

Literature Review: The Role of Herbs As Anti Hypertension

Tinjauan Pustaka : Peran Herbal sebagai Anti-Hipertensi

Ria Qadariah Arief ^{1*}, dan Maryam Jamila Arief ²

¹ Fakultas Psikologi dan Kesehatan, UIN Sunan Ampel, Surabaya

² Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda

Abstract

Hypertension is a silent killer because many sufferers do not show symptoms before reaching severe Hypertension is a silent killer because many sufferers do not show symptoms before reaching serious conditions and even complications to death. The purpose of this review article is to analyze the use of herbal ingredients in the treatment of hypertension. This study used a literature study method from eight articles that matched the initial screening criteria. The results showed anti-hypertensive from eight natural herbal ingredients that functioned as anti-hypertensive both for treatment and for prevention towards the degree of severe hypertension. Furthermore, this study used as the basis for the development of herbal anti-hypertensives.

Keywords: Hypertension; Anti-hypertensive; Sterols; Flavonoids; Herbal Medicines

Abstrak

Hipertensi merupakan silent killer karena banyak penderitanya tidak menunjukkan gejala sebelum mencapai kondisi serius bahkan komplikasi hingga kematian. Tujuan Review artikel ini untuk menganalisis mengenai penggunaan bahan herbal dalam pengobatan hipertensi. Penelitian ini menggunakan metode study literature dari delapan artikel yang sesuai dengan kriteria screening awal. Hasilnya menunjukkan anti-hipertensi dari delapan bahan herbal alami yang berfungsi sebagai anti-hipertensi baik untuk pengobatan maupun untuk pencegahan ke arah derajat hipertensi berat. Selanjutnya kajian ini dijadikan dasar untuk pengembangan anti-hipertensi berbahan herbal.

Kata Kunci: Hipertensi; Anti-hipertensi; Sterol; Flavonoid; Obat Herbal

*Correspondence

Email : ria.qadariah@gmail.com

Address : Jl. Ahmad Yani No.117, Jemur Wonosari, Kec. Wonocolo, Kota SBY, Jawa Timur 60237

Article Info

Submitted : 27-12-2021

In Reviewed : 01-01-2022

Accepted : 27-01-2022

Online Published : 30-01-2022



©2022. The Authors

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan suatu kondisi medis yang berbahaya karena meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (penyakit jantung koroner, gagal jantung, serangan jantung dan fibrilasi atrium), penyakit ginjal kronis, stroke dan gangguan kognitif (Oparil et al., 2019). Hipertensi disebut juga *silent killer* karena banyak penderitanya tidak menunjukkan gejala sebelum mencapai kondisi serius bahkan komplikasi hingga kematian (Mensah, 2019). Hipertensi dapat dicegah dengan menjaga pola hidup sehat dengan mengurangi asupan garam, makanan makanan yang bernutrisi dan tinggi serat, menghindari konsumsi alkohol, menjaga berat badan normal, menghindari stress (Unger et al., 2020).

Hipertensi menjadi masalah besar secara global dengan besaran penderita sebesar 626 juta pada perempuan dan sebanyak 652 juta pada laki-laki di Tahun 2019. (Zhou et al., 2021) Besaran masalah ini menjadi beban masalah hipertensi terhadap dunia. Karena itu, dalam menangani masalah tersebut banyak upaya yang telah dilakukan oleh berbagai Negara untuk menurunkan masalah tersebut. Mengingat hipertensi membuka peluang besar kejadian penyakit kardiovaskular dan masalah metabolisme lain menjadi semakin banyak.

Perkembangan *treatment* untuk hipertensi juga sangat besar, mulai dari perubahan gaya hidup (Valenzuela et al., 2021), menurunkan berat badan (Hall et al., 2021), memonitor tekanan darah dari rumah (Narita et al., 2022), dan penggunaan obat-obatan. Penggunaan Obat anti-hipertensi sebenarnya tidak memberikan pengaruh yang besar terhadap munculnya masalah lain (Cho et al., 2021), tetapi penggunaan obat-obatan secara terus menerus untuk mengontrol tekanan darah memberikan pengaruh yang buruk untuk kesehatan, utamanya pada lansia (Yang et al., 2021). Kehadiran obat-obatan herbal menjadi alternative yang sangat mumpuni untuk memenuhi masalah tersebut. Oleh karena itu, kami menuliskan Review artikel ini untuk menganalisis mengenai penggunaan bahan herbal dalam pengobatan hipertensi.

Penggunaan bahan herbal dalam menangani masalah hipertensi sudah banyak dilakukan oleh masyarakat secara luas (De Lange-Jacobs et al., 2020). Pada perkembangannya penggunaan herbal ini didukung dari pengalaman leluhur masyarakat tertentu sebelumnya, dan menjadi turun-temurun dilakukan (Mushagalusa Kasali et al., 2021). Karena itu, kebutuhan kajian tentang peranan herbal sebagai anti-hipertensi harus lebih komprehensif, agar dalam penggunaan bahan herbal tersebut tepat guna, sesuai dosis yang diterima oleh tubuh pasien.

METODE PENELITIAN

Jenis Metode Penelitian ini adalah *study literature* yang menggunakan *database* dari *google scholar*, *pub med*, dan beberapa *search engine* lainnya dengan menggunakan kata kunci "Herbal Anti-Hipertensi" dengan masa publikasi 2010 – 2021. Kami menemukan sekitar 6300 artikel yang sesuai dengan keyword tersebut. Dan dari 6300 artikel ini kami melakukan screening lanjutan sampai menemukan 8 artikel yang sesuai dengan kriteria kajian pustaka kami, selanjutnya kami melakukan proses analisis terhadap artikel tersebut untuk membangun teori penggunaan herbal sebagai anti-hipertensi.



Screening Artikel

Dalam seleksi dan screening artikel terpilih, kami menentukan beberapa jenis penelitian yang dapat masuk dalam kriteria artikel terpilih kami. Jenis penelitian tersebut adalah Eksperimen Murni dan Eksperimen Kuasi. Sehingga dalam prosesnya dapat memperluas informasi mengenai peranan herbal dalam beberapa jenis tanaman sebagai anti-hipertensi.

Sintesis Artikel

Sintesis artikel yang kami lakukan untuk mendapatkan hasil yang sesuai dengan tujuan penelitian kami adalah dengan membuat table sintesa yang memuat tentang peranan anti hipertensi dari beberapa tanaman herbal dan menggalbarkan mekanisme aksi senyawa anti-hipertensi dalam tubuh penderita. Dalam proses sintesa, sebagian artikel kami screening dan sintesa di dengan menggunakan aplikasi Nvivo, dan sebagian besar artikel kami proses secara manual.

PEMBAHASAN

WHO membagi faktor risiko hipertensi menjadi dua yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi (*modifiable risk factors*) dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (*non-modifiable risk factors*). Faktor risiko yang dapat dimodifikasi dapat terikat dengan makanan yang tidak sehat (kadar garam yang tinggi, makanan dengan kadar lemak jenuh dan lemak trans yang tinggi, ataupun kurangnya konsumsi buah dan sayuran), jarang berolahraga, merokok dan kelebihan berat badan bahkan obesitas. Sedangkan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti genetik, adanya riwayat keluarga, usia diatas 65 tahun, adanya penyakit komorbid seperti diabetes atau penyakit ginjal (WHO, 2021).

Pengertian Hipertensi

Hipertensi adalah suatu kondisi tubuh yang ditandai dengan adanya tekanan darah di atas normal dalam keadaan yang kronis. Cut off poin dari Tekanan darah normal adalah 140/90 mmHg. Kondisi ini karena bersifat kronis biasanya muncul bersama dengan penyakit sindrom metabolic lainnya. Hal ini di mungkinkan hipertensi terjadi karena berbagai factor resiko yang umunya adalah penyebab masalah sindrom metabolic (WHO, 2021).

Faktor Risiko

Hipertensi memiliki dua jenis faktor resiko yaitu, factor resiko yang tidak bisa dikontrol seperti herediter, jenis kelamin, usia, dan factor resiko yang masih dapat dikontrol seperti sedentary lifestyle, obesitas, merokok, konsumsi alcohol, dan konsumsi garam yang berlebihan. Faktor Resiko yang tidak dapat dikontrol adalah resiko yang muncul karena kondisi internal dari individu dengan hipertensi. Berdasarkan beberapa penelitian



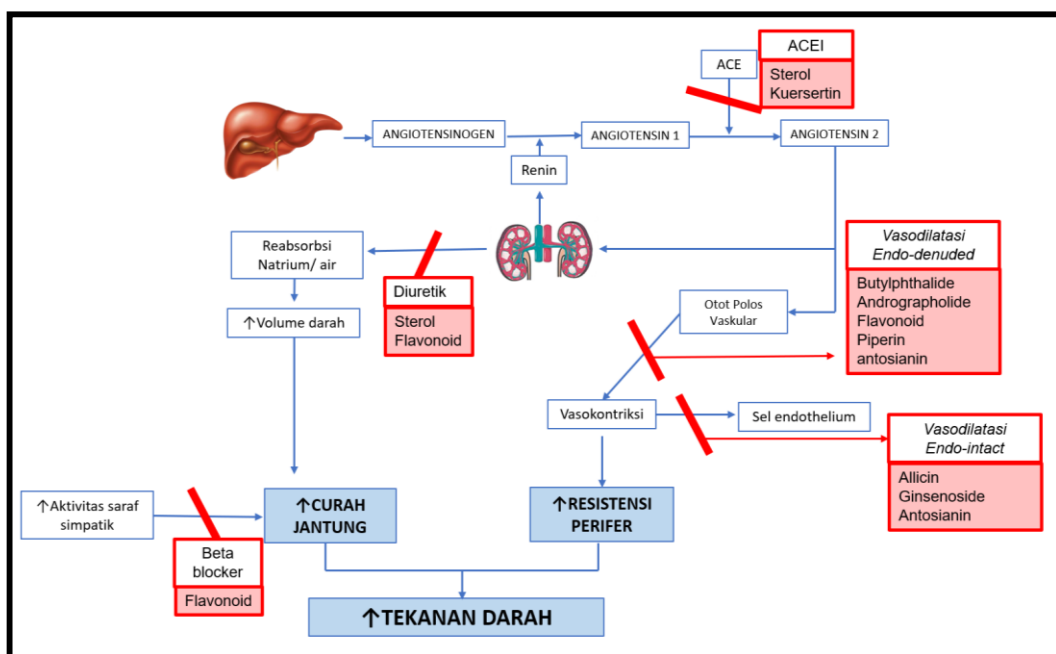
menunjukkan bahwa factor herediter, jenis kelamin, dan usia berkaitan erat dengan kemunculan masalah hipertensi (Arum, 2019; Dismiantoni et al., 2020; Kusumawaty et al., 2016).

Faktor resiko yang dapat dikontrol adalah resiko yang didapatkan karena factor eksternal yang masih dapat dimodifikasi keadaannya. Resiko inilah yang menjadi pusat perhatian dalam pencegahan masalah hipertensi seperti sedentary life, obesitas, merokok, konsumsi alcohol, dan konsumsi garam berlebihan (Dismiantoni et al., 2020; MONIKA MERTHAYANI et al., 2020).

Patogenesis Hipertensi

Hipertensi merupakan suatu keadaan ketika kadar tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diasistolik ≥ 90 mmHg dengan pemeriksaan berulang (Lara C. Kovell et al., 2015). Tekanan darah merupakan hasil kali curah jantung (*cardiac output*) dan resistensi perifer. Beberapa penyebab peningkatan kedua faktor ini dapat disebabkan oleh gangguan pada sistem RAAS (*Renin Angiotensin Aldosteron System*), peningkatan cairan di dalam tubuh, ataupun overaktivitas sistem saraf simpatik (Dipiro et al., 2008).

PERAN ANTI-HIPERTENSI DALAM TUBUH PENDERITA



Gambar 1 Mekanisme Aksi Senyawa Antihipertensi

Pada gambar 1, Senyawa bahan alam seperti sterol (Kumolosasi et al., 2021) dan kuersertin (Kumar et al., 2021) memiliki efek antihipertensi dengan mekanisme kerja pada RAAS sebagai ACEI (*Angiotensin Converting Enzim Inhibitor*) sehingga angiotensin 1 tidak dapat berubah menjadi angiotensin 2 yang memiliki berbagai efek yang dapat meningkatkan tekanan darah.

Sterol (Kumolosasi et al., 2021) dan flavonoid (Sukandar et al., 2014) menunjukkan efek sebagai diuretik (efek peningkatan diuresis). Umumnya mekanisme diuretik dengan menghambat reabsorpsi air dan natrium. Natrium

dapat meretensi air (Oparil et al., 2019), sehingga peningkatan reabsorpsi natrium menyebabkan peningkatan volume darah dan meningkatkan curah jantung.

Flavonoid (Ismail et al., 2018) menunjukkan efek penghambatan reseptor beta adrenergik (*beta blocker*) yang dapat menurunkan curah jantung sehingga terjadi penurunan tekanan darah (Clark et al., 2012).

Vasodilatasi merupakan salah satu mekanisme obat-obat antihipertensi konvensional. Vasodilatasi artinya pelebaran pembuluh darah. Ketika pembuluh darah melebar maka darah lebih mudah mengalir sehingga resistensi perifer atau tekanan yang dibutuhkan darah untuk mengalir ke seluruh tubuh lebih kecil yang menyebabkan penurunan tekanan darah. Senyawa bahan yang menunjukkan efek vasodilatasi dengan dua mekanisme yaitu *endo-intact* yang tergantung pada endotelium dan *endo-denuded* yang tidak tergantung pada endotelium (Ismail et al., 2018). Senyawa *Allicin* (Cui et al., 2020), *Ginsenoside* (Lee et al., 2016) dan antosianin (Sarr et al., 2009) menunjukkan efek vasodilatasi dengan mekanisme *endo-intact* yang melibatkan Nitrit oksida (NO) (Ismail et al., 2018). Peningkatan produksi dan pelepasan NO dapat menyebabkan relaksasi sehingga terjadi vasodilatasi (Verma et al., 2021).

Mekanisme vasodilatasi yang kedua yaitu *endo-denuded* pada otot polos vaskular. ketika angiotensin 2 berikatan dengan reseptor AT1 di otot polos vaskular menyebabkan terjadinya vasokonstriksi. Angiotensin 2 merupakan hormon multifungsi, sehingga aktivasinya menyebabkan serangkaian efek yang bersifat multifasik. Salah satu efeknya yaitu aktivasi saluran Ca^{2+} sehingga meningkatkan kadar Ca^{2+} di dalam sel (Alexander & Grendlmg, 1997). Ketika kadar Ca^{2+} di dalam sel tinggi, maka terjadi depolarisasi yang menyebabkan vasokonstriksi. Oleh karena itu, diperlukan senyawa yang dapat menghambat saluran Ca^{2+} (*Calcium channel blocker / CCB*) sehingga terjadi hiperpolarisasi yang menyebabkan vasodilatasi. Butylphthalide (Tashakori-sabzevar et al., 2016), andrographolide (Trilestari et al., 2015), flavanoid (Bello et al., 2015), piperin (Intasar et al., 2008) dan antosianin (Sarr et al., 2009).

Berdasarkan table berikut digambarkan beberapa peran Anti-Hipertensi yang terdapat di dalam Tanaman Herbal. Gambaran tersebut memberikan potensi yang baik untuk pengembangan Kajian mengenai fungsi herbal tanaman tersebut dalam menangani masalah Hipertensi yang berkembang pada Masyarakat. Tentunya dengan memperdalam pendekatan saintis dalam perkembangan tersebut (Tabel 1).

Tabel 1 Peran Komponen Anti-Hipertensi dalam Tanaman Herbal

Zat Anti-Hipertensi	Tanaman Herbal	Peranan Anti-Hipertensi	Sumber
---------------------	----------------	-------------------------	--------



1	Allicin	Bawang putih (<i>Allium sativum</i>)	Umbi bawang putih, efek vasodilatasi dengan mekanisme <i>Endo-intact</i>	(Cui et al., 2020)
2	Sterol (β -Sitosterol, Stigmasterol, Campesterol)	Kelor (<i>Moringa oleifera</i>)	Polong dan daun kelor, efek diuretik dan penghambatan terhadap ACE (<i>Angiotensin Converting Enzim</i>)	(Kumolosasi et al., 2021)
3	Butylphthalide	Seledri (<i>Apium graveolens</i>)	Biji seledri, efek vasodilatasi dengan mekanisme <i>Endo-denuded</i> melalui CCB (<i>Calcium Channel Blocker</i>)	(Tashakori-sabzevar et al., 2016)
4	Flavonoid	Sirsak (<i>Annona muricata</i>)	Daun Sirsak, efek diuretik, vasodilatasi otot polos dan penghambatan terhadap reseptor beta adrenalin (<i>beta blocker</i>)	(Sukandar et al., 2014) (Ismail et al., 2018)
5	Andrographolide	Sambiloto (<i>Andrographis paniculata</i>)	Herbal sambiloto, efek vasodilatasi dengan mekanisme <i>Endo-denuded</i> melalui CCB (<i>Calcium Channel Blocker</i>)	(Trilestari et al., 2015)
6	Flavonoid	Pulai (<i>Alstonia scholaris</i>)	Daun pulai, efek vasodilatasi dengan mekanisme <i>Endo-denuded</i> melalui CCB (<i>Calcium Channel Blocker</i>)	(Bello et al., 2015)
7	Ginsenoside	Ginseng (<i>Panax ginseng</i>)	Rimpang ginseng, meningkatkan ekspresi dari eNOS sehingga terjadi peningkatan produksi nitrit oksida yang akhirnya menyebabkan vasodilatasi	(Lee et al., 2016)
8	Kuersetin	Kurma gula (<i>Phoenix sylvestris</i>)	Daun kurma gula, Menunjukkan penurunan tekanan darah sistolik dan diasistolik dengan penghambatan ACE sebagai salah satu mekanismenya.	(Kumar et al., 2021)

SIMPULAN

Hasilnya menunjukkan anti-hipertensi dari delapan bahan herbal alami yang berfungsi baik untuk pengobatan maupun untuk pencegahan ke arah derajat hipertensi berat. Selanjutnya kajian ini dijadikan dasar untuk pengembangan anti-hipertensi berbahan herbal.

DAFTAR RUJUKAN

- Alexander, R. W., & Griendling, K. K. (1997). Angiotensin II Signaling in Vascular Smooth Muscle. *Hypertension*, 29.
- Arum, Y. T. G. (2019). Hipertensi pada Penduduk Usia Produktif (15-64 Tahun). *HIGEIA (Journal of Public Health Research and Development)*, 3(3), 345–356. <https://doi.org/10.15294/higeia.v3i3.30235>
- Bello, I., Usman, N. S., Mahmud, R., Asmawi, & Zaini, Mohd. (2015). Mechanisms underlying the antihypertensive effect of *Alstonia scholaris*. *Journal of Ethnopharmacology*, 175.



- Cho, I.-J., Shin, J.-H., Jung, M.-H., Kang, C. Y., Hwang, J., Kwon, C. H., Kim, W., Kim, D.-H., Lee, C. J., Kang, S.-H., Lee, J.-H., Kim, H.-L., Kim, H. M., Cho, I., Lee, H.-Y., Chung, W.-J., Ihm, S.-H., Kim, K. I., Cho, E. J., ... Sung, K.-C. (2021). Antihypertensive Drugs and the Risk of Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(4), 771. <https://doi.org/10.3390/jcm10040771>
- Clark, M. A., Finkel, R., Rey, J. A., & Whalen, K. (2012). *Lippincott's illustrated Reviews: Pharmacology* (R. A. Harvey, Ed.; Fifth). Lippincott William & Wilkins.
- Cui, T., Liu, W., Chen, S., Yu, C., Li, Y., & Zhang, J. (2020). Biomedicine & Pharmacotherapy Antihypertensive effects of allicin on spontaneously hypertensive rats via vasorelaxation and hydrogen sulfide mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 128. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110240>
- De Lange-Jacobs, P., Shaikh-Kader, A., Thomas, B., & Nyakudya, T. T. (2020). An Overview of the Potential Use of Ethno-Medicinal Plants Targeting the Renin–Angiotensin System in the Treatment of Hypertension. *Molecules*, 25(9), 2114. <https://doi.org/10.3390/molecules25092114>
- Dipiro, J. T., Talbert, R. L., Yee, G. C., Matzke, G. R., Wells, B. G., & Posey, L. M. (2008). *Pharmacotherapy A pathophysiologic Approach* (Seventh Ed). McGraw Hill Medical.
- Dismiantoni, N., Anggunan, A., Triswanti, N., & Kriswastiny, R. (2020). Hubungan Merokok dan Riwayat Keturunan dengan Kejadian Hipertensi. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 9(1), 30–36. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v11i1.214>
- Hall, M. E., Cohen, J. B., Ard, J. D., Egan, B. M., Hall, J. E., Lavie, C. J., Ma, J., Ndumele, C. E., Schauer, P. R., Shimbo, D., & null, null. (2021). Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, 78(5), e38–e50. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000202>
- Intasar, S., Taqvi, H., Shah, A. J., & Gilani, A. H. (2008). Blood Pressure Lowering and Vasomodulator Effects of Piperine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 52(5), 452–458.
- Ismail, S., Hayati, N., & Rahmawati, N. (2018). Mechanism of action vasodilation *Annona muricata* L. leaves extract mediated vascular smooth muscles. *Earth and Environmental Science*.
- Kumar, P., Jain, S., Sharma, S., Paliwal, S., & Singh, G. (2021). Phytomedicine Plus Evaluation of anti-diabetic and antihypertensive activity of *Phoenix sylvestris* (L.) Roxb leaves extract and quantification of biomarker Quercetin by HPTLC. *Phytomedicine Plus*, 1(4), 100136. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100136>
- Kumolosasi, E., Wei, C. C., Abdullah, A. Z., Manap, N. S. A., Lee, W. L., Yusuf, M. H., Ying, I. S., Buang, F., Said, M. M., Mohamad, H. F., & Jasamai, M. (2021). Antihypertensive Activities of Standardised *Moringa oleifera* Lam. (Merunggai) Extracts in Spontaneously Hypertensive Rats. *Sains Malaysiana*, 50(3), 769–778.
- Kusumawaty, J., Hidayat, N., & Ginanjar, E. (2016). Hubungan Jenis Kelamin dengan Intensitas Hipertensi pada Lansia di Wilayah Kerja Puskesmas



- Lakbok Kabupaten Ciamis. *Mutiara Medika: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 16(2), 46–51. <https://doi.org/10.18196/mmjkk.v16i2.4450>
- Lara C. Kovell, M., Haitham M. Ahmed, MD, M., Satish Misra, M., Seamus P. Whelton, MD, M., Greg P. Prokopowicz, M., Roger S. Blumenthal, M., & W, J. (2015). US Hypertension Management Guidelines: A Review of the Recent Past and Recommendations for the Future. *American Heart Association*. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002315>
- Lee, K. H., Bae, I. Y., Park, S. I., Park, J., & Lee, H. G. (2016). Antihypertensive effect of Korean Red Ginseng by enrichment of ginsenoside Rg3 and arginine e fructose. *Journal of Ginseng Research*, 40(3), 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2015.08.002>
- Mensah, G. A. (2019). Commentary: Hypertension Phenotypes: The Many Faces of a Silent Killer. *Ethnicity and Disease*, 29(4), 545–548. <https://doi.org/10.18865/ed.29.4.545>
- MONIKA MERTHAYANI, N. L., Lestari, P., & Wijayanti, F. (2020). *HUBUNGAN AKTIFITAS KURANG GERAK (SEDENTARY) DENGAN KEJADIAN HIPERTENSI PADA PEKERJA PABRIK GARMENTDI KELURAHAN CANDIREJO, UNGARAN BARAT* [S1, Universitas Ngudi Waluyo]. https://doi.org/10/S1_010116A056_BAB%20V%20-%20Monika%20Marta.pdf
- Mushagalusa Kasali, F., Ahadi Ireng, C., Murhula Hamuli, P., Birindwa Mulashe, P., Murhula Katabana, D., Mangambu Mokoso, J. D. D., Mpiana, P. T., & Ntokamunda Kadima, J. (2021). Ethnopharmacological Survey on Treatment of Hypertension by Traditional Healers in Bukavu City, DR Congo. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, e6684855. <https://doi.org/10.1155/2021/6684855>
- Narita, K., Hoshide, S., & Kario, K. (2022). Association of treatment-resistant hypertension defined by home blood pressure monitoring with cardiovascular outcome. *Hypertension Research*, 45(1), 75–86. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00757-4>
- Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cifková, R., Dominiczak, A. F., Grassi, G., Jordan, J., Poulter, N. R., Rodgers, A., & Whelton, P. K. (2019). Hypertension. *HHS Public Access*. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14.Hypertension>
- Sarr, M., Ngom, S., Kane, M. O., Wele, A., Diop, D., Sarr, B., Gueye, L., Andriantsitohaina, R., & Diallo, A. S. (2009). In vitro vasorelaxation mechanisms of bioactive compounds extracted from Hibiscus sabdariffa on rat thoracic aorta. *Nutrition & Metabolism*, 6(45). <https://doi.org/10.1186/1743-7075-6-45>
- Sukandar, E. Y., Sigit, J. I., & Dewi, N. P. (2014). Uji Efek Penurunan Tekanan Darah Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L .) pada Tikus Wistar Jantan. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, XXXIX(1), 40–44.
- Tashakori-sabzevar, F., Marjan, B., Imenshahidi, M., Daneshmandi, M., Fatehi, H., Entezari, Y., & Ahmad, S. (2016). Evaluation of mechanism for antihypertensive and vasorelaxant effects of hexanic and hydroalcoholic extracts of celery seed in normotensive and hypertensive rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(5), 619–626. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.05.012>



- Trilestari, Nurrochmad, A., Wijayanti, A., & Nugroho, A. E. (2015). Antihypertensive activity of ethanolic extract of *Andrographis paniculata* herbs in wistar rats with a non-invasive method. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research*, 7(5).
- Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., Ramirez, A., Schlaich, M., Stergiou, G. S., Tomaszewski, M., Wainford, R. D., Williams, B., & Schutte, A. E. (2020). Clinical Practice Guidelines 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines International Society of Hypertension. *2020 ISH Global Hypertension Practice Guidelines*, 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- Valenzuela, P. L., Carrera-Bastos, P., Gálvez, B. G., Ruiz-Hurtado, G., Ordovas, J. M., Ruilope, L. M., & Lucia, A. (2021). Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, 18(4), 251–275. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00437-9>
- Verma, T., Sinha, M., Bansal, N., Raj, S., Kamal, Y., Nagendra, S., & Chauhan, S. (2021). Plants Used as Antihypertensive. *Natural Products and Bioprospecting*, 11(2), 155–184. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00281-x>
- WHO. (2021). *Hypertension*. https://www.who.int/health-topics/hypertension#tab=tab_3
- Yang, W., Luo, H., Ma, Y., Si, S., & Zhao, H. (2021). Effects of Antihypertensive Drugs on Cognitive Function in Elderly Patients with Hypertension: A Review. *Aging and Disease*, 12(3), 841–851. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.1111>
- Zhou, B., Carrillo-Larco, R. M., Danaei, G., Riley, L. M., Paciorek, C. J., Stevens, G. A., Gregg, E. W., Bennett, J. E., Solomon, B., Singleton, R. K., Sophiea, M. K., Iurilli, M. L., Lhoste, V. P., Cowan, M. J., Savin, S., Woodward, M., Balanova, Y., Cifkova, R., Damasceno, A., ... Ezzati, M. (2021). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*, 398(10304), 957–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)

