

Review Artikel

Potensi Bahan Alam dalam Nutrasetikal Sebagai Pendekatan Antihipertensi: Tinjauan Terkini dan Prospek Masa Depan

Komang Tri Subawa^{1*}, Gede Narendra Pramana Putra M.², Pande Made Nova Armita³.

¹Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, trisubawa094@student.unud.ac.id

²Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, narendrapramana@gmail.com

³Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, nova.armita@unud.ac.id

*Penulis Korespondensi :

trisubawa094@student.unud.ac.id

Abstrak: Nutrasetikal merujuk pada makanan atau elemen makanan yang memiliki potensi untuk memberikan manfaat baik bagi kesehatan maupun aspek medis, terutama dalam mengatasi berbagai penyakit. Nutrasetikal yang berasal dari tumbuhan atau memiliki kompleks metabolit aktif perlu diartikan sebagai sekelompok komponen yang memiliki aktivitas farmakologis, yang secara alami memiliki karakteristik terapeutik karena prinsip efek aktif alaminya yang terbukti efektif. Tujuan dari *literature review* ini adalah menggambarkan beberapa tanaman serta senyawa bioaktifnya yang berperan sebagai zat antihipertensi. Metode dalam penelitian ini melalui pencarian data bersumber dari *Science Direct* dan *PubMed* dengan kata kunci *Antihypertensive*, *nutraceutical*, dan *plant* dari tahun 2019-2023 dan didapat 173 jurnal. Dari 173 jurnal, diperoleh 15 jurnal yang memenuhi inklusi. Analisis data dilakukan secara deskriptif. Hasil *literature review* ini yaitu diperoleh 16 tanaman yang berbeda dimana tanaman yang paling banyak diperoleh dari jurnal yaitu biji rami, dan kedelai dengan kandungan senyawa Asam α -linolenat (ALA) dan senyawa fenolik. Beberapa dari tanaman tersebut banyak ditemukan di Indonesia seperti kelor, delima, kedelai, rami, dan pinus. Kandungan dari semua tanaman tersebut diketahui memiliki aktivitas antihipertensi dan berpotensi untuk dibuat sebagai nutrasetikal. Kesimpulan dari penelusuran yang dilakukan terdapat beberapa tanaman yang memiliki efek aktivitas antihipertensi melalui mekanisme kerja ACE inhibitor. Implikasi dari *literature review* ini adalah dapat dijadikan referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai tanaman yang berpotensi digunakan sebagai agen antihipertensi.

Kata Kunci: Antihipertensi, nutrasetikal, tumbuhan.

1. PENDAHULUAN

Istilah nutrasetikal berasal dari dua kata “*nutrient*” dan “*pharmaceutical*” yang merupakan makanan atau bagian dari makanan yang berpotensi memberikan manfaat kesehatan atau medis, untuk berbagai penyakit. Nutrasetikal yang diperoleh dari sumber nabati atau memiliki kompleks metabolit aktif (jika diekstraksi dari sumber hewani) perlu dipahami sebagai sekumpulan komponen aktif secara farmakologis yang memiliki karakteristik terapeutik karena prinsip aktif alami yang telah diakui kemanjurannya. Mereka perlu ditambahkan ke bentuk farmasi yang tepat (seperti tablet, kapsul, minuman, dll) [1].

Tekanan darah tinggi, umumnya dikenal sebagai hipertensi, telah lama diterima sebagai faktor risiko utama stroke, penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal, dan kematian secara

keseluruhan. Hipertensi dianggap sebagai penyakit jantung koroner utama tanda tekanan darah tinggi 140/90 mmHg atau lebih tinggi. Penyakit ini hampir tidak ada tanda atau gejala awal. Hipertensi dikategorikan menjadi hipertensi primer dan sekunder. Hipertensi sekunder harus selalu diawasi pada orang dewasa di bawah 40 tahun yang menderita hipertensi, dan harus memicu pemeriksaan lebih lanjut untuk mengetahui kemungkinan penyebab sekundernya. Jika penyebabnya bisa dihilangkan, hipertensi sekunder bisa teratasi tanpa intervensi lebih lanjut. Sebaliknya, hipertensi primer, juga dikenal sebagai hipertensi esensial, sebagian besar terjadi di usia lanjut karena kombinasi gaya hidup dan faktor keturunan. Dalam *Global Burden of Disease* (GBD), hipertensi mewakili beban tertinggi di antara faktor risiko penyakit secara global, mempengaruhi satu dari empat orang dewasa. GBD juga menunjukkan bahwa di Inggris, hipertensi merupakan faktor risiko penyakit terbesar ketiga setelah merokok dan obesitas. Pada saat yang sama, tekanan darah tinggi merupakan faktor risiko terbesar yang diketahui untuk penyakit kardiovaskular [2].

Hipertensi adalah suatu kondisi pembuluh darah menunjukkan peningkatan tekanan yang terus-menerus, yang biasanya diatur oleh sistem renin-angiotensin (RAS). Renin mempromosikan produksinya angiotensin I (Ang I) yang diubah menjadi angiotensin II (Ang II) di bawah aksi enzim pengubah angiotensin (ACE). Jadi, senyawa yang memiliki aktivitas penghambatan pada ACE dapat dianggap bermanfaat untuk mengobati hipertensi, seperti captopril, enalapril, lisinopril dan alacepril. Namun penggunaan jangka panjang obat sintetik ini telah terbukti menyebabkan efek samping tertentu pada beberapa pasien, seperti batuk kering, gangguan pengecap, kulit ruam dan reaksi alergi [3].

Tujuan dari *literature review* ini adalah menggambarkan beberapa tanaman serta senyawa bioaktifnya yang berperan sebagai zat antihipertensi. Untuk alasan ini, peneliti melakukan penelitian tinjauan literatur (*literature review*) untuk mengkaji kandungan gizi dan zat bioaktif yang berperan sebagai zat antihipertensi yang berpotensi di produksi menjadi nutrasetikal yang bersumber dari bahan alam.

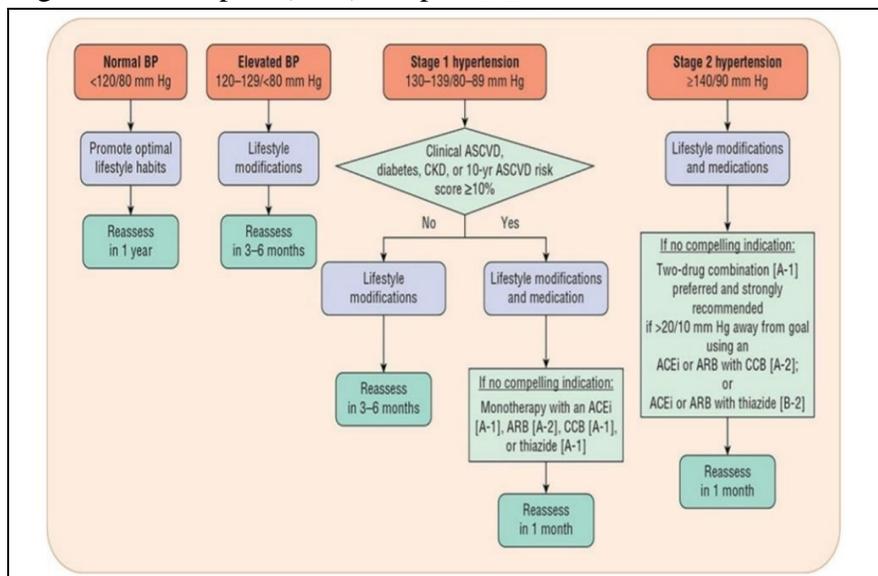
2. METODE

Penelitian ini merupakan suatu tinjauan literatur (*literature review*) dengan metode naratif yang mencoba menggali hasil penelitian terkait senyawa bioaktif yang berpotensi dijadikan sebagai nutrasetikal dan bersifat sebagai zat antihipertensi yang bersumber dari sumber sekunder maupun sumber primer. Pencarian pustaka dilakukan dengan penelusuran pustaka menggunakan *data base* dari *Science Direct*, dan *PubMed* dengan kata kunci *antihypertensive*, *nutraceutical*, dan *plant* dari tahun 2019-2023. Kemudian dari kata kunci tersebut diperoleh sebanyak 173 jurnal yang bersumber dari dua *website* tersebut. Dari 173 jurnal, diperoleh 15 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang telah ditentukan, dan jurnal-jurnal inilah yang kemudian dianalisis lebih lanjut untuk disajikan dalam bentuk tinjauan literatur.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hipertensi adalah penyakit umum yang secara sederhana didefinisikan sebagai tekanan darah arteri (*Blood Pressure*) yang terus meningkat. Hipertensi ditandai dengan tekanan darah yang mencapai $\geq 130/80$ mm/Hg. Inhibitor Enzim Pengonversi Angiotensin (Ace-inhibitor/ACEi) adalah pilihan terapi lini pertama pada sebagian besar pasien dengan hipertensi [4].

ACEi adalah salah satu lini pertama pengobatan hipertensi yang memiliki mekanisme menghambat pembentukan angio-tensin II dan akibatnya efek hilirnya melalui reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) (vasokonstriksi, pertumbuhan sel, retensi natrium dan air, aktivasi simpatis) dan angio-tensin II tipe 2 (AT2) reseptor [5].



Gambar 1. Algoritma klasifikasi hipertensi dan pengobatannya [4]

Dari berbagai macam tumbuhan yang diteliti senyawa yang terkandung dalam tumbuhan yang ditemukan yang berpotensi sebagai antihipertensi, rata-rata memiliki senyawa dominan senyawa flavonoid dan senyawa fenolik. Kandungan flavonoid dikaitkan dengan efek perlindungan terhadap fungsi endotel dan menghambat agregasi platelet, sehingga dapat menurunkan resiko penyakit jantung koroner, penyakit kardiovaskuler. Flavonoid memiliki efek hipotensi dengan mekanisme menghambat aktivitas ACE, serta sebagai diuretik. Flavonoid dapat menghambat ACE. Diketahui ACE memegang peran dalam pembentukan angiotensin II yang merupakan salah satu penyebab hipertensi. Angiotensin II menyebabkan pembuluh darah menyempit, yang dapat menaikkan tekanan darah. ACE inhibitor menyebabkan pembuluh darah melebar sehingga darah lebih banyak mengalir ke jantung, mengakibatkan penurunan tekanan darah [6].

Senyawa fenolik adalah senyawa kimia yang ditemukan dalam banyak makanan tumbuhan, seperti buah-buahan, sayuran, teh, dan anggur. Beberapa senyawa fenolik telah ditemukan memiliki sifat antihipertensi, yang dapat membantu menurunkan tekanan darah. Adapun mekanisme kerja umum senyawa fenolik sebagai agen antihipertensi yaitu senyawa fenolik dapat mengurangi peradangan dalam tubuh, yang dapat menjadi faktor risiko untuk hipertensi. Ini dapat membantu mengurangi tekanan darah dengan mengurangi peradangan

pada pembuluh darah. Selain itu berapa senyawa fenolik telah ditemukan memiliki efek pada sistem renin-angiotensin, yang berperan dalam mengatur tekanan darah. Mereka dapat mempengaruhi produksi hormon-hormon yang memengaruhi pembuluh darah. Sistem renin-angiotensin berperan dalam mengendalikan volume darah, kontraksi pembuluh darah, dan pengeluaran natrium (garam) dari tubuh. Jika sistem ini terlalu aktif, tekanan darah dapat meningkat, yang dapat menyebabkan hipertensi. Senyawa fenolik dapat mempengaruhi sistem ini dengan beberapa cara yaitu dengan penghambatan enzim renin. Senyawa fenolik tertentu telah ditemukan memiliki sifat penghambatan terhadap enzim renin. Renin adalah enzim yang memicu serangkaian reaksi biokimia yang akhirnya menghasilkan hormon angiotensin II, yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah. Dengan menghambat renin, senyawa fenolik dapat membantu mengurangi produksi angiotensin II, yang pada gilirannya dapat mengurangi tekanan darah. Selain itu dengan cara interaksi dengan reseptor angiotensin II. Beberapa senyawa fenolik juga dapat berinteraksi dengan reseptor angiotensin II. Ini berarti mereka dapat menghambat aksi angiotensin II pada pembuluh darah, mengurangi kontraksi pembuluh darah, dan mengurangi tekanan darah. Senyawa fenolik juga berperan dalam penghambatan ACE. Senyawa fenolik tertentu, seperti katekin, epikatekin, dan kuersetin, telah ditemukan memiliki kemampuan untuk menghambat enzim ACE. ACE adalah enzim yang bertanggung jawab untuk mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II adalah hormon yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah (vasokonstriksi) dan peningkatan tekanan darah. Dengan menghambat ACE, senyawa fenolik mengurangi produksi angiotensin II, yang pada gilirannya membantu merileksasi (melebarkan) pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah [7].

Adapun hasil penelusuran pustaka menggunakan *data base* dari *Science Direct*, dan *PubMed* dengan kata kunci *antihypertensive*, *nutraceutical*, dan *plant* diperoleh sebanyak 173 jurnal. Dari 173 jurnal, diperoleh 15 jurnal yang memenuhi inklusi, sehingga didapatkan beberapa daftar bahan alam yang berpotensi digunakan sebagai nutrasetikal yang ditampilkan dalam tabel 1.

Tabel 1. Daftar Bahan Alam

No.	Nama dan Bagian Tumbuhan	Senyawa
1.	Biji rami (<i>Flaxseed</i>)	Asam α -linolenat (ALA)
2.	Jamur Boletus	Asam amino
3.	Pohon mastik (<i>Pistacia lentiscus</i>)	Minyak atsiri
4.	Biji okra (<i>Okra seed</i>)	Hidrolisat protein
5.	Kombinasi ekstrak lemon verbena (<i>Lippia citriodora</i>) dan rosela (<i>Hibiscus sabdariffa</i>)	Polifenol
6.	Biji kelor (<i>Moringa oleifera</i>) dan kacang kara benguk (<i>Mucuna pruriens</i> L.)	Asam fenolik dan flavonoid

7.	Daun stevia atau daun manis (<i>Stevia rebaudiana</i>)	Stevia glikosida
8.	Biji rami (<i>flaxseed</i>) dan kedelai (<i>soybean</i>)	Fenolik
9.	Biji kenari (<i>Phalaris canariensis</i> L.)	Biopeptida
10.	Bunga kamelia (<i>Camellia japonica</i>)	Fenolik
11.	Biji delima (<i>Punica granatum</i> L.)	Punicalagin, ellagic acid, flavonoid dan Fenolik
12.	Daun dan batang <i>Pandiaka heudelotii</i>	Alkaloid
13.	Ekstrak kulit kayu <i>Pinus Massoniana</i>	Polifenol
14.	Gandum (<i>Triticum dicoccum</i>)	Fenolik
15.	Daun kupu-kupu putih (<i>Clerodendrum volubile</i>)	Fenolik

3.1 Biji rami (*flaxseed*)

Hipertensi dianggap sebagai penyakit jantung koroner utama tanda tekanan darah tinggi 140/90 mmHg atau lebih tinggi. Penyakit ini menyerang hampir 1/3 populasi di seluruh dunia. Karena hampir tidak ada tanda atau gejala awal. Sehubungan dengan karakteristik fisiologis, jalur utama untuk menjaga tekanan darah adalah sistem renin-angiotensin (RAS). Segera setelah terjadi penurunan tekanan darah, sistem RAS dipicu di sistem ginjal, di mana renin dibentuk dari zimogen prorenin yang tidak aktif. Renin bergerak ke pembuluh darah dan menghidrolisis angiotensinogen membentuk angiotensin I (Ang I). Begitu Ang I berpindah ke paru-paru, maka langsung dihidrolisis oleh ACE menjadi angiotensin II (Ang II), yang mempunyai berbagai pengaruh, termasuk peningkatan tingkat tekanan darah. Hidrolisat protein dari minyak biji rami yang dihilangkan lemaknya yang dibentuk oleh hidrolisis alkalase dan termolisin menunjukkan aktivitas ACE-inhibitory (ACEI) yang tinggi. Diet biji rami mempunyai manfaat antihipertensi yang kuat, spesifik, dan tahan lama pada pasien hipertensi. Asam α -linolenat (ALA) biji rami dan konsentrasi lignan bertanggung jawab atas efek antihipertensinya Asam α -linolenat (ALA) adalah asam lemak omega-3 esensial yang terdapat dalam biji rami. ALA memiliki efek menghambat enzim pengonversi angiotensin (ACE), yang bertanggung jawab dalam meningkatkan tekanan darah. Dengan menghambat ACE, ALA membantu mengatur tekanan darah dan mencegah hipertensi. Penelitian juga menunjukkan bahwa biji rami mengandung lignan, yaitu senyawa fitokimia yang memiliki efek antihipertensi. Lignan dalam biji rami dapat membantu meningkatkan fungsi pembuluh darah, mengurangi peradangan, dan menurunkan tekanan darah [8].

Mekanisme kerja asam α -linolenat sebagai antihipertensi melibatkan beberapa mekanisme, seperti pengurangan inflamasi. Asam α -linolenat memiliki sifat antiinflamasi. Peradangan kronis dapat berperan dalam pengembangan hipertensi. Asam α -linolenat dapat

mengurangi peradangan dalam pembuluh darah dan jaringan lainnya, sehingga membantu menurunkan tekanan darah. Asam α -linolenat juga dapat meningkatkan produksi oksida nitrat (NO) dalam pembuluh darah. NO adalah molekul yang membantu merileksasi pembuluh darah, sehingga mengakibatkan vasodilatasi (pelebaran pembuluh darah). Ini akan menyebabkan penurunan tekanan darah karena aliran darah menjadi lebih lancar. Selain itu Asam α -linolenat dapat mempengaruhi sel endotel dengan mengurangi peradangan dan mengatur produksi senyawa yang memengaruhi tekanan darah [9].

Penelitian terbaru mengungkapkan hipertensi sebagai penyebab kematian utama di dunia saat ini. Hal ini merupakan masalah kesehatan yang semakin meningkat di sebagian besar negara di dunia. Prevalensi hipertensi meningkat secara drastis seiring bertambahnya usia, dan karena persentase lansia meningkat dengan cepat, maka ancaman hipertensi juga meningkat secara signifikan. Di Amerika Serikat saja, kerugian ekonomi langsung dan tidak langsung melampaui \$76 miliar. Ini merupakan tantangan besar bagi negara-negara dengan sumber daya keuangan rendah untuk membeli obat antihipertensi. Solusi nutrisi, seperti biji rami, yang mendukung pengobatan hipertensi dan dapat diperoleh dengan harga yang relatif murah, khususnya harus menarik bagi kelompok yang kurang beruntung secara ekonomi. Biji rami India, merupakan tanaman asli dan pokok yang saat ini digunakan untuk tujuan nutrasetikal di daerah tertentu di India. Penggabungan bahan biji rami dalam beberapa produk makanan dapat menjadi sarana yang cocok untuk mengembangkan produk makanan *nutraceutical* dan fungsional baru [8].

3.2 Jamur Boletus

Peptida bioaktif yang berasal dari jamur *King Boletus* dihidrolisis oleh bromelain, dan fraksi ultrafiltrasi membran digunakan untuk menentukan aktivitas biologisnya (aktivitas antioksidan dan penghambatan ACE). Peptida penghambat ACE telah terbukti memainkan peran yang sangat penting dalam mengatur tekanan darah. Pada jurnal yang direview, didapatkan hasil *King Boletus mushroom protein hydrolysate* formulasi 4 (KBMPHF4) memiliki aktivitas penghambatan ACE tertinggi dengan nilai IC_{50} terendah (0,12 mg/mL) disusul KBMPHF3 (IC_{50} =0,38 mg/mL). Hasil ini menunjukkan bahwa peptida dengan berat molekul/MW (*molecular weight*) yang lebih rendah (<3 kDa) dari KBMPHF4 dan KBMPHF3 mungkin merupakan penghambat aktivitas ACE yang lebih disukai bila dibandingkan dengan peptida dengan berat molekul yang lebih tinggi. Hasilnya konsisten dengan laporan sebelumnya yang menunjukkan bahwa peptida dengan berat molekul rendah (<3 kDa) atau yang mengandung 2–12 residu asam amino tampaknya lebih efektif untuk menghambat aktivitas ACE dibandingkan dengan peptida dengan berat molekul tinggi. Selain itu, aktivitas penghambatan ACE yang lebih tinggi pada fraksi peptida <3 kDa mungkin disebabkan oleh kandungan HAA (Phenilalanin, Tyrosin, Prolin, Alanin, Valin, dan Leusin), dan AAA (Phenilalanin, dan Tyrosin), termasuk hidrofobisitas permukaan, yang berhubungan positif dengan aktivitas penghambatan ACE. Selain itu, HAA dan AAA berpengaruh pada aktivitas penghambatan ACE karena adanya ikatan dan interaksi inhibitor-enzim, yang berinteraksi dengan tiga subsitus utama (S1 (antepenultimate), S1' (penultimate), dan S2' (ultimate)) pada situs aktif ACE. Peptida antihipertensi yang paling ampuh adalah HAA (Phenilalanin, Tyrosin, Prolin, Alanin, Valin, dan Leusin) dan AAA

(Phenilalanin, dan Tyrosin) yang disukai pada residu tripeptida terminal-C. Asam amino asam (bermuatan negatif) dapat berinteraksi dengan situs aktif ACE dan mengurangi laju katalitik melalui khelasi atom seng penting yang diperlukan untuk aktivitas enzim. Hasil ini menunjukkan bahwa peptida dengan berat molekul rendah <1 kDa dari pemisahan ultrafiltrasi menunjukkan aktivitas penghambatan ACE yang tinggi dan dapat digunakan sebagai agen penghambat ACE alami, yang dianggap sebagai pendekatan terapeutik yang berguna untuk mengobati hipertensi. Oleh karena itu, KBMPHF4 (<1 kDa) memiliki aktivitas penghambatan oksidasi asam linoleat, dan aktivitas penghambatan ACE yang jauh lebih tinggi dibandingkan fraksi peptida dengan berat molekul yang lebih besar. Secara keseluruhan, peptida antioksidan dan penghambat ACE dari fraksi peptida kecil (KBMPHF4) tampaknya memiliki aktivitas biologis terbaik dan dapat menjadi kandidat potensial untuk digunakan sebagai agen antioksidan dan penghambat ACE alami di perusahaan makanan fungsional dan nutraceutical [10].

3.3 *Pistacia lentiscus* (pohon mastik)

Tumbuhan ketiga dalam tabel adalah pohon mastik (*Pistacia lentiscus*) yang memiliki potensi sebagai nutrasetikal dengan sifat antihipertensi. Pohon mastik mengandung minyak atsiri yang telah terbukti memiliki aktivitas antihipertensi. Minyak atsiri yang terkandung dalam pohon mastik mengandung senyawa-senyawa seperti α -pinene, β -pinene, limonene, dan terpinene. Senyawa-senyawa ini memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang dapat membantu mengurangi tekanan darah dan mengontrol hipertensi [11].

Mekanisme senyawa antihipertensi dalam pohon mastik diduga terkait dengan kemampuannya untuk meningkatkan fungsi endotelium, yaitu lapisan dalam pembuluh darah. Endotelium yang sehat berperan penting dalam mengatur tekanan darah dengan memproduksi senyawa nitrat oksida (NO) yang membantu pembuluh darah untuk relaksasi dan memperlebar. Senyawa-senyawa dalam minyak atsiri pohon mastik dapat meningkatkan produksi NO dan memperbaiki fungsi endotelium, sehingga membantu menurunkan tekanan darah. Selain itu, senyawa-senyawa dalam pohon mastik juga memiliki aktivitas antiinflamasi yang dapat mengurangi peradangan pada pembuluh darah dan mengurangi resistensi pembuluh darah terhadap aliran darah, sehingga membantu menurunkan tekanan darah. Dengan demikian, pohon mastik merupakan bahan alam yang menarik untuk dikembangkan sebagai nutrasetikal antihipertensi. Senyawa-senyawa dalam minyak atsiri pohon mastik memiliki potensi untuk mengatur tekanan darah dengan meningkatkan fungsi endotelium dan mengurangi peradangan pada pembuluh darah [11].

3.4 Biji Okra

Dalam jurnal yang didapatkan, aktivitas penghambatan protein bioaktif biji okra diselidiki, dan hasilnya menunjukkan bahwa hidrolisat protein biji okra (OKPH, 47,92%) menunjukkan penghambatan ACE tertinggi bila dibandingkan dengan isolat protein biji okra (OKPI, 10,68%) dan tepung biji okra utuh (OKPF, 1,48%). Aktivitas penghambatan ACE oleh hidrolisat protein biji okra (OKPH) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan Captopril (30,23%, yang merupakan agen antihipertensi sintetik). Aktivitas penghambatan ACE yang tinggi dari hidrolisat protein biji okra dibandingkan isolat protein dan tepung biji okra utuh dapat dikaitkan dengan berat molekul kecil

dari protein dan konsentrasi asam amino rantai samping aromatik dan bercabang tertinggi dalam hidrolisat protein. Studi epidemiologis telah menetapkan bahwa pengelolaan tekanan darah tinggi dapat dicapai dengan menghambat reaksi berantai konversi angiotensin I menjadi II, sehingga meningkatkan kelancaran aliran darah di arteri. Selain itu, sifat ini juga ditunjukkan oleh protein okra terutama hidrolisat protein biji okra (OKPH) sehingga dapat digunakan sebagai penghambat ACE potensial dan pengatur tekanan darah tinggi [12].

3.5 Kombinasi ekstrak *Lippia citriodora* dan *Hibiscus sabdariffa*

Pada penelitian sebelumnya telah menunjukkan kemungkinan bahwa produk nutrasetikal botani berdasarkan kombinasi ekstrak *Lippia citriodora* dan *Hibiscus sabdariffa* memiliki sifat hipotensi pada individu yang kelebihan berat badan dan obesitas. Oleh karena itu, pada penelitian ini peneliti bertujuan untuk mengevaluasi sifat antihipertensi dari suplemen makanan ini, serta pengaruhnya terhadap parameter antropometri dan sirkulasi pada pasien pra-hipertensi dan hipertensi tahap 1 awal. Produk nutrasetikal, yang kaya akan senyawa polifenol, telah dinilai dalam uji coba acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo selama 6 minggu dengan individu pra-hipertensi dan hipertensi tahap 1 awal (tidak diobati). Peserta mengkonsumsi pagi hari dalam kondisi puasa 2 kapsul/hari yang masing-masing mengandung 250 mg ekstrak polifenol. Parameter antropometri dan darah serta pemantauan tekanan darah tepat waktu dan berkelanjutan ditentukan pada kelompok plasebo dan eksperimen. Hasilnya dan dibandingkan dengan nilai dasar, para sukarelawan menunjukkan penurunan yang signifikan pada rata-rata tekanan darah sistolik/diastolik harian serta tekanan darah diastolik/sistolik siang hari, dan tekanan darah diastolik malam hari. Analisis antar kelompok mengungkapkan bahwa konsumsi ekstrak tumbuhan menghasilkan penurunan kandungan lemak tubuh yang signifikan. Kesimpulannya, hasil ini menunjukkan bahwa nutrasetikal bertindak sebagai pengatur utama tekanan darah individu menuju nilai yang lebih sehat, dan oleh karena itu mungkin berguna untuk individu pra-hipertensi/pra-pengobatan [13].

3.6 Biji kelor (*Moringa oleifera*) dan kacang kara benguk (*Mucuna pruriens* L.)

Melengkapi pola makan tikus hipertensi yang diinduksi L-NAME (N-nitro L-arginine methyl ester) dengan biji kelor dan *mucuna* menyebabkan penurunan tekanan darah, aktivitas biomolekul *acetyl cholinesterase* (AChE) and *monoamine* (MAO), dan perbaikan ketidakseimbangan redoks yang berhubungan dengan disfungsi jantung. Berdasarkan temuan pada penelitian yang terdapat pada jurnal, sifat kardioprotektif biji *mucuna* secara signifikan lebih tinggi dibandingkan biji kelor. Ada kemungkinan hubungan antara keberadaan asam fenolik dan flavonoid tertentu dengan efek biologisnya. Akibatnya, biji kelor dan *mucuna* mungkin merupakan tanaman yang menjanjikan untuk mengobati masalah kardiotoksisitas dan kardiovaskular terkait hipertensi. Oleh karena itu, peneliti merekomendasikan penggunaan bijinya sebagai pangan fungsional atau nutraceutical dalam pengelolaan kardiotoksisitas dan hipertensi [14].

3.7 Daun stevia atau daun manis (*Stevia rebaudiana*)

Obat antihipertensi dan perubahan gaya hidup yang dapat dimodifikasi dapat mengurangi hipertensi dan komplikasi terkait jika terdeteksi sejak dini. Daun stevia menurut berbagai

penelitian digunakan sebagai tonik jantung untuk mengatur detak jantung dan menormalkan tekanan darah yang bermasalah. Dalam sebuah studi klinis, sekitar 106 wanita penderita hipertensi diberi 0,25 g Stevia Glikosida (SG) tiga kali sehari dan mengalami tekanan darah sistolik dan diastolik yang menjaga kadar lipid dan glukosa tetap normal. Demikian pula, SG telah menunjukkan penurunan yang signifikan pada tekanan darah sistolik namun tidak banyak efek yang terlihat pada tekanan darah diastolik. Mekanisme yang dihipotesiskan mencakup penyumbatan masuknya ion kalsium ke dalam sel otot polos pembuluh darah. Mekanisme lain yang diusulkan adalah penghambatan enzim pengonversi angiotensin karena protein hidrosilat yang diperoleh dari daun stevia sangat menghambat aktivitas enzim pengonversi angiotensin [15].

3.8 Biji rami (*flaxseed*) dan kedelai (*soybean*)

Biji rami dan kedelai adalah tumbuhan kedelapan dalam tabel yang memiliki potensi sebagai nutrasetikal dengan sifat antihipertensi. Kedua tumbuhan ini mengandung senyawa aktif yang telah terbukti memiliki aktivitas antihipertensi. Biji rami mengandung asam α -linolenat (ALA) dan lignan, yang bertanggung jawab atas efek antihipertensinya. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa hidrolisat protein dari biji rami yang dihilangkan lemaknya memiliki aktivitas penghambatan enzim pengonversi angiotensin (ACE) yang tinggi. Diet biji rami juga telah terbukti memiliki manfaat antihipertensi yang kuat, spesifik, dan tahan lama pada pasien hipertensi. Mekanisme yang dihipotesiskan adalah bahwa asam α -linolenat dan lignan dalam biji rami dapat menghambat sistem renin-angiotensin (RAS) yang berperan dalam mengatur tekanan darah. Kedelai juga mengandung senyawa aktif yang memiliki aktivitas antihipertensi. Senyawa fenolik dalam kedelai telah dilaporkan menunjukkan efek antihipertensi dengan menurunkan tekanan darah diastolik. Selain itu, kedelai juga dapat menghambat enzim pengonversi angiotensin (ACE) yang berperan dalam mengatur tekanan darah. Mekanisme yang dihipotesiskan adalah bahwa senyawa fenolik dalam kedelai dapat menghambat sistem renin-angiotensin (RAS) dan mengurangi tekanan darah. Studi ini menunjukkan bahwa komposisi protein dan fenolik Co-presipitat protein (Co) biji rami-kedelai serta sifat antioksidan dan anti-ACE-nya dipengaruhi secara signifikan oleh bahan awal yang digunakan (tepung/Mp atau ekstrak/Me) dan metode pengendapan (isoelektrik, dengan atau tanpa pemanasan/He). Kandungan dan hasil protein tertinggi diperoleh dengan Co-presipitat Co-Me (*flaxseed* dan *soybean* ekstrak)/Ie (isoelektrik) dan Co-Me/Ie-He (heating), yang juga mengandung total fenolik dalam jumlah yang sangat banyak. Pada Co-Me/Ie, kandungan total fenolat terikat lebih tinggi dibandingkan dengan fenolik bebas, sedangkan pada Co-Me/Ie-He dan Co-Mp/Ie-He terjadi sebaliknya. Beberapa ekstrak fenolik bebas dan terikat dari endapan bersama ini memiliki aktivitas antioksidan (sekitar 25%) dan aktivitas penghambatan ACE (sekitar 40%-47%). Secara keseluruhan, temuan menunjukkan bahwa Co-Me/Ie dan Co-Me/Ie-He khususnya memiliki potensi tinggi untuk digunakan sebagai bahan fungsional kaya protein dan fenolik dengan sifat antioksidan dan anti-ACE, yang mungkin bermanfaat bagi formulasi produk fungsional. makanan, produk nutraceutical serta obat-obatan alami [16].

3.9 Biji kenari (*Phalaris canariensis* L.)

Biji kenari (*Phalaris canariensis* L.) merupakan tumbuhan kesembilan dalam tabel yang memiliki potensi sebagai nutrasetikal dengan sifat antihipertensi. Biji kenari mengandung senyawa biopeptida yang telah terbukti memiliki aktivitas penghambatan terhadap enzim angiotensin converting enzyme (ACE), yang berperan dalam regulasi tekanan darah. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa biopeptida dari biji kenari yang diproduksi dengan menggunakan enzim Alcalase tetap stabil setelah simulasi pencernaan gastrointestinal, mempertahankan bioaktivitasnya untuk ACE dan DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV), serta meningkatkan aktivitasnya untuk lipase pankreas. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa biopeptida dalam biji kenari memiliki potensi sebagai agen antihipertensi. Mekanisme senyawa antihipertensi dalam biji kenari belum sepenuhnya dipahami. Namun, penelitian menunjukkan bahwa biopeptida biji kenari dapat menghambat enzim ACE, yang berperan dalam mengatur tekanan darah. Dengan menghambat enzim ACE, senyawa biopeptida dalam biji kenari dapat mengurangi produksi angiotensin II, yang merupakan vasokonstriktor kuat yang meningkatkan tekanan darah. Selain itu, senyawa biopeptida juga dapat mempengaruhi sistem renin-angiotensin (RAS) yang berperan dalam regulasi tekanan darah. Dalam penelitian lebih lanjut, perlu dilakukan studi yang lebih mendalam untuk memahami mekanisme kerja senyawa biopeptida dalam biji kenari dan bagaimana senyawa ini dapat digunakan sebagai nutrasetikal antihipertensi. Namun, hasil penelitian saat ini menunjukkan bahwa biji kenari memiliki potensi sebagai sumber senyawa antihipertensi yang dapat membantu dalam pengaturan tekanan darah [17].

3.10 Bunga camelia (*Camellia japonica*)

Senyawa bioaktif utama yang ditemukan dalam *Camellia japonica* antara lain senyawa fenolik, terpenoid, dan asam lemak. Senyawa fenolik, seperti epigallokatekin 3-O-(3-O-metil) gallat, telah dilaporkan menunjukkan efek antihipertensi dengan menurunkan tekanan darah diastolik. Senyawa ini juga dapat berkontribusi terhadap penghambatan enzim pengubah angiotensin (ACE), yang berperan dalam mengatur tekanan darah. *Camellia japonica* menunjukkan aktivitas antihipertensi melalui berbagai mekanisme. Pada jurnal penelitian ini ditemukan bahwa ekstrak biji *C. japonica*, yang diperoleh melalui ekstraksi hidrolitik, menunjukkan penurunan tekanan darah diastolik. Efek antihipertensi ini mungkin disebabkan oleh adanya epigallokatekin 3-O-(3-O-metil) gallat, suatu senyawa dengan tingkat penyerapan dan stabilitas tinggi dalam darah [18].

3.11 Biji delima

Biji delima mengandung senyawa bioaktif utama seperti punicalagin, ellagic acid, dan flavonoid. Senyawa-senyawa ini telah terbukti memiliki aktivitas antihipertensi. Penelitian menunjukkan bahwa senyawa punicalagin dalam biji delima memiliki efek antihipertensi dengan menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik. Punicalagin dan ellagic acid bekerja dengan menghambat enzim pengonversi angiotensin (ACE), yang berperan dalam mengatur tekanan darah. Dengan menghambat ACE, senyawa punicalagin dan ellagic acid dapat mengurangi produksi angiotensin II, yang merupakan vasokonstriktor kuat yang meningkatkan tekanan darah. Flavonoid dalam biji delima juga telah dilaporkan memiliki efek antihipertensi dengan

meningkatkan produksi oksida nitrat (NO) dalam pembuluh darah, yang menyebabkan relaksasi pembuluh darah dan penurunan tekanan darah [19].

Pada jurnal yang direview diperoleh penghambatan ACE memungkinkan untuk memperkirakan kapasitas sampel yang diperoleh dari biji delima menggunakan HIFU (*high intensity focused ultrasounds*) dan PLE (*Pressurized liquids extraction*) untuk mengatur tekanan darah. Kapasitas penghambatan ACE berkisar antara 30 hingga 80%. Senyawa fenolik dapat secara aktif berkontribusi terhadap aktivitas penghambatan PLE ACE, sedangkan peptida akan bekerja pada sampel HIFU [20].

3.12 Daun dan batang *Pandiaka heudelotii*

Tumbuhan ini mengandung senyawa bioaktif seperti alkaloid, terpenoid, dan flavonoid. Penelitian menunjukkan bahwa alkaloid yang terkandung dalam *Pandiaka heudelotii*, seperti triacetonamine, memiliki efek antihipertensi dengan menurunkan tekanan darah. Triacetonamine dikenal sebagai senyawa antikonvulsan dan antihipertensi yang dapat membantu mengontrol tekanan darah. Selain itu, terpenoid dan flavonoid dalam *Pandiaka heudelotii* juga telah dilaporkan memiliki aktivitas antihipertensi. Terpenoid memiliki efek vasodilator, yang dapat membantu melebarkan pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah. Flavonoid, di sisi lain, memiliki sifat antioksidan yang dapat melindungi pembuluh darah dari kerusakan oksidatif dan mengurangi peradangan, yang dapat membantu mengurangi tekanan darah. Daun dan batang *P. heudelotii* diketahui memiliki kandungan alkaloid. Di antara alkaloid yang terdeteksi, triacetonamine (2,2,6,6-tetramethyl-4-keto piperidine) merupakan alkaloid yang paling melimpah, yang dikenal sebagai senyawa antikonvulsif dan antihipertensi. Sehingga daun dan batang dari *P. heudelotii* ini berpotensi untuk dijadikan nutrasetikal untuk mengontrol hipertensi [21].

3.13 Ekstrak kulit kayu *Pinus Massoniana* (*Pinus massoniana bark extract/PMBE*)

Pada penelitian yang dilakukan, sampel yang digunakan yaitu sebanyak 62 orang dewasa sehat berusia 55-75 tahun diacak untuk menerima 50 mL suplemen makanan yang mengandung plasebo (0 mg PMBE) atau PMBE (1322 mg PMBE) setiap hari selama 12 minggu. Adapun yang diamati pada penelitian ini adalah perubahan tekanan darah sistolik (SBP) dan diastolic (DBP). Tekanan darah sistolik (SBP) dan diastolik (DBP) saat duduk diukur pada awal 6 minggu dan 12 minggu. Diperoleh hasil SBP menurun secara signifikan (-3,29 mmHg) setelah pemberian PMBE pada 12 minggu. SBP pada individu dengan SBP normal-tinggi (>120 mmHg) pada kelompok PMBE berkurang 6,46 mmHg pada 12 minggu. Tidak ada perubahan signifikan yang dilaporkan pada individu dengan SBP optimal (≤ 120 mmHg) dan DBP juga tidak berubah secara signifikan pada kedua kelompok penelitian. Dapat disimpulkan bahwa suplemen makanan kaya polifenol yang berasal dari PMBE menyebabkan penurunan SBP yang signifikan secara klinis dan statistik pada orang dewasa. Penelitian di masa depan untuk menyelidiki efek suplementasi PMBE-polifenol pada tekanan darah diperlukan untuk mengkonfirmasi dan mengeksplorasi dosis optimal dan dampaknya terhadap hipertensi [22].

3.14 Gandum (*Triticum dicoccum*)

ACE adalah protease yang terlibat dalam pengendalian tekanan darah. Peningkatannya melebihi normal menyebabkan kelebihan produksi angiotensin II, penyebab utama hipertensi. Penelitian terbaru berfokus pada protein makanan sebagai alternatif pencegahan dan pengobatan hipertensi karena bebas dari efek samping dibandingkan dengan obat-obatan saat ini seperti enalapril, ramipril, dan captopril. Protein makanan mengandung peptida bioaktif yang dapat dilepaskan melalui berbagai cara, seperti fermentasi mikroba, hidrolisis enzimatis *in vitro*, dan pencernaan gastrointestinal. Setelah dilepaskan, mereka dapat melakukan banyak fungsi, termasuk aktivitas antioksidan dan penghambatan ACE. Hasil pada penelitian Gabriele, *et al.*, 2023 tepung yang difermentasi menunjukkan kandungan total fenolik dan flavonoid, aktivitas antioksidan *in vitro* dan *ex vivo*, dan aktivitas penghambatan ACE yang jauh lebih tinggi dibandingkan non fermentasi, sehingga sifat antihipertensi tepung terigu, yang dinilai sebagai aktivitas penghambatan ACE, sangat meningkat setelah fermentasi adonan pertama. Sifat antihipertensi tepung terigu yang difermentasi dan non-fermentasi belum dilaporkan, namun hasil serupa telah diamati sebelumnya pada sereal lainnya [23]. Misalnya, berdasarkan penelitian Ayyash dkk [24]. menemukan peningkatan beberapa kali lipat aktivitas penghambatan ACE pada gandum dan quinoa setelah fermentasi solid-state menggunakan *Lactobacillus spp.*, sementara Wu *et al* [25]. melaporkan aktivitas penghambatan ACE yang tinggi pada gandum yang difermentasi oleh *Rhizopus oryzae* dan ko-inokulasi dengan *Lactobacillus plantarum* dibandingkan dengan yang tidak difermentasi. Sebaliknya, Wronkowska dkk [26]. tidak mengamati adanya perubahan aktivitas penghambatan ACE setelah fermentasi tepung soba. Berdasarkan data sebelumnya yang tersedia dalam literatur, peningkatan aktivitas penghambatan ACE mungkin disebabkan oleh peptida bioaktif yang dilepaskan selama fermentasi melalui aktivitas protease mikroorganisme. Selain itu, kondisi fermentasi dan bahan tanaman dapat memberikan kontribusi positif dan berbeda terhadap pelepasan peptida penghambat ACE.

3.15 Daun kupu-kupu putih (*Clerodendrum volubile*)

Penghambatan ACE telah diketahui efektif dalam menurunkan tekanan darah dan pengelolaan hipertensi. ACE adalah metaloprotein dengan logam seng yang ada di lokasi katalitik. Telah diusulkan bahwa kemampuan fenolat untuk mengkhelat ion logam transisi (seng) pada situs katalitik enzim dan/atau membentuk jembatan hidrogen antara residu asam amino situs aktif dan fitokimia fenolik merupakan mekanisme penghambatan ACE. Ekstrak fenolik (bebas dan terikat) daun kupu-kupu putih mampu menghambat aktivitas ACE secara *in vitro*. Namun, ekstrak fenolik terikat menunjukkan secara signifikan penghambatan ACE lebih tinggi dibandingkan ekstrak fenolik larut bebas. Patut dicatat bahwa efek penghambatan ACE dari ekstrak fenolik (bebas dan terikat) daun kupu-kupu putih berkorelasi dengan efek penghambatan alfa glukosidase, namun tidak dengan efek penghambatan alfa amilase dan aktivitas antioksidan. Oleh karena itu, dengan cara yang sama, efek penghambatan ACE yang lebih tinggi yang diamati pada ekstrak fenolik terikat dibandingkan ekstrak fenolik yang dapat larut bebas dapat disebabkan oleh adanya senyawa penghambat ACE non-fenolik dibandingkan dengan kemungkinan efek sinergis dari fitokimia terikat untuk memperoleh pengamatan ini. Selain itu, kaptopril menunjukkan penghambatan aktivitas ACE yang lebih kuat dibandingkan *C. volubile*

fenolik. Namun, efek penghambatan ACE dari ekstrak fenolik (bebas dan terikat) dapat membantu menjelaskan alasan biokimia di balik penggunaan daun kupu-kupu putih untuk pencegahan dan pengelolaan hipertensi dalam pengobatan tradisional [27].

4. KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan literatur ini, ditemukan bahwa terdapat beberapa bahan alam yang berpotensi sebagai nutrasetikal dan memiliki sifat antihipertensi. Beberapa bahan alam yang memiliki potensi tersebut antara lain biji rami, jamur Boletus, pohon mastik, biji okra, kombinasi ekstrak lemon verbena dan rosela, biji kelor dan kacang kara benguk, daun stevia, biji delima, daun dan batang *Pandiaka heudelotii*, serta ekstrak kulit kayu *Pinus Massoniana*. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kombinasi ekstrak *Lippia citriodora* dan *Hibiscus sabdariffa* memiliki sifat hipotensi pada individu yang kelebihan berat badan dan obesitas. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsumsi ekstrak tumbuhan tersebut menghasilkan penurunan tekanan darah serta penurunan kandungan lemak tubuh yang signifikan. Selain itu, penelitian juga menunjukkan bahwa penghambatan enzim pengonversi angiotensin (ACE) dapat digunakan untuk mengatur tekanan darah. Beberapa senyawa fenolik dan peptida yang terdapat dalam bahan alam seperti biji delima dan daun serta batang *Pandiaka heudelotii* memiliki potensi penghambatan ACE. Dengan demikian, senyawa-senyawa bioaktif dari bahan alam tersebut memiliki potensi sebagai nutrasetikal yang dapat digunakan untuk mengontrol hipertensi dan memperbaiki kesehatan individu.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada semua pihak yang telah mendukung dan berperan dalam penyusunan *literature review* ini sehingga *literature review* ini dapat diselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Q. ul eain H. Rizvi, R. Shams, V. K. Pandey, A. H. Dar, A. Tripathi, and R. Singh, "A descriptive review on nutraceutical constituents, detoxification methods and potential health benefits of flaxseed," *Applied Food Research*, vol. 2, no. 2, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.afres.2022.100239.
- [2] M. T. Suadoni and I. Atherton, "Berberine for the treatment of hypertension: A systematic review," *Complementary Therapies in Clinical Practice*, vol. 42. Churchill Livingstone, Feb. 01, 2021. doi: 10.1016/j.ctcp.2020.101287.
- [3] Y. Guo, K. Wang, B. Wu, P. Wu, Y. Duan, and H. Ma, "Production of ACE inhibitory peptides from corn germ meal by an enzymatic membrane reactor with a novel gradient diafiltration feeding working-mode and in vivo evaluation of antihypertensive effect," *J Funct Foods*, vol. 64, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.jff.2019.103584.
- [4] P. E. Hayes, G. R. Matzke, and R. L. Talbert, "PAST EDITORS OF PHARMACOTHERAPY Editions 2-10."

- [5] F. H. Messerli, S. Bangalore, C. Bavishi, and S. F. Rimoldi, "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use?," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 71, no. 13. Elsevier USA, pp. 1474–1482, Apr. 03, 2018. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
- [6] F. Nadila, "Fadia Nadila | Antihypertensive Potential of Chayote Fruit Extract For Hypertension Treatment," 2014.
- [7] S. J. Duffy, J. A. Vita, and S. P. Block, "Effects of phenolics on vascular endothelial function," *Curr Opin Lipidol*, vol. 14, pp. 21–27, 2003, doi: 10.1097/01.mol.0000052857.26236.f2.
- [8] Q. ul eain H. Rizvi, R. Shams, V. K. Pandey, A. H. Dar, A. Tripathi, and R. Singh, "A descriptive review on nutraceutical constituents, detoxification methods and potential health benefits of flaxseed," *Applied Food Research*, vol. 2, no. 2, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.afres.2022.100239.
- [9] P. C. Calder, "Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance," *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, vol. 1851, no. 4. Elsevier, pp. 469–484, 2015. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.08.010.
- [10] R. Kaprasob, J. Khongdetch, N. Laohakunjit, O. Selamassakul, and N. Kaisangsri, "Isolation and characterization, antioxidant, and antihypertensive activity of novel bioactive peptides derived from hydrolysis of King Boletus mushroom," *LWT*, vol. 160, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.lwt.2022.113287.
- [11] A. Gioxari *et al.*, "Chios mastiha essential oil exhibits antihypertensive, hypolipidemic and anti-obesity effects in metabolically unhealthy adults - a randomized controlled trial," *Pharmacol Res*, vol. 194, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.phrs.2023.106821.
- [12] O. S. Ijarotimi, A. O. Akinola-Ige, and T. D. Oluwajuyitan, "Okra seeds proteins: Amino acid profile, free radical scavenging activities and inhibition of diabetes and hypertensive converting enzymes indices," *Measurement: Food*, vol. 11, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.meaf00.2023.100101.
- [13] M. Boix-Castejón *et al.*, "Effect of metabolaid® on pre- and stage 1 hypertensive patients: A randomized controlled trial," *J Funct Foods*, vol. 84, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.jff.2021.104583.
- [14] I. S. Oyeleye, O. B. Ogunsuyi, O. O. Oluokun, and G. Oboh, "Seeds of moringa (*Moringa oleifera*) and mucuna (*Mucuna pruriens* L.) modulate biochemical indices of L-NAME-induced hypertension in rats: A comparative study," *J Agric Food Res*, vol. 12, Jun. 2023, doi: 10.1016/j.jafr.2023.100624.
- [15] S. Khilar, A. P. Singh, M. Biagi, and A. Sharma, "An Insight into attributes of *Stevia rebaudiana* Bertoni: Recent advances in extraction techniques, phytochemistry, food applications and health benefits," *J Agric Food Res*, vol. 10, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.jafr.2022.100458.

- [16] M. H. Alu'datt *et al.*, "Phenolic and protein contents of differently prepared protein coprecipitates from flaxseed and soybean and antioxidant activity and angiotensin inhibitory activity of their phenolic fractions," *NFS Journal*, vol. 21, pp. 65–72, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.nfs.2020.11.001.
- [17] U. Urbizo-Reyes, A. M. Liceaga, L. Reddivari, K. H. Kim, and J. M. Anderson, "Enzyme kinetics, molecular docking, and in silico characterization of canary seed (*Phalaris canariensis* L.) peptides with ACE and pancreatic lipase inhibitory activity," *J Funct Foods*, vol. 88, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.jff.2021.104892.
- [18] A. G. Pereira *et al.*, "Camellia japonica: A phytochemical perspective and current applications facing its industrial exploitation," *Food Chem X*, vol. 13, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.fochx.2022.100258.
- [19] J. Jurenka, "Therapeutic Applications of Pomegranate (*Punica granatum* L.): A Review," 2008.
- [20] M. Guzmán-Lorite, M. L. Marina, and M. C. García, "Pressurized liquids vs. high intensity focused ultrasounds for the extraction of proteins from a pomegranate seed waste," *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, vol. 77, May 2022, doi: 10.1016/j.ifset.2022.102958.
- [21] J. C. Ikewuchi, C. C. Ikewuchi, and M. O. Ifeanchi, "Nutrient and bioactive compounds composition of the leaves and stems of *Pandiaka heudelotii*: A wild vegetable", doi: 10.1016/j.heliyon.2019.
- [22] J. J. A. Ferguson, C. Oldmeadow, D. Bentley, S. Eslick, and M. L. Garg, "Effect of a polyphenol-rich dietary supplement containing *Pinus massoniana* bark extract on blood pressure in healthy adults: A parallel, randomized placebo-controlled trial," *Complement Ther Med*, vol. 71, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.ctim.2022.102896.
- [23] M. Gabriele, N. Arouna, J. Árvay, V. Longo, and L. Pucci, "Sourdough Fermentation Improves the Antioxidant, Antihypertensive, and Anti-Inflammatory Properties of *Triticum dicoccum*," *Int J Mol Sci*, vol. 24, no. 7, Apr. 2023, doi: 10.3390/ijms24076283.
- [24] M. Ayyash *et al.*, "In vitro investigation of bioactivities of solid-state fermented lupin, quinoa and wheat using *Lactobacillus* spp.," *Food Chem*, vol. 275, pp. 50–58, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.foodchem.2018.09.031.
- [25] H. Wu, X. Rui, W. Li, Y. Xiao, J. Zhou, and M. Dong, "Whole-grain oats (*Avena sativa* L.) as a carrier of lactic acid bacteria and a supplement rich in angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides through solid-state fermentation," *Food Funct*, vol. 9, no. 4, pp. 2270–2281, Apr. 2018, doi: 10.1039/c7fo01578j.
- [26] M. Wronkowska, J. Honke, H. Zieliński, and W. Wiczkowski, "Biscuits from Fermented Roasted Buckwheat Flour - Phenolics Profile and Bioaccessible Angiotensin Converting Enzyme Inhibitory Activity," *Acta Universitatis Cibiniensis. Series E: Food Technology*, vol. 24, no. 2, pp. 205–214, Dec. 2020, doi: 10.2478/aucft-2020-0019.
- [27] S. A. Adefegha and G. Oboh, "Antioxidant and inhibitory properties of *Clerodendrum volubile* leaf extracts on key enzymes relevant to non-insulin dependent diabetes mellitus

and hypertension,” *Journal of Taibah University for Science*, vol. 10, no. 4, pp. 521–533, 2016, doi: 10.1016/j.jtusci.2015.10.008.