

Resveratrol: A Potential Active Compound for Inflammatory Bowel Disease

Ni Wayan Citra Ayu Saraswati^{1*}, Gede Rama Hardy Nugraha¹, Ekawaty Retnaningsih¹, Fiza Afifah¹, Silmi Firdaus¹, Baiq Marcelliya Anjani Mutia¹, Neneng Rachmalia Izzatul Mukhlisah²

¹Medical Education, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Mataram, Indonesia;

²Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Mataram, Indonesia;

Article History

Received : June 08th, 2024

Revised : June 28th, 2024

Accepted : July 10th, 2024

*Corresponding Author:

Ni Wayan Citra Ayu Saraswati, Medical Education, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Mataram, Indonesia;

Email:

citraayumataram@gmail.com

Abstract: Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a chronic intestinal disorder consisting of Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). The highest prevalence of IBD is found in Asia and the cases often occur in the 15-35 group of age. Conventional therapy options that are commonly used have some side effects that impact IBD patients. Therefore, it is necessary to look for new strategies in order to treat IBD regarding their effectiveness, affordability and achieving minimum side effects. Resveratrol, a natural non-flavonoid polyphenolic compound, is commonly found in grapes and various types of berries. It is known to potentially overcome inflammation in IBD through various mechanisms including acting as anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory effects, and its ability to influence the gut microbiota. This study is aiming for explaining and reviewing further mainly on resveratrol's extraction method and its mechanism of actions to improve IBD. The resources for this study are done by searching through PubMed, ProQuest, ScienceDirect, MDPI, and Google Scholar with keywords (Inflammatory Bowel Disease) AND (Resveratrol), (Incidence and Prevalence) of Inflammatory Bowel Disease across Asia, (Threat) AND (Therapy) AND (Inflammatory Bowel Disease), (Bioactive) AND (Therapy) AND (Inflammatory Bowel Disease), (Extraction) AND (Method) AND (Resveratrol), and (Pathophysiology) AND (Inflammatory Bowel Disease). Based on evidence found on resveratrol's benefits, this compound is apparently promising to alternatively treat IBD, but still needs more research to support its effectiveness.

Keywords: Extraction, inflammation, inflammatory bowel disease, therapy, resveratrol.

Pendahuluan

Inflammatory Bowel Disease (IBD) merupakan suatu penyakit berkelanjutan yang menyerang saluran pencernaan (Flynn and Eisenstein, 2019). Penyakit ini umumnya terdiri dari *Crohn's Disease* (CD) dan *Ulcerative Colitis* (UC). Eropa dan Amerika Utara merupakan daerah dengan insidensi IBD paling banyak dilaporkan secara global (Gu *et al.*, 2024). Seiring berjalannya waktu, penyakit ini dilaporkan semakin meningkat di benua Asia (Park and Cheon, 2021). Kasus IBD paling banyak dilaporkan pada kelompok usia 15-35

tahun (Seyedian, Nokhostin and Malamir, 2019).

Gejala yang ditimbulkan meliputi nyeri perut, mual, muntah, diare berdarah kronis dan berulang, anoreksia, dan lain sebagainya yang dilaporkan dapat mengganggu kualitas hidup pasien (Flynn and Eisenstein, 2019; Schoefs *et al.*, 2023). Terdapat perbedaan dari manifestasi klinis yang ditimbulkan oleh CD dan UC. CD dapat menyerang traktus gastrointestinal manapun, yaitu dari mulut sampai anus. UC hanya menyerang mukosa kolon dan derajat keparahannya bergantung pada perluasan dari inflamasinya (Flynn and Eisenstein, 2019). Etiologi IBD bersifat multifaktorial. Meskipun

demikian, patofisiologi yang mendasari terjadinya IBD ini secara jelas difokuskan pada deregulasi homeostasis sistem imun yang menginduksi inflamasi lokal (Mishra *et al.*, 2020). Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa stres oksidatif pada UC terlibat dalam patogenesis IBD dan mencetuskan cedera serta fibrosis jaringan. Berdasarkan hal tersebut, pemberian zat yang berperan sebagai antioksidan dan anti inflamasi dapat menjadi pilihan terapi untuk penyakit ini (Moura *et al.*, 2015).

Resveratrol merupakan senyawa alami non-flavonoid polifenol yang banyak ditemukan di buah anggur, berbagai jenis buah beri, biji cassia, dan teh (Gu *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2024). Struktur resveratrol sebagai senyawa fenolik dapat memengaruhi kelarutannya dalam pelarut karena memiliki polaritas yang berbeda, sehingga penentuan jenis pelarut ekstraksi dapat berpengaruh terhadap hasil ekstraksi (Baron *et al.*, 2021). Pemilihan metode ekstraksi yang tepat dapat meningkatkan konsentrasi senyawa resveratrol yang diekstrak dari bahan alam (Aliaño-gonzález, Richard and Cantos-villar, 2020). Berbagai studi menyebutkan bahwa senyawa ini dapat bertindak sebagai antioksidan sehingga dapat mencegah terbentuknya stres oksidatif dan menurunkan jumlah sitokin inflamasi yang dapat memperparah derajat keparahan IBD (Yao *et al.*, 2023; Gu *et al.*, 2024). Senyawa ini dapat menjaga kesehatan usus dengan cara meningkatkan komposisi mikrobiota normal dan menghalangi pertumbuhan bakteri patogen untuk mencegah terjadinya proses inflamasi pada usus. Resveratrol juga berpotensi untuk melindungi usus dengan cara menjaga *chemical and physical gut barrier* (Hu *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2022).

Pengobatan standar yang masih digunakan untuk manajemen IBD meliputi obat anti inflamasi, kortikosteroid, dan anti-*Tumor Necrosis Factor* (TNF). Obat-obat tersebut bertindak sebagai immunosupresan sehingga pasien lebih berisiko untuk terkena infeksi virus dan bakteri (Beaugerie, Rahier and Kirchgessner, 2020; Wark *et al.*, 2020). Penggunaan immunosupresan dan anti inflamasi jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti tremor, gangguan fungsi ginjal, hiperkalemia, dan sakit kepala (Cai, Wang and Li, 2021). Pengobatan dengan biologi terapi, seperti obat anti-TNF, memiliki variasi efektivitas yang diberikan pada

masing-masing individu, tetapi memiliki kekurangan yaitu harganya yang mahal sehingga mempengaruhi kepatuhan pasien dalam pengobatan (Gu *et al.*, 2024). Oleh karena itu, menjadi suatu urgensi dalam mencari strategi baru untuk pengobatan IBD terkait efektivitas dan keterjangkauannya serta meminimalisir efek samping yang ditimbulkan terhadap pasien.

Beberapa dekade terakhir, resveratrol menjadi suatu senyawa yang menarik perhatian karena mekanisme aksi yang berpotensi sebagai immunoregulator, anti kanker, anti diabetes, anti mikroba, dan pencegahannya dalam penyakit kardiovaskular (Giancetti and Fierabracci, 2020; Zhang *et al.*, 2021). Oleh sebab itu, tujuan penulisan literatur ini adalah untuk menggali dan melaporkan potensi resveratrol sebagai senyawa alami dari tumbuhan yang dipercaya memiliki khasiat yang baik untuk usus. Penulisan artikel ini diharapkan dapat memberikan manfaat, kesadaran, dan pengetahuan mengenai resveratrol, sebuah antioksidan yang dapat menjadi terapi alternatif atau pendukung untuk mengatasi IBD. Selain itu, diharapkan penulisan artikel ini dapat mendorong penelitian-penelitian lanjut mengenai efikasi, mekanisme kerja, serta menghadirkan inovasi terapi terkait senyawa ini.

Bahan dan Metode

Desain penelitian yang terpilih adalah jenis kajian literatur (*literature review*) yang terfokus pada topik penggunaan resveratrol untuk mengatasi peradangan *Inflammatory Bowel Disease* melalui berbagai mekanisme, yaitu efek anti inflamasi, antioksidan, immunomodulator, dan kemampuannya untuk mempengaruhi mikrobiota. Sumber data diambil dengan cara melakukan penelusuran elektronik melalui situs pencarian perpustakaan termasuk PubMed, ProQuest, ScienceDirect, MDPI dan Google Scholar untuk mencari artikel yang membahas mengenai "*Inflammatory Bowel Disease*" menggunakan kombinasi dari kata kunci (*Inflammatory Bowel Disease*) AND (Resveratrol), (*Incidence and Prevalence*) of *Inflammatory Bowel Disease across Asia*, (*Threat*) AND (*Therapy*) AND (*Inflammatory Bowel Disease*), (*Bioactive*) AND (*Therapy*) AND (*Inflammatory Bowel Disease*), (*Extraction*) AND (*Method*) AND (Resveratrol), dan (*Pathophysiology*) AND (*Inflammatory*

Bowel Disease). Abstrak artikel yang ditemukan kemudian dibaca dan dibuat kesimpulan berdasarkan data yang diambil dari artikel tersebut. Penulis memilih publikasi dalam bahasa Indonesia dan Inggris yang diterbitkan antara 2015 hingga 2024. Jumlah akhir artikel yang dipilih oleh penulis adalah sebanyak 45 artikel.

Hasil dan Pembahasan

Patofisiologi IBD

Inflammatory Bowel Disease (IBD) adalah gangguan usus kronis yang biasanya dikategorikan sebagai salah satu dari dua subtype yaitu *Crohn's Disease* (CD) dan *Ulcerative Colitis* (UC) (Flynn and Eisenstein, 2019). UC terbatas pada usus besar, dengan peradangan mukosa superfisial yang meluas secara proksimal yang berdekatan, dan dapat menyebabkan ulserasi, perdarahan hebat, megakolon toksik, dan kolitis fulminan. Sebaliknya, CD dapat mempengaruhi setiap bagian dari saluran pencernaan, sering dengan cara yang tidak berdekatan, dan ditandai dengan peradangan transmural yang dapat menyebabkan komplikasi seperti striktur fibrotik, fistula, dan abses (Chang, 2020). Patogenesis IBD diduga akibat adanya aktivasi berlebihan sistem imun mukosa usus yang menyebabkan inflamasi pada usus tanpa adanya penyebab yang jelas. Beberapa faktor lainnya diduga berpengaruh, yaitu faktor genetik dan lingkungan. Sistem imun pada penderita IBD bekerja secara abnormal dan berlangsung kronis yang menyebabkan inflamasi dan ulserasi saluran cerna (Chang, 2020).



Gambar 1. Faktor Risiko terkait IBD dan Perubahan Imunologi (Moura *et al.*, 2015).

Etiologi IBD masih belum jelas, tetapi faktor lingkungan, penularan, imunologi, dan psikologis, bersama dengan kerentanan genetik bisa berkontribusi dalam timbulnya UC.

Meskipun prevalensi dan kejadian IBD hanya 150-250 / 100.000 penduduk, terutama di negara-negara maju dan jarang bersifat fatal. Akan tetapi, hal itu dapat sangat mengurangi kualitas hidup karena rasa sakit, muntah, diare dan gejala sosial yang tidak dapat diterima lainnya yang ditimbulkannya. Peningkatan risiko kanker kolorektal juga meningkat dari 0,5% hingga 20% per tahun, ini merupakan komplikasi serius IBD, terutama dalam kasus UC (Moura *et al.*, 2015).

Genetik, genomik, dan epigenomik

IBD melibatkan faktor genetik, genomik, dan epigenomik yang kompleks. Studi awal menunjukkan adanya risiko keturunan yang lebih besar untuk CD dibandingkan dengan UC. Penelitian *genomewide association* telah mengidentifikasi lebih dari 240 varian risiko yang memengaruhi jalur intraseluler yang mengenali produk mikroba, jalur autofagi yang memfasilitasi daur ulang organel intraseluler dan penghapusan mikroorganisme intraseluler, gen yang mengatur fungsi penghalang epitel, dan jalur yang mengatur imunitas bawaan dan adaptif (Loddo and Romano, 2015). Faktor genetik mungkin berperan lebih penting pada anak-anak dengan IBD onset sangat dini (Chang, 2020).

Studi profil *genomewide* telah berfokus pada identifikasi fitur molekuler, seperti ekspresi gen dan modifikasi epigenetik, yang membedakan subtype tambahan dalam klasifikasi CD atau UC, membedakan CD dan UC, atau membedakan antara IBD dan keadaan sehat (Chang, 2020). Studi genom telah menemukan berbagai gen yang terkait dengan IBD, tetapi gen-gen ini hanya menjelaskan sebagian kecil dari risiko penyakit. Hal ini menunjukkan bahwa ada faktor lain yang juga berkontribusi, termasuk faktor epigenetik dan bagaimana gen berinteraksi dengan lingkungan (Loddo & Romano, 2015). Epigenetik melibatkan perubahan dalam ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA. Salah satu mekanisme epigenetik utama adalah metilasi DNA, di mana gugus metil ditambahkan ke DNA, seringkali mengurangi aktivitas gen tersebut. Perubahan metilasi DNA telah ditemukan pada orang dengan IBD, yang dapat memengaruhi bagaimana gen-gen tertentu berfungsi. Selain itu, modifikasi histon dan RNA non-koding juga berperan dalam mengatur ekspresi gen yang relevan dengan IBD. Secara keseluruhan, kombinasi antara faktor genetik dan

epigenetik, bersama dengan faktor lingkungan seperti diet, infeksi, dan gaya hidup, memengaruhi perkembangan dan keparahan IBD (Noble *et al.*, 2023).

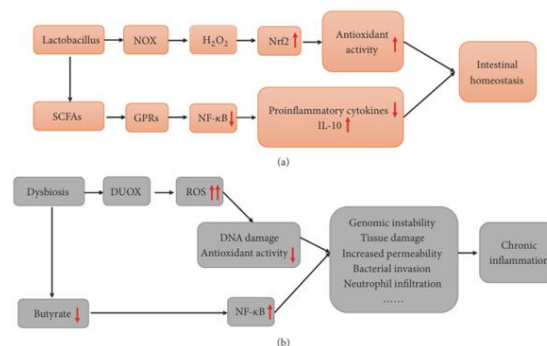
Mikrobiota

Tubuh manusia rentan terinfeksi oleh patogen seperti virus dan bakteri. Mikroba usus ada dalam hubungan yang saling menguntungkan dengan manusia dan memainkan peran penting dalam menjaga kesehatan dengan metabolisme komponen makanan seperti selulosa (Russo *et al.*, 2019). Selain itu, mikroba usus menghasilkan komponen penting seperti vitamin K, kofaktor penting dalam pembekuan darah, dan *Short Chain Fatty Acid* (SCFA), sumber energi untuk sel epitel kolon. Mikrobiota usus memengaruhi metabolisme manusia karena kemampuan mereka untuk berinteraksi dengan reseptor pada sel epitel usus dan sel efektor lainnya (Hu *et al.*, 2019). Kehadiran bakteri komensal mengganggu kemampuan patogen masuk dan menyerang usus, sebagian karena persaingan untuk ruang dan nutrisi. Maka dari itu, ketika integritas penghalang mukosa terganggu, biasanya pada bakteri komensal berbahaya dapat menjadi patogenik dengan melintasi epitel dan memunculkan respon imun dan peradangan usus (Chang, 2020).

Patogenesis mikrobiota terhadap IBD melibatkan interaksi yang kompleks antara mikrobiota usus, sel epitel usus, dan sistem kekebalan tubuh. Salah satu mekanisme utama adalah produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) oleh sel epitel usus sebagai respons terhadap sinyal mikroba. Produksi ROS ini dapat menyebabkan kerusakan DNA pada sel epitel, yang pada akhirnya menyebabkan instabilitas genom dan disfungsi penghalang epitel. Beberapa bakteri patogen oportunistik meningkatkan produksi ROS, yang memperburuk inflamasi usus dan menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut (Hu *et al.*, 2019). Disbiosis mikrobiota, yang merupakan perubahan dari struktur dan fungsi mikrobiota sehat, telah dikaitkan dengan pengembangan IBD. Mikrobiota yang tidak seimbang dapat mempengaruhi komunikasi antara mikrobiota dan sel-sel imun, serta produksi metabolit bakteri yang dikenal sebagai pos biotik. Selain itu, penelitian menunjukkan bahwa perbedaan mikrobiota usus individu sehat dan pasien IBD

terlihat dalam keragaman mikrobiota. Pasien IBD sering menunjukkan penurunan jumlah spesies dan keragaman mikrobiota dengan penurunan kelimpahan bakteri komensal seperti *Bacteroides* dan *Firmicutes*, serta peningkatan relatif spesies bakteri dari *Enterobacteriaceae* (Russo *et al.*, 2019).

Mikrobiota ini merangsang aktivitas enzim antioksidan melalui jalur *NF-E2 related factor* (Nrf2) yang membantu melawan stres oksidatif dan melindungi sel epitel usus dari kerusakan. Aktivasi Nrf2 ini dipicu oleh produksi Hidrogen Peroksida (H_2O_2) yang dihasilkan oleh sel epitel sebagai respons terhadap sinyal dari mikrobiota. Dalam jumlah terkontrol, H_2O_2 berfungsi sebagai utusan kedua dalam transduksi sinyal seluler yang penting untuk mempertahankan integritas dan fungsi penghalang epitel (Dvornikova, Platonova and Bystrova, 2023). Sebaliknya, pada kondisi disbiosis, terdapat ketidakseimbangan dalam komunitas mikroba usus. Disbiosis ini menyebabkan peningkatan produksi ROS yang menyebabkan kerusakan oksidatif pada DNA sel epitel dan memperburuk inflamasi usus. Beberapa bakteri patogen oportunistik, seperti *Enterococcus faecalis*, diketahui menghasilkan ROS dalam jumlah tinggi, yang memperburuk cedera usus dan memperparah kondisi inflamasi. Selain itu, disbiosis mengurangi produksi SCFA yang biasanya dihasilkan oleh fermentasi bakteri anaerobik.



Gambar 2. Hubungan antara Mikrobiota, Peradangan Usus, dan Stres Oksidatif. (a) Homeostasis usus dikaitkan dengan bakteri enterik lumen usus. (b) Disbiosis dan stres oksidatif dalam usus sebagai kontributor patogenesis penyakit usus (Hu *et al.*, 2019)

SCFA seperti asetat, propionat, dan butirat memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis usus dengan menekan aktivasi NF-

κ B, mengurangi produksi faktor proinflamasi, meningkatkan sintesis mukus, dan mengurangi permeabilitas epitel usus (Hu *et al.*, 2019). Kekurangan SCFA ini berkontribusi pada disfungsi *barrier* usus dan meningkatkan risiko inflamasi kronis (Dvornikova, Platonova and Bystrova, 2023). Pada Gambar 2 juga memperlihatkan potensi intervensi terapeutik seperti Transplantasi Mikrobiota Feses (FMT) untuk memulihkan komposisi mikrobiota usus yang sehat dan menormalkan ketidakseimbangan redoks serta inflamasi usus pada pasien IBD (Hu *et al.*, 2019).

Faktor imunologis

IBD, ada peningkatan produksi lokal yang nyata dari berbagai mediator inflamasi non spesifik, seperti radikal bebas, leukotrien, kemokin, dan sitokin proinflamasi (misalnya, sitokin terkait TNF dan TNF serta sitokin IL-6, IL-12, IL-23, IL-17, IL-18, dan TGF- β) yang mengikuti masuknya sel-sel inflamasi ke dalam jaringan usus. Menargetkan sitokin proinflamasi tersebut melalui antibodi monoklonal atau strategi vaksin partikel mirip virus berbasis peptida telah diuji efektif dalam pengobatan kolitis murine dan atau pasien IBD (Guan, 2019). Pada pasien IBD, terjadi reaktivitas imun lokal dan sistemik terhadap berbagai mikroba, perubahan signifikan dalam komposisi bakteri komensal usus, dan kolonisasi oleh bakteri patogen atau oportunistik (Kelsen *et al.*, 2015).

Gangguan pada mikrobiota usus dapat memicu aktivasi sistem imun bawaan yang berlebihan, menyebabkan peradangan kronis. Sel-sel imun seperti makrofag, sel dendritik, dan sel T memainkan peran penting dalam merespons patogen dan mengatur peradangan. Cytokines seperti TNF- α dan IL-6 berkontribusi pada aktivitas proinflamasi, sementara TGF- β dan IL-10 memiliki efek anti-inflamasi (Lu *et al.*, 2022). Sel-sel imun bawaan seperti neutrofil, monosit, makrofag, dan sel dendritik (DCs) adalah garis pertahanan pertama tubuh melawan patogen atau benda asing lainnya. Mereka dapat dengan cepat mengenali pola molekuler yang terkait dengan patogen dan kerusakan yang memicu aktivasi mereka. Ketika aktif, sel-sel ini menyebabkan peradangan dengan melepaskan sitokin dan kemokin, mengaktifkan kaskade komplemen, dan memfagositosis patogen (Seyedian *et al.*, 2019).

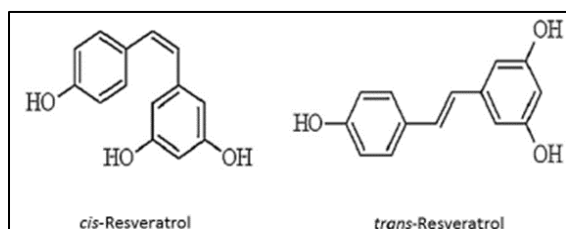
Sel imun adaptif seperti sel T CD4, CD8, dan sel B bergantung pada presentasi antigen oleh sel imun bawaan dan lingkungan sitokin yang dihasilkan. Sel T CD4 yang telah mengenali antigen dan diaktifkan bisa berdiferensiasi menjadi berbagai jenis seperti sel Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, sel T *Follicular Helper* (Tfh), dan beberapa jenis sel *T-Regulator* (Treg) (Gomez-Bris *et al.*, 2023). Sel T beradaptasi dengan kondisi lingkungan mikro dan berinteraksi dengan sel imun lainnya untuk memodulasi perkembangan lebih lanjut dari IBD (Friedrich, Pohin and Powrie, 2019). Pada CD, kadar interleukin-12 (IL-12) di mukosa usus meningkat, yang mengaktifasi Th1 dan menghasilkan IFN- γ sehingga memicu peradangan berkelanjutan (Russo *et al.*, 2019). UC mengalami peningkatan ekspresi IL-5, Th2, namun tidak mengalami peningkatan IL-4 dan Th2. Respons Th2 ini mungkin terkait dengan peningkatan produksi IgG oleh sel plasma pada UC, yang dipengaruhi oleh sel T. Selain itu, sitokin seperti IL-1, IL-6, dan IL-8 turut berperan dalam peradangan dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan serta pembentukan fibrosis (Schirmer *et al.*, 2019).

Bahan Alam yang Mengandung Resveratrol

Resveratrol merupakan senyawa alami non-flavonoid polifenol yang banyak ditemukan di buah anggur dan berbagai jenis buah beri. Studi *in vivo* menunjukkan potensi resveratrol yang diekstraksi dari buah anggur sebagai bahan terapi alami untuk pengobatan IBD (Li *et al.*, 2024). Kondisi iklim, varietas, dan kondisi pertumbuhan hingga adanya patogen dapat berpengaruh secara langsung terhadap konsentrasi resveratrol pada anggur (Aliaño-gonzález, Richard and Cantos-villar, 2020). Konsentrasi resveratrol yang ditemukan pada buah anggur berkisar antara 79.25 μ g/100 g and 82 μ g/100 g. Kandungan senyawa resveratrol juga dapat ditemukan pada kentang, kacang-kacangan, apel, peach, buah pir, dan tangerine (Xu *et al.*, 2024). Resveratrol disintesis pada tumbuhan sebagai mekanisme pertahanan terhadap radiasi *ultra violet* (UV), infeksi jamur, atau kerusakan sel yang berat (Pelczyńska *et al.*, 2023).

Senyawa resveratrol memiliki nama IUPAC *E*-5-(4-hidroksistiril) benzena-1,3-diol yang secara struktur kimia yaitu *trans*-3,5,4'-

trihidroksi stilbena. Berdasarkan bentuk geometri isomernya, resveratrol dibagi menjadi dua, yaitu bentuk *cis*-(Z) dan *trans*-(E). Stabilitas senyawa *trans*- resveratrol dalam bentuk bubuk dapat diperoleh pada kelembaban 75% dengan suhu 40°C pada kondisi aerobik. Isomer *trans* dari resveratrol merupakan bentuk yang paling banyak ditemukan serta memiliki variasi aktivitas biologis dalam menginduksi respon sel, seperti diferensiasi, apoptosis, dan anti-proliferasi dari sel kanker (Salehi *et al.*, 2018). Isomerisasi resveratrol bersifat fotosensitif terhadap induksi UV sehingga dapat berubah menjadi *cis*-resveratrol apabila terpapar oleh cahaya dalam waktu 1 jam (Nunes *et al.*, 2018).



Gambar 2. Struktur Kimia Resveratrol (Salehi *et al.*, 2018)

Metode ekstraksi resveratrol

Ekstraksi resveratrol bervariasi tergantung pada varietas anggur yang digunakan, sehingga kondisi yang sesuai perlu diterapkan terkait dengan pelarut, waktu ekstraksi, suhu, dan cahaya (Ferreira *et al.*, 2023). Elevasi suhu stabil pada ekstrak resveratrol hingga 45 °C yang dilindungi dari cahaya menyebabkan terjadinya peningkatan konsentrasi minimal yang sementara hingga akhirnya mengalami degradasi secara total. Paparan terhadap cahaya dapat mendegradasi konsentrasi resveratrol. Waktu penyimpanan yang lama pada suhu kamar dengan kondisi gelap meningkatkan konsentrasi resveratrol dari matriks tanaman pada larutan ekstraksi (Kosović *et al.*, 2020).

Metode ekstraksi dari anggur menggunakan pelarut metanol umum digunakan karena menghasilkan konsentrasi *trans*-resveratrol yang tinggi. Pelarut lainnya yang dapat digunakan, seperti etanol dan aseton juga memberikan hasil yang baik untuk hasil ekstraksi senyawa resveratrol dari varietas anggur. Metode yang umum menggunakan pelarut ini adalah *Solid-Liquid Extraction* (SLE) dan merupakan metode yang paling banyak digunakan.

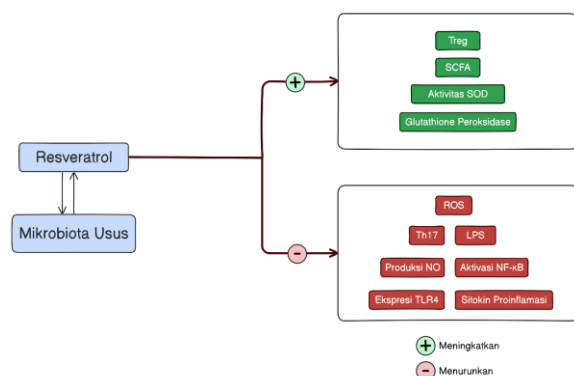
Keuntungan dari metode ini adalah pengoperasian yang sederhana, murah, dengan suhu tinggi dan tekanan sonikasi dapat memudahkan kelarutan dan penetrasi pelarut. Akan tetapi, terdapat kekurangan dari metode ini, yaitu kurang selektif, volume pelarut besar, dan seringkali memerlukan ekstraksi berulang (Aliaño-gonzález, Richard and Cantos-villar, 2020).

Penggunaan pelarut organik, seperti metanol dan etanol, pada metode ekstraksi konvensional dapat memberikan dampak negatif terhadap lingkungan karena toksisitas, volatilitas, inflamabilitas, serta bersifat karsinogenik dan mutagenik (Tian *et al.*, 2017; Aliaño-gonzález, Richard and Cantos-villar, 2020). Berdasarkan pertimbangan dampak negatif yang ditimbulkan, solusi alternatif metode ekstraksi yang dapat digunakan adalah *subcritical water extraction* (SWE). Metode ini menggunakan media air sebagai pelarut yang dipanaskan antara suhu 100 °C - 374 °C di bawah tekanan (Lu *et al.*, 2016). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Tian *et al.*, (2017), menunjukkan bahwa konsentrasi senyawa resveratrol yang dihasilkan dari metode ekstraksi SWE lebih tinggi dibandingkan dengan metode ekstraksi lainnya, seperti *microwave extraction*, *reflux extraction*, dan *ultrasonic extraction*. Penelitian yang dilakukan oleh Ferreira *et al.*, (2023) juga menunjukkan bahwa metode ekstraksi SWE menghasilkan ekstrak senyawa polifenol yang lebih tinggi dibandingkan metode ekstraksi lainnya (Ferreira *et al.*, 2023).

Mekanisme kerja resveratrol dalam patofisiologi IBD

IBD merupakan suatu penyakit yang berpotensi untuk berkembang menjadi kanker kolorektal karena adanya inflamasi kronis yang terjadi pada usus halus dan usus besar. Obat terapi untuk IBD, seperti, sulfasalazine, aminosalisilat, steroid, immunosupresan, dan obat anti inflamasi lainnya bertujuan untuk menginduksi remisi serangan akut IBD. Obat-obat tersebut memiliki efek samping bagi pasien, seperti diare, muntah, peningkatan enzim hati, inflamasi pankreas, dan mencetuskan respon alergi (Moura *et al.*, 2015; Khare *et al.*, 2020). Berdasarkan hal ini, diharapkan adanya penemuan obat kuratif yang efektif untuk menangani IBD. Beberapa penelitian telah

mengungkapkan bahwa senyawa flavonoid dan fenolik dapat menjadi anti inflamasi dan membantu aktivitas antioksidan (Khare *et al.*, 2020). Salah satu potensi zat yang dapat mendukung aktivitas tersebut adalah resveratrol (trans 3,5,4'-trihydroxystilbene). Zat ini banyak ditemukan pada tumbuhan seperti anggur merah, kacang, dan bluberi. Pada suatu percobaan in vitro, zat ini terbukti bermanfaat sebagai antimikroba, antioksidan, antikanker, anti penyakit neurogeneratif, anti inflamasi (Giancchetti and Fierabracci, 2020).



Gambar 3. Mekanisme Kerja Resveratrol pada IBD

Patogen yang berhasil masuk melalui membran epitel usus yang rusak merupakan salah satu patogenesis dari terjadinya IBD. Hal ini dapat merangsang pelepasan sitokin dan kemokin proinflamasi yang diinduksi oleh makrofag yang nantinya akan mengundang limfosit dan neutrofil untuk datang. Sel-sel imun tersebut kemudian menjadi sumber utama penghasil ROS dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) (Nunes *et al.*, 2018). Dalam suatu penelitian yang melibatkan hewan coba, resveratrol dikatakan dapat menurunkan sitokin proinflamasi dan ROS. Kadar ROS yang menurun di usus diakibatkan oleh mekanisme kerja resveratrol dalam menghalangi proses stres oksidatif dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan sehingga keseimbangan antara oksidan dan antioksidan tercapai (Shi *et al.*, 2017; Giancchetti and Fierabracci, 2020). Dalam suatu percobaan in vivo yang dikutip oleh Shi dan kolega, setelah pemberian resveratrol, didapatkan penurunan jumlah *Malondialdehyde* (MDA), peningkatan aktivitas *superoxidase* (SOD) dan *Glutathione Peroxidase* (Shi *et al.*, 2017).

IBD dapat mengalami perburukan yang diinisiasi oleh pelepasan sitokin proinflamasi yang semakin berlanjut. Sitokin-sitokin tersebut berupa TNF- α , IL-1 β , IL-6, dan IL-12. Ekspresi molekul adhesi, enzim *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS), dan *Cyclo-oxygenase-2* (COX-2) juga ikut meningkat pada keadaan ini. Hal tersebut terjadi karena adanya pengaktifan *Nuclear Factor κ light-chain-enhancer of Activated B Cells* (NF κ B), sebuah protein faktor transkripsi, yang berfungsi dalam pengkodean ekspresi gen sitokin proinflamasi (Nunes *et al.*, 2018; Blagov *et al.*, 2023). Berdasarkan hal tersebut, terdapat sebuah penelitian yang menguji fungsi resveratrol sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Penelitian tersebut mengungkapkan bahwa suplementasi resveratrol selama enam minggu berhasil menurunkan aktivitas NF κ B dan kadar TNF- α pada pasien UC (Samsami-kor *et al.*, 2015; Blagov *et al.*, 2023). Selain itu, resveratrol berguna untuk mengurangi infiltrasi neutrofil pada mukosa intestinal (Nunes *et al.*, 2018).

Resveratrol dan mikrobiota usus saling mendukung dan memengaruhi satu sama lain dalam menjaga homeostasis lingkungan gastrointestinal (Hu *et al.*, 2019). Senyawa ini dapat memengaruhi komposisi variasi bakteri usus dengan membuat jumlah bakteri anti inflamasi lebih banyak dibandingkan bakteri pro inflamasi (Nunes *et al.*, 2018). Selain itu, mikrobiota usus dapat merubah resveratrol menjadi metabolit bioaktif lain yang memiliki solubilitas yang lebih tinggi (Hu *et al.*, 2019; Vrdoljak *et al.*, 2021). Asetat, propionat, dan butirat merupakan contoh-contoh dari SCFA. Asam lemak ini berperan dalam penekanan kadar NF κ B, penurunan sitokin proinflamasi, meningkatkan pembentukan mukus, dan menurunkan permeabilitas epitel intestinal (Hu *et al.*, 2019). Selain itu, efektivitas resveratrol untuk menjadi tatalaksana IBD didukung oleh sebuah studi yang mengatakan bahwa senyawa ini berguna untuk meregulasi keseimbangan Treg/Th17. Senyawa ini membantu mendukung pembentukan dan perkembangan sel Treg serta supresi diferensiasi sel Th17 dalam tubuh (Chang *et al.*, 2021). Resveratrol konsentrasi tinggi mampu menurunkan ekspresi TLR4 dan iNOS sehingga proses inflamasi dapat berkurang (Nunes *et al.*, 2018; Wellington *et al.*, 2022).

Tantangan Resveratrol sebagai Manajemen IBD

Penelitian dari Samsamikor dan Kolega menyatakan bahwa pemberian resveratrol dapat memperbaiki kualitas hidup dan menurunkan derajat keparahan pasien UC dibandingkan kontrolnya (Samsamikor *et al.*, 2016). Akan tetapi, terdapat kekurangan atau tantangan dari pemberian resveratrol. Senyawa ini memiliki bioavailabilitas oral yang rendah di pembuluh darah karena terjadi penyerapan dan metabolisme yang cepat oleh hati dan saluran pencernaan atas (Moura *et al.*, 2015; Giancchetti and Fierabracci, 2020; Blagov *et al.*, 2023). Resveratrol memiliki kelarutan yang rendah dalam plasma dan hanya dapat diserap oleh tubuh dalam keadaan terkonjugasi saja. Di dalam usus besar, ditemukan akumulasi senyawa ini karena proses penyerapan yang kurang baik (Hu *et al.*, 2019). Selain itu, resveratrol juga memiliki solubilitas dan struktur kimia yang masih tidak stabil (Khare *et al.*, 2020).

Kekurangan resveratrol telah membuat beberapa peneliti tertarik untuk mencari cara agar penyerapan senyawa ini menjadi lebih baik. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Iglesias dan kolega berhasil mengembangkan *Chitosan-Based Biocompatible Hydrogels-Nanoparticles* (CTS-NPs), yaitu enkapsulasi senyawa di dalam chitosan agar dapat memaksimalkan proses penyerapan di usus. Enkapsulasi ini berhasil meningkatkan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi dari resveratrol (Iglesias *et al.*, 2019; Khare *et al.*, 2020). Studi mengenai metode enkapsulasi juga dikutip oleh Nunes dan Kolega pada tahun 2018. Studi ini menjelaskan bahwa enkapsulasi dengan *Silk Fibroin Nanoparticles* dapat memperbaiki bioavailabilitas sehingga dapat bertindak sebagai antiinflamasi untuk IBD (Nunes *et al.*, 2018). Di samping manfaat yang diberikan oleh resveratrol bagi IBD, senyawa ini juga berpotensi menimbulkan toksisitas dalam tubuh jika diberikan dalam dosis tinggi. Dosis yang tepat untuk pemberian senyawa ini masih menjadi perdebatan. Maka dari itu, perlu ditinjau kembali mengenai pertimbangan dosis yang diberikan kepada pasien (Moura *et al.*, 2015; Posadino *et al.*, 2015; Nunes *et al.*, 2018; Blagov *et al.*, 2023).

Kesimpulan

Inflammatory Bowel Disease (IBD) merupakan penyakit usus kronis yang memiliki prevalensi tinggi pada benua Asia dan sering terjadi pada kelompok usia 15-35 tahun. Patogenesis IBD melibatkan aktivasi berlebihan sistem imun mukosa usus, faktor genetik, dan lingkungan. Senyawa alami yang dianggap memiliki potensi baik untuk pengobatan IBD adalah resveratrol. Mekanisme kerjanya adalah bertindak sebagai antioksidan, anti-inflamasi, imunomodulator, dan dapat memengaruhi komposisi mikrobiota usus. Berdasarkan bukti-bukti ilmiah yang ada, resveratrol tampaknya menjanjikan sebagai alternatif pengobatan IBD. Namun, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengeksplorasi potensi resveratrol sebagai agen terapeutik untuk IBD, mengingat hasil yang menjanjikan dari penelitian sebelumnya.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis ucapkan kepada Ibu apt. Neneng Rachmalia Izzatul M. M. Farm atas bimbingannya selama penulisan karya tulis ilmiah ini hingga akhirnya dapat diselesaikan dengan baik dan tepat pada waktunya.

Referensi

- Aliaño-gonzález, M.J., Richard, T. and Cantos-villar, E. (2020) 'Grapevine cane extracts: Raw plant material, extraction methods, quantification, and applications', *Biomolecules*, 10(8), pp. 1–33. Available at: <https://doi.org/10.3390/biom10081195>.
- Baron, G., Ferrario, G., Marinello, C., Carini, M., Morazzoni, P., & Aldini, G. (2021). Effect of extraction solvent and temperature on polyphenol profiles, antioxidant and anti-inflammatory effects of red grape skin by-product. *Molecules*, 26(18), 5454. <https://doi.org/10.3390/molecules26185454>.
- Beaugerie, L., Rahier, J.F. and Kirchgessner, J. (2020) 'Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With Inflammatory Bowel Diseases', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(6), pp. 1324-1335.e2. Available at:

- <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.009>.
Blagov, A. V., Orekhova, V. A., Sukhorukov, V. N., Melnichenko, A. A., & Orekhov, A. N. (2023). Potential Use of Antioxidant Compounds for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceuticals*, 16(8), 1150. <https://doi.org/10.3390/ph16081150>.
- Cai, Z., Wang, S. and Li, J. (2021) 'Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review', *Frontiers in Medicine*, 8(December), pp. 1–24. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765474>.
- Chang, J.T. (2020) 'Pathophysiology of inflammatory bowel diseases', *the New England Journal Medicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.2310/gastro.5412>.
- Chang, Y., Zhai, L., Peng, J., Wu, H., Bian, Z., & Xiao, H. (2021). Phytochemicals as regulators of Th17/Treg balance in inflammatory bowel diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111931. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111931>.
- Dvornikova, K.A., Platonova, O.N. and Bystrova, E.Y. (2023) 'Inflammatory Bowel Disease: Crosstalk between Histamine, Immunity, and Disease', *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12). Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms24129937>.
- Ferreira, E., Soares, C., Delerue-Matos, C., & Moreira, M. M. (2023, October). A Comparison of Green Extraction Techniques for the Recovery of Bioactive Compounds from Grapevine By-Products. In *Biology and Life Sciences Forum* (Vol. 26, No. 1, p. 52). MDPI. <https://doi.org/10.3390/foods2023-15050>.
- Flynn, S. and Eisenstein, S. (2019) 'Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis', *Surgical Clinics of North America*, 99(6), pp. 1051–1062. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.001>.
- Friedrich, M., Pohin, M. and Powrie, F. (2019) 'Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease', *Immunity*, 50(4), pp. 992–1006. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.017>.
- Giancchetti, E. and Fierabracci, A. (2020) 'Insights on the effects of resveratrol and some of its derivatives in cancer and autoimmunity: A molecule with a dual activity', *Antioxidants*, 9(2), pp. 1–16. Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox9020091>.
- Gomez-Bris, R., Saez, A., Herrero-Fernandez, B., Rius, C., Sanchez-Martinez, H., & Gonzalez-Granado, J. M. (2023). CD4 T-cell subsets and the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2696. <https://doi.org/10.3390/ijms24032696>.
- Gu, Y., Lou, Y., Zhou, Z., Zhao, X., Ye, X., Wu, S., ... & Ji, Y. (2024). Resveratrol for inflammatory bowel disease in preclinical studies: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1411566. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1411566>.
- Guan, Q. (2019) 'A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease', *Journal of Immunology Research*, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/7247238>.
- Hu, Y., Chen, D., Zheng, P., Yu, J., He, J., Mao, X., & Yu, B. (2019). The bidirectional interactions between resveratrol and gut microbiota: an insight into oxidative stress and inflammatory bowel disease therapy. *BioMed Research International*, 2019(1), 5403761. <https://doi.org/10.1155/2019/5403761>.
- Iglesias, N., Galbis, E., Valencia, C., Díaz-Blanco, M. J., Lacroix, B., & de-Paz, M. V. (2020). Biodegradable double cross-linked chitosan hydrogels for drug delivery: Impact of chemistry on rheological and pharmacological performance. *International Journal of Biological Macromolecules*, 165, 2205–2218. <https://doi.org/10.3390/ijms20020398>.
- Kelsen, J. R., Baldassano, R. N., Artis, D., & Sonnenberg, G. F. (2015). Maintaining intestinal health: the genetics and immunology of very early onset

- inflammatory bowel disease. *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*, 1(5), 462-476. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2015.06.010>.
- Khare, T., Palakurthi, S. S., Shah, B. M., Palakurthi, S., & Khare, S. (2020). Natural product-based nanomedicine in treatment of inflammatory bowel disease. *International journal of molecular sciences*, 21(11), 3956. <https://doi.org/10.3390/ijms21113956>.
- Kosović, E., Topiař, M., Cuřinová, P., & Sajfrtová, M. (2020). Stability testing of resveratrol and viniferin obtained from *Vitis vinifera* L. by various extraction methods considering the industrial viewpoint. *Scientific Reports*, 10(1), 5564. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62603-w>.
- Li, Q. et al. (2024) 'The progression of inorganic nanoparticles and natural products for inflammatory bowel disease', *Journal of Nanobiotechnology*, 22(1), pp. 1–28. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02246-x>.
- Loddo, I. and Romano, C. (2015) 'Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis', *Frontiers in Immunology*, 6(NOV), pp. 6–11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00551>.
- Mishra, R., Dhawan, P., Srivastava, A. S., & Singh, A. B. (2020). Inflammatory bowel disease: therapeutic limitations and prospective of the stem cell therapy. *World journal of stem cells*, 12(10), 1050. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i10.1050>.
- Moura, F. A., de Andrade, K. Q., Dos Santos, J. C. F., Araújo, O. R. P., & Goulart, M. O. F. (2015). Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: does it work?. *Redox biology*, 6, 617-639. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.10.006>.
- Noble, A. J., Nowak, J. K., Adams, A. T., Uhlig, H. H., & Satsangi, J. (2023). Defining interactions between the genome, epigenome, and the environment in inflammatory bowel disease: progress and prospects. *Gastroenterology*, 165(1), 44-60. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.03.238>.
- Nunes, S., Danesi, F., Del Rio, D., & Silva, P. (2018). Resveratrol and inflammatory bowel disease: The evidence so far. *Nutrition research reviews*, 31(1), 85-97. <https://doi.org/10.1017/S095442241700021X>.
- Park, J. and Cheon, J.H. (2021) 'Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease across Asia', *Yonsei Medical Journal*, 62(2), pp. 99–108. Available at: <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.2.99>.
- Pelczyńska, M., Moszak, M., Wesolek, A., & Bogdański, P. (2023). The Preventive Mechanisms of Bioactive Food Compounds against Obesity-Induced Inflammation. *Antioxidants*, 12(6), 1232. <https://doi.org/10.3390/antiox12061232>.
- Posadino, A. M., Cossu, A., Giordo, R., Zinellu, A., Sotgia, S., Vardeu, A., ... & Pintus, G. (2015). Resveratrol alters human endothelial cells redox state and causes mitochondrial-dependent cell death. *Food and Chemical Toxicology*, 78, 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.01.017>.
- Russo, E., Giudici, F., Fiorindi, C., Ficari, F., Scaringi, S., & Amedei, A. (2019). Immunomodulating activity and therapeutic effects of short chain fatty acids and tryptophan post-biotics in inflammatory bowel disease. *Frontiers in immunology*, 10, 2754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02754>.
- Salehi, B., Mishra, A. P., Nigam, M., Sener, B., Kilic, M., Sharifi-Rad, M., ... & Sharifi-Rad, J. (2018). Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*, 6(3), 91. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6030091>.
- Samsami-Kor, M., Daryani, N. E., Asl, P. R., & Hekmatdoost, A. (2015). Anti-inflammatory effects of resveratrol in patients with ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Archives of medical research*, 46(4), 280-285.

- <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.05.005>.
- Samsamikor, M., Daryani, N. E., Asl, P. R., & Hekmatdoost, A. (2016). Resveratrol supplementation and oxidative/anti-oxidative status in patients with ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Archives of medical research*, 47(4), 304-309. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.07.003>.
- Schirmer, M., Garner, A., Vlamakis, H., & Xavier, R. J. (2019). Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Microbiology*, 17(8), 497-511. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0213-6>.
- Schoefs, E., Vermeire, S., Ferrante, M., Sabino, J., Lambrechts, T., Avedano, L., ... & Huys, I. (2023). What are the unmet needs and most relevant treatment outcomes according to patients with inflammatory bowel disease? A qualitative patient preference study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 17(3), 379-388. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac145>.
- Seyedian, S.S., Nokhostin, F. and Malami, M.D. (2019) 'A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease', *Journal of Medicine and Life*, 12(2), pp. 113–122. Available at: <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0075>.
- Shi, Y., Zhou, J., Jiang, B., & Miao, M. (2017). Resveratrol and inflammatory bowel disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1403(1), 38-47. <https://doi.org/10.1111/nyas.13426>.
- Tian, Y., Wang, Y., Ma, Y., Zhu, P., He, J., & Lei, J. (2017). Optimization of subcritical water extraction of resveratrol from grape seeds by response surface methodology. *Applied Sciences*, 7(4), 321. <https://doi.org/10.3390/app7040321>.
- Vrdoljak, J., Kumric, M., Ticinovic Kurir, T., Males, I., Martinovic, D., Vilovic, M., & Bozic, J. (2021). Effects of wine components in inflammatory bowel diseases. *Molecules*, 26(19), 5891. <https://doi.org/10.3390/molecules26195891>.
- Wang, Y., Hong, C., Wu, Z., Li, S., Xia, Y., Liang, Y., ... & Tang, W. (2022). Resveratrol in intestinal health and disease: focusing on intestinal barrier. *Frontiers in Nutrition*, 9, 848400. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.848400>.
- Wark, G., Samocha-Bonet, D., Ghaly, S., & Danta, M. (2020). The role of diet in the pathogenesis and management of inflammatory bowel disease: a review. *Nutrients*, 13(1), 135. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/nu13010135>.
- Wellington, V. N. A., Sundaram, V. L., Singh, S., & Sundaram, U. (2021). Dietary supplementation with vitamin d, fish oil or resveratrol modulates the gut microbiome in inflammatory bowel disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 206. <https://doi.org/10.3390/ijms23010206>.
- Xu, Y., Fang, M., Li, X., Wang, D., Yu, L., Ma, F., ... & Li, P. (2024). Contributions of Common Foods to Resveratrol Intake in the Chinese Diet. *Foods*, 13(8), 1267. <https://doi.org/10.3390/foods13081267>.
- Yao, Y., Yuan, H., Chen, C., Liang, J., & Li, C. (2023). Study of the antioxidant capacity and oxidation products of resveratrol in soybean oil. *Foods*, 13(1), 29. <https://doi.org/10.3390/foods13010029>.
- Zhang, L. X., Li, C. X., Kakar, M. U., Khan, M. S., Wu, P. F., Amir, R. M., ... & Li, J. H. (2021). Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 143, 112164. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112164>