

The Effects of Bisoprolol on Reduction of Average Arterial Pressure and Heart Rate in Male White Rats Hypertensions and Hypertension Complications Of Hypercholesterolemia

Efek Bisoprolol Terhadap Penurunan Tekanan Arteri Rata-Rata dan Laju Jantung pada Tikus Putih Jantan Hipertensi dan Hipertensi Komplikasi Hiperkolesterolemia

Miming Andika*¹; Relin Yesika²; Oryza Sativa Fitriani³

¹Universitas Fort De Kock, Bukittinggi, Indonesia

²Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

³Universitas Fort De Kock, Bukittinggi, Indonesia

Email: mimingandika@fdk.ac.id

ABSTRACT

Hypertension is a cardiovascular disease that often occurs in Indonesia. This is a health problem with a high prevalence, which is 25.8%, according to the 2013 Riskesdas data. Tests for the pharmacological effect of bisoprolol on the effect of hypertension with pathological hypercholesterolemia on the effect of decreasing mean arterial pressure and heart rate are not available. Therefore, researchers are interested in investigating the effect of decreasing mean arterial pressure and heart rate in hypertensive and hypertensive rats with comorbid hypercholesterolemia. In this study, all experimental animals were hypertensive first, then the group with complications of hypercholesterolemia was induced by PTU and a high fat, diet, and then measured using a photometer v5+ 5010. Meanwhile, the mean arterial pressure and heart rate were measured using a blood pressure gauge adinstrument NIBP (Non-invasive blood pressure) brand CODA (kent scientific). The data from this study were analyzed by two-way ANOVA. The results showed that bisoprolol administration at a dose of 2.5 mg, 5 mg, and 10 mg significantly decreased mean arterial pressure and heart rate (p 0.05). The 10 mg dose was the most effective in reducing the mean arterial pressure and heart rate in hypertensive male white rats and in hypertension complicating hypercholesterolemia. There is a difference in the decrease in mean arterial pressure and heart rate in male white rats with hypertension. The decrease is greater than in male white rats with hypertension complicated by hypercholesterolemia.

Keywords: Hypertension, hypercholesterolemia, arterial, bisoprolol.

ABSTRAK

Hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang banyak terjadi di Indonesia. Hal ini merupakan masalah kesehatan dengan prevalensi yang tinggi, yaitu sebesar 25,8%, sesuai dengan data Riskesdas 2013. Uji efek farmakologis dari bisoprolol terhadap pengaruh hipertensi dengan patologi hiperkolesterolemia terhadap efek penurunan tekanan arteri rata-rata dan laju jantung belum ada. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti efek penurunan tekanan arteri rata-rata dan laju jantung pada tikus hipertensi dan hipertensi dengan penyakit penyerta hiperkelesterolemia. Pada penelitian ini hewan percobaan dihipertensikan semuanya terlebih dahulu kemudian kelompok yang komplikasi hiperkolesterolemia diinduksi dengan PTU dan pemberian makanan lemak tinggi, kemudian diukur menggunakan fotometer v5+ 5010. Sedangkan tekanan arteri rata-rata dan laju jantung diukur dengan menggunakan pengukur tekanan darah instrument NIBP (*Non-invasive blood pressure*) merek CODA (Kent Scientific). Data hasil penelitian ini dianalisis dengan ANOVA dua arah. Hasil yang didapatkan pemberian bisoprolol dengan dosis 2,5 mg, 5 mg dan 10 mg

berpengaruh terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata dan laju jantung secara signifikan ($p < 0,05$). Dosis 10 mg yang paling efektif dalam menurunkan tekanan arteri rata-rata dan laju jantung pada tikus putih jantan hipertensi dan hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia. Adanya perbedaan penurunan tekanan arteri rata-rata dan laju jantung pada tikus putih jantan yang hipertensi penurunannya lebih besar dibandingkan dengan tikus putih jantan yang hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia.

Kata kunci: Hipertensi, hiperkolesterolemia, arteri, bisoprolol

PENDAHULUAN

Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat atau tenang. Peningkatan tekanan darah yang berlangsung dalam jangka waktu lama (persisten) dapat menimbulkan kerusakan pada ginjal (gagal ginjal), jantung (penyakit jantung koroner) dan otak (menyebabkan *stroke*) bila tidak dideteksi secara dini dan mendapat pengobatan yang memadai (Dipiro., 2012). Sindrom kardiorrenal secara umum dapat didefinisikan sebagai keadaan gangguan patofisiologi jantung dan ginjal, dimana terjadi disfungsi akut atau kronis salah satu organ yang mengakibatkan disfungsi akut atau kronis organ lainnya. Beberapa faktor risiko yang menyebabkan hipertensi telah diidentifikasi diantaranya adalah umur, indeks massa tubuh dan perilaku merokok responden (Sri H., 2019).

Penderita hipertensi sangat sering ditemukan juga mengalami penyakit penyerta lainnya. Contohnya tingginya kadar kolesterol di dalam darah akan menyebabkan penimbunan lemak dalam pembuluh darah dan menimbulkan suatu kondisi yang disebut aterosklerosis. Hiperkolesterolemia merupakan salah satu penyebab terjadinya aterosklerosis. Komplikasi yang terpenting dari aterosklerosis adalah penyakit jantung koroner, gangguan pembuluh darah serebral dan gangguan pembuluh darah perifer (Ganiswarna, *et al.*, 1995; Brashers, 2003; Anies, 2015). Faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian hipertensi adalah usia, jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga, IMT, pekerjaan serta riwayat merokok (Atina R A, *et al.*, 2021).

Banyak sekali penderita hipertensi ini juga diakibatkan oleh adanya penyakit penyerta seperti tingginya kadar kolesterol dalam darah (Prabha *et al.*, 1990). Jadi apabila seseorang kadar kolesterolnya tinggi maka akan menyebabkan penimbunan lemak dalam pembuluh darah dan akan mengganggu proses laju alir darah baik itu menuju jantung maupun ke seluruh tubuh. Status gizi berhubungan signifikan dengan kejadian hipertensi pada lansia dan lingkar perut tidak berhubungan secara signifikan terhadap kejadian hipertensi (Munyati S., 2020). Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian hipertensi pada penduduk usia produktif (15-64 tahun) di wilayah kerja Puskesmas Jagir adalah konsumsi potassium dan obesitas (Yuniar T., 2019).

Penderita hipertensi akan melakukan terapi farmakologi yaitu dengan mengkonsumsi obat, sedangkan metabolisme obat sebagian besar terjadi pada retikulum endoplasma sel-sel hati. Hati merupakan organ terbesar tubuh dengan berat sekitar 1,5 kg atau sekitar 2% berat tubuh orang dewasa. Dengan lobus kanan yang besar dan lobus kiri yang lebih kecil (Mescher, 2011).

Hipertensi merupakan penyakit dengan tantangan besar di Indonesia sampai saat ini, hipertensi merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pelayanan kesehatan primer. Hal ini merupakan masalah kesehatan dengan prevalensi yang tinggi, yaitu sebesar 25,8%, sesuai dengan data Riskesdas 2013. Disamping itu, pengontrolan hipertensi belum kuat meskipun obat-obatan yang efektif banyak tersedia (JNC VII., 2004). Karena beberapa alasan, denyut jantung dianggap sebagai bagian integral dari penilaian pasien hipertensi. Denyut jantung yang meningkat dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah perifer, peningkatan risiko penyakit kardiovaskular (Fodor *et al.*, 2005).

Berdasarkan penjelasan di atas dan belum adanya penelitian mengenai banyaknya pengaruh komplikasi penyakit seperti hiperkolesterolemia pada penderita hipertensi yang tidak teraturnya tekanan arteri rata-rata dan kerja dari jantung untuk memompa darah, maka peneliti tertarik untuk

melakukan penelitian tentang efek bisoprolol terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata dan laju jantung pada tikus hipertensi dan hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia.

BAHAN DAN METODE

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah: timbangan analitik, timbangan hewan, kandang hewan, kandang metabolit, alat penampung urin, jarum oral dan gelas ukur, pipet mikro, pipet tetes, tabung reaksi, rak tabung, alat sentrifugasi, sudip, lumpang, stamper, label, kapas, vortex, fotometer v5⁺ 5010 dan alat pengukur tekanan darah (*Non-Invasive Pressure System*) (CODA[®]).

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah bisoprolol (PT. Kimia Farma), propyltiuracil (PT. Kimia Farma), akuades (PT Brataco), natrium klorida/ NaCl (PT. Brataco), pakan ternak pelet Hi-Pro-Vite 511 (PT. Charoen Indonesia), *Natrium Carboxy methyl cellulose* (NaCMC) (PT. Brataco), makanan lemak tinggi dan tikus putih jantan.

METODE

Persiapan sampel

Sampel yang digunakan untuk penelitian ini adalah bisoprolol dengan variasi dosis 2,5 mg, 5 mg, 10 mg.

Hewan Percobaan

Hewan percobaan yang digunakan adalah tikus putih jantan yang berumur 2-3 bulan dengan berat badan 200-300 gram, sebanyak 40 ekor. Sebelum diperlakukan tikus-tikus diaklimatisasi selama satu minggu untuk pengadaptasian dengan lingkungannya. Makan dan minum selama pemeliharaan diberikan secukupnya dan hewan ditimbang serta diamati perilakunya. Tikus yang digunakan untuk percobaan adalah tikus yang dinilai sehat yaitu bila selama pemeliharaan bobot badan tikus tidak mengalami penurunan lebih dari 5% dan secara visual memperlihatkan perilaku normal (Vogel, 2002).

Pembuatan suspensi Na CMC 0,5 %

Masukkan 500 mg Na CMC dalam 10 mL air panas yang telah dimasukkan ke dalam lumpang panas, biarkan selama 15 menit, kemudian gerus hingga homogen dan encerkan dengan aquadest hingga volume 100 mL.

Pembuatan larutan natrium klorida (NaCl) 8%

Larutan natrium klorida (NaCl) dibuat dalam konsentrasi 8 %, sebanyak 8 g NaCl dilarutkan dalam 100 mL air suling. Larutan NaCl diberikan pada tikus tiap harinya selama 2 minggu secara oral.

Pengukuran tekanan darah

Pengukuran tekanan darah dilakukan dengan menggunakan metode non invasif dengan alat-alat Adinstruments NIBP (CODA), pengukuran dilakukan pada ruangan dengan suhu ruang. Alat yang digunakan tersambung dengan aplikasi CODA dan aplikasi diaktifkan untuk memulai eksperimen. Sebelum dilakukan pengukuran tekanan darah, alat Adinstruments NIBP yang telah terhubung dengan komputer dikalibrasi terlebih dahulu. Setelah itu, tikus dimasukkan dalam tabung silinder (selongsong) dengan bagian ekor keluar, penutup dipasang untuk mencegah tikus bergerak bebas selama pengujian. Silinder kemudian diletakkan pada plat pemanas, lalu *occlusion cuff* dan VPR dipasang pada ekor tikus dan dibiarkan selama 10 menit untuk beradaptasi. Data tekanan darah yang dikumpulkan adalah tekanan darah sistol, tekanan darah diastol dan laju jantung.

DATA ANALISIS

Analisis data di uji secara non parametrik menggunakan uji kruskal wallis

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Pada penelitian ini menggunakan bisoprolol tablet sebagai sampel. Berdasarkan hasil pengamatan yang dilakukan pada penurunan arteri rata-rata pada tikus putih jantan kelompok hipertensi dan hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia, didapatkan data rata-rata untuk kelompok hewan hipertensi tekanan arteri rata-rata tanpa obat ($115,25 \pm 1,69$ mmHg), kelompok dosis 2,5 mg ($118,03 \pm 1$ mmHg), kelompok dosis 5 mg ($117,19 \pm 1,02$ mmHg), kelompok dosis 10 mg ($115,25 \pm 1,69$ mmHg). Hasil pemeriksaan rata-rata arteri rata-rata tikus putih jantan dapat dilihat pada Tabel 1, dimana dapat disimpulkan penurunan tekanan darah sistol pada dosis 10 mg yang paling efektif dalam menurunkan arteri rata-rata karena penurunannya yang paling besar. Pada hasil uji anova dua arah diketahui bahwa nilai *sig* dari tekanan darah sistol dengan nilai (*sig* $0,00 < 0,05$), H_0 ditolak yang berarti ada perbedaan rata-rata penurunan arteri rata-rata antara kontrol positif dengan variasi dosis bisoprolol pada kelompok hipertensi. Maka dapat disimpulkan variasi dosis bisoprolol berpengaruh secara nyata terhadap penurunan arteri rata-rata tikus putih jantan kelompok hipertensi.

Hasil pengamatan yang dilakukan pada penurunan laju jantung didapatkan data rata-rata untuk kelompok hewan hipertensi arteri rata-rata tanpa obat ($326,2 \pm 6,3$ bpm), kelompok dosis 2,5 mg ($332,2 \pm 4,6$ bpm), kelompok dosis 5 mg ($320,8 \pm 10,35$ bpm), kelompok dosis 10 mg ($320,8 \pm 10,35$ bpm). Hasil pemeriksaan laju jantung pada tikus putih jantan kelompok hipertensi dapat dilihat pada Tabel 2, dimana dapat disimpulkan penurunan laju jantung pada dosis 10 mg yang paling efektif dalam menurunkan laju jantung karena penurunannya yang paling besar. Pada hasil uji Anova dua arah diketahui bahwa nilai *sig* dari laju jantung dengan nilai (*sig* $0,00 < 0,05$), H_0 ditolak yang berarti ada perbedaan rata-rata penurunan laju jantung antara kontrol positif dengan variasi dosis bisoprolol pada kelompok hipertensi. Maka dapat disimpulkan variasi dosis bisoprolol berpengaruh secara nyata terhadap penurunan laju jantung tikus putih jantan kelompok hipertensi.

Hasil pengamatan yang dilakukan pada penurunan arteri rata-rata didapatkan data rata-rata untuk kelompok hewan hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia tekanan arteri rata-rata tanpa obat ($115,25 \pm 1,69$ mmHg), kelompok dosis 2,5 mg ($120,77 \pm 0,77$ mmHg), kelompok dosis 5 mg ($123,54 \pm 2$ mmHg), kelompok dosis 10 mg ($124,76 \pm 2,83$ mmHg). Hasil pemeriksaan tekanan arteri rata-rata pada tikus putih jantan kelompok hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia dapat dilihat pada Tabel 3, dimana dapat disimpulkan penurunan arteri rata-rata pada dosis 10 mg yang paling efektif dalam menurunkan tekanan arteri rata-rata karena penurunannya yang paling besar. Pada hasil uji anova dua arah diketahui bahwa nilai *sig* dari tekanan arteri rata-rata dengan nilai (*sig* $0,00 < 0,05$), H_0 ditolak yang berarti ada perbedaan rata-rata penurunan tekanan arteri rata-rata antara kontrol positif dengan variasi dosis bisoprolol pada kelompok hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia. Maka dapat disimpulkan variasi dosis bisoprolol berpengaruh secara nyata terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata tikus putih jantan kelompok hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia.

Hasil pengamatan yang dilakukan pada penurunan laju jantung didapatkan data rata-rata untuk kelompok hewan hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia laju jantung tanpa ($355,8 \pm 4,44$ bpm), kelompok dosis 2,5 mg ($371,8 \pm 14,51$ bpm), kelompok dosis 5 mg ($339,6 \pm 11,37$ bpm), kelompok dosis 10 mg ($364,6 \pm 16,55$ bpm). Hasil pemeriksaan laju jantung pada tikus putih jantan kelompok hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia dapat dilihat pada Tabel 4, dimana dapat disimpulkan penurunan laju jantung pada dosis 10 mg yang paling efektif dalam menurunkan laju jantung karena penurunannya yang paling besar. Pada hasil uji Anova dua arah rata-rata penurunan laju jantung antara arah diketahui bahwa nilai *sig* dari laju jantung dengan nilai (*sig* $0,02 < 0,05$), H_0 ditolak yang berarti ada perbedaan rata kontrol positif dengan variasi dosis bisoprolol pada kelompok hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia. Maka dapat disimpulkan variasi dosis bisoprolol berpengaruh secara nyata terhadap penurunan laju jantung tikus putih jantan kelompok hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia.



Gambar 1. Pengecekan tekanan darah dengan menggunakan alat instrument NIBP (*Non invasive blood pressure*) merk CODA (kent scientific).



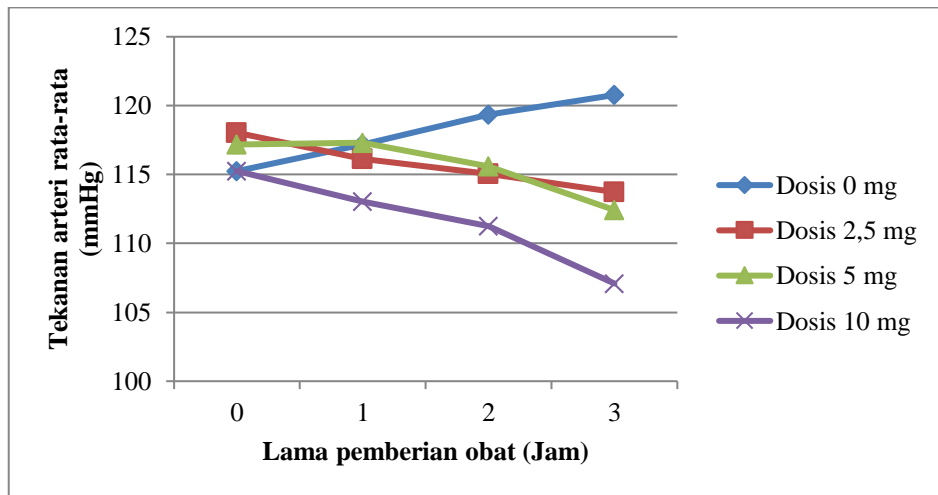
Gambar 2. Pengambilan darah tikus dari mata (untuk pengecekan kadar SGPT dan SGOT)

Tabel 1. Rata-rata pengaruh variasi dosis bisoprololdan waktu terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata dalam kondisi hipertensi

Kelompok	Waktu jam ke				Rata-rata (mmHg)
	0	1	2	3	
Dosis 0 mg	115,25 ± 1,69	117,19 ± 1,02	119,35 ± 1,83	120,77 ± 0,77	118,14 ± 2,42^c
Dosis 2,5 mg	118,03 ± 1	116,13 ± 0,74	115,04 ± 1,32	113,73 ± 0,75	115,73 ± 1,82^b
Dosis 5 mg	117,19 ± 1,02	117,31 ± 1,77	115,6 ± 1,22	112,42 ± 1,47	115,63 ± 2,28^b
Dosis 10 mg	115,25 ± 1,69	113,03 ± 1,12	111,26 ± 0,82	107,09 ± 1,04	111,66 ± 3,45^a
Rata-rata (mmHg)	116,43 ± 1,40^r	115,91 ± 1,99^{qr}	115,31 ± 3,31^q	113,50 ± 5,63^p	

Keterangan :^{a,b,c,d,e,f,g} adalah superskrip yang berbeda pada kolom yang sama

^{P,q,r,s} adalah superskrip yang berbeda pada baris yang sama

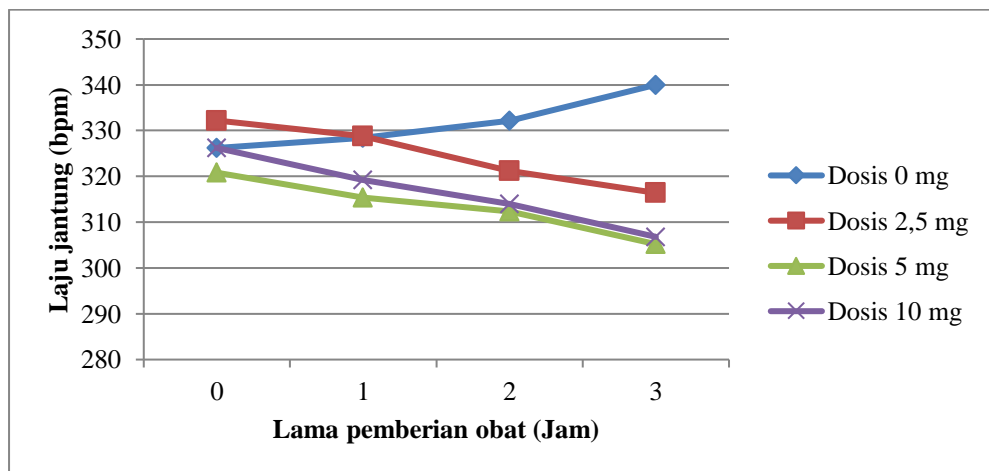


Gambar 3. Grafik rata-rata tekanan arteri rata-rata dalam kondisi hipertensi pada ke 0 jam, 1 jam, 2 jam, dan 3 jam

Tabel 2. Rata-rata pengaruh variasi dosis bisoprololdan waktu terhadap penurunan laju jantung dalam kondisi hipertensi

Kelompok	Waktu jam ke				Rata-rata (bpm)
	0	1	2	3	
Dosis 0 mg	326,2 ± 6,3	328,4 ± 2,7	332,2 ± 4,6	340 ± 14,05	331,7 ± 6,06^c
Dosis 2,5 mg	320,8 ± 10,35	315,4 ± 7,5	312,4 ± 6,23	305,2 ± 6,94	313,45 ± 6,51^a
Dosis 5 mg	332,2 ± 4,6	328,8 ± 4,55	321,2 ± 5,85	316,4 ± 5,08	324,65 ± 7,17^b
Dosis 10 mg	326,2 ± 6,3	319,2 ± 3,27	314 ± 5,7	306,8 ± 3,9	316,55 ± 8,20^a
Rata-rata (mmHg)	326,35 ± 4,66^q	322,95 ± 6,71^q	319,95 ± 9,02^p	317,1 ± 16,05^p	

Keterangan : a,b,c,d,e,f,g adalah superskrip yang berbeda pada kolom yang sama
 P,q,r adalah superskrip yang berbeda pada baris yang sama

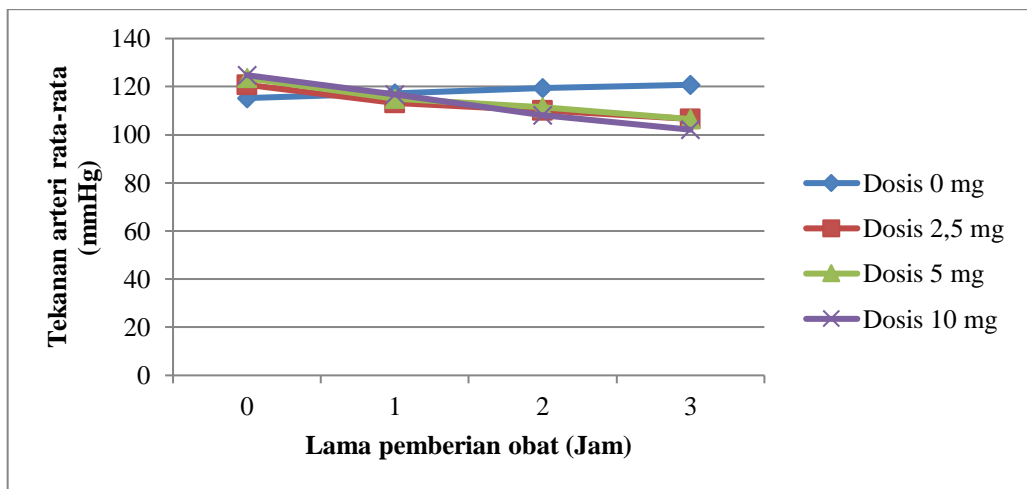


Gambar 4. Grafik rata-rata laju jantung dalam kondisi hipertensi pada ke 0 jam, 1 jam, 2 jam, dan 3 jam

Tabel 3. Rata-rata pengaruh variasi dosis bisoprololdan waktu terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata dalam kondisi hipertensi-hiperkolesterolemia

Kelompok	Waktu jam ke				Rata-rata (mmHg)
	0	1	2	3	
Dosis 0 mg	115,25 ± 1,69	117,19 ± 1,02	119,35 ± 1,83	120,77 ± 0,77	118,14 ± 2,42^c
Dosis 2,5 mg	120,77 ± 0,77	113,32 ± 1,38	110,13 ± 1,1	106,58 ± 0,99	112,7 ± 6,04^a
Dosis 5 mg	123,54 ± 2	114,89 ± 1,47	111,45 ± 1,36	106,52 ± 1,43	114,1 ± 1,17^b
Dosis 10 mg	124,76 ± 2,83	116,77 ± 1,95	108,15 ± 2,19	102,1 ± 2,33	112,94 ± 9,91^a
Rata-rata (mmHg)	121,08 ± 4,23^s	115,54 ± 1,79^r	112,27 ± 4,91^q	108,99 ± 8,13^p	

Keterangan : ^{a,b,c,d,e,f,g} adalah superskrip yang berbeda pada kolom yang sama
^{p,q,r,s} adalah superskrip yang berbeda pada baris yang sama

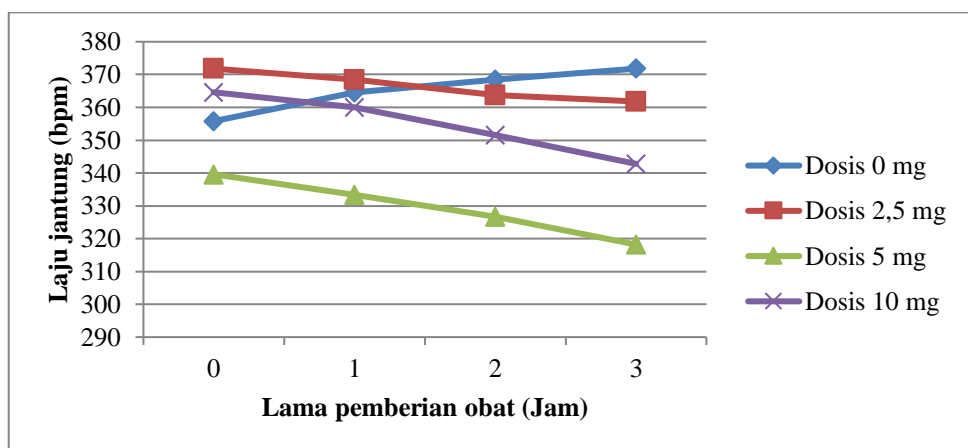


Gambar 5. Grafik rata-rata tekanan arteri rata-rata dalam kondisi hipertensi dan hiperkolesterolemia pada ke 0 jam, 1 jam, 2 jam, dan 3 jam

Tabel 4. Rata-rata pengaruh variasi dosis bisoprolol dan waktu terhadap penurunan laju jantung dalam kondisi hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia

Kelompok	Waktu jam ke				Rata-rata (bpm)
	0	1	2	3	
Dosis 0 mg	355,8 ± 4,44	364,6 ± 16,66	368,4 ± 16,59	371,8 ± 14,51	365,15 ± 6,89^b
Dosis 2,5 mg	371,8 ± 14,51	368,4 ± 16,59	363,8 ± 15,96	361,8 ± 16,9	366,45 ± 4,51^b
Dosis 5 mg	364,6 ± 16,55	360 ± 18,65	351,6 ± 17,59	342,8 ± 13,35	354,75 ± 9,61^b
Dosis 10 mg	339,6 ± 11,37	333,4 ± 10,41	326,6 ± 10,55	318,2 ± 11,12	329,45 ± 9,19^a
Rata-rata (mmHg)	357,95±13,87^r	356,6 ± 15,84^r	352,6 ± 18,73^q	348,65±23,59^p	

Keterangan : ^{a,b,c,d,e,f,g} adalah superskrip yang berbeda pada kolom yang sama
^{p,q,r} adalah superskrip yang berbeda pada baris yang sama



Gambar 6. Grafik rata-rata laju jantung dalam kondisi hipertensi dan hiperkolesterolemia pada ke 0 jam, 1 jam, 2 jam, dan 3 jam

Data hasil penelitian yang didapat cukup beragam pada masing-masing kelompok hewan percobaan dengan komplikasi penyakit yang berbeda. Perbedaan yang timbul merupakan suatu kewajaran, karena dengan adanya komplikasi penyakit seperti hiperkolesterolemia yang merupakan salah satu faktor menjadikan hipertensi yang berlebihan. Pada dosis 10 mg adalah yang paling efektif dalam menurunkan tekanan arteri rata-rata dan laju jantung dalam keadaan hipertensi komplikasi dengan hiperkolesterolemia.

KESIMPULAN

Penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa, efek bisoprolol terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata dan laju jantung pada tikus putih jantan hipertensi dengan komplikasi hiperkolesterolemia ada perbedaan yang nyata penurunan tekanan arteri rata-rata dan laju jantung dengan adanya variasi dosis dan pada dosis 10 mg yang paling efektif dalam menurunkan tekanan arteri rata-rata dan laju jantung pada tikus putih jantan hipertensi dan hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia. Dan adanya perbedaan penurunan tekanan arteri rata-rata dan laju jantung pada tikus putih jantan yang hipertensi penurunannya lebih besar dibandingkan dengan tikus putih jantan yang hipertensi komplikasi hiperkolesterolemia.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggraini, D.A, dkk. 2009, Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hipertensi pada Pasien yang Berobat di Poliklinik Dewasa Puskesmas Bangkinang Periode Januari Sampai Juni 2008.
- Anies. 2015. *Kolesterol dan Penyakit Jantung Koroner*. Yogyakarta: Ar-Ruzz Media.
- Atina, R.A., Angga, M.R., Inke K., Cholis A., Pipiet W., 2021, Risk Factors Analysis of Hypertension Incidence at Karangtengah Public Health Center, Wonogiri Regency (Analisis Faktor Risiko Kejadian Hipertensi di Puskesmas Karangtengah Kabupaten Wonogiri), *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 7(3): 2714-5654.
- Baker, P. (1987). Hypertension and its Treatment. *The Pharm. Journal*, 12-14.
- Bousquet, P. & Feldman, J. (1987). The Blood Pressure Effects of Alpha-adrenoceptor Antagonists Injected in the Medullary Site of Action of Clonidine: the Nucleus Reticularis Lateralis. *Life Sci*. **40**: 1045-1052.

- Brashers, V. L. 2003. *Aplikasi Klinis Patofisiologi: Pemeriksaan dan Manajemen*. (Edisi ke-2). Penerjemah: Y. Kuncara. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Chamienia, A.L., and Johns, E.J. (1996). The Cardiovascular and Renal Functional Responses to 5HT_{1A} Receptor Agonist, Flesinoxan in Two Rats Models of Hypertension. *Br. J. Pharmacol.* 118: 1891-1898.
- Depkes RI, 2001, Survei Kesehatan RumahTangga Tahun 2001. Jakarta: Departement Kesehatan RI.
- Depkes RI. Farmakope Indonesia (Edisi V). Jakarta, Indonesia: Departemen Kesehatan; 2014.
- Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Weels BG, Posey LM. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach* (7th Edition). USA: The McGraw-Hill Companies; 2008.
- Dipiro, J.T, Dipiro, C. V, Schwinghammer, T.L, Wells, B.G (2015), *Pharmacotherapy Handbook : Ninth Edition* MC Graw Hill Education, London
- Dipiro, J. T., C. V Dipiro., T. L Schwinghammer., B. G. Wells, 2012.*Pharmacotherapy Handbook: Ninth Edition*.MCGraw Hill Education: London.
- Ganiswara, S. G. 1995. *Farmakologi dan Terapi* (Edisi 4). Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Ganong, F.W. (1999). *A Lange Medical Book.Review of Medical Physiology*.19th ed. Edited by Appleton and Lange. New Jersey. America.
- Gilman, A. G., Hardman, J. G., and Limbird, L. E. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9thed. The MvGraw-Hill Co. Inc : New York. 1996.
- Guyton, A.C. (1987). *Human Physiology and Mechanisms of Disease*, 4thed W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Guyton, A.C. (1991). *Textbook of Medical Physiology*, 8th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Hall, J.E., Guyton, A.C., and Brands, M.W., (1996).Pressure-Volume regulation in hypertension, *Kidney International*, Vol 49, Suppl. 55, pp. S-35 - S-41.
- Julius, S., 2008, Clinical Implications of Pathophysiologic Changes in the Midlife Hypertensive Patients. *American Heart Journal*, 122: 886-891.
- Kowalski, R., 2010, *Terapi Hipertensi*. Terjemahan: Rani S. Bandung: Qanita Zulkeflie, NASB 2011
- Mescher AL. *Histologi Dasar Junquiera: Teks & Atlas* (Edisi 12). Jakarta, Indonesia: EGC; 2011
- Munyati S., 2020, Correlationbetween Nutritional Status And Waist Circumference With The Incidence Of Hypertension In The Elderly (Hubungan Status Gizi dan Lingkar Perut dengan Kejadian Hipertensi Pada Usia Lanjut), *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 8(1): 2541-092.
- Notoadmodjo, 2010, *Promosi Kesehatan dan Ilmu Perilaku*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Oktora R., 2007, Gambaran Penderita Hipertensi Yang Dirawat Inap di Bagian Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad Pekanbaru Periode Januari Sampai Desember 2005, *Skripsi, FK UNRI*, hal 41-42.

- Podmaja Udaykumar, (2011). *Textbook of Medical Pharmacology*, 3th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- Prabha, P. S., U. N. Das, R. Koratkar, P. S.Sagar, dan G. Ramesh. 1990. free radical generation, lipid peroxidation and essential fatty acids in uncontrolled essential hypertension. *Prostaglandins Leukot Eaaent Fatty Acids*. 41(1), 27-33.
- Sawicka et al. 2011.Hypertension-The Silent Killer.Journal of Pre-Clinical and Clinical Research.Vol 5 No 2. 43-46
- Sarastini, N., 2008, Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hipertensi Pada Masyarakat Usia 30 Tahun Keatas Depok Tahun 2008. *Journal of Hypertension Factor Research*, 21 (2), 1-8, doi : 486/nejmoa 3291/full.
- Silbernagl, S. 2007. In: Silbernagl, S., Lang, F. Editor. *Teks dan Atlas Berwarna Patofisiologi*.Jakarta : EGC
- Suhaidarwati,. F. 2016. *Uji Aktivitas Antihipertensi Ekstrak Etanol Umbi Bawang Dayak (Eleutherine americana Merr.) pada Hewan Coba Tikus (rattus norvegicus) Jantan*. Makasar: Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
- Sri H., 2019, A Systematic Review on Hypertension Risk Factors in Indonesia.(Kajian Sistematis Terhadap Faktor Risiko Hipertensi di Indonesia), *journal of Health Science and Prevention*, 2(1): 2549-919.
- The Seventh Report of the Joint National Committee.(2004).*Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*.National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute: London
- Toshikuni N., Tsuchishima M., Fukumura A., Arisawa T., and Tsutsumi M. 2017. Associations of Fatty Liver Disease with Hypertension, Diabetes, and Dyslipidemia: Comparison between Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology Research and Practice*: 1-7.
- Vogel, H. G. 2002. *Drug discovery and Evaluations Pharmacological Assays*. (2th Edition). Germany: Springer.
- Wade, A Hwheir, D N Cameron, A., 2003, Using a Problem Detection Study (PDS) to Identify and Compare Health Care Privider and Consumer Views of Antihypertensive therapy. *Journal of Human Hypertension*, Jun Vol 17 Issue 6,p397
- World Health Organization (WHO), 2005, Risk Factor. Available from : http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_03_risk_fac
- Yuniar, T.G.A., 2019, Hypertension in the Productive Age Population (15-64 Years) (Hipertensi pada Penduduk Usia Produktif (15-64 Tahun), *Higeia Journal Of Public Health Research And Development*, 3(3): 1475-222656.