

NARRATIVE REVIEW PENGARUH EKSTRAK DAUN *Centella asiatica* TERHADAP VIABILITAS SEL ENDOTEL PADA HIPERTENSI

Arbikal Rayhan Prasanna Irgi Putra, Dicky Kurniawan Tontowiputro, Erna Sulistyowati*
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang (UNISMA)

ABSTRAK

Pendahuluan: Perkembangan hipertensi dapat diakibatkan oleh stres oksidatif yang disebabkan oleh peningkatan *Angiotensin II* yang berlebih dapat menginduksi pembentukan ROS pada sel endotel. Jumlah ROS yang berlebihan menyebabkan keadaan stres oksidatif yang mengakibatkan terjadinya kerusakan dan disfungsi sel endotel. Daun *Centella asiatica* memiliki senyawa aktif yang mempunyai efek sebagai antioksidan yang tinggi yang dapat mencegah stress oksidatif. Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan ekstrak daun *C. asiatica* dapat meningkatkan viabilitas sel endotel yang diberi *Angiotensin II*.

Metode: *Narrative Review* ini menggunakan artikel atau jurnal, seperti artikel penelitian, artikel review, dan uji klinis dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Dalam mendapatkan sumber artikel ilmiah dan jurnal, dilakukan pencarian pada *Google scholar*, *NCBI*, *Pubmed*, *ResearchGate*, dan pencarian manual menggunakan bahasa Inggris. Pada pencarian jurnal dan artikel ini difokuskan pada tahun terbit yang berkisar 2015-2024.

Hasil: Pada kondisi Hipertensi terjadi peningkatan *Reactive oxygen species* yang terdiri dari *superoxide* (O_2^-), *hydrogen peroxide* (H_2O_2), *peroxynitrite* ($ONOO^-$), dan *hydroxyl radical* ($OH^\cdot$) dapat menyebabkan stres oksidatif yang mengakibatkan kerusakan dan disfungsi sel endotel. Ekstrak daun *Centella asiatica* berpotensi menghambat terjadinya kerusakan sel dan dapat memperbaiki sel endotel.

Kesimpulan: Ekstrak daun *Centella asiatica* dapat meningkatkan viabilitas sel endotel pada hipertensi

Kata Kunci: *Centella asiatica*, *Angiotensin II*, Viabilitas sel, Hipertensi, Stres oksidatif

*Koresponden: dr. Erna Sulistyowati, M.Kes., Ph.D

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

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

e-mail: dr_erna@unisma.ac.id

NARRATIVE REVIEW OF THE EFFECT OF *Centella asiatica* LEAF EXTRACT ON ENDOTHEL CELL VIABILITY IN HYPERTENSION

Arbikal Rayhan Prasanna Irgi Putra, Dicky Kurniawan Tontowiputro, Erna Sulistyowati*
Faculty of Medicine, Islamic University of Malang (UNISMA)

ABSTRACT

Introduction: The development of hypertension can result from oxidative stress, which is caused by an excessive increase in Angiotensin II, which can induce the formation of ROS in endothelial cells. Excessive amounts of ROS cause a state of oxidative stress that results in endothelial cell damage and dysfunction. *Centella asiatica* leaves have active compounds that have effects such as high antioxidants that can prevent oxidative stress. This study was conducted to prove that *Centella asiatica* leaf extract can increase the viability of endothelial cells treated with Angiotensin II.

Method: This Narrative Review uses articles or journals, such as research articles, review articles, and clinical trials in English and Indonesian. In obtaining sources of scientific articles and journals, searches were conducted on Google scholar, NCBI, Pubmed, ResearchGate, and manual searches using English. The search for journals and articles focused on the year of publication ranging from 2015-2024.

Results and Discussion: In hypertensive conditions there is an increase in reactive oxygen species consisting of *superoxide* (O_2^-), *hydrogen peroxide* (H_2O_2), *peroxynitrite* ($ONOO^-$), and *hydroxyl radical* ($OH^\cdot$) which can cause oxidative stress resulting in damage and dysfunction of endothelial cells. *Centella asiatica* leaf extract has the potential to inhibit cell damage and can repair endothelial cells.

Conclusion: *Centella asiatica* leaf extract can improve endothelial cell viability in hypertension

Keyword: *Centella asiatica*, Angiotensin II, Cell viability, Hypertension, Oxidative stress

*Correspondence: dr. Erna Sulistyowati, M.Kes., Ph.D

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

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

e-mail: dr_erna@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyebab utama penyakit pada sistem kardiovaskular dan salah satu penyebab kematian terbesar di dunia (1). Hipertensi adalah kondisi peningkatan tekanan sistolik dan diastolik jantung yang melewati batas normal secara persisten (2). Terdapat faktor resiko yang bisa menyebabkan hipertensi seperti asupan natrium yang tinggi, asupan kalium yang rendah, obesitas, mengkonsumsi alkohol, dan pola hidup yang tidak sehat (1). Pada pembuluh darah terdapat sel endotel di lapisan tunika intima yang berperan dalam menjaga hemostasis, dengan mensekresi zat vasoaktif seperti *nitric oxide (NO)* yang dapat mencegah hipertensi. *NO* diproduksi oleh *endothelial enzyme nitric oxide synthase (eNOS)* dengan bahan *L-arginin* dan oksigen (3).

Perkembangan Hipertensi dapat disebabkan oleh beberapa faktor, salah satu faktornya adalah diakibatkan oleh stres oksidatif. Stres oksidatif terjadi jika tidak adanya keseimbangan produksi *reactive oxygen species (ROS)* dan antioksidan (4). Stres oksidatif dengan *ROS* yang tinggi dapat menginduksi inflamasi, disfungsi mitokondria, *eNOS uncoupling* dan menurunkan kadar *NO* (3). *ROS* diproduksi oleh *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH oxidases (NOX))* dengan mengangkut electron di transmembran yang dibawa oleh *NADPH* dan mereduksi oksigen menjadi *superoxide (O_2^-)* dan hidrogen peroksida (H_2O_2) (5). Stres oksidatif juga dapat dipengaruhi oleh *Angiotensin II* yang berlebihan dengan mengaktivasi reseptor *AT₁R* yang menstimulasi *NOX* untuk memproduksi *ROS* yang berlebihan (6). Produksi *ROS* yang berlebihan dapat menginaktivasi *NO* dengan melalui reaksi antara O_2^- dan *NO* yang menghasilkan *ONOO⁻ (peroxynitrite)*, yang dapat mengarah ke *eNOS uncoupling* dan menyebabkan disfungsi endotel (7). *Oscillatory shear stress* juga dapat menstimulasi produksi O_2^- oleh *NOX* (8). Disfungsi endotel juga dapat secara langsung disebabkan oleh *Oscillatory shear stress* dengan terjadinya inflamasi melalui molekul adhesi leukosit pada permukaan sel endotel (9). Pada *fenton reaction* H_2O_2 dikonversi menjadi *hydroxyl radical (OH[•])* yang dapat menyebabkan *lipid peroxidation* dan kerusakan *deoxyribonucleic acid (DNA)* (4).

Antioksidan berperan penting dalam tubuh untuk mencegah terjadinya stres oksidatif (10). Antioksidan mencegah stres oksidatif dengan menghambat produksi *ROS* pada *NOX* (11). Pada penelitian sebelumnya, herbal memiliki efek antioksidan yang memiliki efek samping yang rendah (10). Penelitian sebelumnya menggunakan kombinasi pegagan (*Centella asiatica*), *justicia gendarussa*, dan *imperata cylindrica* sebagai anti-hipertensi (12). Terdapat senyawa aktif pada daun *Centella asiatica* yang bersifat antioksidan seperti *asiatic acid*, *triterpenoids*, *madecassoside*, dan *asiaticoside* yang memiliki efek antioksidan (13). Pada penelitian sebelumnya dengan menggunakan

tikus sebagai model hipertensi, membuktikan bahwa *Centella asiatica* dapat menurunkan tekanan darah pada tikus hipertensi (11).

Berdasarkan penjelasan tersebut, daun *Centella asiatica* mengandung senyawa antioksidan yang diyakini bisa mencegah kerusakan pada pembuluh darah akibat hipertensi. Masih belum ada data lanjut mengenai bagaimana *Centella asiatica* bisa mencegah kerusakan pada pembuluh darah yang disebabkan oleh hipertensi. Oleh karena itu, penelitian *in vitro* dilakukan untuk meneliti mekanisme penghambatan stres oksidatif oleh ekstrak *Centella asiatica* pada *Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECs)* yang diinduksi dengan *angiotensin II* sebagai model hipertensi, melalui pengamatan terhadap viabilitas sel untuk melihat pengaruh antioksidan daun *Centella asiatica* pada hipertensi.

METODE PENELITIAN

Desain, Tempat, dan Waktu Penelitian

Narrative review ini menggunakan artikel atau jurnal, seperti artikel penelitian, artikel review, dan uji klinis dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia. Dalam mendapatkan sumber artikel ilmiah dan jurnal, dilakukan pencarian pada *Google scholar*, *NCBI*, *Pubmed*, *ResearchGate*, dan pencarian manual menggunakan bahasa Inggris. Pada pencarian jurnal dan artikel ini difokuskan pada tahun terbit yang berkisar 2015-2024.

Pencarian ini menggunakan kata kunci seperti “Hipertensi”, “Stres oksidatif”, “*Angiotensin II*”, “*Centella asiatica*”, “Viabilitas sel” yang didapatkan jumlah 23 artikel atau jurnal yang memenuhi kriteria untuk di-review.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia dan faktor resiko penyebab penyakit kardiovaskular yang bisa dicegah. Pada tahun 2010, sebanyak 1,38 miliar orang (31,1% dari populasi orang dewasa global) memiliki hipertensi, yang didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik (TD) ≥ 140 mmHg dan/atau TD diastolik ≥ 90 mmHg (1). Klasifikasi hipertensi menurut ESC/ESH (*European Society of Cardiology and European Society of Hypertension*) ditunjukkan pada **Tabel 1**.

Hipertensi dibagi menjadi dua berdasarkan penyebabnya, yaitu hipertensi esensial atau primer dan hipertensi sekunder. Pada Hipertensi primer sekitar 90% penyebabnya tidak diketahui atau bisa disebabkan oleh pola hidup. Hipertensi sekunder disebabkan oleh penyakit lain, seperti penyakit ginjal, gangguan kelenjar tiroid (hipertiroid), penyakit kelenjar adrenal, dan lainnya (14).

Tabel 1. Klasifikasi Hipertensi

Klasifikasi	Tekanan Darah Sistolik	Tekanan Darah Diastolik
Optimal	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Prehipertensi	130-139	85-89
Hipertensi Derajat 1	140-159	90-99
Hipertensi Derajat 2	160-179	100-109
Hipertensi Derajat 3	≥180	≥110
Hipertensi Sistolik Terisolasi	≥140	<90

Keterangan : Tabel 1 Menjelaskan tentang klasifikasi hipertensi menurut ESC/ESH (15).

Angiotensin II

Angiotensin merupakan hormon endokrin yang berperan penting pada sistem renin-angiotensin-aldosteron, dalam mengatur volume dan tekanan darah. Pada saat tekanan darah menurun, renin akan dilepaskan secara enzimatis memecah dua asam amino yang membentuk *angiotensin I*. Pada endotel paru *angiotensin I* diubah menjadi *angiotensin II* oleh *angiotensin-converting enzyme (ACE)*. *angiotensin II* dapat meningkatkan volume dan tekanan darah dengan merangsang rasa haus (meningkatkan asupan cairan) dan meningkatkan reabsorpsi natrium dan H_2O di tubulus ginjal (2,16).

Angiotensin II menstimulasi NOX melalui reseptor AT_1R , yang menyebabkan peningkatan produksi ROS (6). O_2^- dapat menginaktivasi NO dengan berikatan NO menjadi $ONOO^-$ (17). *Endothelial enzyme nitric oxide synthase uncoupling* dan disfungsi sel endotel dapat disebabkan oleh ROS dengan cara menurunkan bioavailabilitas NO. *Reactive oxygen species* dapat menurunkan kadar BH_4 dan *L-arginine* yang merupakan substrat eNOS dalam produksi NO, sehingga dapat menyebabkan penurunan bioavailabilitas NO (18).

Pengaruh Reactive Oxygen Species Pada Sel Endotel

Reactive oxygen species terdiri dari *superoxide* (O_2^-), *hydrogen peroxide* (H_2O_2), *peroxynitrite* ($ONOO^-$), dan *hydroxyl radical* ($OH^\bullet$). *Reactive oxygen species* diproduksi oleh *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidases (NOX)* dengan mengangkut elektron di transmembran yang dibawa oleh NADPH dan mereduksi oksigen menjadi O_2^- dan H_2O_2 (5). Produksi ROS yang berlebihan dapat menginaktivasi NO melalui reaksi antara O_2^- dan NO yang menghasilkan $ONOO^-$, yang dapat mengarah ke *eNOS uncoupling* dan menyebabkan disfungsi endotel (7). *Oscillatory shear stress* juga dapat menstimulasi produksi O_2^- oleh NOX (8).

Disfungsi endotel juga dapat secara langsung disebabkan oleh *Oscillatory shear stress* dengan terjadinya inflamasi melalui molekul adhesi leukosit pada permukaan sel endotel (9). Pada *fenton reaction* H_2O_2 dikonversi menjadi $OH^\bullet$ yang dapat menyebabkan *lipid peroxidation membrane phospholipid bilayer* dan kerusakan *deoxyribonucleic acid (DNA)* sel endotel pembuluh darah (4). ROS juga dapat menyebabkan apoptosis dengan mengaktivasi *c-Jun N-terminal kinase (JNK)* melalui jalur *Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK-1)*. Aktivasi JNK ini membentuk *activating protein-1 (AP-1)* yang dibutuhkan untuk ekspresi mRNA *Bim* sebagai proapoptosis yang menginduksi aktivasi *Bax* dengan menghambat protein anti-apoptosis seperti *Bcl-2* (19). *Bax* translokasi ke mitokondria yang menginduksi pelepasan *cytochrome c (cyt-c)* ke sitoplasma yang mengaktivasi *caspase-3* dan menyebabkan apoptosis sel (20).

Centella asiatica

Centella asiatica atau tanaman pegagan merupakan tanaman yang sering digunakan sebagai obat tradisional. *Centella asiatica* memiliki efek samping yang sedikit karena dapat dicerna oleh tubuh dengan toksisitasnya yang rendah (21). *Centella asiatica* memiliki senyawa aktif seperti *asiatic acid*, *triterpenoids*, *madecassoside*, dan *asiaticoside* yang memiliki efek antioksidan (13). Senyawa yang terdapat pada *Centella asiatica* berperan dalam meningkatkan ekspresi protein eNOS dan memperbaiki vasodilatasi sistemik, menghambat produksi O_2^- dan *asymmetric dimethylarginine (ADMA)* yang kemudian memulihkan fungsi pembuluh darah dan meningkatkan parameter hemodinamik, dan menangkal radikal bebas dengan meningkatkan enzim *scavenging* (Pengumpul) termasuk *katalase*, *superoxide dismutase (SOD)*, *glutathione peroxidase (GPx)*, dan *glutathione-S-transferase (GST)* yang melemahkan produksi superoksida kemudian memperbaiki stres oksidatif pembuluh darah dan membalikkan kerusakan sel yang diinduksi oleh radikal bebas (22).

Senyawa *Asiatic acid* dan *asiaticoside* dapat mencegah terjadinya apoptosis dengan mengurangi faktor apoptosis, seperti *Bax* atau *Bcl-2*, *caspase-9*, dan *caspase-3*. Kedua senyawa ini juga memiliki efek anti inflamasi yang dapat meningkatkan fungsi jantung dan menghambat *remodeling* jantung. *Asiaticoside* juga dapat mengurangi permeabilitas endotel yang dapat mencegah terjadinya arterosklerosis dengan mengurangi kadar *intercellular adhesion molecule-1*, *vascular cell adhesion molecule-1*, dan *E-selectin* (13).

PEMBAHASAN

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa peningkatan *angiotensin II* yang berlebihan dan secara kontinu dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif. *Angiotensin II* menstimulasi NOX melalui

reseptor AT_1R , yang menyebabkan peningkatan produksi ROS (6). O_2^- dapat menginaktivasi NO dengan berikatan NO menjadi $ONOO^-$ (17). *Endothelial enzyme nitric oxide synthase uncoupling* dan disfungsi sel endotel dapat disebabkan oleh ROS dengan cara menurunkan bioavailabilitas NO. *Reactive oxygen species* dapat menurunkan kadar BH_4 dan *L-arginine* yang merupakan substrat *eNOS* dalam produksi NO, sehingga dapat menyebabkan penurunan bioavailabilitas NO (18).

Peningkatan ROS yang disebabkan oleh *angiotensin II* secara kontinu juga dapat menginduksi apoptosis *HUVECs* (23). *Reactive oxygen species* dapat menyebabkan apoptosis dengan mengaktifasi *JNK* melalui jalur *ASK-1*. Teraktivasi *JNK* membentuk *AP-1* dibutuhkan untuk ekspresi *mRNA Bim* sebagai proapoptosis yang menginduksi aktivasi *Bax* dengan menghambat protein anti-apoptosis seperti *Bcl-2* (19). *Bax* mengalami translokasi ke mitokondria, sehingga menginduksi pelepasan *cyt-c* ke sitoplasma yang mengaktifasi *caspase-3* dan menyebabkan apoptosis sel (20).

Daun *Centella asiatica* memiliki senyawa aktif seperti *Asiatic acid*, *triterpenoids*, *madecassoside*, dan *asiaticoside* memiliki sifat antioksidan yang kuat (13). Senyawa aktif ini dapat meningkatkan ekspresi protein *eNOS*, menghambat produksi ROS, sehingga dapat memulihkan fungsi pembuluh darah dan menangkal radikal bebas (22). *Centella asiatica* juga dapat mencegah terjadinya apoptosis, efek anti inflamasi dan mengurangi permeabilitas endotel yang dapat mencegah terjadinya arterosklerosis (13).

KESIMPULAN

Centella asiatica dapat meningkatkan viabilitas sel yang telah dipengaruhi oleh *Angiotensin II*. *Centella asiatica* dapat memperbaiki kerusakan sel endotel vascular, sehingga bisa dipertimbangkan untuk kedepannya sebagai obat untuk pengobatan penyakit kardiovaskular.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih saya sampaikan kepada Kemdikbud Ristek Dikti No. 0667/E5/AL.04/2024 yang telah mendanai penelitian dengan nomer 0667. Disamping itu, saya menyampaikan terimakasih kepada Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM) dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah memberikan pendanaan terhadap penelitian ini dan kepada Bapak Rio Risandiansyah, S.Ked., MP., PhD yang telah menjadi reviewer dalam penyusunan dan penulisan jurnal ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;16(4):223–37. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>

2. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018 Mar 22;4(1):18014. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201814>
3. Martinez-Quinones P, McCarthy CG, Watts SW, Klee NS, Komic A, Calmasini FB, et al. Hypertension induced morphological and physiological changes in cells of the arterial wall. *Am J Hypertens*. 2018;31(10):1067–78.
4. Sena CM, Leandro A, Azul L, Seiça R, Perry G. Vascular Oxidative Stress: Impact and Therapeutic Approaches. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Dec 4;9(December):1–11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.01668/full>
5. Skonieczna M, Hejmo T, Poterala-Hejmo A, Cieslar-Pobuda A, Buldak RJ. NADPH Oxidases (NOX): Insights into Selected Functions and Mechanisms of Action in Cancer and Stem Cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
6. Wen H. Oxidative stress-mediated effects of angiotensin II in the cardiovascular system. *World J Hypertens*. 2012;2(4):34.
7. Shaito A, Aramouni K, Assaf R, Parenti A, Orekhov A, Yazbi A El, et al. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Front Biosci - Landmark*. 2022;27(3).
8. Godbole AS, Lu X, Guo X, Kassab GS. NADPH oxidase has a directional response to shear stress. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2009;296(1):152–8.
9. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: Mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(5):677–85.
10. Mishra Y, Amin HIM, Mishra V, Vyas M, Prabhakar PK, Gupta M, et al. Application of nanotechnology to herbal antioxidants as improved phytomedicine: An expanding horizon. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 Sep;153:113413. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S>

- 0753332222008022
11. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, Yeskaliyeva B, Abdull Razis AF, Modu B, et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem*. 2023;11(May):1–24.
 12. Sulistyowati E, Hsu J-H, Cheng Y-B, Chang F-R, Chen Y-F, Yeh J-L. Indonesian herbal medicine prevents hypertension-induced left ventricular hypertrophy by diminishing NADPH oxidase-dependent oxidative stress. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Oct 17;8(49):86784–98. Available from: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.21424>
 13. Sun B, Wu L, Wu Y, Zhang C, Qin L, Hayashi M, et al. Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review. *Front Pharmacol*. 2020;11(September):1–24.
 14. Kemenkes. Buku Pedoman Hipertensi 2024. Buku Pedoman Pengendali Hipertensi di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama. 2023;1–71.
 15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2018 Jun;25(6):1105–87. Available from: <https://journals.lww.com/00004872-200706000-00001>
 16. Swiderski J, Gadanec LK, Apostolopoulos V, Moore GJ, Kelaidonis K, Matsoukas JM, et al. Role of Angiotensin II in Cardiovascular Diseases: Introducing Bisartans as a Novel Therapy for Coronavirus 2019. *Biomolecules*. 2023;13(5):1–20.
 17. Korsager Larsen M, Matchkov V V. Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. *Med* [Internet]. 2016;52(1):19–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medic.2016.01.005>
 18. Ambrosino P, Bachetti T, D'anna SE, Galloway B, Bianco A, D'agnano V, et al. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9(5).
 19. Chung KS, Yoo C Bin, Lee JH, Lee HH, Park SE, Han HS, et al. Regulation of ros-dependent jnk pathway by 2'-hydroxycinnamaldehyde inducing apoptosis in human promyelocytic hl-60 leukemia cells. *Pharmaceutics*. 2021;13(11):1–20.
 20. Chen Y, Li P, Peng Y, Xie X, Zhang Y, Jiang Y, et al. Protective autophagy attenuates soft substrate-induced apoptosis through ROS/JNK signaling pathway in breast cancer cells. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2021;172(June):590–603. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.005>
 21. Sutardi S. Kandungan Bahan Aktif Tanaman Pegagan dan Khasiatnya untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh. *J Penelit dan Pengemb Pertan*. 2017;35(3):121.
 22. Bunaim MK, Kamisah Y, Mohd Mustazil MN, Fadhlullah Zuhair JS, Juliana AH, Muhammad N. *Centella asiatica* (L.) Urb. Prevents Hypertension and Protects the Heart in Chronic Nitric Oxide Deficiency Rat Model. *Front Pharmacol*. 2021;12(December):1–12.
 23. Dimmeler S, Rippmann V, Weiland U, Haendeler J, Zeiher AM. Angiotensin II induces apoptosis of human endothelial cells: Protective effect of nitric oxide. *Circ Res*. 1997;81(6):970–6.