

Peran Ramuan Herbal Tradisional Antihipertensi dalam Melindungi Gangguan Struktur Ginjal akibat Hipertensi

Firdaus Sinung Wijaya, Aris Rosidah, Erna Sulistyowati*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Hipertensi dapat menyebabkan kerusakan organ ginjal karena peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang memicu peningkatan stres oksidatif secara sistemik. Hal ini juga menyebabkan terjadinya remodeling berupa atrofi tubulus proksimal dan fibrosis *interstitial pars medularis* ginjal. Dekokta *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa*, dan *Imperata cylindrica* (CJI) memiliki senyawa aktif yang berpotensi sebagai antihipertensi.

Metode: *Narrative review* ini menggunakan artikel atau jurnal baik itu artikel penelitian, artikel review, maupun uji klinis yang diterbitkan dalam bahasa internasional (Inggris) maupun bahasa Indonesia. Artikel ilmiah didapatkan melalui pencarian pada *Google Scholar*, *PubMed NCBI*, dan *ResearchGate*. Pencarian artikel ilmiah difokuskan pada jurnal yang terbit pada tahun 2014-2022 dengan total artikel ilmiah yang masuk sebagai kriteria review adalah 25 artikel jurnal ilmiah.

Hasil: Pada kondisi hipertensi terjadi peningkatan radikal bebas yang dapat memicu timbulnya atrofi tubulus proksimal dan fibrosis pada ginjal. Dekokta CJI berpotensi menghambat terjadinya atrofi tubulus dan fibrosis ginjal pada kondisi hipertensi

Simpulan: Dekokta CJI berpotensi menghambat terjadinya atrofi tubulus proksimal dan fibrosis ginjal pada kondisi hipertensi.

Kata Kunci: *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa*, dan *Imperata cylindrica*, hipertensi, stres oksidatif, remodeling ginjal

*Penulis korespondensi: dr. Erna Sulistyowati, M.Kes, PhD.

Alamat: Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144.

Telp. (0341)578920.

Email: dr_erna@unisma.ac.id

The Role of Traditional Herb-based Antihypertension caused by Hypertension

Firdaus Sinung Wijaya, Aris Rosidah, Erna Sulistyowati*
Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Introduction: Hypertension causes kidney organ damage because of increased in the production of reactive oxygen species (ROS) which then triggers an elevation of systemic oxidative stress. This also leads to the remodeling of proximal tubular atrophy and fibrosis of interstitial medullary part of renal. Decoction of *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa*, and *Imperata cylindrica* (CJI) contains active compounds that potential as an antihypertensive.

Methods: This narrative review used articles or journals, both research articles, review articles, and clinical trials published in international languages (English) and Indonesian. Scientific articles were obtained through searches on Google Scholar, PubMed NCBI, and ResearchGate. The search for scientific articles was focused on journals published from 2014 to 2022 with a total number of scientific articles included as review criteria of 25 articles.

Result: In hypertensive condition, there is an increase in free radicals which subsequently lead to proximal tubular atrophy and fibrosis in the kidney. CJI decoction has the potential to inhibit the occurrence of tubular atrophy and renal fibrosis in the condition of hypertension.

Conclusion: CJI decoction has the potential to inhibit the occurrence of proximal tubular atrophy and renal fibrosis in conditions of hypertension.

Keywords: *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa*, and *Imperata cylindrica*, hypertension, oxidative stress, kidney remodeling.

*Correspondence author: dr. Erna Sulistyowati, M.Kes, PhD.

Address: Jl. MT. Haryono 193 Malang, East Java, Indonesia, 65144.

Phone. (0341)578920.

Email: dr_erna@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskular dan kematian dini di seluruh dunia. Prevalensi hipertensi menurut Riskesdas tahun 2018 prevalensi terbanyak pada usia 55-64 tahun berkisar 55,2%. Sejumlah penderita hipertensi masih belum mengetahui tentang bahaya hipertensi sehingga tidak melakukan pengobatan¹. Hipertensi dapat menyebabkan komplikasi di berbagai organ tubuh salah satunya pada organ ginjal².

Pada kondisi hipertensi akan terjadi disregulasi ada organ ginjal sehingga akan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah yang nantinya akan mengurangi aliran darah menuju ginjal, kemudian akan dikompensasi dengan pengeluaran renin oleh sel-sel jukstaglomerular. Renin akan memediasi konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I, yang kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh ACE. Kemudian angiotensin II akan mengaktifasi AT1-R reseptor sehingga menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah, peningkatan ROS, dan mengekspresikan sitokin pro-inflamasi. Hal tersebut dapat meningkatkan aktivasi TGF- β sehingga terjadi peningkatan sintesa jaringan ikat interstisial ginjal³. Oleh sebab itu, kepatuhan pasien dalam minum obat dipengaruhi oleh durasi hipertensi yang lebih dari lima tahun dan memiliki efek samping obat yang berbahan dasar kimia⁴. Dengan demikian herbal bisa dijadikan sebagai terapi komplementer yang juga banyak digunakan oleh masyarakat dan memiliki efek samping minimal dibandingkan obat konvensional⁵. Salah satu ramuan herbal antihipertensi dekokta *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa*, dan *Imperata cylindrica* (CJI) memiliki kandungan antioksidan yang dapat mengurangi remodeling ginjal⁶.

Dekokta CJI mengandung senyawa aktif berupa flavonoid yang memiliki senyawa aktif berupa quercetin, kaempferol, dan astragalin dapat mengurangi pembentukan ROS yang dihasilkan oleh jaringan jantung⁷. Pada penelitian lain dekokta CJI berfungsi sebagai vasorelaksan melalui jalur endotel yang dapat mengurangi remodeling jaringan ginjal pada tikus hipertensi⁸.

METODE PENELITIAN

Narrative review ini menggunakan artikel atau jurnal baik itu artikel penelitian, artikel review, maupun uji klinis yang diterbitkan dalam bahasa internasional (Inggris) maupun bahasa Indonesia. Artikel ilmiah

didapatkan melalui pencarian pada *Google Scholar*, *Google Cendekia*, *PubMed NCBI*, dan *ResearchGate*. Pencarian artikel ilmiah difokuskan pada jurnal yang terbit pada tahun 2015-2022. Kata kunci yang di cari dalam artikel ilmiah adalah “*Centella asiatica*”, “*Justicia gendarussa*”, dan “*Imperata cylindrica*”, “Hipertensi”, “*Shear Stress*”, “Radikal ebas”, “Stres Oksidatif”, “Remodeling Jantung”, “Atrofi Tubulus Proksimal”, “Fibrosis Ginjal”, dengan total jumlah artikel ilmiah yang masuk sebagai kriteria *review* ini adalah 25 artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hipertensi

Hipertensi suatu kondisi peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg (Kemenkes.RI, 2021). Hipertensi berdasarkan jenisnya dibedakan menjadi dua yaitu hipertensi primer atau esensial dan hipertensi sekunder. Penyakit hipertensi primer banyak yang diderita oleh pasien (90-95%) yang disebabkan tanpa diketahui sebabnya, jika hipertensi primer tidak terkontrol maka bisa menyebabkan komplikasi ke penyakit ginjal yang nantinya menyebabkan hipertensi sekunder⁹.

Penyakit hipertensi dapat diukur dengan menggunakan standar nilai tekanan darah untuk menentukan keparahan hipertensi dengan mengklasifikasikan berdasarkan pedoman AHA tahun 2020 sebagai berikut:

Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Normal	<130	<85
Prehipertensi	130-139	85-89
Hipertensi Derajat 1	140–159	90–99
Hipertensi Derajat 2	≥ 160	≥ 100

Keterangan: Tabel 1 menjelaskan tentang klasifikasi hipertensi berdasarkan pedoman AHA yaitu normal, prehipertensi, hipertensi derajat 1, dan hipertensi derajat 2 dalam satuan mmHg.

Gejala dan Tanda Hipertensi

Penderita hipertensi sebagian mengatakan bahwa mengalami gejala seperti sakit kepala, pusing, sesak dada, jantung berdebar, dan penglihatan kabur serta gangguan suasana hati, akan tetapi sebagian besar penderita tidak menunjukkan gejala. Setelah gejala timbul maka nantinya ditandai dengan

peningkatan tekanan darah secara terus menerus jika tidak segera dilakukan pengobatan akan menimbulkan potensi bahaya. Banyak penderita hipertensi beranggapan bahwa ada potensi bahaya yang ditimbulkan hipertensi. Hal tersebut mendorong penderita hipertensi untuk melakukan pengobatan, akan tetapi banyak yang tidak berhasil pengobatannya dikarenakan kepatuhan dalam minum obat secara rutin sangat rendah¹⁰.

Tatalaksana dan Komplikasi Hipertensi

Penatalaksanaan hipertensi ada beberapa metode yaitu dengan pengobatan non-farmakologi dan farmakologi. Penatalaksanaan non-farmakologi hipertensi yang paling utama yaitu modifikasi gaya hidup sehat dengan hal tersebut dapat mengurangi resiko kardiovaskular dan meningkatkan efek pengobatan hipertensi. Sedangkan penatalaksanaan farmako dengan menggunakan pemberian obat-obatan medis salah satunya menggunakan metode etnomedisin. Pada dasarnya pengobatan hipertensi bertujuan untuk menurunkan tekanan darah sehingga dapat mencegah resiko penyakit kardiovaskular yang berbahaya¹¹.

Hipertensi yang terjadi terus-menerus akan menimbulkan disfungsi endotel yang nantinya akan terjadi secara sistemik. Hal tersebut menimbulkan komplikasi khususnya pada penderita yang mempunyai penyakit komorbid diantaranya CAD, stroke, CKD, HF, dan COPD¹².

Pada organ ginjal hipertensi dapat menyebabkan kerusakan pada tubulus ginjal. Tubulus ginjal pada kondisi hipertensi jika terjadi secara berkelanjutan akan menyebabkan pelebaran tubulus dan membran basal tubulus menjadi halus pada cedera tubulus akut, sedangkan jika berlanjut menjadi kronis akan menyebabkan penebalan tubulus dan menjadi jaringan parut sehingga terjadi atrofi tubulus, selain pada tubulus ginjal hipertensi juga dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan interstisial ginjal¹³.

Patofisiologi Komplikasi Hipertensi Pada Organ Ginjal

Pada organ ginjal terdapat sistem endotelium berperan dalam sistem kardiovaskular yang berfungsi untuk mengatur NO dan menjaga homeostasis jaringan dan kontrol tekanan darah. Pada sistem endothelial kondisi hipertensi akan terjadi perubahan homeostasis sel endotel sehingga menurunkan kemampuan vasodilatasi yang nantinya akan

menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel dapat meningkatkan resistensi arteri melalui aktivasi RAAS yang menyebabkan vasokonstriksi, remodeling vaskuler, dan meningkatkan tekanan darah perifer. laminar shears stress berperan untuk meningkatkan NO. Peningkatan laminar shears stress akan menyebabkan peningkatan aktivasi NOS dan NO. sedangkan *oscillatory flow* dapat menyebabkan vasokonstriksi sehingga terjadi peningkatan tekanan darah. Hal ini juga dapat meningkatkan ROS dan NF-kB, Kemudian *oscillatory flow* akan mengaktivasi NADPH dan ROS yang menyebabkan remodelling jaringan ginjal¹⁴.

Atrofi Jaringan Tubuli Ginjal Akibat Hipertensi

Struktur sel tubulus ginjal dapat mengalami perubahan struktur pada kondisi kronis seperti hipertensi. Jika terjadi secara terus-menerus pada pembuluh darah nantinya akan mengalami turbulensi sehingga mengakibatkan *oscillatory shears stress*. Pada saat terjadi *oscillatory shears stress* secara terus-menerus pada sel endotel sehingga akan menyebabkan disfungsi endotel. Ketika sintesis NO berkurang sehingga akan terjadi peningkatan stres oksidatif. Kemudian ketika terjadi peningkatan ROS menyebabkan produksi NO oleh iNOS mengalami penurunan dan terjadi stres oksidatif. Hal ini memicu sintesis NOX-5 pada tubulus proksimal ginjal dan menyebabkan pengikatan Ca^{2+} intraseluler pada tubulus proksimal ginjal serta nantinya akan terjadi ketidakseimbangan ion Ca^{2+} sehingga menyebabkan atrofi tubulus proksimal pada ginjal¹⁵. Hal tersebut menimbulkan pergantian sel epitel tubulus menjadi miofibroblas yang nantinya akan terjadi akumulasi miofibroblas dan deposisi protein yang ada di jaringan interstisial yang mengelilinginya sehingga akan menyebabkan atrofi tubulus. Pada atrofi tubulus terjadi penebalan membran basal dan pengurangan diameter tubulus 50% atau berkerut, sedangkan pada tubulus normal tidak terjadi. Atrofi tubulus ditandai dengan penyusutan sel epitel kuboid dengan lumen yang menyempit terlihat rata dan terjadi penebalan pada membran basal tubulus. Ketika terjadi atrofi tubulus dipisahkan oleh fibrosis jaringan interstisial¹⁶.

Fibrosis Jaringan Interstitial Pars Medularis Ginjal Akibat Hipertensi

Hipertensi menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan kondisi inflamasi pada

jaringan interstitial tubuli ginjal yang nantinya memicu fibrosis interstitial¹⁷. Hipertensi menyebabkan peningkatan stres oksidatif yang memicu aktivasi NOX sehingga nantinya aktivitas iNOS dan produksi NO menurun. Hal tersebut menyebabkan stimulasi NF- κ B (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) untuk mengeluarkan sitokin-sitokin pro-inflamasi IL-6 (Interleukin-6) dan TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) sehingga aktivasi dari TGF- β (Transforming growth factor beta) meningkat yang nantinya menimbulkan perubahan fibroblas menjadi miofibroblas pada jaringan interstitial yang memicu terjadinya fibrosis *interstitial pars medularis* ginjal¹⁸.

Dekokta CJI (*Centella asiatica*, *Justicia gendarussa*, dan *Imperata cylindrica*)

CJID merupakan salah satu ramuan etnomedisin untuk hipertensi. Pada CJID mengandung konstituen aktif yaitu flavonoid, triterpenoid, saponin, dan lignin. Senyawa flavanoid berperan sebagai antioksidan yang dapat melindungi jaringan dari radikal bebas. Manfaat yang lain CJID dapat menghambat terjadinya stres oksidatif dengan menekan ekspresi NOX sehingga menurunkan produksi yang kemudian meningkatkan NO yang nantinya dapat mencegah terjadinya remodeling jaringan ginjal. CJI memiliki kandungan quercetin, kaempferol, astragalin yang memiliki efek farmakologi. Pada kandungan kaempferol berperan meningkatkan aktivasi dari sistem RAAS, fungsi endotel melalui penurunan kontraksi, dan peningkatan relaksasi pada ET-1, serta dapat meningkatkan NO dalam plasma. Pada quercetin juga dapat meningkatkan NO melalui peningkatan NOS sehingga menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah yang dapat menurunkan stres oksidatif. Keduanya juga dapat menurunkan IL-6, TNF- α , TGF- β sehingga nantinya akan mengurangi atau mencegah terjadinya atrofi tubulus proksimal dan mencegah terjadinya fibrosis interstitial pada kondisi hipertensi¹⁹. Selain itu Pada penelitian Uddin *et al* (2021) kandungan senyawa aktif kuersetin mempunyai efek untuk menurunkan ROS dan menghambat terjadinya stres oksidatif yang dapat mencegah terjadinya deposisi matriks ekstraseluler²⁰.

PEMBAHASAN

Pada kondisi hipertensi akan terjadi resistensi peredaran darah yang nantinya menyebabkan peningkatan tekanan darah yang dapat memicu kegagalan autoregulasi yang nantinya akan mengaktifkan angiotensin II dan

mengaktifkan AT1 reseptor sebagai vasokonstriktor sehingga akan menimbulkan turbulensi pada aliran darah sehingga menyebabkan *oscillatory shear stress* yang nantinya menyebabkan disfungsi sel endotel pembuluh darah. Disfungsi sel endotel akan menyebabkan peningkatan stres oksidatif²¹. Hal tersebut dapat memicu terjadinya atrofi tubulus proksimal dan fibrosis ginjal pada kondisi hipertensi²². Dekokta CJI memiliki kandungan quercetin, kaempferol, dan astragalin yang berperan berperan menurunkan produksi NO melalui penghambatan NOX-5 pada ginjal²³. Penurunan pembentukan NOX-5 pada ginjal akan mengurangi produksi ROS sehingga akan menghambat terjadinya atrofi tubulus proksimal dan fibrosis ginjal pada kondisi hipertensi²⁴.

KESIMPULAN

Berdasarkan review di atas, dapat disimpulkan bahwa:

1. Hipertensi dapat menyebabkan atrofi tubulus proksimal dan fibrosis *interstitial pars medularis* ginjal
2. Dekokta CJI mampu menurunkan jumlah atrofi tubulus proksimal ginjal
3. Dekokta CJI mampu menurunkan luasan fibrosis *interstitial pars medularis* ginjal

SARAN

Berdasarkan review dari beberapa artikel di atas, dapat disarankan bahwa:

1. Perlu dilakukan penelitian senyawa aktif CJI dapat menurunkan tekanan darah dan memperbaiki struktur serta fungsi ginjal terhadap jalur peradangan TNF- α dan IL-6
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai uji klinik untuk mengetahui pengaruh ramuan CJI pada fungsi ginjal

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih penulis sampaikan kepada tim kelompok penelitian yang telah membantu penelitian dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah mendanai penelitian. Ucapan terimakasih juga disampaikan kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi, Kemendikbudristek (nomor kontrak 313/SP2H/LT/DRM/2021 dan nomor 009/SP2H/LT-MULTI-PDPK/LL7/2021 yang telah membantu mendanai mulai awal sampai akhir pengerjaan tugas akhir ini.

REFERENSI

1. World Health Organization. A global brief on Hypertension: silent killer,

- global public health crises (World Health Day 2021). Geneva: WHO. 2021.
2. Sata, Y., Burke, S. L., Gueguen, C., Lim, K., Watson, A. M. D., Jha, J. C., Eikelis, N., Jackson, K. L., Lambert, G. W., Denton, K. M., Schlaich, M. P., & Head, G. A. (2020). Contribution of the Renal Nerves to Hypertension in a Rabbit Model of Chronic Kidney Disease. *Hypertension*, 76(5), 1470–1479. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15769>
 3. Khan, M. A., Wang, X., Giuliani, K. T. K., Nag, P., Grivei, A., Ungerer, J., Hoy, W., Healy, H., Gobe, G., & Kassianos, A. J. (2020). Underlying histopathology determines response to oxidative stress in cultured human primary proximal tubular epithelial cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(2). <https://doi.org/10.3390/ijms21020560>
 4. Liberty, I. A., Pariyana, P., Roflin, E., & Waris, L. (2018). Determinan Kepatuhan Berobat Pasien Hipertensi Pada Fasilitas Kesehatan Tingkat I. *Jurnal Penelitian Dan Pengembangan Pelayanan Kesehatan*, 1(1), 58–65. <https://doi.org/10.22435/jpppk.v1i1.428>
 5. Laristra, T., & Farida, Y. (2019). Penggunaan Obat Herbal pada Pasien Hipertensi di Puskesmas Sibela Surakarta. *Prosiding APC (Annual Pharmacy Conference)*, March 2019, 79–91. <https://jurnal.uns.ac.id/Apc/Article/View/35613/23145>
 6. Maruzy, A. M. B. D. S. (2020). Berdasarkan Karakter Makroskopis , Mikroskopis , dan Profil Kimia Macroscopic , Microscopic , and Chemical Profiling keanekaragaman hayati yang sangat tinggi lain yang berpotensi menjadi tumbuhan. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 10(1), 19–30.
 7. Sulistyowati, E., Jan, R. L., Liou, S. F., Chen, Y. F., Wu, B. N., Hsu, J. H., & Yeh, J. L. (2020). Vasculoprotective effects of *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa* and *Imperata cylindrica* decoction via the NOXs-ROS-NF- κ B pathway in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10(4), 378–388. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.06.003>
 8. Veryanti, P. R., & Budiman, I. D. G. W. (2021). *Forte jurnal*. *Forte Journal*, 01(02), 17–24.
 9. Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cifková, R., Dominiczak, A. F., Grassi, G., Jordan, J., Poulter, N. R., Rodgers, A., & Whelton, P. K. (2018). Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*, 4. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
 10. Goodhart, A. K. (2016). Hypertension from the patient's perspective. *British Journal of General Practice*, 66(652), 570. <https://doi.org/10.3399/bjgp16X687757>
 11. Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15026>
 12. Sun, H. J., Wu, Z. Y., Nie, X. W., & Bian, J. S. (2020). Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The link between inflammation and hydrogen sulfide. *Frontiers in Pharmacology*, 10(January), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01568>
 13. Lusco, M. A., Fogo, A. B., Najafian, B., & Alpers, C. E. (2016). *AJKD Atlas of renal pathology: Tubular atrophy*. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(6), e33–e34. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.007>
 14. Gallo, G., Volpe, M., & Savoia, C. (2022). Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Medicine*, 8(January), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958>
 15. Yu, P., Han, W., Villar, V. A. M., Yang, Y., Lu, Q., Lee, H., Li, F., Quinn, M. T., Gildea, J. J., Felder, R. A., & Jose, P. A. (2014). Unique role of NADPH oxidase 5 in oxidative

- stress in human renal proximal tubule cells. *Redox Biology*, 2(1), 570–579. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.01.020>
16. Djudjaj, S., & Boor, P. (2019). Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis. *Molecular Aspects of Medicine*, 65(June), 16–36. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.06.002>
 17. Alsawaf, S., Alnuaimi, F., Afzal, S., Thomas, R. M., Chelakkot, A. L., Ramadan, W. S., Hodeify, R., Matar, R., Merheb, M., Siddiqui, S. S., & Vazhappilly, C. G. (2022). Plant Flavonoids on Oxidative Stress-Mediated Kidney Inflammation. *Biology*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/biology11121717>
 18. Panizo, S., Martínez-Arias, L., Alonso-Montes, C., Cannata, P., Martín-Carro, B., Fernández-Martín, J. L., Naves-Díaz, M., Carrillo-López, N., & Cannata-Andía, J. B. (2021). Fibrosis in chronic kidney disease: Pathogenesis and consequences. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms22010408>
 19. Jung, Y. K., & Shin, D. (2021). *Imperata cylindrica*: A review of phytochemistry, pharmacology, and industrial applications. *Molecules*, 26(5). <https://doi.org/10.3390/molecules26051454>
 20. Uddin, M. J., Kim, E. H., Hannan, M. A., & Ha, H. (2021). Pharmacotherapy against oxidative stress in chronic kidney disease: Promising small molecule natural products targeting nrf2-ho-1 signaling. *Antioxidants*, 10(2), 1–26. <https://doi.org/10.3390/antiox10020258>
 21. Incalza, M. A., D'Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., & Giorgino, F. (2018). Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular Pharmacology*, 100, 1–19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
 22. Scioli, M. G., Storti, G., D'amico, F., Guzmán, R. R., Centofanti, F., Doldo, E., Miranda, E. M. C., & Orlandi, A. (2020). Oxidative stress and new pathogenetic mechanisms in endothelial dysfunction: Potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1–39. <https://doi.org/10.3390/jcm9061995>
 23. Touyz, R. M., Anagnostopoulou, A., Rios, F., Montezano, A. C., & Camargo, L. L. (2019). NOX5: Molecular biology and pathophysiology. *Experimental Physiology*, 104(5), 605–616. <https://doi.org/10.1113/EP086204>
 24. Lv, W., Booz, G. W., Fan, F., Wang, Y., & Roman, R. J. (2018). Oxidative stress and renal fibrosis: Recent insights for the development of novel therapeutic strategies. *Frontiers in Physiology*, 9(FEB), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00105>