

**PROFIL HISTOPATOLOGI JANTUNG PADA TIKUS HIPERTENSI (DOCA-GARAM) MODEL PREVENTIF YANG DIPAPAR EKSTRAK METANOLIK KOMBINASI DAUN BENALU TEH DAN BENALU MANGGA**

**SKRIPSI**

**Oleh:**

**DURROTUL HASANAH**

**(21801061049)**



**PROGRAM STUDI BIOLOGI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**

**UNIVERSITAS ISLMA MALANG**

**2022**

## ABSTRAK

### **Durrotul Hasanah (NPM. 21801061049) Profil Histopatologi Jantung pada Tikus Hipertensi (DOCA-Garam) Model Preventif yang Dipapar Ekstrak Metanolik Kombinasi Daun Benalu Teh dan Benalu Mangga**

Dosen Pembimbing I : Dr. Nour Athiroh Abdoes Sjakoer, S.Si., M.Kes

Dosen Pembimbing II : Dr. Nurul Jadid Mubarakati, S.Si., M.Si

Benalu teh dan benalu mangga telah terbukti dapat menurunkan tekanan darah melalui perbaikan stress oksidatif dan disfungsi endotel dari beberapa penelitian sebelumnya. Senyawa flavonoid yang terdapat pada kedua benalu ini diduga berperan sebagai antihipertensi. Hipertensi adalah salah satu faktor resiko yang berpengaruh pada kejadian penyakit jantung. Penelitian ini bertujuan untuk melihat profil histopatologi jantung pada tikus hipertensi model preventif setelah pemberian ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan benalu mangga. Penelitian ini menggunakan metode *true eksperimental design* dengan RAL pada 25 tikus wistar jantan, dibedakan menjadi 5 perlakuan yaitu kontrol (-), kontrol (+), perlakuan 1 dosis 50 mg/KgBB, perlakuan 2 dosis 100 mg/KgBB dan perlakuan 3 dosis 200 mg/KgBB, setiap perlakuan terdapat 5 kali ulangan. Analisis data menggunakan uji ANOVA one way dan *post hoc* yaitu JAMOVİ dengan versi 1.1.9.0. Hasil Penelitian diketahui bahwa perbedaan signifikan antara semua kelompok adalah  $p < 0.05$ . Sehingga pemberian EMKBTBM sebagai model preventif pada hewan uji secara signifikan dapat menurunkan hipertrofi sel otot jantung. Efek ini dikendalikan oleh EMKBTBM dosis 50 mg/KgBB yaitu dosis optimum dalam menurunkan hipertrofi sel otot jantung pada tikus wistar jantan. Kombinasi BTBM dapat dijadikan ramuan herbal dalam rangka menambah sedian dibidang fitofarmaka.

**Kata Kunci :** *Benalu Teh, Benalu Mangga, Hipertensi, Hipertorfi, Sel otot Jantung*

## ABSTRACT

**Durrotul Hasanah (NPM. 21801061049) Cardiac Histopathology Profile in Preventive Model of Hypertensive Rats (DOCA-Salt) Exposed to Methanolic Extract Combination of Tea Mistletoe Leaves and Mango Mistletoe**

Supervisor I : Dr. Nour Athiroh Abdoes Sjaokoer, S.Si., M.Kes.

Supervisor II : Dr. Nurul Jadid Mubarakati, S.Si., M.Si.

---

*Tea and mango mistletoe have been shown to reduce blood pressure through repair of oxidative stress and endothelial dysfunction from several previous studies. The flavonoid compounds found in these two mistletoe are thought to act as antihypertensives. Hypertension is one of the risk factors that influence the incidence of heart disease. The aim of this study was to examine the cardiac histopathological profile preventive model hypertension rats exposed to methanolic extracts combination of tea mistletoe leaves and mango mistletoe. This study used a true experimental design method with RAL on 25 male wistar rats, divided into 5 treatments, namely control (-), control (+), treatment 1 dose of 50 mg/KgBW, treatment 2 doses of 100 mg/KgBW and treatment 3 doses of 200 mg/KgBW, each treatment had 5 replications. Data analysis used one way ANOVA and post hoc test, namely JAMOVI with version 1.1.9.0. The results showed that the significant difference between all groups was  $p < 0.05$ . So that the provision of EMKBTBM as a preventive model in test animals can significantly reduce cardiac muscle cell hypertrophy. This effect was controlled by EMKBTBM at a dose of 50 mg/KgBW, which is the optimum dose in reducing cardiac muscle cell hypertrophy in male wistar rats. The combination of BTBM can be used as herbal ingredients in order to increase preparations in the field of phytopharmaca.*

**Keywords :** Cardiac Muscle Cells, Hypertension, Hypertrophy, Mango Mistletoe, Tea Mistletoe

## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sebagai makhluk hidup manusia dan tanaman memiliki hubungan yang sudah tercipta sejak manusia diciptakan. Manfaat yang dimiliki tanaman bisa dinikmati oleh manusia seperti dapat dimanfaatkan sebagai obat-obatan. Biasanya pemanfaatan tanaman obat yaitu sebagai pengobatan tradisional. Pengobatan tradisional sendiri adalah pengobatan yang menggunakan bahan-bahan yang berasal dari tanaman di alam sekitar. Penggunaan obat tradisional dalam pemeliharaan kesehatan serta pencegahan terhadap berbagai penyakit telah direkomendasikan oleh WHO (*World Healthy Organization*). Menurut Widiyarsi (2018) obat tradisional memiliki efek samping yang relatif lebih rendah daripada obat modern, maka penggunaan obat tradisional dinilai lebih aman daripada penggunaan obat modern. Sampai saat ini masyarakat Indonesia tetap menggunakan obat tradisional dan bahkan telah membudaya. Diperkirakan 80 % masyarakat masih menggunakan obat tradisional sebagai obat alternatif berdasarkan pengalaman yang sifatnya turun temurun (Athiroh *et al*, 2020).

Sebanyak 157 dan 520 (30%) jenis obat berasal dari bahan alam atau turunannya, data tersebut didapatkan dari *Food and Drug Administration*. Sedangkan terdapat kurang lebih 60.000 spesies tanaman di dunia dimanfaatkan sebagai penggunaan bahan medis baik untuk obat-obatan tradisional maupun modern menurut *CITIES (Convention Of International Trade In Endangered Species Of Wild Fauna And Flora)*. Indonesia merupakan Negara yang memiliki keanekaragaman hayati terbesar di dunia setelah Brazil yang berada diposisi pertama. Terdapat spesies tanaman yang dimiliki Indonesia sebesar 80% atau kurang lebih terdapat 25.000-30.000 dari jenis tanaman di dunia, dan 90% dari jenis tanaman di Asia. Indonesia memiliki kekayaan yang terdiri atas biota laut dan tumbuhan tropis menurut Direktorat Jendral Pengembangan Ekspor Nasional 2014 (dalam Jailani, 2020). Terdapat kurang lebih 7.000 macam tumbuhan yang berkhasiat sebagai obat-obatan dan tanaman obat kurang lebih sekitar 2.500 sudah dijadikan sebagai obat.

Salah satu tanaman yang memiliki khasiat sebagai obat adalah benalu teh dengan nama latin *Scurrula atropurpurea*) dan benalu mangga (*Dendrophthoe pentandra* L. ) Miq. Tanaman ini merupakan tanaman parasit yang hidupnya menumpang pada tanaman lain yaitu tanaman teh dan tanaman mangga. Meskipun begitu kedua tanaman ini memiliki kandungan senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai obat herbal atau alternatif sediaan fitofarmaka. Hal ini sesuai dengan yang terdapat dalam Al-Quran Surat Al-Imron (3): ayat 191 yaitu:

“ *Wahai pemelihara kami, engkau tidak menciptakan semu ini sia-sia, Maha Suci engkau, maka jagalah kami dari adzab neraka*” (QS Al-Imron (3): 191), dalam ayat di atas telah menyadarkan manusia bahwa segala sesuatu tentu ada manfaat yang tepat dan tidak satupun yang diciptakan dengan sia-sia.

Benalu teh dan benalu mangga memiliki banyak manfaat bagi manusia salah satunya dalam rangka menjaga kesehatan dan kebugaran dalam sebuah hasil penelitian. Hasil dari suatu penelitian yang dilakukan oleh Athiroh *et al* (2000 dan 2009) benalu teh secara *in vitro* terbukti dapat menurunkan kontraktilitas pembuluh darah dari arteri ekor tikus, sedangkan dalam penelitian yang menggunakan model tikus hipertensi (DOCA-Garam) atau model *in vivo* benalu teh melalui perbaikan disfungsi endotel dan stress oksidatif terbukti bahwa dapat menurunkan tekanan darah kadar NO yang dapat dinaikkan, serta kadar MDA dapat diturunkan (Athiroh *et al*, 2000, 2013, dan 2014). Sedangkan benalu mangga memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi immunomodulator (Ang, 2014). Selain itu senyawa flavonoid dan tanin yang terkandung didalam benalu mangga diduga berperan sebagai antihipertensi. Untuk itu, daun benalu mangga ini berpotensi untuk dikembangkan menjadi sebuah obat tradisional yang tentunya berstandar.

Hipertensi menurut WHO (*World Healthy Organization*) didefinisikan sebagai arus tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih atau arus tekanan darah diastolik 90 mmHg atau lebih. Penyakit kardiovaskuler dan hipertensi merupakan penyebab paling umum yang menimbulkan kematian di Negara maju. Berdasarkan Hasil dari sebuah riset Riset Kesehatan Dasar (Riskesdes) tahun 2007 dapat diketahui prevalensi hipertensi secara nasional mencapai sebesar 31,7 % dari populasi yaitu



pada usia 18 tahun ke atas dan berkisar 30% dengan insiden komplikasi penyakit kardiovaskuler. Selain itu, pada kejadian penyakit jantung dan pembuluh darah (sistem vaskuler) hipertensi adalah salah satu faktor resiko yang paling berpengaruh. Terjadinya hipertensi yaitu peningkatan tekanan intravaskuler sehingga akibatnya terjadi *shear stress* (tegangan geser). Orang yang mengalami hipertensi mengalami penyempitan pembuluh darah atau disebut *vasokonstriksi*, hal ini juga menurunkan kadar O<sub>2</sub>. Selain itu juga menyebabkan *Growth Factor* meningkat karena sel endotel rusak. Akibatnya pembuluh nadi pada orang yang menderita hipertensi mengalami penebalan dan tidak elastis lagi. Hal ini berdampak pada peningkatan kerja jantung untuk memompa darah keseluruh tubuh. Peningkatan ini bisa menyebabkan otot jantung tidak kuat sehingga mengalami hipertrofi.

Jantung merupakan salah satu pada manusia yang memiliki fungsi mengalirkan darah keseluruh tubuh atau memompa darah serta menampung darah setelah dibersihkan di paru-paru. Apabila fungsi dari jantung mengalami penurunan, misalnya yaitu terjadinya infeksi otot jantung, hal ini berpengaruh pada kebutuhan oksigen (O<sub>2</sub>) dan nutrisi yang dibutuhkan oleh seluruh tubuh (Argus *et al*, 2016). Untuk mengetahui adanya kerusakan pada organ tertentu, maka perlu adanya pemeriksaan histopatologi, salah satunya adalah organ jantung. Dengan pertimbangan terjadinya perubahan-perubahan histologi *postmortem* serta mekanisme adaptasi terjadinya hipertensi adalah hipertrofi makan otot jantung atau tepatnya sel otot jantung dipilih sebagai objek yang diteliti.

Hipertensi dapat dihindari dengan mengurangi faktor risiko yang terjadi dengan beberapa cara seperti mengurangi asupan garam, makan makanan bergizi, berolahraga teratur, menghindari rokok, dan minuman beralkohol. Selain itu juga banyak dianjurkan menggunakan obat-obat tradisonal sebagai pencegahan dan pengobatan terjadinya hipertensi. Salah satunya tanaman benalu teh dan benalu mangga memiliki potensi sebagai tanaman obat, dimanana dalam sebuah hasil penelitian dari Jailani (2020) membuktikan bahwa pemberian atau penyondean ekstrak metanolik dari kombinasi daun benalu teh dan benalu mangga (BTBM) paparan 28 hari pada tikus wistar betina terbukti aman pada histopatologi organ

jantung (cor) dengan dosis 250% mg/KgBB, 500 mg/KgBB, dan 1000 mg/KgBB). Dari penjelasan diatas, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil histopatologi jantung pada tikus wistar jantan hipertensi model preventif setelah pemberian dari EKMBTBM (ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan benalu mangga).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang, rumusan masalah pada penelitian ini yaitu bagaimana profil histopatologi jantung pada tikus hipertensi model preventif setelah pemberian EKMBTBM (ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan benalu mangga)?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil histopatologi jantung pada tikus hipertensi model preventif setelah pemberian EKMBTBM (ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan benalu mangga).

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Aspek Teoritis**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai profil histopatologi jantung pada tikus hipertensi injeksi DOCA-Garam model preventif yang dipapar EKMBTBM (ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan benalu mangga kepada akademisi dan peneliti lain.

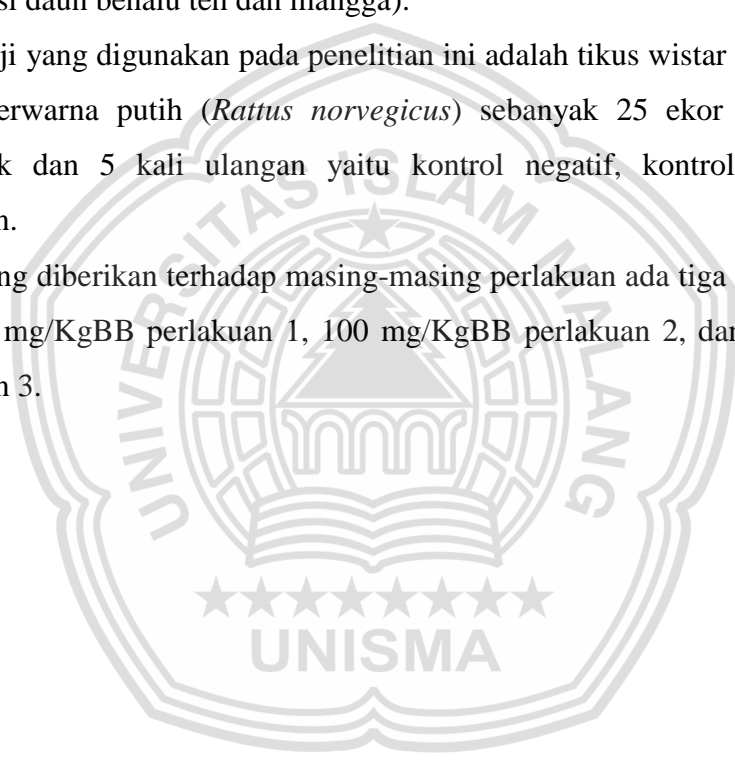
### **1.4.2 Aspek Aplikatif**

1. Diharapkan dari hasil penelitian ini memberikan manfaat dan informasi yang tentunya sudah terbukti secara ilmiah kepada pembaca maupun kalangan masyarakat luas mengenai khasiat ekstrak dari kombinasi daun benalu teh dan benalu mangga (BTBM) dalam usaha pencegahan hipertensi tekanan darah tinggi.
2. Penelitian ini diharapkan dapat berguna dan menjadi bahan acuan untuk penelitian lebih lanjut.
3. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan pertimbangan bagi masyarakat untuk menggunakan kombinasi daun benalu teh dan benalu mangga untuk sediaan herbal dan sebagai upaya pencegahan hipertensi.

### 1.5 Batasan Penelitian

Batasan dalam penelitian ini terdapat beberapa yaitu:

1. Benalu teh dan benalu mangga yang digunakan pada penelitian ini adalah bagian daun yang dikeringkan, terpisah dari kotoran-kotoran yang menempel serta tidak busuk.
2. Parameter pada penelitian ini adalah histopatologi jantung bagian ventrikel kiri untuk mengetahui profil histopatologi jantung pada tikus hipertensi model preventif setelah pemberian atau penyondean EKBTBM (ekstrak metanolik kombinasi daun benalu teh dan mangga).
3. Hewan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah tikus wistar berjenis kelamin jantan berwarna putih (*Rattus norvegicus*) sebanyak 25 ekor yaitu dengan 5 kelompok dan 5 kali ulangan yaitu kontrol negatif, kontrol positif, dan 3 perlakuan.
4. Dosis yang diberikan terhadap masing-masing perlakuan ada tiga (3) macam dosis yaitu 50 mg/KgBB perlakuan 1, 100 mg/KgBB perlakuan 2, dan 200 mg/KgBB perlakuan 3.





## BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

### 6.1 Kesimpulan

Penelitian yang telah dilakukan ini dapat ditarik kesimpulan, pemberian ekstrak kombinasi metanolik daun benalu teh dan benalu mangga (EMKBTBM) pada tikus wistar jantan pada kondisi hipertensi dengan model preventif yang dipapar selama 28 hari dengan dosis 50 mg/KgBB, 100 mg/KgBB, dan 200 mg/KgBB secara signifikan atau berbeda nyata berpengaruh pada histopatologi jantung yaitu dapat mencegah pembesaran/pelebaran sel otot jantung. Pada ketiga variasi dosis menunjukkan bahwa data hasil tidak menunjukkan perbedaan signifikan. Oleh karena itu efek ini dikendalikan oleh EMKBTBM. Dosis 50 mg/KgBB merupakan dosis optimum dalam menurunkan ukuran diameter sel otot jantung pada tikus wistar jantan.

### 6.2 Saran

Dari penelitian yang dilakukan, dalam kesempatan ini peneliti memberi masukan atau saran untuk dilakukan studi lebih lanjut mengenai efek ekstrak metanolik kombinasi benalu teh dan benalu mangga pada parameter histopatologi jantung dengan menggunakan metode pengukuran ekokardiografi *animal moduls*, karena metode ini bermanfaat dalam hal diagnostik kasus-kasus kardiovaskular bukan saja menilai struktur namun juga fungsi dari struktur kardiak.



## DAFTAR PUSTAKA

- Ang, H.Y. 2014. Immunomodulatory effects of *Potentilla indica* and *Dendrophthoe pentandra* Mice Spenocytes and Thymocytes. *Experimental and Therapeutic Medicine*. Volume 7: 1733-1738.
- Artanti, N., Ma'arif, Y., and Darmawan, A. 2012. Bioactivities Evaluation of Indonesian Mistletoe (*Dendrophthoe pentandra*) Leaves Extract. *Journal of Applied Pharmaceutical Scient*. Vol. 2 (1): 24-27.
- Aini, S.Q. 2021. Peran Kombinasi Benalu teh dan Benalu Mangga Terhadap Superoxide Dismutase (SOD) Paru pada Tikus Hipertensi yang dipapar DOCA-Garam.
- Anjani, M. 2020. Uji Toksisitas Subkronik 28 Hari Ekstrak Metaolik Kombinasi Daun Benalu Teh dan Benalu Mangga terhadap Fungsi Ginjal Tikus Wistar Betina. Skripsi. Malang: Universitas Islam Malang.
- Anjani, M., Athiroh, N., dan Mubarakati, N.j. 2021. Studi Subkronik 28 hari: Uji Toksisitas Ekstrak Metanolik Kombinasi *scrolla atropurpurea* dan *Dendrophthoe pentandra* Terhadap Kerusakan Fungsi Ginjal Tikus Wistar Betina. *Biosaintropis*. Vol. 6 (2) : 58-63.
- Argus, M., Athiroh, N., dan Santoso, H. 2016. Paparan 28 Hari Ekstrak Metanolik *Scurrula atropurpurea* (Bl.) Dans Terhadap Kadar SGPT Tikus Wistar Betina. *e-Jurnal Ilmiah Biosainstropis (BIOSCIENCE-TROPIC)*. 2(1):53-58.
- Arief, H., dan Widodo, M.A. 2018. Peranan Stres Oksidatif pada Proses Penyembuhan Luka. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*. Vol. 5 (2): 22-29.
- Athiroh, N., Widodo, M.A., dan Widjajanto, E. 2000. Efek *Scurrulaaortiana* (Benalu Teh) dan *Macrosolen Vaskular Javanus* (Benalu Jambu Mawar) terhadap Kontraktilitas Pembuluh Darah Arteri Ekor Tikus. Universitas Brawijaya. Malang, 1998; 6, 10-11. Terpisah dengan atau Tanpa Endotel. [Tesis]. Universitas Brawijaya. Malang

- Athiroh, N. 2009. Kontraktile Pembuluh Darah Arteri Ekor Tikus Terpisah dengan atau Tanpa Endotel setelah Pemberian Ekstrak *Scurrula oortiana* (Benalu Teh). *Jurnal Berkala Hayati Edisi Khusus 3D*; 31-34.
- Athiroh, N., dan Permatasari, N. 2011. Mekanisme Deoxycorticosterone Acetate (DOCA-Garam) Terhadap Peningkatan Tekanan Darah pada Hewan Coba. *El-Hayah*. Vol. 1, No. 4
- Athiroh, N., dan Permatasari, N. 2012. Mechanism of Tea Mistletoe Action on Blood Vessels. *Medical Journal Brawijaya*. 22 (4): 89-96.
- Athiroh, N., and Sulistyowati, E. 2013. *Scurrula atropurpurea* Increases Nitric Oxide and Decreases Malondialdehyde in Hypertensive Rats. *Jurnal Universa Medicina*. 32 (1), 44- 50.
- Athiroh, N., Permatasari, N., Sargowo, D., and Widodo, M.A. 2014. Antioxidative and Blood Pressure-Lowering Effects of *Scurrula atropurpurea* on Deoxycorticosterone Acetate Salt Hypertensive Rats. *Biomarkers and Genomic Medicine* 6 (1), 32-36.
- Athiroh, N., Permatasari, N., Sargowo, D., and Widodo, M.A. 2014. Effect of *Scurrula atropurpurea* on Nitric Oxide, Endothelial Damage, and Endothelial Progenitor Cells of DOCA-Salt Hypertensive Rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 17 (8), 622.
- Athiroh, N. 2017. *Monograf Benalu Teh dan Hipertensi*. Malang: Intelligensi Media.
- Athiroh, Nour A.S., dan Mubarakati N.J. 2020. *Monograf Inovasi Es Krim Jahe-Kencur Suatu Terobosan Mencuatkan Hasil Riset*. Malang: Intelligensia Media.
- Azhari., M.H. 2017. Faktor-faktor yang berhubungan dengan Kejadian Hipertensi di Puskesmas Makrayu Kecamatan Ilir Barat II Palembang. *Jurnal Ilmu Kesehatan*. Vol. 2 (1): 23-30.
- Ba'abdullah, A.O., Yahya, A., dan Martino, Y.A. 2013. Efek Ekstrak Metanol Daun Benalu The Terhadap Histopatologi Penebalan Otot Polos Aorta Tikus Wistar

- Jantan Diinduksi DOCA-Garam. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*. 1 (3) In press.
- Bauman, L., dan Alleman I.B. 2009. *Antioxidants*. In: Weisberg, E. editor. *Cosmetic Dermatology Principles and Practice*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Mc GrawHill; p. 292-311.
- Badyal, H., Lata, H., and Dahich, A.P. 2003. Animal Models of Hypertension and Effect of Drugs. *Indian Journal of Pharmacology*. (35): 349-362.
- Bancroft, J.D., and Gamble, Marilyn. 2008. *Theory and Practice of Histology Techniques 6<sup>th</sup> ed*. China: Churchill Livingstone Elsevier. P72.
- Balasuriya B.W.N., Rupasinghe H.P.N. Plant Flavonoids as Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor in Regulation of Hypertension. 5: 172-188.
- Bonow R.O., Man D.L., Zipes D.P., Et al. 2012. Braunwald's Heart Disease: Textbook of Cardiovascular Medicine 9<sup>th</sup> Edition. *Philadephia: Elsevier Saunders*. pp 107-124, 126-163, 277-291.
- BPOM. 2014. *Pedoman Uji Toksisitas Nonklinik Secara In Vivo*. Jakarta: BPOM. Chem Pharm Bull.
- Brown, N.J. 2003. Aldosterone and End-Organ Damage. *Curr Opin Nephrol Hypetens*. 14 : 235-241.
- Chairunnisa, S., Wartini N.M., dan Suhendra, L. 2019. Pengaruh Suhu dan Waktu Maerasi terhadap Karakteristik Ekstrak Daun Bidara (*Zizipus mauritiana* L.) sebagai Sumber Saponin. *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Agroindustri*. Vol. 7 (4): 551-560.
- Chen, L. 2012. The Role of Antioxidant in Photoprotector: A Critical Review. *J Am Acad Dermatol*. 67 (5): 1013-24.
- Chen, K., Rekep M., Wei, W., Wu, Q., Xue, Q., Li, S., Tian, J., Yi, G.Z., Zhang, G., Xiao Q., Luo, J., and Liu, Yinghua. 2018. Quercetin Prevents In Vivo Mycardial Hypertrophy Through the Proteasome-GSK-3 Pathway. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. Published online: <https://doi.org/10.1007/s10557-018-6771-4>
- Danser. (Loranthaceae). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2 (1): 6-9.

- Duarte J., Perez-Palencia R., Vargas F., Ocete MA., Perez-Vizcaino F., and Zarzuelo A. 2021. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol.* 133(1):117–24
- Durgo K, Vukovi L, Rusak G, Osmak M, Franekij. 2007. Effect of Flavonoids on Glutathione Level, Lipid Peroxidation and Cytochrome P450 CYP1A1 Expression in Human Laryngeal Carcinoma Cell Lines. *Food Technol. Biotechnol* ; 45(1):69–79
- Dwimayasanti, R. 2018. Rumput Laut: Antioksidan Alami Penangkal Radikal Bebas. *Oseana*: Vol. 43 (2): 13-23.
- Egea J., Fabregat I., Frapart YM., Ghezzi P., Go Erlach A., and Kietzmann T. 2017. Eukontribusi ropean untuk studi ROS: ringkasan temuan dan prospek masa depan dari tindakan COST BM1203 (EU-ROS). *Redoks Biol* 13:94e162.
- Endarani, L.H., dan Sadjati, 2015. *Faarmakognisi dan Fitokimia. Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi*. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Euis, R.Y. 2018. *Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan*. In Deepublish; Yogyakarta.
- Fakriah., Kurniasih, E., Adriana., dan Rusydi. 2019. Sosialisasi Bahaya Radikal Bebas dan Fungsi Antioksidan Alami Bagi Kesehatan. *Jurnal Vokasi*. Vol. 3 (1).
- Fitrilia, T., Bintang, M., and Safitri, M. 2015. Phytochemical Screening and Antioxidant Activity of Clove Mistletoe Leaf Extracts (D. petandra). *IOSR Journal of Pharmacy*. Vol 5 (8): 13-18.
- Furqone, B.S., Sulistyowati, E., dan Dewi, A.R. 2013. Efek Ekstrak Metanolik Daun Benalu Teh Terhadap jumlah Endothelin-1 Jaringan Jantung Tikus dengan Induksi DOCA-Garam. *Jurnal Bio Komputer Medicine*. 1 (2): 50-56
- Fuster V., Walsh R.A., and Harrington R.A. 2011. *Hurt's Thw Heart, Thirteenth edition*. China: The McGraw-Hill Companies, Inc, pp 1721-1744.
- Goldberger, A.L., Zachary D., dan Golberger, A.S. 2012. *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*. Eighth Edition. Elsevier Health Sciences: Philadelphia.



- Griadhi, I.P.A. 2016. *Sistem Kardiovaskuler*. Diklat Kuliah. Bali: Universitas Udayana.
- Grossman, E. 2008. *Does Increase Oxidative Stress Cause Hypertension?* DiabetesCare31 (Suppl.2):S185-S189.
- Hagan G., and Pepke-Zaba J. 2001. Hipertensi pulmonal, senyawa pelepas oksida nitrat dan oksida nitrat. *Expert Rev Respir Med* ;5(2):163e71.
- Hall JE., Granger JP., and Hall ME, 2013. *The Kidney. Physiology and pathophysiology of Hypertension*. 5<sup>th</sup> Ed. USA: Elsevier Inc.
- Handayati, R., dan Zulyanti, N.R. 2018. Pengaruh Earning Per Share (EPS), Debt to Equity Ratio, (Der), dan Return On Assets (ROA) Terhadap Return Saham pada Perusahaan Manufaktur yang Terdaftar di Bei. *Jurnal Penelitian Ilmu Manajemen*. Vol. 3 (1).
- Hariyono, 2020. *Asuhan Keperawatan Sistem Kardiovaskuler untuk Profesi Ners*. Jombang: ICMA PRESS Hananta Yuda, I Putu. 2011. *Deteksi Dini dan Pencegahan Penyakit Penyebab Mati Muda*. Yogyakarta: Media Pressindo.
- Hartati, D.S. 2016. Uji Aktifitas Antioksidan Ekstrak Etanol dan Fraksi Daun Benalu (*Scurrula atropurpurea* (BI.) Denser) yang Tumbuh pada Iang Rambutuan dengan Metode DPPH. *Skripsi*. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Hasye, F.A., dan Yanni, Mefri. 2020. Perbedaan Ekokardigrafi pada Jantung Atlet, Hipertensi, dan Kardiomiopati Hipertrofi. *Majalah Kedokteran Andalas*. Vol. 43 (2).
- Howat, J.W., and Wilson, A.B. 2014. Tissue Fixation and the Effect of Molecular Fixative on Downstream Staining Procedures. *Science Direct*. Vol. 70 (1):12-9.
- Hutabarat, P.W.K., Zulkarnaen, R.N., dan Mulyani, M. 2020. Keanekaragaman Benalu di Ecopark, Cibinong Science Center-Botanic-Gardens. *Al-Kauniyah: Jurnal Biologi*. Vol. 13 (2).
- Ismarani, P.D.I., dan Darusman, L.K. 2011. Mikroenkapsulasi Ekstrak Formula Pegagan Kumis Kucing Sambiloto Sebagai Inhibitor Angiotensin I

- Converting Enzyme Secara In Vitro. *Jurnal Agribisnis dan Pengembangan Wilayah*. 3 (1): 11-24.
- Jailani, M.A.Q. 2020. Uji Toksisitas Sub-Kronik 28 Hari Ekstrak Metanolik Kombinasi Daun Benalu The dan Benalu Mangga Terhadap Fungsi Jantung Tikus Wistar Betina. *Skripsi*. Malang: Universitas Islam Malang.
- Junaedi, A.A., dan Yahya, A. 2013. Pengaruh Pemberian Ekstrak Metanolik Daun Benalu Teh (*Scurulla atropurpurea* BI. Danser) Terhadap Nekrosis Sel Jukstaglomerular Tikus Galur Wistar (*Rattus novergicus*) yang Diinduksi DOCA dan NaCl 2%. *Jurnal Bio Komplementer Medicine*. 1 (3) In press.
- Jusuf, A. 2009. *Histoteknik Dasar*. Histologu Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kannel, W.B. 1992. Left Ventricular Hypertrophy and mortality-Result for the Framingham Study. *Cadiology*. 81: 291-8.
- Kartika, A.A., Siregar, H.C.H., dan Fuah., A.M. 2013. Strategi Pengembangan Usaha Ternak Tikus (*Rattus norvegicus*) dan Mencit (*Mus musculus*) di Fakultas Peternakan IPB. *Jurnal Ilmu Produksi dan Teknologi Hasil Peternakan*. Vol. 01 (3).
- Karundeng, R. 2008. Histofisiologi Sel Endotel dan Sel Sel Progenitor Endotel dalam Sirkulasi Darah. *CDK 161*. 35 (2): 77-81.
- Kobayashi J., Ohtake K., dan Uchida H. 2015. NO-kaya diet untuk penyakit yang berhubungan dengan gaya hidup. *Nutrisi* ; 7(6):4911e37.
- Korsager, L.m., and Matchkov, V.V. 2016. Hypertension and Physical Exercise: The Role of Oxidative Stress. *Med*; 52 (1): 19-27.
- Krajcovicova-Kudlackova, Dusinska, M., Valachovicova, Blazicek, M., Paukova, M., V., P., and Paukova, V. 2006. Products of DNA, Protein and Lipid Oxidative Damage in Realtion to Vitamin C Plasma Concentration. *Physiological Research*. 55, 227-231.
- Kruzliak P, Maruyama J, dan Maruyama K. 2014. Peran oksida nitrat dalam patofisiologi dan pengobatan hipertensi pulmonal. *Vitam Horm*. 96:407e24.

- Kuriniasih, N., Kusmiyati, M., Sari, R.P., Wafdan, R. 2015. Potensi Daun Sirsak (*Annona murica Linn*), Daun Binahong (*Anredera cordifolia (Ten) Steenis*), dan Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe petandra*) sebagai Antioksidan Pencegah Kanker. Vol. 9 (1).
- Lailani, M., Edward, Z., and Herman, R.B. 2013. Gambaran Tekanan Darah Tikus Wistar Jantan dan Betina Setelah Pemberian Diet Tinggi Garam. *Jurnal Kesehatan Andalas*. Vol. 2 (3): 146-150.
- Leong, L.P., and Shui, G. 2002. An investigation of antioxidant capacity of fruits in Singapore Markets. *Food Chemistry*. 76: 69-75.
- Lestari, A.L., Athiroh, N., dan Mubarakati., N.J. 2020. Uji Toksisitas Ekstrak Metanolik Kombinasi Daun Benalu Teh dan Daun Benalau Mangga Terhadap Profil Lipid Tikus Betina (*Rattus norvegicus*) pada Paparan Sub-Kronik 28 Hari. *Jurnal SAINS ALAMI*. Vol. 3(1) : 22-28.
- Lolang, E. 2014. Hipotesis Nol dan Hipotesis Alternatif. *Jurnal KIP*. Vol.3 (3)
- Marieb, E.N., Wilhelm, P.B., dan Mallat, J. 2012. *Human Anatomy 6<sup>th</sup> ed media update*. Benjamin Cummings.
- Martiani, A. 2013. *Faktor Risiko Hipertensi Ditinjau dari Kebiasaan Minum Kopi (Studi Kasus di Wilayah Kerja Puskesmas Ungaran pada Bulan Januari-Februari 2012)*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Matheos, H. 2014. Aktivitas Antioksidan Dari Ekstrak Kayu Bulan (*Pisonia alba*). *Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT*. 3: 235-246.
- Mukhriani. 2014. Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif. *Jurnal Kesehatan*. Vol. 7 (2).
- Mustarichie, R . 2015. Total Flavonoid Content and Anti-Inflammatory Properties of Indonesia Mistletoe (*Dendrophthoe Petandra*) Ethanol Extract. *World Journal of Pharmaceutical Research*. Vol. 4 (4): 287-302.
- Nida', H.K. 2020. Uji toksistas Subkronik 28 Hari Ekstrak Metanolik Kombinasi Daun Benalu Teh dan Benalu Mangga Terhadap Fungsi Hepar pada Tikus (*Rattus norvegicus*) Betina. *Skripsi*. Malang: Universitas Islam Malang.

- Noori, S. An Overview of Oxidative Stress and Antioxidant Defensive System. *Sci Rep.* 1 (8): 1-9.
- Nurhidayat, S., dan Harjono, T. 2015. Faktor Risiko Penyakit Hipertensi Berbasis Pedesaan. *Prosiding Hasil Penelitian & PPM.*
- Oemar, Hamed. 2005. *Texbook of Echocardiography: Iterpretasi dan Diagnostik Klinik.* YMB Publisher.
- Oktaviana, N.A. 2021. Studi Histopatologi Otak pada Tikus Hipertensi (DOCA-garam) yang Dipapar Ekstrak Metanolik Kombinasi Benalu Teh dan Benalu Mangga. *Skripsi.* Malang: Universitas Islam Malang.
- Otto CM., Bonow RO., 2014. *Valvular Heart Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease, Fourt edition.* Philadelphia: Saunders. Pp 221-333.
- Perwarta, 2016. Antioksidan. *Bahan Ajar.* Bali: Universitas Udayana.
- Phaniendra, A., Jestadi, D.B., & Periyasamy, L. 2015. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* Vol. 30.
- Pratiwi, E. 2010. Perbandingan Metode Maserasi, Remaserasi, Perlokasi dan Repekolasi dalam Ekstraksi Senyawa Aktif Andrographolide dari Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nee). *Skripsi.* Tidak dipublikasikan. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Putri, A. E. 2017. Uji Aktifitas Antikanker Ekstrak Etanol Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe petandra*) dari beberapa lokasi di Indonesia Terhadap Cell Line Kanker Payudara T47D. *Skripsi.* Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Maliki Ibrahim Malang.
- Putri, S.D. 2020. Quersetin pada Benalu The sebagai Terapi Hipertensi. *Medula.* Vol. 10 (2):307-311.
- Rejeki, P.S., Putri, E.A.C., dan Prasetya, R.E. 2018. *Ovariektomi pada Tikus dan Mencit.* Surabaya: Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP).

- Sandika, N. 2017. Keanekaragaman Tumbuhan Benalu pada Mangga Podang (*Mangifera indica* L) di Kecamatan Mojo Kabupaten Kediri. Artikel *Skripsi*. Kediri: Universitas Nusantara PGRI Kediri.
- Santos, M.S.; Oliveira, E.D.; Santos-Miranda, A.; Cruz, J.S.; Gondim, A.N.S.; Menezes-Filho, J.E.R.; and Vasconcelos, C.M.L. 2017. Dissection of the effects of quercetin on mouse myocardium. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 120, 550–559.
- Satya, B. 2013. *Koleksi Tumbuhan Berkhasiat*. Rapha Publising. Yogyakarta.
- Sawicka, K., Szczyrk, M., Jaszewska, I., Prasal, M., Zowlak, A., and Daniluk J. 2011. Hypertention – The Silent Killer. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research.* 5 (2) : 43-46.
- Sayuti, K., dan R. Yenrina. 2015. Antioksidan, Alami dan Sintetik. *Andalas University Press*. Padang: 104 hlm.
- Semen KO, Bast A. 2018. Towards improved pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension. Can diet play a role?. *Clinical Nutrition ESPEN*, <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.12.087>
- Sherene, M., Shenouda, and Vita JA. Effect of Flavonoid Containing Beverages and EGCC on Endothelial Function. *Journal of the American Collage of Nutrition.* 26 (4) : 366S-372S.
- Simanjuntak, P.T., Parwasi, L.E., Lenny, S., Tamat, dan Murwani, R. 2004. Isolasi dan Identifikasi Senyawa Antioksidan dari Ekstrak Benalu The *Scurulla OORTIANA* (Korth).
- Soenarta, A.A. 2005. *Konsensus Pengobatan Hipertensi*. Jakarta: Perhimpunan Hipertensi Indonesia (Perhi).
- Suckow M.A., Steven H,W., Craig, L.F. 2006. *The Laboratory Rat*. 2<sup>nd</sup> Edition. *Academic Pr. California (USA)*. 71-79.
- Sulistyowati, E., Athiroh, N., Hayati, A., Purnomo, Yudi. 2016. Aktivitas Antioksidan Herbal Benalu Teh Terhadap Disfungsi Endotel pada Tikus Hipertensi. *Jurnal Penelitian Al-Buhuts Universitas Islam Malang*.



- Sunaryo, 2008. Pemasitan Benalu *Dendrophthoe petandra* (L) Miq. Pada Tanaman Koleksi Kebun Raya Cibodas. Jawa Barat. *Jurnal Natur Indonesia*. Vol: 68 (7): 1010-1017.
- Sundari, L., dan Bangsawan, Merah. 2015. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hipertensi. *Jurnal Keperawatan*. Vol. 9 (2).
- Suryono. 2016. Anatomi, Fisiologi dan Patofisiologi Bising Jantung. *Seminar Nasional Surabaya Cardiology*: Universitas Jember.
- Susilo, Y., dan Ari, W. 2011. *Cara Jitu Mengatasi Hipetensi*. Yogyakarta: ANDI
- Sutanto. 2010. *CEKAL Penyakit Modern Hipertensi, stroke, Jantung, Kolesterol, dan Diabetes*. Yogyakarta: Penerbit ANDI.
- Tanjonto, E.A., Fakhurrazy, dan Suhartono, E. 2021. Literature Review: Korelasi Stres Oksidatif tekanan Darah Pada Lanjut Usia. *Homeostatis*. Vol. 4 (1): 227-236.
- Thavarajah, R., Mudimbaimannar, K.V., Elizabeth, J., Rao, K.U., Ranganathan, K. Chemical and Physical Basic of Routine Form.
- Tirtasari, S., dan Kodim, N. 2019. Prevalensi dan Karakteristik Hipertensi pada Usia Dewasa Muda di Indonesia. *Tarumanagara Medical Journal*. Vol. 1 (2) : 395-402.
- Uji, T., dan Samiran. 2005. *Keanekaragaman Jenis Benalu dan Tumbuhan Inangnya di Kebun Raya Purwodadi, Jawa Timur. Laporan Teknik Valuasi Kerusakan Ekosistem Mikro oleh Tumbuhan Parasit dan Upaya Pengendaliannya*. Pusat Penelitian Biologi-LIPI.
- Uji, T., Sunaryo dan Racman, E. 2008. *Keanekaragaman Jenis Benalu Parasit pada Tanaman Koleksi di Kebun Raya Purwodadi*. Pasuruan: LIPI Purwodadi.
- Wahyuningsih, H.P., dan Kusmiyati, Y., 2017. *Anatomi Fisiologi. Bahan Ajar Kebidanan*. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Wicaksono. 2013. Potensi Fraksi Etanol Benalu Mangga (*Dendrothoe petandra*) sebagai agen anti kanker kolon pada mencit (*Mus musculus Balb/c*) setelah induksi dextran sulvat (DSS) dan Azoxymethane (AOM). *J Biotropika*. Vol. 1 (2): 75-79.

- Widiasari, S. 2018. Mekanisme Inhibisi Angiotensin Converting Enzym Oleh Flavonoid pada hipetensi. *Collaborative Medical Journal (CMJ)*. Vol. 1 (2) : 30-44.
- Winarsi, H. 2007. Antioksidan Alami dan Radikal Bebas. Potensi dan Aplikasinya dalam Kesehatan. penerbit Kansius.
- Woo, S.-H.; Kim, J.-C.; Eslenur, N.; Trinh, T.N.; Do, L.N.H. 2021. Modulations of Cardiac Functions and Pathogenesis by Reactive Oxygen Species and Natural Antioxidants. *Antioxidants*. 10, 760.
- Yandriani, Rika., dan Karani, dan Yerizal. 2018. Patogenesis Hipertrofi Ventrikel Kiri. *Jurnal Kesehatan Andalas*.7; 2.
- Yan L, Zhang JD, Wang B, Lv YJ, Jiang H, and Liu GL. 2013. Quercetin inhibits left ventricular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats and inhibits angiotensin II-induced H9C2 cells hypertrophy by enhancing PPAR-gamma expression and suppressing AP-1 activity. *PLoS One*. 8(9):e72548.
- Yuliandari, A. 2017. Metabilisme Profiling Daun Benalu Mangga (*Dendrophthoe petandra* (L.) Mig.) Menggunakan UPLC-MS dengan Analisis Data Multivariat PCA. *Skripsi*. Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Yundini. 2006. *Faktor Risioko Hipertensi*. Jakarta: Warta Pengendalian Penyakit Tidak Menular.
- Zainuddin, N.A.S.N., and Sul'ain, M.D. 2014. Phytochemical Analysis Toxicity and Cytotoxicity Evaluation Of *Dendrophthoe Petandra* Leaves Extract. *International Journal OF Applied and Pharmaceutical Technology*. Vol. 6 (1): 108-116.