



Kajian Mekanisme Molekuler Golongan Obat Antihipertensi Dalam Menghambat Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)

Jekmal Malau¹, Munir Alinu Mulki², Nur Komala Fitri³, Najla Yusiana Wahyudi⁴, Priscinya Christiana Debora⁵, Mulidini⁶, Nolla Olipia Elva Megrian⁷, Nissa Khalida Hanum⁸

^{1,2}Dosen Prodi Farmasi, ^{3,4,5,6,7,8}Mahasiswa Prodi Farmasi, Universitas Singaperbangsa Karawang

Abstract

Received: 21 Desember 2022

Revised: 23 Desember 2022

Accepted: 26 Desember 2022

Hypertension or increased blood pressure is a chronic disease that requires long treatment, even for life. Patients with hypertension must control their blood pressure to avoid complications. In the body, there are components of the renin-angiotensin system, namely the angiotensin-converting enzyme (ACE) which can indirectly increase blood pressure, so the treatment is to inhibit ACE. In this article, the method used is by literature study of several accredited journals that has published from 2012 to 2022. ACE inhibitor class drugs are often used for the treatment of hypertension because they have a mechanism of inhibiting the conversion enzyme peptidyl dipeptidase, so that angiotensin I is not hydrolyzed to angiotensin II and can be contributed for dilating blood vessels as well so that it effectively lowers blood.

Keywords: Hypertension, ACE inhibitors, vasodilation

(*) Corresponding Author:

Jekmal.malau@fikes.unsika.ac.id

How to Cite: Malau, J., Mulki, M., Fitri, N., Wahyudi, N., Debora, P., Mulidini, M., Megrian, N. O., & Hanum, N. (2023). Kajian Mekanisme Molekuler Golongan Obat Antihipertensi Dalam Menghambat Angiotensin-Converting Enzyme (ACE). *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 9(2), 259-269. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7571470>

PENDAHULUAN

Berbagai jenis penyakit yang timbul di masyarakat mempengaruhi tingkat kesejahteraan hidup. Hipertensi atau darah tinggi adalah suatu penyakit yang telah dialami banyak orang dan terus mengalami peningkatan yang diakibatkan oleh perubahan gaya hidup. Hipertensi ini berupa penyakit kronis, memiliki karakteristik ketidakstabilan pada tekanan akibatnya diperlukan pengobatan yang berlangsung lama bahkan hingga seumur hidup (Prabasari, 2021). Gangguan pada sistem peredaran darah salah satunya memiliki tekanan darah melebihi nilai normal yaitu diatas 140/90 mmHg. Penderita hipertensi seringkali tidak merasakan gejala dari penyakit ini selama bertahun-tahun sehingga disebut juga “silent killer” karena dapat membunuh secara perlahan. Gejala-gejala yang timbul seperti pusing, gangguan penglihatan, dan sakit kepala biasanya dirasakan pada saat tekanan darah mencapai angka tertentu yang bermakna. Komplikasi dapat terjadi menyerang organ-organ vital seperti jantung, otak, ataupun ginjal. Hipertensi digolongkan menjadi dua yaitu hipertensi primer dan hipertensi sekunder (Nuraini, 2015).

Sistem renin-angiotensin-aldosteron merupakan faktor yang berperan dalam homeostasis tekanan darah (Dewi et al., 2018). Angiotensin-converting enzyme (ACE) termasuk salah satu sasaran komponennya, merupakan zink terglisosilasi dipeptidyl-karboksi peptidase yang fungsi utamanya adalah mengatur tekanan



darah arteri dan keseimbangan elektrolit melalui sistem renin-angiotensin-aldosteron ini.

Pengobatan hipertensi dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu secara farmakologi dan non farmakologi. Secara farmakologi dapat dilakukan dengan terapi obat-obatan, salah satunya yaitu angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor. ACE inhibitor mencegah pembentukan angiotensin I menjadi angiotensin II yang dapat menimbulkan konstiksi pembuluh darah. Obat-obatan yang termasuk golongan ACE inhibitor adalah captopril, lisinopril, ramipril, dan enalapril. Secara non farmakologi pengobatan hipertensi dilakukan dengan memperbaiki gaya hidup (Yenny, 2017).

Kajian mengenai mekanisme target aksi obat sangat penting dipelajari dalam studi farmakologi molekuler sebagai dasar dalam pemahaman pemberian obat pada seorang pasien. Beberapa laporan yang mengkaji terkait farmakologi molekuler obat dan aksinya adalah Zakiah et al., 2022 dan Fransika et al., 2022 yang membahas tentang mekanisme molekuler NSAID dan target aksi obat terhadap reseptor dopamine. Sehingga pada review ini dilakukan studi literatur mengenai mekanisme molekuler beberapa obat antihipertensi terhadap reseptor angiotensin-converting enzyme (ACE).

METODE PENELITIAN

Metode dalam melakukan studi literatur jurnal ini diawali dengan pengumpulan beberapa jurnal yang akan di review. Pencarian sumber untuk review jurnal ini yaitu dengan mencari beberapa jurnal terakreditasi dengan tahun terbit 2012 hingga 2022 dari website resmi seperti Google Scholar, Perpustakaan, PubMed, LIPI, DOAJ, dan sebagainya dengan fokus pencarian pada hipertensi ACE inhibitor, vasodilatasi, dan mekanisme molekuler. Jurnal-jurnal tersebut kemudian dilakukan skrining berdasarkan judul dan abstrak agar sesuai dengan pembahasan yang akan digunakan.

HASIL & PEMBAHASAN

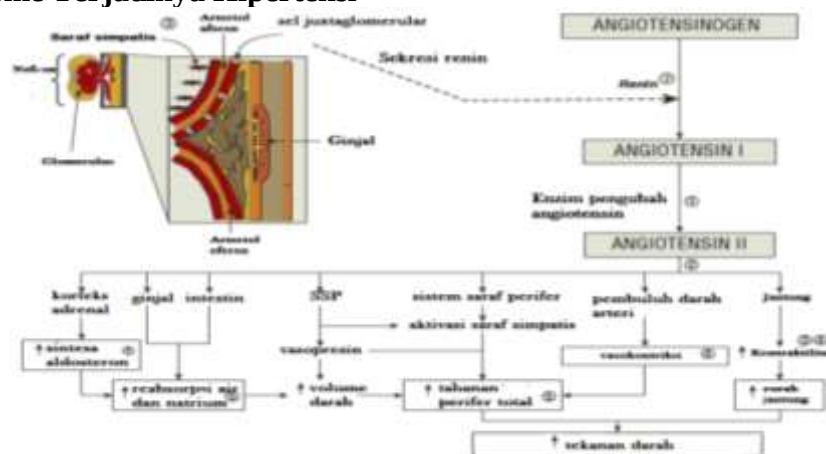
No	Referensi	Metode	Senyawa	Mekanisme Aksi
1	Rizkaprilisa, W., et al. (2022)	Literatur review-Deskriptif	Peptide ACE Inhibitor	Peptida bioaktif setelah fermentasi pada tempe koro menghambat enzim dan pembentukan senyawa vasokonstriktor serta memicu terjadinya degradasi zat vasodilator.
2	Santi Widiasari (2018)	Literatur Review-deskriptif	Flavonoid	Flavonoid dapat menghambat konversi enzim serta peptidil peptidase yang nantinya akan menghidrolisis angiotensin I mengakibatkan bradikinin teraktivasi

3	Fakih, M.T., et al. (2020)	Original artikel	Peptida bioaktif (CF dan IF dari udang; MF dari hiu)	Bioaktif peptida berikatan langsung dengan sisi aktif enzim ACE (inhibitor kompetitif) atau berikatan dengan ACE (inhibitor non-kompetitif) sehingga berpotensi menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II
4	Agatha, V., et al. (2021)	Review artikel-deskriptif	ACEi	ACEi mengurangi jumlah angiotensin II pada sirkulasi darah sehingga terjadi vasodilatasi dan resistensi vaskular sistemik. Pembentukan aldosteron berkurang, sehingga dapat menurunkan retensi natrium.
5	Mayasari, S (2020)	Studi kohort	Captopril	Captopril akan mengubah Angiotensi I ke angiotensin II mengakibatkan penurunan sekresi pada aldosterone, pelebaran pembuluh darah, sekresi Na dan K pada ginjal akibatnya tekanan darah turun serta afterload dan preload berkurang.
6	Lineledan, B., et al. (2021)	Literatur-review	ACEi	Target SARS-CoV mengikat ACE-2 kemudian TMPRSS2 teraktivasi, memungkinkan penyatuan virus lewat membran sel dan envelope protein-nya sehingga virus bereplikasi dan berpenetrasi di dalam sel. Masing-masing ACE-1 serta ACE-2 memecah peptida angiotensin.I
7	Jiofansyah, M (2019)	Studi Literatur	ACEi	Kadar leptin dan Adiponectin tinggi, mengakibatkan obesitas dan hipertensi. Enalapril mengakibatkan intervensi sistem RAA sehingga kadar adiponektin dapat meningkat

8	Mulyani, Y., et al. (2021)	Studi literatur	Fenolik minyak zaitun	Fenolik mengaktivasi Gen PPAR γ sehingga menghambat pensinyalan yang dimediasi oleh angiotensin II serta ekspresi reseptor yang mengakibatkan penurunan TD dengan cara pengaturan tonus di pembuluh darah yang resisten.
9	Praja, R. A., et al. (2018)	True experimental	scopoletin	Mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II mengakibatkan pelebaran pembuluh darah, jantung bekerja tidak terlalu keras dalam memompa darah serta TD kembali normal.
10	Aulena, D.N., et al. (2020)	True Experimental	Flavonoid	Angiotensin I dihambat agar tidak menjadi II, terjadi penurunan sekresi pada hormon diuretik, mengakibatkan ekskresi urin yang banyak termasuk NaCl sehingga penurunan tekanan darah terjadi.
11	Susanti, N., et al. (2022)	Sistematik Literature Review	Katekin	Pembentukan ACE dihambat sehingga terjadi vasodilatasi pembuluh darah mengakibatkan TPR serta ekskresi air dan garam menurun sehingga tekanan darah menurun.
12	Xue, L., et al. (2017).	Quasi Experimental	Benazepril	Mengaktivasi RAAS dan menghambat konversi angiotensin I menjadi II sehingga terjadi vasodilatasi pembuluh darah.
13	Borghi, C., et al. (2020).	Quasi Experimental	Enalapril	Memblokir konversi angiotensin I menjadi angiotensin II yang menyebabkan penghambatan aktivitas sistem angiotensin, menurunkan pelepasan noradrenalin, dan meningkatkan pembentukan bradikinin sehingga menurunkan tekanan darah.

14	Okamura, M., et al. (2011)	Clinical Studies	Imidapril	Menghambat konversi angiotensin I menjadi angiotensin II, dan mengatur jalur kininogen/bradikinin/prostaglandin sehingga terjadi vasodilatasi pembuluh darah.
15	Rahmawati, I.S., et al. (2021)	Quasi Experimental	Ekstrak etanol dan asam klorogenat ubi jalar ungu	Aktivitas ACE-i terhambat sehingga angiotensin II tidak terbentuk dan juga terjadi vasodilatasi pembuluh darah.

Mekanisme Terjadinya Hipertensi



Gambar 1: Patogenesis hipertensi (Dipiro, dkk., 2008)

Hipertensi dimulai pada saat renin mengubah angiotensin menjadi angiotensin I (Dipeptida tidak aktif), lalu angiotensin I terkatalisis menjadi angiotensin II oleh enzim ACE, angiotensin II merupakan hormon yang dapat memicu terjadinya vasokonstriksi pada arteriol dan meningkatkan volume dan tekanan darah, sehingga tekanan darah jadi meningkat atau hipertensi, maka diperlukan ACE inhibitor guna mencegah enzim ACE mengkatalisis Angiotensin II (Purwaningtyas, 2021; Rizkaprilisa, 2022; Widiarsari, 2019).

Obesitas merupakan salah satu faktor terjadinya hipertensi, ini diakibatkan karena adanya hubungan antara IMT dengan tingginya kadar hormon leptin dan angiotensin pada penderita hipertensi dengan obesitas (Jiofansyah, 2020).

Mekanisme Molekuler Obat Hipertensi Golongan ACE Inhibitor

Secara umum obat-obat yang masuk kedalam golongan inhibitor ACE, memiliki mekanisme kerja menghambat converting enzyme, peptidyl dipeptidase, agar angiotensin I tidak terhidrolisis menjadi angiotensin II yang akan memberikan efek vasokonstriksi (Widiarsari, 2019). Selain ACE inhibitor terdapat ARB yang sering digunakan pada terapi penyakit hipertensi, ARB adalah antagonis kompetitif

pada reseptor angiotensin II, sehingga tidak terjadi ikatan antara angiotensin II dengan reseptornya, dan dapat memberikan efek vasokonstriksi (Purwaningtyas, 2021).

ACE-1 homolog mempunyai aktivitas bersama ACE-2, dimana ACE-2 adalah salah satu reseptor target dari SARS-CoV-2 dan SARS-Cov, kedua virus tersebut akan berikatan dengan ACE-2 dan mengaktifkan transmembrane serine protease-2, mengakibatkan ACE-1 dan ACE-2 memecah peptida angiotensin, yang selanjutnya memberikan beberapa efek seperti bronkokonstriksi, vasokonstriksi serta peningkatan permeabilitas vaskular, namun penggunaan ACEi pada terapi Covid-19 bermanfaat untuk mengurangi angka kematian pada pasien yang terinfeksi Covid-19 dengan penyakit penyerta yaitu hipertensi (Linelejan, 2021).

Aktivitas Obat Sintetis untuk Pengobatan Hipertensi

Captopril merupakan obat sintetis yang sering digunakan pada penyakit hipertensi, obat ini merupakan golongan ACEI, yang memiliki mekanisme mencegah angiotensin I agar tidak teraktivasi menjadi angiotensin II, sehingga ginjal dapat mensekresikan natrium serta kalium dan mengakibatkan turunnya tekanan darah. Tekanan darah dipengaruhi oleh gaya hidup pasien masing-masing, seperti tidak teraturnya pola makan, kurang berolahraga dan merokok merupakan faktor-faktor yang mengakibatkan hipertensi (Mayasari, 2020).

Benazepril adalah obat ACEI yang umum digunakan untuk pengobatan hipertensi dan gagal jantung. Benazepril Hidroklorida (BH) seringkali digunakan untuk penyakit ginjal, seperti hipertensi ginjal, gagal ginjal dan nefropati diabetik (ND). Menurut penelitian pada studi ini, BH membuat peningkatan morfologi glomeruli dan menurunkan proteinuria pada tikus nefrotik diabetik (ND) yang diinduksi oleh Streptozotocin, ditunjukkan bahwa BH salah satu terapi pengobatan yang efektif pada tikus ND. ANGPTL-4 (Angiopietin-like 4) terlibat untuk penyembuhan luka, kanker, angiogenesis dan regulasi redoks, serta metabolisme lipid dan glukosa. ANGPTL-4 (Angiopietin-like 4) pada minimal change disease (MCD), dan menyebabkan peningkatan proteinuria pada membranous nephropathy (MN). Konsisten dengan penelitian sebelumnya, ANGPTL-4 juga diregulasi pada tikus DN dalam penelitian kami. Dalam studi ini, ekspresi ANGPTL-4 (Angiopietin-like 4) juga berubah menjadi lebih rendah setelah pengobatan memakai BH. Sebuah penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa Streptozotocin (STZ) tidak hanya menginduksi ND tetapi juga hipertensi. BH dapat menurunkan proteinuria dan memperbaiki ND, yang mungkin terkait dengan ANGPTL-4 (Xue, 2017).

ACE-inhibitors (ACEi) dan diuretik yaitu obat antihipertensi sebagai lini pertama dengan mekanisme aksi komplementer. Penelitian ini memiliki implikasi klinis utama untuk preferensi penggunaan diuretik seperti thiazide yang lebih aman untuk dikombinasikan dengan ACEi dalam pengobatan hipertensi. Studi HYVET (*Hypertension in the Very Elderly Trial*) pada jurnal ini meneliti sebanyak 3845 pasien pada usia 80 tahun. Studi dilakukan untuk mengidentifikasi kombinasi obat yang optimal untuk penatalaksanaan hipertensi. Hipertensi memiliki faktor risiko yang paling utama untuk penyakit kardiovaskular dan pengobatannya bergantung pada penggunaan obat antihipertensi efektif yang diberikan sebagai terapi tersendiri atau lebih sering dikombinasi menjadi dua atau lebih obat komplementer.

Penghambat ACE dan diuretik banyak digunakan untuk pengobatan tekanan darah tinggi dan kombinasinya sudah terbukti sangat efektif karena dapat meningkatkan kontrol tekanan darah dan mengurangi tingkat komplikasi kardiovaskular terutama pada pasien hipertensi dengan berbagai tingkat risiko kardiovaskular, pasien diamati dimana ACEi telah dikombinasikan dengan indapamide diuretik seperti thiazide. Secara keseluruhan, kemanjuran klinis dari kombinasi ACEi dan diuretik dikaitkan dengan profil tolerabilitas yang aman, bahkan dibandingkan dengan kemungkinan kombinasi lini pertama lainnya untuk pengobatan hipertensi (Borghi, 2020).

Dari bukti BPLTTC (*Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration*) dan klinis utama uji coba, dokter lain merekomendasikan kombinasi terapi seperti ACEi dan diuretik lebih efektif dalam pengobatan populasi di Kaukasia dan Asia. Disisi lain, mereka lebih menghindari pengobatan kombinasi menggunakan ACEi dan β -blocker untuk pasien dengan hipertensi tanpa komplikasi dan menjaga sebagai pilihan kedua untuk situasi itu kombinasi lain tidak efektif atau tidak ditoleransi dengan baik dinilai karena tindakan 2 obat dalam menurunkan tekanan darah. Lebih dari itu, mereka juga memilih untuk menghindari ACEi dan angiotensin II reseptor blockers terapi kombinasi karena menunjukkan bahwa kombinasi ini memiliki efek samping yaitu, ginjal (Okamura, 2011).

Aktivitas Bioaktif Pada Tanaman Sebagai Antihipertensi ACE Inhibitor

Aktivitas ACE inhibitor pada tempe menggunakan koro-koro dengan proses fermentasi lebih tinggi potensinya, dibandingkan dengan yang tidak melakukan fermentasi, ini dikarenakan pada proses fermentasi enzim protease melakukan pemotongan terhadap peptide sehingga dihasilkan suatu peptide yang lebih sederhana, dimana peptide yang memiliki berat molekul kecil adalah peptide yang memiliki aktivitas ACE inhibitor yang besar (Rizkaprilisa, 2022).

Penelitian yang dilakukan terhadap kandungan Flavonoid pada tanaman ditemukan bahwa senyawa ini memiliki kegunaan antihipertensi, dimana senyawa flavonoid memberikan efek mengurangi stress oksidatif, mengatur signaling sel, ekspresi gen dan relaksasi endotel serta memberikan efek menghambat aktivitas angiotensin converting enzim (ACE) seperti halnya obat antihipertensi yang masuk kedalam golongan inhibitor ACE sehingga angiotensin I tidak terkatalis menjadi angiotensin II (Widiasari, 2019).

Berdasarkan studi literatur yang dilakukan ditemukan beberapa tanaman obat dari keluarga zingiberaceae, poaceae dan oleaceae yang paling banyak memiliki aktivitas terhadap hipertensi pada jalur ACE-1, aktivitas yang dimiliki oleh tanaman-tanaman tersebut yaitu berpengaruh terhadap hipertensi yaitu dengan menghambat kerja ACE agar tidak dapat mengkatalisis angiotensi I menjadi angiotensin II (Afifah, 2021).

Penelitian yang dilaporkan dengan pendekatan studi secara in-silico dilakukan dengan membandingkan aktivitas senyawa scopoletin pada mengkudu dengan Captropil, ligan-ligan tersebut dibangun dengan bantuan beberapa aplikasi, sehingga didapatkan bentuk senyawa yang akan diuji melalui docking dengan reseptor ACE, didapatkan hasil bahwa senyawa scopoletin memiliki nilai energi -6,21 kcal/mol dan untuk Captropil memiliki energi -5,97 kcal/mol. Dapat dilihat bahwa senyawa scopoletin memiliki energi yang lebih kecil dari pada captropil,

sehingga diduga senyawa scopoletin memiliki ikatan yang lebih stabil dengan reseptor ACE, namun kedua ligan tersebut memiliki posisi yang sama sehingga dapat dikatakan bahwa senyawa scopoletin yang terdapat pada tanaman mengkudu memiliki aktivitas yang sama seperti captopril, yaitu berpotensi menurunkan tekanan darah (Praja, 2018).

Pada penelitian lain, penghambatan aktivitas ACE dilakukan dengan pemakaian blanko untuk pengujiannya (tanpa adanya ekstrak tambahan), lalu kaptopril yang bekerja menjadi kontrol positif serta larutan uji dengan memakai ekstrak etanol 70% daun jambang. Menggunakan spektrofotometer UV-Vis dengan panjang gelombang maksimum 228,0 nm, asam hipurat diukur. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, serapan yang dihasilkan berbeda-beda tergantung pada konsentrasi yang digunakan, dimana semakin besar konsentrasi maka semakin kecil serapan yang didapatkan, dan semakin besar daya hambatnya terhadap ACE. Penelitian pada studi ini memperlihatkan adanya aktivitas antioksidan yang sangat kuat di ekstrak etanol 70% daun jambang dengan nilai IC₅₀, Nilai IC₅₀ diketahui perhitungannya untuk mengetahui konsentrasi kaptopril maupun ekstrak uji yang dapat menghambat 50% kerja ACE. Tak hanya itu, ditemukan juga aktivitas dalam penghambatan Angiotensin Converting Enzyme (ACE) pada ekstrak etanol 70% daun jambang (Aulena, 2020).

Laporan lain menunjukkan bahwa, ekstrak tumbuhan yang mengandung katekin mempunyai efek untuk menurunkan tekanan darah dan ekstrak tumbuhan yang memiliki kandungan katekin dapat digunakan untuk mendukung pengobatan tekanan darah tinggi dan juga sebagai antihipertensi herbal. Almond (*Terminallia catappa*), pada daun almond dan kulit batang almond terdapat katekin, senyawa dari daun almond dan ekstrak kulit kayu almond dapat bekerja sebagai penghambat ACE dengan cara yang bergantung pada konsentrasi perlakuan. Kemungkinan, asam fenolik dan flavonoid adalah sifat fitokimia yang berkaitan dengan kerja dari daun dan kulit batang almond yang dapat menghambat ACE, adapun terapi sintesis untuk penyakit hipertensi golongan ACEi seperti Captopril, Ramipril, Enalapril dan Lisinopril yang dapat bekerja dengan menurunkan tekanan darah dengan penghambatan aktivitas ACE sehingga senyawa katekin juga dapat dikembangkan menjadi pengobatan alternatif penyakit hipertensi dengan dosis yang sesuai dan wajar diberikan pada pasien yang menderita hipertensi. (Susanti, 2022).

Pada laporan studi Rahmawati, 2021 melaporkan bahwa, pada saat kondisi hipertensi, aktivitas renin, ACE dan Ang II meningkat cukup tinggi, tetapi menurun setelah pemberian ekstrak etanol ubi jalar ungu. Penelitian ini menunjukkan jika sistem renin angiotensin berperan pada regulasi tekanan darah hewan uji tikus model garam-DOCA dengan memberikan asam klorogenat serta ekstrak etanol ubi jalar ungu yang mengandung senyawa bioaktif dengan aktivitas ACEi cukup tinggi sehingga mampu menghambat perubahan Angiotensin I menjadi Angiotensin II. (Rahmawati, 2021).

Aktivitas Senyawa Bioaktif Pada Hewan Sebagai Antihipertensi ACE Inhibitor

Hasil studi awal yang dilakukan dengan metode penambatan molekuler berbasis protein-peptida yang berasal dari hewan menunjukkan bahwa terdapat beberapa target ligan dari organisme hewan yang telah dilakukan preparasi,

karakterisasi dan purifikasi. Ligan tersebut memiliki kandungan peptida bioaktif yang beberapa diantaranya memiliki aktivitas terhadap inhibitor ACE seperti pada udang dan ikan hiu. Diketahui bahwa afinitas molekul peptida bioaktif dari udang dan ikan hiu lebih baik dibandingkan dengan captopril sebagai inhibitor ACE (Fakih, 2020).

KESIMPULAN

Penggunaan obat golongan penghambat ACE dapat memblokir pembentukan angiotensin I menjadi angiotensin II dan terjadi vasodilatasi pembuluh darah mengakibatkan pelebaran pembuluh sehingga mempengaruhi penurunan tekanan darah. Berdasarkan studi literatur, obat golongan ACEi dapat berupa senyawa kimia dengan nama generik berakhiran “-pril” seperti captopril, lisinopril, dan sebagainya. Mekanisme penghambatan ACE juga ditemukan pada senyawa metabolit sekunder flavonoid, fenolik, katekin, dan peptida bioaktif.

DAFTAR PUSTAKA

- Afifah, N. N., Mulyani, Y., & Yuniarto, A. (2021). Review: Pengaruh tanaman obat yang beraktivitas hipertensi terhadap ekspresi gen reseptor ACE-1 dan ACE 2. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 7(1), 9–31. <https://doi.org/10.35311/jmpi.v7i1.64>.
- Aulena, D., Tambunan, R., & Desya, P. (2020). Aktivitas antioksidan, penghambatan ACE (angiotensin-converting enzyme), dan toksisitas dari ekstrak etanol 70% daun jambang (*Syzygium cumini* L.). *Sainstech Farma*, 13(2), 99–106.
- Borghi, C., Soldati, M., Bragagni, A., & Cicero, A. F. G. (2020). Safety implications of combining ACE inhibitors with thiazides for the treatment of hypertensive patients. *Expert Opinion on Drug Safety*, 19(12), 1577–1583. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1836151>.
- Dewi, N. P. U. S., Amandari, I. G. A. A. E., Krisnayanti, M. W., & Sarasmita, M. (2018). Aliskiren: Direct renin inhibitor baru pada terapi hipertensi. *Hang Tuah Medical Journal*, 16(1), 18. <https://doi.org/10.30649/htmj.v16i1.76>.
- Fakih, T. M., & Dewi, M. L. (2020). Identifikasi Mekanisme Fungsional Senyawa Bioaktif Peptida dari Organisme Laut sebagai Inhibitor Alami Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE) secara In Silico. *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 24(1), 17–21. <https://doi.org/10.20956/mff.v24i1.9647>.
- Fransiska, A. N., Pratama, A. A., Nurayuni, T., Wulanbirru, P., Cordova, D. M., Advaita, C. V., ... Mulki, M. A., Malau J. (2022). Review : Target Aksi Obat Terhadap Reseptor Dopamin. *Jurnal Pendidikan dan Konseling*. 4, 8706–8716.
- Jiofansyah, M. (2020). Angiotensin converting enzyme inhibitor sebagai terapi pasien hipertensi primer dengan obesitas. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 7(2), 147–151. <https://doi.org/10.53366/jimki.v7i2.55>
- Linelejan, B., Umbroh, O., & Wantania, F. E. N. (2021). Pengaruh penggunaan angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) dan angiotensin receptor blocker (ARB) pada pasien coronavirus disease 2019 (covid-19) dengan

- hipertensi. *E-CliniC*, 9(1), 104–109. <https://doi.org/10.35790/ecl.v9i1.31963>
- Majumder, K., & Wu, J. (2014). Molecular targets of antihypertensive peptides: Understanding the mechanisms of action based on the pathophysiology of hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1), 256–283. <https://doi.org/10.3390/ijms16010256>
- Martín-Peláez, S., Castañer, O., Konstantinidou, V., Subirana, I., Muñoz-Aguayo, D., Blanchart, G., Gaixas, S., de la Torre, R., Farré, M., Sáez, G. T., Nyssönen, K., Zunft, H. J., Covas, M. I., & Fitó, M. (2015). Effect of olive oil phenolic compounds on the expression of blood pressure-related genes in healthy individuals. *European Journal of Nutrition*, 56(2), 663–670. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1110-z>.
- Mayasari, S. (2020). Analysis Of The Used Of Captopril Drug With Blood Pressure Of Hypertension Patients. *Jurnal Kesehatan Dr. Soebandi*, 8(2), 123–127. <https://doi.org/10.36858/jkds.v8i2.225>
- Nuraini, B. (2015). Risk Factors of Hypertension. *J Majority*, 4(5), 10–19.
- Nurul Susanti, Sri Peni Fitrianiingsih, & Fetri Lestari. (2022). Studi Literatur Potensi Beberapa Ekstrak Tumbuhan Mengandung Katekin sebagai Antihipertensi. *Bandung Conference Series: Pharmacy*, 2(2). <https://doi.org/10.29313/bcsp.v2i2.4701>
- Okamura, M., Ogawa, S., & Ito, S. (2011). Safety and Efficacy of Imidapril in the Treatment of Essential Hypertension. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, 3, CMT.S7662. <https://doi.org/10.4137/cmt.s7662>
- Prabasari, N. A. (2021). Self efficacy, self care management, dan kepatuhan pada lansia hipertensi (studi fenomenologi). *Jurnal Keperawatan Malang*, 6(1), 1–10. <https://doi.org/10.36916/jkm.v6i1.115>
- Praja, R. A., & Pratiwi, D. (2018). Study of molecular placement of sscopoletin compounds from mine (morinda citrifolia l.) in enzim ACE as antihipertension. *Farmagazine*, 5(1), 31–39.
- Purwaningtyas, A. V., & Barliana, M. I. (2021). Review: Efek angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) dan angiotensin receptor blocker (ARB) sebagai kardioprotektor terhadap cardiovascular events. *Farmaka Suplemen*, 1, 76–87.
- Rahmawati, I. S., Soetjipto, S., Catur Adi, A., Aulanniam, A., & Rizky Maulidiana, A. (2021). Potensi Ekstrak Etanol Ubi Jalar Ungu sebagai Inhibitor Angiotensin Converting Enzyme pada Tikus Hipertensi. *Indonesian Journal of Human Nutrition*, 8(1), 88–96. <https://doi.org/10.21776/ub.ijhn.2021.008.01.9>
- Rizkaprilisa, W., & Martina Widhi Hapsari. (2022). Potensi ACE (angiotensin-i converting enzyme) inhibitor dari tempe koro – koroan sebagai pangan fungsional antihipertensi. *Science Technology and Management Journal*, 2(1), 20–25. <https://doi.org/10.53416/stmj.v2i1.51>
- Widiasari, S. (2019). Mekanisme Inhibisi Angiotensin Converting Enzym Oleh Flavonoid Pada Hipertensi. *Collaborative Medical Journal CMJ*, 1(2), 30–44.

- Zakiyah, W., Putri, S., Wibowo, S., Elyyana, N., & Nur, S. A. Malau J. (2022). Literature Review : Study of Molecular Mechanism Level of NSAID Class Of Drugs As COX-2 Inhibitors. *J Edu healt.* 13(02), 572–580.
- Xue, L., Feng, X., Wang, C., Zhang, X., Sun, W., & Yu, K. (2017). Benazepril hydrochloride improves diabetic nephropathy and decreases proteinuria by decreasing ANGPTL-4 expression. *BMC Nephrology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0724-1>
- Yenny, K. (2017). Tatalaksana Farmakologi Terapi Hipertensi. *Divisi Ginjal Dan Hipertensi RSUP Sanglah Denpasar*, 1–12.