

REVIEW: PERAN KUNYIT (*Curcuma longa*) SEBAGAI TERAPI HIPERTENSI DAN MEKANISMENYA TERHADAP EKSPRESI GEN

Yani Mulyani¹, Gelisa Wulandari², Agus Sulaeman³

^{1,2,3} Kelompok Keilmuan Farmakologi, Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Bandung

ABSTRAK

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah sistolik dan atau diastolik melebihi normal dan menjadi salah satu penyakit penyebab kematian tertinggi di dunia. Penggunaan obat-obatan sintesis dalam terapi hipertensi yang digunakan pada jangka panjang dapat menyebabkan efek samping, sehingga masyarakat mulai beralih menggunakan obat tradisional. Penggunaan kunyit (*Curcuma longa*) sebagai obat tradisional memiliki pengaruh yang baik karena kandungan salah satu komponen yang ada didalamnya yaitu curcumin mampu memperbaiki penyakit kardiovaskular termasuk hipertensi. Namun kajian tentang kunyit (*Curcuma longa*) sebagai obat tradisional masih dalam cakupan Obat Herbal Terstandar (OHT) dan belum sampai pada fitofarmaka. Curcumin bekerja dengan mempengaruhi berbagai target molekuler melalui interaksinya secara fisik dengan target atau dengan memodulasi faktor transkripsi, aktivitas enzim ataupun ekspresi gen. Ulasan ini merangkum peran kunyit (*Curcuma longa*) sebagai terapi hipertensi dan mekanismenya terhadap ekspresi gen dengan melakukan penelusuran jurnal ilmiah terpublikasi taraf internasional 10 tahun terakhir (2010-2020) melalui database elektronik berupa PubMed, ScienceDirect dan Google Scholar. Kunyit (*Curcuma longa*) dapat digunakan pada terapi hipertensi melalui perannya sebagai antioksidan, antiinflamasi, pencegah proliferasi sel otot polos pembuluh darah serta pada reseptor β -adrenergik dan beberapa mekanisme kerjanya terutama ke arah ekspresi gen eNOS, iNOS, ACE, AT1R, arginase, COX-2, Bcl-2 dan Caspase-3. Banyaknya manfaat dan potensi yang dimiliki kunyit (*Curcuma longa*) terutama perannya dalam mekanisme ekspresi gen pada hipertensi yang nantinya dapat dikembangkan lebih lanjut melalui berbagai penguji.

Kata Kunci :

Hipertensi, Curcuma longa, Curcumin, Ekspresi Gen

PENDAHULUAN

Hipertensi adalah suatu keadaan dimana tekanan darah sistolik dan atau diastolik melebihi normal dan menjadi salah satu penyakit penyebab kematian tertinggi di dunia. Hipertensi merupakan gangguan kompleks yang mempengaruhi sekitar 40% populasi orang dewasa di dunia dan penyebab 51% kematian yang disebabkan oleh penyakit arteri koroner serta penyakit serebrovaskular. Data dari World Health Organization (WHO) pada tahun 2015 menunjukkan sekitar 1,13 Miliar orang di dunia menyandang hipertensi (1). Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) di Indonesia pada tahun 2018 telah menunjukkan prevalensi hipertensi pada usia diatas 18 tahun yang meningkat menjadi 31,34% pada pria dan 36,85 % pada wanita, serta diperkirakan akan terus meningkat setiap tahunnya (2).

Obat-obatan sintesis menjadi salah satu pengobatan terbanyak yang digunakan didalam terapi farmakologi pada hipertensi. Namun penggunaan obat antihipertensi pada jangka panjang dapat menimbulkan berbagai efek samping yang tidak diinginkan serta biaya untuk terapi farmakologis relatif meningkat dan terkadang memperburuk keadaan penyakit. Sehingga masyarakat mulai memilih obat tradisional untuk digunakan dalam mengatasi penyakit hipertensi. Banyak tanaman obat yang digunakan dalam pengobatan tradisional telah diteliti untuk mencegah dan mengobati berbagai penyakit kardiovaskular terutama hipertensi. Obat-obatan tradisional ini telah cukup banyak

dijual dipasaran dalam bentuk jamu, Obat Herbal Terstandar (OHT) dan juga fitofarmaka. Dari ketiga jenis obat tradisional ini beberapa diantaranya berasal dari tanaman pegagan (*Centella asiatica*), kunyit (*Curcuma longa*), seledri (*Apium graveolens*), kumis kucing (*Orthosiphon stamineus*), meniran (*Phyllanthus niruri*), temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*) dan lain sebagainya (3). Salah satu dari tanaman tersebut yang baru-baru ini mendapat banyak perhatian karena memiliki berbagai manfaat dan sering digunakan dalam alternatif pengobatan adalah kunyit (*Curcuma longa*). Namun kajian tentang kunyit (*Curcuma longa*) sebagai obat tradisional masih dalam cakupan Obat Herbal Terstandar (OHT) dan belum sampai pada fitofarmaka. Di Indonesia sendiri belum banyak penelitian pada kunyit (*Curcuma longa*) terhadap mekanisme kerja dan ekspresi gennya sehingga datanya kurang dan sangat terbatas, sedangkan penelitian dari berbagai negara telah banyak dilakukan. Meski demikian, penelitian yang dilakukan oleh Setzer et al (2020) menyebutkan bahwa kunyit (*Curcuma longa*) yang berasal dari luar Asia seperti Eropa dan Amerika memiliki profil kimia yang sebanding dengan kunyit (*Curcuma longa*) yang berasal dari daerah tropis, termasuk Indonesia (4).

Terlepas dari itu, kunyit (*Curcuma longa*) memiliki pengaruh dalam berbagai pengobatan karena kandungan komponen yang ada didalamnya. Komponen terpenting dari kunyit (*Curcuma longa*) yang bertanggung jawab untuk aktivitas

Masuk 17-03-2020

Revisi 27-04-2021

Diterima 09-05-2021

DOI: 10.20956/mff.v25i2.13287

Korespondensi

Gelisa Wulandari

191ff04029@bku.ac.id

Copyright

© 2021 Majalah Farmasi

Farmakologi Fakultas Farmasi · Makassar

Diterbitkan tanggal

30 Agustus 2021

Dapat Diakses Daring Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



biologisnya adalah curcumin (5). Curcumin adalah komponen aktif utama kunyit (*Curcuma longa*) berupa senyawa berwarna kuning dan digunakan selama berabad-abad dalam pengobatan tradisional. Molekul ini memiliki potensi terapeutik terhadap berbagai macam penyakit salah satunya termasuk hipertensi (6). Curcumin bekerja dengan mempengaruhi berbagai target molekuler baik dengan berinteraksi secara fisik dengan target atau dengan memodulasi faktor transkripsi, aktivitas enzim ataupun ekspresi gen (7).

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya pada kunyit (*Curcuma longa*), diketahui telah banyak beberapa mekanisme kerjanya terutama ke arah ekspresi gen yang dapat memperbaiki penyakit kardiovaskular sehingga kemungkinan pengembangan kunyit (*Curcuma longa*) dari Obat Herbal Terstandar (OHT) menjadi fitofarmaka bisa ditindak lanjuti. Oleh karena itu, perlu dilakukannya suatu ulasan serta kajian untuk mengumpulkan informasi tentang peran kunyit (*Curcuma longa*) sebagai terapi hipertensi dan mekanismenya terhadap ekspresi gen.

METODE PENELITIAN

Strategi Pencarian Literatur

Dilakukan penelusuran jurnal ilmiah terpublikasi taraf internasional pada 10 tahun terakhir yaitu tahun 2010-2020 dengan kata kunci hipertensi, *Curcuma longa*, curcumin dan ekspresi gen melalui database elektronik berupa PubMed, ScienceDirect dan Google Scholar.

Kriteria Literatur

Pemilihan literatur berdasarkan kemampuan menjawab pertanyaan yang berkaitan dengan tujuan penelitian yaitu mengetahui peran kunyit (*Curcuma longa*) sebagai terapi hipertensi serta mekanisme kerja kunyit (*Curcuma longa*) terhadap ekspresi gen pada hipertensi. Kriteria jurnal atau artikel disaring berdasarkan jangka waktu publikasi 10 tahun terakhir, berbahasa inggris (Internasional), judul literature, abstrak dan kata kunci yang sesuai. Selanjutnya artikel disaring dan diseleksi kembali dengan membaca keseluruhan teks. Jumlah artikel yang digunakan untuk literature review yaitu 16 artikel dengan artikel merupakan terbitan minimal tahun 2010. Adapun hasil temuan disajikan dalam bentuk tabel 1. pada lampiran.

Tabel 1. Hasil Temuan Literature

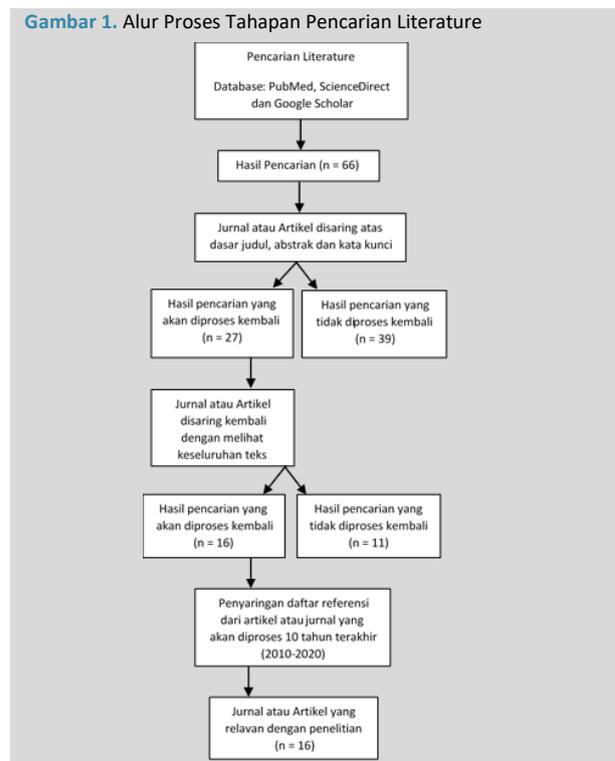
	Temuan	Literatur Terpilih
PubMed	26	9
ScienceDirect	22	4
Google Scholar	18	3
JUMLAH	66	16

Tahapan Proses Pencarian Literatur

Dari semua database yang digunakan diperoleh total literature sebanyak 66 artikel. Artikel tersebut kemudian disaring berdasarkan judul, abstrak dan kata kunci yang digunakan untuk menunjukkan kesesuaian hubungannya dengan topik yang akan dibahas. Pada tahapan ini, artikel hasil penyeleksian yang berpotensi untuk diproses dan ditinjau kembali sebanyak 27 artikel. Artikel yang diperoleh tersebut kemudian diseleksi kembali untuk menghindari adanya duplikasi dengan meninjau teks artikel secara keseluruhan untuk dimasukkan dalam studi. Artikel yang masuk dalam proses seleksi tahap akhir ini sebanyak 16 artikel yang dianggap relevan dengan topik penelitian dan akan ditinjau dengan lengkap dan diteliti lebih lanjut. Kemudian analisis data atau informasi hasil ulasan diolah

dengan cara analisis deskriptif dengan membandingkan temuan pada setiap artikel berdasarkan persamaan dan perbedaan yang diperoleh. Adapun tahapan proses pencarian literatur disajikan dalam bentuk gambar 1. pada lampiran.

Gambar 1. Alur Proses Tahapan Pencarian Literature



HASIL DAN PEMBAHASAN

Diantara semua spesies curcumin yang ada, kunyit (*Curcuma longa*) memiliki kandungan curcuminod yang paling tinggi meliputi curcumin, demethoxycurcumin dan bisdemethoxycurcumin. Dari ketiga kandungan curcuminoid tersebut curcumin telah banyak diteliti dan dipelajari secara ekstensif (8). Curcumin berupa senyawa fenolik yang ada dalam rimpang kunyit (*Curcuma longa*), memiliki sifat pelindung kardiovaskular, anti-inflamasi dan antioksidan (9). Sifat terapeutik curcumin telah menghasilkan minat yang sangat besar dalam memahami mekanisme molekuler yang mendasari efek biologisnya. Curcumin bekerja dengan mempengaruhi berbagai target molekuler, baik yang berinteraksi secara fisik dengan target, memodulasi faktor transkripsi, aktivitas enzim ataupun ekspresi gen (7). Curcumin adalah molekul yang sangat pleiotropik yang berinteraksi dengan banyak target molekuler. Curcumin dapat secara langsung mengikat dan memodulasi aktivitasnya atau secara tidak langsung mengatur fungsinya (10). Terdapat lebih dari 30 protein yang berinteraksi langsung dengan curcumin, termasuk DNA polymerase, protein kinase C (PKC) dan lipooxygenase. Faktor pertumbuhan, faktor transkripsi, kinase, sitokin inflamasi, molekul adhesi, protein terkait apoptosis adalah target molekulernya (11). Kunyit (*Curcuma longa*) memiliki banyak peran dalam terapi hipertensi, dimana beberapa perannya yang sangat berpengaruh terhadap hipertensi yaitu pada proliferasi sel otot polos pembuluh darah, sebagai antioksidan, antiinflamasi serta dalam menstimulasi reseptor β -adrenergik. Beberapa hal ini dapat terjadi dikarenakan ada peningkatan tekanan darah yang salah satunya dikaitkan dengan penurunan keseimbangan antara antioksidan dan prooksidan. Radikal bebas yang dihasilkan secara berlebihan menyebabkan penurunan bioavailabilitas oksida nitrat dan pada akhirnya akan meningkatkan resistensi perifer total dan menyebabkan disfungsi endotel kemudian hipertensi (12).

Tabel 2. Peran Kunyit (*Curcuma longa*)

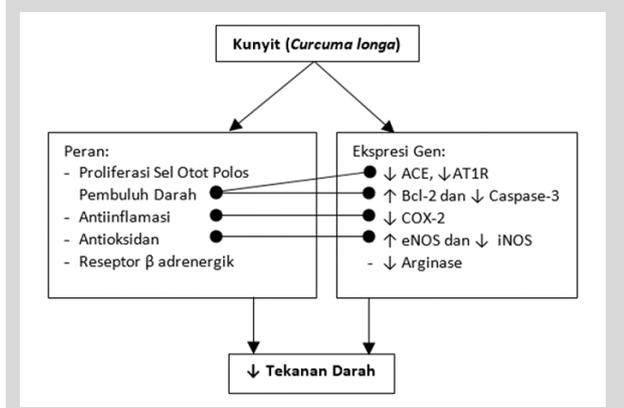
Penulis	Kadar dan Waktu Pengujian	Metode	Hasil Temuan
Adaramoye et al (2011)	Curcumin (200 mg/kg/hari)	Determinasi: 1. ALT dan AST 2. GST 3. GSH 4. Superoxide 5. LPO	↓ stres oksidatif yang berkontribusi pada hipertensi melalui aktivasi NO
Hlavačková et al (2011)	Curcumin (100 mg/kg/hari) (6 minggu)	Tail-cuff Histology Staining	↓ ekspresi iNOS, ↑ ekspresi eNOS, ↑ kandungan aktin, elastin dan kolagen
Nakmareong et al (2011)	Curcumin (50 dan 100 mg/kg/hari)	Tail-cuff	↓ resistensi vaskular, memulihkan respon vascular, ↑ eNOS, mengurangi produksi superoksida vaskular, ↓ stres oksidatif, dan ↑ glutathione darah (GSH)
Lekshmi et al (2013)	Curcumin (100 µL)	1. Cell culture 2. ACE inhibition assay	↓ aktivitas ACE
Tapia et al (2013)	Curcumin (120 mg / kg)	Tail-cuff	↑ aktivitas enzim antioksidan ↓ stress oksidatif ↑ translokasi Nrf2
Boonla et al (2014)	Curcumin (50 atau 100 mg/kg) (6 minggu)	Tail-cuff	↓ ACE dan MMP, ↓ stres oksidatif, ↑ ketersediaan hayati NO, ↑ ekspresi eNOS, ↓ regulasi p47 phox NADPH oksidase dan ↓ produksi superoksida di jaringan vascular
Kukongviriyapan et al (2014)	Curcumin (50 dan 100 mg/kg/hari)	Isolated aortic ring	↑ ketersediaan hayati NO oleh regulasi protein eNOS dan aktivitas antioksidan yang kuat dari curcumin
Akinyemi et al (2015)	Curcumin 4% (2 minggu)	1. Determinasi Parameter Hemodinamik 2. Determinasi aktivitas ACE 3. Determinasi aktivitas arginase 4. Pengukuran level NO 5. Fungsi Ginjal 6. Determinasi protein	↓ aktivitas ACE di ginjal, ↓ aktivitas arginase pada tikus hipertensi, menghambat aktivitas ACE dan arginase serta ↑ produksi NO.
Moohammadaree et al (2015)	Hexahydrocurcumin (0,1 µM, 1 µM, 10 µM, dan 100 µM)	Isolated aortic ring	aktivasi β-adrenoseptor, penghambatan Ca ²⁺ ekstraseluler termasuk melalui ROCC dan VOCC, penghambatan mobilisasi Ca ²⁺ , penghambatan Ca ²⁺ yang dimediasi PKC
Akinyemi et al (2016)	Curcumin 4%	1. Determinasi parameter hemodinamik 2. Isolasi sel mononuclear dari darah tikus 3. Kuantifikasi sitokin	↓ hidrolisis ATP, asetilkolinesterase, dan aktivitas butyrylcholinesterase dan sitokin proinflamasi pada tikus hipertensi.
Li et al (2016)	DMC (10 mg/kg /hari)	1. Tail-cuff 2. Western Blot Assay	↓ ekspresi COX-2 dan ↑ fungsi endotel pada hipertensi
Yao et al (2016)	Curcumin (300mg/kg/hari) (1 minggu)	1. Cell Culture 2. RT-PCR 3. Tail-cuff	↓ efek vasokonstriksi Angiotensin II dan menghambat ekspresi AT1R di arteri
Akter et al (2019)	Curcumin (20-800 mg/mL)	Isolated aortic ring	↑ produksi NO dan relaksasi endotel-independen, aktivasi parsial dari β-adrenoseptor dan penghambatan Ca ²⁺
Han et al (2019)	Curcumin (20 µM)	1. Isolated thoracic aorta 2. VSMC Culture 3. Immunohistochemistry 4. ELISA	mencegah migrasi sel otot polos pada pembuluh darah melalui penghambatan ekspresi NFκB dimediasi NLRP3 di sel otot polos pada pembuluh darah
Guo et al (2020)	Curcumin (0, 5, 10, dan 20 µmol/L/hari)	Cell Culture	menghambat proliferasi sel otot polos arteri pulmonalis dengan menghalangi perkembangan siklus sel, sehingga mengurangi tekanan arteri pulmonalis
Greish et al (2020)	Curcumin (100 mg/kg)	Tail-cuff	↑ ekspresi Bcl-2 dan Caspase-3, ↓ regulasi AT1R

Akinyemi et al. (2015) telah melakukan penelitian dengan menggunakan kunyit (*Curcuma longa*) dan hewan tikus yang hipertensi, dimana terjadi peradangan pembuluh darah yang ditandai dengan infiltrasi sel imun. Peradangan yang terjadi berperan dalam banyak proses dan berkontribusi terhadap perkembangan tekanan darah tinggi dengan meningkatnya proliferasi sel otot polos pada pembuluh darah serta renovasi vascular (13). Hasil yang sama juga ditemukan oleh Hlavačková et al. (2011) dalam penelitiannya, dimana curcumin secara efektif dapat mengurangi rasio tekanan

arteri pulmonalis dan ventrikel pada tikus, serta mengurangi penebalan dinding pembuluh arteri pulmonalis dan penyempitan rongga pembuluh darah sehingga proliferasi sel terhambat secara signifikan. Selain itu, curcumin dapat mencegah penurunan elastin. Elastin merupakan protein yang bertanggung jawab untuk elastisitas pembuluh darah. Curcumin mampu menghambat aktivitas proliferasi sel otot polos pembuluh darah vascular secara in vitro dan menginduksi apoptosis, dengan demikian berperan dalam pencegahan perubahan patologis pada pembuluh darah (14). Curcumin juga dapat melindungi arteri paru pada Pulmonary

Arterial Hypertension (PAH) pada tikus dengan menghambat proliferasi otot polos arteri pulmonalis tikus. Ditemukan bahwa curcumin memiliki efek penghambatan yang nyata pada proliferasi sel yang dirangsang oleh 10% Fetal Bovine Serum (FBS) dan efeknya bergantung pada dosis. Terjadi penurunan pada proporsi fase S sel yang diberi curcumin, sedangkan persentase fase G0/G1 meningkat. Dalam siklus pembelahan sel, fase G0/G1 adalah tahap awal sintesis DNA, persiapan untuk fase S, sekaligus tahap kritis untuk siklus sel. Konsentrasi curcumin yang berbeda dapat mengganggu siklus proliferasi sel dan menghambat sel otot polos paru tikus dalam fase G0/G1. Oleh karena itu jumlah sel dalam siklus S dapat dikurangi dan proliferasi sel dapat dihambat (10). Penelitian yang dilakukan oleh Han et al. (2019) mengungkapkan curcumin mampu melemahkan migrasi sel otot polos pembuluh darah yang distimulasi Ang II dengan cara menghambat ekspresi NLRP3 yang dimediasi NF κ B pada tikus hipertensi spontan (15).

Gambar 2. Peran Kunyit (*Curcuma longa*) dan Mekanisme Ekspresi Gen pada Hipertensi



Mekanisme inflamasi berperan dalam patofisiologi hipertensi, dimana kunyit (*Curcuma longa*) memiliki peran pada terapi hipertensi dengan memanfaatkan efek anti inflamasinya. Beberapa mekanisme yang terjadi berdasarkan berbagai penelitian yang dilakukan sebelumnya yakni mencegah peningkatan aktivitas NTPDase dan adenosin deaminase (ADA). Pada penelitian yang dilakukan oleh Akinyemi et al. (2016) ditemukan adanya hidrolisis adenosin tripospat (ATP), adenosin difosfat (ADP), adenosin deaminase (ADA), dan aktivitas asetilkolinesterase (AChE) yang meningkat secara signifikan pada limfosit tikus hipertensi yang diinduksi N ω -nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride (L-NAME). Kunyit (*Curcuma longa*) berperan dalam menurunkan hidrolisis ATP, AChE, aktivitas butyrylcholinesterase (BuChE) dan sitokin proinflamasi pada tikus hipertensi. Selain itu interaksi berbagai komponen termasuk molekul sistem purinergik dan kolinergik yang berkontribusi pada regulasi proses inflamasi telah terlibat dalam aktivasi sistem kekebalan. Limfosit mengekspresikan sebagian besar komponen kolinergik dan neurotransmitter asetilkolin (ACh) yang telah dilaporkan memiliki sifat anti-inflamasi. Enzim asetilkolinesterase (AChE) dan butyrylcholinesterase (BuChE) bertanggung jawab untuk hidrolisis ACh dan dengan demikian dapat memodulasi respon inflamasi. Pengurangan level sitokin proinflamasi dan penghambatan aktivitas enzim dari sistem purinergik dalam limfosit dapat terjadi dalam peningkatan konsentrasi ATP dan adenosin di media ekstraseluler dan memiliki peran anti-inflamasi. Selain itu, asetilkolin (ACh) diketahui melibatkan sistem kolinergik dalam proses inflamasi. Tikus yang diinduksi L-NAME mengalami hipertensi dengan ditandai adanya peningkatan aktivitas AChE dan BuChE. ACh yang bersirkulasi dapat mengatur berbagai fungsi fisiologis, termasuk modulasi imun. Ketika molekul ini ditemukan pada konsentrasi tinggi dalam darah, maka akan bertindak sebagai

agen antiinflamasi. Namun tingkat ACh dicegah oleh kolinesterase yang mampu menghidrolisis ACh menjadi kolin dan asetat. Peningkatan aktivitas kolinesterase menyebabkan degradasi ACh dengan cepat dan akibatnya terjadi penurunan konsentrasi molekul yang bersirkulasi sehingga dapat menurunkan aktivitas antiinflamasi dari ACh. Kunyit (*Curcuma longa*) mencegah peningkatan aktivitas AChE dan BuChE dengan memodulasi aktivitas kolinesterase, mencegah degradasi ACh yang cepat dan menjaga konsentrasinya agar tetap sebagai antiinflamasi. Pengobatan menggunakan curcumin dengan cara bergantung pada dosis secara signifikan meningkatkan vasorelaksasi tergantung endotel yang diinduksi oleh Ach (9). Han et al. (2019) dari hasil penelitiannya menemukan bahwa aktivasi oligomerisasi (pengikat domain nukleotida) seperti inflammasome reseptor protein 3 (NLRP3) bersama dengan aktivasi caspase-1 dan pembentukan interleukin (IL)-1 β memicu respon inflamasi. Peningkatan NLRP3 sangat berkontribusi pada aktivasi inflamasi NLRP3 dan diikuti dengan pelepasan IL-1. Ditemukan bahwa penghapusan gen NLRP3 melemahkan angiotensin II yang diinduksi transformasi fenotipik sel otot polos pembuluh darah dan remodeling vaskular pada tikus (15). Akhir-akhir ini penelitian menemukan bahwa curcumin menekan sekresi IL-1 β dan mencegah peradangan melalui penghambatan inflamasi NLRP3 pada makrofag yang berasal dari sumsum tulang tikus (17).

Matrix metalloproteinases (MMPs) memainkan peran penting dalam disfungsi vaskular dan remodeling pada berbagai jenis penyakit kardiovaskular termasuk hipertensi. Boonla et al. (2014) berdasarkan penelitiannya menyatakan bahwa kunyit (*Curcuma longa*) dengan perannya sebagai antioksidan menurunkan regulasi ekspresi dan aktivitas MMP-2 vaskular dalam model tikus hipertensi 2 kidney-1 clip (2K1C). Efek antioksidan curcumin kemungkinan dimediasi oleh senyawa fenolik dalam kunyit (*Curcuma longa*) karena bukti terbaru menunjukkan bahwa polifenol menghambat ekspresi dan aktivasi MMP-2 di sel otot polos pembuluh darah. Peningkatan ekspresi dan aktivitas MMP-2 menyebabkan berkurangnya vasodilatasi atau peningkatan vasokonstriksi dan berkontribusi pada disfungsi endotel serta peningkatan resistensi vaskular pada hipertensi. Mekanisme efek ini kemungkinan melibatkan peningkatan aktivitas antioksidan dan ketersediaan hayati Nitric Oxide (NO) dengan penurunan level Angiotensin Converting Enzyme (ACE), MMP-2 dan MMP-9 setelah pengobatan menggunakan kunyit (*Curcuma longa*). Hal ini terjadi karena ekspresi NADPH oksidase vascular secara berlebihan yang diinduksi oleh Ang II menyebabkan peningkatan produksi superoxide (O $_2$ \bullet^-) dan berkontribusi pada disfungsi endotel dan penurunan produksi endothelial nitric oxide synthase (eNOS) (9). Selain itu, aktivasi angiotensin II pada hipertensi 2K1C juga meningkatkan remodeling vaskular yang ditunjukkan oleh penebalan dinding arteri dan peningkatan ekspresi dan aktivitas MMP-2. Selain itu penelitian lain melaporkan bahwa penghambatan dalam tingkat mikro RNA (miRNA) dalam sel N18 dengan menggunakan curcumin selama 48 jam menunjukkan penurunan tingkat ekspresi (MMPs) MMP-2 (18). Sifat antioksidan curcumin dapat dihasilkan dari kemampuannya untuk mengikat Reactive Oxygen Species (ROS), meningkatkan ketersediaan hayati NO dan peningkatan sistem pertahanan antioksidan, karena curcumin meningkatkan ekspresi Nrf2 di ginjal, aktivasi faktor transkripsi ini terlibat dalam regulasi gen sitoprotektif yang mengkode protein antioksidan yang dapat melawan kerusakan oksidatif (19). Selain itu, disfungsi endotel sering dikaitkan dengan stres oksidatif sehingga terjadi peningkatan superoksida dari NADPH oksidase dan peningkatan degradasi NO sehingga mengurangi ketersediaan hayati NO, produksi superoksida lebih besar daripada produksi NO dari eNOS. Penurunan bioavailabilitas NO dan peningkatan stres

oksidatif pada hipertensi menyebabkan berkurangnya vasodilatasi, sehingga berkontribusi terhadap disfungsi endotel dan peningkatan resistensi vaskular pada hipertensi. Telah dilaporkan bahwa polifenol pada kunyit (*Curcuma longa*) mampu memodulasi produksi NO dalam endotel vaskular, sehingga berkontribusi pada pencegahan disfungsi endotel. Curcumin secara efektif memulihkan produksi NO dengan pengurangan produksi berlebih superoksida di jaringan vaskular (9). Selain itu, tikus yang diberi kunyit menunjukkan peningkatan glutathione di ginjal dan hati. Meningkatnya glutathione sebagai antioksidan endogen ini bekerja diantara garis pertahanan pertama melawan status pro-oksidan dengan memberikan perlindungan dari stress oksidatif dengan menormalkan penanda biokimia stress oksidatif (20). Kurkumin juga mampu membalikkan stres oksidatif pada hipertensi glomerulus dan hiperfiltrasi pada tikus terkait dengan peningkatan translokasi Nrf2, redaman stres oksidatif dan peningkatan aktivitas beberapa enzim antioksidan (21).

Kunyit (*Curcuma longa*) berperan dalam efek relaksasi yang diinduksi noradrenalin dari arteri basilar babi yang terjadi melalui stimulasi β -adrenoseptor pada sel otot polos pembuluh darah yang dihambat oleh propranolol. Mekanisme vasorelaksasi yang mungkin terjadi termasuk aktivasi parsial dari β -adrenoseptor dan penghambatan saluran Ca^{2+} dari ekstraseluler dan intraseluler. Kunyit (*Curcuma longa*) kemungkinan menstimulasi β_2 -adrenoseptor. Adrenoseptor pada sel otot polos dinding arteri memediasi vasodilatasi (β_2 -adrenoseptor) (6). Moohammadree et al. (2015) berdasarkan hasil penelitiannya menunjukkan bahwa efek vasorelaksan dari hexahydrocurcumin (HHC) yang merupakan salah satu metabolit alami utama curcumin dari kunyit (*Curcuma longa*) ini dimediasi oleh jalur yang tidak bergantung pada endotel, hal ini kemungkinan karena penghambatan masuknya Ca^{2+} ekstraseluler melalui saluran Ca^{2+} yang dijalankan dengan tegangan pada salurannya dan yang dijalankan pada saluran reseptor Ca^{2+} , penghambatan pergerakan Ca^{2+} dari penyimpanan intraseluler, serta penghambatan Ca^{2+} yang dimediasi Protein Kinase C (PKC) independent. HHC menghasilkan efek vasorelaksan dengan menstimulasi β -reseptor adrenergik. HHC menyebabkan efek vasorelaksan yang bergantung pada konsentrasi (22). Selain itu, vasodilatasi yang diinduksi β -adrenoseptor diaktifkan oleh peningkatan konsentrasi adenosin monofosfat siklik intraseluler (cAMP) dan oleh aktivasi saluran K^+ (23).

Hlavačková et al. (2011) telah melakukan penelitian pada tikus yang diinduksi L-NAME dan ditemukan terjadi peningkatan tekanan darah yang dihubungkan dengan penghambatan nitric oxide synthase (NOS) dan penurunan produksi nitric oxide (NO). Diketahui bahwa penurunan eNOS berkontribusi pada ketersediaan NO yang lebih rendah, namun perubahan ekspresi iNOS dapat bervariasi tergantung pada lamanya administrasi L-NAME. Curcumin menurunkan ekspresi iNOS dan menstimulasi ekspresi eNOS, hal ini kemungkinan menjadi faktor utama dalam mengurangi peningkatan tekanan darah (14). Selain itu, L-NAME yang diberikan secara oral menghasilkan peningkatan tekanan darah arteri yang berkelanjutan karena penghambatan produksi NO. Namun, efeknya dalam kondisi patologis ditangkal oleh NO yang berfungsi sebagai vasodilator kuat dan memainkan peran penting dalam menjaga tonus vascular. NO disintesis terutama oleh eNOS dan neuronal NOS di ginjal (13). Metabolit aktif L-NAME mengikat eNOS secara kompetitif. Penghambatan NOS melemahkan sintesis dan metabolisme NO yang memediasi relaksasi vaskuler. Penghambatan ini dikaitkan dengan penurunan ekspresi mRNA eNOS yang signifikan di jaringan aorta tikus (24). Penghambatan produksi NO oleh L-NAME ini kemungkinan memberikan efek ROS yang dihasilkan oleh NADPH oksidase

vascular yang mengakibatkan disfungsi endotel. Pengobatan dengan curcumin terutama pada dosis tinggi mengembalikan ekspresi protein eNOS dan melanjutkan efek keseimbangannya dengan ROS. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa curcumin secara efektif memulihkan tingkat eNOS sehubungan dengan penurunan over produksi superoksida (O₂^{•-}). Produksi oksida nitrat (NO) merupakan salah satu mekanisme pertahanan terpenting dalam melawan hipertensi. Temuan ini menunjukkan bahwa curcumin telah meningkatkan kadar serum nitrit/nitrat pada tikus yang diinduksi L-NAME yang mengakibatkan penurunan penanda stres oksidatif sistemik dan meningkatkan ketersediaan hayati NO yang lebih tinggi (15). Sama halnya penelitian dari Kukongviriyapan et al. (2014) pada tikus yang diinduksi Kadmium (Cd) ditemukan hasil Western blot yang menunjukkan bahwa ekspresi protein eNOS di aorta menurun sebesar 70% pada mencit yang terpajan Kadmium (Cd). Konsisten dengan pemulihan status hemodinamik dan reaktivitas vaskular, pemberian curcumin terutama pada dosis tinggi, secara signifikan meningkatkan ekspresi protein eNOS bila dibandingkan dengan kelompok kontrol Cd.

Sistem renin-angiotensin (RAS) adalah salah satu target utama pengaturan tekanan darah. Pemberian L-NAME secara oral menghasilkan aktivasi sistem renin-angiotensin melalui peningkatan aktivitas ACE. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa L-NAME yang diberikan secara oral akan mengaktifkan sistem renin-angiotensin yang terus-menerus. Angiotensin II yang diproduksi di RAS dari angiotensin I oleh aksi ACE adalah vasokonstriktor di pembuluh ginjal dan telah menyebabkan hipertensi (13). Perubahan Angiotensin I menjadi Angiotensin II dilakukan oleh ACE. Dimana Angiotensin II adalah hormon peptida yang meningkatkan tekanan darah untuk menciptakan efek hemodinamik sistemik dengan menyempitkan pembuluh darah. Angiotensin II juga menimbulkan fibrosis miokard secara langsung melalui Transforming Growth Factor (TGF) yang diaktifkan melalui jalur persinyalan fibroblast β_1 /Smads. Hal ini ditemukan pada penelitian Pang et al. (2015) yang mengungkapkan paradigma baru untuk menjelaskan mekanisme aksi dari curcumin pada tikus yang juga diberikan infus Angiotensin II, dimana curcumin menurunkan tingkat protein dari AT1 dan meningkatkan ekspresi reseptor AT2/ ACE 2 (26). Ekstrak curcumin pada kunyit (*Curcuma longa*) ini sangat berpengaruh dan efektif dalam menghambat aktivitas ACE. Ekstrak curcumin juga efektif dalam membasmi radikal bebas dan menghambat oksidasi LDL. Penghambatan konversi ACE yang dimediasi dari angiotensin I menjadi angiotensin II dianggap sebagai pendekatan pengendalian hipertensi secara terapeutik yang efektif. Enzim pengubah angiotensin (ACE) meningkatkan tekanan darah dengan mengubah angiotensin I yang tidak aktif menjadi vasokonstriktor angiotensin II yang aktif. ACE adalah enzim multifungsi yang juga mengkatalisis degradasi peptida vasodilatasi, bradikinin. Oleh sebab itu aktivitas ACE yang dihambat dianggap sebagai pendekatan terapeutik yang berguna dalam pengobatan tekanan darah tinggi (27). Pengobatan kurkumin secara signifikan menghambat konsentrasi dan aktivitas ACE, konsentrasi Angiotensin II, dan ekspresi mRNA ACE. Pemberian curcumin pada tikus menurunkan tekanan darah dengan cara memblokir komponen RAS otak dan melindungi sistem kolinergik di otak dengan menghambat aktivitas AChE (28).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Chugh et al. (2011) terhadap tikus hipertensi yang diinduksi L-NAME dikaitkan dengan peningkatan yang signifikan dalam kelimpahan AT1R yang mengakibatkan vasokonstriksi dan peningkatan tekanan darah (29). Penghambatan produksi NO oleh L-NAME dapat memperbesar efek ROS yang mengakibatkan lebih banyak disfungsi endotel. Selain itu, stres oksidatif meningkatkan ekspresi AT1R di ginjal (30). Curcumin

mencegah perkembangan hipertensi dengan mengatur ekspresi reseptor AT1 (AT1R) di arteri. Curcumin mengatur ekspresi AT1R pada sel otot polos pembuluh darah serta diketahui secara fisiologis dan signifikansi regulasinya pada hipertensi yang diinduksi angiotensin II. Pengobatan curcumin mengurangi hipertensi yang diinduksi Ang II pada tikus C57Bl/6J yang disertai dengan ekspresi AT1R yang lebih rendah di arteri dan menurunkan vasokonstriksi yang dimediasi oleh angiotensin II di arteri mesenterika. Penemuan ini menunjukkan curcumin mengatur ekspresi AT1R dalam sel dengan mempengaruhi pengikatan DNA SP1/AT1R, sehingga mengurangi vasokonstriksi yang dimediasi AT1R dan selanjutnya menghambat perkembangan hipertensi dalam model hipertensi yang diinduksi Angiotensin II (31).

Penelitian yang dilakukan oleh Akinyemi et al. (2015) ditemukan adanya peningkatan aktivitas arginase pada tikus hipertensi. Diketahui bahwa penghambatan aktivitas arginase sangat penting untuk pengelolaan hipertensi. Peningkatan aktivitas arginase dapat mengganggu vasorelaksasi yang bergantung pada endotelium dengan menurunkan ketersediaan L-arginin untuk endothelium nitric oxide synthase (eNOS), sehingga mengurangi produksi NO dan fungsi eNOS. Nitrit oksida (NO) penting untuk fungsi kardiovaskuler normal dan kontrol tekanan darah. Peningkatan NO ini dapat disebabkan oleh kunyit (*Curcuma longa*) yang menunjukkan efek penghambatan pada aktivitas arginase atau dengan meningkatkan kadar L-arginin endogen, sehingga kunyit (*Curcuma longa*) memiliki kemampuan dalam menghambat arginase (13). Serupa dengan penelitian Peyton et al. (2018) yang menyatakan peningkatan aktivitas arginase telah diidentifikasi sebagai faktor yang mengurangi produksi oksida nitrat dan mengganggu fungsi endotel dalam patologi vascular dengan menggunakan model penghapusan gen, dimana keterlibatan isoform arginase seperti arginase 1 dan 2 (ARG1 dan ARG2) pada hipertensi dan disfungsi endotel dalam model tikus yang diinduksi garam (32).

Beberapa tahun terakhir ini banyak ditemukan target kerja curcumin pada jalur persinyalan yang melibatkan apoptosis. Curcumin meningkatkan ekspresi protein pro-apoptosis, seperti Bax, Bim, Bak, Puma, Noxa dan menghambat ekspresi protein anti-apoptosis termasuk B-sel limfoma protein 2 (Bcl-2), Bcl-XL, survivin dan penghambat apoptosis protein (IAP). Curcumin mengatur anti-apoptosis Bcl-XL, dan protein IAP, menginduksi pelepasan sitokrom c, mengaktifkan caspase-3 dan bertindak sebagai stimulator penyerapan Ca^{2+} intraseluler dalam mitokondria melalui jalur uniporter (33). Peningkatan apoptosis baru-baru ini telah dibuktikan terjadi pada ventrikel kiri tikus dengan hipertensi spontan (SHR). Hasil penelitian Silva et al. (2016) menunjukkan apoptosis dapat diinduksi pada sel jantung dengan berbagai variasi termasuk tekanan darah berlebih pada tikus dewasa, dimana terlihat bahwa apoptosis dihasilkan dari produksi angiotensin yang berlebihan. Perubahan patologis terjadi pada beberapa ekspresi gen seperti Caspase-3, Bax dan Bcl-2 (34). Penelitian lain juga menyebutkan bahwa pemberian L-NAME meningkatkan produksi superoksida vaskuler dan konsentrasi malondialdehyde (MDA) dengan penurunan aktivitas plasma superoksida dismutase (SOD) dan diketahui bahwa ekspresi Bcl-2 pada kelompok hipertensi menurun secara signifikan, sedangkan ekspresi caspase-3 pada kelompok hipertensi meningkat secara signifikan bila dibandingkan dengan kelompok hipertensi yang diobati dengan curcumin. Hal ini menunjukkan bahwa apoptosis meningkat pada kelompok hipertensi dan dapat diperbaiki dengan pengobatan curcumin. Kadar SOD dan penurunan glutathion secara signifikan lebih rendah di jaringan ginjal pada kelompok hipertensi yang tidak diobati curcumin. Penggunaan produk alami seperti curcumin untuk

melindungi fungsi ginjal dapat memberikan metode yang efisien dan terjangkau untuk melindungi efek berbahaya dari hipertensi. Hipertensi yang diinduksi dengan L-NAME menunjukkan penurunan yang signifikan dalam ekspresi Bcl-2, sedangkan ekspresi Caspase-3 meningkat secara signifikan. Stres oksidatif memicu aktivasi Caspase-3 yang mengarah pada apoptosis. Curcumin memperbaiki peningkatan tekanan darah dan fungsi ginjal. Perbaikan ini dimediasi melalui kemampuannya sebagai antioksidan dan dalam penurunan regulasi AT1R yang mendukung penurunan apoptosis. Curcumin mengembalikan keseimbangan protein pro-apoptosis (caspase-3) dan anti-apoptosis (Bcl-2) yang bertindak sebagai antioksidan dalam pengikatan sel ROS sehingga menurunkan tekanan darah (30).

COX-2 secara selektif diinduksi oleh mitogen, promotor tumor, sitokin, dan faktor pertumbuhan yang menghasilkan peningkatan sintesis prostaglandin selama peradangan. COX-2 diekspresikan secara berlebihan dalam hampir setiap kondisi (7). Metabolisme COX-2 yang terganggu berkontribusi besar pada perkembangan disfungsi endotel terkait dengan hipertensi melalui over generasi vasokonstriktor. Dalam kondisi fisiologis, COX-2 diekspresikan di dinding pembuluh darah. Peningkatan regulasi COX-2 yang sangat jelas diamati pada jaringan vaskular yang meradang (35). Li. J et al. (2019) menyatakan bahwa Tes Western blot dalam penelitiannya mengungkapkan terjadinya penurunan ekspresi P-eNOS (Ser1177) dan peningkatan ekspresi COX-2 di arteri ginjal tikus yang hipertensi. Vasokonstriktor dan spesies oksigen reaktif (ROS) yang diproduksi oleh COX-2 menyebabkan gangguan fungsi endotel. COX-2 bertanggung jawab untuk disfungsi endotel dalam kondisi hipertensi (36). Enzim proinflamasi COX-2 merupakan kontributor utama disfungsi endotel pada hipertensi, sebagaimana dibuktikan oleh tindakan protektif dari inhibitor COX-2 dan ekspresi COX-2 yang diregulasi pada tikus hipertensi spontan (37). Pemberian demethoxycurcumin (DMC) dalam jangka panjang mampu mengurangi peningkatan kontraksi yang bergantung pada endotel oleh ACh dan meningkatkan relaksasi yang diinduksi ACh di arteri ginjal tikus yang hipertensi spontan. Dilaporkan bahwa fosforilasi endothelium nitrat oksida sintase (P-eNOS) dan ekspresi protein siklooksigenase 2 (COX-2) berkurang dan meningkat, masing-masing di arteri ginjal tikus yang hipertensi spontan. Perubahan tersebut terjadi dengan pengobatan DMC selama tiga minggu. Oleh karena itu, DMC dapat berperan penting dalam memberikan kontribusi terhadap peningkatan fungsi endotel pada hipertensi dengan menurunkan ekspresi COX-2. Efek penghambatan pada ekspresi COX-2 ini dapat berasal dari penghambatan NF- κ B yang menurunkan regulasi ekspresi COX-2. Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya berkaitan dengan curcumin yang memediasi beberapa target molekuler penting termasuk faktor transkripsi seperti NF- κ B dan enzim seperti COX-2 (38).

Berdasarkan studi yang dilakukan, meskipun tinjauan literature ini mencakup tentang data-data yang luas dari artikel Internasional berbahasa Inggris yang berkaitan dengan peran dan mekanisme ekspresi gen dari kunyit (*Curcuma longa*), namun masih memiliki beberapa keterbatasan yang harus dipertimbangkan berkaitan dengan penyampaian dalam bentuk narrative review yang menjadi kelemahan dalam studi ini. Pertama, artikel yang ditinjau hanya berbahasa Inggris, artinya bisa saja melewatkan artikel yang berisi informasi penting dari negara-negara lain yang tidak menggunakan bahasa Inggris; kedua, literature review ini masih belum menggunakan prosedur statistik untuk menggabungkan hasil dari semua penelitian yang relevan; ketiga, rentan terhadap bias yang tidak disengaja dalam

pemilihan dan interpretasi hasil sehingga harus benar-benar teliti.

Studi ini memberikan bukti penelitian mengenai efek menguntungkan kunyit (*Curcuma longa*) pada penurunan hipertensi. Diharapkan di masa yang akan datang penelitian tentang kunyit (*Curcuma longa*) terhadap hipertensi ataupun penyakit kronik lain bisa jauh lebih berkembang dengan dapat ditingkatkan profil farmakokinetiknya. Selain itu, penelitian terhadap kunyit (*Curcuma longa*) terkait tentang kajian mekanisme kerja ekspresi gen perlu difokuskan, karena dari beberapa penelitian telah memberikan informasi terbatas terkait dengan mekanisme kerja, serta kajian aktivitas klinis terhadap ekspresi gen juga perlu diperdalam.

KESIMPULAN

Berbagai penelitian yang melibatkan Kunyit (*Curcuma longa*) mengungkapkan potensinya dalam melawan beberapa patologi penyakit termasuk hipertensi. Kunyit (*Curcuma longa*) menunjukkan perannya pada hipertensi sebagai antioksidan, antiinflamasi, mencegah proliferasi sel otot polos pembuluh darah, serta pada reseptor β -adrenergik. Efek terapeutik kunyit (*Curcuma longa*) juga dimediasi oleh beberapa target molekuler dan ekspresi gen seperti pada eNOS, iNOS, ACE, AT1R, arginase, COX-2, Bcl-2 dan Caspase-3. Banyak penelitian yang menguji potensi terapeutik dan keamanan farmakologisnya yang terbukti aman untuk dijadikan pengobatan tradisional sebagai jamu dan Obat Herbal Terstandar (OHT). Berdasarkan beberapa manfaat dan potensi yang dimiliki kunyit (*Curcuma longa*), terutama yang berperan dalam mekanismenya terhadap ekspresi gen mampu memainkan peran kunci yang nantinya dapat mengembangkan kunyit (*Curcuma longa*) lebih lanjut sebagai obat tradisional yang memiliki keamanan dan khasiat yang dapat diuji dengan cara ilmiah melalui uji praklinik dan uji klinik serta bahan baku dan produk jadinya telah distandarisasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih terhadap semua pihak yang telah terlibat dan turut membantu dalam segala bentuk penulisan literature review ini, terutama bapak dan ibu dosen pembimbing yang telah memberikan banyak saran, masukan serta arahan dalam pengerjaannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Dominiczak AF, Kuo DRK. Hypertension: Update 2015. *Hypertension*. 2015;65(1):3-4.
- Kemkes RI. Riset Kesehatan Dasar [Internet]. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018. p. 198. Available from: http://labdata.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2018/Laporan_Nasional_RKD2018_FINAL.pdf
- Triyono A, Zulkarnain Z, Mana TA. Studi Klinis Ramuan Jamu Antihipertensi pada Pasien Hipertensi Derajat I. *J Kefarmasian Indones*. 2018;8(1):17-25.
- Setzer WN, Duong L, Poudel A, Mentreddy SR. Variation in the chemical composition of five varieties of curcuma longa rhizome essential oils cultivated in north alabama. *Foods*. 2020;10(2).
- Correa F, Buelna-Chontal M, Hernández-Reséndiz S, García-Niño WR, Roldán FJ, Soto V, et al. Curcumin maintains cardiac and mitochondrial function in chronic kidney disease. *Free Radic Biol Med*. 2013;61(1):119-29.
- Akter J, Islam MZ, Hossain MA, Kawabata S, Takara K, Nguyen HTT, et al. Endothelium-independent and calcium channel-dependent relaxation of the porcine cerebral artery by different species and strains of turmeric. *J Tradit Complement Med [Internet]*. 2019;9(4):297-303. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2018.08.002>
- Shishodia S. Molecular mechanisms of curcumin action: Gene expression. *BioFactors*. 2013;39(1):37-55.
- Li R, Xiang C, Ye M, Li HF, Zhang X, Guo DA. Qualitative and quantitative analysis of curcuminoids in herbal medicines derived from Curcuma species. *Food Chem [Internet]*. 2011;126(4):1890-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.12.014>
- Boonla O, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, Kukongviriyapan V, Pannangpetch P, Prachaney P, et al. Curcumin improves endothelial dysfunction and vascular remodeling in 2K-1C hypertensive rats by raising nitric oxide availability and reducing oxidative stress. *Nitric Oxide - Biol Chem [Internet]*. 2014;42:44-53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2014.09.001>
- Guo Y, An B, Lang Z, Zhou F, Zhang X, Wang H. Effects of curcumin on inhibiting the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells and relieving pulmonary arterial hypertension. *Farmacía*. 2020;68(2):307-12.
- Bronte E, Coppola G, Di Miceli R, Sucato V, Russo A, Novo S. Role of curcumin in idiopathic pulmonary arterial hypertension treatment: A new therapeutic possibility. *Med Hypotheses [Internet]*. 2013;81(5):923-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2013.08.016>
- Leong XF. The spice for hypertension: Protective role of Curcuma longa. *Biomed Pharmacol J*. 2018;11(4):1829-40.
- Akinyemi AJ, Thome GR, Morsch VM, Stefanello N, Goularte JF, Belló-Klein A, et al. Effect of dietary supplementation of ginger and turmeric rhizomes on angiotensin-1 converting enzyme (ACE) and arginase activities in L-NAME induced hypertensive rats. *J Funct Foods [Internet]*. 2015;17:792-801. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jff.2015.06.011>
- Hlavačková L, Janegová A, Uličná O, Janega P, Černá A, Babál P. Spice up the hypertension diet - Curcumin and piperine prevent remodeling of aorta in experimental L-NAME induced hypertension. *Nutr Metab*. 2011;8:1-10.
- Han Y, Sun HJ, Tong Y, Chen YZ, Ye C, Qiu Y, et al. Curcumin attenuates migration of vascular smooth muscle cells via inhibiting NF κ B-mediated NLRP3 expression in spontaneously hypertensive rats. *J Nutr Biochem [Internet]*. 2019;72:108212. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.07.003>
- Akinyemi AJ, Thomé GR, Morsch VM, Bottari NB, Baldissarelli J, De Oliveira LS, et al. Effect of Ginger and Turmeric Rhizomes on Inflammatory Cytokines Levels and Enzyme Activities of Cholinergic and Purinergic Systems in Hypertensive Rats. *Planta Med*. 2016;82(7):612-20.
- Ren XS, Tong Y, Ling L, Chen D, Sun HJ, Zhou H, et al. NLRP3 Gene Deletion Attenuates Angiotensin II-Induced Phenotypic Transformation of Vascular Smooth Muscle Cells and Vascular Remodeling. *Cell Physiol Biochem*. 2018;44(6):2269-80.
- Lai PEIC, Chiu TEDH, Huang YENTA. Overexpression of BDNF and TrkB in human. *Anticancer Res*. 2010;31(12):1265-70.
- Da Costa CA, De Oliveira PRB, De Bem GF, De Cavalho LCRM, Ognibene DT, Da Silva AFE, et al. Euterpe oleracea Mart.-derived polyphenols prevent endothelial dysfunction and vascular structural changes in renovascular hypertensive rats: Role of oxidative stress. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2012;385(12):199-209.
- Adaramoye OA, Nwosu IO, Farombi EO. Sub-acute effect of N G-nitro-L-arginine methyl-ester (L-NAME) on biochemical indices ins rats: Protective effects of Kolaviron and extract of Curcuma longa L. *Pharmacognosy Res*. 2012;4(3):127-33.
- Tapia E, Zatarain-Barrón ZL, Hernández-Pando R, Zarco-Márquez G, Molina-Jijón E, Cristóbal-García M, et al. Curcumin reverses glomerular hemodynamic alterations and oxidant stress in 5/6 nephrectomized rats. *Phytomedicine [Internet]*. 2013;20(3-4):359-66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2012.11.014>
- Moohammadaree A, Changtam C, Wicha P, Suksamrarn A, Tocharus J, Tocharus C. Mechanisms of Vasorelaxation Induced by Hexahydrocurcuminin Isolated Rat Thoracic Aorta. *Phyther Res*. 2015;29(11):1806-13.
- Sun T, Liu R, Cao YX. Vasorelaxant and antihypertensive effects of formononetin through endothelium-dependent and -independent mechanisms. *Acta Pharmacol Sin [Internet]*. 2011;32(8):1009-18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/aps.2011.51>
- Nakmareong S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, Donpunha W, Kukongviriyapan V, Kongyingoes B, et al. Antioxidant and vascular protective effects of curcumin and tetrahydrocurcumin in rats with L-NAME-induced hypertension. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2011;383(5):519-29.
- Kukongviriyapan U, Pannangpetch P, Kukongviriyapan V, Donpunha W, Sompamit K, Surawattanawan P. Curcumin protects against cadmium-induced vascular dysfunction, hypertension and tissue cadmium accumulation in mice. *Nutrients*. 2014;6(3):1194-208.
- Pang XF, Zhang LH, Bai F, Wang NP, Garner RE, McKallip RJ, et al. Attenuation of myocardial fibrosis with curcumin is mediated by modulating expression of angiotensin II AT1/AT2 receptors and ACE2 in rats. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6043-54.
- Lekshmi PC, Arimboor R, Nisha VM, Menon AN, Raghu KG. In vitro antidiabetic and inhibitory potential of turmeric (*Curcuma longa* L) rhizome against cellular and LDL oxidation and angiotensin converting enzyme. *J Food Sci Technol*. 2014;51(12):3910-7.
- Hye Lin Kim 1, Woo Kyoung Kim 1 and Ae Wha Ha 2 *. Effects of Phytochemicals on Blood Pressure and Neuroprotection Mediated Via Brain Renin-Angiotensin System. *Nutr Artic*. 2019;11:1-13.
- Chugh G, Lokhandwala MF, Asghar M. Oxidative stress alters renal D1 and AT1 receptor functions and increases blood pressure in old rats. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2011;300(1):133-9.
- Greish SM, Abdel-hady Z, Mohammed SS, Abdel-hamed AR, Masoud RE. Protective potential of curcumin in L-NAME-induced hypertensive rat model: AT1R , mitochondrial DNA synergy. *Int J Pathophysiol Pharmacol*. 2020;12(5):134-46.
- Yao Y, Wang W, Li M, Ren H, Chen C, Wang J, et al. Curcumin Exerts its Anti-hypertensive Effect by Down-regulating the AT1 Receptor in

- Vascular Smooth Muscle Cells. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(April):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep25579>
32. Peyton KJ, Liu X ming, Shebib AR, Johnson FK, Johnson RA, Durante W. Arginase inhibition prevents the development of hypertension and improves insulin resistance in obese rats. *Amino Acids* [Internet]. 2018;50(6):747–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2567-x>
 33. Zhou H, S. Beevers C, Huang S. The Targets of Curcumin. *Curr Drug Targets*. 2012;12(3):332–47.
 34. Silva V, Tranmer J, Schirmer J, Dhanani S, Almost J, Schafer M, et al. CHANGES OF CASPASE-3, BAX, BCL-2, CHEMOKINE RECEPTOR-2, MONOCYTE CHMOATTRACTANT PROTEIN-1, AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR GENES IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RAT AFTER LOSARTAN TREATMENT. 2016;34(September):391–2.
 35. Wong SL, Lau CW, Wong WT, Xu A, Au CL, Ng CF, et al. Pivotal role of protein kinase C δ in angiotensin II-induced endothelial cyclooxygenase-2 expression: A link to vascular inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(5):1169–76.
 36. Li J, Sun M, Ye J, Li Y, Jin R, Zheng H, et al. The Mechanism of Acupuncture in Treating Essential Hypertension: A Narrative Review. *Int J Hypertens*. 2019;2019.
 37. Wong WT, Tian XY, Chen Y, Leung FP, Liu L, Lee HK, et al. Bone morphogenic protein-4 impairs endothelial function through oxidative stress-dependent cyclooxygenase-2 upregulation: Implications on hypertension. *Circ Res*. 2010;107(8):984–91.
 38. Buhrmann C, Mobasheri A, Busch F, Aldinger C, Stahlmann R, Montaseri A, et al. Curcumin modulates nuclear factor κ B (nf- κ B)-mediated inflammation in human tenocytes in vitro: Role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Biol Chem* [Internet]. 2011;286(32):28556–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.256180>