

Article Review

Peranan Resveratrol terhadap Progresivitas Uterine Fibroid

Made Indira Dianti Sanjiwani^{1*}, I Made Widianantara¹

¹ Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali-Indonesia

* corresponding author: indira.dianti@student.unud.ac.id

Abstract—Uterine fibroids or leiomyomas are benign neoplasms that occur in the uterus and still become a health problem among women of reproductive age. Predominantly, uterine fibroids are found at productive age but some cases are found after menopause. Based on previous studies, there were 145 cases of uterine fibroids in 2014 and 69.7% were found in women over 40 years. Patients with uterine fibroids show a decreased quality of life with symptoms such as heavy uterine bleeding, pelvic pain, and loss of pregnancy. The pathogenesis of uterine fibroids is still unknown, but genetic factors, cytokines, growth factors, and steroid hormones are weak and play an important role in the development of uterine fibroids. Several studies have shown the effect of resveratrol that can be obtained from grape skins. Resveratrol can reduce extracellular matrix deposition and uterine fibroid cell proliferation. Looking at the induced events then resveratrol is effective in preventing the progression of uterine fibroids.

Keywords: resveratrol, uterine fibroid, uterine leiomyoma

Abstrak—Uterine fibroid atau leiomyoma merupakan neoplasma jinak yang terjadi pada uterus dan menjadi permasalahan kesehatan yang signifikan pada wanita usia produktif. Beberapa kasus uterine fibroid juga ditemukan setelah menopause. Berdasarkan studi sebelumnya, ditemukan sebanyak 145 kasus uterine fibroid pada tahun 2014 dan 69,7% nya ditemukan pada wanita diatas 40 tahun. Risiko untuk mengalami uterine fibroid meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Pasien dengan uterine fibroid umumnya dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup dengan gejala seperti perdarahan uterus yang berat, nyeri pelvis, dan bahkan kehilangan kehamilan. Patogenesis uterine fibroid hingga saat ini masih belum diketahui sepenuhnya, namun faktor genetik, sitokin, *growth factor*, dan hormon steroid kerap dikaitkan dan berperan penting dalam berkembangnya uterine fibroid. Beberapa studi menunjukkan peranan resveratrol yang dapat diperoleh dari kulit anggur. Resveratrol mampu mereduksi deposisi matriks ekstraseluler dan proliferasi sel uterine fibroid. Melihat mekanisme yang diinduksi maka resveratrol berpotensi secara efektif dalam mencegah progresivitas dari uterine fibroid.

Kata kunci: resveratrol, uterine fibroid, uterine leiomyoma

PENDAHULUAN

Uterine fibroid merupakan salah satu tumor jinak yang menyerang uterus dan memiliki berbagai dampak membahayakan bagi penderitanya. Seseorang dengan uterine fibroid cenderung berisiko untuk mengalami perdarahan, dan keguguran, 70-80% perempuan dengan usia 50 tahun setidaknya memiliki satu uterine fibroid[1]. Sekitar 15 hingga 30% dari kasus uterine fibroid mengalami komplikasi yang parah, seperti emboli pulmoner, iskemia uterus, nekrosis, sepsis, bahkan kematian pada kasus yang jarang [2]. Berdasarkan studi oleh Cardozo, diketahui bahwa kurang lebih 200,000 *hysterectomies*, 30,000 *myomectomies*, dan ribuan pemeriksaan USG dengan intensitas tinggi telah dilakukan untuk mengeliminasi uterine fibroid. Hal ini menyebabkan tingginya beban ekonomi yaitu diantara \$5.9 hingga \$34.4 milyar USD[3]. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Pranandari dkk di Surabaya, ditemukan bahwa insidensi leiomyoma meningkat seiring dengan pertambahan usia. Berdasarkan penelitian yang berlangsung Januari hingga Desember 2014 tersebut, didapatkan 145 kasus uterine fibroid, dimana 69,7% dari kasus tersebut dialami oleh perempuan dengan usia diatas 40 tahun[4].

Perkembangan uterine fibroid berasal dari jaringan otot polos yang normal. Secara histologi, fibroid merupakan neoplasma jinak yang terbentuk dari sel otot polos yang tidak beraturan dan matriks ekstraseluler dalam jumlah yang massif [5]. Uterine fibroid dapat berproliferasi namun dalam kecepatan yang normal, hal ini merupakan salah satu pembeda dengan tumor ganas atau kanker. Umumnya uterine fibroid selalu jinak, namun terdapat beberapa kasus yang berubah menjadi keganasan [6].

Jika dibiarkan, uterine fibroid dapat menimbulkan bahaya pada penderita. Berdasarkan studi yang dilakukan Hamoda dkk, didapatkan kasus emboli pulmoner yang fatal sebagai akibat

komplikasi dari uterine fibroid [7]. Selain itu, studi oleh Burt dan Saridogan mengemukakan bahwa kejadian uterine fibroid meningkatkan risiko terjadinya keguguran atau *pregnancy loss*. Namun hal ini juga dipengaruhi oleh faktor ukuran maupun letak uterine fibroid. Dampak lain yang terjadi yaitu *heavy menstrual bleeding* yang mengganggu kualitas hidup penderitanya [8].

Melihat berbagai permasalahan yang dapat timbul dengan dibiarkannya uterine fibroid, beberapa metode telah dilakukan dalam proses penatalaksanaannya. Metode pembedahan merupakan metode utama yang selama ini difokuskan dalam penatalaksanaan uterine fibroid. Namun, metode ini bersifat invasif dan dapat menimbulkan efek trauma pada penderita [1]. Selain metode pembedahan juga diperlukan metode lain yang tidak bersifat invasif dalam penanganan uterine fibroid. Salah satu metode potensial adalah dengan menggunakan bahan herbal [9].

Bahan herbal memiliki banyak manfaat terhadap kesehatan. Salah satu bahan herbal yang diketahui memiliki efek positif terhadap uterine fibroid adalah ekstrak kulit anggur. Ekstrak kulit anggur memiliki berbagai bahan aktif, salah satunya adalah resveratrol [10]. Resveratrol diketahui memiliki efek farmakologi seperti anti tumor dan anti inflamasi. Studi yang dilakukan oleh Wu dkk menunjukkan bahwa resveratrol efektif dalam menghambat proliferasi sel leiomyoma dan menurunkan deposisi ECM [11]. Oleh karena itu, *literature review* ini bertujuan untuk mengkaji lebih dalam mengenai potensi dan peranan resveratrol terhadap uterine fibroid.

METODE

Metode penulisan yang digunakan adalah tinjauan pustaka dengan sumber literatur berupa jurnal-jurnal relevan dari mesin pencari www.pubmed.com dan scholar.google.com. Penulis mencari dengan kata kunci "resveratrol", "uterine leiomyoma", dan "uterine fibroid". Kriteria inklusi adalah semua artikel penelitian mengenai uterine fibroid atau uterine leiomyoma, resveratrol, dan hubungan antara resveratrol dengan uterine fibroid atau uterine leiomyoma. Sementara kriteria eksklusi adalah referensi yang tidak sesuai dan kurang relevan dengan tujuan pembuatan *literature review* ini. Dari 32 jurnal yang ditinjau, 29 jurnal ditemukan cocok sebagai referensi.

BAHASAN

Patogenesis Uterine Fibroid

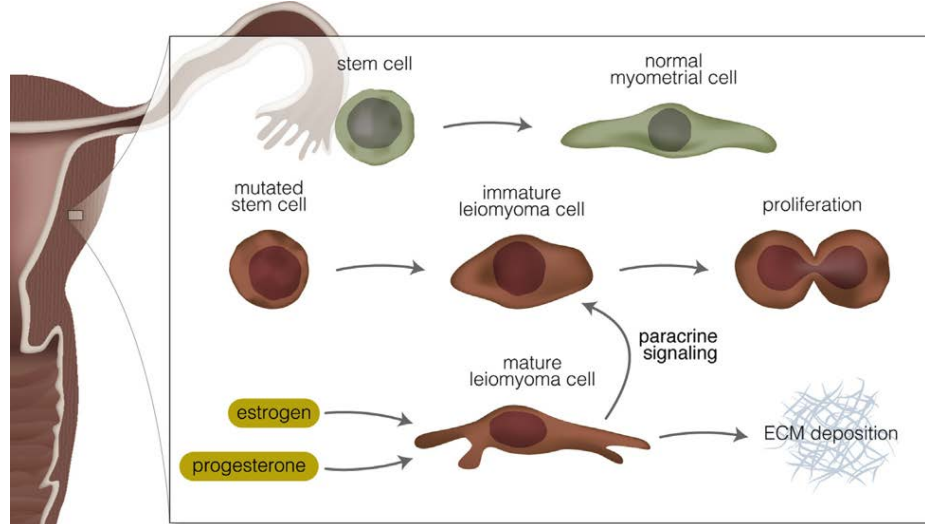
Uterine fibroid merupakan abnormalitas yang bermula dari struktur otot polos yang ditandai dengan kelebihan ekstraseluler matriks (ECM) tidak teregulasi. Proses awalnya dipercaya akibat proliferasi berlebih dari sel otot polos, namun hal tersebut belum diketahui secara komprehensif karena melibatkan berbagai kompleks pensinyalan. Dalam perkembangannya, fibroid dapat dibedakan menjadi fase awal yaitu transformasi sel otot normal menjadi abnormal dan pertumbuhannya menjadi sel tumor [12,13].

Hingga saat ini patogenesis dari uterine fibroid masih belum diketahui secara pasti, namun faktor genetik, *cytokine*, *growth factor*, hormon steroid (estrogen, progesteron) dan atau reseptornya, serta produk-produk yang dikeluarkan oleh ECM memerankan peran penting dalam perkembangan uterine fibroid [14]. Keadaan hipoksia juga dapat memicu proliferasi sel selama awal mula fibrosis, yang akan menyebabkan uterine fibroid [15].

Uterine fibroid biasanya ditemukan pada usia-usia reproduktif, dengan puncak kejadian sekitar 40 tahun dan involusi setelah menopause. Terdapat pengecualian dimana tumor berlanjut untuk tumbuh setelah menopause namun tidak ada kasus yang dilaporkan tentang uterine fibroid sebelum pubertas. Pernyataan ini mengarah ke asumsi bahwa estrogen merupakan penyebab utama dari leiomyoma uterus. Prevalensi penyakit yang tinggi pada tahun-tahun terakhir premenopausal, ketika siklus anovulatori lebih sering dan progesteron kemungkinan turun, juga menyiratkan peran estradiol yang lebih besar dibandingkan dengan progesteron pada pathogenesis uterine fibroid. Selain itu, deposisi ECM kerap dikaitkan dengan estrogen dan progesteron. Dimana pada aktivitas estrogen dan progesterone

mempengaruhi sel leiomyoma sehingga dapat menimbulkan deposisi ECM yang tidak teratur [12].

Secara fisiologis, degradasi dari ECM diatur secara reguler dengan normal. Namun, ketika sel tidak merespon sinyal secara tepat, fibrosis patologis akan terjadi. Komponen matriks ekstraseluler kerap dikaitkan dengan pertumbuhan leiomyoma, yang meliputi fibronektin, kolagen, dan proteoglikan (biglikan dan fibromodulin). *Transforming growth factor beta* (TGF β) adalah salah satu sitokin paling penting yang mendasari akumulasi dari konstituen matriks ekstraseluler pada leiomyoma, terutama TGF β 3 [15].



Gambar 1. Patogenesis uterine fibroid [12].

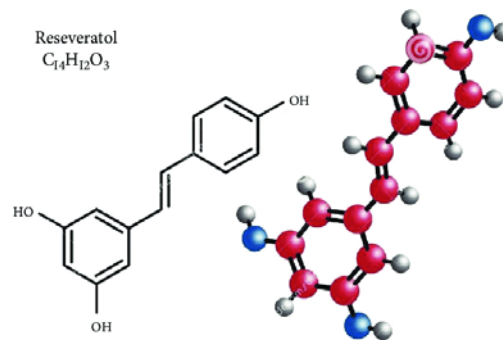
Resveratrol

Resveratrol merupakan senyawa polifenol stilbenoid dengan struktur kimia trans-3,5,40 -trihydroxystilbene dan teridentifikasi dalam dua bentuk isomer, yaitu cis- dan trans-resveratrol.[16] Bentuk trans- merupakan bentuk dominan karena lebih banyak ditemukan dan banyak menginduksi efek pada sel seperti menginduksi *cell cycle arrest*, diferensiasi, dan apoptosis. Resveratrol tergolong dalam kelompok *phytoalexins* dengan titik leleh yaitu 254°C. Kedua bentuk resveratrol, baik bentuk trans- maupun cis- dapat ditemukan pada tumbuhan. Bentuk trans- resveratrol dapat berubah menjadi cis- dengan adanya radiasi UV [17].

Senyawa yang pertama kali teridentifikasi pada tahun 1939 ini dapat larut dalam etanol dan aseton, namun tidak dapat larut dengan baik dalam air [18]. Di antara berbagai tanaman, resveratrol dapat ditemukan dengan kadar tertinggi pada kulit anggur merah, walaupun beberapa tanaman atau makanan juga mengandung resveratrol. Khususnya pada wine, diketahui bahwa usia minuman tersebut memengaruhi kadar resveratrol yang terkandung, yaitu pada sampanye usia 15 tahun mengandung 1 mg/L trans-resveratrol, sementara sampanye yang sama dengan usia 8 tahun mengandung 45 mg/L trans-resveratrol [19]. Kadar resveratrol tertinggi diketahui terdapat pada kulit anggur dibandingkan bagian lainnya, seperti daun ataupun biji. Umumnya pada kulit anggur ditemukan 50-100 μ g/g resveratrol. Namun terdapat juga penelitian yang menemukan bahwa biji anggur mengandung resveratrol lebih banyak dibandingkan kulit anggur. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat faktor yang memengaruhi kadar resveratrol, seperti halnya jenis anggur, tempat budidaya, kesediaan nutrisi dan nitrogen di lingkungan [20].

Pemberian resveratrol saat ini telah banyak dikombinasikan dengan menggunakan nanopartikel sebagai media administrasinya ke dalam tubuh. Hal ini ditujukan untuk menjaga bioavailabilitas resveratrol sehingga mampu memberikan efek yang diharapkan. Media administrasi berupa *solid lipid nanoparticle* dan *nanostructured lipid carrier* merupakan sistem yang banyak digunakan dalam administrasi resveratrol [21]. Studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa dengan adanya nanopartikel, bioavailabilitas dari resveratrol meningkat

sebesar 3.516 kali dibandingkan dengan resveratrol tanpa nanopartikel. Selain itu, juga ditemukan peningkatan solubilitas dan efek antioksidan yang diinduksi [22].



Gambar 2. Struktur resveratrol [16].

Mekanisme Ekstraksi Resveratrol

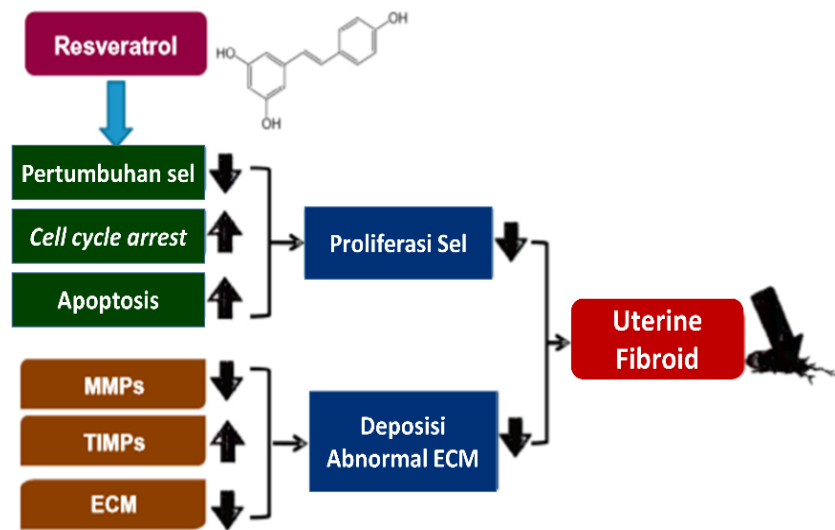
Mekanisme pembuatan ekstrak dari kulit anggur dapat dilakukan menggunakan beberapa langkah. Langkah pertama, pembuatan ekstrak etanol dari kulit anggur dilakukan dengan metode maserasi dengan pelarut etanol (perbandingan 1:6). Serbuk simplisia sebanyak 250 gram direndam dalam 1,5 liter metanol atau 6 kali dari berat serbuk simplisia. Dilakukan maserasi sebanyak 3 kali. Setelah didapatkan ekstrak cair, ekstrak lalu dipekatkan dengan menggunakan mesin *rotatory evaporator* dengan suhu 45°C hingga didapatkan ekstrak kental. Tahap selanjutnya dilakukan pembuatan fraksi etanol dan fraksi n-heksana. Ekstrak kental dilarutkan dalam etanol dengan perbandingan 1:1, kemudian dimasukkan dalam corong pisah. Selanjutnya ke dalam corong pisah ditambahkan pelarut n-heksana dengan volume yang sama dengan pelarut etanol. Cairan diaduk selama 15 menit, kemudian dibiarkan hingga membentuk dua lapisan yang terpisah. Lapisan atas merupakan fraksi n-heksana dan lapisan bawah merupakan fraksi etanol. Selanjutnya dilakukan determinasi terhadap ekstrak yang telah diperoleh, sehingga didapatkan dengan spesifik senyawa aktif resveratrol dari ekstrak kulit anggur tersebut [23-25].

Potensi Resveratrol terhadap Uterine Fibroid

Resveratrol merupakan senyawa aktif yang terdapat pada kulit anggur dan juga wine dalam jumlah 1,5 hingga 7,3 ug/g. Studi sebelumnya telah menemukan bahwa resveratrol bermanfaat dalam banyak permasalahan kesehatan. Resveratrol diketahui sebagai antioksidan dengan aktivitas anti inflamasi dan anti proliferasi pada sel kanker, khususnya pada kanker payudara dan kanker prostat. Selain itu resveratrol diketahui mampu memperbaiki keluhan dismenore [26].

Dekade terakhir, terdapat beberapa studi yang menguji efek resveratrol terhadap uterine fibroid ataupun leiomyoma pada uterus. Penelitian oleh Wu dkk, membuktikan bahwa resveratrol mampu menghambat proliferasi sel tumor dan menurunkan densitas dari matriks ekstraseluler [11]. Dalam menekan proliferasi sel tumor, resveratrol mampu menghambat pertumbuhan sel, meningkatkan *cell cycle arrest* sehingga sel tidak terus-menerus dalam fase proliferasi, dan resveratrol dapat meningkatkan apoptosis sel tumor. Penekanan terhadap proses proliferasi sel tumor ini juga dapat mencegah terjadinya hiperplasia dari uterine fibroid yang dapat menimbulkan banyak dampak negatif seperti perdarahan hebat atau keguguran pada ibu hamil [27].

Resveratrol juga diketahui mampu menurunkan deposisi abnormal dari ECM atau matriks ekstraseluler. Dalam hal ini, resveratrol berperan menurunkan aktivitas MMPs, meningkatkan aktivitas TIMPs, dan menurunkan matriks ekstraseluler. Penimbunan matriks ekstraseluler yang tidak beraturan sering dikaitkan dengan pertumbuhan dari uterine fibroid [11].



Gambar 3. Peranan resveratrol terhadap uterine fibroid.

Resveratrol sebagai Anti Proliferasi terhadap Uterine Fibroid

Proliferasi abnormal dari sel otot polos merupakan salah satu kunci dasar terjadinya uterine fibroid. Beberapa studi *in vivo* dan *in vitro* sebelumnya telah menemukan efek anti proliferasi dari resveratrol. Studi *in vivo* yang dilakukan oleh Chen dkk. pada tikus xenograft menunjukkan bahwa pada kelompok yang diberikan resveratrol, terjadi penurunan proporsi sel yang positif akan PCNA saat diperiksa secara imunohistokimia. PCNA merupakan marker yang menandakan pertumbuhan sel. Sementara itu pada pemeriksaan western blot, didapatkan hasil penurunan PCNA dan fibronektin, serta peningkatan Bax/Bcl-2 (Bcl-2-associated X/B-cell lymphoma/leukemia 2) yang merupakan protein penanda apoptosis sel. Apoptosis merupakan proses kematian sel yang terprogram [28]. Temuan tersebut mengindikasikan bahwa terjadinya efek anti proliferasi dan induksi apoptosis setelah diberikan resveratrol.

Studi sebelumnya oleh Wu dkk. (2016) juga menguji efek resveratrol secara *in vitro* terhadap pertumbuhan sel ELT-3 dan UtSMC. Penilaian dilakukan dengan uji morfologi, uji MTT dan uji eksklusi pewarnaan biru triptan. Diketahui bahwa jumlah sel ELT-3 dan UtSMC yang melekat berkurang setelah sel diberikan resveratrol sebanyak 25 hingga 100 μM selama 24 dan 48 jam. Perubahan morfologi pada sel ELT-3 dan UtSMC juga diamati setelah pemberian resveratrol selama 24 dan 48 jam. Dapat dilihat bahwa ukuran sel ELT-3 dan UtSMC menjadi lebih kecil dan membulat, dan sebagian kecil sel terlarut dalam medium, sedangkan sel kontrol yang tidak diberi perlakuan tetap menempel pada permukaan [11].

Resveratrol juga ditemukan mampu menginduksi apoptosis dimana persentase apoptosis sel ditandai dengan menggunakan PI dan pengecatan annexin V. Perlakuan dengan menggunakan resveratrol (10 dan 50 μM) meningkatkan persentase sel-sel apoptosis yang sebanding dengan dosis dan waktu perlakuan pada sel ELT-3. Namun, hanya pada konsentrasi 50 μM , resveratrol meningkatkan persentase sel UtSMC yang apoptosis. Efek dari resveratrol (10 dan 50 μM) pada ekspresi caspase dan protein sitokrom C diuji pada sel ELT-3 dan UtSMC [11].

Resveratrol dalam Menurunkan Deposisi ECM

Uterine fibrioid ditandai dengan deposisi dari protein yang berhubungan dengan matriks ekstraseluler dan hiperplasia dari otot polos. Untuk memastikan efek dari resveratrol pada matriks ekstraseluler beberapa studi sebelumnya telah menunjukkan efek penurunan deposisi ECM. Studi oleh Wu dkk. (2016) menunjukkan pada sel ELT-3 dan UtSMC dilakukan

analisis *western blot* untuk menginvestigasi efek dari resveratrol pada protein terkait matriks ekstraseluler. Perlakuan dengan resveratrol secara signifikan menurunkan kadar fibronectin, kolagen I, fibromodulin, dan biglikan pada sel ELT-3 dan UtSMC [11].

Studi lainnya oleh Chen dkk. (2019) menginvestigasi ekspresi beberapa marker ECM yang representatif, seperti fibronectin, kolagen tipe 1, vimentin, dan α -SMA. Hasil studi tersebut menunjukkan sel fibroid yang diberikan intervensi 100 μ M resveratrol menunjukkan penurunan signifikan pada mRNA FN1. Selain itu, hasil western blot juga menunjukkan penurunan kolagen tipe 1 (COL1A1), α -smooth muscle actin (α -SMA), dan β -catenin dibandingkan dengan kelompok tanpa intervensi pada waktu 48 jam [28].

Deposisi ECM berperan penting dalam perkembangan uterine fibroid. Penilaian terhadap protein COL1A1, α -SMA, dan β -catenin dilakukan karena merupakan marker yang menandakan deposisi ECM sedang aktif. Pembentukan ECM terjadi oleh myofibroblas dan aktivasi myofibroblas berhubungan dengan α -SMA yang merupakan komponen esensial dalam pembentukan ECM. Studi sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa terjadi peningkatan ekspresi α -SMA pada uterine fibroid [29].

SIMPULAN

Resveratrol diketahui memiliki peranan terhadap uterine fibroid. Dengan mekanismenya dalam memberikan efek anti proliferasi dan menurunkan deposisi ECM, maka resveratrol berpotensi untuk digunakan sebagai metode terapeutik untuk kasus uterine fibroid di masa depan. Untuk meninjau hal tersebut diperlukan penelitian lanjutan mengenai efektivitas resveratrol terhadap uterine fibroid baik secara *in vitro*, *in vivo*, dan uji klinis. Diharapkan dengan bukti ilmiah yang cukup, resveratrol dapat digunakan sebagai terapi atau obat untuk uterine fibroid di masa depan.

PUSTAKA ACUAN

1. Donnez J, Dolmans M-M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reproduction Update*. 2016;22(6):665-86.
2. Stewart EA. Clinical practice. Uterine fibroids. *The New England journal of medicine*. 2015;372(17):1646-55.
3. Cardozo ER, Foster R, Karmon AE, Lee AE, Gatune LW, Rueda BR, et al. MicroRNA 21a-5p overexpression impacts mediators of extracellular matrix formation in uterine leiomyoma. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1):1-11.
4. Pranandari LR, Nugroho H, Aprilawati D. Characteristics of uterine leiomyoma patients at the Department of Obstetrics and Gynecology, Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, from January to December 2014. *Majalah Obstetri dan Ginekologi*. 2017;25(3):81-5.
5. McWilliams MM, Chennathukuzhi VM, editors. Recent advances in uterine fibroid etiology. *Seminars in reproductive medicine*; 2017: NIH Public Access.
6. Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *International journal of women's health*. 2014;6:95.
7. Hamoda H, Pepas L, Tasker F, Reidy J, Khalaf Y. Intermediate and long-term outcomes following uterine artery fibroid embolization. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015;191:33-8.
8. Burt E, Saridogan E. The Management of Fibroids in Primary Care. *Women's Health in Primary Care*. 2017:220.
9. Lee S-c, Liou S-s, Liu I-M, Chang C-r. Herbal composition and a method of treating uterine fibroids. *Google Patents*; 2015.
10. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, et al. Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. *Biomedicine*. 2018;6(3):91.
11. Wu C-H, Shieh T-M, Wei L-H, Cheng T-F, Chen H-Y, Huang T-C, et al. Resveratrol inhibits proliferation of myometrial and leiomyoma cells and decreases extracellular matrix-associated protein expression. *Journal of Functional Foods*. 2016;23:241-52.

12. Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016;34:13-24.
13. Botía C, Camarasa S, Baixauli F, Sanchez A. Uterine fibroids: understanding their origins to better understand their future treatments. *J Tumor Res*. 2017;3(130):2.
14. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstetrics and gynecology international*. 2013;2013.
15. Tsigkou A, Reis FM, Lee MH, Jiang B, Tosti C, Centini G, et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertility and sterility*. 2015;104(1):170-5. e1.
16. Wen S, Zhang J, Yang B, Elias PM, Man M-Q. Role of resveratrol in regulating cutaneous functions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020.
17. Nour V, Trandafir I, Muntean C. Ultraviolet irradiation of trans-resveratrol and HPLC determination of trans-resveratrol and cis-resveratrol in Romanian red wines. *Journal of chromatographic science*. 2012;50(10):920-7.
18. Lara-Ochoa F, Sandoval-Minero LC, Espinosa-Pérez G. A new synthesis of resveratrol. *Tetrahedron Letters*. 2015;56(44):5977-9.
19. Jeandet P, Chaudruc D, Robillard B, Peters F, Tusseau D, Conreux A, et al. Determination of the trans-resveratrol content of Champagne wines by reversed-phase HPLC. *OENO One*. 2006;40(2):117-9.
20. Singh CK, Liu X, Ahmad N. Resveratrol, in its natural combination in whole grape, for health promotion and disease management. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1348(1):150.
21. Gokce EH, Korkmaz E, Dellera E, Sandri G, Bonferoni MC, Ozer O. Resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles versus nanostructured lipid carriers: evaluation of antioxidant potential for dermal applications. *International journal of nanomedicine*. 2012;7:1841.
22. Shen J, Zhou Q, Li P, Wang Z, Liu S, He C, et al. Update on phytochemistry and pharmacology of naturally occurring resveratrol oligomers. *Molecules*. 2017;22(12):2050.
23. Shrotriya S, Tyagi A, Deep G, Orlicky DJ, Wisell J, Wang XJ, et al. Grape seed extract and resveratrol prevent 4-nitroquinoline 1-oxide induced oral tumorigenesis in mice by modulating AMPK activation and associated biological responses. *Molecular carcinogenesis*. 2015;54(4):291-300.
24. Rameshrad M, Imenshahidi M, Razavi BM, Iranshahi M, Hosseinzadeh H. Bisphenol A vascular toxicity: Protective effect of *Vitis vinifera* (grape) seed extract and resveratrol. *Phytotherapy Research*. 2018;32(12):2396-407.
25. Barba FJ, Zhu Z, Koubaa M, Sant'Ana AS, Orlie V. Green alternative methods for the extraction of antioxidant bioactive compounds from winery wastes and by-products: A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2016;49:96-109.
26. Han G, Xia J, Gao J, Inagaki Y, Tang W, Kokudo N. Anti-tumor effects and cellular mechanisms of resveratrol. *Drug discoveries & therapeutics*. 2015;9(1):1-12.
27. Yuan L, Zhang Y, Xia J, Liu B, Zhang Q, Liu J, et al. Resveratrol induces cell cycle arrest via a p53-independent pathway in A549 cells. *Molecular medicine reports*. 2015;11(4):2459-64.
28. Chen H-Y, Lin P-H, Shih Y-H, Wang K-L, Hong Y-H, Shieh T-M, et al. Natural antioxidant resveratrol suppresses uterine fibroid cell growth and extracellular matrix formation in vitro and in vivo. *Antioxidants*. 2019;8(4):99.
29. Holdsworth-Carson SJ, Zaitseva M, Vollenhoven BJ, Rogers PA. Clonality of smooth muscle and fibroblast cell populations isolated from human fibroid and myometrial tissues. *Molecular human reproduction*. 2014;20(3):250-9.