

PEPTIDA BIOAKTIF UNTUK PENURUNAN TEKANAN DARAH DARI HIDROLISA LIMBAH PERIKANAN : KAJIAN PUSTAKA

Bioactive Peptide for Lowering Pressure Blood from Fisheries by-Product : A Review

Putut Har Riyadi

Departemen Teknologi Hasil Perikanan
Fakultas Perikanan dan Ilmu Kelautan Universitas Diponegoro
Jl. Prof. Soedarto, SH, Tembalang, Semarang, Jawa Tengah-50275, Telp/Fax. +6224 7474698
Email : putut.riyadi@live.undip.ac.id

Diterima : 10 November 2017

Disetujui : 19 Desember 2017

ABSTRAK

Hipertensi adalah peningkatan tekanan darah di atas normal (kronis) yang terjadi dalam jangka waktu yang lama. Saat ini telah banyak diciptakan obat-obatan sebagai upaya untuk mencegah morbiditas dan mortalitas hipertensi. Penggunaan obat antihipertensi tersebut mahal dan memiliki efek samping yang beragam, seperti batuk kering dan mengganggu fungsi ginjal. Di sisi lain, limbah perikanan seperti kulit, tulang, sirip, kepala, jeroan, daging merah, telur dan ekor dapat dirubah menjadi FPH dengan aktifitas ACEi dan antihipertensi. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa peptide ACEi dari limbah perikanan mempunyai hasil hidrolisis yang optimal dengan enzim dari substrat mikroba misalnya *alcalase*, *neutrased*, *thermolysin*. Perbedaan dampak dari ACEi berhubungan dengan perbedaan sekuens peptida dan berat molekul. Sekuens peptide ACEi terdiri dari asam amino hydrophobic (proline) dan asam amino aliphatic (isoleucine dan leucine) pada N terminal.

Kata kunci : Hipertensi, Limbah Perikanan, FPH, Peptida, ACEi

ABSTRACT

Hypertension is an increase in blood pressure above normal (chronically) in a long period of time. Currently a lot of drugs have been created in an attempt to prevent morbidity and mortality of hypertension. However, those drugs are expensive and have several side effects, such as dry cough and disrupt the function of kidney. On the other hand, fisheries by-products, such as skins, bones, frames, heads, visceras, dark meats, eggs and tails can be converted into fish protein hydrolized with ACEi (Angiotensin Converting Enzyme inhibitor) and antihypertensive activity. Several studies have reported that ACEi peptides can come from fish by-product, the optimal hydrolysis treatment are microbial substrate enzymes such as alcalase, neutrased, thermolysin. Different ACEi effects are closely related with different peptide sequences and molecular weight. Sequences of ACEi peptides are composed of hydrophobic (proline) and aliphatic amino acids (isoleucine and leucine) at the N-terminus.

Keywords : Hypertension, Fisheries by-Product, FPH, Peptide, ACEi

PENDAHULUAN

Produksi ikan yang bertambah akan berakibat pada peningkatan limbah ikan baik berupa kepala, kulit, sirip, ekor, tulang, jeroan dan sisik ikan. Di mana kepala, sirip/ ekor, jeroan dan potongan-potongan lainnya disingkirkan selama penyiangan, maka dihasilkan limbah sebanyak 45% atau 450 kg limbah padat dari setiap 1 ton ikan yang disiangi. Bagian tubuh ikan yang dikonsumsi adalah daging (49-60%), sedangkan bagian lain seperti kepala (13-19%), kulit (3,5-5%), tulang (7,5-12,5%), sirip (2-4,5%), sisik (2,5-4%), insang dan isi perut ikan (7-13%) termasuk limbah industri perikanan. Dari beberapa hal tersebut, maka perlu upaya lebih lanjut untuk meningkatkan nilai tambah dari limbah ikan tersebut.

Hipertensi dikenal secara luas sebagai penyakit kardiovaskular. Diperkirakan telah menyebabkan 4,5% dari beban penyakit secara global, dan prevalensinya hampir sama besar di Negara berkembang maupun di negara maju (WHO, 2003). Saat ini telah banyak diciptakan obat-obatan sebagai upaya untuk mencegah morbiditas dan mortalitas hipertensi, seperti captopril dan enalapril sebagai ACEi (*Angiotensin Converting Enzyme inhibitor*) yang menghambat ACE yaitu enzim yang berperan dalam meningkatkan tekanan darah (Pandawinata, 1996). Namun, penggunaan obat antihipertensi memiliki efek samping yang beragam, seperti batuk kering, pusing, sakit kepala dan lemas (Kurniawati & Estiasih, 2015). Beberapa peptide bioaktif dari

limbah ikan berpotensi sebagai nutraceutical penurun tekanan darah.

Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama gangguan jantung. Selain mengakibatkan gagal jantung, hipertensi dapat berakibat terjadinya gagal ginjal maupun penyakit serebrovaskular. Penyakit ini bertanggung jawab terhadap tingginya biaya pengobatan dikarenakan alasan tingginya angka kunjungan ke dokter, perawatan di rumah sakit dan/ atau penggunaan obat jangka panjang.

Pada kebanyakan kasus, hipertensi terdeteksi saat pemeriksaan fisik karena alasan penyakit tertentu, sehingga sering disebut sebagai “*silent killer*”. Tanpa disadari penderita mengalami komplikasi pada organ-organ vital seperti jantung, otak ataupun ginjal. Gejala-gejala akibat hipertensi, seperti pusing, gangguan penglihatan, dan sakit kepala, seringkali terjadi pada saat hipertensi sudah lanjut disaat tekanan darah sudah mencapai angka tertentu yang bermakna.

Di Amerika, menurut *National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES III)*; paling sedikit 30% pasien hipertensi tidak menyadari kondisi mereka, dan hanya 31% pasien yang diobati mencapai target tekanan darah yang diinginkan dibawah 140/90 mmHg (Hajjar I & Kotchen TA, 2003) Di Indonesia, dengan tingkat kesadaran akan kesehatan yang lebih rendah, jumlah pasien yang tidak menyadari bahwa dirinya menderita hipertensi dan yang tidak mematuhi minum obat kemungkinan lebih besar.

Tekanan darah tinggi dalam jangka waktu lama akan merusak endothel arteri dan mempercepat atherosclerosis. Komplikasi dari hipertensi termasuk rusaknya organ tubuh seperti jantung, mata, ginjal, otak, dan pembuluh darah besar. Hipertensi adalah faktor resiko utama untuk penyakit serebrovaskular (stroke, *transient ischemic attack*), penyakit arteri koroner (*infark miokard, angina*), gagal ginjal, demencia, dan atrial fibrilasi. Bila penderita hipertensi memiliki faktor-faktor resiko kardiovaskular lain, maka akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas akibat gangguan kardiovaskularnya tersebut. Menurut Studi Framingham, pasien dengan hipertensi mempunyai peningkatan resiko yang bermakna untuk penyakit koroner, stroke, penyakit arteri perifer, dan gagal jantung (Dosh SA, 2011)

Mekanisme Hipertensi

Sistem *renin-angiotensin aldosteron* (RAAS) merupakan sistem hormon yang mengatur tekanan darah dan keseimbangan cairan tubuh. Selain itu, sistem tersebut memegang peranan penting dalam patofisiologi penyakit kardiovaskular seperti jantung koroner dan hipertensi. Renin plasma yang dihasilkan oleh

ginjal bertanggung jawab dalam mengubah hormon angiotensinogen yang dilepaskan hati menjadi angiotensin I. Angiotensin I merupakan dekapeptida dengan sekuens Asp-Arg-Tyr-Val-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu. Senyawa ini akan aktif apabila dikatalisis oleh enzim ACE (*angiotensin converting enzymes*) yang dihasilkan oleh paru-paru menjadi oktapeptida angiotensin II (Khullar 2012). Angiotensin II merupakan hormon yang kuat dan menyebabkan serangkaian perubahan di dalam tubuh. Hormon ini pada pembuluh darah menyebabkan vasokonstriksi sehingga dinding pembuluh darah menebal dan menyempit. Angiotensin II merangsang adrenal korteks untuk memproduksi senyawa aldosteron sehingga retensi garam natrium di dalam darah meningkat. Selain itu, angiotensin II juga meningkatkan aktivitas sistem syaraf simpatik. Semua mekanisme tersebut menyebabkan tekanan darah menjadi meningkat (hipertensi). Keberadaan angiotensin II di dalam darah hanya sekitar 30-60 detik dan selanjutnya dikatalisis oleh aminopeptidase A menjadi angiotensin III dan aminopeptidase N menjadi angiotensin IV. Kedua angiotensin ini merupakan hormon yang tidak aktif dan didetoksifikasi oleh organ ginjal (Kearney *et al.*, 2005).

Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

Angiotensin Converting Enzyme (ACE) merupakan enzim yang berperan dalam mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. ACE merupakan enzim yang mengandung Zinc yang mampu memecah dipeptida menjadi peptida [Lima, DP. 1999]. ACE merupakan bagian dari RAAS, sistem yang mengatur regulasi tekanan darah dan keseimbangan air dan garam di dalam tubuh (US National Library of Medicine, 2013). ACE yang dapat ditemui di pembuluh paru akan mengubah angiotensin I (peptida tidak aktif) menjadi angiotensin II (peptida yang sangat reaktif). ACE juga mengkatalis reaksi pemecahan bradikinin, agen relaksasi pembuluh darah yang sangat kuat (Fuchs S, *et al.*, 2008)

ACE inhibitor (ACEi) atau penghambat ACE merupakan salah satu bentuk terapi farmakologis untuk mencegah morbiditas dan mortalitas hipertensi. ACEi adalah senyawa yang membantu mengontrol tekanan darah dan resiko gagal jantung, terutama dalam memperbaiki fungsi dan anatomi pembuluh darah arteri, memperbaiki fungsi endotel, meregresi tunika media, meregresi dan menstabilkan plak aterosklerosis. ACEi mencegah enzim untuk memproduksi angiotensin II yang dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah sehingga meningkatkan tekanan darah. ACEi juga dapat membantu merelaksasikan pembuluh darah [BHS (British Hypertension Society). 2008]. Obat-obatan yang termasuk dalam ACE inhibitor tersebut bekerja dengan menghambat efek angiotensin II yang bersifat sebagai

vasokonstriktor. Selain itu, ACE menyebabkan degradasi bradikinin menjadi peptida inaktif. Dengan demikian peranan ACEi pada pencegahan hipertensi yaitu meningkatkan kadar bradikinin yang memberikan kontribusi sebagai vasodilator pembuluh darah [Vercruysse LJ, et al., 2005]. Vasodilatasi tersebut akan menurunkan tahanan pembuluh perifer, *preload*, dan *afterload* pada jantung sehingga tekanan darah dapat diturunkan [BHS (British Hypertension Society). 2008]

Peptida Bioaktif dan Mekanismenya sebagai Antihipertensi

Mekanisme penghambatan peptide terhadap aktivitas ACE terjadi pada dua jalur, yaitu jalur penghambatan pembentukan senyawa vasokonstriktor dan memicu terjadinya degradasi zat vasodilatory. Penghambatan enzim oleh peptide dimungkinkan karena adanya interaksi peptida dengan zona anionik berbeda dari situs katalitik enzim, atau dengan substrat yang berikatan dengan enzim tersebut (Meisel, 2006). Peptida ini biasanya dapat menghambat aktivitas ACE dengan jumlah asam amino antara 2 dan 12 asam amino, meskipun dari beberapa kasus ditemukan sampai 27 asam amino. Hubungan struktur dan penghambatan aktivitas ACE tampaknya akan lebih efektif bila jumlah asam amino kurang dari 7 asam amino. Pengikatan dengan enzim secara khusus terjadi pada urutan tripeptide carboxi-terminal dari peptida, yang dapat berinteraksi dengan tiga wilayah pusat aktif dari ACE. Ikatan ini akan dapat lebih menguntungkan jika terjadi pada jenis asam amino dengan sifat hidrofobik pada posisi akhirnya, seperti Trp, Tyr, Phe, dan Pro (Ondetti dan Cushman, 1982)

Peptida Bioaktif

Peptida bioaktif merupakan potongan-potongan protein spesifik yang memiliki efek positif terhadap tubuh dan dapat mempengaruhi kesehatan. Protein dalam bentuk utuh memiliki bioaktivitas yang rendah sedangkan protein yang telah dihidrolisis dengan enzim akan meningkat bioaktivitasnya karena protein telah lepas dari ikatan panjang fragmennya. Peptida bioaktif memiliki potensi sebagai senyawa antihipertensi, antioksidan, antagonis opioid, antibakteri, antitrombotik, dan imunomodulator (Murray & Fitzgerald, 2007).

Peptida yang dihasilkan dari protein pangan dapat menurunkan tekanan darah, menjaga keseimbangan berat badan, menghambat aktivitas endopeptidase spesifik prolin, meningkatkan sistem imun, menghambat agregasi platelet darah, menghambat proteinase HIV dan proses oksidasi, memiliki aktivitas antibakteri dan antikapang, mengikat ion dan membantu tanspor mineral dan memperbaiki nilai gizi pangan (Li & Yu, 2014; Chakrabarti *et al.* 2014).

Produksi Peptida

Peptida bioaktif dapat dihasilkan dari beberapa cara (Bhat *et al.*, 2015) yaitu hidrolisis enzimatis dengan enzim pencernaan, fermentasi dengan memanfaatkan aktivitas mikroba, dan sintesis kimia. Hidrolisis enzimatis protein dengan enzim proteolitik yang sesuai mampu menghasilkan peptida dengan aktivitas yang diharapkan. Kondisi fisiko-kimia dari substrat seperti suhu dan pH larutan harus sesuai dengan kondisi optimal kerja enzim. Beberapa enzim yang biasa digunakan untuk hidrolisis diantaranya papain, tripsin, α -kimotripsin, pepsin, bromelain, alkalase, dan netrase. Faktor terpenting dalam produksi peptida bioaktif adalah berat molekul dari peptida tersebut. Metode yang biasa digunakan untuk menghasilkan peptida dengan berat molekul tertentu adalah sistem membran ultrafiltrasi. Sistem hidrolisis bertingkat dengan memanfaatkan beberapa enzim sekaligus mampu menghasilkan peptida dengan ukuran yang lebih kecil. Kombinasi dari sistem membran reaktor multistep hidrolisis dan sistem membran ultrafiltrasi mampu menghasilkan peptida dengan aktivitas optimal (Kim & Wijesekara, 2010).

Sintesis secara kimiawi merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk memproduksi peptida dalam skala laboratorium. Ada dua metode yang digunakan yaitu sintesis fase cair dan fase padat. Sintesis fase padat mampu menghasilkan peptida dengan residu 1-10 asam amino. Peptida yang telah diketahui sekuen dan residunya dari hasil hidrolisis enzimatis selanjutnya dilakukan sintesis secara kimiawi untuk menghasilkan peptida dengan sekuen yang sama. Selain secara kimiawi, peptida juga bisa dihasilkan dari teknologi DNA rekombinan. Akan tetapi, metode ini belum mampu menghasilkan peptida dengan sekuen kurang dari 10 asam amino. Pengembangan metode sintesis terus dilakukan untuk menghasilkan peptida dengan aktivitas yang sama dari proses hidrolisis secara enzimatis maupun fermentasi mikroba (Korhonen & Pihlanto, 2003).

Peptida Biaktif Limbah Ikan sebagai Penurun Tekanan Darah

a. Kepala

Ohta et al (1977) meneliti mengenai aktivitas antihipertensi hidrolisa protein dari kepala Salmon melalui mekanisme oral untuk tikus hipertensi spontan dan menemukan isolasi peptide Asp-Trp ($IC_{50} = 13 \mu M$) yang merupakan salah satu dipeptida inhibitor ACE sangat kuat yang telah dilaporkan dari hidrolisa protein makanan.

b. Kulit

Lee et al (2011) menemukan kulit ikan skate (*Okamejei kenojei*) sebagai inhibitor ACE dengan sekuen peptide yaitu PGPLGLTGPU dan QLGFLGPR, sedangkan Guet *et al* (2011) menemukan sekuen peptide AP dan VR dari

kolagen kulit ikan salmon. Lee et al (2014) menemukan sekuen peptide GLP dari kulit ikan Salmon. Ngo, Ryu dan Kim (2014) menemukan peptide yaitu MVGSAPGUL dan LGPLGHQ dengan aktivitas *inhibitor* ACE 72,8 % dalam 2 mg/mL dari kulit ikan skate (*Okamejeri kenojei*) dengan enzim Alcalase. Lassoud, et al (2015) mengidentifikasi peptide bioaktif Ala-Pro-Gly-Ala-Pro (Enzim Neutrase) dan Gly-Ile-Pro-Gly-Pro (*Crude Enzym* from *B. Subtilus* A26) dari gelatin kulit ikan Thornback Gray.

c. Jeroan

Abdelhadi et al (2016) melakukan penelitian penggunaan jeroan ikan smooth hound (*M. mustelus*) dengan beberapa enzim dan berhasil mendapatkan data bahwa aktifitas ACEi tertinggi dengan enzim purafect dengan hasil IC₅₀ sebesar 75 µg/mL dan enzim Neutrase dengan hasil IC₅₀ sebesar 91 µg/mL. Profil asam amino menunjukkan residu asam amino hidrophobik yang tinggi dan memiliki berat molekul yang dominan (88,9 %) sangat kecil (<500 Da).

d. Sirip

Lee et al (2010) mendapatkan sekuen peptide GDLGKTTTTSNUSNWSPPKYKDTP dari hidrolisa protein sirip ikan tuna.

e. Daging Merah

Qian, Je & Kim (2007) melakukan penelitian mengenai hidrolisis dari daging merah ikan tuna menggunakan Alcalase, Neutrase, Pepsin, Chymotripsin, Trypsin serta mendapatkan hasil sebagai ACEi dengan peptide sebagai berikut Trp-Pro-Glu-Ala-Ala- Glu-Leu-Met-Glu-Val-Asp-Pro dengan berat molekul 1.581 Da dan mempunyai IC₅₀ sebesar 21,6 µM.

f. Hati

Je et al (2009) melakukan penelitian menggunakan hati ikan tuna, di mana ditemukan aktivitas ACEi yang dapat digunakan sebagai antihipertensi.

g. Telur

Rawendra et al. (2013) menemukan mekanisme peptide bioaktif dari *turtle egg white* (peptida IW-11) dengan ACE, ditemukan bahwa adanya ikatan hidrogen pada posisi S1 berinteraksi dengan asam amino Ala354 dan Tyr523, sedangkan pada posisi S2 berikatan dengan asam amino His513 dan His353 dari ACE. Grup amina isoleusin berinteraksi dengan His353 dan Tyr523 melalui ikatan hidrogen. Grup karbonil pada N-terminal berinteraksi dengan His513 dan Ala354 melalui ikatan hidrogen. Intarasiriwat et al. (2013) juga melaporkan hal yang serupa. Telur ikan cakalang (*Katsuwana pelamis*) yang dihidrolisis dengan enzim alkalase kemudian dipurifikasi menghasilkan peptida dengan

sekuen Met-Leu-Val-Phe-Ala-Val dan memiliki aktivitas sebesar 3.07 µM.

h. Kepala dan Jeroan

Bougetaf et al (2008) melakukan hidrolisa protein dari kepala dan jeroan ikan sardinella aurita yang menunjukkan aktifitas ACEi sebesar 63,29 dari 2 mg/mL.

i. Kepala, Sirip dan Ekor

Roslan et al (2014) mendapatkan nilai ACEi sebesar 88,26 % dari hidrolisa protein kepala, sirip dan ekor dengan menggunakan enzim alkalase. Profil asam amino (AA) dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa lisin dan leusin menunjukkan nilai tertinggi. Untuk berat molekulnya antara 3,5 – 26,6 kDa dengan indikasi waktu sekitar 120 menit.

j. Tulang Ikan

Jung et al. (2006) dalam penelitiannya mengemukakan bahwa tulang ikan sebelah (*Limanda aspera*) yang dihidrolisis dengan enzim α-kimotripsin kemudian dipurifikasi menghasilkan peptida dengan sekuen Met-Ile-Phe-Pro-Gly-Ala-Gly-Gly-Pro-Glu-Leu. Peptida ini memiliki aktivitas penghambatan ACE sebesar 28.7 µg/mL. Slizytea et al (2016) juga mendapatkan aktivitas ACEi (IC₅₀) sebesar 0,2-0,9 mg/mL dengan menggunakan enzim alcalase dengan berat molekul <1200 Da dari tulang ikan samon.

KESIMPULAN

Limbah perikanan seperti kulit, tulang, sirip, kepala, jeroan, daging merah, telur dan ekor dapat dirubah menjadi FPH dengan aktifitas ACEi dan antihipertensi. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa peptide ACEi dari limbah perikanan mempunyai perlakuan hidrolisis yang optimal dengan enzim dari substract mikroba misalnya *alcalase*, *neutrase*, *thermolysin*. Perbedaan dampak dari ACEi berhubungan dengan perbedaan sekuens peptida dan berat molekul. Sekuens peptide ACEi terdiri dari asam amino hydrophobic (proline) dan asam amino aliphatic (isoleucine dan leucine) pada N terminal

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelhadi O, Jridi M, Jemil I, Mora L, Toldra F, Aristoy MC, Boulga A, Nasri M, Nasri R. 2016. Combine biocatalytic conversion of smooth hound viscera : Protein hydrolysates elaboration and assessment of their antioxidant, anti-ACE and antibacterial activities. *Journal of Food Research International* 86 : 9-23.
- Bhat ZF, Kumar S, Bhat HF. 2015. Bioactive peptides of animal origin: a review. *Journal of Food Science Technology*. 52(9):5377-5392.

- BHS (British Hypertension Society). 2008. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors. British Hypertension Society. Drug Classes Final Copy Dec 2008.
- Bougatef, A., Nedjar-Arroume, N., Ravallec-Plé, R., Leroy, Y., Guillochon, D., Barkia, A., and Nasri, M. 2008. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibitory activities of sardinelle (*Sardinella aurita*) by-products protein hydrolyzates obtained by treatment with microbial and visceral fish serine proteases. *Journal of Food Chem.* 111 : 350–356.
- Chakrabarti S, Jahandideh F, Wu J. 2004. Food-derived bioactive peptides on inflammation and oxidative stress. *Journal of Biomed Res Int.* 1:1-11.
- Dosh SA. 2011. The diagnosis of essential and secondary hypertension in adults. *Journal of Fam Pract* ;50:707-712.
- Fuchs S, Xiao HD, Hubert C, Michaud A, Campbell DJ. 2008. Angiotensin-Converting Enzyme C-Terminal Catalytic Domain is the Main Site of Angiotensin I Cleavage In Vivo. *Journal of The American Heart Association*, 51 :267-274.
- Gu, Y., Chen, T., Fu, S., Sun, X., Wang, L., Wang, J., Lu, Y., Ding, S., Ruan, G. and Teng, L. 2015. Perioperative dynamics and significance of amino acid profiles in patients with cancer. *Journal of Translational Medicine* 13: 35.
- Hajjar I, Kotchen TA. 2003 *Trends In Prevalence, Awareness, Treatment, And Control Of Hypertension In The United States, 1998 – 2000.* JAMA 2003;290:199-206.
- Intarasirisawat, R., Benjakul, S., Wu, J. and Visessanguan, W. 2013. Isolation of antioxidative and ACE inhibitory peptides from protein hydrolysate of skipjack (*Katsuwana pelamis*) roe. *Journal of Functional Foods* 5: 1854-1862.
- Je, J. Y., Lee, K. H., Lee, M. H. and Ahn, C. B. 2009. Antioxidant and antihypertensive protein hydrolysates produced from tuna liver by enzymatic hydrolysis. *Food Research International* 42: 1266-1272.
- Je, J. Y., Lee, K. H., Lee, M. H. and Ahn, C. B. 2009. Antioxidant and antihypertensive protein hydrolysates produced from tuna liver by enzymatic hydrolysis. *Food Research International* 42(9): 1266-1272.
- Kearney PM, Whelton M, Reynold K, Muntner P, Whelton PK, He J. 2005. Worldwide prevalence of hypertension: A systematic review. *Journal of Hypertensions.* 22:11-19.
- Kim SK, Wijesekara I. 2010. Development and biological activities of marine-derived bioactive peptides: a review. *Journal of Funct Food.* 2:1-9.
- Korhonen H, Pihlanto A. 2003. Food derived bioactive peptides opportunities for designing future foods. *Journal of Curr Pharm.* 9:1297-1308.
- Kurniawati, IT, Estiasih Teti. 2015. Efek Antihipertensi Senyawa Bioaktif Dioscorin Pada Umbi-Umbian Keluarga Dioscrea : Kajian Pustaka. *Jurnal Pangan dan Agroindustri* 3(2) : 402-406.
- Lassoued, I., Mora, L., Barkia, A., Aristoy, M. C., Nasri, M., & Toldrá, F. 2015. Bioactive peptides identified in thornback ray skin's gelatin hydrolysates by proteases from *Bacillus subtilis* and *Bacillus amyloliquefaciens*. *Journal of Proteomics*, 128, 8–17.
- Lee J.K., J.K. Joen and H.G. Byun. 2011. Effect of Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitory Peptide Purified from Skate Skin Hydrolysate. *Food Chemistry* 125 : 495-499.
- Lee J.K., J.K. Joen and H.G. Byun. 2014. Antihypertensive Effect of Novel angiotensin I converting enzyme inhibitory peptide from Chum Salmon Skin in Spontaneously Hypertensive Rats. *Journal of Functional Foods* 7 : 381-389.
- Lee, SH, Qian, ZJ & Kim, SK 2010, 'A novel angiotensin I converting enzyme inhibitory peptide from tuna frame protein hydrolysate and its antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats', *Food Chemistry*, 118(1) : 96-102.
- Li Y, Yu J. 2014. Research progress in structure-activity relationship of bioactive peptides. *Journal of Med Food.* 18(2):147-156.
- Lima, DP. 1999. Synthesis of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors: an Important Class of Antihypertensive Drugs. Campo Grande . Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. *J. Quimica Nova* vol. 22(3) p:375-381.
- Meisel H., Walsh D. J., Murray B., and FitzGerald R. J. (2006), ACE-inhibitory peptides. In: *Nutraceutical Proteins and Peptides in Health and Disease* (Mine Y. and Shahidi F., eds.). CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, New York, pp. 269-305.
- Motamedzadegan, A, Davarniam, B, Asadi, G, Abedian, A, Ovissipour, M. 2012. Optimization of Enzymatic Hydrolysis of Yellowfin Tuna (*Thunnus albacores*) viscera using Neutrased. *International Aquatic Reseach* (2010) 2: 173-181 (Special Issue of AquaMedit 2010 Conference, Greece) ISSN 2008-4935.
- Murray BA, Fitzgerald RJ. 2007. Angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptides derived from food proteins: Biochemistry, bioactivity and production. *Curr Pharm Design Journal.* 13:773-791.

- Ngo, D. H., Ryu, B. and Kim, S. K. 2014. Active peptides from skate (*Okamejei kenojei*) skin gelatin diminish angiotensin-I converting enzyme activity and intracellular free radical-mediated oxidation. *Food Chemistry* 143: 246-255.
- Ohta, T, Iwashita, A, Sasaki, S & Kawamura, Y 1997, 'Antihypertensive Action of the Orally Administered Protease Hydrolysates of Chum Salmon Head and Their Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitory Peptides', *Food Science and Technology International Tokyo*, 3(4) : 339-343.
- Ondetti M. A., B. Rubin, and D. W. Cushman. 1982. Design of Specific inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme : New Class of Orally Active Antihypertensive Agents. *Science*, 196 : 441-444.
- Pandawinata. 1996. Pengendalian Hipertensi : Laporan Komisi Pakar WHO. ITB. Bandung
- Qian, Z.-J., Je, J.-Y., & Kim, S.-K. 2007. Antihypertensive effect of angiotensin I converting enzyme-inhibitory peptide from hydrolysates of bigeye tuna dark muscle, *Thunnus obesus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 8398–8403.
- Slizytea, R, Rommib, K, Mozuraitytea, R, Eeck, P, Fived, K, Rustadd. T. 2016. Bioactivities of fish protein hydrolysates from defatted salmon backbones. *Biotechnology Reports* 11 : 99–109
- Rawendra R.D.S., Aisha, C.I. Chang, Aulanni'am, H. H. Chen, T. C. Huang and J. L. Hsu. 2013. A Novel Angiotensin Converting Anzyme Inhibitory Peptide Derived from Proteolytic Digest of Chinese Soft Shelled Turtle Egg White Proteins. *Journal of proteomics* 94: 359-369.
- Roslan, Jumardi, Khairul Faezah Md. Yunosa, Norhafizah Abdullah, Siti Mazlina, Mustapa Kamal. 2014. Characterization of Fish Protein Hydrolysate from Tilapia (*Oreochromis niloticus*) by-Product. *Agriculture and Agricultural Science Procedia* 2 (2014) 312 – 319.
- US National Library of Medicine. 2013. Angiotensin Converting Enzyme. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/ACE/show/print>. Tanggal akses 14 April 2015.
- Vercruyse LJ, Van Camp, Smaghe G. 2005. ACE inhibitory peptides derived from enzymatic hydrolyses of animal muscle protein : a review. *Journal Agric. Food Chem.* 53 : 8106-811.
- Wijesekara, I. and Kim, S. 2010. Angiotensin-I-converting enzyme (ACE) inhibitors from marine resources: Prospects in the pharmaceutical industry. *Marine Drugs* 8: 1080-1093.
- World Health Organization (WHO). 2003. International Society of Hypertension Statement on Management of Hypertension. *Journal of Hypertens*; 21:1983-1992.