigated by Spirulina platensis lipopolysaccharides and low-dose ionizing radiation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 689, 108382. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108382>
- Fogacci, S., Fogacci, F., & Cicero, A. F. G. (2020). Nutraceuticals and Hypertensive Disorders in Pregnancy: The Available Clinical Evidence. *Nutrients*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/nu12020378>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2019). Hari Hipertensi Dunia 2019: Know Your Number, Kendalikan Tekanan Darahmu dengan Cerdik. Diakses tanggal 2 September 2024. www.depkes.go.id>article>view> hari hipertensi dunia 2019.
- Maayah, Z. H., Alam, A. S., Takahara, S., Soni, S., Ferdaoussi, M., Matsumura, N., Zordoky, B. N., Eisenstat, D. D., & Dyck, J. R. B. (2021). Resveratrol reduces cardiac NLRP3-inflammasome activation and systemic inflammation to lessen doxorubicin-induced cardiotoxicity in juvenile mice. *FEBS Letters*, 595(12), 1681–1695. Scopus. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14091>
- Monahan, D. S., Flaherty, E., Hameed, A., & Duffy, G. P. (2021). Resveratrol significantly improves cell survival in comparison to dextrazoxane and carvedilol in a h9c2 model of doxorubicin induced cardiotoxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 140, 111702. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111702>
- Restini, C. B. A., Garcia, A. F. E., Natalin, H. M., Carmo, M. F. A., Nowicki, V. F., Rizzi, E., & Ramalho, L. N. Z. (2022). Resveratrol Supplants Captopril's Protective Effect on Cardiac Remodeling in a Hypertension Model Elicited by Renal Artery Stenosis. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 95(1), 57–69. Scopus.

- Thapa, S. B., Pandey, R. P., Park, Y. I., & Sohng, J. K. (2019). Biotechnological Advances in Resveratrol Production and its Chemical Diversity. *Molecules*, 24(14), 2571. <https://doi.org/10.3390/molecules24142571>
- Theodotou, M., Fokianos, K., Mouzouridou, A., Konstantinou, C., Aristotelous, A., Prodromou, D., & Chrysikou, A. (2017). The effect of resveratrol on hypertension: A clinical trial. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 13(1), 295–301. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3958>
- Tian, W., Yang, L., Liu, Y., He, J., Yang, L., Zhang, Q., Liu, F., Li, J., Liu, J., Sumi, S., Shen, Y., & Qi, Z. (2020). Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats by up-regulation of vascular endothelial growth factor B. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 79, 108132. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.01.018>
- Wang, C., Wang, Y.-Y., Wang, T., Shi, Y.-H., Liu, J.-P., Wang, B., Wei, H., & Liu, H. (2022). Effect and mechanism of resveratrol on cyclosporin A-induced hypertension based on SIRT1-ERK1/2 pathway. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 53(9), 2723–2730. Scopus. <https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2022.09.015>