Kode/Nama Rumpun Ilmu: 402/ Farmakologi dan Farmasi Klinik

**LAPORAN AKHIR HIBAH PENELITIAN**

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS ANDALAS**

**TAHUN ANGGARAN 2020**



**EFEK PROPANOLOL TEHADAP TEKANAN DARAH**

**DAN LAJU JANTUNG PADA TIKUS HIPERTENSI**

**DAN HIPERTENSI DISFUNGSI GINJAL**

Oleh:

1. Prof. Dr. Helmi Arifin, MS, Apt (NIDN. 0022115406) (Ketua)
2. Dian Ayu Juwita, M.Farm, Apt. (NIDN. 0009018601) (Anggota)
3. Rahmad Abdillah, M.Si Apt (NIDN. 1024108901) (Anggota)
4. Miming Andika, S.Farm (No. BP. 1821012011) (Anggota)

|  |
| --- |
| Dibiayai oleh Dana DIPA Fakultas Farmasi Universitas Andalas sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Penelitian nomor : 30 /XIII/D-DPPD/FFARMASI-2020, tanggal 20 April2020 |

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS ANDALAS**

**MARET 2020**

# HALAMAN PENGESAHAN

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Judul Penelitian** | : | Efek Propanolol Terhadap Tekanan Darah dan Laju Jantung Pada Tikus Hipertensi dan Hipertens Disfungsi Ginjal |
| **Kode/Nama Rumpun Ilmu** | : | 402/ Farmakologi dan Farmasi Klinik |
| **Ketua Peneliti** | : |   |
|  a. Nama Lengkap | : | Prof. Dr. Helmi Arifin, MS, Apt. |
|  b. NIDN | : | 0022115406 |
|  c. Jabatan Fungsional | : | Guru Besar |
|  d. Program Studi | : | Farmasi |
|  e. Nomor HP | : | 08126785514 |
|  f. Alamat e-mail | : | helmiunand@yahoo.co.id |
|  f. ID Sinta | : | 5994711 (Score: 6.90) |
|  f. Scopus h-index | : | 2 |
| **Anggota Peneliti** | : |  |
|  a. Nama Lengkap | : | Dian Ayu Juwita, M.Farm, Apt. |
|  b. NIDN | : | 0009018601 |
|  c. Program Studi | : | Farmasi |
|  d. Nomor HP | : | 081363001618 |
| e. Alamat e-mail**Anggota Peneliti**1. Nama lengkap
2. NIDN
3. Program Studi
4. Alamat e-mail

**Anggota Peneliti** | :::::: | dianayujuwita@yahoo.comRahmad Abdillah, M.Si Apt1024108901Farmasirahmadabdillah@phar.unand.ac.id |
|  a. Nama Lengkap | : | Miming Andika, S.Farm |
|  b. No. BP | : | 1821012011 |
|  c. Program Studi | : | Farmasi |
|  d. Nomor HP**Biaya Penelitian** | : | 085377333300Rp. 24.350.000,- (dua puluh empat juta tiga ratus lima pluh ribu rupiah)  Padang, 28 Maret 2020 Ketua Peneliti,**Prof. Dr. Helmi Arifin, MS, Apt.**NIP. 19541122 198503 1 002 |
| Menyetujui,Dekan Fakultas Farmasi Universitas Andalas**Prof. Dr. Fatma Sri Wahyuni, Apt**.NIP. 19740413 200604 2 001 | Mengetahui,Ketua Program Studi FarmasiFakultas Farmasi Universitas Andalas**Lili Fitriani, M.Pharm, Sc, Apt**.NIP. 19850717 200912 2 003 |

# IDENTITAS DAN URAIAN UMUM

1. Judul Usulan:

**EFEK PROPANOLOL TERHADAP TEKANAN DARAH DAN LAJU JANTUNG PADA TIKUS HIPERTENSI DAN HIPERTENSI DISFUNGSI GINJAL**

1. Tim Peneliti

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **No** | **Nama / NIDN** | **Instansi Asal** | **Jabatan** | **Bidang Ilmu** | **Alokasi Waktu (jam/minggu)** |
| 1. | Helmi Arifin(NIDN 0022115406)  | Universitas Andalas | Ketua | Farmasi | 24 |
| 2. | Dian Ayu Juwita, M.Far, Apt(NIDN 0009018601)  | Universitas Andalas | Angota | Farmasi | 24 |
| 3. | Rahmad Abdillah, M.Si Apt(NIDN 1024108901)  | Universitas Andalas | Angota | Farmasi | 24 |
| 3. | Miming Andika(No. BP 1411012045)  | Universitas Andalas | Anggota | Farmasi | 24 |

1. Objek Penelitian

Objek penelitian adalah Propranolol yang merupakan salah satu obat hipertensi golongan beta-blocker dengan fungsi untuk menangani tekanan darah tinggi, detak jantung tak teratur, gemetar (tremor), dan kondisi lainnya seperti menurunkan tekanan darah membantu mencegah stroke dan serangan jantung. Propanolol akan diujikan efeknya (menurunkan tekanan darah systole, diastle, tekanan arteri rata-rata dan laju jantung) baik pada hewan tikus hipertensi maupun tikus hipertensi disfungsi ginjal.

1. Masa pelaksanaan

Mulai: April 2020

Selesai: November 2020

1. Lokasi penelitian

Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas

1. Instansi lain yang terlibat

Tidak ada

1. Temuan yang ditargetkan

Diketahuinya efek propranolol untuk menurunkan tekanan darah (sistole, diastole, tekanan arteri rata-rata) dan laju jantung baik dalam tikus hipertensi maupun hipertensi dengan penyakit penyerta disfungsi ginjal. Dari hasil penelelitian diharpakan terlihat bahwa penyakit penyerta disfungsi ginjal dapat mempengaruhi kerja propanolol dalam menurunkan tekanan darah dan laju jantung pada tikus hipertensi. Dengan demikian akan dapat dilakukan penyesuaian dosis buat pasien hipertensi yang disfungsi ginjal.

1. Konstribusi mendasar pada bidang ilmu

Penelitian ini dapat menjadi klarifikasi ilmiah dari pengaruh patologi atau disfungsi ginjal terhadap kerja propranolol dalam menurunkan tekanan darah dan laju jantung pada tikus hipertensi dan hipertensi disfungsi ginjal. Dengan diketahuinya pengaruh patologi/disfungsi ginjal terhadap efek/ kerja propranolol maka perlu pula penyesuian dosis propranolol untuk menurunkan tekanan darah dan laju jantung pada pasien keadaan hipertensi disfungsi ginjal.

1. Rencana luaran dan publikasi

Luaran dari penelitian ini direncanakan berupa presentasi pada konferensi ilmiah nasional/internasional. Hasil penelitian ini juga direncanakan untuk dapat diterbitkan pada jurnal internasional bereputasi (terindex scopus)

# DAFTAR ISI

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Halaman |
|  | Halaman Pengesahan | i |
|  | Identitas dan Uraian Umum | ii |
|  | Dafrat Isi | iv |
|  | Ringkasan | v |
| I | Pendauluan | 1 |
| II | Tinjauan Pustaka | 2 |
| III | Metoda Penelitian | 19 |
| IV | Rencana Anggaran Biaya | 22 |
| V | Jadwal | 23 |
| VI | Daftar Pustaka | 24 |
|  | Lampiran | 26 |
| 1 | Justifikasi Anggaran | 26 |
| 2 | Dukungan Sarana dan Prasarana | 27 |
| 3 | Susunan Organisasi dan Pembagian Tugas | 28 |
| 4 | Biodata Ketua Peneliti dan Anggota Peneliti | 29 |
| 5 | Surat Pernyataan Ketua dan Anggota Peneliti | 37 |
|  |  |  |

#

# RINGKASAN

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.

Pengontrolan hipertensi belum begitu kuat meskipun obat-obatan yang efektif banyak tersedia (JNC VII., 2004). 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 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).

Penyakit ginjal kronik adalah suatu proses patofisiologi dengan etiologi yang beragam, mengakibatkan penurunan fungsi ginjal yang progresif, dan pada umumnya berakhir dengan gagal ginjal (stadium 5). Selama 40 tahun terakhir, kreatinin serum telah menjadi petanda serum paling umum dan murah untuk mengetahui fungsi ginjal. Kadar kreatinin serum meningkat pada pasien gagal ginjal non dialisis. Sekitar 57% dari pasien gagal ginjal non dialisis memiliki kadar kreatinin 7-12 mg/dL.

Dengan terganggunya fungsi fisiologis ginjal, tentu dengan sedirinya akan mempenarhi kerja/efek dari bermacam obat, termasuk obat hipertensi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh patologi ginjal/disfungsi ginjal terhadap efek penurunan tekanan darah (systole, diastole, tekanan arteri rata-rata) dan laju jantung dari obat propanolol pada tikus hipertensi disfungsi ginjal.

Penelitian ini dilaksanakan secara eksperimental dengan menggunakan hewan uji. Penelitian ini terdiri dari dua tahapan utama: tahap efek penurunan tekanan darah dan laju jantung pada hewan tikus hipertensi dan tahap selanjutnya melihat efek penurunan tekanan darah dan laju jantung pada hewan tikus hipertensi disfungsi ginjal.

Luaran dari penelitian ini adalah berupa presentasi makalah di dalam seminar nasional ataupun international. Selain itu, hasil penelitian ini juga direncanakan untuk dipublikasikan pada jurnal intrnasional terindeks scopus.

Hasil Penelitian menunjukkan bahwa pemberian berbagai dosis propanolol mempengaruhi tekanan darah sistol, diastole, tekanan arteri rata-rata dan laju jantung dan penurunanya pada tikus putih jantan yang hipertensi dan hipertensi-disfungsi ginjal memiliki perbedaan dengan adanya komplikasi penyakit.

Dengan meningkatnya pemberian dosis dan lama pemberian obat maka didapat hasil bahwa penurunan tekanan darah sistol (SBP) juga semakin meningkat sehingga dosis 200 mg/kgBB dan jam ke 3 adalah dosis dan waktu yang paling efektif untuk penurunan tekanan darah sistol. Demikian juga dengan hal yang sama pad tekanan arah diastole, (DBP), tekanan darah arteri rata-rata (MAP) dan laju jantung(HR).

*Kata kunci: Propanolol, Hipertensi, Disfungsi ginjal*

#

# BAB I. PENDAHULUAN

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. Di samping itu, pengontrolan hipertensi belum kuat meskipun obat-obatan yang efektif banyak tersedia (JNC VII., 2004).

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).

Hipertensi lebih sering ditemukan 1,5 sampai 3 kali lebih banyak pada penderita diabetes militus dibandingkan tanpa diabetes. Penderita diabetes dengan hipertensi mempunyai resiko kematian kardiovaskular lebih besar dibandingkan penderita diabetes tanpa hipertensi.

Sindrom kardiorenal 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.

Pada penyakit ginjal tahap akhir prevalensi hipertrofi ventrikel kiri dan penyakit jantung koroner cukup tinggi. Demikian pula halnya dengan pasien-pasien gagal jantung sedang memiliki gangguan laju filtrasi glomerulus (LFG). Sampai saat ini belum terdapat strategi yang konsisten dan efektif dalam penanganan pasien sindrom kardiorenal.

Umumnya dilakukan pendekatan secara empirik yaitu: deteksi sindrom kardiorenal dan mengantisipasi timbulnya perburukan fungsi ginjal dan atau resistensi diuretik, optimalisasi pengobatan gagal jantung, mengevaluasi struktur dan fungsi ginjal, optimalisasi dosis diuretik serta terapi khusus untuk ginjal.

Secara singkat terdapat hubungan yang kuat antara penyakit ginjal dan kardiovaskular sebagai interaksi fisiologik normal antara pengaturan volum cairan ekstrasel oleh ginjal dan sirkulasi sistemik oleh jantung. Beberapa faktor yang sangat berperan sebagai penghubung faktor sindrom kardiorenal yaitu: peningkatan aktivitas SRA, peningkatan sistem neurohormonal, perubahan keseimbangan NO/ROS dan keadaan mikroinflamasi.

Uji efek farmakologis dari propranolol terhadap penurunan tekanan darah daalm keadaan hipertensi telah dilakukan beberapa peneliti sebeumnya baik secara preklinis maupun klinis, namun pengaruh patologi ginjal terhada efek penurunan tekanan darah sistol, diastole, tekanan arteri rata-rata dan laju jantung belum ada. Oleh karena itu peneliti tertarik untuk meneliti efek penurunan tekanan darah systole, distole tekanan areri rata-rata dan laju jantung pada tikus hipertensi denagn penyakit penerta disfungsi ginjal.

**BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

* 1. **Propanolol**



Propanolol (Medical Pharmacology Chapter 5: Adrenergic Drug)

Rumus Molekul : C16H21NO2  Berat Molekul : 241,29

**Propranolol** (generik), atau nama komersialnya Inderal, adalah jenis obat golongan beta blocker untuk mengatasi penyakit darah tinggi (hipertensi),  beberapa jenis ritme detak jantung abnormal, tirotoxicosis, hemangioma kapiler, kecemasan performa, dan tremor esensial. Obat ini juga mencegah migren, dan serangan angina dan jantung berulang.

Penggunannya bisa lewat oral ataupun injeksi. Obat oral bisa bereaksi dalam waktu cepat atau lama. Propanolol mulai bereaksi dalam waktu 30 menit setelah diminum dan efek maksimalnya bekerja setelah 60-90 menit.

Efek samping yang sering terjadi adalah mual, sakit perut, dan sembelit. Obat ini tidak boleh digunakan pada pasien yang denyut jantungnya sudah sangat lambat dan yang menderita gagal jantung.

Menghentikan penggunaan obat ini secara tiba-tiba bisa membuat peminumnya mengalami tekanan darah lebih buruk dibanding sewaktu belum meminum.

Obat ini bisa memperburuk asma, maka dilarang untuk pasien berpenyakit penyerta asma. Penggunaan obat ini juga harus hati-hati oleh pasien yang bermasalah dengan ginjal dan hati. Penderita diabetes harus hati-hati karena propanolol bisa menurunkan gula darah sehingga mendorong terjadinya hipoglikemia.

Overdosis propanolol bisa menyebabkan terjadinya kejang. [Henti jantung](https://id.wikipedia.org/wiki/Henti_jantung) bisa terjadi karena aritmia ventrikuler mendadak, atau syok kardiogenik yang bisa mendorong terjadinya [bradikardia](https://id.wikipedia.org/wiki/Bradikardia) PEA. Karena itulah obat ini harus hati-hati diresepkan pada penderita dengan gejala depresi dan kecenderungan bunuh diri.

* 1. **Hipertensi**

Hipertensi adalah keadaan dimana terjadinya peningkatan tekanan darah arteri yang persisten. Penderita dengan Tekanan Darah Diastol (TDD) kurang dari 90 mm Hg dan Tekanan Darah Sistol (TDS) lebih besar sama dengan 140 mm Hg mengalami hipertensi sistolik terisolasi (JNC VII., 2004).

Hipertensi dikenal juga sebagai peningkatan tekanan darah, didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah sistol sebesar 140 mmHg dan tekanan diastol sebesar 90 mmHg atau lebih tinggi, komplikasi yang terjadi pada keadaan hipertensi dapat terjadi akibat dari peningkatan tekanan darah yang lama, dengan konsekuensi terjadinya perubahan pada pembuluh darah dan jantung, atau akibat terjadinya proses atherosklerosis yang diperparah dengan terjadinya hipertensi (Sawicka *et al*., 2011).

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 berulang 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 (JNC VII., 2004).

* 1. **1 Klasifikasi Hipertensi**

Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa menurut JNC VII, (2004) seperti yang tertera pada Tabel I, dan klasifikasi tekanan darah menurut WHO pada Tabel II.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Klasifikasi** | **Sistolik (mm Hg)** |  | **Diastolik (mm Hg)** |
| Normal | < 120 | Dan | < 80 |
| Prehipertensi | 120-139 | Atau | 80-89 |
| Hipertensi Tingkat 1 | 140-159 | Atau | 90-99 |
| Hipertensi Tingkat 2 | $\geq $ 160 | Atau | $\geq $ 100 |

Tabel I. Klasifikasi Tekanan Darah Orang Dewasa

berdasarkan JNC VII, 2004

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kategori** | **Sistol (mmHg)** | **Diastol (mmHg)** |
| Optimal | < 120 | < 80 |
| Normal | < 130 | < 85 |
| Tingkat 1 (hipertensi ringan) | 140-159 | 90-99 |
| Sub grup : perbatasan | 140-149 | 90-94 |
| Tingkat 2 (hipertensi sedang) | 160-179 | 100-109 |
| Tingkat 3 (hipertensi berat) | ≥ 180 | ≥ 110 |
| Hipertensi sistol terisolasi | ≥ 140 | < 90 |

Tabel II. Klasifikasi tekanan darah menurut WHO

* + 1. **Etiologi Hipertensi**

Berdasarkan etiologinya hipertensi menurut dipiro (2012) dibagi menjadi dua yaitu :

1. Hipertensi Esensial

Hipertensi esensial atau hipertensi primer atau idiopatik adalah hipertensi tanpa kelainan dasar patologi yang jelas. Menurut dipiro (2012), faktor yang berkontribusi terhadap pengembangan hipertensi primer meliputi:

Faktor genetik, jenis kelamin.

Kelainan fisik yang melibatkan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), hormon natriuretik, atau resistensi insulin dan hiperinsulinemia.

Gangguan pada SSP, serabut saraf otonom, reseptor adrenergik, atau baroreseptor.

1. Hipertensi Sekunder

Hipertensi sekunder meliputi 5-10% kasus hipertensi. Penyebab terjadinya hipertensi sekunder, meliputi:

Penggunaan alkohol

Penyakit ginjal kronis

Terapi steroid kronis dan sindrom cushing koarktasio aorta

Obat-obatan yang terkait seperti; amfetamin (amphetamine, dexmethyl phenidate, dextroamphetamine, lisdexamfetamine, methylphenidate, phendimetrazine, dan phentermine); antidepresan (bupropion, desvenlafaxine, dan venlafaxine); agen antihipertensi yang tiba-tiba berhenti (hanya β-blocker dan agonis sentral α2); steroid anabolik (testosteron); penghambat kalsineurin (siklosporin dan tacrolimus); kokain dan obat terlarang lainnya; kortikosteroid (kortison, deksametason, fludrokortison, hidrokortison, metilprednisolon, prednisolon, prednison, dan triamcinolon); alkaloid ephedra; agen stimulasi eritropoiesis (darbepoetin-alfa dan eritropoietin); ergot alkaloid (ergonovin dan methysergide); kontrasepsi oral yang mengandung estrogen (ethinyl estradiol); licorice (termasuk beberapa tembakau kunyah); penghambat oksidase monoamin (isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine sulfate) bila diberikan dengan makanan yang mengandung tyramine atau dengan obat yang berinteraksi; obat antiinflamasi nonsteroid (semua jenis); dekongestan oral (pseudoephedrine); phenylephrine (okular administrasi); penghambat faktor pertumbuhan endotel vaskular (bevacizumab); reseptor reseptor tirosin kinase endotel vaskula (sorafenib dan sunitinib).

Pheochromocytoma

Aldosteronisme primer

Penyakit renovaskular

Apnea tidur

Tiroid atau penyakit paratiroid

* + 1. **Epidemiologi Hipertensi**

Sekitar 31% orang Amerika (74,5juta orang) memiliki peningkatan tekanan darah, lebih besar dari atau sama dengan 140/90 mmHg. Kejadian keseluruhannya serupa antara pria dan wanita, namun bervariasi tergantung usia. Persentase pria dengan tekanan darah tinggi lebih besar tinggi dibandingkan wanita sebelum usia 45 tahun dan serupa dengan wanita berusia antara 45 dan 64 tahun. Namun, setelah usia 64 tahun, persentase wanita yang jauh lebih tinggi dari pada pria. Tingkat prevalensi tertinggi terjadinya hipertensi terjadi pada orang berkulit hitam non-Hispanik (45% pada wanita, 44% pada pria), diikuti oleh orang berkulit putih non-Hispanik (31% pada wanita, 34% pada pria), orang Amerika Meksiko (32% pada wanita, 26% pada pria), Indian Amerika / Penduduk Asli Alaska (25% pada wanita dan pria), dan orang Asia (21% pada wanita dan pria). Nilai tekanan darah meningkat seiring bertambahnya usia, dan nilai tekanan darah terus meningkat pada lansia. Risiko seumur hidup untuk menderita hipertensi di antara mereka yang berusia 55 tahun keatas yang normotensif adalah 90%. Sebagian besar pasien memiliki prehipertensi sebelum didiagnosis menderita hipertensi, dengan sebagian besar diagnosis terjadi antara dekade ketiga dan kelima kehidupan (Dipiro., 2012).

* + 1. **Patofisiologi Hipertensi**

Mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya *angiotensin* II dari *angiotensin I* oleh *angiotensin I converting enzyme* (ACE). ACE memegang peran fisiologis penting dalam mengatur tekanan darah. Darah mengandung *angiotensinogen* yang diproduksi di hati. Selanjutnya oleh hormon, renin (diproduksi oleh ginjal) akan diubah menjadi angiotensin I. Oleh ACE yang terdapat di paru-paru, angiotensin I diubah menjadi angiotensin II. Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama (Dipiro, 2015).

Aksi pertama adalah meningkatkan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan rasa haus. ADH diproduksi di hipotalamus (kelenjar pituitari) dan bekerja pada ginjal untuk mengatur osmolalitas dan volume urin. Dengan meningkatnya ADH, sangat sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya, volume darah meningkat yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah (Dipiro, 2015).

Aksi kedua adalah menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Aldosteron merupakan hormon steroid yang memiliki peranan penting pada ginjal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume dan tekanan darah (Dipiro, 2015).

Patogenesis dari hipertensi esensial merupakan multifaktorial dan sangat komplek.Faktor-faktor tersebut merubah fungsi tekanan darah terhadap perfusi jaringan yang adekuat meliputi mediator hormon, aktivitas vaskuler, volume sirkulasi darah, kaliber vaskuler, viskositas darah, curah jantung, elastisitas pembuluh darah dan stimulasi neural.Patogenesis hipertensi esensial dapat dipicu oleh beberapa faktor meliputi faktor genetik, asupan garam dalam diet, tingkat stress dapat berinteraksi untuk memunculkan gejala hipertensi (Dipiro, 2015).



Gambar 1. Patofisiologi Hipertensi

* + 1. **Manifestasi Klinik**

Penderita hipertensi primer yang sederhana pada umumnya tidak disertai gejala, sedangkan hipertensi sekunder dapat disertai gejala suatu penyakit. Penderita feokromositoma dapat mengalami sakit kepala paroksimal, berkeringat, takikardia, palpitasi, dan hipotensi ortostatik. Pada aldosteronemia primer yang mungkin terjadi adalah gejala hipokalemia, keram otot, dan kelelahan. Penderita hipertensi sekunder pada sindrom *Cushing*dapat terjadi peningkatan berat badan, poliuria, edema, ireguler menstruasi, jerawat, atau kelelahan otot (Dipiro., 2012).

# Penyebab Hipertensi

Ada berbagai faktor seperti genetik, pengaktivan saraf simpatetik, faktor haemodinamik, metabolisme natrium di dalam ginjal, gangguan mekanisme pompa natrium dan faktor renin-angiotensin-aldosteron (RAS) yang terbukti mempunyai peranan penting terhadap peningkatan tekanan darah pada hipertensi esensial.

Keseimbangan air dan garam, volume darah dan tinggi rendahnya tekanan darah pula dipengaruhi oleh banyak faktor seperti kegiatan baroreseptor, kegiatan kemoreseptor, kegiatan saraf pusat, adrenalina dan noradrenalina, rangsangan saraf simpatetik, hormon antidiuretik, sistem renin-angiotensin-aldosteron, dan keadaan patologi ginjal (saluran darah atau parenkimanya). Semua ini akan mempengaruhi keseimbangan pengeluaran air dan cairan garam serta tinggi rendahnya tekanan darah. Pada keadaan patologi akan terjadi gangguan dalam keseimbangan ini dan naiknya tekanan darah serta timbulnya gejala-gejala dari hipertensi. Misalnya tiap-tiap perubahan dalam sistem renin-angiotensin-aldosteron oleh gangguan di dalam ginjal, atau penyakit parenkim ginjal (glomerulonefritis) faktor ADH, kebanyakan pemakaian garam, peningkatan dari aktivitas simpatis dan kenaikan dari epineprin dan norepineprin, kenaikan dari aldosteron di dalam darah, kesemuanya dapat sebagai penyebab (etiologi) penyakit tekanan darah tinggi.

Bullock & Rosendahl (1988) memberikan etiologi hipertensi sebagai berikut :

1. Umur

Dengan meningkatnya umur, umumya akan diikuti dengan peningkatan tekanan darah, sehingga memungkinkan terjadinya risiko hipertensi. Populasi dengan umur di atas 50 tahun diperkirakan kurang lebih 50% adalah menderita hipertensi. Penyakit hipertensi yang terjadi di bawah umur 35 tahun diketahui karena peningkatan penyakit jantung atau penyakit arteri koronari (CAD), dan menyebabkan kematian muda.

1. Jenis kelamin

Pada amnya kaum laki-laki mempunyai frekuensi lebih tinggi diserang penyakit hipertensi berbanding kaum perempuan. Namun kaum perempuan lebih awal berkemungkinan mendapat penyakit hipertensi berbanding kaum lelaki. Kaum laki-laki umumnya menderita hipertensi di atas umur 65 tahun.

1. Bangsa/Ras

Bangsa kulit hitam mempunyai kemungkinan untuk diserang penyakit hipertensi 2 kali ganda berbanding bangsa berkulit putih. Dengan penyakit hipertensi yang sama, persen kematian bangsa yang berkulit hitam adalah 3.3 kali berbanding bangsa yang berkulit putih.

1. Herediti/Genetik

Genetik mempunyai peranan penting dalam perkembangan penyakit hipertensi. Umumnya orang tua yang menderita penyakit hipertensi adalah cenderung untuk melahirkan anak yang hipertensi pula.

1. Cara hidup (life style)

Tingkat pendapatan yang rendah, taraf pendidikan yang rendah, pola makan yang tidak seimbang dan stress yang berkepanjangan dalam kehidupan akan mempertinggi risiko untuk diserang penyakit hipertensi. Kebiasaan merokok, kegemukan, konsumsi lemak jenuh yang tinggi (meninggikan kolesterol) akan mempertinggi risiko serangan hipertensi dan penyakit arteri koronari (CAD).

1. Diabetes mellitus

Pada umumnya peningkatan kada gula di dalam darah akan meningkatkan tekanan darah dibanding kadar gula darah normal.

1. Hipertensi sekunder

Ini terjadi disebabkan karena adanya kelainan fungsi organ dalam tubuh seperti jantung, ginjal, pembuluh darah dan sebagainya.

* + 1. **Klasifikasi Hipertensi**

Hipertensi bias diklasifikasikan berdasarkan kepada penyebab terjadinya penyakit hipertensi ini.

**A. Hipertensi Umum (esensial hypertension)**

Hipertensi umum adalah suatu penyakit tekanan darah tinggi yang penyebabnya tidak jelas diketahui. Pada kebanyakan pesakit secara klinikal jenis hipertensi ini amat sering dijumpai iaitu mencapai 90% (Guyton, 1991). Peningkatan tekanan darah secara relatif dalam keadaan kronik yang tidak dihasilkan daripada akibat gangguan sekunder, serta tidak menunjukkan peningkatan yang progresif pada individu normal, dikenali sebagai hipertensi benigna. Apabila peningkatan tekanan darah berlaku dengan sangat pantas dan progresif dan disebabkan oleh gangguan sekunder, ini digelar hipertensi malignan (Robbins & Kumar, 1987).

Antara faktor-faktor yang menyebabkan hipertensi umum adalah peningkatan keluaran jantung di mana kecacatan asas adalah genetik dan tanpa perubahan struktur dan akibat daripada kekurangan rembesan natrium oleh ginjal pada tekanan darah normal. Kekurangan rembesan natrium akan mengakibatkan pertambahan isipadu cecair dan keluaran jantung dan bertambahnya keluaran jantung yang menyebabkan vasokonstriksi untuk mencegah perfusi tisu yang berlebihan. Teori lain mencadangkan bahawa kejadian hipertensi umum disebabkan pengaruh vasokonstriksi, peningkatan pengeluaran bahan vasokonstriktor (renin dan katekolamina) dan sensitiviti arteriol primer yang bertambah (mungkin akibat kecacatan dalam pengangkutan natrium).

Hipertensi umum mungkin disebabkan oleh gabungan berbagai penyakit yang tidak jelas puncanya (Sokolow & Mcllory, 1984). Abnormaliti metabolisme karbohidrat, kalium dan natrium berkait rapat dengan hipertensi umum. Peningkatan kalsium bebas di dalam intrasel otot tak berjalur vaskular juga dicadangkan sebagai salah satu mekanisme berlakunya hipertensi umum (Genest, 1983; Abbot, 1988).

Hipertensi umum merupakan penyakit kompleks dan mungkin mempunyai lebih daripada satu sebab. Penyakit ini mungkin bermula dari perubahan faktor yang mengawal tekanan darah dan juga faktor persekitaran (stres, pengambilan garam, estrogen) oleh pesakit yang mempunyai pradisposisi genetik (Robbins & Kumar, 1987).

**B. Hipertensi Sekunder**

Hipertensi sekunder adalah suatu penyakit tekanan darah tinggi yang diketahui penyebabnya dengan jelas (Volta *et al*., 1999).

Keadaan yang dapat menyebabkan terjadinya hipertensi sekunder adalah :

1. Penyakit tumor tisu kromafin, yang dapat meningkatkan pembebasan katekolamina terutama noreadrenalina ke dalam peredaran darah. Dalam keadaan ini tekanan darah mungkin dapat melebihi level hipertensi pada umumnya, yaitu 250/180 mmHg, namun keadaan ini jarang terjadi.

2. Penyakit renal kronik (hipertensi renal). Dalam keadaan ini terjadi pembebasan renin yang berlebihan ke dalam peredaran darah oleh sel-sel juxtaglomerular dari ginjal, yang dapat meningkatkan kadar angiotensin II dalam darah. Potensi angiotensin II sebagai vasokonstriktor adalah lebih kurang 10 kali dari noradrenalina. Disamping itu, angiotensin juga meningkatkan sekresi aldosteron dari kelenjar adrenal yang diikuti dengan peningkatan retensi natrium dan air oleh ginjal. Keadaan ini meningkatkan tekanan darah akibat dari peningkatan volume darah. Angiotensin II juga berefek pada tubuli distal ginjal. Efeknya yang langsung pada arteriol menyebabkan terjadinya vasokonstriksi, sehingga terjadi peningkatan dalam tahanan perifer dan seterusnya peningkatan tekanan darah. Efek angiotensin II pada sistem saraf pusat adalah pada daerah medula postrema, yang dapat meningkatkan aktivitas saraf simpatetik aferen dan mengganggu tonus vagal, sehingga pembebasan noradrenalin meningkat. Vasokonstriksi yang terjadi pada arteri akan meningkatkan habatan saraf perifer dan curah jantung. Semua keadaan di atas dapat meningkatkan tekanan darah (Guyton, 1987, 1991; Hall *et al*., 1996).

3. Hormon mineralokortikoid (deoksikortikosteron atau aldosteron atau kedua-duanya) yang dibebaskan secara berlebihan ke dalam pembluh darah dapat mengakibatkan peningkatan tekanan darah yang diakibatkan oleh efeknya terhadap retensi natrium dan air sehingga volume darah meningkat. Walaupun terjadi retensi natrium dan air, ini bukanlah merupakan faktor utama yang terlibat dalam meningkatkan tekanan darah. Curah jantung, tahanan perifer dan perubahan vaskular juga terlibat. Kesemua keadaan ini ikut menyumbang kepada terjadinya peningkatan tekanan darah (Guyton, 1991; Bowman & Rand, 1984).

1. Kontrasepsi oral yang mempunyai efek samping dapat meningkatkan tekanan darah. Keadaan ini menyerupai hipertensi yang terjad sewaktu kehamilan dan disebabkan oleh pengaktifan sistem renin-angiotensin-aldosteron oleh estrogen yang terdapat di dalam kontrasepsi oral (Rosendorff 1983).

### Laju Jantung

Laju jantung akan meningkat saat penurunan aktivitas baroreseptor di dalam arteri, ventrikel kiri dan peredaran pulmonari, dan diperlahankan oleh peningkatan aktivitas baroreseptor di dalam ventrikel kiri dan arteri, peredaran pulmonari. Pumpria *et al*. (1996) melakukan kajian tentang perubahan laju jantung (Heart rate variability = HRV) yang menyebabkan kelainan neuropati autonomik kardiovaskular (CAN) pada paien diabetes wanita dilakukan selepas berpuasa lebih kurang 15 jam. Telah dilaporkan bahwa puasa dapat menyebabkan peningkatan HRV terutamanya tonus vagal dalam penyakit kasus CAN (termasuk yang parah). Brimnes Damholt *et al*. (1996) juga mengkaji tentang penurunan HRV dalam pasien NIDDM pria dan wanita, ini mungkin disebabkan oleh saraf autonom yang tidak berfungsi dengan baik termasuk penekanan tonus vagal.

**2.5. Terapi Hipertensi**

Tujuan terapi dari hipertensi adalah untuk mengurangi kardiovaskular dan ginjal morbiditas dan mortalitas. Penderita hipertensi yang berusia > 50 tahun fokus utama harus dicapai tujuan BP <140/90 mmHg. Pada pasien dengan hipertensi dan diabetes atau penyakit ginjal tujuan BP adalah <130/80 mmHg (Dipiro., 2012).

**a. Terapi Non farmakologi**

Menerapkan gaya hidup sehat bagi setiap orang sangat penting untuk mencegah tekanan darah tinggi dan merupakan bagian yang penting dalam penanganan hipertensi. Semua pasien dengan prehipertensi dan hipertensi harus melakukan perubahan gaya hidup. Perubahan yang sudah terlihat menurunkan tekanan darah dapat terlihat pada tabel sesuai dengan rekomendasi dari JNC VII.

 Tabel 1. Modifikasi Gaya Hidup untuk Mengontrol Hipertensi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Modifikasi | Rekomendasi | Kira-kira penurunantekanan darah |
| Penurunan berat badan (BB) | Pelihara berat badan normal(BMI 18.5 – 24.9) | 5-20 mmHg/10kgpenurunan BB |
| Adopsi pola makan | DASH Diet kaya dengan buah, sayur, dan produk susu rendah lemak | 8-14 mm Hg |
| Diet rendah sodium | Mengurangi diet sodium, tidak lebih dari 100meq/L (2,4 g sodium atau 6 g NaCl) | 2-8 mm Hg |
| Aktifitas fisik | Regular aktifitas fisik aerobic seperti jalan kaki 30 menit/hari, beberapa hari/minggu. | 4-9 mm Hg |
| Minum alkohol sedikit saja | Limit minum alkohol tidak lebih dari 2/hari (30 ml etanol, (mis.720 ml beer, 300ml wine) untuk laki-laki dan 1/hari untuk perempuan | 2-4 mm Hg |

**b. Terapi Farmakologi (**Dipiro., 2012).

1. Pemilihan obat awal tergantung pada tingkat peningkatan tekanan darah dan keberadaan indikasi yang memaksa untuk obat-obatan tertentu.
2. Inhibitor Angiotensin-converting enzyme (ACE), bloker reseptor angiotensin II (ARB), calcium channel blockers (CCBs), dan diuretik tiazid adalah pilihan lini pertama yang dapat diterima.
3. β-Blocker digunakan baik untuk mengobati indikasi menarik tertentu atau sebagai terapi kombinasi dengan obat antihipertensi lini pertama untuk pasien tanpa indikasi yang kuat
4. Sebagian besar pasien dengan hipertensi tahap 1 harus diobati awalnya dengan obat antihipertensi lini pertama atau kombinasi dua obat



Gambar 2. Algoritma Terapi Hipertensi (JNC 8., 2013)

1. **Anti Hipertensi Tahap Pertama** (DIH 17., 2008).

**Diuretika**

**Mekanisme kerja**

Meningkatkan ekskresi Na, air dan Cl sehingga menurunkan volume darah dan cairan ekstra seluler, akibatnya terjadi penurunan curah jantung dan TD, menurunkan resistensi perifer sehingga menambah efek hipotensinya. Efek ini akibat penurunan Na diruang interstisial dan di dalam sel otot polos pembuluh darah.

**Indikasi**

Hipertensi, udem, gagal jantung kongestif.

**Kontraindikasi**

Hipersensitif, ibu hamil dan menyusui, gout, gangguan fungsi hati, gangguan ginjal berat, hiperkalsemia.

**Interaksi obat**

Efek hipokalemia dan hipomagnesemia akibat tiazid dan diuretik kuat mempermudah terjadinya aritmia oleh digitalis. Pemberian kortikosteroid, agonis β-2 dan amfoterisin B memperkuat efek hipokalemia diuretik. Penggunaan diuretik bersamaan dengan kuinidin dan obat lain yang dapat menyebabkan aritmia ventrikel polimorfik akan meningkatkan resiko efek samping ini.Semua diuretik mengurangi klirens litium sehingga meningkatkan resiko toksisitas litium. AINS mengurangi efek antihipertensi diuretik karena menghambat sintesis prostaglandin di ginjal.AINS, ACE inhibitor dan β-blocker dapat meningkatkan resiko hiperkalemia bila diberikan bersama diuretik hemat kalium.

**Efek samping**

Hipokalemia pada dosis tinggi, hiponatremia, hipomagnesia, hiperkalsemia, hiperurisemia, hiperglikemia, hipertrigliseridemia dan hiper-LDL, gangguan fungsi seksual pada pria.

**Penghambat Adrenergik Beta (β-Blocker)**

**Mekanisme kerja**

Mengurangi frekuensi denyut jantung dan kontraktilitas miokard sehingga menurunkan curah jantung, menghambat sekresi renin sehingga menurunkan produksi angiotensin II, efek sentral yang mempengaruhi aktivitas saraf simpatis, perubahan pada sensitivitas baroreseptor, perubahan aktivitas neuron adrenergic perifer, dan peningkatan biosintesis prostasiklin.

**Indikasi**

Hipertensi, angina, aritmia, kardiomiopati obstruktif hipertrofik, takikardia ansietas, profilaksis setelah infark miokard.

**Kontraindikasi**

Pasienasma**,** penderita DM, gagal jantung, bradikardi, hipotensi, sindrom penyakit sinus, syok kardiogenik, feokromositoma.

**Interaksi obat**

Dengan agonis 5HT1 dapat meningkatkan kadar plasma dari rizatripan (disarankan untuk meminum setengah dosis dan digunakan selang waktu 2 jam), ergotamin dan metisergid dapat meningkatkan vasokontriksi perifer, alkohol dapat meningkatkan efek hipotensi, AINS memberikan efek antagonis terhadap efek hipotensi β-blocker, amiodaron meningkatkan depresi miokard dan resiko bradikardi, moksifloksasin meningkatkan resiko aritmia ventrikular, meflokuin meningkatkan resiko bradikardi, menambah efek hipoglikemik dari abtidiabetes (insulin), kortikosteroid memberikan efek antagonis terhadap efek hipotensi β-blocker, levodopa meningkatkan efek hipotensi.

**Efek samping**

Bradikardia, gagal jantung, hipotensi, gangguan konduksi, bronkospasme, vasokontriksi perifer, gangguan saluran cerna, fatigue, gangguan tidur.

**Penghambat Angiotensin Converting Enzyme (ACE-Inhibitor)**

**Mekanisme kerja**

Menghambat perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II sehingga terjadi vasodilatasi dan penurunan sekresi aldosteron serta menghambat degradasi bradikinin yang berperan dalam efek vasodilatasi ACE-inhibitor.

**Indikasi**

Hipertensi, gagal jantung kongestif, nefropati diabetik, pencegahan kejadian iskemia koroner pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri, infark miokard pada pasien yang secara hemodinamik stabil.

**Kontraindikasi**

Hipersensitif, riwayat angioderma, wanita hamil (bersifat teratogenik), ibu menyusui (di eksresi melalui ASI dan berakibat buruk terhadap fungsi ginjal bayi), stenosis aortik atau obstruksi keluarnya darah dari jantung.

**Interaksi obat**

Dengan alkohol dapat meningkatkan efek hipotensi, meningkatkan resiko toksisitas kaptropil jika digunakan bersamaan dengan alopurinol, bersamaan dengan analgesik meningkatkan resiko gangguan fungsi ginjal dan memberikan efek antagonis terhadap efek hipotensi, antasida dapat menurunkan absorpsi kaptropil, antikoagulan (heparin) meningkatkan resiko hiperkalemia, meningkatkan efek hipoglikemik obat antidiabetes (insulin, metformin, sulfonilurea), azatioprin meningkatkan resiko leukopenia, probenesid menurunkan ekskresi kaptropil.

**Efek samping**

Hipotensi, pusing, mual, diare, batuk kering yang persisten, hiperkalemia, gangguan ginjal, angiodema, urtikaria, kehilangan persepsi pengecapan.

**Antagonis Reseptor Angiotensin II**

**Mekanisme kerja**

Antagonis reseptor angiotensin II bekerja dengan memblok angiotensin II pada reseptor AT1, sehingga jumlah angiotensin II plasma akan meningkat, menurunkan tekanan darah dengan cara menurunkan resistensi sistemik.

**Indikasi**

Hipertensi, hipertropi ventrikular kiri, nefropati diabeteik pada DM tipe 2, gagal jantung pada pasien yang tidak dapat mentoleransi obat penghambat ACE.

**Kontraindikasi**

Kontraindikasi pada kehamilan trisemester 2 dan 3. Obat ini tidak dianjurkan bagi wanita hamil dan menyusui, kontraindikasi pada stenosis arteri renalis bilateral atau stenosis pada satu-satunya ginjal yang masih berfungsi.

**Interaksi obat**

Meningkatkan resiko hiperkalemia jika antagonis reseptor angiotensin-II digunakan bersamaan ketorolak, dengan asetosal dapat menimbulkan resiko gangguan fungsi ginjal, penghambat MAO dapat meningkatkan hipotensi, dengan heparin meningkatkan resiko hiperkalemia, digoksin dapat meningkatkan kadar telmisartan dalam plasma, kortikosteroid memberikan antagonis efek hipotensi.

**Efek samping**

Hipotensi simtomatik termasuk pusing, hiperkalemia, angioedema, mual, muntah, diare, gangguan pengecap, takikardia, disfungsi ginjal.

**Penghambat saluran kalsium (CCB)**

**Mekanisme kerja**

Menyebabkan relaksasi jantung dan otot polos dengan menghambat saluran kalsium yang sensitive terhadap tegangan (voltage sensitive), sehingga mengurangi masuknya kalsium ekstraseluler kedalam sel. Relaksasi otot polos vascular menyebabkan vasodilatasi dan berhubungan dengan reduksi tekanan darah.

**Indikasi**

Hipertensi, angina pectoris, infarkmiokard.

**Kontraindikasi**

Ibu hamil dan menyusui, hipersensitivitas, gagal ginjal berat.

**Interaksi obat**

Alkohol dapat meningkatkan efek hipotensi, AINS memberikan efek antagonis terhadap efek hipotensi. Kortikosteroid dapat memberikan efek antagonis terhadap efek hipotensi. Nitrat dapat meningkatkan efek hipotensi, antiaritmia meningkatkan resiko bradikardia, amiodaron meningkatkan resiko depresi miokard, nifedipin bila bersama insulin dapat mengganggu toleransi glukosa.

**Efek samping**

Anoreksia, mual, kemerahan, sakit kepala, hiperplasia.

1. **Anti Hipertensi Tahap Kedua (Second Line Drug)** (DIH 17., 2008).
2. **Vasodilator**

**Nama obat**

Beraprost, hidralazin hidroklorida, iloprost, minoksidil, natrium nitropusid.

**Mekanisme kerja**

Merelaksasi langsung otot polos arteriolal, natrium nitropusid merupakan donor NO yang bekerja dengan mengaktifkan guanilat siklase dan meningkatkan konversi GTP menjadi c-GMP pada pembuluh darah yang selanjutnya terjadi penurunan kalsium intrasel dengan efefk akhir vasodilatasi arteriol dan venula.

**Indikasi**

Hipertensi sedang hingga berat, sebagai tambahan pada terapi diuretika dan beta-bloker, gagal jantung kronik atau akut

**Kontraindikasi**

Perdarahan, kehamilan, takikardia berat, gagal jantung curah tinggi, feokromositoma

**Interaksi obat**

AINS dapat memeberikan efek antagonis terhadap efek hipotensi hidrazalin, moniksidil, dan nitropusid. Kortikosteroid dapat memberikan efek antagonis terhadap efek hipotensi, alkohol dapat meningkatkan efek hipotensi, meningkatkan efek hipotensi jika diberikan bersama MAO.

**Efek samping**

Takikardia, palpitasi, wajah meerah, hipotensi, retensi cairan, gangguan saluran cerna, sakit kepala, pusing.

**Penghambat saraf adrenergik**

**Nama obat**

Reserpin

**Mekanisme kerja**

Mencegah pelepasan noradrenalin dadri saraf adrenergik pasca ganglion.

**Indikasi**

Hipertensiringan sampai sedang.

**Kontraindikasi**

Depresi, gagal ginjal berat.

**Interaksi obat**

Berinteraksi dengan zolpidem dan sildenafil.

**Efek samping**

Depresi, bronkospasme, eksaserbasi, gagal jantung kongestif, memburuknya ulkuspeptikum, gangguan tidur di malam hari, dispepsia, kongesti nassal, kehilangan libido dan impotensi.

**α-Bloker**

**Nama obat**

Doksazosin, indoramin, prazosin hidroklorida.

**Mekanisme kerja**

Menghambat reseptor α1 yang menginhibisi katekolamin pada sel otot polos vaskuler perifer yang memberikan efek vasodilatasi.

**Indikasi**

Hipertensi, hiperplasia prostat jinak.

**Kontraindikasi**

Gagal jantung, pasien yang menerima MAOI.

**Interaksi obat**

Alkohol dapat meningkatkan efek hipotensi, AINS memberikan efek antagonis terhadap efek hipotensi, prazosin dapat meningkatkan kadar plasma digoksin, MAO dapat meningkatkan efek hipotensi, kortokosteroid memberikan efek antagonis terhadap efek hipotensi.

**Efek samping**

Hipotensi, pusing, vertigo, gangguan tidur, sedasi, mulut kering, sering buang air kecil, mengantuk, priapismus.

**Antihipertensi kerja sentral ( Agonis α2 sentral)**

**Nama obat**

Guanfasin, klonidin hidroklorida, metildopa, moksonidin.

**Mekanisme kerja**

Menstimulasi reseptor α2 adrenergik di otak, yang mengurangi aliran simpatetik dadri pusat vasomotor, dan meningkatkan tonus vegal. Stimulasi reseptor α2 presinaptik secara perifer menyebabkan penurunan tonus simpatetik. Oleh karena itu, dapat terjadi penurunan denyut jantung, curah jantung, resisten perifer total, aktivitas renin plasma, dan refleks baroreseptor.

 **Indikasi**

Hipertensi ringan hingga sedang

**Kontraindikasi**

Depresi, penyakit hati aktif, feokromositoma, riwayat angiodema, aritmia, gagal jantung berat, porfiria, penyakit parkinson, ibu hamil dan menyusui.

**Interaksi obat**

Alkohol dapat meningkatkan efek hipotensi, AINS memberikan efek antagonis terhadap efek hipotensi, prazosin dapat meningkatkan kadar plasma digoksin, MAO dapat meningkatkan efek hipotensi, kortokosteroid memberikan efek antagonis terhadap efek hipotensi.

**Efek samping**

Mulut kering, sedasi, sakit kepala, pusing, bradikardi, mual, mengantuk, insomnia.

* 1. **Gangguan Fngsi Ginjal**

Penyakit ginjal adalah gangguan yang terjadi pada organ ginjal, yaitu dua buah organ berbentuk seperti kacang merah yang berada di kedua sisi tubuh bagian punggung bawah, tepatnya di bawah tulang rusuk.

[Gangguan pada ginjal akan memengaruhi kinerja tubuh dalam mencuci darah, yaitu menyaring limbah tubuh dan cairan berlebih yang akan menjadi urine](https://www.alodokter.com/kesehatan-ginjal-dan-gangguan-yang-mungkin-terjadi). Secara lebih spesifik, ginjal memiliki beberapa fungsi penting, antara lain:

* Menyaring limbah tubuh (termasuk zat kimia, obat-obatan, dan makanan) dalam darah.
* Menjaga keseimbangan kadar garam, mineral, cairan, dan asam darah dalam tubuh.
* Menghasilkan eritropoetin, yaitu hormon yang berfungsi dalam pembentukan sel darah merah.
* Menghasilkan renin, yaitu enzim yang membantu mengatur tekanan darah.
* Menghasilkan senyawa aktif dari vitamin D untuk menjaga kesehatan tulang

Ketika fungsi ginjal terganggu, zat sisa limbah tubuh dan cairan yang menumpuk di dalam tubuh akan menyebabkan gejala berupa pembengkakan pada pergelangan kaki, mual, muntah, lemas, dan sesak napas.

Penyakit ginjal dapat dipicu oleh kondisi lainnya, misalnya karena diabetes dan tekanan darah tinggi. Artinya, seseorang berisiko mengalami gangguan ginjal jika mengalami diabetes, tekanan darah tinggi, atau memiliki riwayat penyakit ginjal dalam keluarga.

#### Jenis Penyakit Ginjal

Penyakit ginjal terdiri dari beberapa jenis, antara lain:

* **Infeksi ginjal**. [Infeksi ginjal](https://www.alodokter.com/infeksi-ginjal) terjadi bila bakteri dari kandung kemih menyebar naik menuju ke salah satu atau kedua ginjal. Kondisi ini muncul akibat dari komplikasi infeksi saluran kemih.
* **Batu ginja**. Garam dan mineral yang seharusnya disaring oleh ginjal tetapi malah mengeras dan tertimbun dalam ginjal sehingga terbentuk [batu ginjal](https://www.alodokter.com/batu-ginjal). Hal ini biasanya terjadi karena urine yang terlalu pekat, sehingga garam dan mineral mengkristal.
* **Penyakit ginjal polikistik**. Merupakan penyakit keturunan berupa munculnya kista (kantong berisi cairan) yang berkelompok di dalam ginjal. [Penyakit ginjal polikistik](https://www.alodokter.com/penyakit-ginjal-polikistik) tidak ganas, namun dapat mengakibatkan penurunan fungsi ginjal. Selain terjadi di ginjal, kista pada ginjal polikistik juga bisa muncul di organ hati atau bagian lain dalam tubuh.
* **Gagal ginjal akut**. [Gagal ginjal akut](https://www.alodokter.com/gagal-ginjal-akut) adalah kondisi dimana ginjal tidak dapat berfungsi normal secara tiba-tiba. Jika tidak segera ditangani, kondisi ini bisa menyebabkan menumpuknya garam dan zat kimia lainnya di dalam tubuh dan memengaruhi fungsi organ tubuh lainnya.
* **Penyakit ginjal kronis**. Penyakit ginjal kronis atau [gagal ginjal kronis](https://www.alodokter.com/gagal-ginjal-kronis) yaitu penurunan fungsi ginjal yang menetap selama tiga bulan. Kondisi ini ditandai beberapa gejala, seperti sesak napas, mual, dan kelelahan. Namun kondisi ini tidak dirasakan oleh pasien bila masih stadium 1-3. Oleh karena itu, banyak orang tidak menyadari sedang mengalami kondisi ini hingga mencapai stadium lanjutan.

#### Gejala Penyakit Ginjal

Gejala penyakit ginjal tergantung dari jenis penyakitnya dan apakah penyakit tersebut mengakibatkan penurunan fungsi ginjal. Beberapa gejala penurunan fungsi ginjal dan gejala penyakit ginjal secara spesifik, antara lain:

* Terjadi pembengkakan di pergelangan kaki dan sekitar mata.
* Mual, muntah, kehilangan nafsu makan, dan penurunan berat badan.
* Volume urine dan frekuensi buang air kecil berkurang.
* Urine berbusa.
* Merasa lelah dan sesak napas.
* Kulit kering dan terasa gatal.
* Terjadi kram otot, terutama di tungkai.
* Susah tidur.
* Tekanan darah tinggi.
* Gangguan irama jantung.
* Penurunan kesadaran.
* Pada gagal ginjal akut dapat terlihat tanda [dehidrasi](https://www.alodokter.com/dehidrasi).
* Nyeri punggung bawah dan urine bercampur darah dapat terjadi pada penderita batu ginjal, penyakit ginjal polikistik, dan infeksi ginjal.
* Pada penderita infeksi ginjal dan batu ginjal dapat timbul keluhan demam dan menggigil.

Anak-anak yang mengalami penyakit ginjal akan mudah mengantuk, tidak bertenaga, kehilangan nafsu makan, dan pertumbuhannya terhambat.

#### Diagnosis Penyakit Ginjal

Untuk mendeteksi adanya gangguan pada ginjal, dokter dapat melakukan berbagai pemeriksaan penunjang, yaitu:

**Tes urine**. Dilakukan untuk mengetahui kadar albumin dalam urine. Albumin merupakan salah satu jenis protein yang seharusnya terkandung di dalam darah. Jika ada albumin di dalam urine, artinya ginjal tidak berfungsi dengan baik dan secara tidak langsung kadar albumin dalam darah akan menurun. Analisis dan kultur kuman dari urin juga dapat dilakukan, untuk mengetahui adanya infeksi saluran kemih dan kuman penyebab infeksi tersebut.

**Tes darah**. Dilakukan untuk memeriksa kadar kreatinin, yaitu sebuah zat yang berasal dari jaringan otot. Jika mengalami kerusakan, ginjal tidak bisa membuang kreatinin dari dalam darah. Melalui tes darah, dokter juga akan mengetahui laju filtrasi glomerulus (GFR) pasien. Hasil pemeriksaan GFR akan menunjukkan fungsi dan kondisi ginjal pasien. Selain fungsi ginjal, tes darah dapat melihat Hb yang menurun karena produksi sel darah merah yang menurun.

**Fotografi**. Dilakuka pemotoan terhadap organ-organ tertentu, seperti menggunakan alat; USG ginjal dan [CT scan ginjal serta saluran kemih (urografi)](https://www.alodokter.com/cari-rumah-sakit/radiologi/msct-saluran-kemih) dapat melihat kemungkinan batu ginjal dan penyakit ginjal polikistik.

**BAB III. METODE PENELITIAN**

**3.1. Alat-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 sentrifus, sudip, lumpang, stamfer, label, kapas, vortex, dan alat pengukur tekanan darah *(Non Invasive Pressure System)* dari CODA®.

**3.2. Bahan yang Digunakan**

 Bahan yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah Propanolol, Na CMC, prednisone, larutan garam NaCl 2%, Asam mefenamat

**3.3. Hewan Percobaan :**

Tikus Putih Jantan yang sehat, umur 2-3 bulan dengan berat badan 200g-300g

**3.4. Penginduksian Hipertensi dan Disfungsi Ginjal**

 Semua tikus diinduksi hipertensi dengan Prednison 1.5 mg/kgBB dan garam NaCl 2% selama 14 hari.

 Kelompok disfungsi ginjal diinduksi dengan asam mefenamat dengan dosis100mg/kgBB sekali sehari selama 14 hari

**3.5. Perencanaan Dosis**

Kelompok I : Dosis 0 mg/kg (Kontrol)

Kelompok II : Dosis 50 mg/kgBB

Kelompok III : Dosis 100 mg/kgBB

Kelmpok IV : Dosis 200 mg/kgBB

**3.6. Pengukuran tekanan darah**

Pengukur tekanan darah menggunakan alat pengukur tekanan darah *Non-invasif Blood pressure* (non invasif CODA®). Metode pengukuran tekanan darah non-invansif dilakukan dengan menggunakan manset ekor yang dipasang pada ekor tikus. Mekanisme kerja dari alat ini yaitu pengukuran tekanan darah dilakukan dengan cara terlebih dahulu tikus dimasukan kedalam restainer (kandang individual) yang berukuran tepat satu untuk tubuh tikus dengan ekor menjuntai keluar, kemudian ekor tikus dijepit dengan pressure kit lalu dihubungkan pada pressure meter, untuk mengetahui tekanan darah sistolik dan diastolik. Pada saat tekanan darah mencapai dibawah tekanan sistolik nadi akan muncul pada layar kaca monitor. Alat pengukur tekanan darah non invasif CODA® menggunakan prinsip pengukuran tipe volume *pressure recording*, pada tipe ini diperoleh hasil pengukuran enam parameter tekanan secara simultan, yakni tekanan darah sistolik, diastolik, tekanan darah rata-rata, kecepatan denyut jantung, volume darah ekor dan aliran darah ekor. Parameter tekanan darah yang nantinya akan dianalisis yaitu tekanan darah sistolik dan diastolik.

Hal yang harus diperhatikan dalam pengukuran tekanan darah mengguna kan alat ini yaitu panjang manset yang sesuai yang dapat mempengaruhi keakuratan pengukuran. Hal ini yang perlu diperhatikan adalah suhu tubuh tikus uji yang sangat menentukan konsistensi dan akurasi pengukuran tekanan darah, tikus uji harus tenang selama pengukuran tekanan darah, serta pengaturan suhu ruang yang tidak kurang dari 26 0 C (Suhaidarwati, 2016).

Gambar alat yang digunakan untuk mengukur tekanan darah pada tikus putih jantan adalah **Alat NIBP (Non invasive blood pressure) merk CODA (kent scientific):**

3

2

Gambar 3. Alat NIBP (Non invasive blood pressure) merk CODA® (kent scientific)

1

Keterangan :

1. Tabung Tempat Hewan Percobaan *(occlusion cuff)*

2. NIBP*(Non Invasife Blood Pressurre)*

3. VPR *cuff/* Pressure

* 1. **Prosedur Penelitian**

Hewan percobaan yang digunakan dalam percobaan ini adalah tikus putih jantan, jumlah hewan percobaan yang digunakan adalah 25 ekor dengan berat badan 200 - 300 gram dan berumur 2 - 3 bulan. Hewan percobaan diaklimatisasikan selama 7 hari tujuan nya untuk penyesuaian pada kondisi lingkungan. Kemudian untuk kontrol negatif hanya diberikan makanan standar dan Na CMC 0,5% selama perlakuan dan untuk kontrol positif hewan uji diinduksi dengan NaCl 2% dan Prednison, volume pemberian penginduksi tekanan darah adalah larutan NaCl 2% dan Prednison 1.5 mg/kgBB, diberikan secara oral dengan volume pemberian 1%BB. Pengamatan parameter tekanan darah dan laju jantung untuk tikus hipertensi dan hipertens disfungsi ginjal dilakukan setiap jam selama 3 jam. Disfungsi ginjal diinduksi dengan Asam mefenamat dengan dosis 100 mg/kgBB. Volume pemberian adalah 1%BB

|  |  |
| --- | --- |
| **Kelompok** | **Propanolol mg/kgBB** |
| Kontrol | 0 |
| H I | 50 |
| H 2 | 100 |
| H 3 | 200 |
| HDG I | 50 |
| HDG 2 | 100 |
| HDG 3 | 200 |

* 1. **Analisa Data**

Data dianalisa dengan uji anova dua arah dan dilanjutkan dengan *Duncan’s Multiple Range Test.*

# BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. **Hasil**

Setelah dilakukan penelitian tentang efek propanolol terhadap tekanan darah dan laju jantung pada tikus hipertensi dan hipertensi disfungsi ginjal, penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Andalas, diperoleh hasil sebagai berikut:

* + - 1. Hasil penelitian menunjukan bahwa pemberian variasi dosis propanolol terjadi penurunan tekanan darah dan laju jantung pada tikus putih jantan hipertensi dan hipertensi disfungsi ginjal, yaitu:

**Tekanan Darah Sistol Dalam Kondisi Hipertensi**

Hasil data penelitian menunjukkan adanya perubahan tekanan darah sistol pada masing-masing kelompok hewan hipertensi setelah pemberian obat propanolol. Dan hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap tekanan darah sistol pada kelompok hipertensi ini berbeda nyata didapatkan nilai Sig. 0,000 (P<0,05).

Nilai rata-rata perubahan tekanan darah sistol dalam kondisi kelompok hewan hipertensi dapat dilihat pada Tabel, dan gambar di bawah ini:

**Tabel 2.** Rata-rata pengaruh variasi dosis propanolol dan waktu terhadap tekanan darah sistol dalam kondisi hipertensi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kelompok | Waktu jam ke | **Rerata****(mmHg)** |
| 0 | 1 | 2 | 3 |  |
| Dosis 0 mg  | 149,48 ± 0,78 | 150,42 ± 1,76 | 150,64 ± 1,44 | 153,78 ± 2,59 | **151,08 ± 1,87a** |
| 50 mg/kgBB | 157,16 ± 4,16 | 154,55 ± 3,54 | 149,08 ± 3,22 | 146,17 ± 3,21 | **151,74 ± 5,01ab** |
| 100 mg/kgBB | 150,64 ± 1,44 | 147,79 ± 1,34 | 141,62 ± 1,19 | 136,66 ± 1,38 | **144,18 ± 6,27c** |
| 200 mg/kgBB | 149,48 ± 0,78 | 145,70 ± 0,84 | 137,80 ± 2,11 | 131,92 ± 2,25 | **141,22 ± 7,88d** |
| **Rerata (mmHg)** | **151,6 ± 3,69p** | **149,61 ± 3,81q** | **144,78 ± 6,10r** | **139,92 ± 6,80s** |  |

Keterangan : a,b,c,d, adalah superskrip yang berbeda pada kolom yang sama

 p,q,r,s adalah superskrip yang berbeda pada baris yang sama

**Gambar 4. Rat**a-rata tekanan darah sistol dalam kondisi tikus hipertensi

**Tekanan Darah Sistol Dalam Kondisi Hipertensi Dan Disfungsi Ginjal**

Hasil data penelitian menunjukkan adanya perubahan tekanan darah sistol pada masing-masing kelompok hewan hipertensi dan disfungsi ginjal setelah pemberian obat propanolol. Dan hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap tekanan darah sistol pada kelompok hipertensi-disfungsi ginjal ini berbeda nyata didapatkan nilai Sig. 0,000 (P<0,05).

Nilai rata-rata perubahan tekanan darah sistol dalam kondisi kelompok hewan hipertensi dan disfungsi ginjal dapat dilihat pada Tabel, dan gambar di bawah ini:

**Tabel 3.** Rata-rata pengaruh variasi dosis propanolol dan waktu terhadap tekanan darah sistol dalam kondisi hipertensi dan disfungsi ginjal

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kelompok | Waktu jam ke | **Rerata** **(mmHg)** |
| 0 | 1 | 2 | 3 |  |
| 0 mg/kgBB |  153,56 ±2,16 | 156,68 ± 3,01 | 157,03 ± 1,34 | 157,16 ± 4,16 | **156,11 ± 1,71a** |
| 50 mg/kgBB | 150,42 ± 1,76 | 151,96 ± 2,39 | 153,56 ± 2,16 | 153,78 ± 2,59 | **152,43 ± 1,57b** |
| 100 mg/kgBB | 157,16 ± 4,16 | 154,55 ± 3,54 | 149,08 ± 3,22 | 146,17 ± 3,21 | **151,74 ± 5,01bc** |
| 200 mg/kgBB | 153,56 ± 2,16 | 152,26 ± 1,86 | 149,06 ± 2,07 | 146,11 ± 1,86 | **150,25 ± 3,34cd** |
| **Rerata (mmHg)** | **153,67 ± 2,75p** | **153,86 ± 2,20pq** | **152,18 ± 3,86pqr** | **150,80 ± 5,56rs** |  |

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 5.** Grafik rata-rata tekanan darah sistol dalam kondisi hipertensi dan disfungsi ginjal pada jam ke 0, 1, 2 dan 3

**Tekanan Darah Diastol Dalam Kondisi Hipertensi**

Hasil data penelitian menunjukkan adanya perubahan tekanan darah diastol pada masing-masing kelompok hewan hipertensi setelah pemberian obat propanolol. Dan hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap tekanan darah diastol pada kelompok hipertensi ini berbeda nyata didapatkan nilai Sig. 0,000 (P<0,05).

Nilai rata-rata perubahan tekanan darah diastol dalam kondisi kelompok hewan hipertensi dapat dilihat pada Tabel, dan gambar di bawah ini:

**Tabel 4.** Rata-rata pengaruh variasi dosis propanolol dan waktu terhadap tekanan darah diastol dalam kondisi hipertensi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kelompok | Waktu jam ke | **Rerata****(mmHg)** |
| 0 | 1 | 2 | 3 |  |
| 0 mg/kgBB | 86,13 ± 0,88 | 91,2 ± 0,34 | 94,87 ± 0,40 | 99,8 ± 0,45 | **93 ± 5,78a** |
| 50 mg/kgBB | 86,07 ± 2,14 | 80,53 ± 0,38 | 79,6 ± 0,15 | 75,4 ± 0,28 | **80,4 ± 4,39b** |
| 100 mg/kgBB | 87,53 ± 1,02 | 76 ± 0,53 | 73,86 ± 0,50 | 72,27 ± 0,55 | **77,41 ± 6,91c** |
| 200 mg/kgBB | 87,67 ± 1,13 | 73,2 ± 0,38 | 68,4 ± 0,36 | 65,33 ± 0,47 | **73,65 ± 9,89d** |
| **Rerata (mmHg)** | **86,85 ± 0,87p** | **80,23 ± 7,91q** | **79,18 ± 11,41r** | **78,2 ± 15,00s** |  |

Keterangan : a,b,c,d adalah superskrip yang berbeda pada kolom yang sama

 p,q,r,s adalah superskrip yang berbeda pada baris yang sama

**Gambar 6. R**ata-rata tekanan darah diastol dalam kondisi tikus hipertensi

**Tekanan Darah Diastol Dalam Kondisi Hipertensi Dan Disfungsi Ginjal**

Hasil data penelitian menunjukkan adanya perubahan tekanan darah diastol pada masing-masing kelompok hewan hipertensi dan disfungsi ginjal setelah pemberian obat propanolol. Dan hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap tekanan darah diastol pada kelompok hipertensi dan disfungsi ginjal ini berbeda nyata didapatkan nilai Sig. 0,000 (P<0,05).

Nilai rata-rata perubahan tekanan darah diastol dalam kondisi kelompok hewan hipertensi dan disfungsi ginjal dapat dilihat pada Tabel, dan gambar di bawah ini:

**Tabel 5.** Rata-rata pengaruh variasi dosis propanolol dan waktu terhadap tekanan darah diastol dalam kondisi hipertensi dan disfungsi ginjal

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kelompok | Waktu jam ke | **Rerata** **(mmHg)** |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| 0 mg/kgBB | 110,53 ±0,19 | 112,6 ± 0,15 | 115,47 ± 0,19 | 118,23 ± 0,15 | **114,21 ± 3,36a** |
| 50 mg/kgBB | 110,47 ± 0,90 | 108,67 ± 0,91 | 105,33 ± 0,24 | 103,07 ± 1,12 | **106,88 ± 3,32b** |
| 100 mg/kgBB | 112,07 ± 0,72 | 106,2 ± 0,18 | 103,6 ± 0,28 | 99,67 ± 0,24 | **105,38 ± 5,20c** |
| 200 mg/kgBB | 113,87 ± 1,81 | 103,87 ± 0,29 | 100,24 ± 0,38 | 96,87 ± 0,29 | **103,79 ± 7,30d** |
| **Rerata (mmHg)** | **111,73 ± 1,6p** | **107,83 ± 3,73q** | **106,24 ± 6,46r** | **104,46 ± 9,52s** |  |

Keterangan : a,b,c,d adalah superskrip yang berbeda pada kolom yang sama

 p,q,r,s adalah superskrip yang berbeda pada baris yang sama

**Gambar 7.** Rata-rata tekanan darah diastol dalam kondisi hipertensi dan disfungsi ginjal

**Tekanan Arteri Rata-rata Dalam Kondisi Hipertensi**

Hasil data penelitian menunjukkan adanya perubahan tekanan arteri rata-rata pada masing-masing kelompok hewan hipertensi setelah pemberian obat propanolol. Dan hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap tekanan arteri rata-rata pada kelompok hipertensi ini berbeda nyata didapatkan nilai Sig. 0,000 (P<0,05).

Nilai rata-rata perubahan tekanan arteri rata-rata dalam kondisi kelompok hewan hipertensi dapat dilihat pada Tabel, dan gambar di bawah ini:

**Tabel 6.** Pengaruh variasi dosis propanolol dan waktu terhadap tekanan arteri rata-rata dalam kondisi hipertensi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kelompok | Waktu jam ke | **Rerata** **(mmHg)** |
| 0 | 1 | 2 | 3 |
| 0 mg/kgBB | 107,2 ± 0,38  | 109,4 ± 0,15 | 111,57 ± 0,27 | 115,47 ± 0,38  | **110,91 ± 3,52a**  |
| 50 mg/kgBB | 107,73 ± 0,27 | 106,07 ± 0,60 | 103,67 ± 0,41 | 101,8 ± 0,50  | **104,82 ± 2,61b** |
| 100 mg/kgBB | 107,53 ± 0,50 | 103,8 ± 0,30 | 101,6 ± 0,37 | 99,6 ± 0,28  | **103,13 ± 3,40c** |
| 200 mg/kgBB | 107,4 ± 0,49 | 102,07 ± 0,55 | 99,73 ± 0,43 | 97,6 ± 1,53  | **101,7 ± 4,21d** |
| **Rerata (mmHg)** | **107,46 ± 0,22p** | **105,33 ± 3,17q** | **104,14 ± 5,21r** | **103,62 ± 8,08s** |  |

Keterangan : a,b,c,d adalah superskrip yang berbeda pada kolom yang sama

 p,q,r,s adalah superskrip yang berbeda pada baris yang sama

 **Gambar 8.** Rata-rata tekanan arteri rata-rata dalam kondisi tikus hipertensi

**Tekanan Arteri Rata-rata Dalam Kondisi Hipertensi Dan Disfungsi Ginjal**

Hasil data penelitian menunjukkan adanya perubahan tekanan arteri rata-rata pada masing-masing kelompok hewan hipertensi dan disfungsi ginjal setelah pemberian obat propanolol. Dan hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap tekanan arteri rata-rata pada kelompok hipertensi dan disfungsi ginjal ini berbeda nyata didapatkan nilai Sig. 0,000 (P<0,05).

Nilai rata-rata perubahan tekanan arteri rata-rata dalam kondisi kelompok hewan hipertensi dan disfungsi ginjal dapat dilihat pada Tabel, dan gambar di bawah ini:

**Tabel 7.** Pengaruh variasi dosis propanolol dan waktu terhadap tekanan arteri rata-rata dalam kondisi hipertensi disfungsi ginjal

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kelompok | Waktu jam ke | **Rerata** **(mmHg)** |
| 0 | 1 | 2 | 3 |  |
| 0 mg/kgBB | 133,6 ± 0,28 | 135,53 ± 0,19 | 137,13 ± 0,18 | 140,17 ± 0,16 | **136,61 ± 2,78a** |
| 50 mg/kgBB | 133,93 ± 1,32 | 130,8 ± 0,30 | 129,47 ± 0,19 | 127,6 ± 0,28 | **130,45 ± 2,66b** |
| 100 mg/kgBB | 134,67 ± 0,56 | 128,6 ± 0,15 | 125,8 ± 0,38 | 120,33 ± 0,23 | **127,35 ± 5,97c** |
| 200 mg/kgBB | 134,6 ± 0,83 | 126,8 ± 0,38 | 123,73 ± 0,15 | 117,4 ± 0,15 | **125,63 ± 7,14d** |
| **Rerata (mmHg)** | **134,2 ±0,52p** | **130,43 ± 3,77q** | **129,03 ± 5,90r** | **126,37 ± 10,15s** |  |

Keterangan : a,b,c,d, adalah superskrip yang berbeda pada kolom yang sama

 p,q,r,s adalah superskrip yang berbeda pada baris yang sama

**Gambar 9.** Rata-rata tekanan arteri rata-rata dalam kondisi hipertensi dan disfungsi ginjal

**g. Laju Jantung Dalam Kondisi Hipertensi**

Hasil data penelitian menunjukkan adanya perubahan laju jantung pada masing-masing kelompok hewan hipertensi setelah pemberian obat propanolol. Dan hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap laju jantung pada kelompok hipertensi ini berbeda nyata didapatkan nilai Sig. 0,000 (P<0,05).

Nilai rata-rata perubahan tekanan laju jantung dalam kondisi kelompok hewan hipertensi dapat dilihat pada Tabel, dan gambar di bawah ini:

**Tabel 8.** Pengaruh variasi dosis propanolol dan waktu terhadap laju jantung dalam kondisi hipertensi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kelompok | Waktu jam ke | **Rerata** **(mmHg)** |
| 0 | 1 | 2 | 3 |  |
| 0 mg/kgBB | 345,7 ± 0,41 | 348,2 ± 0,38 | 350,24 ± 0,30 | 353,2 ± 0,30 | **349,33 ± 3,17a** |
| 50 mg/kgBB | 344,87 ± 1,50  | 339,4 ± 0,28 | 336,4 ± 0,36 | 332,46 ± 0,30 | **338,28 ± 5,23b** |
| 100 mg/kgBB | 347,33 ± 2,25 | 336,6 ± 0,55 | 332,93 ± 0,64 | 330,53 ± 0,38 | **336,85 ± 7,42c** |
| 200 mg/kgBB | 347,07 ± 1,77 | 332,6 ± 0,28 | 330,53 ± 0,30 | 331,4 ± 6,67 | **335,4 ± 7,82d** |
| **Rerata (mmHg)** | **346,24 ± 1,16p** | **339,2 ± 6,62q** | **337,52 ± 8,81r** | **336,90 ± 10,90rs** |  |

Keterangan : a,b,c,d adalah superskrip yang berbeda pada kolom yang sama

 p,q,r,s adalah superskrip yang berbeda pada baris yang sama

 **Gambar 10.** Rata-rata laju jantung dalam kondisi hipertensi

1. **Laju Jantung Dalam Kondisi Hipertensi Dan Disfungsi Ginjal**

Hasil data penelitian menunjukkan adanya perubahan laju jantung pada masing-masing kelompok hewan hipertensi dan disfungsi ginjal setelah pemberian obat propanolol. Dan hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap laju jantung pada kelompok hipertensi dan disfungsi ginjal ini berbeda nyata didapatkan nilai Sig. 0,000 (P<0,05).

Nilai rata-rata perubahan laju jantung dalam kondisi kelompok hewan hipertensi dan disfungsi ginjal dapat dilihat pada Tabel, dan gambar di bawah ini:

**Tabel 9.** Rata-rata pengaruh variasi dosis propanolol dan waktu terhadap laju jantung dalam kondisi hipertensi dan disfungsi ginjal

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Kelompok | Waktu jam ke | **Rerata** **(mmHg)** |
| 0 | 1 | 2 | 3 |  |
| 0 mg/kgBB | 408,2 ± 7,56 | 413,4 ± 0,43 | 416,2 ± 0,30 | 419 ± 0,67 | **414,2 ± 4,61a** |
| 50 mg/kgBB | 408,47 ± 46,32 | 355,4 ± 0,43 | 353,73 ± 0,59 | 349,13 ± 5,12 | **366,68 ± 27,98b** |
| 100 mg/kgBB | 427,33 ± 32,84 | 352,87 ± 0,50 | 349,2 ± 1,34 | 345,53 ± 0,50 | **368,73 ± 39,18bc** |
| 200 mg/kgBB | 414,13 ± 17,87 | 349,67 ± 0,23 | 346,6 ± 0,43 | 340,6 ± 0,28 | **362,75 ± 34, 46bcd** |
| **Rerata (mmHg)** | **414,53 ± 8,96p** | **367,83 ± 30,47q** | **366,43 ± 33,31qr** | **363,56 ± 37,12qrs** |  |

Keterangan : a,b,c,d adalah superskrip yang berbeda pada kolom yang sama

 p,q,r,s adalah superskrip yang berbeda pada baris yang sama

**Gambar 11. R**ata-rata laju jantung dalam kondisi hipertensi dan disfungsi ginjal.

# Pembahasan

Pada penelitian ini dilakukan pengujian efek propanolol terhadap penurunan tekanan darah dan denyut jantung pada tikus putih jantan hipertensi dan disfungsi ginjal pada dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB. Sampel yang digunakan adalah obat hipertensi golongan β-blocker, penghambat β-adrenoreseptor (*Beta-Blocker*). (Gormer, 2007).

 β-blocker memperlambat denyut jantung dan mengurangi kontraktilitas miokardium. Pemberian β-blocker jangka pendek dapat menurunkan curah jantung sehingga resistensi perifer meningkat untuk mempertahankan tekanan darah sebagaia akibat blokade reseptor β2 (Brunton, *et al*., 2008). Peneliti menggunakan sampel propanolol dikarenakan obat ini sangat banyak digunakan oleh masyarakat luas untuk menangani hipertensi disertai dengan denyut jantung yang berlebihan, maka dari itu peneliti tertarik untuk memilih sampel utama nya adalah propanolol. Propanolol bekerja memperlambat aktivitas jantung dengan cara menghentikan pesan (neurotransmitter) yang dikirim oleh saraf simpatis ke jantung. Hal tersebut dilakukan dengan memblokir reseptor beta-adrenergik, akibatnya jantung berdetak lebih lambat sehingga tekanan darah dalam pembuluh darah berkurang dan jantung akan lebih mudah untuk memompa darah ke seluruh tubuh (Allen, 2012).

Stimulasi reseptor beta pada otak dan perifer akan memacu pelepasan neurotransmiter yang meningkatkan aktivitas system saraf simpatis. Stimulasi reseptor beta‐1 pada nodus sino‐atrial dan miokardiak meningkatkan laju jantung dan kekuatan kontraksi. Stimulasi reseptor beta pada ginjal akan menyebabkan pelepasan renin, meningkatkan aktivitas sistem renin‐angiotensin‐aldosteron. Efek akhirnya adalah peningkatan cardiak output, peningkatan tahanan perifer dan peningkatan sodium yang diperantarai aldosteron dan retensi air (Gormer, 2007).

Pada penelitian ini digunakan tikus putih jantan galur wistar sebagai hewan percobaan sebanyak 45 ekor tikus, dimana umur hewan percobaan ini berkisar sekitar 2-3 bulan dengan memiliki berat 150-200 gram. Sebelum diperlakukan hewan percobaan ini dilakukan aklimatisasi terlebih dahulu selama satu minggu, ini bertujuan untuk pengadaptasian hewan percobaan dengan lingkungannya. Makan dan minum selama pemeliharaan diberikan secukupnya dan hewan ditimbang serta diamati perilakunya. Tikus yang bisa digunakan untuk percobaan adalah tikus selama masa aklimatisasi dinilai sehat dilihat selama pemeliharaan bobot badan tikus tidak mengalami penurunan lebih dari 10% dan secara visual memperlihatkan perilaku normal (Vogel, 2002).

Dimana dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kontrol positif (15 tikus), hipertensi (15 tikus) dan hipertensi-disfungsi ginjal (15 tikus). Setiap 3 kelompok besar ini bagi lagi menjadi 3 kelompok kecil yang diberikan propanolol dengan dosis mg, 5 mg dan 10 mg, yang mana masing-masing kelompok nantinya ada 5 ekor tikus memiliki perlakuan yang berbeda-beda. Untuk membuat model hewan hipertensi digunakan NaCl dengan konsentrasi 8%, dimana 8 gram NaCl dilarutkan dalam 100 mL air suling, laruran NaCl ini diberikan pada tikus setiap harinya selama 14 hari secara oral (Tian, *et al*., 2005).

Setelah 14 hari tikus yang telah diberikan NaCl ini di ukur tekanan darahnya, sebelumnya peneliti sudah melakukan uji pendahuluan untuk memastikan kembali apakah pemberian NaCl 8% bisa menaikkan tekanan darah tikus normal. Pemeriksaan tekanan darah dilakukan secara non-invasif atau yang tidak menimbulkan resiko dan rasa sakit dengan menggunakan alat CODA® (*Kent scientific*). Metode ini dipilih karena dapat digunakan untuk berulang kali pengukuran tanpa membunuh hewan percobaan dalam waktu yang berbeda, akan tetapi pengujian tekanan darah menggunakan alat ini hasilnya kurang sensitif dibandingkan dengan metoda invasif karena tikus yang di uji dapat berubah-ubah tekanan darahnya. Adanya perubahan tekanan darah ini dapat disebabkan oleh pergerakan tikus yang mengalami stres pada saat pengujian berlangsung. Agar tikus tidak mengalami stres pada saat pengujian maka pengujian dilakukan pada saat tikus tenang dan tikus ditempatkan pada alat sekitar 10 menit supaya tikus beradaptasi dengan dengan alat tersebut (Fritz M & Rinaldi G, 2008).

Pengukuran tekanan darah dilakukan pada hari ke 14 yang sebelumnya telah diinduksi dengan NaCl 2% dan prednison, kelompok kontrol positif dan kelompok hipertensi pada hari ke 14 sudah dilakukan pengujian tekanan darahnya, sedangkan untuk kelompok hipertensi-disfungsi ginjal masih diberikan perlakuan dimana kelompok ini sejak dari hari pertama sudah diunduksi dengan NaCl 2% dan prednison dan untuk menaikkan kadar kreatinin nya diberikan asam mefenamat.

Kadar kreatinin serum total diukur dengan menggunakan alat fotometer klinik spektrofotometri UV 5010 5+, dan setelah di uji dinyatkan kadar serum kreatinin nya meningkat, setelah itu hewan kelompok hipertensi-disfungsi ginjal ini dilakukan pengujian tekanan darah, dimana perlakuannya sama seperti kelompok hipertensi dan kontrol positif masing-masing kelompok diberikan propanolol sesuai dosis dan kemudian dilakukan pengecekan tekanan darah pada jam ke 0, 1, 2 dan 3.

Pada 3 kelompok perlakuan dilakukan pengukuran tekanan darah, data yang diamati adalah parameter tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, tekanan arteri rata-rata dan laju jantung pada kondisi tikus hipertensi dan hipertensi-disfungsi ginjal. Dari pengukuran tekanan darah dan laju jantung pada saat setelah diinduksi NaCl 2% dan prednison ini hasilnya menunjukkan bahwa tekanan darah dan laju jantung yang tertinggi adalah kelompok hipertensi-disfungsi ginjal. Pada penelitian ada 2 kondisi yang berbeda, perbedaan kondisi hewan percobaan ini bertujuan untuk melihat bagaimana pengaruh hipertensi dan hipertensi-disfungsi ginjal terhadap penurunan tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, tekanan arteri rata-rata dan laju jantung. Hasil percobaan data nya dianalisis secara statistik menggunakan metoda anova dua arah dilanjutkan dengan uji duncan.

Pada penelitian ini digunakan tikus sehat yang sudah di hipertensikan sebanyak 15 ekor tanpa diberikan obat sebagai kelompok kontrol positif, 15 ekor sebagai kelompok hipertensi dan 15 ekor sebagai kelompok hipertensi-disfungsi ginjal, untuk melihat pengaruh pemberian propanolol terhadap tekanan darah sistol, diastol, areti rata-rata dan laju jantung

**1. Tekanan Darah Sistol**

**a. Tekanan Darah Sistol Dalam Kondisi Hipertensi**

Data yang diperoleh dari tekanan darah sistol dalam kondisi hipertensi pada variasi dosis dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor variasi dosis adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara variasi dosis dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor variasi dosis dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap tekanan darah sistol tikus putih jantan dalam kondisi hipertensi. Demikian pula dengan interaksi antara variasi dosis dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap tekanan darah sistol dalam kondisi hipertensi pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Hasil uji duncan berdasarkan faktor variasi dosis menunjukkan semua dosis berbeda nyata dengan dosis lainnya, dimana nilai Sig. 0,000 (P<0,05), dan dosis yang paling efektif menurunkan tekanan darah sistol pada kelompok ini adalah dosis ke 3 yaitu 200 mg/kgBB, karena dosis 200 mg/kgBB menjauhi nilai tekanan darah sistol kelompok kontrol atau yang tidak diberikan obat. Hasil uji duncan berdasarkan faktor waktu atau lama pemberian obat menunjukkan semua jam berbeda nyata dengan jam lainnya dimana nilai Sig. 0,000 (P<0,05). Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan tekanan darah sistolnya melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol atau dosis 0 sebagai kontrol. Pada penelitian ini semakin besar dosis yang diberikan maka semakin besar pula persentase penurunan tekanan darah sistolnya. Penurunan tekanan darah sistol pada kelompok tikus hipertensi ini yang paling besar pada dosis 200 mg/kgBB dan pada jam ke 3 sesuai hasil persentase penurunan yang didapatkan.

**b. Tekanan Darah Sistol Dalam Kondisi Hipertensi-Disfungsi Ginjal**

Data yang diperoleh dari tekanan darah sistol dalam kondisi hipertensi-disfungsi ginjal pada variasi dosis dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor variasi dosis adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara variasi dosis dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor variasi dosis dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan darah sistol tikus putih jantan dalam kondisi hipertensi-disfungsi ginjal. Demikian pula dengan interaksi antara variasi dosis dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan darah sistol dalam kondisi hipertensi-disfungsi ginjal pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Hasil uji duncan berdasarkan faktor variasi dosis menunjukkan bahwa dosis 200 mg/kgBB tidak berbeda nyata dengan dosis 100 mg/kgBB dengan nilai Sig. 0,89 (P>0,05), ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang nyata ini disebabkan oleh faktor fisiologis dari hewan percobaan, karena tekanan darah sistol setiap hewan percobaan berbeda-beda. Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan tekanan darah sistolnya melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol atau dosis 0 sebagai kontrol. Penurunan tekanan darah sistol pada kelompok tikus hipertensi- disfungsi ginjal ini yang paling besar pada dosis 200 mg/kgBB dan pada jam ke 3 adalah penurunan tekanan darah sistol yang paling besar, sesuai hasil persentase penurunan yang didapatkan. Dan penurunan tekanan darah sistol pada kelompok ini tidak sebesar penurunan pada kelompok hewan hipertensi, ini di akibatkan karna kerusakan pada organ ginjal merupakan salah satu faktor menjadikan hipertensi yang berlebihan

**2. Tekanan Darah Diastol**

**a. Tekanan Darah Diastol Dalam Kondisi Hipertensi**

Data yang diperoleh dari tekanan darah diastol dalam kondisi hipertensi pada variasi dosis dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor variasi dosis adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara variasi dosis dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor variasi dosis dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan darah diastol tikus putih jantan dalam kondisi hipertensi. Demikian pula dengan interaksi antara variasi dosis dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan darah diastol dalam kondisi hipertensi pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan, pada penelitian ini semakin basar dosis yang diberikan maka semakin besar pula persentase penurunan tekanan darah diastolnya. Penurunan tekanan darah diastol pada kelompok tikus hipertensi ini yang paling besar pada dosis 200 mg/kgBB dan pada jam ke 3, sesuai hasil persentase penurunan yang didapatkan.

**b. Tekanan Darah Diastol Dalam Kondisi Hipertensi-Disfungsi Ginjal**

Data yang diperoleh dari tekanan darah diastol dalam kondisi hipertensi-disfungsi ginjal pada variasi dosis dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor variasi dosis adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara variasi dosis dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor variasi dosis dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan darah diastol tikus putih jantan dalam kondisi hipertensi-disfungsi ginjal. Demikian pula dengan interaksi antara variasi dosis dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan darah diastol dalam kondisi hipertensi-disfungsi ginjal pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan, penurunan tekanan darah diastol pada kelompok tikus hipertensi-disfungsi ginjal ini yang paling besar pada dosis 200 mg/kgBB dan pada jam ke 3 adalah penurunan tekanan darah diastol yang paling besar, seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan. Dan penurunan tekanan darah diastol pada kelompok ini tidak sebesar penurunan pada kelompok hewan hipertensi, ini di akibatkan karna adanya kerusakan pada ginjal merupakan salah satu faktor menjadikan hipertensi yang berlebihan

**3. Tekanan Arteri Rata-rata**

**a. Tekanan Arteri Rata-rata Dalam Kondisi Hipertensi**

Data yang diperoleh dari tekanan arteri rata-rata dalam kondisi hipertensi pada variasi dosis dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor variasi dosis adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara variasi dosis dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor variasi dosis dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata tikus putih jantan dalam kondisi hipertensi. Demikian pula dengan interaksi antara variasi dosis dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata dalam kondisi hipertensi pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan, pada penelitian ini semakin basar dosis yang diberikan maka semakin besar pula persentase penurunan tekanan arteri rata-rata. Penurunan tekanan arteri rata-rata pada kelompok tikus hipertensi ini yang paling besar pada dosis 200 mg/kgBB dan pada jam ke 3, ini sesuai dengan hasil persentase penurunan tekanan darah diastol pada kelompok ini.

* 1. **Tekanan Arteri Rata-rata Dalam Kondisi Hipertensi-Disfungsi Ginjal**

Data yang diperoleh dari tekanan arteri rata-rata dalam kondisi hipertensi-disfungsi ginjal pada variasi dosis dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor variasi dosis adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara variasi dosis dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor variasi dosis dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata tikus putih jantan dalam kondisi hipertensi-disfungsi ginjal. Demikian pula dengan interaksi antara variasi dosis dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata dalam kondisi hipertensi-disfungsi ginjal pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan, penurunan tekanan darah arteri rata-rata pada kelompok tikus hipertensi-disfungsi ginjal ini yang paling besar pada dosis 200 mg/kgBB penurunan dan jam ke 3, ini bisa dilihat pada persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan. Dan penurunan tekanan arteri rata-rata pada kelompok ini tidak sebesar penurunan pada kelompok hewan hipertensi, ini di akibatkan karna adanya kerusakan ginjal merupakan salah satu faktor menjadikan hipertensi yang berlebihan.

**4. Laju Jantung**

**a. Laju Jantung Dalam Kondisi Hipertensi**

Data yang diperoleh dari laju jantung dalam kondisi hipertensi pada variasi dosis dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor variasi dosis adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara variasi dosis dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut menunjukkan bahwa faktor variasi dosis dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan laju jantung tikus putih jantan dalam kondisi hipertensi. Demikian pula dengan interaksi antara variasi dosis dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan laju jantung dalam kondisi hipertensi pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan, semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan laju jantung melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol atau dosis 0 sebagai kontrol negatif. Pada penelitian ini semakin basar dosis yang diberikan maka semakin besar pula persentase penurunan laju jantung. Penurunan tekanan laju jantung pada kelompok tikus hipertensi ini yang paling besar pada dosis 200 mg/kgBB dan pada jam ke 3, ini sesuai dengan hasil persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan. Penurunan laju jantung ini karna adanya efek dari pemberian obat golongan β-blocker jangka pendek dapat menurunkan laju jantung sehingga resistensi perifer meningkat untuk mempertahankan tekanan darah sebagaia akibat blokade reseptor β2 (Brunton, *et al*., 2008).

**b. Laju Jantung Dalam Kondisi Hipertensi-Disfngsi Ginjal**

Data yang diperoleh dari laju jantung dalam kondisi hipertensi-disfungsi ginjal pada variasi dosis dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor variasi dosis adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara variasi dosis dan waktu adalah Sig. 0,017 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor variasi dosis dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan laju jantung tikus putih jantan dalam kondisi hipertensi-disfungsi ginjal. Demikian pula dengan interaksi antara variasi dosis dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan laju jantung dalam kondisi hipertensi-disfungsi ginjal pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan, semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan tekanan laju jantung melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol atau dosis 0 sebagai kontrol. Penurunan laju jantung pada kelompok tikus hipertensi-disfungsi ginjal ini yang paling besar pada dosis 200 mg/kgBB penurunan dan jam ke 3, ini sesuai dengan hasil persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan. Pada kelompok ini penurunan laju jantung tidak terlalu besar dibandingkan dengan kelompok hipertensi saja, ini di akibatkan karna adanya kerusakan pada ginjal merupakan salah satu faktor menjadikan hipertensi yang berlebihan. Dan penurunan laju jantung ini karna adanya efek dari pemberian β-blocker jangka pendek dapat menurunkan laju jantung sehingga resistensi perifer meningkat untuk mempertahankan tekanan darah sebagaia akibat blokade reseptor β2 (Brunton, *et al*., 2008).

Pengaruh pemberian propanolol terhadap tekanan darah sistol, diastol, arteri rata-rata dan laju jantung pada dosis 50 mg/kgBB, 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB:

**1. Tekanan Darah Sistol**

Data yang diperoleh dari tekanan darah sistol dosis 50 mg/kgBB pada kolompok penyakit dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor kolompok penyakit adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara faktor kolompok dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor kolompok penyakit dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan darah sistol tikus putih jantan pada dosis 50 mg/kgBB. Demikian pula dengan interaksi antara kolompok penyakit dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan darah sistol dosis 50 mg/kgBB pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Hasil uji duncan berdasarkan faktor kolompok menyatakan bahwa masing-masing kelompok menunjukkan perbedaan yang nyata dengan nilai Sig. 0,000 (P<0,05). Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan tekanan darah sistolnya melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol sebagai kontrol. Penurunan tekanan darah sistol yang paling besar pada kelompok hewan hipertensi dan pada jam ke 3, ini sesuai dengan hasil persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan.

Data yang diperoleh dari tekanan darah sistol dosis 100 mg/kgBB pada kolompok penyakit dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor kolompok penyakit adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara faktor kolompok dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor kolompok penyakit dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan darah sistol tikus putih jantan pada dosis 100 mg/kgBB. Demikian pula dengan interaksi antara kolompok penyakit dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan darah sistol dosis 100 mg/kgBB pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Hasil uji duncan berdasarkan faktor kolompok menyatakan bahwa masing-masing kelompok menunjukkan perbedaan yang nyata dengan nilai Sig. 0,000 (P<0,05). Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan tekanan darah sistolnya melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol sebagai kontrol. Penurunan tekanan darah sistol yang paling besar pada kelompok hewan hipertensi dan pada jam ke 3. Ini sesuai dengan hasil persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan.

Data yang diperoleh dari tekanan darah sistol dosis 200 mg/kgBB pada kolompok penyakit dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor kolompok penyakit adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara faktor kolompok dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor kolompok penyakit dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan darah sistol tikus putih jantan pada dosis 200 mg/kgBB. Demikian pula dengan interaksi antara kolompok penyakit dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan darah sistol dosis 200 mg/kgBB pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan tekanan darah sistolnya melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol sebagai kontrol. Penurunan tekanan darah sistol pada kelompok dosis 200 mg/kgBB ini yang paling besar pada kelompok hewan hipertensi dan pada jam ke 3. Ini sesuai dengan hasil persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan.

**2. Tekanan Darah Diastol**

Data yang diperoleh dari tekanan darah diastol dosis 50 mg/kgBB pada kolompok penyakit dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor kolompok penyakit adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara faktor kolompok dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor kolompok penyakit dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan darah diastol tikus putih jantan pada dosis 50 mg/kgBB. Demikian pula dengan interaksi antara kolompok penyakit dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan darah diastol dosis 50 mg/kgBB pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan tekanan darah diastolnya melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol sebagai kontrol. Penurunan tekanan darah diastol pada kelompok dosis 50 mg/kgBB ini yang paling besar pada kelompok hewan hipertensi dan pada jam ke 3.

Data yang diperoleh dari tekanan darah diastol dosis 100 mg/kgBB pada kolompok penyakit dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor kolompok penyakit adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara faktor kolompok dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor kolompok penyakit dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan darah diastol tikus putih jantan pada dosis 100 mg/kgBB. Demikian pula dengan interaksi antara kolompok penyakit dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan darah diastol dosis 100 mg/kgBB pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan tekanan darah diastolnya melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol sebagai kontrol. Penurunan tekanan darah diastol pada kelompok dosis 100 mg/kgBB ini yang paling besar pada kelompok hewan hipertensi dan pada jam ke 3, ini sesuai dengan hasil persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan.

Data yang diperoleh dari tekanan darah diastol dosis 200 mg/kgBB pada kolompok penyakit dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor kolompok penyakit adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara faktor kolompok dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor kolompok penyakit dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan darah diastol tikus putih jantan pada dosis 200 mg/kgBB. Demikian pula dengan interaksi antara kolompok penyakit dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan darah diastol dosis 200 mg/kgBB pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan tekanan darah diastolnya melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol sebagai kontrol. Penurunan tekanan darah diastol pada kelompok dosis 200 mg/kgBB ini yang paling besar pada kelompok hewan hipertensi dan pada jam ke 3, ini sesuai dengan hasil persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan.

**3. Tekanan Arteri Rata-rata**

Data yang diperoleh dari tekanan arteri rata-rata dosis 50 mg/kgBB pada kolompok penyakit dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor kolompok penyakit adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara faktor kolompok dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor kolompok penyakit dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata tikus putih jantan pada dosis 50 mg/kgBB. Demikian pula dengan interaksi antara kolompok penyakit dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata dosis 50 mg/kgBB pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan tekanan arteri rata-rata melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol sebagai kontrol. Penurunan tekanan arteri rata-rata pada kelompok dosis 50 mg/kgBB ini yang paling besar pada kelompok hewan hipertensi dan pada jam ke 3, ini sesuai dengan hasil persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan.

Data yang diperoleh dari tekanan arteri rata-rata dosis 100 mg/kgBB pada kolompok penyakit dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor kolompok penyakit adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara faktor kolompok dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor kolompok penyakit dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata tikus putih jantan pada dosis 100 mg/kgBB. Demikian pula dengan interaksi antara kolompok penyakit dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan arteri rata-rata dosis 100 mg/kgBB pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan tekanan arteri rata-rata melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol sebagai kontrol. Penurunan tekanan arteri rata-rata pada kelompok dosis 100 mg/kgBB ini yang paling besar pada kelompok hewan hipertensi dan pada jam ke 3, ini sesuai dengan hasil persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan.

Data yang diperoleh dari tekanan arteri rata-rata dosis 200 mg/kgBB pada kolompok penyakit dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor kolompok penyakit adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara faktor kolompok dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor kolompok penyakit dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan tekanan arteri rata-rata tikus putih jantan pada dosis 200 mg/kgBB. Demikian pula dengan interaksi antara kolompok penyakit dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan arteri rata-rata dosis 200 mg/kgBB pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan tekanan arteri rata-rata melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol sebagai kontrol. Penurunan tekanan arteri rata-rata pada kelompok dosis 200 mg/kgBB ini yang paling besar pada kelompok hewan hipertensi dan pada jam ke 3, ini sesuai dengan hasil persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan.

**4. Laju Jantung**

Data yang diperoleh dari laju jantung dosis 50 mg/kgBB pada kolompok penyakit dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor kolompok penyakit adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara faktor kolompok dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut menunjukkan bahwa faktor kolompok penyakit dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan laju jantung tikus putih jantan pada dosis 50 mg/kgBB. Demikian pula dengan interaksi antara kolompok penyakit dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan laju jantung dosis 50 mg/kgBB pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan laju jantung melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol sebagai kontrol. Penurunan laju jantung pada kelompok dosis 50 mg/kgBB ini yang paling besar pada kelompok hewan hipertensi dan pada jam ke 3, ini sesuai dengan hasil persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan.

Data yang diperoleh dari laju jantung dosis 100 mg/kgBB pada kolompok penyakit dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor kolompok penyakit adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara faktor kolompok dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut menunjukkan bahwa faktor kolompok penyakit dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan laju jantung tikus putih jantan pada dosis 100 mg/kgBB. Demikian pula dengan interaksi antara kolompok penyakit dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan laju jantung dosis 100 mg/kgBB pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan laju jantung melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol sebagai kontrol. Penurunan laju jantung pada kelompok dosis 100 mg/kgBB ini yang paling besar pada kelompok hewan hipertensi dan pada jam ke 3, ini sesuai dengan hasil persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan.

Data yang diperoleh dari laju jantung dosis 200 mg/kgBB pada kolompok penyakit dianalisis dengan menggunakan uji anova dua arah diperoleh nilai signifikasi untuk faktor kolompok penyakit adalah Sig. 0,000 (P<0,05), faktor waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05) serta interaksi antara faktor kolompok dan waktu adalah Sig. 0,000 (P<0,05). Dari hasil Sig. Tersebut manunjukkan bahwa faktor kolompok penyakit dan waktu mempunyai pengaruh yang nyata terhadap penurunan laju jantung tikus putih jantan pada dosis 200 mg/kgBB. Demikian pula dengan interaksi antara kolompok penyakit dan waktu, terjadi pengaruh yang nyata terhadap penurunan laju jantung dosis 200 mg/kgBB pada tikus putih jantan. Kemudian dilanjutkan dengan uji lanjutan Duncan. Semua kelompok yang diberikan propanolol penurunan laju jantung melebihi dari kelompok yang tidak diberikan propanolol sebagai kontrol. Penurunan laju jantung pada kelompok dosis 200 mg/kgBB ini yang paling besar pada kelompok hewan hipertensi dan pada jam ke 3, ini sesuai dengan hasil persentase penurunannya seperti hasil persentase penurunan yang didapatkan.

Penurunan laju jantung ini menunjukan bahwa adanya efek dari pemberian β-blocker jangka pendek dapat menurunkan laju jantung sehingga resistensi perifer meningkat untuk mempertahankan tekanan darah sebagai akibat blokade reseptor β2 (Brunton, *et al*., 2008).

Pada penelitian ini dapat dilihat bahwa penurunan tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, tekanan arteri rata-rata dan laju jantung yang paling efektif adalah pada pemberian dosis 200 mg/kgBB, ini juga membuktikan menurut menurut Parker et al, 2008. Dimulai dengan pemberian dosis rendah 1,25 mg per hari dan kemudian meningkat sampai dosis target tercapai yaitu 10 mg. Hal tersebut dilakukan dengan memblokir reseptor beta-adrenergik, akibatnya jantung berdetak lebih lambat sehingga tekanan darah dalam pembuluh darah berkurang dan jantung akan lebih mudah untuk memompa darah ke seluruh tubuh (Allen, 2012). Dengan adanya komplikasi penyakit pada hewan percobaan ini mengakibatkan adanya perbedaan penurunan tekanan darah dan laju jantung,

**BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN**

1. **Kesimpulan**

Dari penelitian yang telah dilakukan tentang efek propanolol terhadap penurunan tekanan darah sistol, diastol, arteri rata-rata dan denyut jantung pada kelompok tikus putih jantan hipertensi dan hipertensi-disfungsi ginjal, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Pemberian propanolol mempengaruhi:
2. Tekanan darah sistol pada tikus putih jantan yang hipertensi dan hipertensi-disfungsi ginjal, dan penurunan tekanan darah sistol memiliki perbedaan dengan adanya komplikasi penyakit.
3. Tekanan darah diastol pada tikus putih jantan yang hipertensi dan hipertensi-disfungsi ginjal, dan penurunan tekanan darah sistol memiliki perbedaan dengan adanya komplikasi penyakit.
4. Tekanan arter rata-rata pada tikus putih jantan yang hipertensi dan hipertensi-disfungsi ginjal, dan penurunan tekanan darah sistol memiliki perbedaan dengan adanya komplikasi penyakit.
5. Laju jantung pada tikus putih jantan yang hipertensi dan hipertensi-disfungsi ginjal, dan penurunan tekanan darah sistol memiliki perbedaan dengan adanya komplikasi penyakit.

2. Dengan meningkatnya pemberian dosis dan lama pemberian obat maka:

1. Penurunan tekanan darah sistol juga semakin meningkat sehingga dosis 200 mg/kgBB dan jam ke 3 adalah dosis dan waktu yang paling efektif untuk penurunan tekanan darah sistol pada penelitian ini.
2. Penurunan tekanan darah diastol juga semakin meningkat sehingga dosis 200 mg/kgBB dan jam ke 3 adalah dosis dan waktu yang paling efektif untuk penurunan tekanan darah sistol pada penelitian ini.
3. Penurunan tekanan arteri rata-rata juga semakin meningkat sehingga dosis 200 mg/kgBB dan jam ke 3 adalah dosis dan waktu yang paling efektif untuk penurunan tekanan darah sistol pada penelitian ini.
4. Penurunan laju jantung juga semakin meningkat sehingga dosis 200 mg/kgBB dan jam ke 3 adalah dosis dan waktu yang paling efektif untuk penurunan tekanan darah sistol pada penelitian ini.

3. Pemberian propanolol pada penderita hipertensi dan hipertensi-disfungsi ginjal dosis nya berbeda-beda. Perlu adanya peningkatan dosis propanolol pada penderita hipertensi yang memiliki komplikasi penyakit disfungsi ginjal.

**B. Saran**

1.Diharapkan pada peneliti selanjutnya untuk melakukan penelitian menentukan dosis yang pas untuk penderita hipetensi-disfungsi ginjal.

2. Disarankan untuk meneliti penelitian tentang hipertensi dengan komplikasi penyakit yang lain, seperti hipertensi-diabetes melitus.

# JADWAL PENELITIAN

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **No.** | **Jenis Kegiatan** | **Bulan ke-** |
| **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** |
| 1 | Persiapan |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Pelaksanaan Penelitian |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Pengolahan Data |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 | Penyusunan laporan penelitian |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 5 | Persiapan Seminar Hasil |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 6 | Penyusunan artikel ilmiah |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 7 | Publikasi jurnal |  |  |  |  |  |  |  |  |

# DAFTAR PUSTAKA

Androgue, H.J., Wesson D.E. (1995). *Renal failure*. Blackwell Science Inc. U.S.A.

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.

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.

Chamienia, A.L., and Johns, E.J. (1996). The cardiovascular and renal functional responses to 5HT1A receptor agonist, flesinoxan in two rats models of hypertension. *Br. J. Pharmacol*. **118**: 1891-1898.

Christiansen, J.S. (1990). Natural history of hypertension and kidney disease in diabetes, *J. Hypertens*., **8** (1 Suppl.), S37-9, discussion S39-40 .

Depkes RI, 2001, Survei Kesehatan Rumah Tangga 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

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, 9th ed. The MvGraw-Hill Co. Inc : New York. 1996.

Guyton, A.C. (1987). *Human Physiology and Mechanisms of Disease*, 4th ed 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.

Kopp, U.C., and DiBona, G.F. (1992). *The neural control of renal function. In: The kidney: Physiology and Pathophysiology*, edited by D.W. Seldin and G. Giebeisch. New York: Raven.

Kowalski, R., 2010, Terapi Hipertensi. Terjemahan: Rani S. Bandung: Qanita Zulkeflie, NASB 2011

Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Pathologic basic of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsavier Saunders, pp 270-5.

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.

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

Susalit, 2001, Buku Ajar Penyakit Dalam, Jakarta :Balai Penerbit FKUI.

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

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\_factors.p df.

**Lampiran 1. Data Hasil Perhitungan statistik Pengujian Tekanan Darah Dan Laju Jantung Pada Kondisi Hipertensi Dan Hipertensi-Disfungsi Ginjal**

TEKANAN DARAH SISTOL (HIPERTENSI)

**Tabel 10.** Hasil uji normalitas dari faktor dosis terhadap tekanan darah sistol

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dosis Perlakuan | Kolmogorov-Smirnova |
|  | Statistic | df | Sig. |
| Penurunan Rata-Rata Tekanan Darah Sistol pada Kelompok Hewan Hipertensi | Dosis 0  | ,162 | 20 | ,093 |
| Dosis 1 | ,108 | 20 | ,200\* |
| Dosis 2 | ,185 | 20 | ,071 |
| Dosis 3 | ,182 | 20 | ,080 |

**Tabel 11.** Hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap tekanan darah sistol

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Source | Type III Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
| Corrected Model | 3566,049a | 15 | 237,737 | 46,838 | ,000 |
| Intercept | 1730925,703 | 1 | 1730925,703 | 341024,208 | ,000 |
| Dosis | 1591,539 | 3 | 530,513 | 104,521 | ,000 |
| Waktu | 1164,612 | 3 | 388,204 | 76,483 | ,000 |
| Dosis \* Waktu | 809,898 | 9 | 89,989 | 17,729 | ,000 |
| Error | 324,843 | 64 | 5,076 |  |  |
| Total | 1734816,595 | 80 |  |  |  |
| Corrected Total | 3890,892 | 79 |  |  |  |

**Tabel 12.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor variasi dosis terhadap tekanan darah sistol

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dosis Perlakuan | N | Subset |
| 1 | 2 | 3 |
| Dosis 3 | 20 | 141,2245 |  |  |
| Dosis 2 | 20 |  | 144,3295 |  |
| Dosis 0  | 20 |  |  | 151,0795 |
| Dosis 1 | 20 |  |  | 151,7415 |
| Sig. |  | 1,000 | 1,000 | ,356 |

**Lampiran 1. Lanjutan**

**Tabel 13.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor lama pemberian terhadap tekanan darah sistol

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Variasi Waktu | N | Subset |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Jam ke-3 | 20 | 142,1310 |  |  |  |
| Jam ke-2 | 20 |  | 144,7865 |  |  |
| Jam ke-1 | 20 |  |  | 149,7665 |  |
| Jam ke-0 | 20 |  |  |  | 151,6910 |
| Sig. |  | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

TEKANAN DARAH SISTOL (HIPERTENSI-DISFUNGSI GINJAL)

**Tabel 14.** Hasil uji normalitas dari faktor dosis terhadap tekanan darah sistol

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dosis Perlakuan | Kolmogorov-Smirnova |
|  | Statistic | df | Sig. |
| Penurunan Rata-Rata Tekanan Darah Sistol pada Kelompok Hewan Hipertensi-Disfungsi Ginjal | Dosis 0 mg | ,151 | 20 | ,200\* |
| Dosis 5 mg | ,144 | 20 | ,200\* |
| Dosis 10 mg | ,108 | 20 | ,200\* |
| Dosis 20 mg | ,158 | 20 | ,200\* |

**Tabel 15.** Hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap tekanan darah sistol

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Source | Type III Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
| Corrected Model | 997,628a | 15 | 66,509 | 8,915 | ,000 |
| Intercept | 1863725,247 | 1 | 1863725,247 | 249816,271 | ,000 |
| Dosis | 372,092 | 3 | 124,031 | 16,625 | ,000 |
| Waktu | 123,082 | 3 | 41,027 | 5,499 | ,002 |
| Dosis \* Waktu | 502,455 | 9 | 55,828 | 7,483 | ,000 |
| Error | 477,465 | 64 | 7,460 |  |  |
| Total | 1865200,339 | 80 |  |  |  |
| Corrected Total | 1475,093 | 79 |  |  |  |

**Lampiran 1. Lanjutan**

**Tabel 16.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor variasi dosis terhadap tekanan darah sistol

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dosis Perlakuan | N | Subset |
| 1 | 2 | 3 |
| Dosis 3 | 20 | 150,2485 |  |  |
| Dosis 2 | 20 | 151,7415 | 151,7415 |  |
| Dosis 1 | 20 |  | 152,4295 |  |
| Dosis 0  | 20 |  |  | 156,1090 |
| Sig. |  | ,089 | ,429 | 1,000 |

**Tabel 17.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor lama pemberian terhadap tekanan darah sistol

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Variasi Waktu | N | Subset |
| 1 | 2 |
| Jam ke-3 | 20 | 150,8040 |  |
| Jam ke-2 | 20 | 152,1830 | 152,1830 |
| Jam ke-0 | 20 |  | 153,6775 |
| Jam ke-1 | 20 |  | 153,8640 |
| Sig. |  | ,115 | ,070 |

TEKANAN DARAH DIASTOL (HIPERTENSI)

**Tabel 18.** Hasil uji normalitas dari faktor dosis terhadap tekanan darah diastol

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dosis Perlakuan | Kolmogorov-Smirnova |
|  | Statistic | df | Sig. |
| Penurunan Rata-Rata Tekanan Darah Diastol pada Kelompok Hewan Hipertensi | Dosis 0  | ,127 | 20 | ,200\* |
| Dosis 1 | ,171 | 20 | ,124 |
| Dosis 2 | ,140 | 20 | , 200\* |
| Dosis 3 | ,174 | 20 | ,122 |

**Lampiran 1. Lanjutan**

**Tabel 19.** Hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap tekanan darah diastol

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Source | Type III Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
| Corrected Model | 7249,145a | 15 | 483,276 | 685,060 | ,000 |
| Intercept | 525631,949 | 1 | 525631,949 | 745100,316 | ,000 |
| Dosis | 4259,058 | 3 | 1419,686 | 2012,451 | ,000 |
| Waktu | 926,894 | 3 | 308,965 | 437,967 | ,000 |
| Dosis \* Waktu | 2063,192 | 9 | 229,244 | 324,960 | ,000 |
| Error | 45,149 | 64 | ,705 |  |  |
| Total | 532926,243 | 80 |  |  |  |
| Corrected Total | 7294,294 | 79 |  |  |  |

**Tabel 20.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor variasi dosis terhadap tekanan darah diastol

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dosis Perlakuan | N | Subset |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Dosis 3 | 20 | 73,6495 |  |  |  |
| Dosis 2 | 20 |  | 77,1820 |  |  |
| Dosis 1 | 20 |  |  | 80,4005 |  |
| Dosis 0  | 20 |  |  |  | 93,0000 |
| Sig. |  | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

**Tabel 21.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor lama pemberian terhadap tekanan darah diastol

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Variasi Waktu | N | Subset |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Jam ke-3 | 20 | 78,2005 |  |  |  |
| Jam ke-2 | 20 |  | 79,1825 |  |  |
| Jam ke-1 | 20 |  |  | 79,9995 |  |
| Jam ke-0 | 20 |  |  |  | 86,8495 |
| Sig. |  | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

**Lampiran 1. Lanjutan**

TEKANAN DARAH DIASTOL (HIPERTENSI-DISFUNGSI GINJAL)

**Tabel 22.** Hasil uji normalitas dari faktor dosis terhadap tekanan darah diastol

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dosis Perlakuan | Kolmogorov-Smirnova |
|  | Statistic | df | Sig. |
| Penurunan Rata-Rata Tekanan Darah Diastol pada Kelompok Hewan Hipertensi-Disfungsi Ginjal | Dosis 0  | ,152 | 20 | ,200\* |
| Dosis 1 | ,155 | 20 | ,200\* |
| Dosis 2 | ,153 | 20 | ,200\* |
| Dosis 3 | ,157 | 20 | ,200\* |

**Tabel 23.** Hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap tekanan darah diastol

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Source | Type III Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
| Corrected Model | 2924,386a | 15 | 194,959 | 327,098 | ,000 |
| Intercept | 925325,784 | 1 | 925325,784 | 1552493,291 | ,000 |
| Dosis | 1315,564 | 3 | 438,521 | 735,742 | ,000 |
| Waktu | 600,678 | 3 | 200,226 | 335,935 | ,000 |
| Dosis \* Waktu | 1008,145 | 9 | 112,016 | 187,938 | ,000 |
| Error | 38,146 | 64 | ,596 |  |  |
| Total | 928288,316 | 80 |  |  |  |
| Corrected Total | 2962,532 | 79 |  |  |  |

**Lampiran 1. Lanjutan**

**Tabel 24.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor variasi dosis terhadap tekanan darah diastol

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dosis Perlakuan | N | Subset |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Dosis 3 | 20 | 103,5175 |  |  |  |
| Dosis 2 | 20 |  | 105,5330 |  |  |
| Dosis 1 | 20 |  |  | 106,8830 |  |
| Dosis 0  | 20 |  |  |  | 114,2585 |
| Sig. |  | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

**Tabel 25.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor lama pemberian terhadap tekanan darah diastol

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Variasi Waktu | N | Subset |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Jam ke-3 | 20 | 104,2085 |  |  |  |
| Jam ke-2 | 20 |  | 106,4160 |  |  |
| Jam ke-1 | 20 |  |  | 107,8340 |  |
| Jam ke-0 | 20 |  |  |  | 111,7335 |
| Sig. |  | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

TEKANAN ARTERI RATA-RATA (HIPERTENSI)

**Tabel 26.** Hasil uji normalitas dari faktor dosis terhadap tekanan arteri rata-rata

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dosis Perlakuan | Kolmogorov-Smirnova |
|  | Statistic | df | Sig. |
| Penurunan Rata-Rata Tekanan Arteri pada Kelompok Hewan Hipertensi | Dosis 0  | ,153 | 20 | ,200\* |
| Dosis 1 | ,142 | 20 | ,200\* |
| Dosis 2 | ,148 | 20 | ,200\* |
| Dosis 3 | ,169 | 20 | ,138 |

**Lampiran 1. Lanjutan**

**Tabel 27.** Hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap tekanan arteri rata-rata

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Source | Type III Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
| Corrected Model | 1713,225a | 15 | 114,215 | 374,141 | ,000 |
| Intercept | 884338,848 | 1 | 884338,848 | 2896883,435 | ,000 |
| Dosis | 984,769 | 3 | 328,256 | 1075,290 | ,000 |
| Waktu | 175,409 | 3 | 58,470 | 191,532 | ,000 |
| Dosis \* Waktu | 553,048 | 9 | 61,450 | 201,295 | ,000 |
| Error | 19,537 | 64 | ,305 |  |  |
| Total | 886071,611 | 80 |  |  |  |
| Corrected Total | 1732,763 | 79 |  |  |  |

**Tabel 28.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor variasi dosis terhadap tekanan arteri rata-rata

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dosis Perlakuan | N | Subset |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Dosis 3 | 20 | 101,7000 |  |  |  |
| Dosis 2 | 20 |  | 103,1325 |  |  |
| Dosis 1 | 20 |  |  | 104,8160 |  |
| Dosis 0  | 20 |  |  |  | 110,9080 |
| Sig. |  | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

**Tabel 29.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor lama pemberian terhadap tekanan arteri rata-rata

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Variasi Waktu | N | Subset |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Jam ke-3 | 20 | 103,6160 |  |  |  |
| Jam ke-2 | 20 |  | 104,1410 |  |  |
| Jam ke-1 | 20 |  |  | 105,3330 |  |
| Jam ke-0 | 20 |  |  |  | 107,4665 |
| Sig. |  | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

**Lampiran 1. Lanjutan**

TEKANAN ARTERI RATA-RATA (HIPERTENSI-DISFUNGSI GINJAL)

**Tabel 30.** Hasil uji normalitas dari actor dosis terhadap tekanan arteri rata-rata

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dosis Perlakuan | Kolmogorov-Smirnova |
|  | Statistic | df | Sig. |
| Penurunan Rata-Rata Tekanan Arteri pada Kelompok Hewan Hipertensi-Disfungsi Ginjal | Dosis 0  | ,165 | 20 | ,159 |
| Dosis 1 | ,161 | 20 | ,183 |
| Dosis 2 | ,158 | 20 | ,200\* |
| Dosis 3 | ,145 | 20 | ,200\* |

**Tabel 31.** Hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap tekanan arteri rata-rata

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Source | Type III Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
| Corrected Model | 2908,066a | 15 | 193,871 | 855,280 | ,000 |
| Intercept | 1352650,078 | 1 | 1352650,078 | 5967338,033 | ,000 |
| Dosis | 1390,386 | 3 | 463,462 | 2044,605 | ,000 |
| Waktu | 636,421 | 3 | 212,140 | 935,877 | ,000 |
| Dosis \* Waktu | 881,259 | 9 | 97,918 | 431,973 | ,000 |
| Error | 14,507 | 64 | ,227 |  |  |
| Total | 1355572,652 | 80 |  |  |  |
| Corrected Total | 2922,574 | 79 |  |  |  |

**Lampiran 1. Lanjutan**

**Tabel 32.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor variasi dosis terhadap tekanan arteri rata-rata

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dosis Perlakuan | N | Subset |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Dosis 3 | 20 | 125,6330 |  |  |  |
| Dosis 2 | 20 |  | 127,4340 |  |  |
| Dosis 1 | 20 |  |  | 130,4500 |  |
| Dosis 0  | 20 |  |  |  | 136,6080 |
| Sig. |  | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

**Tabel 33.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor lama pemberian terhadap tekanan arteri rata-rata

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Variasi Waktu | N | Subset |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Jam ke-3 | 20 | 126,4245 |  |  |  |
| Jam ke-2 | 20 |  | 129,0335 |  |  |
| Jam ke-1 | 20 |  |  | 130,4340 |  |
| Jam ke-0 | 20 |  |  |  | 134,2330 |
| Sig. |  | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

LAJU JANTUNG (HIPERTENSI)

**Tabel 34.** Hasil uji normalitas dari faktor dosis terhadap laju jantung

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dosis Perlakuan | Kolmogorov-Smirnova |
|  | Statistic | df | Sig. |
| Penurunan Rata-Rata Laju Jantung pada Kelompok Hewan Hipertensi | Dosis 0  | ,152 | 20 | ,200\* |
| Dosis 1 | ,134 | 20 | ,200\* |
| Dosis 2 | ,142 | 20 | , 200\* |
| Dosis 3 | ,143 | 20 | , 200\* |

**Lampiran 1. Lanjutan**

**Tabel 35.** Hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap laju jantung

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Source | Type III Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
| Corrected Model | 4728,549a | 15 | 315,237 | 88,837 | ,000 |
| Intercept | 9246159,332 | 1 | 9246159,332 | 2605673,979 | ,000 |
| Dosis | 2423,076 | 3 | 807,692 | 227,617 | ,000 |
| Waktu | 1106,544 | 3 | 368,848 | 103,946 | ,000 |
| Dosis \* Waktu | 1198,929 | 9 | 133,214 | 37,541 | ,000 |
| Error | 227,102 | 64 | 3,548 |  |  |
| Total | 9251114,983 | 80 |  |  |  |
| Corrected Total | 4955,651 | 79 |  |  |  |

**Tabel 36.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor variasi dosis terhadap laju jantung

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dosis Perlakuan | N | Subset |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Dosis 3 | 20 | 335,3990 |  |  |  |
| Dosis 2 | 20 |  | 336,8495 |  |  |
| Dosis 1 | 20 |  |  | 338,2827 |  |
| Dosis 0  | 20 |  |  |  | 349,3335 |
| Sig. |  | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |

**Tabel 37.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor lama pemberian terhadap laju jantung

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Variasi Waktu | N | Subset |
| 1 | 2 | 3 |
| Jam ke-3 | 20 | 336,8992 |  |  |
| Jam ke-2 | 20 | 337,5250 |  |  |
| Jam ke-1 | 20 |  | 339,1995 |  |
| Jam ke-0 | 20 |  |  | 346,2410 |
| Sig. |  | ,297 | 1,000 | 1,000 |

**Lampiran 1. Lanjutan**

LAJU JANTUNG (HIPERTENSI-DISFUNGSI GINJAL)

**Tabel 38.** Hasil uji normalitas dari faktor dosis terhadap laju jantung

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Dosis Perlakuan | Kolmogorov-Smirnova |
|  | Statistic | df | Sig. |
| Penurunan Rata-Rata Laju Jantung pada Kelompok Hewan Hipertensi-Disgungsi Ginjal | Dosis 0  | ,137 | 20 | ,200\* |
| Dosis 1 | ,131 | 20 | ,200\* |
| Dosis 2 | ,138 | 20 | ,200\* |
| Dosis 3 | ,136 | 20 | ,200\* |

**Tabel 39**. Hasil uji statistik anova dua arah dari faktor dosis dan lama pemberian terhadap laju jantung

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Source | Type III Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
| Corrected Model | 88044,896a | 15 | 5869,660 | 25,867 | ,000 |
| Intercept | 11436277,275 | 1 | 11436277,275 | 50399,094 | ,000 |
| Dosis | 35140,661 | 3 | 11713,554 | 51,621 | ,000 |
| Waktu | 35602,461 | 3 | 11867,487 | 52,299 | ,000 |
| Dosis \* Waktu | 17301,774 | 9 | 1922,419 | 8,472 | ,000 |
| Error | 14522,518 | 64 | 226,914 |  |  |
| Total | 11538844,690 | 80 |  |  |  |
| Corrected Total | 102567,414 | 79 |  |  |  |

**Lampiran 1. Lanjutan**

**Tabel 40.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor variasi dosis terhadap laju jantung

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dosis Perlakuan | N | Subset |
| 1 | 2 |
| Dosis 3 | 20 | 362,7495 |  |
| Dosis 1 | 20 | 366,6835 |  |
| Dosis 12 | 20 | 368,7330 |  |
| Dosis 0  | 20 |  | 414,2015 |
| Sig. |  | ,242 | 1,000 |

**Tabel 41.** Hasil uji lanjutan duncan dari faktor lama pemberian terhadap laju jantung

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Variasi Waktu | N | Subset |
| 1 | 2 |
| Jam ke-3 | 20 | 363,5665 |  |
| Jam ke-2 | 20 | 366,4325 |  |
| Jam ke-1 | 20 | 367,8350 |  |
| Jam ke-0 | 20 |  | 414,5335 |
| Sig. |  | ,404 | 1,000 |