

Vol.7 | No.1 | Juni 2021

p-ISSN 2442-6032
e-ISSN 2598-9979



Jurnal

Mandala Pharmacon Indonesia



Program Studi Farmasi
Fakultas Sains Dan Teknologi
Universitas Mandala Mandala Waluya
Kendari, Indonesia

1. Editorial Team



Editor in Chief

Muhammad Isrul, S.Si.,M,Si.,Apt.

Universitas Mandala Waluya

 [QCKXp9UAAAAJ](#)

Scopus' [57202906840](#)



Editor

Mus Ifaya, S.Farm., M.Si., Apt.

Universitas Mandala Waluya

 [UilkWhoAAAAJ](#)

Scopus' [57210446635](#)



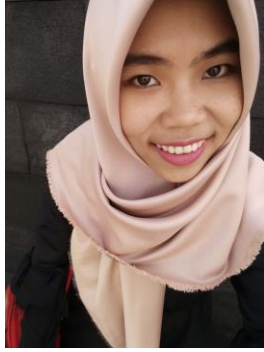
Editor

apt, Muhammad Nur Amir, S.Si.,M.Si

Universitas Hasanuddin

 [foekfgAAAAJ](#)

Scopus' [57209753965](#)



Editor

Harlyanti Muthma'innah Mashar, Farm., M.Sc,

Poltekkes Kemenkes Palangka Raya

 [KMNo-yMAAAAJ](https://orcid.org/0000-0001-9000-0000)

Scopus' [57202089509](https://scopus.org/authorid/57202089509)



Editor

Nikeherpianti lolok, S.Farm.,M.Farm.,Apt

Universitas Mandala Waluya

 [InZMUYQAAAAJ](https://orcid.org/0000-0001-9000-0000)

Scopus' [57210316389](https://scopus.org/authorid/57210316389)



Editor

apt. Santi Sinala, S.Si, M.Si

Poltekkes Kemenkes Makassar

 [5bYQaDgAAAAJ](https://orcid.org/0000-0001-9000-0000)

Scopus' [57218123407](https://scopus.org/authorid/57218123407)



Editor

apt. Andi Nur Aisyah, S.Si.,M.Si,

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar

 [k2O_rjkAAAAJ](https://orcid.org/0000-0001-9000-0000)

Scopus' [57211399062](https://scopus.org/authorid/57211399062)



Editor

apt. Nangsih Sulastris Slamet, S.Si.,M.Si,

Poltekkes Kemenkes Gorontalo

 [TXBf3yYAAAAJ](#)

Scopus' [57215376844](#)



Editor

Dwi Syah Fitra Ramadhan, S.Farm.,M.Farm.

Universitas Mandala Waluya

 [n- digAAAAJ](#)

Scopus' [57219968757](#)



Editor

La Ode Muhammad Zulbayu, S.Farm.,M.Sc.,Apt.

Universitas Mandala Waluya

 [VhixDssAAAAJ](#)

Scopus'



Editor

Mahfuzun Bone, S.Farm.,M.Si,

Universitas Mulawarman

 [zoN_2fMAAAAJ](#)

Articles

- [Evaluasi Rasionalitas Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid \(OAINS\) Di Puskesmas Poli-Polia Kabupaten Kolaka Timur](#)

Bai Athur Ridwan, Yulli Fety, Nurlinda Nurlinda

1-8

◦ [PDF](#)

- [Review: Pengaruh Tanaman Obat Yang Beraktivitas Hipertensi Terhadap Ekspresi Gen Reseptor ACE-1 dan ACE 2](#)

Nisa Nur Afifah, Yani Mulyani, Ari Yuniarto

9-31

◦ [PDF](#)

- [Review : Potensi Ekstrak Kulit Buah Alpukat \(Persea americana Mill\) Sebagai Bahan Aktif Formulasi Masker Peel-Off](#)

Sarmila Sarmila, Hamdani Sapuan Tanggapili, Afiana Melini, Muhammad Isrul

32-46

◦ [PDF](#)

- [Formulasi dan Karakterisasi Nanopartikel Kafein Hasil Isolasi dari Biji Kopi Robusta](#)

Yunida Yunida, Muhammad Totong Kamaluddin, Theodorus Theodorus, Sonlimar Mangunsong

47-59

◦ [PDF](#)

- [Studi Etnomedisin Tanaman Berkhasiat Obat Hipertensi di Kecamatan Poleang Tenggara Kabupaten Bombana Sulawesi Tenggara](#)

Selpirahmawati Saranani, Himaniarwati Himaniarwati, Wa Ode Yuliastri, Muhammad Isrul, Aulia Agusmin

60-82

◦ [PDF](#)

- [Review : Imunoterapi Penanganan Infeksi Virus](#)

Usmar Usmar, Andi Maghfirah Nurul Fitri, Dewi Yuliana, Firzan Nainu

83-111

- [PDF](#)
- [Evaluasi toksisitas Madu hasil produksi lebah yang diberi pakan tambahan ekstrak air Moringa oleifera terhadap larva Artemia salina](#)

Aliyah Aliyah, Veni Hadju, Muhammad Dasir, Muhammad Raihan

112-122

- [PDF](#)



Review: Tanaman Obat Yang Memiliki Aktivitas Terhadap Ekspresi Gen Reseptor ACE1 dan ACE2

Yani Mulyani, Nisa Nur Afifah*, Ari Yuniarto
Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana

ABSTRAK

Hipertensi adalah salah satu penyakit dengan angka kesakitan dan kematian yang terus meningkat, termasuk di Indonesia. Dalam mengatasi hipertensi obat-obatan seperti ACE inhibitor berperan dalam menurunkan tekanan darah diastol dan sistol, namun tanaman obat seperti ekstrak buah hawthorn, buah zaitun (*Olea europaea* L.), *Hibiscus Sabdariffa*, *Allium sativum* dan *Allium cepa* juga memiliki efek antihipertensi dengan harga yang relatif murah, mudah didapat, efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat sintesis atau kimia lainnya. *Review* jurnal ini ditujukan untuk menginformasikan potensi tanaman obat dalam mengatur tekanan darah melalui ekspresi gen reseptor ACE 1 dan ACE 2. Penelusuran referensi dilakukan melalui database *PubMed*, *Science Direct*, dan *Google Scholar*, dengan kata kunci "Medicinal Plant", "Gene expression", "Angiotensin Converting Enzyme 1", "Angiotensin Converting Enzyme 2", dan "Antihypertension". Tanaman obat digunakan sebagai

terapi alternatif penurun tekanan darah tinggi dan merupakan salah satu cara pengobatan non farmakologis hipertensi. Hal ini menunjukkan bahwa tanaman obat memiliki pengaruh dalam menurunkan tekanan darah tinggi karena kandungan senyawa yang ada dalam masing-masing tanaman sehingga mampu menghambat reseptor hipertensi ACE1 dan ACE2 dengan berbagai metode ekspresi gen. Banyak tanaman obat yang telah diteliti memiliki aktivitas sebagai antihipertensi. Dari 14 tanaman obat dengan aktivitas sebagai anti hipertensi, sebanyak 90% tanaman berpengaruh terhadap ekspresi gen ACE 1, dan sebanyak 10% tanaman memiliki pengaruh terhadap ACE 2. Tanaman obat yang telah ditemukan dan memiliki aktivitas terhadap ekspresi gen ACE 1 paling banyak merupakan tanaman obat dengan family Poaceae, Oleaceae, dan Zingiberaceae.

Kata Kunci : ACE, ekspresi gen, hipertensi, tanaman obat

ABSTRACT

Hypertension is a disease with increasing morbidity and mortality, including in Indonesia. In treating hypertension, drugs such as ACE inhibitors play a role in lowering diastolic and systolic blood pressure, but medicinal plants such as hawthorn fruit extract, olives (*Olea europaea* L.), *Hibiscus Sabdariffa*, *Allium sativum* and *Allium cepa* also have antihypertensive effects at a price. relatively cheap, easy to obtain, less side effects compared to other synthetic or chemical drugs. This journal review is intended to inform the potency of medicinal plants in regulating blood pressure through the expression of ACE 1 and ACE 2 receptor genes. Reference searches are carried out through the *PubMed*, *Science Direct*, and *Google Scholar* databases, with the keywords "Medicinal Plant", "Gene expression", "Angiotensin Converting Enzyme 1", "Angiotensin Converting Enzyme 2", and "Antihypertension". Medicinal plants are used as alternative therapies for

lowering high blood pressure and are a non-pharmacological treatment for hypertension. This shows that medicinal plants have an effect in lowering high blood pressure because of the content of compounds present in each plant so that they can inhibit ACE1 and ACE2 hypertension receptors by various gene expression methods. Many medicinal plants that have been studied have antihypertensive activity. Of the 14 medicinal plants with anti-hypertensive activity, as many as 90% of the plants affected the expression of the ACE 1 gene, and as many as 10% of the plants had an influence on ACE 2. Medicinal plants that have been found and have activity on the expression of the ACE 1 gene are mostly medicinal plants in the Poaceae, Oleaceae, and Zingiberaceae families.

Keywords : ACE, gene expression, hypertension, medicinal plants

Penulis Korespondensi :
Nisa Nur Afifah
Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana
Email : 11171023@bku.ac.id

Informasi Artikel
Submitted : 1 April 2021
Accepted : 25 Mei 2021
Published : 30 Juni 2021

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular adalah masalah kesehatan global yang menyebabkan angka mortalitas dan morbiditas di dunia mengalami peningkatan (H. Li *et al.*, 2020). Hipertensi adalah salah satu penyakit kardiovaskular dengan angka kesakitan dan kematian yang terus meningkat, termasuk di Indonesia. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 prevalensi hipertensi di Indonesia mengalami peningkatan, dengan jumlah penduduk sekitar 260 juta yaitu 27,8% pada tahun 2013 menjadi 34,1% pada tahun 2018 (Lukito, Harmeiwaty, & Hustrini, 2019)

Salah satu patofisiologi dari hipertensi yaitu melibatkan Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) di ginjal. Ginjal merupakan pengatur tekanan darah yang penting dan dapat terlibat dalam patogenesis hipertensi. Gen *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang ada di dalam ginjal terlibat dalam hipertensi bertanggung jawab atas fungsi ginjal seperti resorpsi natrium, aktivitas sistem renin-angiotensin (RAS), dan regulasi katekolamin (Williamson *et al.*, 2017). Enzim pengubah angiotensin (ACE), yang dikodekan oleh gen ACE, adalah protease katalitik utama dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) yang mengubah angiotensin (Ang) I menjadi II (Fazal *et al.*, 2015). Angiotensin II akan berikatan dengan reseptor yang terdapat

pada membran sel berbagai organ sehingga menyebabkan vasokonstriksi (Prodjosudjadi, 2010). Selain menyebabkan vasokonstriksi, Angiotensin II juga merangsang rasa haus pada sistem saraf pusat, mengeluarkan hormon antidiuretik (ADH) pada kelenjar pituitari untuk menahan retensi cairan, merangsang sekresi aldosteron dari kelenjar adrenal, yang bekerja pada tubulus ginjal untuk mempertahankan natrium dan mengeluarkan kalium sehingga tekanan darah meningkat. Peran sistem renin angiotensin yaitu menjaga tekanan darah dan mengembalikan keseimbangan natrium, kalium dan cairan. Namun jika sistem renin angiotensin terlalu berlebihan dapat menyebabkan tekanan darah tinggi (Sanders, 2020).

Peran enzim pengubah angiotensin 1 (ACE1) dalam jalur regulasi tekanan darah memiliki peran penting sebagai faktor pemecahan dalam menurunkan berbagai angiotensin, senyawa utama yang bersifat vasopresif. Sedangkan enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) dianggap sebagai *counter-regulator* penyeimbang ACE1 di RAS, karena mampu membelah secara khusus. Bioaktif Angiotensin II (Ang II) untuk membentuk Angiotensin (1-7) (Ang (1-7)), dan Angiotensin I (Ang I) untuk membentuk Angiotensin (1-9) (Ang (1-9)). Hal ini penting karena Ang (1-7) dan Ang (1-9) memiliki efek fisiologis misalnya, vasodilatasi, berlawanan

dengan Ang II. Berbeda dengan ACE1, ACE2 tidak mampu mendegradasi *bradykinin* sehingga dengan tidak adanya ACE2, efek utama Ang II menyebabkan vasokonstriksi. (Luhtala *et al.*, 2009) Kedua enzim pengubah angiotensin ini memiliki peran penting dalam pengaturan tekanan darah namun memiliki posisi yang berbeda dimana ACE1 merupakan upstream dan ACE 2 merupakan downstream dalam jalur pensinyalan terkait *ACE-mediated blood pressure regulation*.

Dalam mengatasi hipertensi diperlukan obat-obatan seperti ACE inhibitor yang berperan dalam menurunkan tekanan darah diastol dan sistol, namun tanaman obat yang memiliki efek sebagai anti hipertensi dapat digunakan sebagai terapi komplementer. Dengan harga yang relatif murah dan mudah didapat, tanaman obat juga memiliki efek samping lebih rendah dibandingkan dengan obat-obatan sintesis atau kimia (Donsu *et al.*, 2018). Tanaman obat yang digunakan memiliki manfaat untuk menjaga kesehatan, mempertahankan stamina dan mengobati penyakit. Seperti beberapa tanaman obat yang memiliki efek antihipertensi yaitu ekstrak buah hawthorn, buah zaitun (*Olea europaea L.*), *Hibiscus sabdariffa*, *Allium sativum* dan *Allium cepa*.

Metode ekspresi gen memiliki beberapa peran dalam variabilitas respon individu terhadap terapi, dapat digunakan

juga pada tanaman obat. Metode ini merupakan respons terhadap pengobatan yang dapat memberikan wawasan tentang mekanisme patogenetik. Variasi antar individu dalam menanggapi blokade sistem renin-angiotensin (RAS) sebagian mungkin ditentukan secara genetik. Sehingga metode ekspresi gen dengan latar belakang genetik yang digunakan diduga memiliki hubungan dengan hipertensi esensial yang dapat menentukan pengaruh terhadap inhibitor ACE (Srivastava *et al.*, 2012)

Maka dari itu, tujuan dari *review* ini adalah untuk menginformasikan potensi tanaman obat dalam mengatur tekanan darah melalui ekspresi gen reseptor ACE 1 dan ACE 2.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam *review* ini yaitu penelusuran pustaka dari berbagai jurnal terpublikasi taraf internasional pada 10 tahun terakhir yaitu (2010-2020). Pencarian dilakukan melalui database PubMed, Science Direct, dan Google Scholar dengan kata kunci “Medicinal Plant”, “Gene expression”, “Angiotensin Converting Enzyme 1”, “Angiotensin Converting Enzyme 2”, “Antihypertension”, “Gene expression, Angiotensin Converting Enzyme 1”, “Gene expression, Angiotensin Converting Enzyme 2”, “Gene expression, Angiotensin Converting Enzyme, Antihypertension”, dan “Gene expression, Angiotensin Converting Enzyme, Antihypertension,

Medicinal Plants”. Hasil temuan yang didapat berdasarkan data base Pubmed, Science Direct dan Google Scholar masing masing adalah 15, 52 dan 51 paper.

Pustaka yang didapat kemudian disusun sesuai kerangka, data tanaman obat dengan aktivitas antihipertensi dan mekanisme pada reseptor ACE dalam bentuk tabel, dan penulisan review jurnal dilakukan sesuai format yang diberikan. Dari hasil studi literature diperoleh 14 jurnal tahun 2015-2020 yang memuat informasi mengenai tanaman obat dengan aktivitas antihipertensi dan memiliki pengaruh terhadap reseptor ACE1 dan ACE2, yang akan ditampilkan pada tabel 1 dan 2.

Kriteria jurnal atau artikel yang digunakan berisi tanaman obat yang memiliki efek sebagai antihipertensi dan memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen hipertensi Angiotensin Converting Enzyme (ACE) 1 dan 2.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Jalur yang Terlibat dalam Sistem Renin-Angiotensin

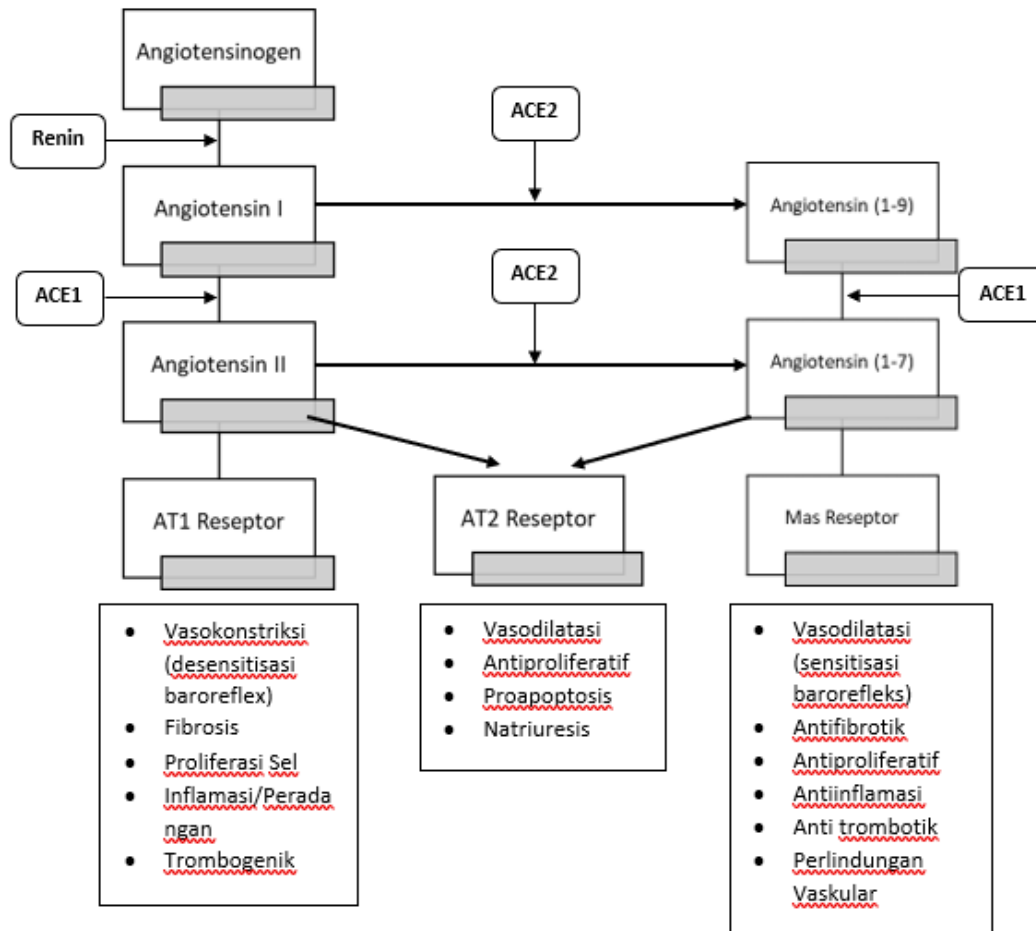
Sistem renin angiotensin (RAS) merupakan agen farmakologis yang memiliki target dengan mekanisme tertentu dalam tatalaksana hipertensi dan terlibat dalam pengaturan tekanan darah. Misalnya seperti penghambat enzim mengubah angiotensin (ACE-I) dan penghambat beta. Dalam dua puluh tahun terakhir pengaturan sistem renin

angiotensin jauh lebih kompleks daripada sebelumnya (Gambar 1). Hal ini disebabkan oleh ditemukannya ACE2 yang dapat mengkatalisis pembentukan Angiotensin (Ang) (1-7). Dari Ang II reseptor berpasangan dengan G-protein, untuk Ang (1-7) bernama Reseptor Mas yang telah ditemukan untuk menengahi efek vasodilatasi dari Ang (1-7). Meskipun Ang (1-7) juga dapat berfungsi melalui reseptor angiotensin 2 (AT2) untuk menyebabkan vasodilatasi, namun reseptor ini memiliki nilai yang sangat rendah. Selanjutnya, Ang (1-7) memiliki efek antagonis Ang II pada reseptor angiotensin 1 (AT1), sedangkan ACE inhibitor tidak menghambat ACE2. ACE2 juga dapat menghidrolisis Ang I menjadi Ang (1-9), yang kemudian diubah menjadi Ang (1-7) oleh ACE (De Lange-Jacobs *et al.*, 2020).

ACE2 memiliki kemampuan yang sangat penting untuk memetabolisme Ang II dalam mengontrol tekanan darah dan hipertensi. Karena Ang (1-7) terbukti dapat mencegah hipertensi dan hipertrofi jantung dengan efek vasodilasinya. ACE2 adalah enzim utama yang terlibat dalam mengimbangi vasokonstriktor Ang II dan efek vasodilatasi Ang (1-7), sehingga ACE2 berperan dalam penyakit kardiovaskular (CVD) seperti hipertensi. Ketika ekspresi ACE2 berlebih maka keseimbangan produksi Ang (1-7) dapat terganggu, akibatnya dapat menurunkan Ang II dan menyebabkan hipertensi. Efek

menguntungkan dari ACE2 itu mungkin tidak memproduksi Ang (1-7) dari Ang II, tetapi kapasitasnya untuk menurunkan Ang II. Dengan demikian ACE2 dapat mencegah efek kardiovaskular yang merugikan dari Ang II. Pilihan pengobatan yang ada untuk hipertensi termasuk obat-obatan farmasi yang

menargetkan jalur RAS seperti antagonis reseptor angiotensin, penghambat ACE dan penggerak ACE2. Namun, penelitian saat ini juga berfokus pada potensi efek terapeutik tanaman obat pada jalur ini (De Lange-Jacobs *et al.*, 2020).



Gambar 1 Perspektif saat ini dari jalur ACE1 dan ACE2 RAS. ACE:angiotensin converting enzyme; AT: angiotensin.

2. Penggunaan Obat Tradisional dalam Penatalaksanaan Hipertensi

Tanaman obat memiliki karakteristik yang dapat meningkatkan kesehatan. Lebih dari 80% populasi di negara berkembang di dunia bergantung pada tanaman

sebagai sumber obat untuk kebutuhan perawatan kesehatan primer harian mereka. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tanaman obat merupakan pilihan pengobatan yang sering digunakan untuk berbagai macam penyakit, termasuk hipertensi.

Penggunaan tanaman obat sebagai pengobatan hipertensi telah banyak digunakan di Asia, Eropa, Amerika Utara dan Afrika (De Lange-Jacobs *et al.*, 2020). Tanaman obat dapat dikonsumsi sebagai penurun tekanan darah tinggi sebagai salah satu cara pengobatan non farmakologis hipertensi (Kusumastuti, 2014).

3. Tanaman Obat Yang Memiliki Aktivitas Sebagai Antihipertensi

Pengobatan dengan menggunakan bahan herbal yang berasal dari tanaman obat

menjadi salah satu alternatif masyarakat dalam mengobati penyakit hipertensi. Alasan penggunaan pengobatan herbal oleh masyarakat adalah untuk menghindari efek samping dari obat-obatan anti konvensional. Dari beberapa penelitian tanaman obat yang telah diteliti dengan dosis tertentu telah terbukti memiliki aktivitas sebagai antihipertensi (Hidayah & Sulistyaningsih, 2019). Berikut adalah tanaman obat yang memiliki aktivitas sebagai antihipertensi.

Tabel 1 Tanaman Obat Dengan Aktivitas sebagai Antihipertensi

Nama Tanaman dan Nama Ilmiah	Bagian Tanaman	Kandungan	Hasil	Referensi
Bawang Putih (<i>Allium sativum L.</i>)	Umbi/Kuncup Bunga	" <i>S-allyl cysteine</i> " dan " <i>allicin</i> "	Tekanan darah sistol berkurang 11,2 mmHg	(Chan, <i>et al.</i> , 2020) (Rawat <i>et al.</i> , 2016)
Benih Adlay (<i>Coix lachryma-jobi L.</i>)	Biji	Glutelin	Menurunkan ACE, reseptor AngII tipe 1 (AT ₁ R) dan ekspresi mRNA ACE2 sebagai antihipertensi	(P. Chen <i>et al.</i> , 2020)
Benih Chia (<i>Salvia hispanica L.</i>)	Biji	Omega-3 dan serat	Dapat menurunkan tekanan darah sistol dan diastol	(Toscano <i>et al.</i> , 2014)
<i>Camellia sinensis</i>	Daun	Flavonoid (Katekin)	Tekanan darah sistol dan diastol berkurang masing-masing 0,6 dan 0,5 mmHg	(Sánchez, González-Burgos, Iglesias, Lozano, & Gómez-Serranillos, 2020) (Chrysant & Chrysant, 2017)
<i>Crocus sativus L.</i>	Bunga	<i>Crocin</i> , <i>picrocrocin</i> , <i>safranal</i> dan <i>crocetin</i> ,	Memperbaiki efek kardiovaskular AngII, produk utama RAS dan memiliki efek pencegahan pada hipertensi yang diinduksi oleh RAS	(Plangar <i>et al.</i> , 2019) (Hidayah & Sulistyaningsih, 2019)

Nama Tanaman dan Nama Ilmiah	Bagian Tanaman	Kandungan	Hasil	Referensi
		flavonoid, dan antosianin		(Chrysant & Chrysant, 2017)
Delima (<i>Punica granatum</i>)	Buah	Tannin, ellagic tannin, anthocyanin, catechin, gallic dan ellagic acid.	Asam ursolat dan quercetin pada delima menyebabkan penurunan tekanan darah tikus hipertensi yang signifikan dibandingkan dengan tikus kontrol	(Monir, Abd Elkarim, Shalaby, Zaki, & Shabana, 2020) (Ozturk, Altay, Latiff, & Shareef, 2018)
<i>Eucommia ulmoides Oliv.</i>	Kulit Batang	Lignan	Tekanan darah sistol berkurang 5,8 mmHg setelah 7 minggu percobaan	(Hosoo <i>et al.</i> , 2015; Monir <i>et al.</i> , 2020) (Hidayah & Sulistiyaningsih, 2019)
Hawthorn (<i>Crataegus spp.</i>)	Daun, bunga, buah, biji	Procyanidins dan flavonoid	Tekanan darah sistol dan diastol berkurang masing masing $9 \pm 5,97$ dan 84 ± 5 mmHg	(Cloud, Vilcins, & McEwen, 2020) (Chrysant & Chrysant, 2017)
Jahe (<i>Zingiber officinale Roscoe</i>)	Akar	Minyak atsiri, senyawa fenol gingerol, sesquiterpenoids, dan shogaols, antosianin dan tanin	Menurunkan tekanan darah sistol sebesar 14,88% dari $164,00 \pm 2,61$ mmHg dan tekanan darah diastol turun menjadi $96,67 \pm 8,55$ mmHg dari $106,00 \pm 5,97$ mmHg atau sebesar 17,52%	(Ahad <i>et al.</i> , 2020)
Jambu (<i>Psidium guajava Linn.</i>)	Daun	Tanin, senyawa polifenol, flavonoid, pentasiklik triterpenoid, guajaverin, quercetin	Penurunan yang signifikan pada tekanan darah arteri sistemik dan denyut jantung hipertensi yang bergantung pada dosis (800 mg/kg).	(Ozougwu, 2017) (Eghianruwa, Oridupa, & Saba, 2016)
Kunyit (<i>Curcuma longa</i>)	Akar	Curcumin	Pemberian kunyit dengan dosis 300mg/kg/hari dapat menurunkan tekanan darah sistol dan diastol	(Yao <i>et al.</i> , 2016)
Minyak Zaitun (<i>Olive oil</i>)	Daun, buah, akar	Flavonoid	Menurunkan tekanan darah $15,4/9,6$ mmHg dosis rendah, dan $14,9/9,4$ mmHg dosis tinggi	(Elkafrawy <i>et al.</i> , 2020)

Nama Tanaman dan Nama Ilmiah	Bagian Tanaman	Kandungan	Hasil	Referensi
<i>Nigella sativa</i>	Biji	<i>Thymoquinone</i>	Menurunkan tekanan darah sistolik yang disertai dengan signifikan penurunan aktivitas ACE	(Jaarin et al., 2015) (Chrysant & Chrysant, 2017)
Rosella (<i>Hibiscus sabdariffa</i>)	Bunga	<i>Cyanidin</i>	Tekanan darah diastol berkurang 18,75 mmHg	(Farida, Abdillah, & Farasari, 2020)
Zaitun (<i>Olea europaea</i>)	Daun, buah, akar	Flavonoid	Menurunkan tekanan darah 15,4/9,6 mmHg dosis rendah, dan 14,9/9,4 mmHg dosis tinggi	(Elkafrawy et al., 2020) (Balogun & Ashafa, 2019)

4. Ekspresi Gen

Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

Angiotensin adalah hormon endokrin peptida dan bagian penting dari sistem renin-angiotensin-aldosterone, sistem endokrin saling terkait dalam mengontrol tekanan darah. Angiotensinogen, alpha-globulin, dan prohormone peptida disintesis terutama oleh hati dan bersirkulasi dalam plasma. Ketika tekanan darah turun, atau ketika sinyal simpatik mencapai ginjal, renin, peptida yang diproduksi terutama oleh sel-sel juxtaglomerular ginjal, dilepaskan dan secara enzimatis membelah dua asam amino membentuk angiotensin I (ATI), decapeptide. ATI selanjutnya dibelah menjadi octapeptide, angiotensin II (ATII) oleh aksi enzim konversi angiotensin (ACE), terutama di endotelium paru, meskipun enzim ini hadir dalam

endotelium organ lain termasuk jantung (Morris et al., 2020)

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) adalah enzim kedua dalam sintesis angiotensin II, mengubah decapeptida tidak aktif angiotensin I, menjadi hormon tekanan oktapeptida kuat, angiotensin II. ACE adalah peptidase nonspesifik yang dapat membelah dipeptida terminal-C dari berbagai peptida (dipeptidil karboksipeptidase). Enzim kininase II identik dengan ACE dan berkontribusi pada inaktivasi kinin, seperti bradikinin, dan peptida vasodilator kuat lainnya. ACE terutama terlokalisasi di sisi luminal dari endotel vaskular. Paru-paru, yang memiliki luas permukaan endotel vaskuler yang luas, kaya akan ACE. Selain itu, ACE hadir di organ lain termasuk ginjal, jantung, otak, dan kulit otot lurik, karena ini merupakan bagian dari RAAS lokal (Kaschina, Steckelings, & Unger, 2018)

Angiotensin II, hormon oktapeptida, adalah komponen aktif utama RAAS. Ini berkontribusi pada regulasi tekanan darah, volume plasma (melalui ekskresi natrium yang diatur aldosteron), dan aktivitas saraf simpatis. Angiotensin II dimediasi oleh dua sub tipe reseptor angiotensin yang digabungkan dengan protein G yaitu reseptor angiotensin tipe 1 (AT1) dan reseptor angiotensin tipe 2 (AT2) (Kaschina *et al.*, 2018)

5. Tanaman Obat, Hipertensi dan Pengaruhnya pada Jalur Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-1 RAS

Beberapa tanaman obat yang telah dirangkum dalam Tabel 1 berpotensi untuk menurunkan tekanan darah dengan mempengaruhi jalur ACE1 RAS dengan menggunakan metode ekspresi gen.

Tanaman obat yang digunakan sebagian besar memiliki aktivitas penghambat ACE untuk pengobatan hipertensi. Lebih dari 50% tanaman obat memiliki potensi sebagai penghambat enzim ACE (dan konversi angiotensin I menjadi angiotensin II) (De Lange-Jacobs *et al.*, 2020).

Spesies tumbuhan yang menunjukkan efek pada penghambatan ACE1 termasuk *Coix lachryma-jobi*, *Hibiscus sabdariffa*, *Olea europaea*, *Plukenetia volubilis*, *Salvia hispanica*, *Cratoxylum Formosum*, *Chenopodium formosanum*, *Zingiber officinale Roscoe*, *Curcuma longa*, *Psidium guajava*, *Punica granatum*, *Leptadenia hastata*, *Nigella sativa*, *Parinari curatellifolia*, dan *Olive oil* yang terdaftar di Tabel 2.

Tabel 2 Tanaman yang memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen reseptor ACE-1 dan ACE2

Nama Tanaman dan Nama Ilmiah	Mekanisme	Metode	Family	Hasil Temuan	Referensi
Benih Chia (<i>Salvia hispanica L.</i>)	Menghambat ACE1	RT-PCR (PCR Real-Time)	<i>Labiatae</i>	Menghambat ACE, ↓ produksi reseptor Ang-II dan AT2, ↓ sintesis NO dan ACE	(Arredondo-Mendoza <i>et al.</i> , 2020)
Delima (<i>Punica granatum</i>)	Menghambat ACE1	Metode transfer energi resonansi fluoresensi (FRET)	<i>Punicaceae</i>	↓ stres oksidatif dan aktivitas ACE	(dos Santos <i>et al.</i> , 2016)
Djulis (<i>Chenopodium formosanum</i>)	Menghambat ACE1	Cell Culture Western blot	<i>Poaceae</i>	Menghambat ACE dengan nilai IC ₅₀ 261 µg / mL	(S. Y. Chen, Chu, Chyau, Yang, & Duh, 2019)
<i>Eucommia ulmoides Oliv.</i>	Aktivasi jalur pensinyalan	RT-PCR (PCR Real-Time)	<i>Eucommiaceae</i>	↑ ekspresi mRNA dan protein ACE2 di ginjal	(Ding <i>et al.</i> , 2020)

Nama Tanaman dan Nama Ilmiah	Mekanisme	Metode	Family	Hasil Temuan	Referensi
	ACE2-Ang-(1-7)-Mas	Western Blot			
Geronggo (<i>Cratoxylum Formosum</i>)	Menghambat ACE1	Western blot	<i>Hypericaceae</i>	↑ penanda stres oksidatif sistemik dan jaringan, ↓ NOx plasma, mengurangi hipertrofi vaskular, menekan aktivasi RAS, ↓ aktivitas ACE serum, konsentrasi Ang II plasma dan ↑ regulasi AT1R	(Potue, Manesai, Kukongviriyapan, Prachaney, & Pakdeechote, 2020)
Jahe (<i>Zingiber officinale Roscoe</i>) dan Kunyit (<i>Curcuma longa</i>)	Menghambat ACE1	Tail-cuff	<i>Zingiberaceae</i> dan <i>Zingiberaceae</i>	↓ aktivitas ACE	(Ayodele Jacob Akinyemi <i>et al.</i> , 2016)
Jali (<i>Coix lachryma-jobi L.</i>)	Menghambat ACE1	Ultrafiltrasi dan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) Fase Terbalik	<i>Poaceae</i>	Menghambat ACE dengan nilai IC ₅₀ 14,19 μmol.L ⁻¹	(H. Li <i>et al.</i> , 2020)
Jambu (<i>Psidium guajava</i> Linn.)	Menghambat ACE1	Metode Spektrofotometri	<i>Myrtaceae</i>	Menghambat XO dengan ↓ ROS, menghambat ACE sehingga ↓ produksi angiotensin II (vasokonstriktor) dengan aktivasi bradikinin (vasodilator)	(Ironi <i>et al.</i> , 2016)
<i>Leptadenia hastata</i>	Menghambat ACE1	Metode Enzimatis kit skrining inhibisi ACE K – Assay	<i>Asclepiadaceae</i>	Menghambat ACE dengan nilai IC ₅₀ 0,0090 ± 0,0007 U / mL	(Abdulazeez, Abubakar, Ibrahim, & Mu'azzam, 2017)
Minyak Zaitun (<i>Olive oil</i>)	Menghambat ekspresi reseptor angiotensin II tipe 1	PCR Kuantitatif	<i>Oleaceae</i>	↓ ekspresi mRNA (NR1H2), ↓ regulasi kemokin (IL8RA), menghambat ekspresi reseptor angiotensin II tipe 1	(Martín-Peláez <i>et al.</i> , 2017)

Nama Tanaman dan Nama Ilmiah	Mekanisme	Metode	Family	Hasil Temuan	Referensi
Mobola plum (<i>Parinari curatellifolia</i>)	Menghambat ACE1	Metode Bradford	<i>Chrysobalanaceae</i>	Menghambat dengan nilai 13,54 mg / mL	ACE IC50 (Crown <i>et al.</i> , 2017)
<i>Nigella sativa</i>	Menghambat ACE1	Tail-cuff	<i>Ranunculaceae</i>	↓ aktivitas ACE, ↓ kadar NO	(Jaarin <i>et al.</i> , 2015)
Rosella (<i>Hibiscus sabdariffa</i>) dan Zaitun (<i>Olea europaea</i>)	Meninaktivasi ACE1	PCR Real-Time dan Imunohistokimia	<i>Malvaceae</i> dan <i>Oleaceae</i>	Menginaktivasi enzim ACE sehingga mengurangi Ang II, ↑ gen endotelial nitric oxide synthase (eNOS), ↑ ekspresi protein di jantung dan ginjal tikus	(Abdel-Rahman <i>et al.</i> , 2017)
Sacha inchi (<i>Plukenetia volubilis</i> L.)	Menghambat ACE1	RNA-sekuensing (RNA-seq) dalam analisis transkriptom	<i>Euphorbiaceae</i>	Melemahkan kerusakan oksidatif, ↓ hipertrofi jantung, menghambat aktivitas angiotensin converting enzyme (ACE) sehingga ↓ tekanan darah	(P. Li <i>et al.</i> , 2020)

Menurut Li, dkk. tanaman *Coix lachryma-jobi* L dapat menghambat proliferasi sel otot polos pembuluh darah manusia melalui stimulasi dari agonis saluran L- tipe Ca²⁺. Gen yang diekspresikan dari tanaman ini memiliki aktivitas penghambatan ACE dengan nilai IC₅₀ 14,19 µmol.L⁻¹ dan pemberian oral tunggal (15 mg / kg BB) juga menunjukkan aktivitas antihipertensi signifikan yang mirip dengan kaptopril (H. Li *et al.*, 2020).

Pada penelitian (Martín-Peláez *et al.*, 2017), Martín berhipotesis bahwa minyak zaitun dapat mempengaruhi

ekspresi gen, hal ini karena minyak zaitun kaya akan senyawa fenolik yang dimediasi melalui efek nutrigenomik yang berhubungan dengan tekanan darah. Intervensi diet yang dilakukan pada penelitian ini secara signifikan mempengaruhi ekspresi gen yang dapat mempengaruhi RAAS pada tingkat angiotensin I (ACE, NR1H2) dan II (IL8RA). Penghambat ACE dapat mengurangi kekakuan arteri melalui penurunan tekanan darah serta perubahan struktural di dinding arteri. Dalam penelitian Martín ini, penurunan regulasi ACE dengan minyak zaitun dapat berkontribusi pada penurunan

tekanan darah sistolik yang diamati dengan senyawa fenolik yang tinggi. Gen PPAR γ pengkode protein yang terlibat dalam patologi hipertensi setelah diamati dapat menghambat ekspresi reseptor angiotensin II tipe 1 serta jalur pensinyalan yang dimediasi angiotensin II. Aktivasi protein ini menurunkan tekanan darah dengan mengatur tonus pembuluh darah resisten. Pada uji klinis yang dilakukan, senyawa fenolik minyak zaitun mampu meningkatkan ekspresi gen PPAR γ pada keadaan postprandial setelah mengonsumsi 30 mL polifenol tinggi minyak zaitun.

Dalam penelitian yang dilakukan (Abdel-Rahman *et al.*, 2017), kombinasi ekstrak tanaman dari Rosella (*Hibiscus sabdariffa*) dan Zaitun (*Olea europaea*) yang diinduksi L-NAME terbukti memberikan efek antihipertensi yang efisien. L-NAME merupakan metode pengujian yang menyebabkan hipertensi pada hewan dan meniru tekanan darah tinggi pada manusia. Pemberian ekstrak dengan perbandingan 2:1 (Rosella:Zaitun) menunjukkan penghambatan ACE pada jaringan hati dan ginjal tikus hipertensi L-NAME. Efek ini menunjukkan bahwa Zaitun (*Olea europaea*) yang mengurangi tekanan darah karena aktivitas vasorelaksan yang dimediasi oleh inaktivasi enzim ACE. Hasil kombinasi Roselle-Olive ini menunjukkan kombinasi yang efisien

untuk menurunkan tekanan darah dan secara bersamaan mengembalikan keseimbangan homeostatis agen vasoaktif dengan menghambat ACE yang kemudian mengurangi Ang II dan meningkatkan ketersediaan hayati NO. Sehingga dengan mekanisme seperti itu akan lebih efektif dalam mencegah atau menghentikan penyakit organ lain.

(Arredondo-Mendoza *et al.*, 2020) mengatakan pada penelitiannya bahwa ekstrak etanol *Salvia hispanica* (EESH) dapat mengatur tekanan darah dengan memodulasi ekspresi gen yang terlibat dalam jalur hipertensi. Ekstrak tanaman ini dapat menghambat aktivitas ACE karena kandungan senyawa aromatik yang tinggi di dalamnya dengan fungsi antioksidan, seperti asam caffeic, asam rosmarinic dan asam litospermic. Asam caffeic yang terdapat pada tanaman *S. Hispanica* menjadi salah satu senyawa fenolik utama yang ada di EESH. Senyawa fenolik ini berfungsi untuk menghambat aktivitas ACE yang dapat menjelaskan efek antihipertensi yang diberikan oleh EESH. Pada pengujian *in vivo* pemberian EESH menghambat peningkatan tekanan darah pada tikus hipertensi, efek yang dihasilkan mirip dengan yang diamati pada tikus yang diberikan kaptopril. Efek hipotensif pada pengobatan dengan fraksi ekstrak tanaman ini terkait dengan keberadaan senyawa antioksidan,

saponin dan peptida. Selain itu, EESH ditunjukkan dengan penelitian *in vitro* dan *in vivo*, masing-masing mengandung senyawa kimia seperti glikosida terpena dan glikosida yang terkait dengan senyawa fenolik, dengan efek penghambatan ACE dan hipotensi. Tikus hipertensi juga menunjukkan peningkatan ekspresi gen, dibandingkan dengan tikus sehat. Hal ini dikaitkan dengan penurunan produksi reseptor Angiotensin-II (Ang-II) dan angiotensin tipe 2 (AT₂), yang dapat menurunkan sintesis NO dan ACE.

Dalam penelitian yang dilakukan oleh (Potue et al., 2020), tekanan darah tinggi pada tikus yang diinduksi oleh L-NAME dapat berkurang dengan menggunakan ekstrak tanaman *Cratoxylum Formosum* (CF). Induksi dengan L-NAME dapat meningkatkan penanda stres oksidatif sistemik dan jaringan serta menurunkan NO_x plasma pada tikus yang diatasi dengan ekstrak CF. Sehingga ekstrak CF dapat memperbaiki gangguan vasorelaksasi yang bergantung pada endotel yang diinduksi oleh L-NAME. Ekstrak CF ini juga dapat mengurangi vaskular dan dapat menekan aktivasi RAS pada tikus L-NAME, serta mengubah ekspresi protein Reseptor Angiotensin I (AT₁R) pada hipertensi yang diobati dengan ekstrak CF. Pada pengujian dengan ekstrak CF, penelitian menunjukkan

bahwa hasilnya dapat menurunkan aktivitas ACE serum, konsentrasi Ang II plasma dan peningkatan regulasi AT₁R pada tikus hipertensi L-NAME. Hasil tersebut relevan dengan penelitian lain (Wunpathe *et al.*, 2020) yang menunjukkan overekspresi AT₁R pada tikus hipertensi L-NAME yang relevan dengan stres oksidatif (Rincón *et al.*, 2015) dan Ang II yang tinggi (Zhang, *et al.*, 2015). Kemudian ekstrak CF ini dapat memulihkan ekspresi berlebih dari reseptor AT₁R yang mungkin efek dari antioksidan sehingga dapat menghambat *Renin Angiotensin System* (RAS). Penghambatan pada sistem renin angiotensin ini mungkin disebabkan oleh sifat antioksidannya yang dapat meningkatkan kemampuan NO dan efek penghambatan ACE. Kemudian ekstrak CF ini akan menekan aktivasi RAS, hasil ini relevan dengan tindakan penghambatan langsung pada aktivitas ACE selain melalui peningkatan ketersediaan NO. Bukti penelitian lain yaitu efek penghambatan asam fenolat pada aktivitas ACE secara *in vitro* karena gugus karboksilat dan hidroksil senyawa fenolik dapat berinteraksi dengan ion seng di situs aktif ACE sehingga dapat menghentikan aktivitas ACE (Shukor *et al.*, 2013). Tanaman dari ekstrak ini menunjukkan penghambat ACE sehingga direkomendasikan untuk mengelola hipertensi karena dapat mengurangi tekanan darah dan

meningkatkan perubahan kardiovaskular pada model hewan hipertensi.

Menurut (S. Y. Chen *et al.*, 2019) pada penelitiannya menggunakan Ekstrak Air tanaman *Chenopodium formosanum* (EACF) menunjukkan penurunan aktivitas ACE pada kelompok rutin dan betanin kemungkinan disebabkan oleh aktivitas katalitik yang berkurang. Selain itu, aktivitas penghambatan ACE tinggi *in vitro* di WECF, rutin dan betanin diamati, sehingga mengarah pada kemungkinan bahwa penghambat ACE di WECF, seperti rutin dan betanin, menghambat aktivitas ACE dari SHR, mengakibatkan berkurangnya produksi angiotensin II dan BP dari SHR diobati dengan WECF (Cho *et al.*, 2015). Pemberian WECF berpotensi memiliki efek antihipertensi pada tikus hipertensi spontan. Alasan untuk ini mungkin korelasi dengan penghambatan aktivitas ACE dan, karenanya, obstruksi angiotensin II (Lu *et al.*, 2011).

Penelitian lain yang dilakukan oleh (Ayodele Jacob Akinyemi *et al.*, 2016) mengatakan bahwa tanaman rimpang seperti Jahe (*Zingiber officinale Roscoe*) dan Kunyit (*Curcuma longa*) dapat menyebabkan penurunan yang signifikan dalam aktivitas ACE yang dapat dikaitkan dengan efek sinergis dari senyawa fenolik seperti asam caffeic,

asam galat, quercetin, kurkumin, dan lain lain yang ada dalam ekstrak. Senyawa fenol seperti kurkumin, kuersetin, asam galat dan asam caffeic telah dilaporkan dapat menghambat aktivitas ACE baik sebagai senyawa tunggal maupun bersinergi dengan senyawa lain (Bhullar, Lassalle-Claux, Touaibia, & Vasantha Rupasinghe, 2014)(Kang *et al.*, 2015)(Pang *et al.*, 2015). Angiotensin II yang diproduksi di RAS dari angiotensin I oleh aksi ACE merupakan vasokonstriktor di pembuluh ginjal dan berhubungan dengan hipertensi. Namun, efeknya dalam kondisi patologis ditangkal oleh NO yang berfungsi sebagai vasodilator kuat dan memainkan peran penting dalam mempertahankan tonus vascular. Di ginjal, NO disintesis terutama oleh eNOS dan NOS neuronal. Karena eNOS terlibat dalam mempertahankan tonus vasodilator, arginin terlibat sebagai substrat untuk pembentukan NO, tetapi arginin terlibat dalam beberapa jalur biokimia, dan ketersediaan arginin untuk pembentukan NO bergantung pada konsentrasi plasma L-arginin dan aktivitas relatif jalur intraseluler. Arginase mengubah L-arginine menjadi urea dan ornithine. Hasil ini sesuai dengan penelitian lain yaitu penghambatan aktivitas arginase sangat penting untuk pengelolaan hipertensi (Maquiaveli *et al.*, 2014). Namun, beberapa penulis telah melaporkan

fenolat tanaman makanan menunjukkan efek penghambatan aktivitas arginase (Kim *et al.*, 2013). Peningkatan aktivitas arginase dapat mengganggu vasorelaksasi yang bergantung pada endotelium dengan menurunkan ketersediaan L-arginin untuk sintase oksida nitrat endotelial (eNOS), sehingga mengurangi produksi NO dan fungsi eNOS. Nitrit oksida (NO) penting untuk fungsi kardiovaskular normal dan kontrol tekanan darah. Hasil dari penelitian (Ayodele Jacob Akinyemi *et al.*, 2016) sesuai dengan penelitian sebelumnya di mana L-NAME telah terbukti menjadi penghambat kronis NOS (Cardoso *et al.*, 2014). Hal ini juga sesuai dengan penelitian Akinyemi sebelumnya yang mengamati peningkatan aktivitas arginase yang dapat menguras produksi NO. Namun demikian, rimpang jahe dapat mengembalikan tingkat NO pada tikus hipertensi. Peningkatan NO ini dapat disebabkan oleh rimpang jahe yang menunjukkan efek penghambatan terhadap aktivitas arginase (Ayodele J. Akinyemi, Ademiluyi, & Oboh, 2013). NO merupakan pengatur penting hemodinamik ginjal dan penanganan natrium. Penghambatan sintesis oksida nitrat dengan pemberian L-NAME menyebabkan peningkatan kadar kreatinin serum dan urea. Hal ini menunjukkan penurunan fungsi ginjal akibat keadaan hipertensi. Beberapa

penelitian melaporkan bahwa penurunan fungsi ginjal seperti penurunan ekskresi natrium urin seiring dengan penurunan aliran darah ginjal, laju aliran urin, laju filtrasi glomerulus (GFR), dan pembersihan air bebas pada tikus hipertensi L-NAME.

Pada penelitian (Ironi *et al.*, 2016) tanaman jambu (*Psidium guajava* Linn.) dapat menghambat ACE. Hasil dari penelitian yang menunjukkan bahwa polifenol yang diturunkan dari tumbuhan dapat menghambat ACE. Di antara senyawa polifenol, flavonoid dan asam fenolik terkenal karena potensinya sebagai anti-hipertensi. Penghambatan ACE adalah mekanisme anti-hipertensi flavonoid. Flavonoid memiliki kombinasi sub-struktur pada kerangka mereka yang mendukung efek penghambatan ACE. Mekanisme anti-hipertensi flavonoid yaitu perbaikan fungsi endotel, modulasi otot polos pembuluh darah, pensinyalan sel, dan ekspresi gen. Selain itu, quercetin, flavonoid paling melimpah di ekstrak daun jambu biji, telah dilaporkan memiliki sifat anti hipertensi sebagai penghambat ACE. Asam fenolat juga memediasi efek anti-hipertensi dengan menghambat ACE dan mempertahankan fungsi endotel vaskular. (Bhullar *et al.*, 2014) menunjukkan bahwa asam caffeic dan turunannya menunjukkan efek anti-hipertensi yang kuat dalam penghambatan ACE.

Penelitian dengan ekstrak hidroalkohol dari kulit Delima (*Punica granatum*) yang dilakukan oleh (dos Santos *et al.*, 2016) menunjukkan bahwa ekstrak dapat menurunkan stress oksidatif dan aktivitas ACE koroner pada tikus hipertensi spontan. Studi pada tikus menunjukkan bahwa buah delima kaya akan antioksidan polifenol (Mohan, Waghulde, & Kasture, 2010), yang meliputi tanin, antosianin, dan flavonoid (Puneeth & Sharath Chandra, 2020). Polifenol memiliki struktur kimia yang mendukung *chelation* logam redoksaktif yang mungkin mendukung penghambatan ACE. Selain itu, (Mohan *et al.*, 2010) menunjukkan bahwa konsumsi jus delima selama 4 minggu pada tikus dengan hipertensi diabetes menurunkan kadar ACE serum. Pada hipertensi, angiotensin II diketahui berperan dalam remodeling vaskular. Dengan demikian, penghambatan ACE koroner yang dihasilkan oleh ekstrak kulit buah delima mungkin dapat mempengaruhi morfologi sel arteri koroner seperti pada penelitian ini. Sifat antioksidan pada *Punica granatum* yang dapat menurunkan stres oksidatif ditunjukkan dengan penurunan produksi O₂. Bukti menunjukkan bahwa ekstrak delima juga dapat memberikan efek menguntungkan pada penderita hipertensi. Hasil penelitian ini mungkin dapat dikaitkan dengan penurunan stres oksidatif yang dimediasi oleh

penghambatan ACE koroner dan aksi antioksidan dari senyawa polifenol. Efek ini mungkin berkorelasi dengan aktivitas antioksidan dari buah delima yang terkait dengan kandungan polifenol tinggi dan dengan jenis polifenol tertentu yang ada dalam buah delima, khususnya, tanin terhidrolisis, yang menampilkan kapasitas yang tinggi untuk radikal bebas (Aviram & Rosenblat, 2012).

6. Jalur ACE2 dan Pengaruhnya terhadap Hipertensi

ACE2 dapat menurunkan tekanan darah dengan meningkatkan sensitivitas baroreflex. Disisi lain *Angiotensin II* (Ang II) memiliki efek berlawanan dengan ACE2 dan bekerja melalui *Angiotensin Receptor Type 1* (AT₁R) untuk menghilangkan kepekaan barorefleks, meningkatkan sekresi *arginine vasopressin* dan mengaktifkan sistem saraf simpatis, menyebabkan peningkatan tekanan darah (Nakagawa, Gomez, Grobe, & Sigmund, 2020).

Menurut penelitian (Ding *et al.*, 2020) ACE2 dilaporkan mengkatalisis degradasi Ang II menjadi Ang- (1-7), yang kemudian mengikat reseptor Mas dan mengurangi tekanan darah. Mengingat ekstrak air bunga jantan *Eucommia ulmoides Oliv.* (EU) dapat meningkatkan ekspresi ACE2 pada tikus hipertensi spontan. Dalam penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak air bunga jantan dapat menginduksi mRNA dan

ekspresi protein ACE2 di ginjal tikus hipertensi, yang pada gilirannya dapat mengurangi tekanan darah. Semakin banyak penelitian *in vivo* dan *in vitro* telah menunjukkan bahwa Ang- (1-7) melawan efek Ang II dan melebarkan pembuluh darah untuk menurunkan tekanan darah. Ekstrak bunga jantan ini mendorong degradasi Ang II menjadi Ang- (1-7) pada tikus hipertensi spontan. Salah satu penelitian menunjukkan bahwa empat kategori yang diekstraksi dari daun dan kulit kayu EU termasuk lignan, iridoid, flavonoid, dan terpenoid memiliki aksi antihipertensi (Trinder, 2012). Tentu saja, studi lebih lanjut akan diperlukan untuk menentukan komponen antihipertensi pada bunga jantan EU.

7. Tantangan dan Prospek Masa Depan Penggunaan Tanaman Obat Anti Hipertensi

Mengingat tantangan sosial-ekonomi yang dihadapi masyarakat di Indonesia, penggunaan tanaman obat adalah alternatif yang lebih murah dan lebih mudah didapat untuk obat-obatan terapeutik anti-hipertensi. Ada juga persepsi umum bahwa tanaman obat berhubungan erat dengan keamanan dan kealamian bagi mereka yang menggunakannya untuk perawatan kesehatan primer dan sebagai pengobatan anti-hipertensi. Penggunaan tanaman obat juga dikaitkan dengan

pelestarian sistem pengetahuan asli yang telah diturunkan dari generasi ke generasi. Terlepas dari banyaknya keuntungan yang terkait dengan penggunaan produk tanaman obat anti hipertensi, ada beberapa tantangan yang telah diidentifikasi juga. Beberapa tantangan tersebut antara lain kurangnya standarisasi sediaan tanaman (misalnya mentah, direbus, dan seduh), mengingat spesies tanaman yang berbeda memiliki potensi yang berbeda dan akan mempengaruhi dosis yang dibutuhkan (De Lange-Jacobs *et al.*, 2020).

Berdasarkan penelitian, sebagian besar spesies tanaman yang saat ini digunakan untuk tujuan pengobatan tidak dibudidayakan sebagai tanaman tetapi tumbuh di alam liar. Namun, ada kemungkinan tanaman ini terkontaminasi dengan senyawa xenobiotik yang ditemukan dalam pestisida melalui air tanah dan permukaan, tanah dan udara (Kumar *et al.*, 2018).

World Health Organisation (WHO) menganjurkan untuk penggunaan tanaman obat dan merekomendasikan penelitian lebih lanjut untuk mengidentifikasi konstituen fitokimia aktif anti-hipertensi dari tanaman obat, standar kualitas dan khasiat klinis. Kolaborasi antar disiplin ilmu yang kuat yang menjembatani antara pengobatan

biomedis modern dan pengobatan tradisional diperlukan guna mengembangkan pengobatan yang efektif untuk penanganan dan penyakit kardiovaskular seperti hipertensi (Whitworth & Chalmers, 2004).

KESIMPULAN

Setiap tanaman obat yang telah diteliti terbukti memiliki aktivitas sebagai antihipertensi. Tanaman tersebut 90% memiliki pengaruh terhadap ekspresi gen *Angiotensin Converting Enzyme 1* (ACE 1), dan sebanyak 10% tanaman memiliki pengaruh terhadap *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE 2). Tanaman obat yang memiliki aktivitas terhadap ekspresi gen *Angiotensin Converting Enzyme 1* (ACE 1) paling banyak merupakan tanaman obat dengan family *Poaceae*, *Oleaceae*, dan *Zingiberaceae*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Bhakti Kencana Bandung khususnya pembimbing saya ibu Yani Mulyani dan bapak Ari Yuniarto yang telah mendukung penulisan naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel-Rahman, R. F., Hessin, A. F., Abdelbaset, M., Ogaly, H. A., Abd-Elsalam, R. M., & Hassan, S. M. (2017). Antihypertensive Effects of Roselle-Olive Combination in L-NAME-Induced Hypertensive Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/9460653>
- Abdulazeez, M., Abubakar, S. M., Ibrahim, S., & Mu'azzam, J. M. (2017). *Isolation and Characterization of a Potential Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Peptide from the Leaves of Leptadenia hastata (Asclepiadaceae).pdf*.
- Ahad, A., Raish, M., Bin Jordan, Y. A., Alam, M. A., Al-Mohizea, A. M., & Al-Jenoobi, F. I. (2020). Effect of Hibiscus sabdariffa and Zingiber officinale on the antihypertensive activity and pharmacokinetic of losartan in hypertensive rats. *Xenobiotica*, 50(7), 847–857. <https://doi.org/10.1080/00498254.2020.1729446>
- Akinyemi, Ayodele J., Ademiluyi, A. O., & Oboh, G. (2013). Aqueous extracts of two varieties of ginger (*Zingiber officinale*) inhibit angiotensin I-Converting enzyme, iron(II), and sodium nitroprusside-induced lipid peroxidation in the rat heart in vitro. *Journal of Medicinal Food*, 16(7), 641–646. <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.0022>
- Akinyemi, Ayodele Jacob, Thome, G. R., Morsch, V. M., Stefanello, N., Goularte, J. F., & Schetinger, M. R. C. (2016). *Effect of dietary supplementation of ginger and turmeric rhizomes on angiotensin-1 converting enzyme*.
- Arredondo-Mendoza, G. I., Jiménez-Salas, Z., Guzmán-De la Garza, F. J., Solís-Pérez, E., López-Cabanillas-Lomelí, M., González-Martínez, B. E., & Campos-Góngora, E. (2020). Ethanolic Extract of *Salvia hispanica* L. Regulates Blood Pressure by Modulating the Expression of Genes Involved in BP-Regulatory Pathways. *Molecules*, 25(17), 1–12. <https://doi.org/10.3390/molecules25173875>
- Aviram, M., & Rosenblat, M. (2012). Pomegranate protection against cardiovascular diseases. *Evidence-Based Complementary*

- and Alternative Medicine*, 2012.
<https://doi.org/10.1155/2012/382763>
- Balogun, F. O., & Ashafa, A. O. T. (2019). A Review of Plants Used in South African Traditional Medicine for the Management and Treatment of Hypertension. *Planta Medica*, 85(4), 312–334. <https://doi.org/10.1055/a-0801-8771>
- Bhullar, K. S., Lassalle-Claux, G., Touaibia, M., & Vasantha Rupasinghe, H. P. (2014). Antihypertensive effect of caffeic acid and its analogs through dual renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *European Journal of Pharmacology*, 730(1), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.02.038>
- Cardoso, A. M., Abdalla, F. H., Bagatini, M. D., Martins, C. C., Da Silva Fiorin, F., Baldissarelli, J., ... Schetinger, M. R. C. (2014). Swimming training prevents alterations in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in hypertensive rats. *American Journal of Hypertension*, 27(4), 522–529. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpto30>
- Chan, W. J. J., McLachlan, A. J., Luca, E. J., & Harnett, J. E. (2020). Garlic (*Allium sativum* L.) in the management of hypertension and dyslipidemia – A systematic review. *Journal of Herbal Medicine*, 19(July), 100292. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2019.100292>
- Chen, P., Li, L., Huo, X., Qiao, L., Zhang, Y., Chen, Z., & Wang, L. (2020). New angiotensin-converting enzyme inhibitory peptide from Coix prolamins and its influence on the gene expression of renin-angiotensin system in vein endothelial cells. *Journal of Cereal Science*, 96(March), 103099. <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2020.103099>
- Chen, S. Y., Chu, C. C., Chyau, C. C., Yang, J. W., & Duh, P. Der. (2019). Djulis (*Chenopodium formosanum*) and its bioactive compounds affect vasodilation, angiotensin converting enzyme activity, and hypertension. *Food Bioscience*, 32(May 2018), 100469. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2019.100469>
- Chrysant, S. G., & Chrysant, G. S. (2017). Herbs Used for the Treatment of Hypertension and their Mechanism of Action. *Current Hypertension Reports*, 19(9). <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0775-5>
- Cloud, A., Vilcins, D., & McEwen, B. (2020). The effect of hawthorn (*Crataegus* spp.) on blood pressure: A systematic review. *Advances in Integrative Medicine*, 7(3), 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2019.09.002>
- Crown, O. O., Olayeriju, O. S., Kolawole, A. O., Akinmoladun, Clement, A., Olaleye, M. T., & Akindahunsi, A. A. (2017). *Mobola plum benih ekstrak methanolic menunjukkan campuran jenis penghambatan angiotensinI-converting enzim in vitro.pdf*.
- De Lange-Jacobs, P., Shaikh-Kader, A., Thomas, B., & Nyakudya, T. T. (2020). An overview of the potential use of ethno-medicinal plants targeting the renin-angiotensin system in the treatment of hypertension. *Molecules*, 25(9). <https://doi.org/10.3390/molecules25092114>
- Ding, Z. J., Liang, C., Wang, X., Yao, X., Yang, R. H., Zhang, Z. S., ... Li, Q. (2020). Antihypertensive Activity of *Eucommia Ulmoides* Oliv: Male Flower Extract in Spontaneously Hypertensive Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020.

- <https://doi.org/10.1155/2020/6432173>
- Donsu, J. D. T., Harmillah, & Sasmita, A. (2018). Manfaat Averrhoa Carambola Dalam Menurunkan Hipertensi. *E-Conversion - Proposal for a Cluster of Excellence*, 9(April), 126–128.
- dos Santos, R. L., Dellacqua, L. O., Delgado, N. T. B., Rouver, W. N., Podratz, P. L., Lima, L. C. F., ... Moyses, M. R. (2016). Pomegranate peel extract attenuates oxidative stress by decreasing coronary angiotensin-converting enzyme (ACE) activity in hypertensive female rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, 79(21), 998–1007. <https://doi.org/10.1080/15287394.2016.1213690>
- Eghianruwa, K. I., Oridupa, O. A., & Saba, A. B. (2016). Medicinal plants used for management of hypertension in Nigeria. *Annual Research and Review in Biology*, 11(3), 1–10. <https://doi.org/10.9734/ARRB/2016/29045>
- Elkafrawy, N., Younes, K., Naguib, A., Badr, H., Kamal Zewain, S., Kamel, M., ... Mohamed, S. (2020). Antihypertensive efficacy and safety of a standardized herbal medicinal product of Hibiscus sabdariffa and Olea europaea extracts (NW Roselle): A phase-II, randomized, double-blind, captopril-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 34(12), 3379–3387. <https://doi.org/10.1002/ptr.6792>
- Farida, F., Abdillah, Y., & Farasari, P. (2020). Effectiveness Of Rosella Tea On Decreasing Blood Pressure In Hypertension Patients In Tulungagung District. *STRADA Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 9(1), 162–169. <https://doi.org/10.30994/sjik.v9i1.277>
- Fazal, Y., Fatima, S. N., Shahid, S. M., & Mahboob, T. (2015). Effects of curcumin on angiotensin-converting enzyme gene expression, oxidative stress and anti-oxidant status in thioacetamide-induced hepatotoxicity. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 16(4), 1046–1051. <https://doi.org/10.1177/1470320314545777>
- Hidayah, R. N., & Sulistiyaningsih. (2019). Tanaman dengan Aktivitas Antihipertensi. *Farmaka*, 17(2), 161–166.
- Hosoo, S., Koyama, M., Kato, M., Hirata, T., Yamaguchi, Y., Yamasaki, H., ... Nakamura, K. (2015). The restorative effects of Eucommia ulmoides oliver leaf extract on vascular function in spontaneously hypertensive rats. *Molecules*, 20(12), 21971–21981. <https://doi.org/10.3390/molecules201219826>
- Irondi, E. A., Agboola, S. O., Oboh, G., Boligon, A. A., Athayde, M. L., & Shode, F. O. (2016). Guava leaves polyphenolics-rich extract inhibits vital enzymes implicated in gout and hypertension in vitro. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 5(2), 122–130. <https://doi.org/10.5455/jice.20160321115402>
- Jaarin, K., Foong, W. D., Yeoh, M. H., Kamarul, Z. Y. N., Qodriyah, H. M. S., Azman, A., ... Kamisah, Y. (2015). Mechanisms of the antihypertensive effects of Nigella sativa oil in L-NAME-induced hypertensive rats. *Clinics*, 70(11), 751–757. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(11\)07](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(11)07)
- Kang, N., Lee, J. H., Lee, W. W., Ko, J. Y., Kim, E. A., Kim, J. S., ... Jeon, Y. J. (2015). Gallic acid isolated from Spirogyra sp. improves cardiovascular disease through a vasorelaxant and antihypertensive effect. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 39(2), 764–

772.
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.02.006>
- Kaschina, E., Steckelings, U. M., & Unger, T. (2018). Hypertension and the renin-angiotensin-aldosterone system. In *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.03969-6>
- Kim, S. W., Cuong, T. D., Hung, T. M., Ryoo, S., Lee, J. H., & Min, B. S. (2013). Arginase II inhibitory activity of flavonoid compounds from *Scutellaria indica*. *Archives of Pharmacal Research*, 36(8), 922–926. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0125-3>
- Kumar, S., Kaushik, G., Dar, M. A., Nimesh, S., Lopez-Chuken, U. J., & Villarreal-Chiu, J. F. (2018). Microbial Degradation of Organophosphate Pesticides: A Review. *Pedosphere*, 28(2), 190–208. [https://doi.org/10.1016/S1002-0160\(18\)60017-7](https://doi.org/10.1016/S1002-0160(18)60017-7)
- Kusumastuti, I. R. (2014). Roselle (*Hibiscus Sabdariffa* Linn) Effects on Lowering Blood Pressure as A Treatment For Hypertension. *Jurnal Majority*, 3(7), 70–74.
- Li, H., Sureda, A., Devkota, H. P., Pittalà, V., Barreca, D., Silva, A. S., ... Nabavi, S. M. (2020). Curcumin, the golden spice in treating cardiovascular diseases. *Biotechnology Advances*, 38, #pagerange#. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.01.010>
- Li, P., Cai, X., Xiao, N., Ma, X., Zeng, L., Zhang, L. H., ... Du, B. (2020). Sacha inchi: (*Plukenetia volubilis* L.) shell extract alleviates hypertension in association with the regulation of gut microbiota. *Food and Function*, 11(9), 8051–8067. <https://doi.org/10.1039/d0fo01770a>
- Luhtala, S., Vaajanen, A., Oksala, O., Valjakka, J., & Vapaatalo, H. (2009). Activities of angiotensin-converting enzymes ACE1 and ACE2 and inhibition by bioactive peptides in porcine ocular tissues. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 25(1), 23–28. <https://doi.org/10.1089/jop.2008.0081>
- Lukito, A. A., Harmeiwaty, E., & Hustrini, N. M. (2019). *Konsensus Penatalaksanaan Hipertensi 2019*. 118.
- Maquiaveli, C. C., Da Silva, E. R., Rosa, L. C., Francescato, H. D. C., Lucon Júnior, J. F., Silva, C. G. A., ... Coimbra, T. M. (2014). Cecropia pachystachya extract attenuated the renal lesion in 5/6 nephrectomized rats by reducing inflammation and renal arginase activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 158(PART A), 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.042>
- Martín-Peláez, S., Castañer, O., Konstantinidou, V., Subirana, I., Muñoz-Aguayo, D., Blanchart, G., ... Fitó, M. (2017). Effect of olive oil phenolic compounds on the expression of blood pressure-related genes in healthy individuals. *European Journal of Nutrition*, 56(2), 663–670. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1110-z>
- Mohan, M., Waghulde, H., & Kasture, S. (2010). Effect of pomegranate juice on angiotensin II-induced hypertension in diabetic wistar rats. *Phytotherapy Research*, 24(SUPPL. 2), 196–203. <https://doi.org/10.1002/ptr.3090>
- Monir, R., Abd Elkarim, A. S., Shalaby, M. F., Zaki, A. A., & Shabana, S. (2020). Anti-hypertensive activity of punica granatum peels ethyl acetate extract on fludrocortisones induced hypertension in wistar rats. *Pharmacognosy Journal*, 12(5), 1135–1142. <https://doi.org/10.5530/PJ.2020>

- .12.160
- Morris, D. L., Sanghavi, D., Kahwaji, C. I., Un, M., Assistant, P., & Clinic, M. (2020). *Angiotensin II*. 2–5.
- Nakagawa, P., Gomez, J., Grobe, J. L., & Sigmund, C. D. (2020). The Renin-Angiotensin System in the Central Nervous System and Its Role in Blood Pressure Regulation. *Current Hypertension Reports*, 22(1). <https://doi.org/10.1007/s11906-019-1011-2>
- Ozougwu, J. (2017). Nigerian Medicinal Plants with Anti-Diabetic and Anti-Hypertensive Properties. *European Journal of Medicinal Plants*, 21(3), 1–9. <https://doi.org/10.9734/ejmp/2017/37468>
- Ozturk, M., Altay, V., Latiff, A., & Shareef, S. (2018). Potential Medicinal Plants Used in the Hypertension in Turkey, Pakistan, and Malaysia. *Plant and Human Health, Volume 1, 1*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-93997-1>
- Pang, X. F., Zhang, L. H., Bai, F., Wang, N. P., Ijaz Shah, A., Garner, R., & Zhao, Z. Q. (2015). Dual ACE-inhibition and angiotensin II AT1 receptor antagonism with curcumin attenuate maladaptive cardiac repair and improve ventricular systolic function after myocardial infarction in rat heart. *European Journal of Pharmacology*, 746, 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.11.001>
- Plangar, A. F., Anaeigoudari, A., Khajavirad, A., & Shafei, M. N. (2019). Beneficial cardiovascular effects of hydroalcoholic extract from crocus sativus in hypertension induced by angiotensin II. *Journal of Pharmacopuncture*, 22(2), 95–101. <https://doi.org/10.3831/KPI.2019.22.012>
- Potue, P., Maneesai, P., Kukongviriyapan, U., Prachaney, P., & Pakdeechote, P. (2020). Cratoxylum Formosum extract exhibits antihypertensive effects via suppressing the renin-angiotensin cascade in hypertensive rats. *Journal of Functional Foods*, 73(February), 104137. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104137>
- Prodjosudjadi, W. (2010). Hipertensi, mekanisme dan penatalaksanaan.pdf. *Berkala Neuro Sains*, Vol. 1, pp. 133–139.
- Puneeth, H. R., & Sharath Chandra, S. P. (2020). A review on potential therapeutic properties of Pomegranate (*Punica granatum L.*). *Plant Science Today*, 7(1), 9–16. <https://doi.org/10.14719/PST.2020.7.1.619>
- Rawat, P., Singh, P. K., & Kumar, V. (2016). Anti-hypertensive medicinal plants and their mode of action. *Journal of Herbal Medicine*, 6(3), 107–118. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2016.06.001>
- Rincón, J., Correia, D., Arcaya, J. L., Finol, E., Fernández, A., Pérez, M., ... Romero, F. (2015). Role of Angiotensin II type 1 receptor on renal NAD(P)H oxidase, oxidative stress and inflammation in nitric oxide inhibition induced-hypertension. *Life Sciences*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.01.005>
- Sánchez, M., González-Burgos, E., Iglesias, I., Lozano, R., & Gómez-Serranillos, M. P. (2020). The pharmacological activity of camellia sinensis (L.) kuntze on metabolic and endocrine disorders: A systematic review. *Biomolecules*, 10(4), 2–33. <https://doi.org/10.3390/biom10040603>
- Sanders, T. A. B. (2020). Chapter 21 - Hypertension. In *Present Knowledge in Nutrition*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818460-8.00021-6>
- Shukor, N. Al, Camp, J. Van, Gonzales, G.

- B., Staljanssens, D., Struijs, K., Zotti, M. J., ... Smagghe, G. (2013). *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Effects by Plant Phenolic Compounds: A Study of Structure Activity Relationships*.
- Srivastava, K., Chandra, S., Bhatia, J., Narang, R., & Saluja, D. (2012). Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril). *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 15(3), 399–406. <https://doi.org/10.18433/j3kw3b>
- Toscano, L. T., da Silva, C. S. O., Toscano, L. T., de Almeida, A. E. M., da Cruz Santos, A., & Silva, A. S. (2014). Chia Flour Supplementation Reduces Blood Pressure in Hypertensive Subjects. *Plant Foods for Human Nutrition*, 69(4), 392–398. <https://doi.org/10.1007/s11130-014-0452-7>
- Trinder, Y. (2012). Common and less common adverse effects of antihypertensives: A general practitioner's perspective. *South African Family Practice*, 54(2), 2–4. <https://doi.org/10.1080/20786204.2012.10874209>
- Whitworth, J. A., & Chalmers, J. (2004). *World Health Organisation – International Society of Hypertension (WHO / ISH) Hypertension Guidelines*. 26, 747–752. <https://doi.org/10.1081/CEH-200032152>
- Williamson, C. R., Khurana, S., Nguyen, P., Byrne, C. J., & Tai, T. C. (2017). Comparative Analysis of Renin-Angiotensin System (RAS)-Related Gene Expression Between Hypertensive and Normotensive Rats. *Medical Science Monitor Basic Research*, 23, 20–24. <https://doi.org/10.12659/msmbr.901964>
- Wunpathe, C., Maneesai, P., Rattanakanokchai, S., Bunbupha, S., Kukongviriyapan, U., Tong-Un, T., & Pakdeechote, P. (2020). Tangeretin mitigates l-NAME-induced ventricular dysfunction and remodeling through the AT1R/pERK1/2/pJNK signaling pathway in rats. *Food and Function*, 11(2), 1322–1333. <https://doi.org/10.1039/c9fo02365h>
- Yao, Y., Wang, W., Li, M., Ren, H., Chen, C., Wang, J., ... Zeng, C. (2016). Curcumin Exerts its Anti-hypertensive Effect by Down-regulating the AT1 Receptor in Vascular Smooth Muscle Cells. *Scientific Reports*, 6(February), 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep25579>
- Zhang, L., Pang, X., Bai, F., Wang, N., & Shah, A. I. (2015). *Preservation of Glucagon-Like Peptide-1 Level Attenuates Angiotensin II-Induced Tissue Fibrosis by Altering AT 1 / AT 2 Receptor Expression and Angiotensin-Converting Enzyme 2 Activity in Rat Heart*. <https://doi.org/10.1007/s10557-015-6592-7>



Copyright (c) 2021 Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia; This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)