



Efek Protektif Ekstrak *Peperomia pellucida* terhadap Fibrosis Jantung yang Diinduksi Paparan Asap Rokok: Suatu Studi Pre-Klinis

Andra Agnez Al Aska^{1*}, Farida Anggraini Soetedjo², Johanes Aprilius Falerio
Kristijanto³

Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, Indonesia

Email: andra.agnes@uwks.ac.id¹

ABSTRAK

Kata Kunci:

Asap Rokok; Fibrosis Jantung;
Peperomia Pellucida

Fibrosis jantung merupakan respon patologis terhadap cedera kronis yang dapat menyebabkan gangguan fungsi jantung. Paparan asap rokok atau *secondhand smoke* (SHS) diketahui dapat meningkatkan risiko fibrosis jantung melalui mekanisme stres oksidatif dan inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek protektif ekstrak *Peperomia pellucida* terhadap fibrosis jantung yang diinduksi oleh paparan SHS pada tikus Wistar. Tikus dibagi menjadi tiga kelompok: Kelompok K (kontrol), Kelompok P1 yang hanya menerima paparan SHS, dan Kelompok P2 yang diberi ekstrak *P. pellucida* 400 mg/kg BB sebelum dan selama paparan SHS. Efek fibrosis jantung dievaluasi melalui pengukuran berat jantung dan analisis fraksi area kolagen menggunakan pewarnaan *Masson's Trichrome*. Data dianalisis dengan uji *One-Way ANOVA* diikuti dengan uji *post-hoc Tukey*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa paparan SHS secara signifikan ($p > 0,05$) meningkatkan berat jantung dan fraksi area kolagen pada kelompok P1 dibandingkan dengan kelompok kontrol (K). Sementara itu, pada kelompok P2 yang mendapat ekstrak *P. pellucida*, terdapat penurunan yang bermakna ($p < 0,05$) pada berat jantung dan fraksi area kolagen. Penurunan ini mengindikasikan adanya efek protektif dari ekstrak *P. pellucida*. Berdasarkan temuan ini, ekstrak *P. pellucida* menunjukkan potensi sebagai agen terapeutik dalam mencegah fibrosis jantung yang disebabkan oleh paparan asap rokok. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi mekanisme molekuler yang mendasari efek protektif ini dan untuk menilai dosis serta durasi pengobatan yang optimal.

ABSTRACT

Keywords:

*Secondhand Smoke; Cardiac
Fibrosis; Peperomia Pellucida*

Cardiac fibrosis is a pathological response to chronic injury that can lead to impaired heart function. Exposure to secondhand smoke (SHS) is known to increase the risk of cardiac fibrosis through oxidative stress and inflammation mechanisms. This study aims to evaluate the protective effect of Peperomia pellucida extract against SHS-induced cardiac fibrosis in Wistar rats. The rats were divided into three groups: Group K (control), Group P1 which received only SHS exposure, and Group P2 which was given P. pellucida extract at 400 mg/kg body weight before and during SHS exposure. Cardiac fibrosis was evaluated by measuring heart weight and analyzing the collagen area fraction using Masson's Trichrome staining. Data were analyzed using One-Way ANOVA followed by Tukey post-hoc test. The results showed that SHS exposure significantly ($p > 0.05$) increased heart weight and collagen area fraction in the P1 group compared to the control group (K). Meanwhile, in Group P2, which received P. pellucida extract, there was a significant

decrease ($p < 0.05$) in heart weight and collagen area fraction. This reduction indicates a protective effect of *P. pellucida* extract. Based on these findings, *P. pellucida* extract shows potential as a therapeutic agent in preventing cardiac fibrosis caused by SHS exposure. Further research is needed to explore the underlying molecular mechanisms of this protective effect and to assess the optimal dose and treatment duration.

Corresponden Author: Andra Agnez Al Aska

Email: andra.agnes@uwks.ac.id

Artikel dengan akses terbuka dibawah lisensi



Pendahuluan

Fibrosis jantung adalah fitur patologis utama pada berbagai penyakit kardiovaskular yang ditandai dengan akumulasi berlebihan protein matriks ekstraseluler, khususnya kolagen di miokardium (Ding *et al.*, 2020). Proses fibrotik ini mengganggu fungsi normal jantung sehingga menyebabkan gagal jantung, aritmia, dan penurunan kontraktilitas miokardium (Ravassa *et al.*, 2023). Studi epidemiologi memperkirakan bahwa fibrosis jantung memengaruhi sebagian besar populasi global, dengan angka prevalensi berkisar antara 20% hingga 50% (Sweeney *et al.*, 2020). Selain itu, prevalensi gagal jantung yang disebabkan oleh fibrosis diperkirakan akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia populasi global, dengan sekitar 64 juta orang terkena gagal jantung di seluruh dunia (Savarese *et al.*, 2023). Oleh karena itu, mengidentifikasi intervensi terapeutik preventif sangat penting untuk mencegah progresivitas fibrosis jantung.

Faktor lingkungan, terutama paparan asap rokok atau *secondhand smoke* (SHS), telah diakui sebagai kontributor utama penyakit kardiovaskular dan fibrosis jantung (Wu *et al.*, 2016). Asap rokok yang dihirup oleh perokok pasif merupakan campuran toksik dari lebih dari 7.000 bahan kimia, banyak di antaranya diketahui dapat memicu stres oksidatif, peradangan, dan fibrosis (Pan *et al.*, 2023; Soetedjo, Kristijanto, & Khamidah, 2024). Menurut *World Health Organization* (WHO), lebih dari 1,2 miliar orang di seluruh dunia terpajan SHS, dengan beban tertinggi pada populasi rentan seperti anak-anak, lanjut usia, dan individu di negara berpenghasilan rendah dan menengah (Cham *et al.*, 2021). Paparan kronis terhadap SHS telah terbukti meningkatkan risiko berbagai penyakit kardiovaskular, termasuk penyakit jantung iskemik dan gagal jantung (D. Zhang *et al.*, 2020). Secara khusus, paparan SHS telah dikaitkan dengan peningkatan kerusakan oksidatif, respons peradangan, dan perkembangan fibrosis jantung. Mengingat luasnya efek paparan SHS dan perannya dalam memicu deposisi matriks ekstraseluler di jantung, eksplorasi strategi terapeutik untuk mencegah kondisi ini sangat penting untuk dilakukan.

Tanaman herbal tradisional di Indonesia telah semakin mendapat perhatian sebagai sumber potensial agen terapeutik untuk penyakit kardiovaskular (Shaito *et al.*, 2020). *Peperomia pellucida*, tanaman obat yang biasa digunakan dalam pengobatan tradisional, menunjukkan potensi dalam penelitian praklinis untuk efek anti-inflamasi, antioksidan, dan penyembuhan luka (Gomes *et al.*, 2022; Soetedjo, Kristijanto, Agusaputra, *et al.*, 2024). Beberapa senyawa bioaktif, termasuk *flavonoid*, *alkaloid*, dan asam fenolik, telah diidentifikasi dalam ekstrak *P. pellucida* (Alves *et al.*, 2019). Senyawa-senyawa tersebut telah dilaporkan memiliki efek antioksidan dan anti-inflamasi yang kuat. Efek biologis ini menjadikan *P. pellucida* sebagai kandidat yang menarik untuk dievaluasi potensinya dalam pencegahan

fibrosis jantung yang dipicu oleh SHS. Penelitian ini berhipotesis bahwa ekstrak *P. pellucida* dapat mencegah fibrosis jantung yang disebabkan oleh SHS dengan memodulasi jalur fibrotik di jantung ditandai dengan penurunan deposisi kolagen pada pewarnaan *Masson's Trichrome*. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan mengenai potensi preventif ekstrak *P. pellucida* sebagai terapi alami untuk mencegah fibrosis jantung yang terkait dengan paparan asap rokok di lingkungan.

Metode Penelitian

Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya dengan nomor sertifikat laik etik 70/SLE/FK/UWKS/2024. Semua prosedur yang dilakukan mengikuti pedoman *National Institute of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Hewan uji yang digunakan adalah 20 ekor tikus wistar (*Rattus norvegicus*) dewasa berusia 8 hingga 12 minggu, jantan, dengan berat badan (BB) antara 180 hingga 220 gram, yang diperoleh dari Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya. Hewan coba dibagi menjadi 3 kelompok: K (n = 6), P1 (n = 7), dan P2 (n = 7). Penelitian ini menggunakan desain eksperimen murni dengan *post-test only control group design*.

Daun dan batang *P. pellucida* telah dideterminasi oleh Dinas Kesehatan Pemerintah Provinsi Jawa Timur, Unit Pelaksana Teknis (UPT) Laboratorium Herbal Materia Medica. Proses sortasi basah dilakukan untuk memisahkan pengotor dan gulma, dilanjutkan dengan pencucian menggunakan air mengalir. Setelah itu, bahan yang telah disortir dipotong dan dikeringkan menggunakan oven hingga kadar airnya kurang dari 10%, kemudian digiling menjadi simplisia serbuk. Simplisia serbuk tersebut diekstraksi dengan metode maserasi selama 3×24 jam menggunakan pelarut etanol 96%. Filtrat dari ekstraksi daun dan batang *P. pellucida* kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* hingga menghasilkan ekstrak kental yang disimpan dalam kulkas pada suhu 5°C (Soetedjo, Kristijanto, Agusaputra, *et al.*, 2024).

Tikus dipelihara dalam kandang berukuran 33 cm × 27,5 cm × 13 cm dengan kepadatan 3 tikus per kandang. Akses terhadap makanan dan minuman diberikan secara *ad libitum*. Pakan standar (PS) yang digunakan adalah pakan ayam dengan kode 511, yang mengandung 14% air, 20% protein kasar, 5% lemak kasar, 5% serat kasar, 8% abu, 1,1% kalsium, 0,5% fosfor, 50 ppb aflatoxin, 1,2% lisin, 0,45% metionin, 0,8% metionin + sistin, 0,19% triptofan, dan 0,75% treonin. Paparan asap rokok diberikan menggunakan *smoke chamber*. Rokok yang digunakan mengandung 1,99 mg nikotin dan 38,93 mg tar per batang.

Kelompok K diberi PS selama 5 minggu. Kelompok P1 menerima PS selama 1 minggu, kemudian dilanjutkan dengan paparan asap rokok (1 rokok per tikus, 7 hari per minggu) sambil tetap diberikan PS selama 4 minggu. Kelompok P2 diberikan PS dan ekstrak *P. pellucida* 400 mg/kg BB melalui sonde (*oral gavage*) selama 1 minggu, kemudian diteruskan dengan paparan asap rokok (1 rokok per tikus, 7 hari per minggu) serta terus menerima PS dan ekstrak *P. pellucida* 400 mg/kg BB selama 4 minggu. Berat badan tikus ditimbang setiap minggu untuk penyesuaian dosis ekstrak.

Pada hari terakhir perlakuan, tikus dipuasakan selama 12 jam, kemudian dikorbankan menggunakan anestesi dalam (*Ketamine-Xylazine*, intramuskular) dan dilakukan pengambilan jaringan ventrikel kiri jantung. Jaringan ventrikel kiri kemudian ditimbang, dibersihkan dengan NaCl 0,9%, dan disimpan dalam wadah berisi 10% *neutral-buffered formalin* (NBF) untuk pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan *Masson's Trichrome*. Jaringan ventrikel kiri yang

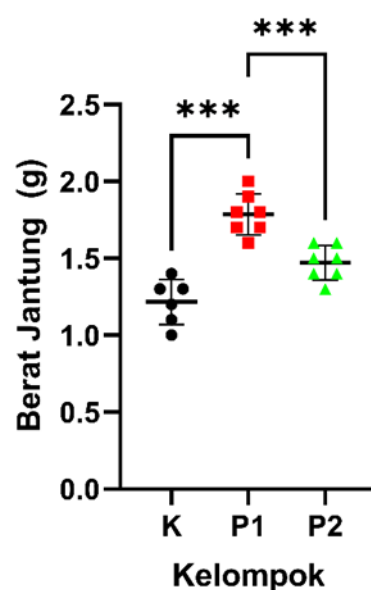
telah difiksasi dalam 10% NBF selama 24 jam selanjutnya dipotong secara *cross-section* dan dimasukkan ke dalam kaset. Jaringan kemudian diproses menggunakan alat *Thermo Scientific STP 120* selama 16 jam, yang mencakup proses dehidrasi menggunakan etanol dengan konsentrasi bertingkat dan *clearing* dengan *xylene*. Setelah itu, jaringan diblok menggunakan *paraffin* cair untuk menghasilkan *paraffin-block*. *Paraffin-block* yang terbentuk kemudian dipotong dengan ketebalan 4 mikron menggunakan mikrotom, ditempelkan pada *slide* di *water bath*, dan dilakukan pewarnaan *Masson's Trichrome* sesuai dengan protokol standar. Hasil *slide* kemudian dipindai menggunakan *Aperio Scanner* untuk analisis lebih lanjut. Analisis gambar dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *ImageScope* dan *ImageJ* untuk mengukur fraksi area dari warna biru yang menunjukkan deposisi kolagen (Baidoo *et al.*, 2023).

Analisis data dilakukan menggunakan uji *One-Way Analysis of Variance* (ANOVA) untuk membandingkan perbedaan antara 3 kelompok dan diikuti dengan uji *post-hoc Tukey* untuk analisis perbandingan antar kelompok. Uji normalitas dilakukan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* untuk memastikan distribusi data yang sesuai. Data yang tidak terdistribusi normal dianalisis menggunakan uji *Kruskal-Wallis*. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Semua analisis statistik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *GraphPad Prism version 10.0.0 for Windows* (*GraphPad Software, Boston, Massachusetts USA, www.graphpad.com*). Data ditampilkan dalam *mean $\pm$ standard deviation (SD)*.

Hasil dan Pembahasan

Berat Jantung

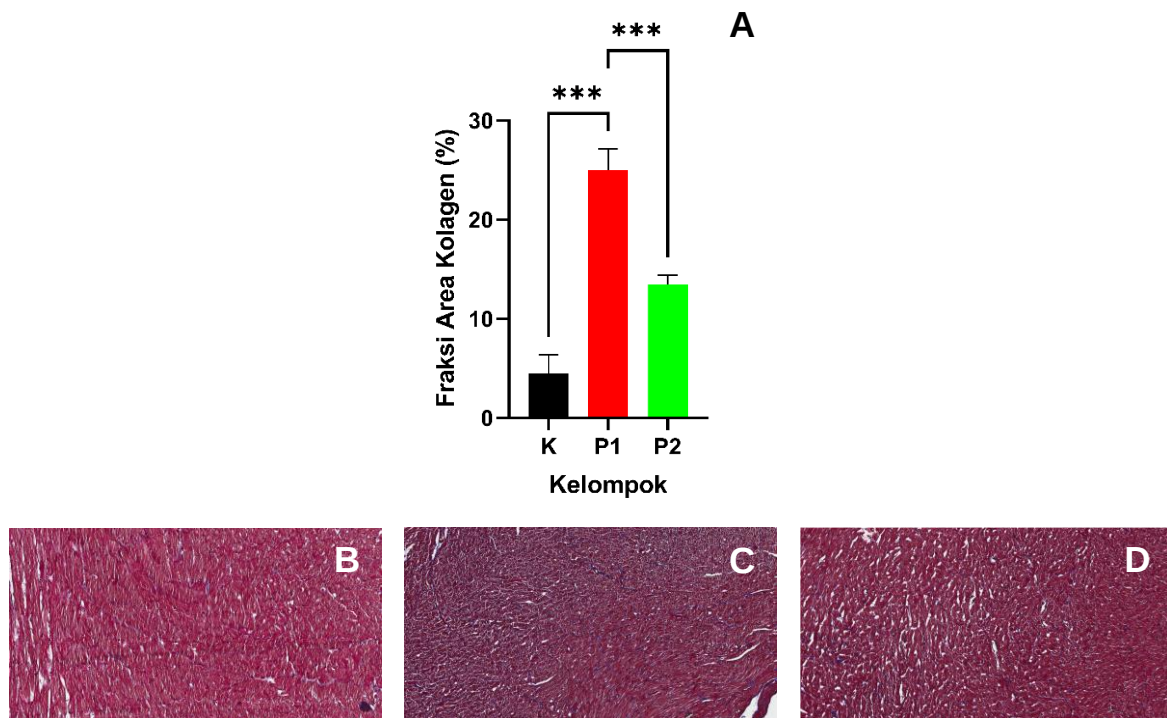
Pada akhir perlakuan, pengukuran berat jantung menunjukkan bahwa kelompok P1 mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok K ($p < 0,05$). Peningkatan berat jantung ini mengindikasikan adanya perubahan patologis akibat pajanan asap rokok pada kelompok P1. Sebaliknya, kelompok P2 menunjukkan penurunan berat jantung yang signifikan dibandingkan dengan kelompok P1 ($p < 0,05$), yang menunjukkan efek potensial dari ekstrak *P. pellucida* dalam mengurangi dampak pajanan asap rokok terhadap kerusakan jantung (Gambar 1).



Gambar 1. Berat jantung pada kelompok K, P1, dan P2. *** $p < 0,001$.

Fraksi Area Kolagen

Analisis histopatologi menggunakan pewarnaan *Masson's Trichrome* menunjukkan bahwa fraksi area kolagen pada kelompok P1 mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok K ($p < 0,05$). Peningkatan ini menunjukkan adanya akumulasi kolagen yang lebih tinggi pada jaringan ventrikel kiri jantung setelah pajanan asap rokok. Namun, kelompok P2 menunjukkan penurunan yang signifikan dalam fraksi area kolagen dibandingkan dengan kelompok P1 ($p < 0,05$) (Gambar 2). Hal ini mengindikasikan bahwa ekstrak *P. pellucida* dapat mencegah akumulasi kolagen yang berkaitan dengan pengurangan fibrosis jantung akibat pajanan asap rokok.



Gambar 2. Deposisi kolagen pada ventrikel kiri. Fraksi area kolagen (A) dan deposisi kolagen kelompok K (B), P1 (C), dan P2 (D). *** $p < 0,001$.

Pembahasan

Penelitian ini mengungkapkan bahwa pajanan asap rokok pada kelompok P1 secara signifikan meningkatkan berat jantung dan menyebabkan deposisi kolagen. Hal ini menunjukkan bahwa pajanan jangka panjang terhadap komponen toksik dalam asap rokok berkontribusi pada perkembangan fibrosis jantung. Pada tingkat molekuler, pajanan asap rokok meningkatkan stres oksidatif melalui akumulasi radikal bebas seperti superoksida dan peroksinitrit (Dianat *et al.*, 2018; Pizzino *et al.*, 2017). Radikal bebas ini merusak sel-sel endotel vaskular, memperburuk peradangan, dan merangsang jalur pensinyalan seperti faktor transkripsi NF- κ B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), yang menginduksi produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 (Ghiasi, 2024). Stimulasi sitokin ini meningkatkan ekspresi metaloproteinase matriks (MMP), yang kemudian memicu degradasi matriks ekstraseluler dan menggantikannya dengan akumulasi kolagen tipe I dan III (Maruyama & Imanaka-Yoshida, 2022). Kondisi ini menjadi ciri utama dari fibrosis jantung. Akumulasi kolagen ini tidak hanya meningkatkan berat jantung tetapi juga merusak fungsi

kontraktil miokardium dan elastisitas ventrikel kiri, keduanya berkontribusi pada peningkatan risiko gagal jantung dan aritmia (Maruyama & Imanaka-Yoshida, 2022; Murtha *et al.*, 2017).

Sebaliknya, kelompok P2 yang diberi ekstrak *P. pellucida* menunjukkan penurunan yang signifikan dalam berat jantung dan deposisi kolagen. Keduanya mengindikasikan bahwa ekstrak ini dapat mencegah perubahan struktural yang dipicu oleh pajanan asap rokok. *Peperomia pellucida* mengandung senyawa bioaktif, seperti *flavonoid*, *alkaloid*, dan asam fenolik, yang dikenal memiliki aktivitas antioksidan dan anti-inflamasi (Tuan & Men, 2024). Penelitian menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut dapat memodulasi jalur pensinyalan molekuler yang terlibat dalam fibrosis jantung (Liu *et al.*, 2024; Majid *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2018; N. Zhang *et al.*, 2018). *Flavonoid* dalam *P. pellucida* dapat menghambat aktivasi jalur NF- κ B dan menurunkan ekspresi sitokin pro-inflamasi sehingga mengurangi aktivasi *fibroblast* dan produksi kolagen (Maleki *et al.*, 2019; Soetedjo, Kristijanto, Agusaputra, *et al.*, 2024). Selain itu, senyawa antioksidan dalam *P. pellucida* dapat menetralkan radikal bebas dan mengurangi oksidasi lipid; hal ini penting dalam mengurangi kerusakan oksidatif pada sel miokardium dan endotel vaskular (Amirah *et al.*, 2020; Tuan & Men, 2024). Dengan demikian, *P. pellucida* berfungsi sebagai agen yang tidak hanya melawan stres oksidatif tetapi juga meredakan reaksi inflamasi yang memicu proses fibrotik dalam jantung.

Peningkatan fraksi area kolagen pada kelompok P1 yang diamati dengan pewarnaan *Masson's Trichrome* menunjukkan bahwa pajanan asap rokok meningkatkan deposisi kolagen. Peningkatan ini dapat dipicu oleh aktivasi jalur pensinyalan profibrotik seperti TGF- β (*Transforming Growth Factor-beta*) (Yousefi *et al.*, 2020). TGF- β adalah faktor penting dalam memodulasi konversi *fibroblast* menjadi *myofibroblast* yang menghasilkan kolagen berlebihan. Asap rokok diketahui meningkatkan ekspresi TGF- β , yang kemudian mengaktifkan jalur pensinyalan SMAD dan memicu transkripsi gen-gen yang terkait dengan produksi kolagen (Soetedjo, Kristijanto, Agusaputra, *et al.*, 2024; Yousefi *et al.*, 2020). Proses ini mengarah pada peningkatan matriks ekstraseluler yang memperburuk fibrosis. Oleh karena itu, peran *P. pellucida* dalam mencegah peningkatan akumulasi kolagen di jaringan jantung pada kelompok P2 mungkin berkaitan dengan kemampuannya dalam menghambat aktivasi TGF- β atau jalur pensinyalan *downstream* lainnya. Senyawa dalam *P. pellucida* juga dapat mengurangi aktivasi MMPs yang berlebihan; yang sebaliknya berkontribusi pada degradasi matriks ekstraseluler dan *remodelling* jantung yang tidak seimbang (Soetedjo, Kristijanto, Agusaputra, *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2018).

Penurunan fraksi area kolagen yang diamati pada kelompok P2 memberikan bukti bahwa ekstrak *P. pellucida* dapat mencegah *fibrogenesis* yang disebabkan oleh pajanan asap rokok. Aktivitas ini mungkin dapat dikatkan melalui pengaturan ulang ekspresi gen yang terkait dengan homeostasis matriks ekstraseluler. Penelitian melaporkan bahwa ekstrak ini bisa mengatur keseimbangan antara aktivitas MMPs dan *inhibitor* MMPs (TIMP) yang mengontrol degradasi kolagen dan sintesisnya (Yu, 2023). Selain itu, beberapa studi sebelumnya menunjukkan bahwa *flavonoid* dalam *P. pellucida* dapat berinteraksi dengan jalur pensinyalan Nrf2 (*Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) yang mengatur respons sel terhadap stres oksidatif dan memiliki peran penting dalam melindungi sel-sel dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas (Archibong *et al.*, 2024; Hao *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2018; Vomund *et al.*, 2017). Dengan mengaktifkan jalur Nrf2, senyawa bioaktif dalam *P. pellucida* dapat menghambat produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan mengurangi kerusakan oksidatif yang memperburuk fibrosis jantung akibat pajanan asap rokok (Li *et al.*, 2018).

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa ekstrak *Peperomia pellucida* memiliki potensi protektif yang signifikan terhadap fibrosis jantung yang disebabkan oleh paparan asap rokok. Penurunan berat jantung dan fraksi area kolagen pada kelompok yang diberi ekstrak menunjukkan efek pencegahan terhadap perubahan struktural yang disebabkan oleh stres oksidatif dan peradangan akibat paparan asap rokok. Oleh karena itu, ekstrak *P. pellucida* dapat dipertimbangkan sebagai agen terapeutik potensial untuk mencegah fibrosis jantung pada kondisi serupa.

Kesimpulan

Pajanan asap rokok menyebabkan peningkatan berat jantung dan akumulasi kolagen yang signifikan; kondisi ini menunjukkan terjadinya fibrosis jantung. Pemberian ekstrak *P. pellucida* dapat mencegah peningkatan kedua variabel tersebut, mengindikasikan potensi protektif terhadap fibrosis jantung akibat pajanan asap rokok. Melihat potensi ini, disarankan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut melalui eksplorasi dosis optimal, mekanisme molekuler yang lebih mendalam, serta potensi klinis *P. pellucida* sebagai terapi adjuvan dalam mencegah progresivitas fibrosis jantung akibat pajanan asap rokok.

Daftar Pustaka

- Alves, N. S. F., Setzer, W. N., & da Silva, J. K. R. (2019). The chemistry and biological activities of *Peperomia pellucida* (Piperaceae): A critical review. *Journal of Ethnopharmacology*, 232, 90–102. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.12.021>
- Amirah, S., Zain, H. H. M., Husni, I., Kassim, N. K., & Amin, I. (2020). In vitro Antioxidant Capacity of *Peperomia pellucida* (L.) Kunth Plant from two different locations in Malaysia using different Solvents Extraction. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(4), 1767. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00319.4>
- Archibong, E. A., Beshel, J. A., Okon, I. A., Ikum, G. A., Anaba, S. C., & Owu, D. U. (2024). Cardioprotective Effect of *Peperomia pellucida* against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Wistar Rats via Modulation of Electrocardiographic and Cardiac Biomarkers. *Journal of Pharmacopuncture*, 27(4), 297–307. <https://doi.org/10.3831/KPI.2024.27.4.297>
- Baidoo, N., Sanger, G. J., & Belai, A. (2023). Histochemical and biochemical analysis of collagen content in formalin-fixed, paraffin embedded colonic samples. *MethodsX*, 11, 102416. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2023.102416>
- Cham, B., Mdege, N. D., Bauld, L., Britton, J., & D'Alessandro, U. (2021). Exposure to Second-Hand Smoke in Public Places and Barriers to the Implementation of Smoke-Free Regulations in The Gambia: A Population-Based Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(12), 6263. <https://doi.org/10.3390/ijerph18126263>
- Dianat, M., Radan, M., Badavi, M., Mard, S. A., Bayati, V., & Ahmadizadeh, M. (2018). Crocin attenuates cigarette smoke-induced lung injury and cardiac dysfunction by anti-oxidative effects: the role of Nrf2 antioxidant system in preventing oxidative stress. *Respiratory Research*, 19(1), 58. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0766-3>
- Ding, Y., Wang, Y., Jia, Q., Wang, X., Lu, Y., Zhang, A., Lv, S., & Zhang, J. (2020). Morphological and Functional Characteristics of Animal Models of Myocardial Fibrosis Induced by Pressure Overload. *International Journal of Hypertension*, 2020, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2020/3014693>

- Ghiasi, M. (2024). Investigating the NF- κ B signaling pathway in heart failure: Exploring potential therapeutic approaches. *Heliyon*, 10(23), e40812. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40812>
- Gomes, P. W. P., Barretto, H., Reis, J. D. E., Muribeca, A., Veloso, A., Albuquerque, C., Teixeira, A., Braamcamp, W., Pamplona, S., Silva, C., & Silva, M. (2022). Chemical Composition of Leaves, Stem, and Roots of *Peperomia pellucida* (L.) Kunth. *Molecules*, 27(6), 1847. <https://doi.org/10.3390/molecules27061847>
- Hao, W., Li, M., Cai, Q., Wu, S., Li, X., He, Q., & Hu, Y. (2022). Roles of NRF2 in Fibrotic Diseases: From Mechanisms to Therapeutic Approaches. *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.889792>
- Li, Y.-R., Li, G.-H., Zhou, M.-X., Xiang, L., Ren, D.-M., Lou, H.-X., Wang, X.-N., & Shen, T. (2018). Discovery of natural flavonoids as activators of Nrf2-mediated defense system: Structure-activity relationship and inhibition of intracellular oxidative insults. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26(18), 5140–5150. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.09.010>
- Liu, Y., Luo, J., Peng, L., Zhang, Q., Rong, X., Luo, Y., & Li, J. (2024). Flavonoids: Potential therapeutic agents for cardiovascular disease. *Heliyon*, 10(12), e32563. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e32563>
- Majid, A., Hassan, F. O., Hoque, M. M., Gbadegoye, J. O., & Lebeche, D. (2023). Bioactive Compounds and Cardiac Fibrosis: Current Insight and Future Prospect. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 10(7), 313. <https://doi.org/10.3390/jcdd10070313>
- Maleki, S. J., Crespo, J. F., & Cabanillas, B. (2019). Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry*, 299, 125124. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125124>
- Maruyama, K., & Imanaka-Yoshida, K. (2022). The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2617. <https://doi.org/10.3390/ijms23052617>
- Murtha, L. A., Schuliga, M. J., Mabotuwana, N. S., Hardy, S. A., Waters, D. W., Burgess, J. K., Knight, D. A., & Boyle, A. J. (2017). The Processes and Mechanisms of Cardiac and Pulmonary Fibrosis. *Frontiers in Physiology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00777>
- Pan, S., Karey, E., Nieves-Cintrón, M., Chen, Y.-J., Hwang, S. H., Hammock, B. D., Pinkerton, K. E., & Chen, C.-Y. (2023). Effects of chronic secondhand smoke exposure on cardiovascular regulation and the role of soluble epoxide hydrolase in mice. *Frontiers in Physiology*, 14, 1185744.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Ravassa, S., López, B., Treibel, T. A., San José, G., Losada-Fuentenebro, B., Tapia, L., Bayés-Genís, A., Díez, J., & González, A. (2023). Cardiac Fibrosis in heart failure: Focus on non-invasive diagnosis and emerging therapeutic strategies. *Molecular Aspects of Medicine*, 93, 101194. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101194>
- Savarese, G., Becher, P. M., Lund, L. H., Seferovic, P., Rosano, G. M. C., & Coats, A. J. S. (2023). Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular Research*, 118(17), 3272–3287. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
- Shaito, A., Thuan, D. T. B., Phu, H. T., Nguyen, T. H. D., Hasan, H., Halabi, S., Abdelhady, S., Nasrallah, G. K., Eid, A. H., & Pintus, G. (2020). Herbal Medicine for Cardiovascular Diseases: Efficacy, Mechanisms, and Safety. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00422>

- Soetedjo, F. A., Kristijanto, J. A., Agusaputra, H., & Kusumaningtyas, M. J. (2024). Peperomia pellucida Extract Ameliorates Secondhand Smoke Exposure-Induced Lung Fibrogenesis via Regulation of Matrix Metalloproteinase, Inflammatory, and Fibrotic Cytokines: A Pre-Clinical Study. *Pharmaceutical Sciences Asia Pharm Sci Asia*, 51(3), 223–232. <https://doi.org/10.29090/psa.2024.03.24.AP0565>
- Soetedjo, F. A., Kristijanto, J. A., & Khamidah, N. (2024). Attenuation of Cigarette-Smoke-Induced Oxidative Stress By Oat Diet. *Indonesian Journal for Health Sciences*, 8(1), 91–96. <https://doi.org/10.24269/IJHS.V8I1.6599>
- Sweeney, M., Corden, B., & Cook, S. A. (2020). Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? *EMBO Molecular Medicine*, 12(10). <https://doi.org/10.15252/emmm.201910865>
- Tuan, C. T., & Men, T. T. (2024). Peperomia pellucida's Ingredients, Antioxidant Properties, and Safe Usage as Food and Herbal Medicine. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 34(11), 2321–2330. <https://doi.org/10.4014/jmb.2406.06025>
- Vomund, S., Schäfer, A., Parnham, M., Brüne, B., & von Knethen, A. (2017). Nrf2, the Master Regulator of Anti-Oxidative Responses. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2772. <https://doi.org/10.3390/ijms18122772>
- Wang, Q., Sui, X., Sui, D.-J., & Yang, P. (2018). Flavonoid Extract from Propolis Inhibits Cardiac Fibrosis Triggered by Myocardial Infarction through Upregulation of SIRT1. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018(1). <https://doi.org/10.1155/2018/4957573>
- Wu, J.-P., Chang-Lee, S. N., Day, C. H., Ho, T.-J., Viswanadha, V. P., Chung, L.-C., Hwang, J.-M., Jong, G.-P., Kuo, W.-W., & Huang, C.-Y. (2016). Secondhand Smoke Exposure Enhances Cardiac Fibrosis Effects on the Aging Rat Hearts. *Acta Cardiologica Sinica*, 32(5), 594–603. <https://doi.org/10.6515/acs20150824c>
- Yousefi, F., Shabaninejad, Z., Vakili, S., Derakhshan, M., Movahedpour, A., Dabiri, H., Ghasemi, Y., Mahjoubin-Tehran, M., Nikoozadeh, A., Savardashtaki, A., Mirzaei, H., & Hamblin, M. R. (2020). TGF- β and WNT signaling pathways in cardiac fibrosis: non-coding RNAs come into focus. *Cell Communication and Signaling*, 18(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00555-4>
- Yu, X. (2023). Promising Therapeutic Treatments for Cardiac Fibrosis: Herbal Plants and Their Extracts. *Cardiology and Therapy*, 12(3), 415–443. <https://doi.org/10.1007/s40119-023-00319-4>
- Zhang, D., Liu, Y., Cheng, C., Wang, Y., Xue, Y., Li, W., & Li, X. (2020). Dose-related effect of secondhand smoke on cardiovascular disease in nonsmokers: Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 228, 113546. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113546>
- Zhang, N., Wei, W.-Y., Li, L.-L., Hu, C., & Tang, Q.-Z. (2018). Therapeutic Potential of Polyphenols in Cardiac Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00122>