

Ramuan Herbal Berbasis Daun Pegagan, Daun Gandarusa, dan Akar Alang-alang untuk Menurunkan Remodeling Ginjal pada Kondisi Hipertensi

Emira Aulia Aqsha, Muhammad Zainul Fadli, Erna Sulistyowati*

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Senyawa aktif dalam ramuan herbal yakni dekokta CJI (*Centella asiatica*, *Justicia gendarussa*, dan *Imperata cylindrica*) diketahui dapat menghambat peningkatan ROS, RAAS, dan peningkatan potensial membran akibat hipertensi yang diketahui dapat meningkatkan resiko gagal ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan informasi tentang peran dekokta CJI dalam menurunkan remodeling ginjal pada kondisi hipertensi.

Metode: *Narrative review* ini menggunakan artikel atau jurnal yang diterbitkan dalam bahasa internasional (Inggris) maupun bahasa Indonesia. Artikel atau jurnal ilmiah didapatkan melalui pencarian pada *Google Scholar*, *Google Cendekia*, *PubMed NCBI*, dan *ResearchGate*. Pencarian artikel ilmiah difokuskan pada jurnal yang terbit pada tahun 2014-2023 dengan total jumlah artikel ilmiah yang masuk sebagai kriteria review adalah 30 artikel.

Hasil: Hipertensi yang berkelanjutan akan menyebabkan komplikasi pada ginjal seperti terjadinya hialinisasi glomerulus dan fibrosis interstisial. Dekokta CJI mampu berperan dalam menurunkan remodeling jaringan ginjal melalui mekanisme anti-inflamasi, menghambat RAAS, menurunkan potensial membran, dan memproduksi antioksidan.

Simpulan: Dekokta CJI berpotensi menurunkan jumlah hialinisasi glomerulus dan luas fibrosis interstisial.

Kata Kunci: *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa*, dan *Imperata cylindrica*, hipertensi, RAAS, 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

Ethnomedicine Based on Gotu Kola Leaf, Gandarusa Leaf, and Reed Root to Reduce Renal Remodeling in Hypertensive Conditions

Mohammad Ulil Albab Al-Alawil Huda, Muhammad Zainul Fadli, Erna Sulistyowati*

Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

ABSTRACT

Introduction: Active compounds in herbal ingredients, namely CJI decocta (*Centella asiatica*, *Justicia gendarussa*, and *Imperata cylindrica*) are known to inhibit the increase in ROS, RAAS, and increased membrane potential due to hypertension which is known to increase the risk of kidney failure. This study aims to provide information on the role of CJI decocta in reducing renal remodeling in hypertensive conditions.

Method: This narrative review used articles or journals, such as research articles, review articles, or clinical trials published in international languages (English) and Indonesian. Scientific articles were obtained through searches on *Google Scholar*, *Google Scholar*, *PubMed NCBI*, and *ResearchGate*. The search for scientific articles was focused on journals published during 2014-2023 with the total number of scientific articles included as our review criteria was 30 articles.

Result: Sustained hypertension will cause complications in the kidneys such as glomerular hyalinization and interstitial fibrosis. CJI decoction can play a role in reducing renal tissue remodeling through anti-inflammatory mechanisms, inhibiting RAAS, reducing membrane potential, and producing antioxidants.

Conclusion: CJI decocta has the potential to reduce the amount of glomerular hyalinization and the extent of interstitial fibrosis.

Keywords: *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa*, *Imperata cylindrica*, hypertension, RAAS, 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 atau tekanan darah yang lebih tinggi dari angka normal¹. Hipertensi dapat diderita oleh orang yang tampaknya sehat selama beberapa tahun tanpa menimbulkan dampak atau gejala ringan². Berdasarkan data Riskesdas, kasus ini di Indonesia meningkat pada tahun 2018 sebesar 34,1% dibandingkan tahun 2013 yaitu 25,8%. Sedangkan penduduk dunia jumlah penderita hipertensi berusia 30–79 tahun meningkat dua kali lipat dari tahun 1990 hingga 2019³. Meningkatnya kasus hipertensi menunjukkan bahwa hipertensi merupakan peristiwa yang perlu ditangani dengan baik.

Hipertensi dapat diregulasi oleh tubuh salah satunya oleh ginjal melalui perubahan volume cairan ekstraseluler dan RAAS (*Renin Angiotensin Aldosterone System*)⁴. Ang II yang dihasilkan oleh RAAS merupakan pro-inflamasi dan vasokonstriktor kuat sehingga menyebabkan turbulensi pada pembuluh darah (*oscillatory shear stress*)⁵. RAAS apabila terjadi secara terus menerus akan mengakibatkan inflamasi dan stres oksidatif pada endotel sehingga terjadi disfungsi endotel⁴. Hipertensi pada glomerulus dapat memberikan dampak pada struktur glomerulus untuk melakukan kompensasi yaitu kontraksi, aktivitas transkripsi, proliferasi, remodeling dan fibrosis. Selain itu RAAS juga meningkatkan terjadinya stres oksidatif sehingga menurunnya efisiensi transport natrium dan kerusakan DNA, lipid & protein, akhirnya akan menyebabkan tubulointerstitial fibrosis yang memperparah terjadinya kerusakan ginjal⁶.

Tatalaksana hipertensi dilakukan secara holistik, integratif, dan berkesinambungan untuk mengontrol tekanan darah sehingga tidak menyebabkan gangguan fungsi organ-organ vital salah satunya ginjal⁷. Penggunaan herbal umumnya juga memiliki efek samping yang minimal⁸. Pemberian herbal seperti ramuan etnomedisin diketahui dapat menurunkan hipertensi sekaligus menurunkan stres oksidatif seperti dekokta CJI (*Centella asiatica*, *Justicia gendarussa* dan *Imperata cylindrica*). Dekokta CJI dapat mengurangi pembentukan ROS (*Reactive Oxygen Species*) berbasis NOX (*NADPH oxidase*) dan ekspresi NOX1, NOX2, dan NOX4 serta peningkatan antioksidan⁹. Selain itu, pemberian dekokta CJI juga berperan sebagai vasodilator, anti-inflamasi dan menghambat sistem RAAS^{10–12}.

METODE PENELITIAN

Studi ini merupakan *Narrative review* yang menggunakan artikel atau jurnal yang diterbitkan dalam bahasa Indonesia maupun bahasa internasional (Inggris). Artikel ilmiah didapatkan melalui *PubMed*, *NCBI*, *Google Scholar*, *Google Cendekia*, dan *ResearchGate*. Pencarian artikel ilmiah difokuskan pada jurnal yang terbit pada tahun 2014–2023. Kata kunci yang di cari dalam artikel ilmiah adalah “*Centella asiatica*, *Justicia gendarussa*, dan *Imperata cylindrica*”,

“Hipertensi”, “RAAS”, “Remodeling Ginjal”, “Hialinasi Glomerulus”, dan “Fibrosis Interstisial” dengan total jumlah artikel ilmiah yang masuk sebagai kriteria *review* ini adalah 30 artikel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan yang dapat dicegah sekaligus faktor risiko utama pada penyakit kardiovaskuler, salah satunya penyakit ginjal¹³. Hipertensi ditandai dengan tekanan darah melebihi normal yang terus-menerus terjadi di arteri sistemik¹⁴. Tekanan darah normal adalah tekanan darah sistolik kurang dari 120 mmHg dan tekanan darah diastolik kurang dari 80 mmHg. Menurut JNC VIII, hipertensi dikelompokkan sebagaimana Tabel 2.1 berikut¹.

Tabel 1. Stadium Hipertensi

Tekanan Darah	Tekanan Darah Sistolik	Tekanan darah Diastolik
Normal	<120 mmHg	<80 mmHg
Prehipertensi	120–139 mmHg	80–89 mmHg
Hipertensi Derajat 1	140–159 mmHg	90–99 mmHg
Hipertensi Derajat 2	≥160 mmHg	≥100 mmHg

Komplikasi Hipertensi

Faktor resiko utama dari penyakit mata, ginjal, jantung dan otak dapat disebabkan oleh hipertensi. Komplikasi hipertensi yang terjadi pada mata dapat menyebabkan perdarahan retina, gangguan penglihatan sampai dengan kebutaan. Kelainan yang sering ditemukan pada hipertensi berat yaitu gagal jantung, selain kelainan koroner dan miokard. Pada otak sering terjadi stroke dimana terjadi perdarahan yang disebabkan oleh pecahnya mikroaneurisma yang dapat menyebabkan kematian. Gagal ginjal sering dijumpai sebagai komplikasi hipertensi yang lama dan pada proses akut seperti pada hipertensi maligna^{15,16}. Komplikasi lain dari hipertensi dapat dijelaskan pada **Tabel 2** berikut^{17–19}.

Tabel 2 Komplikasi Hipertensi

Organ Target	Komplikasi
Sistem kardiovaskular	Hipertrofi jantung, gagal jantung, angina pectoris, penyakit jantung koroner, infark miokard.
Arteri	Aterosklerosis, aneurisma.
Otak	Stroke (iskemik atau hemoragik), ensefalopati hipertensi, penurunan kognitif, demensia.
Mata	Retinopati
Ginjal	Nefropati hipertensi, penyakit ginjal kronis.

Komplikasi Hipertensi

Hipertensi dapat diklasifikasikan berdasarkan penyebabnya, yaitu:

1. Hipertensi Primer/Hipertensi Esensial
Kondisi hipertensi sebagian besar merupakan idiopatik atau disebut sebagai hipertensi esensial yang sering berhubungan dengan kelainan genetik (lebih sensitif terhadap garam)²⁰.
2. Hipertensi Sekunder
Kondisi hipertensi karena penyebab yang diketahui seperti penyakit parenkim ginjal, gangguan endokrin, gangguan renovaskular, gangguan vaskular, dan gangguan lainnya²¹.

Pengaruh Hipertensi Pada Jaringan Ginjal

Ginjal dianggap masih terlindungi ketika terjadi peningkatan tekanan darah sistemik akut melalui mekanisme autoregulasi, yaitu kontraksi arteriol aferen glomerulus akibat respon miogenik dan umpan balik tubuloglomerular. Selama struktur arteriol aferen tetap utuh peningkatan tekanan arteri berkelanjutan ke mikrovaskular ginjal dapat dicegah. Namun, jika peningkatan tekanan sistemik melampaui perlindungan autoregulasi, hal ini mengakibatkan peningkatan tekanan arteri yang kecil dan sementara ke kapiler glomerulus, yang dapat menyebabkan kerusakan vaskuler dan glomerulus akut²².

Hipertensi menyebabkan aliran turbulensi dan meningkatkan tekanan pada kapiler glomerulus, jika berlanjut akan menyebabkan glomerulosclerosis. Hal ini, merangsang hipoksia pada ginjal yang dapat memicu substansi vasoaktif (endotelin, angiotensin dan norepinephrine) pada sel endotelial vaskular sehingga vasokonstriksi meningkat. Aktivasi RAAS disamping menyebabkan vasokonstriksi, juga menyebabkan terjadinya stres oksidatif dan memperberat terjadinya hipoksia. Stres oksidatif juga menyebabkan penurunan efisiensi transport natrium dan kerusakan pada DNA (*Deoxyribonucleic Acid*), lipid & protein, sehingga pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya tubulointerstitial fibrosis yang memperparah terjadinya kerusakan ginjal^{3,23,24}.

Hipertensi merupakan salah satu penyebab *ischemia* pada pembuluh darah ginjal yang dapat menyebabkan RAAS teraktivasi sehingga meningkatkan terjadinya fibrosis²⁵. Aktivasi dari RAAS menyebabkan terbentuknya Ang II (Angiotensin II), yang merupakan pro-inflamasi dan vasokonstriktor kuat sehingga aliran darah menjadi turbulensi (*oscillatory shear stress*)⁵. Aliran yang turbulen secara terus menerus mengakibatkan inflamasi dan stres oksidatif pada endotel sehingga terjadi disfungsi endotel⁴.

Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis dapat dimediasi oleh adanya Ang II sehingga kadar aldosteron tampak lebih tinggi pada pasien dengan hipertensi renovaskular jangka panjang. Aldosteron diketahui berperan dalam regulasi fibrosis jaringan^{22,26}.

Hipertensi pada ginjal menyebabkan penipisan media pada tempat dimana sel otot polos mengalami atrofi sehingga terjadi hialinisasi²⁶. Hialinisasi adalah proses konversi jaringan ikat stroma menjadi bahan transparan aseluler yang homogen²⁷. Barotrauma yang terjadi karena hipertensi akan meningkatkan tekanan pada kapiler glomerulus sehingga memicu glomerulosclerosis. Glomerulosclerosis dapat merangsang terjadinya hipoksia sehingga terjadi vasokonstriksi²².

Perubahan struktural adaptif (peningkatan ketebalan dinding medial, serta penyempitan diameter lumen), membuktikan bahwa pembuluh darah menahan peningkatan tekanan dinding. Kemudian, perubahan kecil pada diameter lumen akan menyebabkan perubahan yang lebih besar pada tekanan arteri, yang selanjutnya memperkuat nilai tekanan darah yang sudah meningkat. Hipertrofi pembuluh darah aferen mewakili adaptasi fisiologis dinding pembuluh darah yang bertujuan untuk mengurangi derajat tekanan dinding pembuluh darah sebagai respons terhadap peningkatan kronis tekanan perfusi ginjal. Namun, ketika jarak difusi oksigen melintasi dinding otot polos meningkat, menyebabkan cedera iskemik pada struktur glomeruli dan tubulo-interstitial²².

Hipertensi glomerulus menyebabkan peregangan kapiler glomerulus, kerusakan endotel, dan peningkatan filtrasi protein glomerulus yang menyebabkan kolaps glomerulus, nekrosis segmental, dan glomerulosclerosis. Penurunan perfusi menyebabkan kolapsnya glomerulus, sedangkan peningkatan tekanan menyebabkan sklerosis glomerulus atau nekrosis. Sklerosis pembuluh darah preglomerulus menyebabkan penurunan lebih lanjut aliran darah ginjal (*RBF/Renal Blood Flow*). Ketika RBF berkurang permeabilitas glomerulus terhadap makromolekul akan meningkat sehingga terjadi hiperfiltrasi. Hiperfiltrasi protein plasma menyebabkan reabsorpsi protein di tubulus dan proliferasi mesangial yang menyebabkan peradangan tubulo-interstitial dan glomerulosclerosis. Hipertensi pada glomerulus dapat memberikan dampak pada struktur glomerulus untuk melakukan kompensasi yaitu kontraksi, aktivitas transkripsi, proliferasi, remodeling dan fibrosis. Mekanisme kompensasi ini melibatkan glomerulus, sel endotel, sel mesangial, podosit, membran basal dan matriks ekstraseluler²².

Dekokta *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa* dan *Imperata cylindrica* Berpotensi Menurunkan Jumlah Hialinisasi Glomerulus pada Hipertensi

Dekokta CJI memiliki senyawa aktif yaitu triterpenoid, flavonoid, lignan, dan asam askorbat yang mampu berperan sebagai antioksidan dengan menghambat NOX (*NADPH oxidase*) sehingga stres oksidatif dapat dicegah^{5,9}. Penelitian lain, melaporkan bahwa dekokta CJI juga dapat berperan sebagai vasodilator seperti asam *asiatica* mampu meningkatkan ekspresi eNOS (*Nitric Oxide Synthase*) sehingga dapat mencegah terjadinya vasokonstriksi¹². Selain itu, kandungan kalium yang

terdapat dalam *Imperata cylindrica*, berfungsi sebagai anti renin untuk menghambat aldosteron, dan menyebabkan relaksasi pada otot polos dengan menurunkan potensial membran. Hipertensi pada glomerulus dapat memberikan dampak pada struktur glomerulus untuk melakukan kompensasi yaitu kontraksi, aktivitas transkripsi, proliferasi, remodeling dan fibrosis²².

Dekokta CJI juga mengandung senyawa aktif sebagai anti-inflamasi seperti etil asetat untuk menurunkan ekspresi NF- κ B p65, TGF- β 1 dan TNF- α sehingga terjadinya hialinisasi pada glomerulus dapat menurun. Selain itu, kandungan dari dekokta CJI mampu meningkatkan jumlah antioksidan endogen seperti *superoksida dismutase* (SOD) dan memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi (triterpenoid, flavonoid, lignan, dan asam askorbat)^{28,29}.

Dekokta *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa* dan *Imperata cylindrica* Berpotensi Menurunkan Jumlah Fibrosis Interstitial pada Hipertensi

Dekokta CJI berpotensi mampu menurunkan luasan fibrosis interstitial. Selain berperan menghambat NOX, vasodilator, anti-inflamasi dan meningkatkan antioksidan, dekokta CJI diketahui juga dapat menghambat terjadinya RAAS. Hipertensi dalam jangka panjang dapat menjadi penyebab dari fibrosis interstitial ginjal. Berawal ketika RBF (*Renal Blood Flow*) berkurang permeabilitas glomerulus terhadap makromolekul akan meningkat sehingga terjadi hiperfiltrasi. Hiperfiltrasi protein plasma menyebabkan reabsorpsi protein di tubulus dan proliferasi mesangial yang menyebabkan peradangan tubulointerstitial dan glomerulosklerosis²². Senyawa aktif yang terkandung dalam dekokta CJI seperti asam asiatica mampu menghambat ACE dan Kalium sebagai renin sehingga RAAS dapat dihambat^{12,30}.

PEMBAHASAN

Hipertensi menyebabkan aliran turbulensi pada kapiler glomerulus dan meningkatkan tekanan kapiler glomerulus, hal ini jika berlanjut akan menyebabkan glomerulosclerosis²². Glomerulosclerosis menyebabkan *ischemia* pada pembuluh darah ginjal yang dapat menyebabkan RAAS teraktivasi sehingga meningkatkan terjadinya fibrosis²⁵. Selain itu, penurunan RBF pada hipertensi menyebabkan hiperfiltrasi protein plasma sehingga reabsorpsi protein di tubulus dan proliferasi mesangial yang menyebabkan peradangan tubulointerstitial dan glomerulosklerosis. Dekokta CJI memiliki senyawa aktif seperti triterpenoid, flavonoid, lignan, asam askorbat, asam asiatica, kalium, etil asetat yang mampu menurunkan remodeling ginjal pada kondisi hipertensi.

KESIMPULAN

Berdasarkan *review* di atas, dapat disimpulkan bahwa:

1. Hipertensi dapat menyebabkan hialinisasi pada glomerulus dan fibrosis interstitial.
2. Dekokta CJI berpotensi menghambat terjadinya hialinisasi pada glomerulus.
3. Dekokta CJI berpotensi menghambat terjadinya dan fibrosis interstitial ginjal.

SARAN

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

1. Dapat dilakukan penelitian tentang efek dekokta CJI pada kadar Angiotensin II dan mediator pro-inflamasi sebagai tanda peningkatan aktivitas RAAS dan inflamasi pada kondisi hipertensi.
2. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan untuk mengetahui senyawa aktif yang lebih spesifik dalam dekokta CJI yang berpotensi dalam menurunkan remodeling pada ginjal.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih penulis sampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dan Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM) yang telah mendanai penelitian. Terima kasih 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 mendanai penelitian sebelumnya yang menghasilkan sampel pada penelitian ini.

REFERENSI

1. Ntentie, F. R. *et al.* A silent killer in the Far North Region of Cameroon: Increasing prevalence of hypertension among population living in Kaele. *bioRxiv* (2018) doi:10.1101/472357.
2. Mensah, G. A. Commentary: Hypertension Phenotypes: The Many Faces of a Silent Killer. *Ethn Dis* **29**, 545 (2019).
3. Zhou, B. *et al.* Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet* **398**, 957–980 (2021).
4. Medina-leyte, D. J., Zepeda-garc, O. & Dom, M. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches and new pharmacological and non-pharmacological promising th The endothelium is formed by a single layer of EC located about 1. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 1–28 (2021).
5. Kumar, N., Pai, R., Abdul Khader, S.

- M., Khan, S. H. & Kyriacou, P. A. Influence of blood pressure and rheology on oscillatory shear index and wall shear stress in the carotid artery. *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering* **44**, 1–16 (2022).
6. Mennuni, S. *et al.* Hypertension and kidneys: Unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens* **28**, 74–79 (2014).
7. Fryar, C. D., Ostchega, Y., Hales, C. M., Zhang, G. & Kruszon-Moran, D. Key findings Data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States 2015–2016* (2015).
8. Karimi, A., Majlesi, M. & Rafieian-Kopaei, M. *Herbal versus Synthetic Drugs; Beliefs and Facts. Journal of Nephropharmacology J Nephropharmacol* vol. 4 <http://www.jnephropharmacology.com> (2015).
9. Sulistyowati, E. *et al.* Indonesian herbal medicine prevents hypertension-induced left ventricular hypertrophy by diminishing NADPH oxidasedependent oxidative stress. *Oncotarget* **8**, 86784–86798 (2017).
10. K. Kavitha*, K.S. Sridevi sangeetha, K. Sujatha & S. Umamaheswari. Phytochemical and Pharmacological Profile of *Justicia gendarussa* Burm f. / *Journal of Pharmacy Research* **8**, 990–997 (2014).
11. Prisdiany, Y., Levita, J. & Padjadjaran Jl Raya Bandung-Sumedang km, U. AKTIVITAS ANTIHIPERTENSI TANAMAN GENUS IMPERATA. *Farmaka* **17**, 306–314 (2019).
12. Bunaim, M. K. *et al.* Centella asiatica (L.) Urb. Prevents Hypertension and Protects the Heart in Chronic Nitric Oxide Deficiency Rat Model. *Front Pharmacol* **12**, 742562 (2021).
13. WHO. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000- 2016. Geneva: *World Health Organization* <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> (2018).
14. Oparil, S. *et al.* HHS Public Access. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* **22**, 1–48 (2019).
15. Nuraini, B. *RISK FACTORS OF HYPERTENSION. J MAJORITY* | vol. 4 (2015).
16. Whelton, P. K. *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical practice guidelines. *Hypertension* **71**, E13–E115 (2018).
17. Goto, N., Kita, M., Irie, J. & Itoh, H. PS-C29-4: EVALUATION OF HYPERTENSION COMPLICATIONS AFTER THE START OF WEIGHT MANAGEMENT THERAPY IN OBESITY. *J Hypertens* **41**, e461 (2023).
18. Lin, S. R., Lin, S. Y., Chen, C. C., Fu, Y. S. & Weng, C. F. Exploring a new natural treating agent for primary hypertension: Recent findings and forthcoming perspectives. *Journal of Clinical Medicine* vol. 8 Preprint at <https://doi.org/10.3390/jcm8112003> (2019).
19. Demelash Kifle, Z., Adugna, M., Chanie, G. S. & Mohammed, A. Prevalence and associated factors of hypertension complications among hypertensive patients at University of Gondar Comprehensive Specialized Referral Hospital. (2022) doi:10.1016/j.cegh.2021.100951.
20. Iqbal, A. Essential Hypertension. *Treasure Island (FL): Penerbitan StatPearls* (2022).
21. Hegde, S. Secondary Hypertension. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* (2023).
22. Mennuni, S. *et al.* Hypertension and kidneys: Unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *Journal of Human Hypertension* vol. 28 74–79 Preprint at <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.55> (2014).
23. Ku, E., Lee, B. J., Wei, J. & Weir, M. R. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases* vol. 74 120–131 Preprint at

- <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.044> (2019).
24. Townsend, R. R. Pathophysiology of Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Chronic Renal Disease* 313–322 (2020) doi:10.1016/B978-0-12-815876-0.00021-8.
 25. Kadir, A., Faal, I., Kedokteran, F., Wijaya, U. & Surabaya, K. *HUBUNGAN PATOFISIOLOGI HIPERTENSI DAN HIPERTENSI RENAL. Ilmiah Kedokteran* vol. 5 (2016).
 26. Costantino, V. V., Gil Lorenzo, A. F., Bocanegra, V. & Vallés, P. G. Molecular mechanisms of hypertensive nephropathy: Renoprotective effect of losartan through hsp70. *Cells* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3390/cells10113146> (2021).
 27. Augustine, D., Rao, R. S. & Patil, S. Hyalinization as a histomorphological risk predictor in oral pathological lesions. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* vol. 11 415–422 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2021.05.002> (2021).
 28. Bharadvaja, N. Centella Asiatica: A Pharmaceutically Important Medicinal Plant. *Curr Trends Biomed Eng Biosci* 5, 1–6 (2017).
 29. Jung, Y. K. & Shin, D. Imperata cylindrica: A review of phytochemistry, pharmacology, and industrial applications. *Molecules* **26**, (2021).
 30. Delima, E. & Sari, Y. THE EFFECT OF COGONGRASS (Imperata cylindrica (L.) P. Beauv) IN LOWERING BLOOD PRESSURE. *Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranath* (2014).